

高単位女性ホルモン (Honvan) 投与後 全剔出せる前立腺癌の 1 例

広島大学医学部皮膚科泌尿器科教室 (主任 加藤篤二教授)

加 藤 篤 二
高 橋 友 男
鈴 木 正 貢
柳 原 正 志

A Case Report of the Prostatic Cancer Which was Treated by Total Prostatectomy after the Administration of Honvan (diethyl-stilbestrol-diphosphate)

Tokuji KATO, Tomoo TAKAHASHI, Masatsugu SUZUKI and Masashi YANAGIHARA

*From the Department of Urology, University of Hiroshima School of Medicine,
Hiroshima, Japan*

(Director : Prof. Dr. T. Kato)

Seventy three year old Japanese man with prostatic cancer was treated with Honvan (diethyl-stilbestrol-diphosphate) and his clinical course was observed by a remarkable effect, although at first he seemed to have some resistance to estrogen.

After the total prostatectomy, microscopic examination revealed that the parenchymal was cystic and filled with soft substances which tissue of this cancer were probably influenced by the administrated estrogen.

緒 言

近時本邦に於ける前立腺癌は急激な増加を示し、その療法について種々検討されているが、所謂抗男性ホルモン療法は、本症の根治手術非適応症に対する最大の武器となつている。

我々は本症に対する臓器特異製剤と言われる合成発情物質 Diethyl-Stilbestrol-Diphosphate (Honvan) を使用後、前立腺全剔除術を行つた例を経験したので、その経過並びに検査成績を報告する。

症 例

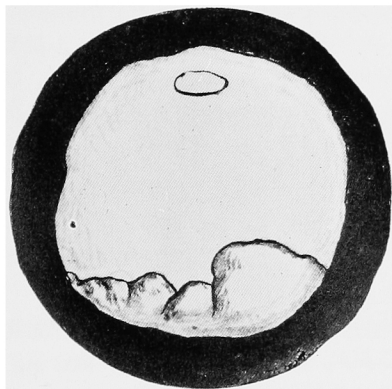
患者：西〇萬〇〇，男，73才
初診：昭和31年11月1日
主訴：排尿障害及び血尿

現病歴：昭和30年春頃より軽度の排尿障害，尿線細小あり，症状は漸次増強し，昭和30年8月には尿意頻数と軽度の血尿に気付いた。以後，昭和30年12月，昭和31年4月，7月と尿閉を繰返し昭和31年10月には左下肢に放散する微弱な疼痛を来し血尿も強度になつた。現在までロバール5万単位130本，計650万単位を注射している。

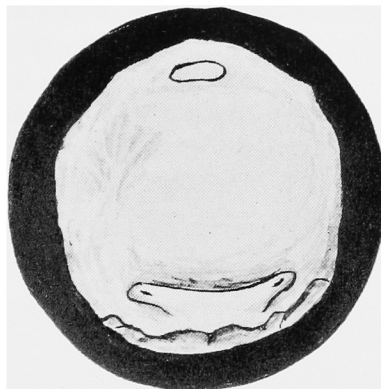
現症：体格中等度，栄養衰え稍貧血状で胸腹部に著変を認めず，乳房はロバール治療のため軽度に腫大し黒褐色を呈す

泌尿器科学的所見：残尿 600cc，排尿回数1日20回，尿は血性ブドー酒様に濁濁し，直腸内触診上前立腺は鵝卵大に腫大し特に右葉の腫大著明で軟骨様硬度を呈し凹凸不平で右葉に圧痛を訴ふ。膀胱鏡所見，膀胱容量は200ccで膀胱三角部，頸部，内尿道口にかけて表面平滑で膀胱粘膜と略同様な隆起を認め，その

第1図 膀胱鏡所見略図



治 療 前



Honvan 250mg×10 及び除腫術併用後

隆起のために膀胱三角部の形成不明である。インジゴカルミン排泄試験は5分後洗滌水中に青色の排出を認め得た。膀胱尿道レ線像は、後部尿道が左側に彎曲し、膀胱下縁が恥骨結合部より半円球状に突出し少々凹凸不平である。尚検査時膀胱鏡に付着していた組織片は、組織学的に腺癌の像を呈していた。

