

前立腺癌に対する Estramustine phosphate disodium (Estracyt®) 内服療法の臨床的検討

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任：今村一男教授)

吉田英機・芝木国雄
小川肇・島田誠
池内隆夫・今村一男

CLINICAL STUDIES ON THE TREATMENT OF PROSTATIC CARCINOMA WITH ESTRAMUSTINE PHOSPHATE DISODIUM (ESTRACYT®)

Hideki YOSHIDA, Kunio SHIBAKI, Hajime OGAWA,
Makoto SHIMADA, Takao IKEUCHI and Kazuo IMAMURA
From the Department of Urology, Showa University School of Medicine
(Director: Prof. K. Imamura M. D.)

Estramustine phosphate disodium (Estracyt®) was used in the treatment of 21 patients with prostatic carcinoma in stage B, C and D. Sixteen patients were treated from the onset (primary treatment group) and 5 had previously received some other antiandrogenic therapy (secondary treatment group). The drug was given orally in a dose of 560~840 mg/day for 3 months, if tolerable. The clinical evaluation was done after 3 months' treatment. Recently it was reported that mortality from cardiovascular complications of patients with prostatic cancer was greatest among those patients treated with estrogens. Therefore we studied also about the changes of serum cholesterol and triglyceride levels in the patients undergoing treatment of Estracyt® in this report.

The results were as follows:

- 1) The remission of urination difficulties was observed in 78.6% of the primary treatment group and in 40.0% of the secondary treatment group.
- 2) The significant or moderate reduction of tumor of the prostate was shown in 85.7% of the primary group and in 80.0% of the secondary group.
- 3) Elevated levels of serum acid phosphatase (total and prostatic) was decreased significantly in the both groups.
- 4) Over-all clinical effect judged from the subjective and objective remissions was noted in 68.8% of the primary treatment group and in 40.0% of the secondary treatment group.
- 5) Serum cholesterol levels decreased moderately, on the other hand, marked elevation of serum triglyceride levels was observed in the 2nd months during the treatment with Estracyt®.
- 6) As for the general side-effects, gastrointestinal disorder was shown in 4 patients, and in one of them we had to discontinue this medication. Elevation of serum GOT and GPT levels was transiently observed in 2 cases. Leukopenia was not observed.

From these results, we considered that the clinical effect of Estracyt® for the patients with prostatic carcinoma was very evaluable. Therapeutic effect can be expected even in the patients who had no response to the previous treatment with some other antiandrogenic agents. The significant elevation of the serum triglyceride levels during the treatment suggests us to take care of cardiovascular complication during long term treatment with Estracyt®.

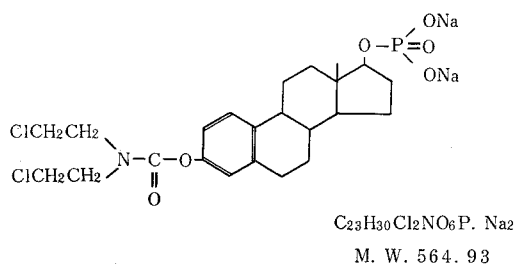
は じ め に

前立腺癌に対する治療は 1941 年 Huggins and Hodges¹⁻³⁾ により前立腺癌の男性ホルモン依存性が明らかにされて以来、主として抗男性ホルモン療法が試みられてきた。しかし最近になり副作用の問題とともに本療法の限界が問題となり⁴⁾、一方他の悪性腫瘍と同様に放射線療法や抗癌剤の投与が有用であるという意見も散見されるようになった^{5,6)}。

近年スウェーデンの Leo 社により、エストロゲンにアルキル化剤を結合させた estramustine phosphate が開発され、欧米において特に抗男性ホルモン療法に抵抗性の前立腺癌に対して有効であるとのいくつかの報告がなされている。本邦においては 1977 年 “Estracyt® (estramustine phosphate disodium) 研究会” が発足し、当教室もその一員として 1976 年 6 月より本剤による治療を試み、その臨床的効果について検討してきたので報告する。

Estramustine phosphate disodium
の特徴

本剤は Fig. 1. に示したような構造式を有する薬剤で、estradiol と nor-nitrogen mustard が carbamate link で結合したもののナトリウム塩で、そのホルモン作用および抗腫瘍作用の相乗的効果を期待して作られたものである。本剤は 1 カプセル中に estramustine phosphate として 140 mg を含有する。



