

前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの使用経験

長崎大学医学部泌尿器科学教室（主任：近藤 厚教授）

櫻	木	勉
中	野	信
齊	藤	泰
近	藤	厚

THERAPEUTIC EXPERIENCE WITH CHLORMADINONE
ACETATE FOR PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMATsutomu SAKURAGI, Shingo NAKANO,
Yutaka SAITO and Atsushi KONDO*From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan.**(Director: Prof. A. Kondo)*

Twenty patients with prostatic carcinoma were treated with 50–200 mg/day of chlormadinone acetate. Eleven cases of the non-metastatic group and nine cases of the metastatic group were evaluated. The following results were obtained.

Clinical responses to therapy in the non-metastatic group were good in 6 cases, fair in 2 cases and poor in 3 cases. In the metastatic group, clinical responses were excellent in 2 cases, good in 2 cases, fair in 2 cases and poor in 3 cases. The rate of effectiveness was 70% in both groups.

No side effect was observed in all cases.

緒 言

前立腺癌に対する治療は、そのほとんどが根治手術の適応とならない進行癌の状態で診断されるため、保存的療法が主体となっている。保存的療法の主力はいわゆる抗男性ホルモン療法で、Huggins (1939)¹⁾以来全世界に普及し、多くの成果を収めてきた。しかし estrogen 療法の副作用として、心血管障害が問題とされている。一方新しい抗男性ホルモン剤として gestagen 剤が取り上げられ、抗アンドロゲン作用の強い cyproterone acetate の臨床応用がなされてきた²⁾。

今回、われわれは同様な抗アンドロゲン作用の強い合成 gestagen である chlormadinone acetate を、未治療の前立腺癌患者に対して使用する機会を得たので報告する。

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た前立腺癌患

者20例で、全例未治療症例であった。転移(－)症例は11例で Stage B 2例、Stage C 9例であり、転移(＋)症例の Stage D は9例であった。前立腺生検組織像は未分化癌4例で、他はすべて腺癌であり、未分化型腺癌5例、中～高度分化型腺癌11例であった。chlormadinone acetate の1日投与量は50 mg が2例、200 mg が3例で他の15例は100 mg の投与量であったが、うち2例は症状悪化により1カ月後200 mg に増量された。

効果判定法は、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。すなわち転移(－)症例では原発巣に重点をおき評価し、転移(＋)症例では原発巣の評価は2次的とし転移巣の変化に重点をおいた評価を行ない、個々の評価項目の合計点数を以て効果判定を行なった。判定時期は本剤投与後3カ月目に行なったが、効果が得られないため2カ月後に投与を中止した1例はその時点で判定、また投与1カ月後より他院にて投与をうけていた1例を

Table 1. 転移(一)症例の総合効果判定

症 例 No	氏 名	年 齢	進 行 組織像	投与 量／ 日	投与 期 間	原 発 果		尿 道 造 影	自 覚 症 状			評 価 得 点	効 果	副作用	そ の 他
						大 き さ	硬 さ		排 尿 困 難	夜 間 頻 尿	残 尿				
1	T.B.	79	C 未分化 腺 癌	100 mg	3 M	16/25	16/25	6/10	×	3/5	×	41/65	有 効	な し	
2	S.N.	64	B 腺 癌	50 mg	3 M	0/25	0/25	0/10	0/10	0/5	0/5	0/80	無 効	な し	
3	Y.S.	68	C 未分化 腺 癌	100 mg	3 M	0/25	0/25	—	6/10	3/5	—	9/65	無 効	な し	
4	K.S.	77	C 未分化 腺 癌	100 mg	3 M	16/25	25/25	0/10	10/10	3/5	5/5	59/80	有 効	な し	
5	Y.I.	82	C 腺 癌	100 mg	3 M	16/25	16/25	×	×	0/5	×	32/55	有 効	な し	
6	H.H.	66	B 腺 癌	100 mg	3 M	16/25	8/25	3/10	3/10	1/5	0/5	31/80	やや有効	な し	
7	H.K.	74	C 未分化 腺 癌	100 mg	3 M	16/25	16/25	3/10	10/10	3/5	×	48/75	有 効	な し	
8	S.M.	84	C 未分化癌	100 mg	7 M	0/25	8/25	—	6/10	0/5	×	14/65	無 効	な し	5ヵ月目除勢術
9	C.O.	73	C 腺 癌	100 mg	3 M	16/25	16/25	3/10	10/10	3/5	3/5	51/80	有 効	な し	
10	S.N.	74	C 未分化癌	100 mg	3 M	8/25	16/25	3/10	10/10	1/5	—	38/75	有 効	な し	
11	T.O.	73	C 腺 癌	100 mg	3 M	8/25	8/25	—	×	0/5	×	16/55	やや有効	な し	

