

# 前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt®) の使用経験

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

三 木 誠・町 田 豊 平・大 石 幸 彦  
小 路 良・寺 元 完

## TREATMENT OF PROSTATIC CARCINOMA WITH ESTRAMUSTINE PHOSPHATE

Makoto MIKI, Toyohei MACHIDA, Yukihiro OHISHI,  
Ryo SHOJI and Katashi TERAMOTO

*From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine  
(Director: Professor T. Machida)*

Estramustine phosphate was used in the treatment of 21 patients with prostatic carcinoma. Of these 21 patients 15 were treated with estramustine phosphate as primary treatment (Group 1) and 6 had been treated with diethyl stilbestrol diphosphate and/or bilateral orchiectomy for more than 6 months before the estramustine phosphate treatment (Group 2).

All patients were given a dosage of 560 mg per day in 2 divided oral doses and were assessed at the start of the therapy and at regular intervals during the study by clinical examination, blood chemistry, x-ray survey, bone scan and electrocardiogram. In several cases serum testosterone and triglyceride levels were estimated. An objective response was defined as a shrinkage of the primary tumor, fall to normal of the serum acid and alkaline phosphatase levels, disappearance of abnormality in urethrocytogram, significant reduction in residual urine and improvement of abnormal activity in bone scintigram. Subjective response was defined as improvement in the general condition and urinary disturbance and disappearance of bone pain.

All of the 15 patients treated primarily with estramustine phosphate showed good objective and/or subjective response (100%), and of the 6 patients who received estramustine phosphate secondarily, 2 showed the objective response (33.3%). Two cases treated initially with estramustine phosphate and a estrogen resistant advanced case were reported in detail.

Gastrointestinal disturbance occurred in 9 patients and 12 patients of Group 1 had breast tenderness. Two patients showed elevated serum glutamic oxalacetic transaminase and glutamic pyruvic transaminase after 3 months of estramustine phosphate treatment. With cessation of therapy all hepatic function studies returned to normal. In previously untreated patients estramustine phosphate suppressed the serum testosterone levels.

Oral estramustine phosphate is well tolerated and worthy of further clinical use but current clinical trial should be made to confirm the advantage over conventional estrogen therapy.

### 緒 言

前立腺癌治療剤として開発された estramustine

phosphate (以下 EP と略) は、前立腺癌症例の多い欧米において広く検討され<sup>1~11)</sup>、臨床的にはとくに抗男性ホルモン療法抵抗症例に対しての効果が期待され

Table 1. Cases treated primarily with EP (Group I)