一般名：Estramustine phosphate disodium

Fig. 1. Estramustine phosphate disodium の構造式

Table 1. 新 鮮 例

症 例	年 令	組 織 型	Stage	投与量(mg/日)	除率術の有無
1	69	well diff.	C	840	無
2	79	well diff.	C	840	無
3	65	well diff.	D	840	無
4	78	well diff.	D	840	有
5	69	well diff.	C	840	無
6	62	well diff.	B	560	無
7	65	well diff.	C	560	無
8	75	poor diff.	C	560	有
9	75	well diff.	B	560	無
10	68	poor diff.	C	560	無
11	69	well diff.	D	560	無
12	70	well diff.	B	560	無
13	76	well diff.	D	560	無
14	75	well diff.	C	560	無
15	75	well diff.	D	560	無
16	73	well diff.	D	560	無

Table 2. 抵抗例

症 例	年 令	組 織 型	Stage	投与量(mg/日)	既 治 療
17	76	well diff.	D	560	除率+Hexron 30 mg. 4M
18	72	well diff.	D	560	除率+Hysron 100mg. 18M
19	75	well diff.	D	560	除率+Hexron 30 mg. 12M →Hysron 80 mg. 20M
20	55	poor diff.	D	560	除率+Hexron 30 mg. 9M
21	62	well diff.	D	560	除率+Hysron 100mg. 5M →Hexron 30 mg. 17M

症例と投与方法

対象症例は55歳から79歳、平均70.6歳の21例で、全例組織学的に前立腺癌の診断が確定している症例である。このうち以前に抗男性ホルモン療法を施行していない新鮮例は16例で、一方以前に抗男性ホルモン療法を施行していたが抵抗性を認めた例は5例である。各症例の組織型、stage、1日投与量および除率術の有無などについて Table 1 および Table 2 に示した。なお新鮮例中2例は生検にては前立腺肥大症の組織像を示していたため前立腺被膜下摘除術を施行したが、摘出標本により腺癌が発見された症例である(症例6と症例9)。

これらの症例に対し本剤を1日4～6カプセル(estramustine phosphate として560mg～840mg)を2回ないし3回に分けて内服せしめた。投与期間は3カ月である。

効果判定の方法

本剤の投与による臨床的效果を判定するために以下の項目について検討した。

1 自覚症状：排尿困難、神経痛様疼痛

2 他覚的所見：前立腺の触診所見、残尿量、尿道レ線像、レ線および骨シンチによる骨転移像、血清総酸・フォスファターゼ、前立腺性酸・フォスファターゼ、およびアルカリ・フォスファターゼ

これらの項目の変化に基づいて本剤を3カ月投与した時点で効果判定を行なったが、自覚症状については完全に消失したものを「改善」、50% 近くの改善傾向

のみられたものを「やや改善」、ほとんど変化の認められなかったものを「不変」とし、さらに症状が増強した場合を「悪化」とした。また他覚的所見についても「やや改善」「不変」および「悪化」は同様であるが、「改善」については、触診所見では60% 以上の著明な縮小を認めたもの、残尿量は10ml 以下となったもの、尿道レ線像および骨転移像は正常像とほぼ同様の所見となったもの、またフォスファターゼ値は正常値の範囲内に改善したものを「改善」とした。

これらの自および他覚的症狀の変化を総合的に判定し、ほとんどすべての項目で「改善」のみられたものを「著効」、全体的に改善傾向の認められたものを「有効」、一部の項目で改善または改善傾向の認められたものを「やや有効」とし、ほとんど改善傾向が見られず一部で悪化傾向を認めたものおよび副作用にて中止したものを「無効」とした。

結 果

1. 自覚症状の変化

自覚症状のうち排尿困難に対する効果について Table 3 に示したが、新鮮例では排尿困難を訴えた14例中11例(78.6%)に改善ないし改善の傾向が見られ、抵抗例では5例中2例(40.0%)に改善が見られた。

stage D の症例における疼痛の変化については、新鮮例で5例中4例(80.0%)、抵抗例では4例中2例(50.0%)に改善ないしは改善傾向を認めた。

2. 他覚的所見の変化

前立腺の触診所見の変化は Table 4 に示したよう

Table 3. 排尿状態に対する効果

	症例数	改 善	やや改善	不 変
新 鮮 例	14	9	2	3
抵 抗 例	5	2	0	3

Table 4. 触診所見の変化

	症例数	著明縮小	やや縮小	不 変	増 大
新 鮮 例	14	6	6	2	0
抵 抗 例	5	1	3	1	0

に、新鮮例で14例中12例 (85.7%) に、また抵抗例でも5例中4例 (80.0%) に著明な縮小ないしは縮小傾向を認めた。

(異常高値例について)