*: 治療前後を通して異常のないもの

—: 治療前あるいは判定時期に検査がなされなかったもの

x/y (x: 評価点数, y: 配分評点)

Table 2. 転移(+)症例の総合効果判定

症 例 No	氏 名	年 齢	進 行 組織像	投 与 量 /日	投 与 期 間	転 移 果		原 発 果		尿 道 造 影	腎 盂 造 影	フォスファターゼ		血 液 所 見	赤 沈	自覚症状		全 身 状 態	評 価 得 点	効 果	副作用	そ の 他
						肺 転 移	骨 転 移	大 き さ	硬 さ			酸 フ ォ ス	アル フ ォ ス			疼 痛	排 尿 困 難					
12	O.M.	74	D 腺 癌	100 mg	3 M	×	0/5	1/5	1/5	5/5	×	15/15	×	×	0/5	3/5	×	×	20/45	やや有効	な し	
13	T.O.	68	D 腺 癌	100 mg	3 M	×	0/5	3/5	3/5	—	—	10/15	5/5	×	—	3/5	5/5	×	29/45	有 効	な し	
14	Y.F.	57	D 未分化 癌	100 mg 200 mg	1 M 2 M	0/15	×	0/5	0/5	0/5	0/5	×	—	0/5	0/5	0/5	0/5	0/10	0/65	無 効	な し	2 M尿管 皮膚瘻造設
15	Y.H.	79	D 腺 癌	200 mg	3 M	0/15	0/5	1/5	3/5	—	—	10/15	—	×	—	0/5	0/5	0/10	14/65	やや有効	な し	6 M後死亡
16	S.M.	60	D 未分化 癌	50 mg	3 M	15/15	0/5	5/5	3/5	×	—	15/15	×	×	—	3/5	3/5	×	44/55	著 効	な し	
17	U.Y.	70	D 腺 癌	200 mg	3 M	×	0/5	5/5	5/5	3/5	×	15/15	×	×	×	×	5/5	×	33/40	著 効	な し	
18	G.H.	82	D 腺 癌	100 mg	3 M	×	0/5	0/5	0/5	0/5	×	0/15	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	3/10	4/65	無 効	な し	
19	S.K.	83	D 未分化 腺 癌	100 mg 200 mg	1 M 1 M	0/15	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/15	0/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/10	4/90	無 効	な し	
20	Y.Y.	77	D 腺 癌	200 mg	3 M	×	0/5	5/5	5/5	—	×	15/15	0/5	3/5	1/5	3/5	3/5	×	35/55	有 効	な し	13M後死亡

*, —: 表1と同じ

x/y (x: 評価点数, y: 配分評点)

7 カ月後に判定した。

結 果

転移（－）症例および転移（＋）症例の概要および効果判定は Table 1～3 に示すとおりである。

転移（－）症例では、原発巣に対する効果は11例中8例は腫瘍の大きさ、硬さともに縮小、軟化し効果を認め、1例は硬さのみに効果があり、2例は大きさ、硬さともに無効であった。自覚症状として排尿困難、

