

前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt) 療法の臨床的, 内分泌学的検討

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 高井修道)

藤井 浩・北島 直登
野口 和美・穂坂 正彦
西村 隆一・高井 修道

THERAPEUTIC EFFECTS AND ENDOCRINOLOGICAL STUDIES ON ESTRAMUSTINE PHOSPHATE THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMA

Hiroshi FUJII, Naoto KITAJIMA, Kazumi NOGUCHI, Masahiko HOSAKA,
Ryuichi NISHIMURA and Shudo TAKAI

*From the Department of Urology, School of Medicine Yokohama City University
(Director: Prof. Shudo Takai)*

Evaluation of therapeutic effects and endocrinological studies of Estramustine Phosphate (Estracyt) (EMP) were made in 14 patients with prostatic carcinoma.

Seven out of 14 patients without previous antiandrogenic medication showed objective response to EMP treatment. In the other patients with relapse, one showed subjective response but 6 showed no response to EMP treatment.

Plasma LH, FSH, testosterone and 5α -dihydrotestosterone were measured by a specific radio-immunoassay in 10 patients with prostatic carcinoma before and during EMP treatment. The clinical statuses of the 10 patients were as follows: Four had received no treatment before EMP administration; namely fresh cases, the other 4 had been treated inadequately; namely false reactivated cases and the remainder were true reactivated cases.

Plasma testosterone, 5α -dihydrotestosterone and gonadotropins concentrations decreased significantly in fresh cases and false reactivated cases. The cases of true reactivation showed no change in plasma testosterone and 5α -dihydrotestosterone levels after administration of EMP.

From the results mentioned above, it was noted that no significant difference of hormonal effect was found between oral administration of 560 mg/day EMP, 200 mg/day diethylstilbesterol-diphosphate and 30 mg/day hexestrol.

はじめに

近年, 前立腺癌に対する, 抗男性ホルモン療法の心血管系に及ぼす副作用が問題となり反省期に入っているといわれるが, 本邦においては, 抗男性ホルモン療法が最も広く行なわれ, その初期治療における臨床効果は充分信頼にたつものである。しかしこの抗男性ホルモン療法に限界のあることは明らかで, ある一定の

寛解期間の後, 起こる再燃に対する治療法はいまだ有効な手段がないのが現状である。

estramustine phosphate (Estracyt) は estradiol- 17β -phosphate に nitrogen mustard を carbamate 結合させたもので, その estrogen としての作用とともにアルキル化剤としての作用を合せ持ち, ホルモン反応性の失なわれた, 前立腺癌に対しても効果が期待されている薬剤である。

1977年7月より著者らも EMP を使用する機会を得たので、その臨床効果と EMP 投与前後における血中 testosterone (T), 5 α -dihydrotestosterone (DHT), FSH, LH の変動について検討したので報告する。

対象症例と検索方法

対象は横浜市立大学泌尿器科において診断治療を行なった、未治療前立腺癌7例、再燃例11例の18症例である。未治療例7例中4例は Stage C, 3例は明らかな骨転移を認め Stage D と診断された。

再燃例11例中4例は再燃時における血中Tが高値であることが発見され、問診によりそれまでの治療薬の服用が不定期であったことが確認されたため仮性再燃例として真の再燃例とは別に検討を行なった。ほかの7例は一定期間抗男性ホルモン療法に対し反応を示しその治療が継続されながら臨床症状の悪化の見られたものである。これらの再燃までの治療薬、治療期間は Table 3, 4 のごとくである。

EMP は経口投与とし、原則として未治療例は 4 cap (560 mg)/day: 再燃例は 6 cap (840 mg)/day としたが症例により適宜増減した。投与期間は2カ月から34カ月間に及ぶが投与開始後3カ月後において効果判定を行なった。副作用その他で投与不能となったものではその時点で効果判定を行なった。

治療効果は志田ら¹⁾の提唱する前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定に基づいて判定した。

内分泌学的検討は未治療前立腺癌4例、再燃例6例の血中 T および DHT を測定し、また未治療例3例については血中 FSH, LH も測定を行ない EMP 投与前後の変動について検討した。

