

Corticosteroid 並に Thio-Tepa (Tespamin) 併用 療法が著効を奏した手術不能前立腺癌の1例

熊本大学医学部泌尿器科教室 (主任 檜原教授)

教授 檜 原 憲 章
助手 松 本 俊 二
研究生 小 山 勇

A Case Report of Inoperable Prostatic Cancer Successfully Treated with Corticosteroid (Kenacort) and Thio-Tepa (Tespamin)

Kensho NARAHARA, Shunji MATSUMOTO and Isamu KOYAMA

From the Department of Urology, Kumamoto University Medical School

A case of a 63 years old, male with advanced prostatic cancer on which administration of both Kenacort and Tespamin was significantly effective with minimal side effect, only leucopenia, was described.

W. D. Mc Carthy (1955)は外科手術、放射線療法或はホルモン療法等が無効であつた種々の臓器の末期癌患者100例に対し大量の ACTH 或は Cortisone に Nitrogen mustard を併用投与し、症例の16%に、長きは3年以上に及ぶ顕著な緩解を、15%に可成りの緩解を、29%に若干の効果を、而も明かに緩解を來たした症例では生命の延長すら認め、全く無効であつたのは40%に過ぎなかつたとし、更に ACTH 或は Cortisone の併用は Nitrogen mustard によつて将来される副作用、即ち悪心、嘔吐及び白血球減少等を全く或は著しく防止するとした。該症例中抗男性ホルモン療法を受けた転移を伴う末期前立腺癌3例に於ては絛上療法によつて著効、稍々有効及無効各1例の結果を得て居る。興味あることは根治的手術後遠隔転移を發し、而もその殆んどが testosterone 或は estrogen 療法、深部X線治療が為された末期乳癌に於て ACTH-Nitrogen mustard 療法をなした5例はすべて無効、内2例では寧ろ増悪すら呈したに反し、ACTH の代りに Cortisone を用いた10例では、その7例に効果があり、内数例では転移病巣の退行すら伴う劇的著

効が招來されたと云う。

Cortisone 療法が外科的副腎剔除術に対し medical adrenalectomy とも称され、再発性前立腺癌の治療に応用されて、既に可成りの治験が報告され、効果に於て両側副腎剔除術に劣らぬとなすものすらあることは周知の如くである。その作用機序としては Cortisone の投与が下垂体を介して、男性ホルモンを含めての副腎皮質ホルモンの分泌抑制にあるとなすものが多いが、その他 Cortisone 療法による全身代謝の低下による腫瘍細胞の代謝低下、或は Cortisone そのものの非特異的純粹な薬理作用 (Magnificent aspirin) にあるとするものもあつて、見解必ずしも一致していない

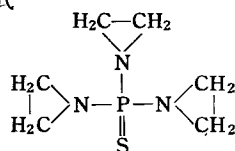
我々は、住友化学工業KKよりエチレンイミン系合成抗腫瘍剤 テスパミン (Thio-TEPA) 及び三共KKより合成副腎皮質ホルモン剤ケナコルト錠の提供を受けたので、1例ではあるが末期の前立腺癌に両者の併用治療を試み、顕著な効果をみたので茲に報告する。

テスパミンは Triethylen phosphoramidate の硫黄化合物で、Nitrogen mustard や Triethylen Melamine を含んだ1群の多価 alkyl

化剤で、Epoxide 系物質に属する。即ち

化学名 N-N'-N''-Triethylen-thio-phosphoramidate

構造式



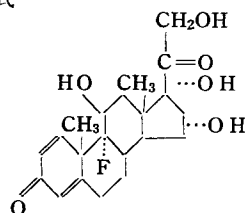
本剤の特徴とする所は、水に易溶で安定性があり、筋肉内、静脈内、腫瘍内等へ注射可能で、他の制癌剤にありがちな注射直後の悪心、嘔吐等の副作用が殆んどなく、一定期間の継続投与が出来、又白血球数減少が将来されても投薬中止によつて速やかに回復することにあるとされる。本剤の臨床効果については既に多くの報告がある。塚本・丸山は乳癌、肺癌、淋巴系肉腫および胃癌に於ては従来の制癌剤に比べて有効率が高いとし、小山等は慢性骨髓性白血病に対する血液像、また各種悪性腫瘍の疼痛軽減乃至消失、癌性胸腹膜炎の胸腹水の性状改善に対してはナイトロミン、Triethylen Melamine 同様の効果があり、而も食欲不振、悪心の副作用が遙かに少く、出血傾向も軽度であるという。然し本剤を前立腺癌に使用した報告は未だない様である。

