

前立腺癌に対する Estramustine phosphate disodium の臨床的検討

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室 (主任：田崎 寛教授)

木 村 哲
実 川 正 道
村 井 勝
田 崎 寛

CLINICAL EVALUATION OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE DISODIUM IN PROSTATIC CANCER

Satoru KIMURA, Seido JITSUKAWA,

Masaru MURAI and Hiroshi TAZAKI

From the Department of Urology, School of Medicine, Keio University

(Director: H. Tazaki)

Twenty-five patients with advanced prostatic cancer (22 patients without previous treatment and 3 patients with refractory disease to anti-androgenic therapy) were orally administered with estramustine phosphate disodium and its effectiveness were evaluated.

The drug was administered at daily dosis of 560 mg as estramustine phosphate for three months. The response in subjective symptoms and objective signs was documented and evaluated to three criteria. In 22 patients without previous treatment, complete remission occurred in 27%, partial remission in 55% and non-effectiveness in 18%. In 3 patients with refractory disease to anti-androgenic therapy partial remission occurred in 67% and non-effectiveness in 33%.

As side effects of this drug, gynecomastia, gastro-intestinal disturbance, panting and oppressive sense of chest were observed. But these side effects were not so severe that the treatment must be stopped.

はじめに

1975年、スエーデン Leo 社により開発・発売された estramustine phosphate (Estracyt) は estradiol と nitrogen mustard の結合化合物であり、構造式が Fig. 1 のようで、1 カプセル中に estramustine phosphate (EMP) として 140 mg を含有している。前立腺に対する薬理作用は anti-androgenic な hormonal effect と alkylating agent としての制癌効果が期待される。今回この Estracyt® の供与を受け、前立腺癌の初回治療群 (22 例) と既治療群 (3 例、いずれも diethylstilbestrol diphosphate 抵抗例) の25例に使用してその臨床効果を検討する機会を得たので以下報告する。

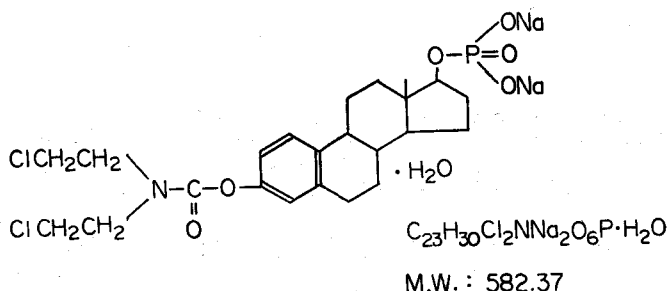
対 象 症 例

対象は慶応大学病院泌尿器科外来を訪れた前立腺癌症例25例で、うち初回治療群例 (未分化癌4, 分化型腺癌), 既治療群3例 (未分化癌1, 分化型腺癌2) で、年齢は50歳代2例, 60歳代7例, 70歳代12例, 80歳代4例, 臨床的病期は初回治療群で、Stage B 5例, Stage C 3例, Stage D 14例, 既治療群は全3例, Stage D であった。

既治療群はこれまでに diethylstilbestrol diphosphate を静注, または内服していた。

投 与 法

投与量は、本剤 4 cap/day (EMP 560 mg) を原則



一般名 : Estramustine phosphate disodium
(Estracyt)

Fig. 1. Chemical structure of estramustine phosphate disodium

とし食後に内服させたが、食思不振の症例では例外的に2 cap/day (280 mg) に減量した。投与期間は90日 (50,400 mg) を目標とした。

効果判定

本剤の臨床的効果を判定するために以下の自・他覚症状を marker として、その推移を検討した。

自覚症状：排尿困難，血尿，疼痛

他覚症状：前立腺触診，骨転移巣のレ線および骨シンチスキャン所見，血清酸およびアルカリホスファターゼ，LDH そして，各個 marker が本剤投与後に有意に改善された程度により完全寛解（著効， $++$ ）50% 前後改善（有効， $+$ ），不変または増悪（無効， $-$ ）に分けて判定した。

