

前立腺癌に対する EE-4 (Ethinylestradiol) の使用経験

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 斉藤 泰)

斉	藤	泰
櫻	木	勉
小	川	繁
金	武	洋
進	藤	和
		彦

THERAPEUTIC EXPERIENCE WITH EE-4 (ETHYNYLESTRADIOL)
FOR PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMA

Yutaka SAITO, Tsutomu SAKURAGI, Shigeharu OGAWA,

Hiroshi KANETAKE and Kazuhiko SHINDO

*From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan**(Director: Prof. Y. Saito)*

Eleven patients with prostatic carcinoma were treated with 1 mg/day of EE-4. Clinical effects were evaluated with the criteria proposed by Shida. Clinical responses to therapy were good in 8 cases and fair in 1 case. Two cases were not evaluated as the medication was stopped at 16 and 21 days respectively.

結 言

前立腺癌の治療は、手術療法と保存的療法とがあるが、Stage が C, D と進行した症例が比較的多く、また手術可能な Stage であっても高齢者であったり、全身状態が手術に耐えられなかったりして、保存的療法を行なわざるを得ない場合もあって、Huggins (1939)¹⁾ 以来行なわれているエストロゲン剤の使用と除睾術とによる抗男性ホルモン療法も、その重要性は失なわれていない。1967年に Veterans Administration Hospital グループ²⁾によるエストロゲン剤による心血管系に対する障害が報告され、新しい抗男性ホルモン剤としてゲスターゲン剤が開発されて来たが、ゲスターゲン剤によって前立腺癌を抑えきれなくなった場合には、エストロゲン剤が必要となってくる。今回帝国臓器製薬より EE-4 (Ethinylestradiol) の提供を受け、前立腺癌患者11例に使用する機会があったので報告する。

対象ならびに効果判定法

対象は長崎大学病院泌尿器科に入院し、前立腺生検

にて前立腺癌と診断された11例で、これまで何ら前立腺癌に対する治療を受けていない症例が8例、治療を受けている症例が3例であった。癌の進行度は9例が Stage D で、Stage B, C が各1例であった。組織像は単に腺癌と診断されたもの5例、未分化癌4例、中等度分化腺癌1例、高度分化腺癌1例である。

EE-4 朝1錠、夜1錠1日1mg投与し、投与後の効果判定は、12週ないし16週に志田ら (1978)³⁾ の前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準に準じて判定した。症例6は薬剤投与後全身浮腫が強くなり、21日で投与を中止したため、判定から除外した。症例9は強い食欲不振を訴え、16日で投与を中止したため、同様に判定から除外した。

結 果

症例の概要および効果判定結果は Table 1 に示すとおりである。

原発巣に対しては硬度の改善が著明で、著効5、有効3、無効1であるが、無効であった症例7は、前立腺凍結術を3回受けており、癌による硬さよりも前立腺凍結術によるものが考えられる。大きさに対する効

Table 1. 症例の総合効果判定

症 例 No.	年 齢	進 行 度	組織像	投与 量 ／ 日	投与 期間	原発巣		転移巣 肺転移 骨転移	尿道 造影	自覚症状				残 尿 疼痛	フ ォ ス ファ ター ゼ アル ス	ス ペ ル セ ブ ロ ン ア ル ス	血 液 所 見	評 価 得 点	効 果	副 作 用	その他
						大 き さ	硬 さ			排 尿 困 難	夜 間 尿	残 尿									
1	77	D	腺 癌	1 mg	3 M	%	%	※	%	—	%	—	—	%	%	%	%	%	有 効	な し	
2	76	D	腺 癌	"	"	%	%	※	%	%	※	—	—	※	%	※	※	%	有 効	な し	
3	76	D	未分化 腺癌	"	4 M	%	%	※	%	%	%	—	—	※	%	※	※	%	有 効	な し	
4	68	D	"	"	3 M	%	%	※	%	%	%	—	—	%	%	%	※	%	有 効	な し	
5	70	D	腺 癌	"	"	%	%	※	%	%	%	—	—	※	※	※	※	%	有 効	な し	
6	91	D	"	"	21日													%	有 効	な し	
7	67	D	未分化 腺癌	"	4 M	%	%	※	%	—	※	—	—	%	※	%	%	%	やや有効	浮腫	21日で 投与中止
8	74	D	中等度分化 腺癌	"	4 M	%	%	※	%	—	※	—	—	%	%	%	※	%	有 効	な し	
9	76	D	腺 癌	"	16日													%	有 効	な し	
10	65	C	未分化 腺癌	"	3 M	%	%	—	—	%	%	—	※	—	—	—	—	%	有 効	浮腫	16日で 投与中止
11	69	B	高度分化 腺癌	"	4 M	%	%	—	—	%	%	%	%	—	—	—	—	%	有 効	な し	利尿剤 投与