ケナコルト錠（米国スクイブ社製品）は1錠中プレドニソロンの誘導体である Triamcinolone 4mg を含有する白色の錠剤である。

化学名 Triamcinolone

9 α -Fluoro- $\Delta^1,4$ -pregnadiene-11 β ·16 α ·17 α -21-tetrol-3,20-dione

構造式



その特徴とする所は、治療量では従来の合成副腎皮質ホルモンに見られた鉱質代謝作用に基くナトリウム、水分の貯留作用がなく、寧ろそ

の排泄を促す、従つて浮腫、体重増加、心不全等の副作用なく、食塩摂取の制限、カリウム補給の必要がなく、高血圧、心臓或は腎疾患を併発せる患者にも使用出来、又長期間投与の場合にみられる窒素平衡の陰性化は蛋白質の補給によつて防止され、多幸症の誘発も殆んどみられないことであると云う。

症 例

西本某 63才 男子 初診昭和33年11月17日 主訴 尿閉 家族歴に特記することなく、既往歴としては40才頃、左大腿骨膜炎？の手術を受け左膝関節の強直を残す 現病歴約2年前より頻尿、1年前数回の血尿あり、頻尿は次第に増強、放尿力減退、尿線の細小排尿困難を来すに至る。数日前より尿閉、尿失禁の状態となり来院。

現症 体格、栄養普通、胸腹内臓に異常なく、左膝関節に強直をみる。両腎不触、圧痛なく、睪丸、副睪丸に触診上異常なく、前立腺は超胡桃実大、表面粗大不平、腫瘤状、殊に右葉は非対称性不規則に腫大、左葉は寧ろ萎縮す 境界は比較的明かなるも周囲と強固に癒着し不動。残尿量900cc。尿所見 帶黄褐色、濁濁(+)、酸性、蛋白(+)、沈渣 白血球(+)、上皮(±)、球菌(+)、梅毒血清反応。Wa. R. (-), V. D. R. L. (-) 赤血球沈降速度1時間値 14mm。血液像赤血球数340万、白血球数 8250、色素量90%、色素指数1.3、白血球百分比 好酸球2%、好中球桿状核7%、分葉核60%、淋巴球23%、単球2%。血圧142~82mmHg、血清蛋白像 総蛋白量(日立蛋白計) 7.1 g/dl, Album. 45%, α -Glob. 15.5%, β -Glob. 9.5%, γ -Glob. 30.0%, A/G 0.82 (Biuret 法)、肝機能 定量 Millon 反応 24.5mg/dl (正常 10mg/dl 以下)、B.S.P.-test 12.5% (30分値)、腎機能 水試験(午前8時番茶 1000cc 飲用)。午前4時間の尿量 1220cc、尿比重差 1020~1=19, P.S.P.-test 2時間排泄総量 65%、血清 NPN 34mg/dl、静脈レ線腎孟像 造影剤静注5分後両側共影像出現、20分後正常腎盂、尿管像を明瞭に認む。気体造影剤膀胱レ線像(高橋・大越法)に於て後部尿道の屈曲、延長、膀胱底部の挙上及び不規則な陰影欠損(写真1)がみられた。胸部レ線像 癌転移像等の異常所見は認めない。

尿中 17KS 排泄量 8.68~7.95 mg/day, ACTH-test-66.6%, 血清酸フォスファターゼ値(酸 P-ase 略) 2.27B.U. 前立腺性血清酸フォスファターゼ値(P. 酸 P-ase と略) 1.79B.U.