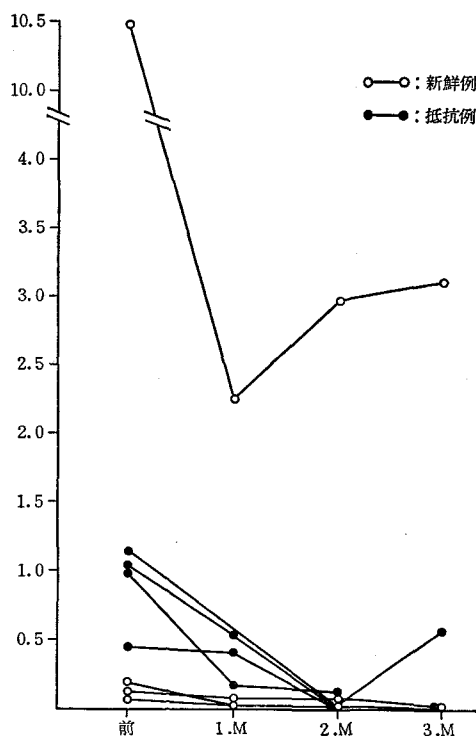


Fig. 2. 前立腺性酸・フォスファターゼ値の変動 (B-L. U) (異常高値例について)

残尿量は新鮮例で14例中10例 (71.4%) に改善ないしは改善傾向を認め、抵抗例では5例中2例 (40.0%) に改善が見られた。

尿道レ線像での変化は新鮮例では14例中10例 (71.4%) に改善ないし改善傾向を認めたのに対し、抵抗例では5例中1例 (20.0%) に改善傾向を認めたのみであり、一方骨転移像の変化は新鮮例、抵抗例ともに3カ月治療時点での改善傾向は認められなかった。

血清フォスファターゼ値の変化は、前立腺性酸・フ

(異常高値例について)

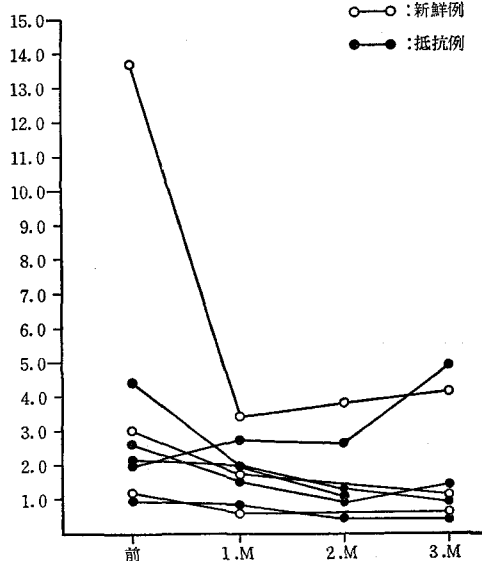
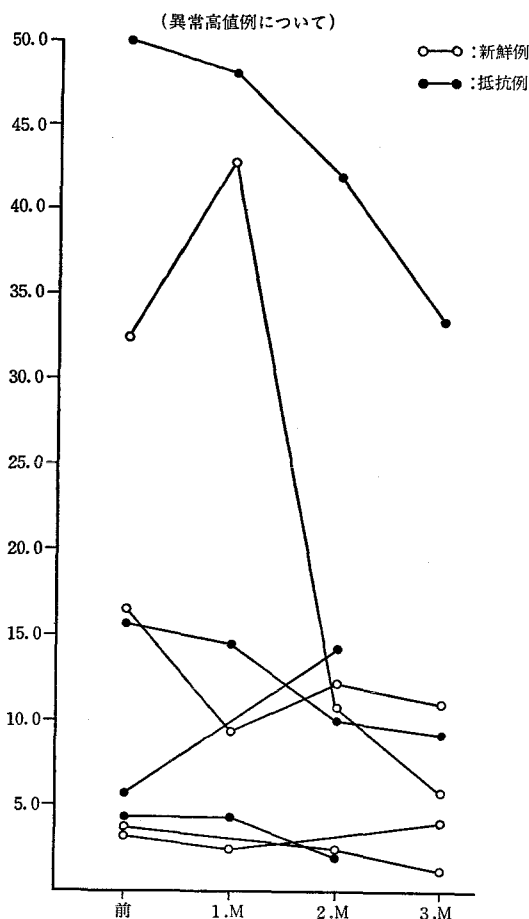


Fig. 3. 総酸・フォスファターゼ値の変動 (B-L. U) (異常高値例について)