| No. | 氏名   | 年齢 | stage     | 自覚症状                   | 残尿<br>ml | 大 き さ        | 尿道撮影                     | T.ACP (0.13-0.68)<br>P.ACP (0-0.25)<br>A.P (0.8-2.9) | 副作用                        | 3月後の<br>効果判定 | 投与期間<br>1Cap中<br>EP140mg         | 備 考                                   |
|-----|------|----|-----------|------------------------|----------|--------------|--------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------|--------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| 1   | 及 〇  | 55 | D<br>腺 癌  | 排尿困難<br>会陰部不快感<br>左肢部痛 | 0→0      | 超鶏卵大<br>→鳩卵大 | 精阜部の不整像<br>→消失           | 0.52→0.42<br>0.13→0.19<br>2.80→2.00                  | 乳房変化<br>性慾減退<br>一時GOT-GPT↑ | 著効           | 1年6ヶ月<br>(4Cap6ヶ月)<br>(2Cap8ヶ月)  | 2ヶ月後GOTなど上<br>昇。10ヶ月以後<br>2Cap/日で経過良好 |
| 2   | 町 〇  | 73 | C<br>腺 癌  | 排尿困難→著明<br>改善          | 6→0      | 小鶏卵大<br>→鳩卵大 | 精阜部の不整像<br>→消失           | 0.69→0.42<br>0.15→0.08<br>3.40→2.80                  | 乳房変化<br>食慾減退               | 著効           | 1年4ヶ月<br>(4Cap10ヶ月)<br>(2Cap6ヶ月) | 10ヶ月以後2Cap/日<br>で経過良好                 |
| 3   | 塩 〇  | 68 | C<br>腺 癌  | 排尿困難<br>残尿感            | 50→10    | 超鶏卵大<br>→鶏卵大 | 精阜部の不整像<br>膀胱底部挙上<br>→改善 | 0.63→0.42<br>0.21→0.13<br>2.50→1.70                  | 乳房変化                       | 著効           | 1年2ヶ月<br>(4Cap1年)<br>(2Cap2ヶ月)   | 1年以後2Cap/日<br>で経過良好                   |
| 4   | 小久 〇 | 76 | C<br>腺 癌  | 尿閉→著明<br>改善            | 尿閉→20    | 超鶏卵大<br>→やや小 | 精阜部の不整像<br>膀胱底部挙上<br>→改善 | 0.55→0.47<br>0.12→0.11<br>2.40→2.40                  | 乳房変化                       | 有効           | 11ヶ月<br>(4Cap11ヶ月)               | TUR併用                                 |
| 5   | 畑 〇  | 67 | B<br>腺 癌  | 排尿困難→著明<br>改善          | 120→35   | 鶏卵大<br>→やや小  | 膀胱底部挙上<br>→改善            | 0.74→0.52<br>0.23→0.13<br>1.80→1.90                  | 乳房変化                       | 著効           | 9ヶ月<br>(4Cap4ヶ月)<br>(2Cap5ヶ月)    | 3ヶ月後GOT, GPT<br>一時上昇                  |
| 6   | 高 〇  | 70 | B<br>腺 癌  | 排尿困難→改善                | 4→0      | 小鶏卵大<br>→鳩卵大 | 精阜部の不整像<br>→改善           | 0.71→0.49<br>0.11→0.07<br>2.00→1.40                  | 食慾減退<br>乳房変化               | 有効           | 11ヶ月<br>(4Cap3ヶ月)<br>(2Cap8ヶ月)   | 3ヶ月以後2Cap/日<br>で経過良好                  |
| 7   | 清 〇  | 76 | B<br>腺 癌  | 尿閉→著明<br>改善            | 尿閉→5     | 鶏卵大<br>→鳩卵大  | 膀胱底部挙上<br>→改善            | 0.77→0.51<br>0.28→0.11<br>2.00→1.80                  | 乳房変化                       | 有効           | 7ヶ月<br>(4Cap7ヶ月)                 | TUR併用                                 |
| 8   | 平 〇  | 70 | D<br>腺 癌  | 排尿困難<br>血尿<br>左下肢痛     | 150→20   | 小鶏卵大<br>→やや小 | 底部挙上著しい<br>→やや改善         | 2.63→0.63<br>1.74→0.21<br>6.30→1.80                  | 食慾減退                       | 有効           | 3ヶ月<br>(6Cap1ヶ月)<br>(4Cap2ヶ月)    | 左下肢痛つよし                               |
| 9   | 鈴 〇  | 78 | D<br>未分化癌 | 排尿困難<br>尿閉             | 尿閉→12    | 小鶏卵大<br>→やや小 | 膀胱底部挙上<br>→同じ            | 0.96→0.59<br>0.30→0.09<br>6.60→3.40                  | 乳房変化                       | 有効           | 3ヶ月<br>(6Cap1ヶ月)<br>(4Cap2ヶ月)    | TUR併用                                 |
| 10  | 末 〇  | 70 | C<br>腺 癌  | 排尿困難→著明<br>改善          | 10→5     | 鶏卵大<br>→鳩卵大  | 精阜部の不整像<br>→消失           | 3.28→0.45<br>2.55→0.05<br>1.68→1.75                  | 乳房変化                       | 有効           | 3ヶ月<br>(6Cap1ヶ月)<br>(4Cap2ヶ月)    |                                       |
| 11  | 古田 〇 | 83 | C<br>腺 癌  | 排尿困難→著明<br>改善          | 20→5     | 鶏卵大<br>→雀卵大  | 精阜部不整像<br>→改善            | 0.60→0.38<br>0.25→0.03<br>1.33→ /                    | 乳房変化                       | 著効           | 7ヶ月<br>(4Cap7ヶ月)                 |                                       |
| 12  | 松 〇  | 67 | D<br>腺 癌  | 排尿困難→改善                | 140→2    | 鶏卵大<br>→鳩卵大  | 前立腺部尿道硬<br>く粗糙→改善        | 0.20→ /<br>0.43→ /<br>1.60→ /                        | (一)                        | 有効           | 5ヶ月<br>(4Cap5ヶ月)                 |                                       |
| 13  | 橋 〇  | 71 | D<br>腺 癌  | 排尿困難→改善                | /        | 鶏卵大<br>→鳩卵大  | 精阜部の不整像<br>→改善           | 0.33→1.58<br>0 → /<br>1.45→ /                        | 食慾減退                       | 有効           | 7ヶ月<br>(4Cap7ヶ月)                 |                                       |
| 14  | 小 〇  | 66 | D<br>腺 癌  | 排尿困難<br>足関節痛           | 20→22    | 鶏卵大<br>→鶏卵大  | 精阜部の不整像<br>→改善           | 0.32→0.12<br>0.11→0.01<br>99.80→87.34                | 食慾減退<br>乳房変化               | やや有効         | 3ヶ月<br>(4Cap3ヶ月)                 |                                       |
| 15  | 大 〇  | 69 | C<br>腺 癌  | 排尿困難→改善                | 5→ /     | 小鶏卵大<br>→鳩卵大 | 底部挙上著し<br>→改善            | 0.59→0.26<br>0.07→0.02<br>1.60→1.40                  | 乳房変化<br>浮腫                 | やや有効         | 3ヶ月                              | 最初6週間は6Cap/日<br>以後4Cap/日              |

Table 2. Estrogen resistant cases treated with EP (Group II)

| No. | 氏名  | 年齢 | stage   | 使用前の治療<br>内服・手術など      | 除癌術 | 変更理由                | 主な自覚症状     | 使用量・期間<br>(1cap中EP140mg)                   | 効果   | 副作用<br>(除乳房変化) | 転帰                       |
|-----|-----|----|---------|------------------------|-----|---------------------|------------|--------------------------------------------|------|----------------|--------------------------|
| 16  | W O | 69 | D<br>腺癌 | DES 1ヶ月内服<br>7000rad照射 | +   | DESにより血栓<br>症悪化するため | 排尿障害<br>腰痛 | 4cap/日、1ヶ月<br>で中止                          | 無効   | 食欲減退           | 中止 1.5ヶ月後死亡              |
| 17  | 小 O | 59 | C<br>腺癌 | DES 1年2ヶ月内服<br>TUR     | +   | DESの効果減<br>少したため    | 排尿障害       | 6cap/日、3ヶ月<br>4cap/日、2ヶ月<br>で中止            | やや有効 | (一)            | 中止後経路変向など実施するも9<br>ヶ月で死亡 |
| 18  | 中 O | 71 | D<br>腺癌 | DES 2年1ヶ月内服<br>TUR     | -   | DESの効果減<br>少したため    | 腰痛         | 4cap/日<br>6cap/日、1.5ヶ月<br>4cap/日、1年<br>で中止 | 有効   | (一)            | 自覚症なく経過良好<br>ACP, AP正常値  |
| 19  | 望 O | 66 | D<br>腺癌 | DES 4ヶ月内服<br>TUR       | +   | DESの効果減<br>少したため    | 排尿障害<br>腰痛 | 4cap/日、4ヶ月<br>で中止                          | 無効   | 食欲減退           | 中止3ヶ月後死亡                 |
| 20  | 土 O | 75 | D<br>腺癌 | DES 6ヶ月内服              | -   | 転移極めて<br>増強したため     | 腰痛         | 4cap/日、1ヶ月<br>で中止                          | 無効   | 食欲減退           | 中止1ヶ月後死亡                 |
| 21  | 齊 O | 91 | D<br>腺癌 | DES 4年内服               | +   | DESの効果減<br>少したため    | 尿閉         | 4cap/日、1ヶ月<br>で中止                          | 無効   | 食欲減退           | 中止1ヶ月後死亡                 |