治療経過 昭和33年11月18日入院，尿閉のため留置カテーテルを為し，既述の諸検査及び前立腺 biopsy (11月28日)等を行い，入院17日を経過するも自然排尿は依然として不可能，12月5日より14日まで10日間ホンバン毎日 250mg 宛，計 2500mg 注射，注射終了後試みに留置カテーテルを抜去するも自然排尿不能，前立腺触診所見にも殆んど変化を認めない 12月15日去勢術並に前立腺 biopsy を行う。12月18日より Tespamin・Kenacort 併用療法 (以後 K-T 療法と略)を始め34年1月25日まで38日間つづけた。

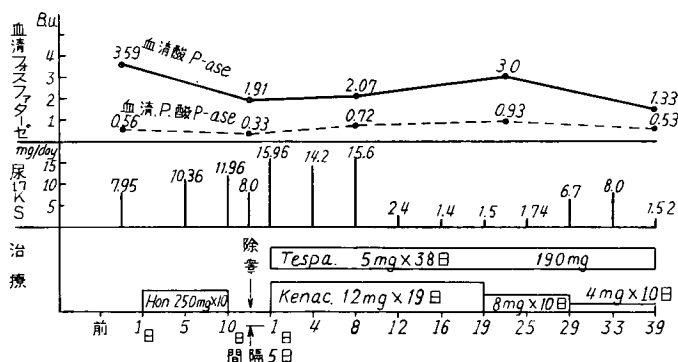
テスパミン (以後テスパと略) は毎日 1 アンプル (5mg) を附属せる注射用蒸留水 1.5cc に溶解し腎筋内に注射，総計38回，190 mg を投与，ケナコルト錠 (以後ケナ錠と略) は12月18日より1月5日まで19日間1日3錠 (12mg)，以後 34年1月15日まで10日間2錠 (8mg)，以後 1月25日まで10日間1錠 (4mg)，計348 mg を投与した。その間1月12日第3回目の前立腺 biopsy を行つた。

治療効果：尿中 17KS 値はホンバン投与前 8.68 乃至 7.95 mg/day，ホンバン投与により殆んど影響なく，寧ろ増量したかにみえたものが K-T 療法10日後には 1.45mg/day へ減量し，以後顕著な排泄抑制が持続し，治療27日頃より稍々増量を示したが，治療終了後には再び抑制された。これはケナ錠の副腎皮質機能抑制にもとづくものと思惟されるが，テスパの作用関与も亦考えられる。

血清酸 p-ase 値は入院時 2.27B.U. ホンバン投与前 3.59B.U. を示し，いずれも正常値にあり，ホンバン投与後 1.91B.U.，K-T 療法後は 2.07B.U. (24/XII)，3.0B.U. (6/I)，1.33 B.U. (20/I) と正常値範囲内の軽微の動揺を示し，前立腺性酸 p-ase 値も入院時 1.79B.U. ホンバン投与前 0.56B.U. 投与終了後 0.33B.U.，K-T 投与後は 0.72 B.U. 0.93 B.U. 0.53 B.U. と正常範囲内できわめて軽微の消長を示した (表1参照)

表1 西本染，63才，前立腺癌

Kenac. Tespa. 治療の尿 17KS. 血清酸 P-ase 値への影響



臨床的にはホンバン投与後もなお自然排尿不可能であつたものが除畢後16日，K-T 療法2週日後，残尿 70cc を残したが，自然排尿可能となつたので爾後留置カテーテルを廃した。1日の排尿回数は当初15—16回を数えたが次第に減少し，5—12回程度となり残尿も K-T 療法4週頃より 25cc となり，退院時には僅かに 10cc へ減少した。

前立腺触診所見に於ては，ホンバン投与によつて殆んど変化なく，除畢，K-T 療法7日後にも著しい影響はみられなかつたが，K-T 療法14日後，即ち自然排尿可能となつた頃には稍々縮小し胡桃実大となり境界は比較的明瞭，硬度は結石様硬，粗大腫瘤状，表面は幾分平滑化を呈した。K-T 療法20日後には前立腺は可成りはつきりと縮小し略々正常大，殊に左葉は表

面平滑，弾性硬，境界判然として略々正常の前立腺に近い触診所見を呈し，ただ右葉のみが萎縮，表面陥凹し，結節状を呈し，左右両葉は全く非対称性，硬度結石様硬。境界不鮮明，周囲と癒着し不動，K-T 療法終了時には左葉は小指頭大に縮小。表面平滑，弾力性硬，境界明瞭，右葉は胡桃実大，表面稍々不平なるも結節状を呈せず，弾性硬，境界明瞭，既に癌としての所見は殆んど認められなかつた。