Fig. 4. アルカリ・フォスファターゼ値の変動 (B-L.U) (異常高値例について)



ォスファターゼ値については Fig. 2 に示したように 0.20 B-L.U 以上の異常高値を示した例は 8 例あり 6 例は正常値に復したが新鮮例の 1 例 (症例 4) は治療前の 10.47 B-L.U に対し, 治療 1 カ月目で 2.50 B-L.U と著明な低下を認めたが以後漸増傾向を認め, また抵抗例の 1 例 (症例 20) は治療 2 カ月目で 0.00 B-L.U と著明な低下を示したものの 3 カ月目には 0.66 B-L.U と増加する傾向を認めた. 総酸・フォスファターゼ値については Fig. 3 に示したように, 異常高値を認めた 8 例中 6 例は正常値範囲内に下降したが, 新鮮例の症例 4 は著明な低下はみられたが 3.0 B-L.U 以下の下降は見られず, また抵抗例の症例 20 はむしろ増加傾向を示した. 一方アルカリ・フォスファターゼ値については Fig. 4. に示したように 3.0 B-L.U 以上の異常高値を示した例は 8 例あり, 前立腺性および総酸・フォスファターゼ値ほどの急激な下降は見られなかった.

3. 総合的效果判定結果

1) 1 日投与量と効果

新鮮例について 1 日投与量から 560 mg/日の群と 840 mg/日の群とに分けてその有効率を比較してみると, Table 5 に示したように両群にほとんど差は認められなかった.

2) 新鮮例と抵抗例おのおのにおける効果の比較

新鮮例と抵抗例についておのおのの臨床的效果を比較してみると, Table 6 に示したように新鮮例では 16 例中 11 例 (68.8%) に有効であったのに対し, 抵抗例では 5 例中 2 例 (40.0%) に有効であり, 新鮮例にお

Table 5. 1 日投与量による臨床的效果 (新鮮例について)

	症例数	有 効	やや有効	無 効	有効率
560 mg 投与群	11	8	3	0	72.7%
840 mg 投与群	5	3	1	1	60.0%

Table 6. 新鮮例と抵抗例との臨床的效果

	症例数	有 効	やや有効	無 効	有効率
新 鮮 例	16	11	4	1	68.8%
抵 抗 例	5	2	0	3	40.0%

Table 7. Stage による臨床的効果判定

	Stage	症 例 数	有 効	やや有効	無 効	臨床の有効率
新 鮮 例	B	3	2	1	0	66.7%
	C	7	6	1	0	85.7%
	D	6	3	2	1	50.0%
抵 抗 例	D	5	2	0	3	40.0%

いて有効率が高かった。

3) 組織型別による効果の比較

未分化型の症例が新鮮例で2例、抵抗例で1例と少なかったため、組織型による効果の差は明確にはできなかったが、抵抗例の1例は無効であったのに対し、新鮮例の2例はともに有効であり、組織型による効果の差はあまりないようであった。

4) stage 別による効果の比較

stage 別による臨床的効果について Table 7 に示した。stage B の症例が少ないので明確な結果は得られなかったが、遠隔転移の有無によって分けると、stage D では新鮮例と抵抗例を合せると11例中5例(45.5%)に有効であったのに対し、stage B と stage C を合せた群では10例中8例(80.0%)に有効であり、遠隔転移を示す症例では効果が低いという結果を得た。

副作用について

本剤の副作用について検討するため、全身状態としては胃腸障害、浮腫および乳房の変化を、また他覚的所見としては、胸部レ線像、心電図、血液一般、肝機能、腎機能検査、さらには高脂血症について検討するため早朝空腹時の血清総コレステロール値および血清トリグリセライド値の変化についても観察を行なった。

その結果、全身状態の変化としては、胃腸症状を訴えた例は4例(19.0%)あり、そのうち新鮮例の1例(1日 840 mg 投与)は高度の食欲不振となり2カ月で内服を中止した。しかし他の3例は、いずれも内服1カ月以内の比較的早期に軽い症状を訴えたのみで、そのまま内服を継続し自然に消失した。全身性の浮腫は1例も認められなかった。乳房の変化は新鮮例の16例全例に2ないし3カ月以内に色素沈着と腫大を認め

たが、疼痛を訴えた症例は少なかった。

肝障害としては、GOT, GPT の上昇を新鮮例の2例に認めたが、いずれも内服を継続し自然に正常値に復した。腎障害は1例も認められなかった。脳血管障害は抵抗例の1例で脳軟化症の悪化が見られ、2カ月の内服後に投与を中止したが、この症例は本剤投与以前より脳軟化症で内科的治療を受けており、本剤投与中には血中トリグリセライド値にも心電図にも著変は認められなかった。その他の例においても心電図にて著変を認めた症例は1例もなかった。