治療及び経過：11月8日よりホンバン治療を開始し、1日250mgを5分間かかつて徐々に静注し、10日間連続、計2500mg静注した。

治療開始5日目(1250mg)より、排尿回数減少し尿色は淡紅色となつた。治療開始13日目には、尿奔出力の増強と共に残尿40ccとなり肉眼的血尿は消失したが、前立腺分泌液検査の目的でマツサージを行つた所、尚多量の出血を来した。直腸内触診では鳩卵大に縮小し表面は注射前に比し平滑になり硬度も多少減退す。膀胱鏡所見は膀胱三角部に拇指頭大の隆起を認め、右側壁には凹凸不平の乳贅状の突出を認めた。膀胱尿道レ線像は後部尿道の彎曲は減少し不規則な膀胱底像は平滑となつた。其の他の検査所見は表1の如くで、リンパ球の著明な減少を来した。ホンバン2500mg注射終了7日後に除腫術を施行した。

除腫術後7日にして尿奔出力は病前の状態に回復し、下肢の歩行時の索引痛も軽快し顕微鏡的にも赤血球を殆んど認め得ず、前立腺マツサージを行つても血液の排出を見ず、直腸内触診では前立腺は桜実大に縮小し表面は著しく平滑になり、硬度は表面は軟いが内部は尚軟骨様の硬度を呈す。膀胱鏡所見は膀胱三角部の隆起は著明に縮小し両側尿管口を明かに認め得、インジゴカルミン排出試験は、右3分30秒、左3分55秒で濃染であつた。

除腫術に続いて、更にホンバン週2回、1回250mg

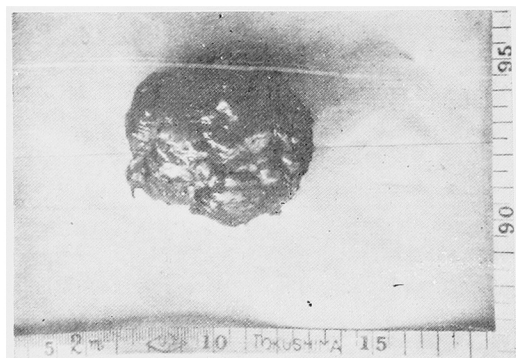
表 1

検 査 事 項		治 療 前	治 療 後
血圧(mmHg)		130~70	140~90
赤沈(中等価)		33	69
赤血球数		393×10^4	343×10^4
血色素 Sahli (%)		72 %	65 %
白血球数		6150	7350
白血球分類 %	好 桿 状	3 %	2 %
	中 分 葉	57 %	78 %
	好 酸 球	3 %	6 %
	好 塩 基 球	0 %	0 %
	リ ン パ 球	39 %	14 %
単 球		1 %	2 %
洗 滌	尿 色	ブドー酒様	淡 黄 色
	混 濁	強 度	軽 度
	赤 血 球	無 数	(+)
	白 血 球	(+)	(+)
	上 皮	(+)	(+)
細 菌		大腸菌 (+)	(-)
B.S.P. test CoCl ₂ 反応		30分後10% R ₅₍₂₎	30分後13% R ₅₍₃₎
排 尿 回 数 残 尿		20回 600 cc	8回 20 cc

宛計10回総量2500mgを与え、自覚的には一応病前の状態に回復したが、除腫術後約2ヶ月して、直腸内

触診、膀胱尿道レ線像及び膀胱鏡的に増悪の徴候を認めたので前立腺全別除術を施行した。即ち先づ人工肛門形成術を行った後、会陰式及び恥骨後前立腺全別除術を併用し、上下2方向より剝離して前立腺に達し、鵝卵大の前立腺を膀胱頸部近くより切除し尿道断端と縫合した。腫瘍内容は血性、軟で脆弱物質で充盈しており、囊腫状を呈し、初診時の触診による硬い腫瘍の予想とは全く相反していた。

第2図



前立腺別出標本

術後経過良好で、自然排尿、歩行可能な状態に回復したが、その後3ヶ月して左坐骨結節部に隆起を生じ、左大腿部に神経痛様疼痛を訴え、レ線像に骨破壊像を認めたので、前立腺癌転移巣と考へ、概部軟腫瘍を摘出した。摘出物は内部に硬い数々の小結節を有する軟い腫瘍であつた(第3図)