ている。

今回われわれも前立腺癌21症例に本剤を使用し、治療効果、副作用などの臨床的観察を行なったので報告する。

### 対象例内訳

1977年9月より1978年9月までの1年1カ月間に慈恵大学病院（本・分院）で、病理組織学的に前立腺癌と診断された21症例（未分化癌1例、腺癌20例）を対象とした。そのうち新鮮例（以下I群とす）は15例、抗男性ホルモン療法抵抗症例（以下II群とす）は6例であった。

対象例の年齢は55歳～91歳に分布し、平均71歳であった。病期（stage）はBが3例、CおよびDがそれぞれ9例づつであった。

### 使用方法と観察事項

使用方法として、1回 EP 280 mg 1日2回（560 mg/日）の経口投与を原則とし、症状、副作用などにより適宜減量した。また4週間の投薬で全く臨床的効果が認められない場合はその投与を中止した。したがってやむをえず1カ月で内服を中止した例がII群に3例あるが、それ以外の例はすべて3月以上最長1年6カ月継続投与した。

臨床的な検討事項は、自覚症状として排尿困難、排尿回数、全身症状（疼痛、浮腫、消化器症状、乳房変化など）を中心に、他覚所見として残尿量の測定、局所触診所見、尿道造影、胸部・骨盤・腰椎単純撮影、全身骨スキャン、血液一般検査、血液生化学検査などについて観察した。

自覚所見、残尿測定、局所触診所見および各種血液検査は、開始時、2週後、1カ月後、以後は1カ月ごとに、その他の検査は開始時、3カ月後および以後3～4カ月ごとに適宜実施するようにした。

なおその他検尿、血沈、出血時間、凝固時間、心電図を月1回検査し、必要に応じ一部の症例で血清テストステロンの定量やCTスキャンなども行なった。

### 治療成績

新鮮例（I群）15例の治療成績はTable 1に、非新鮮例（II群）6例についての治療成績はTable 2にまとめて示した。表中に示した所見の推移は原則として開始時と3カ月後のものの比較を示したものである。効果判定は3カ月後に行なったが、自覚症については著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階を、他覚症では残尿、大きさ、尿道造影所見、総酸性

フォスファターゼ (T. ACP), 前立腺性酸性フォスファターゼ (P. ACP), アルカリフォスファターゼ (AP), 骨スキャンなどについてそれぞれ4~5段階の評価を定め, それらを複数の医師で総合的に総括して著効, 有効, やや有効, 無効の4段階判定を行なった. なお投与開始後4週間で全く反応が認められない場合には投与を中止することにしたので, 無効と判定した症例は4週後の判定によるものである.

#### 1. 代表治験症例

症例1: 及○, 55歳, 32-1703-5, stage D の新鮮例 (表中 No. 1)

残尿感, 尿勢減弱, 歩行時左大腿部痛を訴えて来院した. 既往歴, 家族歴には特別のものはなく, 胸部, 腹部, 外性器の理学的所見にも異常なかった.

前立腺は直腸診で大鶏卵大, 中央溝は消失し, 左方へ大きく腫大し全体に石様硬で表面凹凸不平であった.

尿線細小と尿勢減弱を認めたが, 残尿はなく尿路感染もなかった.

尿道造影 (Fig. 1) では膀胱底部が挙上し, 前立腺部尿道が前方へやや変位し, 精阜周囲の尿道面がやや粗糙であったが, 上部尿路には著変を認めなかった.



Fig. 1. Urethrocytogram of case No. 1.

血清中の T. ACP, P. ACP, AP はそれぞれ 0.55, 0.12, 2.4, (Bessey-Lowry units/l) と著変なく, LDH, GOT, GPT などとも正常であった.