総合効果判定は，症例個々の marker の寛解の程度を臨床的・総合的な主治医の判定に基づいて決めた。

治療成績

全25例個々の治療は Table 1 に示した。

I. 各個 marker の治療効果

a. 排尿困難：本剤投与前に排尿困難を訴えたものは23例，投与後排尿が正常となり残尿も20 ml 以下になったものを著効（ $++$ ），排尿が比較的スムーズとなり，残尿が投与前の50%前後に改善されたものを有効（ $+$ ），不変または増悪したものを無効（ $-$ ）とした。（Table 2-a）。

b. 血尿：投与前に血尿（RBC: >100 /視野）が認められたものは17例あった。本剤の治療により，尿中RBC が <10 /視野となったものを著効（ $++$ ）， <100 /視野になりかつ投与前の50%前後減少したものを有効（ $+$ ），不変または増悪したものを無効（ $-$ ）とした。（Table 2-b）。

c. 骨転移による疼痛：投与前に腰痛や坐骨神経痛様の症状を訴えたものの16例で，本剤投与終了時に疼痛

が完全寛解したものを著効（ $++$ ），かなり軽減し歩行不能であったような例で歩行可能となったような例を有効（ $+$ ），不変または増悪したものを無効とした（Table 2-c）。

d. 前立腺触診所見：肛門指診で投与前後の前立腺の大きさ，凹凸，硬さを検討して，著しく改善され正常に近い所見に回復したものを著効（ $++$ ），中等度になら縮小，改善されたものを有効（ $+$ ），不変または増悪したものを無効（ $-$ ）とした（Table 2-d）。

e. 転移巣の単純レ線所見：KUB や plain film 上骨転移巣と考えられる所見が認められたもの14例であった。本剤投与終了時に異常所見が全く消失してしまったものを著効（ $++$ ），かなり改善され治癒傾向がみられたものを有効（ $+$ ），不変または増悪したものを無効（ $-$ ）とした（Table 2-e）。

f. 骨シンチスキャン所見： ^{99m}Tc -MDP による bone scan 上核種剤の up-take が濃厚にみられた所見のあったものは18例で，投与後の骨シンチスキャン所見で完全寛解と判断されたものを著効（ $++$ ），up-take がかなり減少したと判断されたものを有効（ $+$ ），不変または増悪したものを無効とした（Table 2-f）。

g. 血清酸ホスファターゼ：投与前に正常値（ $1.0 >$: Bodansky unit）を越えた値がみられた症例は10例あった。Estracyt 投与終了後に10単位以上の異常高値が正常域値に下ったものを著効（ $++$ ），2単位以上10単位以下の値であったものが正常域値に下ったものを有効（ $+$ ），不変または高値となったものを無効（ $-$ ）とした（Table 2-g）。

h. 血清アルカリホスファターゼ：投与前220 I.U. を越えた異常値を示したものが15例あった。本剤投与後急速に正常域値に回復したもののうち，投与前値が300 I.U. を越える高値であったものを著効，それ以下であったものを有効とし，不変またはさらに上昇したものは無効とした（Table 2-h）。