T および DHT の測定は穂坂ら^{2,3)}の RIA 法により、FSH, LH は2抗体法にて測定を行なった。

結 果

未治療例7例に対する EMP の治療効果は Table

1, 2 のごとく、著効1, 有効4, やや有効1と全例に有効であったが、やや有効と判定された症例6は、原発巣の若干縮小、acid phosphatase (ACP) の下降という objective response を認めながら治療開始後11カ月で肺転移、膀胱、尿管への浸潤をきたし死亡した。また3カ月時点での判定で著効とされた症例3は、治療開始後26カ月で原発巣の明らかな腫大が見られ再燃と診断された。

仮性再燃例では Table 3 のごとく、3例が有効、1例が無効という結果であった。この有効例3例中症例3, 4は全身の浮腫のためそれぞれ2カ月、5カ月で EMP 投与を中止し、元の治療薬による抗男性ホルモン療法へと戻したが、30カ月以上再燃の所見なく順調に経過した。有効例中残りの1例は ACP は下降し、腰痛、排尿困難は改善したが、ごく一時的効果にとどまり10カ月後に病死した。

再燃性前立腺癌7例では Table 4 のごとく1例に腰痛の軽減など subjective response を認めたのみで、6例は全く無効であった。副作用は Table 6 のごとくで、いずれも症状は軽く浮腫の2例を除くと投薬を中止した例はなかった。

未治療例4例の EMP 投与前後における血中 T 値の変動は Fig. 1 のごとくで、投与2～3週で急激に下降し、4週目で4例ともに 50 ng/dl 以下となった。DHT も T と同様に2～3週で下降し4週後には 50 ng/dl 以下となるが、T に比しその下降率は低い (Fig. 2)。

再燃例の血中 T 値は仮性再燃例では1～2週で急激に下降し3～4週後には未治療例と同様に 50 ng/dl 以下となる。定期的な服薬を行っていた2例の再燃例における血中 T 値にはほとんど変動が見られなかった (Fig. 3)。

血中 DTH も T と同様に仮性再燃例では1～2週で下降し、4週目には 50 ng/dl 前後となる。真の再燃例2例の DHT 値は EMP 投与によりほとんど変動しない (Fig. 4)。

Table 1. 未治療前立腺癌に対する E.M.P. の効果
(転移のない症例)

症例	年齢	stage	投与量	期間	原 発 巣		UG	自覚症状	評点	評価	経 過
					大きさ	硬さ					
1	75	C	4Tab	3M	16/25	25/25	10/10	3/15	54/75	有効	28M後生存
2	71	C	4Tab	3M	8/25	16/25	6/10	9/15	39/75	有効	24M後生存
3	71	C	4Tab	3M	25/25	25/25	10/10	15/15	75/75	著効	26M後再燃
4	84	C	4Tab	3M	25/25	25/25	6/10	14/20	70/80	著効	34M後生存

Table 2. 未治療前立腺癌に対する E.M.P. の効果
(転移のある症例)

症例	年齢	投与量	期間	転 移 巣			原 発 巣		IUP	UG	ACP	ALP	末血	自覚症状	全身状態	評 点	評 価	経 過
				肺	リンパ	骨	大きさ	硬さ										
5	64	6Tab	3 M	(-)	(-)	0/5	5/5	5/5	(-)	5/5	15/15	0/5	(-)	8/10	10/10	48/60	有効	32M後生存
6	68	6Tab	3 M	0/15	(-)	0/5	3/5	0/5	0/5	3/5	15/15	(-)	(-)	0/10	0/10	21/75	やや有効	11M後癌死
7	68	3Tab	3 M	(-)	(-)	0/5	5/5	3/5	(-)	3/5	10/15	3/5	(-)	5/10	10/10	39/60	有効	22M後生存