前立腺生検で腺癌であることが判明し,  $^{99m}\text{Tc-MD P}$  (methylene diphosphonate) による骨シンチグラム (Fig. 2) で左大腿骨部の異常集積が認められた. stage D の前立腺癌と診断し EP 560 mg / 日の内服を開始

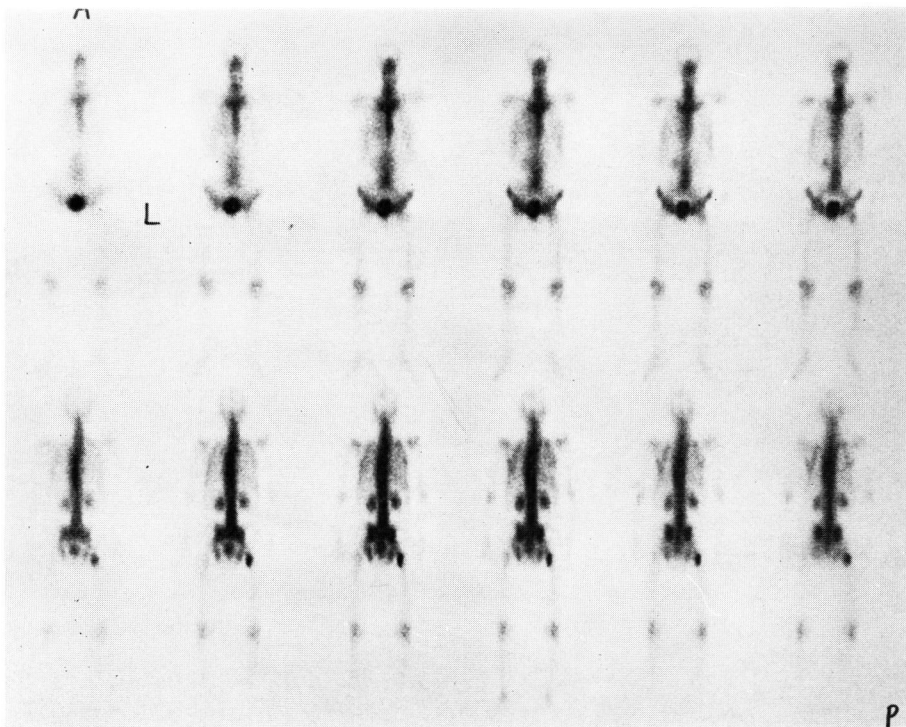


Fig. 2. Bone images of case No. 1 by PHO/CON, high activity shown at l-femur.

した. 内服開始後2週ごろから排尿状態は次第に良くなり, 3週後には左大腿部の疼痛もほとんど消失して

きた. 5週後になり排尿状態はきわめて良好となったが, 食欲不振があり, 乳房に腫脹疼痛が生じ, 性欲減

退を強く訴えた。この時点では血液検査値に異常を認めなかったため、さらに内服を続けたところ、10週後になり血清中 GOT, GPT がそれぞれ 82u/ml, 109u/ml と上昇した。1 週間休薬した結果 GOT 46u/ml, GPT 50u/ml となり、食欲も回復してきたので、EP280 mg/日と半量にして再開した。GOT, GPT は次第に正常に復したので再び 560 mg/日として続行した。その後すべての自・他覚的所見が好転したので、開始後 10 カ月以後は 280 mg/日とし 1 年 6 カ月後の現在まで続行している。

なお、この症例の EP 使用前と 3 カ月後のおもな検査成績は、Table 1 の No. 1 症例の項に示したとおりである。3 月後の尿道造影は Fig. 3 のごとく改善がみられた。

投与開始後 1 年 6 カ月の現在、自覚症状はほとんどなく、前立腺は触診上前後径が短くなり全体として小くみだてで硬くふれる。また骨スキャンでは、左大腿



Fig. 3. Urethrocytogram of case No. 1, 3 months after start of EP therapy.

部の異常集積が少なくなっている (Fig. 4)。

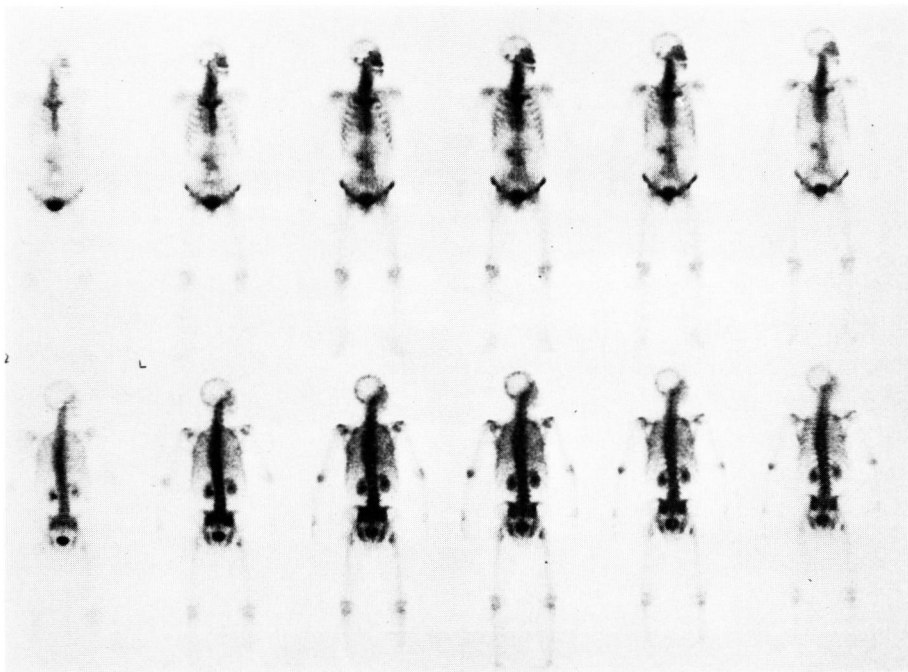


Fig. 4. Bone images of case No. 1 by PHO/CON 3 months after start of EP therapy. Activity at l-femur reduced.