その他血液所見の変化として、血液一般では血色素量、ヘマトクリット値および血小板数には著明な変化はなかったが、赤血球数と白血球数については Fig. 5 に示したように、赤血球数は漸減傾向を示し、特に治療前と2カ月目および治療前と3カ月目との間にはそれぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.02$ で推計学的にも有意の差を認め、かつその傾向は抵抗例よりも新鮮例に

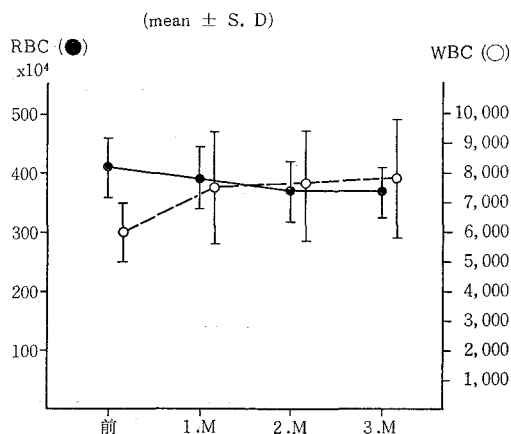


Fig. 5. 赤血球数および白血球数の変動 (mean $\pm$ S. D.)

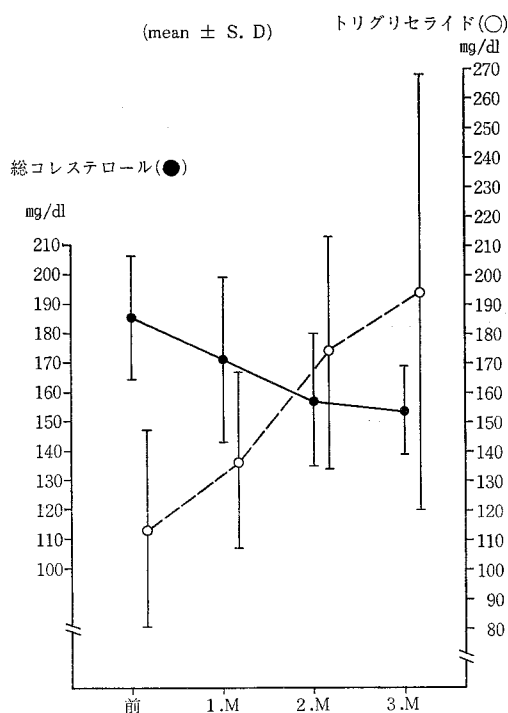


Fig. 6. 新鮮例における血清総コレステロール値およびトリグリセライド値の変動 (mean $\pm$ S. D)

において強かった。一方白血球数については高度の尿路感染および全身性の感染症を有さないにもかかわらず増加する傾向を示し、治療1カ月目ですでに治療前と比べ、 $p < 0.01$ で推計学的にも有意の増加が認められ、この傾向は抵抗例よりも新鮮例において著しかった。

一方新鮮例について、血清総コレステロール値およびトリグリセライド値の変化を見てみると、Fig. 6に示したように、総コレステロール値は漸減する傾向を認め、推計学的にも治療前と2カ月目および3カ月目との間にそれぞれ $p < 0.01$ および $p < 0.01$ での有意な差を認めた。またトリグリセライド値は、2カ月目より急激に増加し、推計学的にも治療前と2カ月目および3カ月目との間にそれぞれ $p < 0.01$ および $p < 0.01$ での有意な差を認めた。このトリグリセライド値の増加は1日投与量別に比較するとFig. 7に示したように1日840mg投与群においてより著明であった。

考 察

estramustine phosphate disodium (Estracyt®) はFig. 1にも示したように、ホルモン作用と抗腫瘍作用の両方の作用が期待できる薬剤である。その基礎的研