別出前立腺組織所見で、癌細胞は一部に空胞形成等の変化を認めるも、尚活動性と考えられる細胞も多く、又転移巣の組織も高円柱性の癌細胞を認め前立腺組織と類似の所見を呈していた。

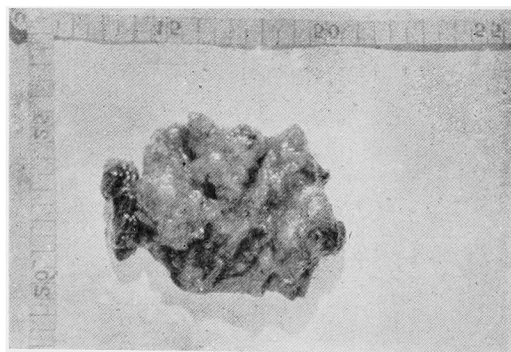
尚転移巣摘出後1ヶ月して、左下肢放散痛再発し、コーチゾン 50 mg 宛20日間、計 1000 mg 投与で疼痛は一旦軽快したが、腫脹は可成り急速に増大し現在に到っている(コーチゾン投与前後の検査成績は白血球、酸及びアルカリフォスファターゼ、総プロテイン値の減少をみたが、何れも正常範囲内の減少であつた)

尚ホンバンによる副作用と考えられたものは食欲減退、軽度の両下肢浮腫、注射時約1分間肛門周囲に灼熱感を訴えた以外は悪心、出血傾向、女性化現象等は著明には認められなかつた。

第3図



左坐骨結節部隆起(転移巣)



転移巣摘出標本

総括並びに考按

Huggins & Hodges (1941) による除睪術の効果及び Herbst (1941) の女性ホルモン有

効性の実証に始まつた所謂抗男性ホルモン療法の前立腺癌に対する効果は、既に多くの人々により検討され、今更云々する時期ではないと思

うが、我々の症例は既往にロバール 130本、計 650万単位を使用し、或る程度エストロゲンに抵抗性を有すると考えられる前立腺癌患者に、超大量の合成情発物質 (ホンバン) の投与及び除睪術を併用し、一旦は劇的効果を収めた症例である。即ち自覚症状は殆んど病前の状態に回復し、直腸内触診、膀胱鏡所見も前述の如く著明な改善が認められ、又Roberte C. Thumannが尿道膀胱レ線像について経験的に案出せる公式から、前立腺重量を測定すると、初診時重量 50 gm であつたが、ホンバン投与5日目には 35.28 gm となり、更に除睪術施行後7日目には 19.22 gm と著明に縮小した。しかしホンバンを週2回継続投与していたに拘わらず除睪術後2ヶ月にして、他覚的に腫瘍の増大傾向を示し、本剤に対し反応を示さなくなつた。

従来前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の効果は根治的なものでない事は衆知の事であるが、手術不能例が本療法によつて手術可能な状態にまで軽快し、或いは Nesbit & Baum は統計的に両者の併用より更に生存期間の延長が見られると報告している。即ち、一旦著効を示したが再増悪を防ぎ得ず、且つ組織学的にもホンバンによると考えられる変化を一部に認めたが、大部分は尚活動性の細胞を認めた。唯別出前立腺の組織が囊腫状を呈し、軟且つ脆弱であつた点は本剤の影響ではないかと考えられる。

次に抵抗性については、われわれは臨床経過及び転移組織の雌家兎眼房内移植成功よりみて、Dening の海猿眼房内移植実験による抗男性ホルモン耐性と認めた。唯落合の報告から考えて、少くとも半年以上は有効と予想して居たが幾分早く抵抗性を獲得したと思われる。

コーチゾン療法はHarrison, Thorn & Jenkins (1953) の創案になり、副腎皮質ホルモンの分泌抑制を目的としているが、その効果は自覚症状特に疼痛の消失が主で他覚的所見の改善は著明でなく、落合、Shubik & Baserga 等はコーチゾン投与による転移巣拡大という逆効果を認めているが、本症例に於てもコーチゾン投与により疼痛は軽快したが、投与中止2ヶ月後には転移巣の急激な拡大を認め、コーチゾンが