T.ACP, P. ACP, AP, GOT, GPT, 血液一般検査もすべて正常範囲であるが、総コレステロールとトリグリセライドが、それぞれ 240 mg/dl, 186 mg/dl であり、治療前の 194 mg/dl, 64 mg/dl に比しトリグリセライドは明らかに高値を示している。

本例は臨床成績としては著効例であるが、一時 GO

T, GPT が上昇した点に薬剤としての EP の問題が残っている。

症例 2：塩〇、68 歳、32-7022-A, stage C の新鮮例 (表中 No. 3)

半年前からの排尿障害、肛門部圧迫感、夜間頻尿を訴えて来院した。糖尿病の合併がある以外には特記す

べきことはなく、胸部、腹部、外性器の理学所見に著変なかった。

直腸診で前立腺は超鶏卵大で硬く、表面凹凸不平で左は精嚢側へ浸潤していた。残尿量は 50 ml で、尿道撮影 (Fig. 5) では前立腺部尿道の圧迫延長があり、

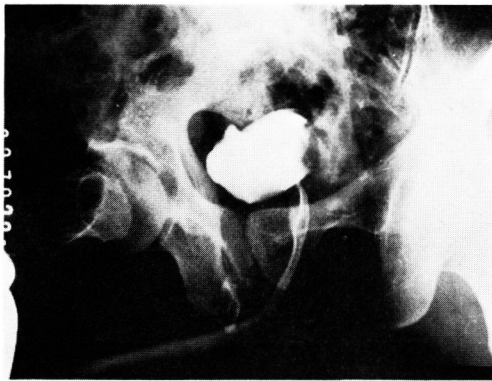


Fig. 5. Urethrocytogram of case No. 3,

左右不均等な膀胱内への突出、精阜部の粗雑な像などが認められた。さらに膀胱後方からの不自然な圧迫像などが認められた。さらに膀胱後方からの不自然な圧迫像なども認められたが、上部尿路には著変は認められなかった。

血液検査では、血球数、T.ACP, P.ACP AP, LDH, GOT, GPT など正常範囲内であった。

前立腺生検により腺癌であることを確認し、骨スキャンで右 9, 10 肋骨部に異常集積を認めたが、これは打撲の既往のためと考え、stage C の前立腺癌として、EP 560 mg/日を開始した。内服10日後ごろより肛門部の圧迫感がとれ、約 4 週後には排尿状態もきわめてよくなり、残尿も 10 ml 前後になった。しかし乳房腫大、疼痛、色素沈着などが生じてきた。

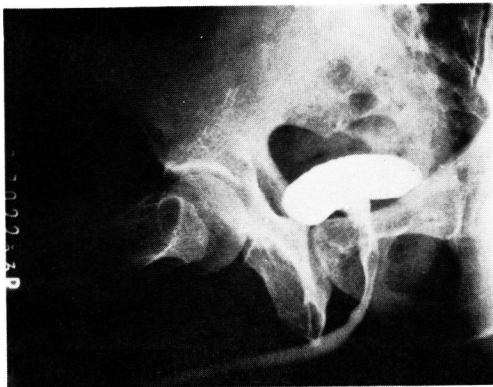


Fig. 6. Urethrocytogram of case No. 3, 3 months after start of EP therapy.

3 月後の尿道造影 (Fig. 6) では、前立腺部尿道はよく開き、膀胱への圧迫像もとれ、膀胱底部挙上がわずかに認められるだけであった。

EP は 1 年後より 280 mg/日とし、現在まで開始後 1 年 2 カ月を経ている。

使用前と 3 カ月後の自、他覚所見は Fig. 1 に示したごとくであり、1 年 2 カ月後の現在 T. ACP, P. ACP, AP, GOT, GPT, 血液一般検査もすべて正常範囲であるが、総コレステロール 138 mg/dl, トリグリセライド 265 mg/dl と、それぞれ使用前の 194mg/dl, 115 mg/d に比しトリグリセライドは明らかに高値を示している。また骨スキャンは開始前と大差ない。自覚所見もきわめて良好で、EP による著効例である。

症例 3 : H.W., 69 歳, 13-6324-7, 白人, stage D の非新鮮例 (表中 No. 16)

1973 年 3 月尿閉を主訴として来院、前立腺肥大症の診断で TUR を施行、20g 切除し前立腺癌であることが判明した。直後より diethylstilbestrol diphosphate 250 mg を連日静注したところ 8 日目より、両下肢の血栓性静脈炎を併発したため中止した。3 月間休薬後 diethylstilbestrol diphosphate 100 mg/日の内服を再開するも、8 日目に再び血栓性静脈炎と下腿潰瘍を形成したため中止した。

1975 年 6 月前立腺の腫大がみられたため、Linac 照射 4000 rads/30 日を行ない自他覚所見はきわめて改善した。

1977 年 3 月、再び前立腺が硬く腫大し、T. ACP や P.ACP が上昇してきたため放射線照射 3860 rads/29 日を追加した。その後腰痛、前立腺腫大などが増強してきたため EP 560mg/日の内服を開始した。2 週間内服後より食欲不振など強く生じたが、血栓性静脈炎は生じなかった。4 週間内服するも臨床的所見上ほとんど反応なく投薬を中止した。

本例は無効例である。

## 2. 自覚症状の推移

自覚症状のうち排尿困難 (尿閉 3 例を含む) は治療前 I 群全例に認められたが、EP 投与 3 月後には全例著明改善または改善した。II 群では 4 例に排尿困難が認められたが、有効例は 1 例もなかった。