表1 病例と臨床成績

症例	年齢	群	組織型	進行度	投与量 (日)	期 間	排尿困難	血 尿	疼 痛	前立腺 触診	転 移 巣		血 液 化 学			総合効果	副 作 用
											レ 線	骨シンチ	AC-P	AL-P	LDH		
1	KY	70	I	W.d.	D	560mg	3ヵ月	+		+	+	-	+	+		有 効	
2	MH	64	"	W.d.	D	"	"	+		+	+	+		+		有 効	
3	SS	65	"	W.d.	D	"	"	-		-	-	-	-	+	-	無 効	
4	KK	80	"	P.d.	D	"	"	+		+	-	+			-	有 効	胃腸症状
5	IH	71	"	W.d.	B	"	"	+	+	+						有 効	
6	MT	66	"	W.d.	D	"	"	+	+	+	-	+			-	有 効	胃腸症状
7	HK	72	"	W.d.	D	"	"	-		-	+	-				無 効	
8	YR	84	"	P.d.	D	"	"	-	-	-	-	-		-	-	無 効	胃腸症状
9	AK	64	"	W.d.	B	"	"	+	+	+				+	+	著 効	
10	KE	80	"	W.d.	B	"	"	+	+	+						有 効	胃腸症状
11	TK	77	"	W.d.	B	"	"	+	-	+						有 効	
12	FK	78	"	W.d.	D	"	"		+	+	-	+		+	-	有 効	胃腸症状
13	TY	72	"	P.d.	D	"	"	+		+	+	+	+	-	-	有 効	
14	SY	85	"	W.d.	D	"	78 日	+	+	+	-	+	+	+	+	著 効	息切れ
15	YK	74	"	W.d.	C	"	3ヵ月	+		+	+	+	+			著 効	
16	TK	75	"	W.d.	C	"	"	+	+	+						著 効	
17	SY	64	"	W.d.	D	280mg	"	+		+		+	+	+		著 効	
18	OT	76	"	W.d.	B	560mg	"	+	+	+			+		-	有 効	
19	HT	73	"	P.d.	D	"	"	-	-	-		-		-		無 効	
20	IR	67	"	W.d.	D	"	"		+	+		+		+		有 効	胸内苦悶症状
21	ME	58	"	W.d.	C	"	"	+	+	+						有 効	
22	NK	79	"	W.d.	D	"	"	+	+	+		+		+	+	著 効	
23	NS	53	II	W.d.	D	"	"	+	+	+	-	+	+	+		有 効	
24	NF	74	"	W.d.	D	"	"	-	-	-	-	-	-	-	-	無 効	
25	MH	60	"	P.d.	D	"	"	+	+	+	+	+	+	+	+	有 効	

W.d. : Well differentiated

P.d. : Poor differentiated

+ : 全寛解した

+ : 50%近く改善した

- : 不変または増悪

Table 2-a. 自覚症状 排尿困難

	初回治療群	既治療群
著効	6/20 (30%)	0/3
有効	10/20 (50%)	2/3 (67%)
無効	4/20 (20%)	1/3 (33%)
有効率	16/20 (80%)	2/3 (67%)

Table 2-b. 自覚症状 血尿

	初回治療群	既治療群
著効	4/14 (28%)	0/3
有効	7/14 (50%)	2/3 (67%)
無効	3/14 (22%)	1/3 (33%)
有効率	11/14 (78%)	2/3 (67%)

Table 2-c. 自覚症状 骨転移による疼痛

	初回治療群	既治療群
著効	5/13 (38%)	0/3
有効	6/13 (46%)	2/3 (67%)
無効	2/13 (16%)	1/3 (33%)
有効率	11/13 (84%)	2/3 (67%)

Table 2-d. 他覚症状 前立腺触診所見

	初回治療群	既治療群
著効	4/22 (18%)	0/3
有効	14/22 (64%)	2/3 (67%)
無効	4/22 (18%)	1/3 (33%)
有効率	18/22 (82%)	2/3 (67%)

Table 2-e. 他覚症状 転移巣の単純レ線所見

	初回治療群	既治療群
著効	0/11	0/3
有効	5/11 (45%)	1/3 (33%)
無効	6/11 (55%)	2/3 (67%)
有効率	5/11 (45%)	1/3 (33%)

Table 2-f. 他覚症状 骨シンチスキャン所見

	初回治療群	既治療群
著効	2/15 (13%)	0/3
有効	8/15 (54%)	2/3 (67%)
無効	5/15 (33%)	1/3 (33%)
有効率	10/15 (67%)	2/3 (67%)

Table 2-g. 他覚症状 血清酸ホスファターゼ

	初回治療群	既治療群
著効	5/7 (72%)	0/3
有効	1/7 (14%)	2/3 (67%)
無効	1/7 (14%)	1/3 (33%)
有効率	6/7 (86%)	2/3 (67%)

Table 2-h. 他覚症状 血清アルカリホスファターゼ

	初回治療群	既治療群
著効	4/12 (33%)	0/3
有効	5/12 (42%)	2/3 (67%)
無効	3/12 (25%)	1/3 (33%)
有効率	9/12 (75%)	2/3 (67%)

Table 2-i. 他覚症状 血清 LDH

	初回治療群	既治療群
著効	3/10 (30%)	0/2
有効	0/10	1/2 (50%)
無効	7/10 (70%)	1/2 (50%)
有効率	3/10 (30%)	1/2 (50%)