転移巣の拡大を促進したことは注目すべきことと考えられる。

結 語

1) 我々は73才の前立腺癌患者にホンバンを使用し、その経過を追求した。

2) その結果、或程度エストロゲン抵抗性を有すると考えられたのに劇的効果を認め得た。

3) 之を全別した結果、腫瘍実質は案に相違して囊腫状をなし脆弱物質をみだし、本剤の影響によるものなることが推定された。

欄筆に当りホンバンを提供して戴いた杏林薬品に対し深甚の謝意を表す

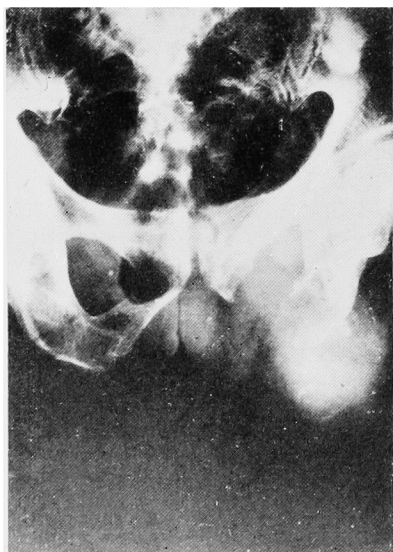
尚本論文要旨は、第9回西日本皮膚泌尿器科連合地方会に於て発表した。

参 考 文 献

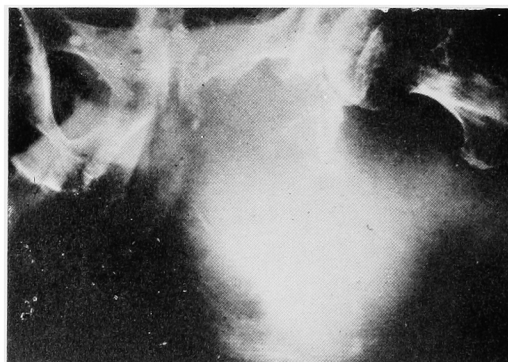
- 1) 荒木：臨牀皮泌，10：995，昭31.
- 2) Baker, W. J. J. Urol., 72：525, 1954.
- 3) Calston, J. A. C. & Brendler, H. J. A. M. A., 134 848, 1947.
- 4) Dening & Haveuanian. : J. Urol., 59：231, 1948.
- 5) Dening J. Urol., 61 231, 1949.
- 6) Edward H. Ray : J. A. M. A., 26：1957. 日本版
- 7) Flocks, R. H. & Hans Marberger., et al J. Urol., 74 549, 1955.
- 8) Hasche, R. Klunder & H. Wilianus Brit. J. Urol., 29：20, 1957.
- 9) Harrison, J. H. Thorn, G. W. & Jenkins, D. : New Engl. J. Med., 243 86, 1953.
- 10) ホンバン文献集：杏林薬品.
- 11) 稲田・後藤等：泌尿紀要，3：453，昭32.
- 12) 市川・村上 日泌尿会誌，43：298，1952.
- 13) 楠：「ホ」と臨床，3：1255，昭30.
- 14) Kittredge W. E. J. Urol. 73：585, 1955.
- 15) 橘原・松本：癌の臨床，3：796，1957.
- 16) Nesbit, R. M. & Baum, W. C. J. A. M. A., 143 1317, 1950.
- 17) 落合：「ホ」と臨床，1：111，昭28.
- 18) 落合：「ホ」と臨床，1：548，昭28.
- 19) 落合：癌の臨床，2：5，1956.
- 20) 落合：日本外科全書，25：II.

- 21) 落合：癌研究の進歩，第1版：621，1956.
- 22) 落合・駒瀬・中村：癌の臨床，3：569，1957.
- 23) Robert C. Thumann：臨床皮泌，6 3，1951.
- 24) 鈴木・井之川：新薬と臨床，6：491，昭32.
- 25) 志田：前立腺肥大症及び癌，第1版，昭32.
- 26) Shubik & Basseiga Cancer Research., 14 : 12, 1954.
- 27) Scott. W.W. : J. Urol., 72 : 504, 1954.
- 28) 高単位合成女性「ホ」「スロン」の皮膚泌尿器科領域における臨床報告集：帝國臓器製薬.
- 29) 外塚・神村：ホと臨床，1：139，昭8.
- 30) Valk W. L. L. Owens, R. H. J. Urol., 71 : 219, 1954.