(-) : EMP投与前後に異常を認めなかった項目

Table 3. 仮性再燃例に対する E.M.P. の効果

症例	年齢	治 療 歴	投与量	期間	転 移 巣			原 発 巣		IUP	UG	ACP	ALP	末血	自覚症状	全身状態	評点	評 価	経 過
					肺	リンパ	骨	大きさ	硬さ										
1	64	EE ₂ 9 M	6Tab	3 M	(-)	(-)	0/5	0/5	3/5	(-)	3/5	15/15	1/5	(-)	3/5	(-)	25/45	有効	10 M後癌死
2	63	CMA 22M EE ₂ 5 M	6Tab	3 M	(-)	(-)	0/5	0/5	0/5	(-)	0/5	0/15	0/5	0/5	0/10	0/10	0/65	無効	7 M後癌死
3	77	CMA 39M	6Tab	3 M	(-)	(-)	0/5	3/5	3/5	(-)	3/5	15/15	0/5	(-)	5/5	(-)	29/45	有効	34M後老衰死
4	68	Hex. 32M	6Tab	2 M	(-)	(-)	0/5	3/5	3/5	(-)	3/5	15/15	(-)	(-)	(-)	(-)	24/35	有効	31M後生存

EE₂ : Ethinylestradiol

CMA : Chrolmadinon acetate

Hex : Hexestrol

(-) : EMP投与前後に異常を認めなかった項目

Table 4. 再燃性前立腺癌に対する E.M.P. の効果

症例	年齢	治療歴	投与量	期間	転 移 巣					原 発 巣					IUP	UG	ACP	ALP	末血	自覚症状	全身状態	評点	評 価	経 過
					肺	リンパ	骨	大きさ	硬さ															
1	67	CMA 67M	4Tab	3 M	(-)	(-)	0/5	0/5	0/5	(-)	0/5	0/15	0/5	(-)	8/10	6/10	14/60	やや有効	26M後生存					
2	73	Hex. 51M	6Tab	2 M	(-)	(-)	0/5	0/5	0/5	(-)	0/5	0/15	0/5	(-)	0/10	0/10	0/60	無効	5 M後癌死					
3	75	EE ₂ 17M	6Tab	3 M	(-)	(-)	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	(-)	(-)	(-)	0/5	0/10	0/40	無効	8 M後癌死					
4	68	EE ₂ 19M	6Tab	3 M	(-)	(-)	0/5	0/5	0/5	0/5	(*)	0/15	0/5	(-)	0/5	0/10	0/55	無効	5 M後癌死					
5	64	EE ₂ 20M	6Tab	3 M	(-)	0/10	0/5	0/5	0/5	(-)	(*)	0/15	0/5	(-)	0/10	0/10	0/65	無効	6 M後癌死					
6	72	CMA 8 M	6Tab	3 M	(-)	(-)	0/5	1/5	0/5	(-)	0/5	0/15	0/5	0/5	6/10	3/10	10/65	無効	6 M後生存					
7	79	Hex. 32M	6Tab	3 M	(-)	(-)	0/5	0/5	3/5	0/5	0/5	(-)	(-)	(-)	0/5	0/10	3/40	無効	18M後癌死					

EE₂: Ethinylestradiol

CMA: Chrolmadinon acetate

Hex: Hexestrol

(-): EMP投与前後に異常を認めなかった項目

(*): EMP投与前後いずれかで検査未施行なため評価不能な項目

Table 5. E.M.P. の治療効果

	著効	有効	やや有効	無効
未治療前立腺癌	2	4	1	0
仮性再燃例	0	3	0	1
再燃性前立腺癌	0	0	1	6

Table 6. 副作用

肝機能障害	1/18	5.5%
胃腸障害	2/18	11.1%
浮腫	3/18	16.7%
心血管障害	1/18	5.5%
乳房変化	7/7	100%

PLASMA T LEVELS IN PATIENT WITH PROSTATIC CARCINOMA
BEFORE AND DURING EMP TREATMENT
—FRESH CASES—

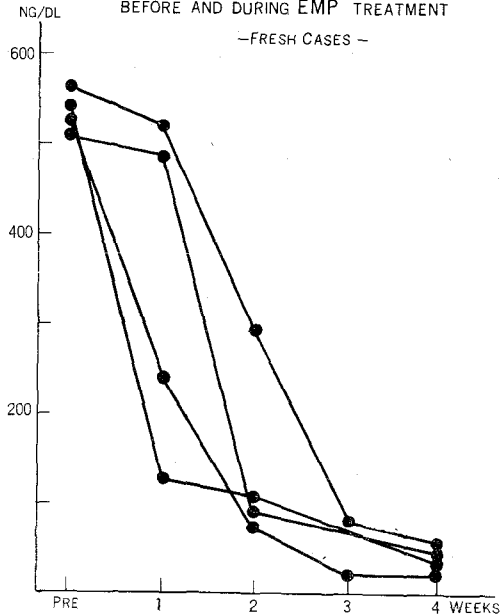


Fig. 1

PLASMA T LEVELS IN PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMA
BEFORE AND DURING EMP TREATMENT
—REACTIVATED CASES—