気体造影剤膀胱レ線像 (高橋・大越法) に於て治療前にみられた，後部尿道の延長，膀胱底の挙上は軽度となり，陰影欠損像の辺縁は平滑化し，一見肥大症の像を呈した (写真2) 1月31日，K-T 治療終了後3日目，軽度の頻尿と残尿約 10cc を残すのみとなり，病感全く消失し，退院した。

K-T 併用療法の前立腺癌組織像へ及ぼせる影響

第1回 biopsy 所見(昭33.11.27) biopsy に失敗, 前立腺組織を採取し得ず, 略々正常形態の移行上皮及び粘膜下組織に於ける細胞浸潤を認めたに過ぎなかつた。

第2回 biopsy 所見(12.15, ホンバン 2500mg 投与後) 標本の大部分は結合織より成り, 一部に異形成を持ち上皮細胞の浸潤性増殖が認めらる。該細胞は部位によつて不整な腺様排列を, 或は充実性集団を形成, 原形質には空泡がみられ, 核はクロマチンに富み, 空泡, 核溶解, 濃縮等の変性変化と思われる像が認められた。これ等上皮細胞には大小不同性顕著, 排列不整で, 変性変化を来した未熟な腺癌像を呈した。

第3回 biopsy 所見〔昭34. 1. 12. 一除腫後28日, K (277mg)-T (125mg) 治療25日後〕腫瘍細胞の空泡変性は甚だ顕著, 核の崩壊, 更に壊死状を呈する部

があり, 又部位によつては扁平上皮化生が認められた(写真3)

Kenacort-Tespamin 併用療法の全身性影響殊に副作用。

血液像への影響 治療前の血液像には異常はみられない, 又 K-T 療法で血色素, 赤血球数等に大きな影響なく, 寧ろ赤血球数の増多すら招来された(1月21日), 白血球数に於ては K (292mg) T (135mg) 療法27日目, 初めて減少が現われ, K (332mg) T (175mg) 療法34日目には 3500 へ減少, その後同様の数値を維持したが, K (348mg)・T(190mg) 療法39日目に至つて3100へ減じ, 治療を中止し, 以後パントテン酸カリチウム 1日 90mg 投与, 中止2日にして白血球数は既に5050へ回復を示した。白血球百分比には好酸球に一過性増多後の減少が見られた外著しい変化はなかつた(表2参照)

表2 Kenacort + Tespamin 併用治療の血液像に及ぼす影響

治経 療過	血 色 素 (g/dl)	赤 血 球 ($\times 10^4$)	色 指 素 数	白 血 球	B	E	N				S	Mon	治 療 量	
							M	J	St.	Seg.			Kenaco.	Tespa.
前	90	346	1.3	8250		2			7	66	23	2		
7日	85	350	1.2	8600		11			5	55	25	4	72mg	30mg
19日	80	353	1.14	9850		2			7	76	13	2	216 //	90 //
28日				6000									292 //	135 //
35日	90	417	1.09	3500		0			6	52	38	4	328 //	170 //
40日				3100									348 //	190 //
中止後 3日				5050									パントテン酸 Ca 1日 90mg 投与 (パント錠3錠)	
5日				5000										

血清蛋白像への影響 血清蛋白量(T.P.) (日立蛋白計) は治療前 7.10g/dl で正常, 治療後も 6.63~7.21g/dl の間の正常範囲の動揺に過ぎない。Alb. 及 Glob. 各分割の比は治療前 Alb. が少々低い外, Glob. 分割は略々正常, 治療による影響はみられない A/G

表3 Kenacort+Tespamin 併用治療の血清蛋白像への影響

治経 療過	T P (g/dl)	AL (%)	α -G (%)	β -G (%)	γ -G (%)	A/G	治 療 量	
							Ken- ac.	Tes- pa.
前	7.10	45.00	15.50	9.5	30.0	0.82		
7日	7.00	43.02	16.05	11.16	29.77	0.76	72mg	30mg
20日	7.21	48.48	15.62	10.73	25.17	0.94	228 //	95 //
34日	6.63	44.87	16.67	17.95	20.51	0.81	324 //	165 //