※：治療前後を通して異常のないもの

—：治療前後に検査がなされていない場合と、効果判定項目から除外されているもの

果は、前立腺全体の大きさをみているためか、縮小効果は硬さの変化ほどではなく著効1，有効6，無効2であった。

転移巣については、肺転移のあった症例は1例もなく、骨転移の症例ではレントゲンフィルム上または骨シンチグラム上で改善がみられた症例はなかった。

尿道造影上の改善については、判定に不確実さをともなうけれども、投与前後比較出来た6例中有効5，無効1であった。

自覚症状では排尿困難についての改善が著明に認められ、著効4，有効2であった。また疼痛に対しては著効2，有効1，無効1であった。

酸性フォスファターゼの改善が Stage D の治療効果判定をする場合の重要な項目であり、治療前上昇していた酸性フォスファターゼは全例改善し、著効5であった。

総合効果判定では、有効8，やや有効1，判定不能2であった。

各項目別の効果発現時期をみたのが Table 2 で、原発巣の硬さの変化は比較的早く現れ、大きさが縮小するのは硬さの変化より遅れる傾向にある。自覚症状

では残尿、疼痛の改善が早期に現われる。フォスファターゼの改善は、著明な高値のものも、比較的軽度高値のものも含まれていたが、改善するのに3カ月ないし4カ月を必要とするものが多かった。乳房の変化は1ないし2カ月の間に起るのが大部分である。

既往治療の有無および前立腺触診所見と評価得点との関係をみたのが Table 3 で、既往治療有りが3例で、前立腺の大きさは、鳩卵大1，小鶏卵大5，鶏卵大2，超鶏卵大1，鷲卵大1であった。硬さでは限局性軟骨硬が7，瀰漫性軟骨硬が3，限局性弾性硬が1であった。浸潤の有無では、6例に浸潤がなく、5例に浸潤を認めた。これらと評価得点との関係を結論づけることは出来なかった。

検査データを示したのが Table 4 で、薬剤投与後検査値の悪化をみたのはなかった。この外フィブリノーゲン量、プロトロンビン時間、部分 tromboplastin 時間が4例において測定されているが、投与後変化をみていない。LH、FSH は投与前後で3例において測定され、全例投与後著明に減少していた。

考 察

Estradiol の数倍の効力のある Ethynylestradiol を11例の前立腺癌に使用した。投与量は1日1mgで、朝夕2回に分けて投与された。Stage D 9例，B 1例，C 1例と主として進行した前立腺癌に使用され、組織学的所見でも未分化癌が4例含まれている。

原発巣に対する効果について、1例のみ前立腺凍結術後の患者で硬度の変化をみなかった例があるが、他の判定可能であった8例全例が有効以上の変化を認めている。大きさの変化について、癌病巣の変化をみて

Table 2. 各項目別効果発現時期

効果発現 時 期	原発巣 大きさ	尿道 造影	自覚症状 排尿困難 夜間尿 残尿 疼痛	フォスファターゼ 酸フォス アルス	乳房変化 着 色 硬 結 痛 痛
～1M	1 2	2	1 2 1	4 3 2	
1～2M	1 2	1	3 1 1	3 3	
2～3M	4 4 4	3	1	1 1	
3～4M	1	1	3 4 3 1		
計	7 8 4	6 1 5	3 5 4 8 8 5		

Table 3. 症例の既往治療および前立腺触診所見と評価得点との関係

症例 No.	既往治療の有無	前 立 腺 触 診			評価得点(%)
		大 き さ	硬 さ	浸潤の有無	
1	無	小鶏卵大	限局性軟骨硬	無	68.0
2	"	鶏 卵 大	瀰漫性軟骨硬	有	72.3
3	"	"	限局性軟骨硬	無	77.5
4	"	鳩 卵 大	"	有	76.0
5	"	超鶏卵大	"	"	56.0
6	クロールマチノン	"	瀰漫性軟骨硬	無	—
7	前立腺凍結術(3回) クロールマチノン	小 卵 大	"	有	43.3
8	無	鷲 卵 大	限局性軟骨硬	無	70.0
9	"	小鶏卵大	限局性弾性硬	"	—
10	NK631	"	限局性軟骨硬	有	54.3
11	無	"	"	無	56.3