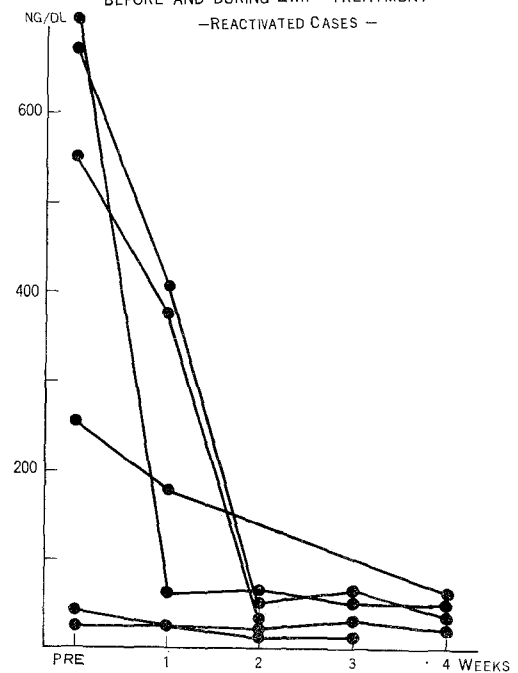


Fig. 3

PLASMA DHT LEVELS IN PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMA
BEFORE AND DURING EMP TREATMENT
—FRESH CASES—

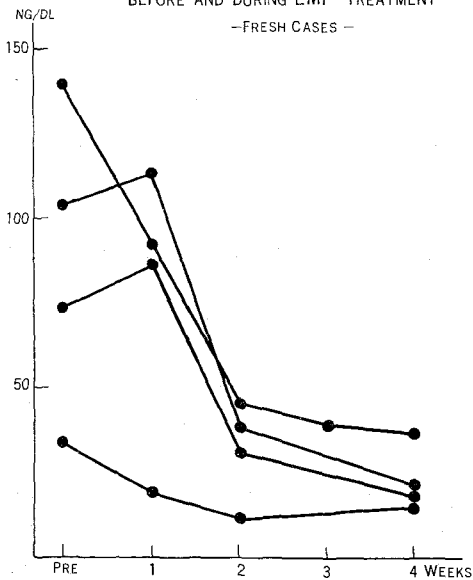


Fig. 2

PLASMA DHT LEVELS IN PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMA
BEFORE AND DURING EMP TREATMENT
—REACTIVATED CASES—

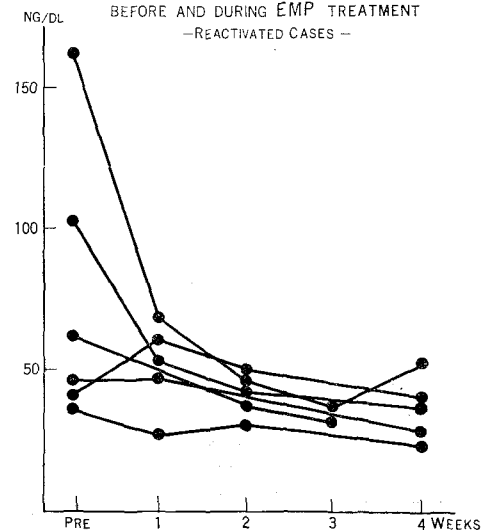


Fig. 4

未治療例3例の FSH, LH は2~4 週後より著明に下降し, 12 週後には 10 mIU/ml 以下となった (Fig. 5, 6).