Table 3. 総合効果

	初回治療群	既治療群
著効	6/22 (27%)	0/3
有効	12/22 (55%)	2/3 (67%)
無効	4/22 (18%)	1/3 (33%)
総合有効率	18/22 (82%)	2/3 (67%)

i. 血清 LDH：投与前異常値を示したものが12例あった。本剤投与後の変動で 500w. unit を越えていたものが急速に正常値域に回復したものを著効、400 w. unit 以下になったものを有効、上昇したものを無効とした (Table 2-i)。

総合効果判定

前述の自・他覚症状を marker として個々の有効性を基に各主治医が臨床的総合効果を判定した (Table 3)。

副作用

本剤の投与による副作用については、gynecomastia, 胃腸症状 (食思不振, 胃部不快感, 嘔気, 下痢), 心血管症状 (心部圧迫感, 胸内苦悶, 浮腫), 高脂血症, 腎障害などについて検討をおこなった。

胃腸障害を訴えたものは4例 (16%) でいずれも14日以内の一時的内服中断で回復した。

胸部圧迫, 胸内苦悶を訴えたものが2例 (8%) だったが, 心電図, 胸部レ線等で follow up した結果2ヵ月 (60日) 以上内服しえた。

gynecomastia は全例に色素沈着が, また5例 (20%) に軽い乳頭部圧痛がみられた。

高脂血症については血清総コレステロールとトリグリセライド値の推移を検討したが有意な変動はみられなかった。

腎障害については, BUN クレアチニン, 尿量などで検討したが明らかな腎障害は認められなかった。

考 察

1941年 Huggins¹⁾ による antiandrogenic therapy の報告を契機に, 前立腺癌のホルモン依存性については, 30年もの間多くの追試者がこれを是認してきた。しかしながら近年, estrogen 剤投与中断による癌の再燃が問題視され, 長期生涯療法の必要性が説かれたり, 一方では癌細胞を変性させる目的のための大量投与療法が提唱されるにおよび¹¹⁾, 高脂血症より心血管障害という状兵による急死例の報告¹²⁾が相次ぎ, さらに前立腺癌組織・ホルモン・リセプター・アッセイ法の開発はホルモン非依存性前立腺癌の存在を諮詢する結果となり, 今日前立腺癌治療におけるホルモン万能の考えは1つの廻り角に立たされていると言える。

estramustine phosphate は抗アンドロゲン作用を期待する estradiol 部分と, 細胞毒としての alkylating agent である nitrogen mustard の部分よりなる化合物で, 両者は不活性のまま estradiol の誘導で前立腺

に取り込まれた後, 細胞内で estradiol-17 β と carbamate nitrogen に分離されそれぞれ個々の薬効を発揮するといわれている。

進行型前立腺癌に対する nitrogen mustard の有効性については, これまでに Ariel¹³⁾, Karnofsky¹⁴⁾, Flocks¹⁵⁾, Gold¹⁶⁾, Alan¹⁷⁾ らによる報告があり, ホルモン抵抗性前立腺癌に対する本剤の効果を期待するゆえんもここにあるといえる。

本剤の欧米の治療成績は1975年以後相次いで報告されている。

初回治療群に対する治療の成績は既して良好で Andersson (1975)¹⁸⁾ は36例 (80%), Nilsson & Jonsson (1976)¹⁹⁾ は38例 (95%) に有効性を認め, さらにいわゆる estrogen 抵抗群に対しては Alfthan & Rusk (1969)²⁰⁾ は15例 (33%) に Mittelman et al. (1976) は44例 (55%) に自・他覚症状のいずれかに改善を認め, Nilsson & Jönsson (1975)¹⁰⁾ も36例中36.6%が有効であったと報告している。1977年以降, その報告は枚挙にいとわれないほどで, 初回治療群で80%前後, Stage D, ホルモン抵抗性群で30~40%の有効率と見做してよい。