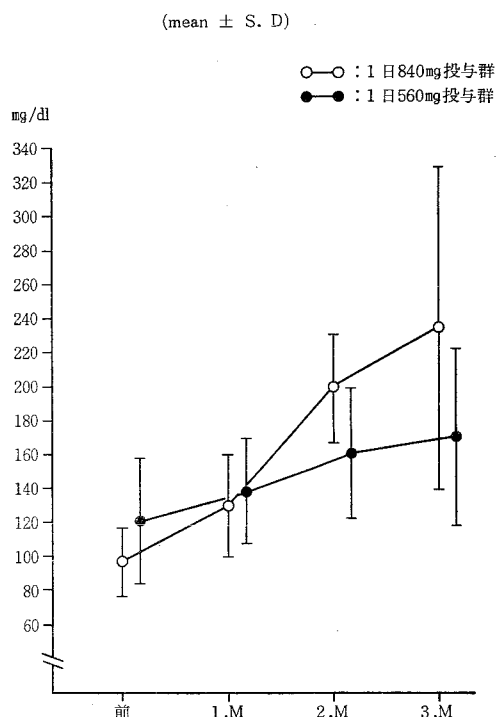


Fig. 7. 840 mg/日投与群と560 mg/日投与群別による血清トリグリセライド値の変動 (mean $\pm$ S. D)

究として Fredholm et al.⁷⁾ はラットの DMBA 誘発乳癌に対する estramustine phosphate の抗腫瘍作用について検討し、同剤は estradiol 同様に乳癌の発育を著明に阻止するが、そのエストロゲン作用は estradiol の 100 分の 1 以下と非常に弱いものであることからこの抗腫瘍効果は単に estradiol に基づくものではないと述べており、Hoisaeter^{8~11)} はラット前立腺における estramustine phosphate の作用について検討し、組織培養下での細胞増殖に対する抑制作用は estradiol-17 β よりはるかに強いこと、また 5 α -reductase 活性を阻害することを認め、これらの作用は nitrogen mustard に dihydrotestosterone をつけた場合には起らないことから、estradiol と nitrogen mustard が共存して強い作用を発揮すると述べ、さらに投与された estramustine phosphate は estradiol-cytostatic compound として前立腺に選択的に取込まれると述べている。Münzing et al.¹²⁾ もヒトにおいて estramustine phosphate は前立腺の Zn の取込みを減じかつ前立腺の萎縮効果も著明であると報告している。またヒトにおける本剤の腸管からの吸収および分布について、Forshell et al.^{13,14)} および Szendroi et al.¹⁵⁾ らは、estramustine phosphate の消化管からの吸収は

75%ぐらいであり、その後すぐに dephosphorylate され estramustine の形で末梢血中にみられ、そのままの形で前立腺に取込まれることを RI を用いた実験結果から報告している。このような基礎的検討からヒトにおいても estradiol と nitrogen mustard が結合したままの形でほぼ選択的に前立腺に取込まれ、そのままの形で強い抗アンドロゲン作用と抗腫瘍作用を同時に発揮するものと思われる。

このような新しい形の薬剤の前立腺癌に対する治療の試みは Alfthan and Rust¹⁶⁾ および Jönsson and Högborg¹⁷⁾ らを始めとして、主として静脈内投与により新鮮な前立腺癌症例および抗男性ホルモン剤に抵抗を示した症例に対して行なわれ、その有効性が多数報告されている。

われわれは今回、21例の前立腺癌症例に本剤の内服療法を試み、3カ月投与での判定では、初回治療の新鮮例で 68.8% に臨床的な効果を認め、従来の抗男性ホルモン療法に対し抵抗ないしは無効であった症例でも 40.0% に有効という結果を得た。この結果を欧米の報告と比較することは、投与期間や投与方法が異なるため同一には論じられないが、経口投与による結果として Mittelman et al.¹⁸⁾ は 50例の stage D の症例に対し 3 カ月から 24 カ月間の投与を行ない、19% に他覚的所見の改善を認め、自覚症状の改善は 36% に認められたと報告している。また Müntzing et al.¹⁹⁾ も 11 例の抵抗例に対して使用し、われわれと同様に 3 カ月投与での判定で、4 例に他覚的所見の改善を認め、8 例で自覚症状の改善を認めたと報告している。さらに新鮮例に対する効果として Nilson and Jönsson²⁰⁾ は 38 例に対して静注と内服を併用し、36 例で症状の改善を認めきわめて良好な結果を得たと述べている。多数例についての報告として、Jönsson et al.²¹⁾ は 63 例の新鮮例と 91 例の抵抗例に対して使用し、新鮮例に対する効果は、他覚的所見の改善が 73% に見られ、自覚症状の改善は 92% に認められ、抵抗例でもそれぞれ 30.7% および 57.1% に改善を認めたと述べている。これら諸家の報告やわれわれの結果から、本剤は従来の抗男性ホルモン療法に対し抵抗を示した症例にもかなりの効果が期待できるものと思われる。