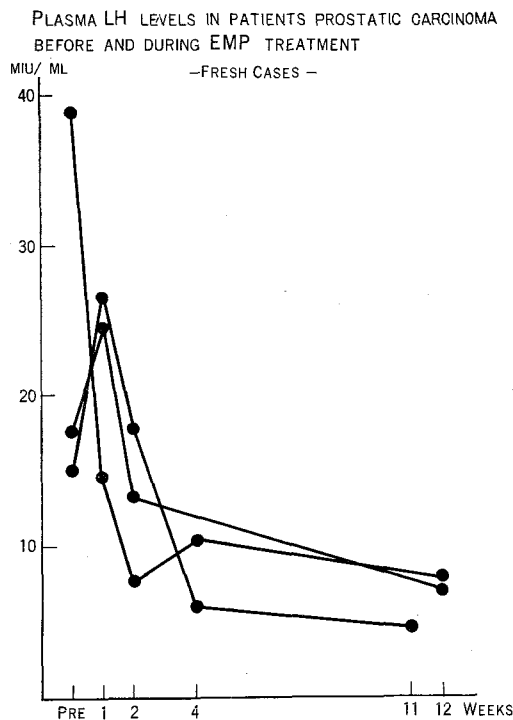


Fig. 5

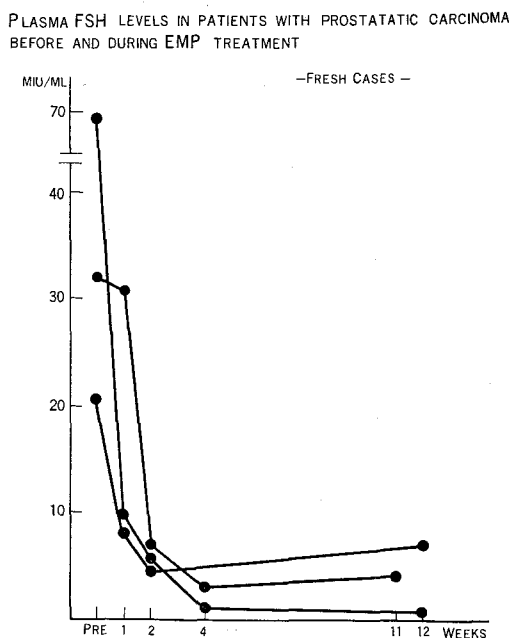


Fig. 6

考 察

未治療前立腺癌に対する EMP の臨床効果は Nilsson ら⁴⁾によれば, 95% と報告されており, 本邦における報告⁵⁻¹⁰⁾でも 68.8~100% と良好な有効率が報告されている。

今回われわれの検討でも3カ月後の判定において, やや有効の1例を除いても7例中6例, 85.7%の有効率で, 諸家の報告と一致した。しかし長期にわたる経過観察では, 従来の抗男性ホルモン療法におけると同様に, 再燃をきたした症例が2例あった。

再燃例に対する EMP の臨床効果については Von Hoff ら¹¹⁾は7人の報告者による計248症例に対する有効率を集計し, 13~44%に objective response を認めていたと報告している。本邦における報告⁵⁻¹⁰⁾では25~60%の有効率が報告されている。このように再燃例に対する有効率には報告者によりかなりの差が認められる。この理由としては効果判定の方法がそれぞれに違っていること, 本邦における報告は, それぞれ10例以下の少数例に対する検討であることなどがあげられるが, 片山ら⁵⁾の指摘するごとく, 再燃に対する考え方に差があることも大きな原因の1つと思われる。一般に前立腺癌の再燃という場合は, 従来の治療法による寛解期間の後, 臨床症状の悪化を認めたことを意味する。この従来の治療法とは除手術を含めた, 抗男性ホルモン療法を意味し, 再燃性前立腺癌とはホルモン反応性の失われた前立腺癌を意味することが多い。しかし現在抗男性ホルモン療法に用いられる薬剤も多数あり, また除手術, 放射線療法, 抗癌剤の投与などが組合された治療法も行なわれている現状では, これらを従来の治療法として一括することには無理がある。今回われわれの見出した仮性再燃例のように治療の継続が不完全なものは論外としても, たとえば gestagen 療法中に発症した再燃と, estrogen 療法中に発症した再燃とは質的に明らかな差があると思われる。したがって今回検討を行なった EMP のような, かなり強力な estrogen 作用を持つ薬剤の再燃性前立腺癌に対する効果判定をする場合, 少なくとも血中 androgen, gonadotropin の測定を行ない, 低 androgen, 低 gonadotropin 環境下において発症した再燃であることを確認する必要性を強調したい。このような考え方からわれわれの検討結果を見ると, 仮性再燃例中の有効例を再燃例に対する有効例とすることはできず, また真の再燃例中やや有効とされた1例も CMA 投与による治療が行なわれていた症例であり若干問題がある。しかし, この症例は再燃時における血