は治療前0.82, 治療により0.76~0.94の間の動揺を示し, 殆んど影響はみられなかつた。即ち K-T 療法は血清蛋白像へ何等の影響も及ぼさない(表3参照)

赤血球沈降速度への影響 治療前 中等値 11.5mm, 治療開始当初は少々亢進し 21.5mm となつたが, 爾後は次第に正常値域へ帰つた, 即ち本療法後, 赤沈速度への好影響がみられた(表4参照)

肝機能への影響 治療前 B.S.P. 12.5% (30分値) 定量 Millon 反応 24.5mg/dl (正常値 10mg/dl 以下) で, 中等度の肝機能障害がみられたが, 治療開始後18日 (K. 228mg, T. 95mg) には B.S.P. は7.5% へ, Millon 値は 8.7mg/dl へ低下。治療終了時には B.S.P. は0%, Millon 値 5.5mg/dl と全く正常値を示した。即ち本療法により肝機能の好転がみられた(表5参照)

表4 Kenacort + Tespamin 併用治療の赤血球沈降速度への影響

	血 沈 速 度			治 療 量	
	1時間値	2時間値	中等値	Kenac.	Tespa.
前	14mm	18mm	11.5mm		
7日	20 "	46 "	21.5 "	72mg	30mg
20日	2 "	5 "	2.3 "	228 "	95 "
34日	4 "	14 "	5.5 "	324 "	165 "

表5 Kenacort + Tespamin 併用治療の肝機能への影響

治療経過	B.S.P.	Millon R.	治 療 量	
			Kenac.	Tespa.
前	12.5%	24.5mg/dl		
20日	7.5 "	8.7 "	228mg	95mg
34日	0 "	5.5 "	324 "	165 "

総括並に考按

Corticosteroid と抗癌剤の併用投与の作用機序の作用機序の実際は W. D. Mc Carthy も明かにしていないが、ACTH 或は Cortisone と Nitrogen mustard の併用投与によつて、リンパ肉腫、Hodgkin 氏病、乳、肺、胃脾、腸、子宮、卵巣、卵管、膀胱、前立腺等の末期癌に対し症例の60%に効果を、而も16%に於ては腫瘍そのものの退化、増殖阻止すら伴う、顕著な緩解がもたらされたとの報告は注目しに値する。更に Corticosteroid の併用は Nitrogen mustard によつて殆んど必発の副作用、殊に骨髓への影響すらも軽減させ、従つて5日間を1クールとして Nitrogen mustard 体重 1kg 当り 0.1mg を投与し得て居り、而も症状、療法に対する反応に応じて1~2ヶ月の間隔をおいて1~2回回復し、必要の時には1年以内に4~5クールが投与されたが、心配な影響はなかつたという。

末期前立腺癌に対する Cortisone 療法の効果は Medical Adrenalectomy と称される様に副腎皮質機能抑制にもとづく Androgenic activity の減弱に帰せられるが、F. Hinman Jr. and G. I. Smith は再発性末期前立腺癌

患者8例に ACTH を投与し、その5例に明白な臨床的緩解が得られた事実から、Cortisone に副腎機能抑制作用の外に前立腺癌への直接作用 (non specific hormonal effect) を示唆している。この事実と Mc Carthy の乳癌患者に於て ACTH-Nitrogen mustard 療法の5例はすべて無効で、内2例では寧ろ増悪すら示したのに、ACTH の代りに Cortisone を用いた10例では7例に良好な緩解が得られた事実とは、矢張り Cortisone そのものに癌細胞への何等の直接作用のあることを示唆するものと考えられる。

斜上のことから前立腺癌 対しての Corticosteroid の投与は副腎機能抑制と非特異的直接作用の両者が期待されるとすれば、ACTH 投与に優ると思われる。