一方副作用については欧米の報告では本剤の静注による局所の血栓性静脈炎の発生頻度が高く、内服療法の場合には胃腸障害がときとして見られるようであるが、われわれの症例でも内服開始初期における胃腸障害が 4 例に認められた。しかし内服を中止しなければならぬほどの高度の胃腸障害は 1 例のみであった。肝障害について Nagel and Kölln²²⁾ は内服例で 1 例

の肝機能障害の発生を報告しているが、Müntzing et al.¹⁹⁾ は 1 例も認めなかったと述べている。われわれの症例でも 2 例に GOT, GPT の上昇を認めたがいずれも一過性のものであった。また造血器障害としての白血球数の減少についての報告は内服症例においては 1 例もなく、われわれの症例では内服 3 カ月の経過からは、むしろ白血球数の増加する傾向を認め、一方赤血球数の減少する傾向を認めたが、いずれも正常範囲内での変動であった。

さらに最近、前立腺癌に対するエストロゲン剤の投与による高脂血症と心血管障害の発生が The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group²³⁾ により提起され問題となってきている。われわれの症例でも抵抗例の 1 例に本剤の投与前より認められていた脳軟化症の悪化を見たが、この症例については血清脂質値には著変は認められなかった。そこで新鮮例について空腹時の血清総コレステロール値および血清トリグリセライド値について検討してみたところ、本剤の投与 3 カ月までの変動として総コレステロール値の減少とトリグリセライド値の著明な増加を認めた。このようなトリグリセライド値の変化は Kontturi and Sotaniemi²⁴⁾ および Seal et al.²⁵⁾ らによりおもに diethylstilbestrol によるものが報告されているが、われわれの用いた estramustine phosphate disodium 投与例においても同様のことが観察された。また 1 日投与量別にみても、560 mg 投与群よりも 840 mg 投与群でより著明なトリグリセライド値の増加を認め、かつ前立腺癌に対する臨床的效果は両者でほとんど差は認められなかったことから、今後本剤の長期投与を行なう場合には、1 日 560 mg の投与が適当であり、かつ心血管障害の発生には充分注意する必要があることが確かめられた。

結 語

21例の前立腺癌症例（新鮮例 16 例、抵抗例 5 例）に対し estramustine phosphate disodium (Estracyt®) 560 mg/日ないし 840 mg/日の内服療法を試み、3 カ月投与での臨床的效果を検討するとともに、血清脂質値の変動についても検討を加え、以下の結果を得た。

1. 自覚症状のうち排尿困難に対しては、新鮮例で 78.6%、抵抗例でも 40.0% に改善ないし改善傾向を認め、疼痛についてはそれぞれ 80.0% および 50.0% に改善ないしは改善傾向を認めた。

2. 他覚的所見の変化として、前立腺の触診所見は、新鮮例で 85.7% 抵抗例でも 80.0% に著明な縮小ないしは縮小傾向を認め、血清総酸・フォスファターゼ

および前立腺性酸・フォスファターゼ値は、異常高値を示した8例中6例は正常値まで低下したが、アルカリ・フォスファターゼ値の下降はややゆるやかであった。また骨転移像の変化についてはほとんど改善傾向は認められなかった。

3. 自および他覚的所見を総合した臨床的効果の判定では、1日投与量による臨床的効果には全く差は認められず、新鮮例では68.8%の臨床的有效率を認めたのに対し、抵抗例でも40.0%の臨床的有效率を示した。

4. 血清脂質値の変動について検討してみたところ、総コレステロール値は漸減し、一方トリグリセライド値は2カ月以後急激に増加し、その増加は1日840mg投与群においてより著明であった。

5. その他副作用として、4例に胃腸障害を認め、その中の1例は投与を中止した。またGOT, GPTの上昇は2例に認められたがいずれも一過性の上昇であった。白血球数についてはむしろ増加する傾向を認めた。

以上の結果より、本剤は前立腺癌に対する新しい治療薬として臨床的な有効率も高く、かつ従来の抗男性ホルモン療法に抵抗を示した症例においてもその有効性が期待できる。そして本剤の投与は1日560mgが望ましい。しかし他のエストロゲン剤と同様血清トリグリセライド値が上昇することがあるので、今後心血管障害の発生には充分注意して使用する必要があると思われる。