今回われわれは前立腺癌25例に本剤を投与した。初回治療22例の成績は前立腺局所触診所見, 排尿困難, 血尿などを原発巣所見とすると, 個々の marker の有効率の平均は80%であった。一方転移巣部の疼痛, 血清酸ホスファターゼ, アルカリホスファターゼ, レ線および骨シンチ各所見に改善が認められ, 著効または有効とされた各 marker の有効率の算術平均値は82%で Estracyt による転移巣に対する効果と見做しうる。既治療群 (estrogen 抵抗群) は3例の治療に止まった。そのうち2例に自・他覚症状に改善がみられたものの著効と認められたものはなかった。

総合的効果判定は, 個々の症状などを marker として, その寛解の程度を検討して総合的な判定を各主治医が行なった。初回治療群では著効は22例中24%, 有効は55%で Estracyt による有効率は82%となり, 欧米での報告に近い結果となった。Stage 別では, Stage B (初回治療群) 5例中著効1, 有効4で全例に効果が認められた。Stage D (初回治療群) は14例で著効3, 有効7, 無効4であった。

本剤投与にあたり, 副作用として女性乳房症 (色素沈着, 乳頭部痛) はほとんどの症例が60日内服以後訴えたが軽度になった。食思不振・下痢などの胃腸症状が5例に認められ5~7日間中断したが, 中止した例はなかった。ただ症例17 (64歳) の場合, 4 cap/day では全く食欲減退するが 2 cap/day では side effect

ないため1日 280 mgで3ヵ月投与の結果、著効とされた。また症例14 (85歳) の場合、内服開始32日目より息切れを訴えたため一時的に中止した。投与開始前の acid P-ase (血清) 値 17.5 B.U/dl が 0.4 まで改善されていたが、内服中止10日後 8.1 B.U/dl に再上昇し再度1日 4 cap 内服を開始したら再度 0.6 B.U/dl に下降して78日間の内服の結果著効とされた。胸部圧迫感を訴えた症例20も心・肺に他覚的異常を認めなかったため継続内服させた。他の side effect については既述した。

以上、今回はホルモン抵抗症例に対する効果の検討が不充分であったが臨床的には前立腺癌に対する antiandrogenic, alkylating agent として有用性のじゅうぶん認められる薬剤であることを認識した。

結 語

1) estramustine phosphate disodium (Estracyt) による前立腺癌症例 (初回治療22例, 既治療3例) に対する治療効果を検討した。

2) 投与法は1日 560 mg, 3ヵ月間連続投与を原則とした。

3) 投与開始前と終了後における自覚症状 (排尿困難, 血尿, 疼痛) と他覚症状 (前立腺触診所見, 血清酸, アルカリホスファターゼ値, レ線および骨シンチによる骨転移所見) を marker として本剤の有効性を検討した。

4) 総合有効率判定の結果は初回治療群22例については著効6 (27%), 有効12 (55%), 無効4 (18%), 既治療群3例では有効2 (67%), 無効1 (33%) と

なった。

副作用は女性乳房症, 胃腸障害, 息切れ, 胸部圧迫感などを訴えたが, 中止するほど重篤症状ではなかった。

文 献

- 1) Huggins, C. B.: J. Amer. Med. Ass., 192 : 1141, 1965.
- 2) Ariel, I. M., and Kanter, L.: Am. J. Surg., 77 : 509~521, 1949.
- 3) Karnofsky, D. A. et al.: Cancer, 1 : 634~656, 1949.
- 4) Flocks, R. H.: J. Urol., 101 : 741~749, 1969.
- 5) Gold, G. L. et al.: J. Clin. Pharmacol. 10 : 110~120, 1970.
- 6) Alan, Y. W.: Cancer, 32 : 1131~1140, 1973.
- 7) Andersson, L.: Internat. Symp. Dusseldorf. den 24~25 Okt. 1975.
- 8) Nilsson, T. and Jonsson, G.: J. Urol., 115 : 168, 1976.
- 9) Alfthan, O. S. et al.: Ann. Chir. Gynaec. Fenn., 58 : 234, 1969.
- 10) Mittelman, A., Shukla, S. K. et al.: J. Urol., 115 : 409, 1976.
- 11) Fergusson, J. D.: Brit. Med. J., 4 : 475, 1970.
- 12) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: J. Urol., 100 : 59, 1968.

(1980年6月13日迅速掲載受付)