腰痛または下肢痛など骨転移によると思われる症状は、I 群で 3 例ありいずれも改善したが、II 群の 4 例では 1 例しか改善しなかった。

## 3. 他覚症状の変化

残尿量は、50 ml 未満 (－), 50～100 ml 未満 (±), 100～250 ml (+), 200 ml 以上 (++) の 4 段階と

して表現し、 $\pm$ または $+$ から $-$ を著明改善とし、 $\pm$ から $+$ および $+$ から $-$ を改善とした。はじめから 50 ml 以上のものについてみると、I 群で 7 例ありいずれも著明改善または改善が得られているが、II 群の 5 例ではすべて無効であった。

前立腺触診所見は診療医の主観が入るが、一応超鶏卵大、鶏卵大、小鶏卵大、鳩卵大、雀卵大、触れずの 6 段階とし、3 段階以上の縮小を著明改善、2 段階の縮小を改善、1 段階の縮小をやや改善とし、不変、悪化を加えて判定した。I 群では著明改善 2 例、改善 4 例、やや改善 8 例、不変 1 例で、II 群では全例不変であった。

尿道造影像の所見は、治療前と 3 月後に撮影できた I 群 12 例全例に改善が認められ、代表症例については前述した。II 群では 4 例がカテーテル留置の状態であり、尿道造影所見は考慮しなかった。

血清酸フォスファターゼに関しては Table 1 に示したとおりであり、T-ACP について I 群で異常値を示したのは 8 例で、治療開始 3 月後には全例正常値に下降した。II 群では治療前に異常値を示したのは 1 例であったが、EP 投与でもほとんど不変であった。ただ I 群で使用前正常値であったものでも、Table 1 でみられるごとく T-ACP および P-ACP はいずれも EP の使用後に低値となる傾向を示した。

血清アルカリフォスファターゼに関しては、I 群で異常を示したのは 5 例で、使用後全例正常となった。II 群では 4 例が異常高値を示していたがいずれも正常域に下降しなかった。

転移巣は、骨スキャン像とともに骨 X 線写真を参考にして検討した。I 群は全例に、II 群は 3 例に骨スキャンを実施し、I 群で 6 例 II 群で 2 例に異常集積像を認めた。これら EP のうち治療後に異常集積像が明らかに減少改善をみたのは前述の代表症例 1 例のみであった。

#### 4. 臨床効果判定

判定臨床効果判定は 3 カ月後に検討したが、I 群で著効 5 例、有効 8 例、やや有効 2 例となり結局全例に効果を認めたが、II 群では有効やや有効それぞれ 1 例のみで、やや有効も含め有効率 33.3% であった。なお I 群では現在なお全例生存中であり、stage D で AP、T-ACP、P-ACP がきわめて高値を示した症例（表中 No. 14）のみが入院加療中である。一方 II 群では有効の 1 名のみが生存中であり、やや有効の症例（表中 No. 17）は EP 3 カ月使用ごろから効果が少なくなり、尿路変向などするも 1 年後に死亡した。

#### 5. 副作用

副作用としては食欲減退と乳房腫脹を訴えるものが多く、前者は I 群で 5 例、II 群で 4 例に、後者は I 群で 12 例に認められた（乳房の変化は II 群では EP の影響とはいえないので除いた）。本剤の投与による浮腫や心電図の変化は特に認められなかった。

なお GOT、GPT の一時的上昇を認めたものが 2 例あった。2 例のうち 1 例は前述の症例 1 で投与 10 週後に、他の 1 例の症例（表中 No. 5）は EP 560 mg/日使用 3 カ月後に GOT 60 u/ml、GPT 127 u/ml まで上昇した例である。いずれも一時的休薬と減量により正常に復した。

そのほかの血液検査所見では、血球成分に著しい変化は認められず、BUN、クレアチニン、血清蛋白、LDH、総コレステロール、血液凝固能などに正常域を越える変化はみられなかったが、トリグリセライドは 3 月以上使用例全例に上昇がみられた。

#### 6. そのほかの所見

全身状態としては、I 群では 1 症例（表中 No. 14）が半日以上ベット臥床の状態、他は全く安静を必要としない状態であったが、II 群では 1 症例（表中 No. 18）以外全例が使用前後も半日以上ベット臥床を要する状態であった。

また血清テストステロン（肘静脈採血）の変動を I 群中の 2 例について測定した。表中 No. 8 の症例では治療前が 7.29 ng/ml、10 日後 4.02 ng/ml、50 日後 1.31 ng/ml、No. 9 の症例では治療前 6.80 ng/ml が 10 日後 1.15 ng/ml といずれも減少傾向がみられた。

## 考 察

EP は estradiol phosphate と nitrogen mustard を化学結合させたもので、前者のエストロゲン作用と後者の抗腫瘍作用の両効果を期待した薬剤である。基礎的な実験で、これを裏付ける報告があり<sup>13-15)</sup>、臨床的にもそれを示唆する報告がある<sup>16)</sup>。

本剤による諸家の治療成績は、新鮮例にかんしては Jönsson ら<sup>8)</sup>の 63 例中他覚的寛解例 46 例 (73.0%)、自覚的改善も加えて有効例 58 例 (92.0%) という成績に代表されるごとく、有効率は 90% 以上得られており、片山ら<sup>12)</sup>は 13 例全例、われわれは 15 例全例で有効であった。しかし抗男性ホルモン抵抗症例についてみると、Jönsson らの報告で 91 例中他覚的寛解 28 例 (30.7%)、自覚的改善例を加えても 52 例 (57.1%) にすぎない。また Chisholm<sup>10)</sup>の報告では他覚的寛解 27% で、自覚的改善を加えても 33%、Mittelman<sup>2)</sup>の報告では他覚的寛解 19% で自覚的改善を加えて 36%、Fossa