本論文の要旨は第16回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- Huggins, C. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer 1. The effect of castration, of estrogen and of androgen infection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, **1**: 293, 1941.
- Huggins, C., Stevens, R. E., Jr. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer 2. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch. Surg.*, **43**: 209, 1941.
- Huggins, C., Scott, W. W. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer 3. The effects of fever, of deoxycorticosterone and of estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **46**: 997, 1941.
- 熊本悦明: 前立腺癌治療の最近の傾向. *日泌尿会誌*, **68**: 844, 1977.
- 藤田公生: 前立腺癌の多剤併用化学療法. *西日泌尿*, **38**: 360, 1976.
- 町田豊平・島崎 淳・河合恒雄: 進行性前立腺癌の治療. *臨泌*, **32**: 1032, 1978.
- Fredholm, B.: Effects of estramustine phosphate (Estracyt) on growth of DMBA-induced mammary tumors in rat. *Acta Pharm. Toxicol.*, **35**, suppl 1: 28, 1974.
- Høisaeter, P. A.: In corporation of ^3H -thymidine into rat ventral prostate in organ culture. Influence of hormone-cytostatic complexes. *Invest. Urol.*, **12**: 479, 1975.
- Høisaeter, P. A.: The effect of oestradiol-3N-bis-(2-chloroethyl) carbamate - 17β - phosphate (Estracyt®) on the 5α -reductase in the rat ventral prostate. *Acta Endocrinol.*, **80**: 188, 1975.
- Høisaeter, P. A.: In corporation of ^3H -thymidine and ^{14}C -amino acids into the ventral prostate after in vivo treatment with estradiol-3N-bis-(2-chloroethyl) carbamate - 17β - phosphate (Estracyt®) and its estrogen and cytostatic parts. *Invest. Urol.*, **14**: 85, 1976.
- Høisaeter, P. A.: Studies on the conversion of oestradiol linked to a cytostatic agent (Estracyt®) in various rat tissues. *Acta Endocrinol.*, **82**: 661, 1976.
- Müntzing, J., Varkarakis, M. J., Yamanaka, H., Murphy, G. P. and Sandberg, A. A.: Studies of antiprostatic agents in the baboon. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **146**: 849, 1974.
- Forshell, G. P. and Nilsson, H.: The distribution of radioactivity after administration of labelled estramustine phosphate (Estracyt®) estradiol- 17β -phosphate and estradiol to rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **35**, suppl 1: 28, 1974.
- Forshell, G. P., Müntzing, J., Ek, A., Lindstedt, E. and Dencker, H.: The absorption, metabolism and excretion of Estracyt (NC89199) in patients with prostatic cancer. *Invest. Urol.*, **14**: 128, 1976.
- Szendrői, Z., Kocsár, L., Karika, Zs., Füzi, M., Tárján, Gy., Reischl, Gy. and Eckhardt, S.:

- Recent data on the mechanism of action of oestrogens in the treatment of prostatic tumor patients. *Int. Urol. Nephrol.*, **5**: 311, 1973.
- 16) Alfthan, O. S. and Rusk, J.: Estracyt® in advanced prostatic carcinoma. *Ann. Chir. Gynaecol. Fenniae*, **58**: 234, 1969.
- 17) Jönsson, G. and Högborg, B.: Treatment of advanced prostatic carcinoma with Estracyt®, A preliminary report. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **5**: 103, 1971.
- 18) Mittelman, A., Shukla, S. K. and Murphy, G. P.: Extended therapy of stage D carcinoma of the prostate with oral estramustine phosphate. *J. Urol.*, **115**: 409, 1976.
- 19) Muntzing, J., Shukla, S. K., Chu, T. M., Mittelman, A. and Murphy, G. P.: Pharmacological study of oral estramustine phosphate (Estracyt®) in advanced carcinoma of the prostate. *Invest. Urol.*, **12**: 65, 1974.
- 20) Nilsson, T. and Jönsson, G.: Primary treatment of prostatic carcinoma with estramustine phosphate: Preliminary report. *J. Urol.*, **115**: 168, 1976.
- 21) Jönsson, G., Högborg, B. and Nilsson, T.: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estramustine phosphate (Estracyt®). *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **11**: 231, 1977.
- 22) Nagel, R. and Kölln, G-P.: Treatment of advanced carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *Brit. J. Urol.*, **49**: 73, 1977.
- 23) The Veterans Administration co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg. Gynecol. Obst.*, **124**: 1011, 1967.
- 24) Kontturi, M. and Sotaniemi, E.: Effect of estrogen on the serum cholesterol and triglyceride levels of prostatic cancer patients. *J. Urol.*, **105**: 847, 1971.
- 25) Seal, U. S., Doe, R. P., Byar, D. P. and Corle, D. K.: Response of serum cholesterol and triglycerides to hormone treatment and the relation of pretreatment values to mortality in patients with prostatic cancer. *Cancer*, **38**: 1095, 1976.

(1979年3月29日迅速掲載受付)