Table 4. 薬剤投与前後の検査データ

症例 No.	RBC($\times 10^4$)		WBC		GOT (RF単位)		GPT (RF単位)		総コレステロール (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	448	387	8600	9700	47	18	14	10	162	170	16.9	21.0	1.2	1.5	143	137	4.7	4.3
2	479	428	4600	8300	14	17	8	10	196	170	18	11	0.8	0.8	144	138	4.3	4.8
3	393	417	5000	7800	14	4	6	6	158	169	18	15	0.9	0.6	143	138	4.0	3.6
4	452	394	7100	11600	34	28	16	15	176	177	19	15	1.0	0.9	141	141	4.0	3.8
5	410	369	7400	11200	30	24	19	12	235	243	14	9	0.7	0.7	141	139	4.3	4.3
6	371	—	7600	—	21	—	9	—	205	—	25	—	0.8	—	139	—	4.9	—
7	352	340	4100	9100	16	18	7	10	115	120	13	16	0.8	0.7	141	141	3.9	5.2
8	400	397	5100	14000	17	11	4	3	166	171	14	12	0.8	0.6	139	140	4.1	3.8
9	363	—	6700	—	22	—	13	—	221	—	15	—	0.8	—	141	—	3.8	—
10	495	410	4800	5700	23	18	16	9	131	131	16	12	1.0	0.9	144	140	3.9	4.0
11	497	434	6500	7100	15	15	5	6	202	247	17	13	0.8	0.7	142	137	4.1	3.4

いるのではなく、前立腺全体の変化をみているため、硬度の変化程著明でなかったと思われる。投与前鳩卵大と最初から小さな前立腺の場合は、効果なしと判定され、鷲卵大と大きな前立腺の場合には高得点を得る結果となる。これら原発巣に対する効果は、九州泌尿器科共同研究⁴⁾の場合のエストロゲン療法群の原発巣に対する効果より高い得点を得ている症例が多い。

排尿困難では、前立腺の大きさの変化と無関係に、尿閉の症例が4例含まれているにもかかわらず、全例に著明な改善をみている。しかも残尿の減少ないし消失は2カ月以内の早期に起っている。

腫瘍の前立腺を占める大きさによって、治療結果が異なると Barzell ら⁵⁾が報告しているが、短期間での判定で薬剤の効果のみた結果では、前立腺全体に瀰漫性に癌が存在する場合も、限局していた場合でも効果に影響を有しているという結果は得られなかった。また浸潤の有無も関係なく、得点に強い影響を及ぼすと思われるのは、酸性フォスファターゼの変動であっ

た。

薬剤投与前後の検査では、RBC, WBC, GOT, GPT, 総コレステロール, Cr, Na, K とも著明な変化は認められず、4例測定された血液凝固系でも異常を認めなかった。3例において FSH, LH が測定されているが、3カ月後で両者とも著明に低下していたことから、間脳下垂体系の抑制が著明に起っていると思われる。同時に測定された血中コチゾールは低下していないことから、副腎機能の抑制はなかったと思われる。

副作用については1例に浮腫が認められて投与を中止した。治療効果が認められていたので、投与量を0.5mgに減量すれば投与が続けられたかもしれない。他の1例は強い食欲不振が出現し、服用を拒否したため投与を中止した。

結 語

EE-4 を1日1mg 11例の前立腺癌患者に投与し

た。Stage B, C が各 1 例, D が 9 例であった。有効 8 例, やや有効 1 例, 判定不能 2 例で, 効果の発現も早く極めて有効な薬剤と思われる。副作用は浮腫 1 例, 食欲不振 1 例であった。

文 献

- 1) Huggins C: Quantitative studies of prostatic secretion: Characteristics of normal secretion: Influence of thyroid, suprarenal and testis extirpation and androgen substitution on prostatic output. J Exper Med 70: 543, 1939
- 2) The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: Treatment comparison. J Urol 98: 516~522, 1967
- 3) 志田圭三・ほか: 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: 869~877, 1978
- 4) 九州泌尿器科共同研究会: 前立腺癌の抗男性ホルモン療法. 西日泌尿, 42: 513~520, 1980
- 5) W Barzell et al: Prostatic adenocarcinoma: Relationship of grade and local extent to the Pattern of metastases. J Urol 118: 278~282, 1977

(1981年4月13日迅速掲載受付)