Mc Carthy は ACTH に Nitrogen mustard の中毒性副作用を改善し或は防止する作用のあることを、ACTH-Nitrogen mustard 療法に於て悪心、嘔吐が全く或は殆んど無かつたことから主張しているが、我々の症例でも悪心、嘔吐の訴えはなく、白血球数の減少もテスバ 170mg (投与期間35日) 投与後始めて現れたことや、血清蛋白像、赤血球沈降速度或は肝機能の面から、Corticosteroids 自らが示す処の広範囲にわたる種々薬理作用の面からも肯定される。

テスバが Nitrogen mrstard 系化合物の生体内変化の研究に端を発し、その活性中間体として認められたエチレンイミン系の物質に属するを以て Nitrogen mustard に於て期待される或はより以上の効果を望み得る筈である。殊にテスバが筋肉内、皮下、静脈内、更に動脈内、腫瘤局所内、腹腔内、胸膜腔内に投与可能であり又経口的にも用い得られることは Nitrogen mustard を遙かに凌ぐものと云えよう。

テスバは腫瘍細胞の核酸その他の基質の-SH, -NH₂, -COOH 等の基の活性水素に反応して、これを代謝的に不活性化し、Nitrogen mustard と同様 radio mimetic action を示し、且つ治療量では腫瘍細胞へ選択的に作用し、正常細胞には全く影響しないとされる。

前立腺癌に於ては **Corticosteroids** とテストosteroneの共同作用 **synergistic** は当然期待出来るし、他部の泌尿性器の悪性腫瘍に於ても早期に、或は放射線治療と共に本療法を併行したならば、更に効果が期待されることは **McCarthy** の主張を待つまでもないと思う。

結 語

63才、男子の進行せる前立腺癌に対し **Kenacort-Tespamin** 併用療法を行い顕著な効果がみられ、而も白血球数の減少をみた以外には何等の副作用もなかつた症例について述べた。

(本稿の要旨は昭和34年2月28日、福岡市に於ける日

本抗生物質学術協議会九州支部第1回臨床部会に於て報告した)

文 献

- 1) **McCarthy, W. D.** ; **New Engl. J. Med.**, **252** : 467, 1955.
- 2) 塚本・丸山; 癌の臨床, **3** : 507, 1957.
- 3) 小山, 他; 癌, **47** : 313, 1956; 最新医学, **11** : 1907, 昭31.
- 4) **Hinman, F. Jr. and Smith, G.I.** : **J. Urol.**, **77** : 305, 1957.
- 5) 橋原・児玉・山下; 臨床皮膚泌尿, **12** : 1459, 昭33.



写真1 治療前の気体造影剤膀胱レ線像(高橋・大越法)後部尿道の屈曲延長, 膀胱底部の挙上及び辺縁不規則な陰影欠損がみられる。

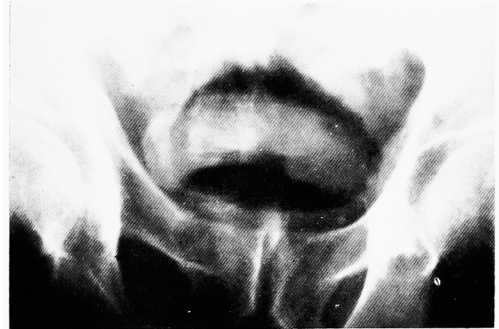


写真2 治療後の膀胱レ線像(撮影条件は治療前と同じ)後部尿道の延長, 膀胱底の挙上は、治療前に比べて、軽度となり、陰影欠損像辺縁は平滑化し、一見前立腺肥大症の像を呈するに至る。

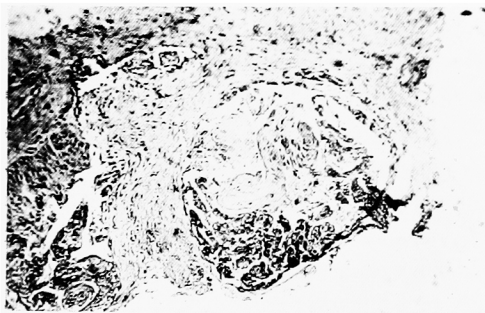


写真3 治療後の前立腺癌 biopsy 組織150XH.E. 染色, 腫瘍細胞の空泡変性きわめて顕著にして、核の崩壊, 壊死及び扁平上皮化生を認める。