線 像



前立腺全剔除術後3ヶ月目

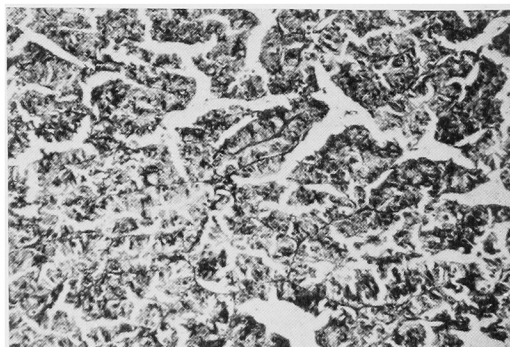


Cortisone 50mg×10 投与後1ヶ月目

組 織 像



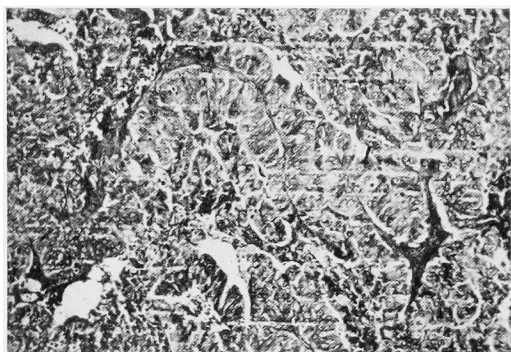
治 療 前



剔出前立腺 (Honvan 250mg×20と除腺術併用後)
1部細胞に空胞形成を認めた.



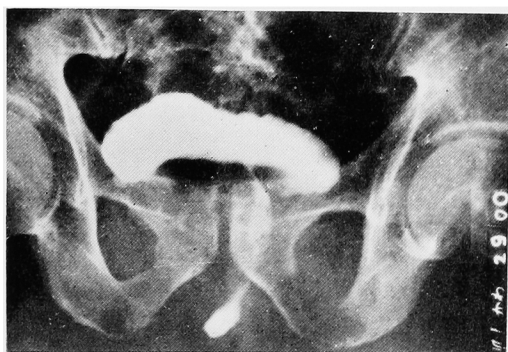
別出前立腺
空胞形成を認む。



転移巣組織
高円柱性癌細胞を認め前立腺組織と類似の腺癌の像を呈す

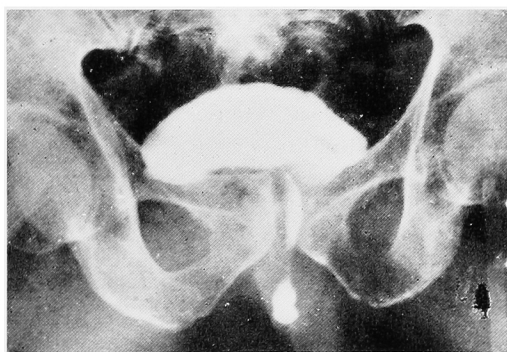
尿道膀胱レ線像

Fig. 1



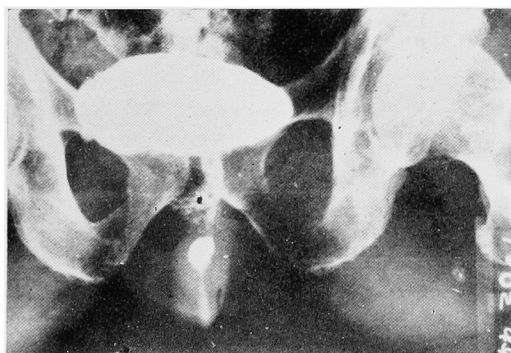
初診時

Fig. 2



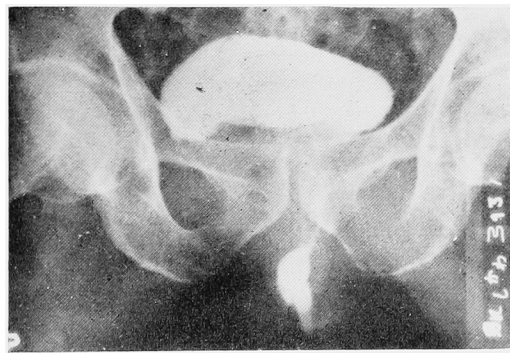
Honvan 45Crg $\times$ 10 投与後3日目

Fig. 3



除腺術後7日目

Fig. 4



除腺術後2ヶ月目