ら<sup>4)</sup>の報告でも他覚的寛解 35%であり、結局Murphy<sup>11)</sup> および片山ら<sup>12)</sup>の有効率 30%が平均的な割合と思われる。もちろん抗男性ホルモン抵抗症例を規定する一定の基準はなく、かつ Szendori ら<sup>17)</sup>が述べているごとく一般状態がそれほど頑固でないホルモン抵抗性癌患者には有効で、強い悪液質になってるような例では効果がないことなどを考えると、使用開始のタイミングが大切であるとも思える。ちなみにわれわれの抗男性ホルモン抵抗症例における有効率は6例中2例(33.3%)であった。

しかし有効率がたとえ30%であっても、ホルモン抵抗症例に効果があることは、臨床的には有意義なことである。そして、使用開始時期の工夫によってはさらに有効率をたかめ、かつ有効期間を長期化する可能性があるとするれば、なおさら有用性が残されている。Murphy<sup>11)</sup>らがEPの反応期間が従来の薬剤に比し長いと報告していることを考え合せると、今後は従来のエストロゲン製剤との間欠かつ交叉的な治療法などについてさらに工夫検討する余地がある。

Fossa ら<sup>9)</sup>はEPで治療した場合の前立腺癌患者の各種のホルモンの検索を行ない、本剤で治療した場合血漿中のestrogenとestradiol値が上昇すること、とくに新鮮例を本剤で治療した場合は血中テストステロン値が下降することを報告している。そしてそのテストステロン値は治療開始後2～3週で下ってくるとのべており、われわれの前述の症例でも治療開始後10日目でかなり低下していた。また彼は除手術や放射線治療をうけた例ではLHやFSHの増加を抑制するがコルチゾールは増えたと報告している。そしてこれらホルモンの変化は可逆的で、EPを3週間使って中止した場合、肝機能障害例をのぞき2～3カ月で治療前の値に戻ったとのべている。一方Kjaer ら<sup>10)</sup>も本剤が血中テストステロンを減少させることを確認し、しかしそれが臨床的反応性とは相関しないことを指摘している。

いずれにしてもEPではエストロゲン作用が主体となっていてことは事実である。

前立腺癌患者の自覚症の改善は、その臨床効果の上からみても比重が大きいが、本剤では新鮮例においては90%以上の高率で自覚症の改善が認められたとの報告が多く、われわれのI群でも全例で自覚症の改善が認められた。排尿状態の改善や転移によると思われる疼痛の軽減は、内服開始後約2～3週間ごろからはじまるようである。他覚所見の改善も多くは同じころからはじまり、4週間以上続けても何ら反応が古いものは、無効と考えて対策を講じた方がよいと思われる。

前立腺触診所見は診療医の主観に左右されがちであるので、定量的な画像診断法としてのたとえば超音波断層装置などの応用が望まれるが、複数の専門医がある基準の下に経過観察すれば、臨床的には最も日常的で信頼できる情報と考えたい。われわれの症例ではI群で15例中14例(93.3%)が改善しており、II群では自覚症が多少改善した例でも全例不変であった。なお尿道造影はこの触診所見の改善を裏付ける1つの客観的データであり、前述の症例にそれを示した。

specific immunological assayの登場以来、予後や病勢を知る指標として臨床的によく利用されている血清酸フォスファターゼの再検討がとえられている<sup>11)</sup>が、諸家の報告<sup>5,12)</sup>をみても、われわれの結果も自他覚所見の改善と血清酸フォスファターゼ値の降下は比較的良好に一致していた。

EP使用による転移病巣の改善に関しては、Catane ら<sup>7)</sup>が3年以上EPを使用しosteoblastic lesionが完全に消失した2例について報告している。そのなかで彼は、一般にosteolyticな転移巣では再石灰化という所見がX線写真上によく描出されるが、前立腺癌骨転移の80%がosteoblastic lesionなのでその改善所見はX線写真上見きわめにくいということ、また抗男性ホルモン療法により酸フォスファターゼなどがドラマティックに正常化しても、X線写真上のosteoblasticな変化はみだりに変化しないことなどについて言及し、osteoblastic転移の完全消失はこれがはじめての報告であるとしている。

われわれの前述の症例1も骨スキャンで次第に骨転移巣の<sup>99m</sup>Tc-MDPの摂取が低下しており、X線写真上でもosteoblasticの変化の改善がみられている。われわれの教室でdiethylstilbestrol diphosphateにより加療中の前立腺癌骨転移症例20例を3年以上骨スキャンで追求した結果でも、X線上osteolytic lesionを示した1例のみが、X線写真上も骨スキャン上も改善をみたが、ほかの19例はいずれもosteoblastic lesionであり、改善所見ははっきりしなかった。

本剤の副作用について欧米の文献は<sup>3,5,6,8)</sup>従来のエストロゲン製剤と同じく血栓性静脈炎を上げているが、本邦においてはあまり問題になくてよいと思われる。ただ乳房腫大、嘔気、嘔吐、食欲不振などの消化器症状は最も一般的な副作用のようで、乳房腫大は大した苦痛にならなくても、消化器症状は強く訴えることもある。Murphy<sup>11)</sup>は59%に、Mittelman<sup>2)</sup>は50%に、片山<sup>12)</sup>らは17.4%に消化器症状を認めており、われわれの症例で21例中9例42.9%に認められ、このうちとくにII群においては6例中4例に認め