中 T, DHT, FSH, LH がいずれも低値であることが確認されており, EMP による有効例と考えている。したがって再燃例に対する EMP の有効率は7例中1例, 14.3% となるが, objective response を認めたものは1例もなかった。

副作用についてはいずれも軽度のもので、投薬を中止せざるをえなかったものは全身の浮腫による2例のみであった。また30カ月以上の長期投与例においても造血機能障害などは全く見られず、抗癌剤としては安全性の高い薬剤と思われた。

EMP の作用機序については、充分に解明されておらず不明な点も多いが、いくつかの基礎的研究¹²⁻¹⁴⁾がなされており、ヒトにおいても estrogen 作用とアルキル化剤としての cytotoxic な作用の両者により抗腫瘍効果を発現すると思われる^{15, 16)}。

末梢血中 androgen, gonadotropin の EMP 投与前後の変動については Jonsson¹⁷⁾, Fossa¹⁸⁾, 福谷⁹⁾らの報告が見られ、EMP 投与により2~4週後には T, DHT とともに 50 ng/dl 以下と下降し、FSH, LH も4~12週後には低値となったとしている。すなわち末梢血中 androgen, gonadotropin レベルより見ると EMP はかなり強力な estrogen 作用を持つと考えられ、高井¹⁹⁾らの報告による diethylstilbestrol diphosphate (DES-Dip) hexestrol (Hex) の血中 T に及ぼす影響と比較すると EMP 560 mg は DES-Dip 200 mg, Hex 30 mg に相当すると考えられる。

以上、臨床的、内分泌学的検討より考え EMP は初期治療においては、現在使用されている抗男性ホルモン剤と同等の効果が期待できる薬剤であると思われた。再燃例においては今回の検討では1例に subjective response を認めたのみであったが、多くの報告者により有効例のあることが報告されており、Von Hoff¹¹⁾も述べているように、患者の年齢層が高く広範な骨転移のため、抗癌剤の使用がためらわれることの多い再燃症例に対して試みられてよい薬剤と考えられる。

結 語

1. EMP の未治療前立腺癌7例、再燃性前立腺癌7例に対する臨床効果を検討し、有効率は未治療例は85.7% (6/7)、再燃例は14.3% (1/7) であった。

2. 仮性再燃例4例を発見した。これらは治療薬の服用が不十分であったもので血中 T, DHT, FSH, LH の測定により発見された。

3. EMP 560 mg は血中 T, DHT, FSH, LH の変動より見て、DES-Dip 200 mg, Hex 30 mg に相当する作用を持つ薬剤と思われた。

参 考 文 献

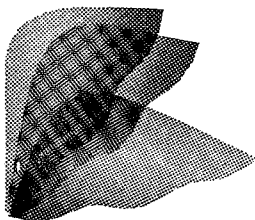
- 1) 志田圭三・松本恵一・島崎 淳・西村隆一・竹内弘幸・瀬戸輝一：前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準の提唱。西日泌尿, **40** : 869, 1978.
- 2) 穂坂正彦・今野 稔・西村隆一：血中 Testosterone の Radioimmunoassay. 横浜医学, **24** : 47, 1973.
- 3) 穂坂正彦：Plasma 5 α -Dihydrotestosterone に関する研究。日不妊会誌, **21** : 135, 1976.
- 4) Nilsson, T. and Jonsson, G.: Primary treatment of prostatic carcinoma with estramustine phosphate: Preliminary report. J. Urol., **115** : 168, 1976.
- 5) 片山 喬・島崎 淳・大塚 薫・脇坂正美：前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt) の効果。泌尿紀要, **24** : 879, 1978.
- 6) 竹内弘幸・山内昭正：Estramustine Phosphate による前立腺進行癌の治療。泌尿紀要, **25** : 731, 1979.
- 7) 吉田英機・芝木国雄・小川 肇・島田 誠・池内隆夫・今村一男：泌尿紀要, **25** : 853, 1979.
- 8) 足立望太郎・中野信吾・斎藤 泰・近藤 厚・天本太平・計屋絃信・徳永 毅・居原 健・草場泰之：前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt) の使用経験。泌尿紀要, **25** : 963, 1979.
- 9) 福谷恵子・河村 毅・東海林文夫・篠原 充・横山正夫：進行性前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt) の治療成績。癌の臨床, **25** : 1407, 1979.
- 10) 伊藤秀明・井口 厚・天野拓哉・神崎仁徳・平野遥・百瀬 俊郎・尾本 徹男・森田一喜朗・平田 耕造・角田和之・南里和成・原 孝彦・原 三信・古峰一博・大橋雅夫・平田 弘・田中史彦・藤沢保仁・松本公孝：前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt) の臨床効果。西日泌尿, **41** : 1215, 1979.
- 11) von Hoff, D. D., Rozenzweig, M., Slavik, M., and Muggia, F. M., Estramustine phosphate: A specific chemotherapeutic agent? J. Urol., **117** : 464, 1977.
- 12) Kirdani, R. Y., Mittelman, A., Murphy, G. P., Sandberg, A. A., Studies on Phenolic Steroids in Human Subjects. XIV. Fate of a Nitrogen Mustard of Estradiol-17 β J. Clin. Endocrinol. Metab., **41** : 305, 1975.

- 13) Hoisaeter, P. A.: The effect of estradiol-3N-bis-(2-chloroethyl) carbamate-17 β -phosphate (Estracyt) on the 5 α -reductase in the rat ventral prostate. *Acta Endocr.*, **80** : 188, 1975.
- 14) Yamanaka, H., Shimazaki, J., Imai, K., Sugiyama, K. and Shida, K.: Effect of estracyt on the rat prostate. *Invest. Urol.*, **14** : 400, 1977.
- 15) Forshell, G. P., Muntzing, J., Ek, A., Lindstedt, E. and Dencker, H.: The absorption, metabolism and excretion of Estracyt (NSC.89199) in patients with prostatic cancer. *Invest. Urol.*, **14** : 128, 1976.
- 16) Kadohara, N., Kirdani, R. Y., Murphy, G. P., and Sandberg, A. A.: Estramustine phosphate: Metabolic Aspects Related to its action in prostatic cancer. *J. Urol.*, **119** : 235, 1978.
- 17) Jonsson, G., Olsson, A. M., Luttrop, W., Cekan, Z., Purvis, K., and Diczfalucy, E.: Treatment of Prostatic Carcinoma with Various Types of Estrogen Derivatives. *Vitamins Hormones*, **33** : 351, 1975.
- 18) Fossa, S. D., Fossa, J. and Aakvaag, A.: Hormone changes in patients with prostatic carcinoma during treatment with Estramustine Phosphate. *J. Urol.*, **118** : 1013, 1977.
- 19) 高井修道・西村隆一・穂坂正彦・間宮紀治・公平昭男・今野 稔・河野宗浩: 前立腺癌のホルモン療法, とくに臨床所見と血漿テストステロン値, 睪丸における Androgens biosynthesis の比較検討. 癌の臨床, **19** : 451, 1973.

(1980年9月3日迅速掲載受付)

健保適用

慢性肝疾患の 肝機能異常を改善する……

健保略称
強ミノC

▶適応症 「慢性肝疾患における肝機能異常の改善」

とくに, GOT, GPT, γ -GTPの改善効果が著しい。▶用法・用量 1日1回, 40mlを静脈内に注射する。
年齢, 症状により適宜増減する。

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管

→使用上の注意などについては, 添付文書をご参照下さい。

●内服薬

グリチロン錠

包装 100錠, 1000錠, 5000錠

合資
会社

ミノファーゲン製薬本舗 [〒160] 東京都新宿区新宿 3-1-12