られ、いずれも無効例であり、内服を中止せざるをえなかった。

そのほか肝に対する影響について、Mittelman<sup>2)</sup>が1カ月後に黄疸を認め、GOTが上昇し一時休薬して正常になった1例を報告し、Jönsson<sup>3)</sup>も同様の6例を、Nagel<sup>6)</sup>が血清ビリルビン上昇の6例（うち5例は静注例）などを報告し、われわれも前述のごとく2例にGOT、GPTの一時的上昇をみており、本剤の使用にあたってはつねに肝機能検査を行なっていくべきと考える。そして一度異常値をみたら、休薬または減量して十分に注意して観察すべきであろう。

そのほか心血管系への影響、浮腫などについてはわれわれは経験していないが、エストロゲン作用がある以上気をつけなければならない。ただJönsson<sup>3)</sup>が154例中15例に血小板減少症を認めたことを報告しているが、このうち9例はすぐ軽快し残る6例はlate stageのものだったとのべており、われわれの経験からもほかの抗腫瘍剤にみられるような強い骨髓抑制作用はなかった。

以上本剤の治療効果、副作用、臨床的有用性などを中心に諸家の成績とわれわれの経験についてのべてきた。そして前立腺癌新鮮例に対しては、従来のエストロゲン製剤に匹敵する薬剤として使用できると考えるが、抗男性ホルモン抵抗例に対しては新鮮例に対する程の成績が得られておらず、今後さらに投与量、投与法、投与時期、適応症例など検討されるべきと考える。また同時に本剤はエストロゲン作用以外にどの程度の抗腫瘍作用があるか、さらに厳密に基礎的検討も含め評価されるべきと思う。

## 結 語

1. EPを前立腺癌患者新鮮例(I群)15例、抗男性ホルモン抵抗症例(II群)6例計21例に使用し、その効果や副作用を検討した。

2. 3月後の効果判定では、I群で著効5例、有効8例、やや有効2例で有効率100%、II群では有効やや有効それぞれ1例で有効率33.3%であった。

3. I群の2例、II群の1例について、その臨床経過を詳しく記し、とくに前者については尿道造影と骨スキャン像などにかんして治療前後の改善状態を示した。

4. 副作用としては乳房に関するもの(80% I群のみ)、消化器症状(42.9%)などがおもなものだが、まれに肝機能障害を起こすこともあるので注意しなければならない。

5. EPは前立腺癌治療剤として臨床的に有用であるが、抗男性ホルモン抵抗症例に対する有用性については、本剤の特性とも考え合せて十分検討した上で結論を出すべきであろう。

Estracytを提供して下さった日本新薬株式会社に感謝する。

## 文 献

- 1) Jönsson, G. and Högborg, K.: Treatment of advanced prostatic carcinoma with Estracyt. A preliminary report. *Scan. J. Urol. Nephrol.*, **5**: 103, 1971.
- 2) 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.
- 3) Nilsson, T. and Jonsson, G.: Primary treatment of prostatic carcinoma with estramustine phosphate. Preliminary report. *J. Urol.*, **115**: 169, 1976.
- 4) Fosså, S. D. and Miller, A.: Treatment of advanced carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *J. Urol.*, **115**: 406, 1976.
- 5) Lindberg, B.: Treatment of rapidly progressing prostatic carcinoma with Estracyt. *J. Urol.*, **108**: 303, 1972.
- 6) Nagel, R. and Kölln, C. P.: Treatment of advanced carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *Brit. J. Urol.*, **49**: 73, 1977.
- 7) Catane, R. Kaufman, J., Mittelman, A. et al.: Disappearance of osteoblastic metastases in prostatic carcinoma following estramustine therapy. *JAMA*, **237**: 2471, 1977.
- 8) Jönsson, G., Högborg, B. and Nilsson, T.: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estramustine phosphate. *Scand. J. Urol. Nephrol.* **11**: 231, 1977.
- 9) Fosså, S. D., Fosså, J. and Aakvaag, A.: Hormone changes in patients with prostatic carcinoma during treatment with estramustine phosphate. *J. Urol.*, **118**: 1013, 1977.
- 10) Chisholm, G. D., O'donoghue, E. P. N. and

- Kennedy, C. L.: The treatment of oestrogen-escaped carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *Brit. J. Urol.*, **49**: 717, 1977.
- 11) Murphy, G. P., Gibbons, R. P., Johnson, D. E. et al.: A comparison of estramustine phosphate and streptozotocin in patients with advanced prostatic carcinoma who have had extensive irradiation. *J. Urol.*, **118**: 288, 1977.
- 12) 片山 喬・島崎 淳・大塚 薫・ほか: 前立腺癌に対する estramustine phosphate (Estracyt) の効果. *泌尿紀要*, **24**: 879, 1978.
- 13) Kirdani, R. Y., Müntzing, J., Varkarakis, M. J. et al.: Studies on the antiprostatic action of estracyt, a nitrogen mustard of estradiol. *Cancer, Res.*, **34**: 1031, 1974.
- 14) Høisaeter, P. A.: Studies on hormone-cytostatic complexes in the cytoplasm of rat prostatic gland. *Invest. Urol.*, **12**: 33, 1974.
- 15) Høisaeter, P. A.: Incorporation of 3-H-thymidine into rat ventral prostate in organ culture. Influence of hormone-cytostatic complexes. *Invest. Urol.*, **12**: 479, 1975.
- 16) Kjaer, T. B., Nilsson, T. and Madson, P. O.: Effect of estramustine phosphate on plasma testosterone during treatment of carcinoma of prostate. *Urology*, **5**: 802, 1975.
- 17) Szendroi, Z., Konyves, I., Szendi, L. et al.: Estracyt in hormone resistant prostatic carcinoma. *Internat. Urol. Nephrol.*, **6**: 101, 1974.
- (1979年6月13日迅速掲載受付)