Table 3. 総 合 評 価

	転移(－)症例	転移(＋)症例	計
著 効	0	2	2 (10%)
有 効	6	2	8 (40%)
やや有効	2	2	4 (20%)
無 効	3	3	6 (30%)
計	11	9	20

Table 4. 検 査 デ ー タ

症例 No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		GOT (R-F単位)		GPT (R-F単位)		BUN (mg / dl)		Cr (mg / dl)		総コレステ ロール (mg / dl)	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
4	381	448	4100	6900	21	8.2	17	13	13	9	0.6	0.9	173	207
6	328	422	4700	7000	42	39	22	28	13	10	1.1	0.8	160	149
7	411	465	6000	9900	37	29	26	17	19	17	1.0	0.8		
8	475	373	7000	7600	38	30	12	18	21	21	1.0	1.2		
9	463	442	8000	8000	30	21	13	20	11	14	1.0	1.2		
10	427	380	5900	7000	22	17	12	12	35	24	1.8	1.2	156	150
12	369	389	4700	6600	13	18	9	10	17	15	0.8	0.8	191	208
13	455	429	3600	5900	15	16	10	13	22	22	0.8	0.8		
14	459	290	7000	14500	23	49	20	46	12	26	0.8	0.9		
15	469	380	11200	7500	34	37	11	22	27	27	0.7	0.8		
16	387	430	4100	3700	31	35	23	19	16	14	1.0	1.0		
17	532	406	5400	6300	33	30	32	23	16	13	1.0	1.1	167	146
18	327	323	5500	3600	46	35	24	31	13	15	0.8	0.9		
19	274	354	6100	8700	22	21	11	19	7	10	0.7	0.4	123	113
20	303	374	5100	6000	38	11	20	16	28	21	0.8	0.7		

前： CMA 投与前 後： 効果判定時

夜間頻尿、残尿の3項目では全項目とも無効は1例のみで、8例に自覚症状の改善を認め、総合評価では著効例はなく、有効6例、やや有効2例、無効3例で有効率は72.7%であった。症例8は7カ月判定では無効であったがその後も投与続行され、18カ月後には夜間頻尿に変化はなかったが、遠隔転移も認めず、排尿困難・残尿なく、原発巣も縮小し一部硬結が残存するのみとなり、有効と思われた。

転移（＋）症例では肺転移のあった4例中1例のみ転移巣が縮小し著効を示したが、他の3例は無効であった。また骨転移には全例無効であった。原発巣では6例に改善をみ、1例は腫瘍の大きさに変化なかったが、硬さは軟化した。2例は全く効果をみなかった。酸性フォスファターゼに対しては高値を示した8例中6例に改善をみ、アルカリフォスファターゼに対しては異常値を示した4例中1例に改善をみしたが、他は変

化なかった。自覚症状では9例中3例は全く無効であったが、6例では効果がみられた。総合評価では著効2例、有効2例、やや有効2例、無効3例で有効率は66.7%であった。しかし症例15と症例20はその後増悪し前者は6カ月後、後者は13カ月後に死亡した。全症例では20例中2例が著効、8例が有効、4例がやや有効、6例が無効で有効率は70%であった。

副作用については赤血球数、白血球数、GOT、GPT、BUN、creatinine、総コレステロールの投与前と判定時のデータを Table 4 に示したが、本剤によると思われる変化は認めず、心電図でも変化なかった。また、全例に浮腫、乳房の変化は認めず、自覚的な副作用も全例に認めなかった。

考 察

chlormadinone acetate は合成 gestagen の1つで

あり、産婦人科領域では日常、月経困難症、月経周期異常などに臨床的に使用されているものである。従来、前立腺癌の治療には、抗男性ホルモン療法としておもに estrogen が用いられてきた。しかし Veteran Administration Hospital の研究班の報告 (1967)⁴⁾ は estrogen 投与群より placebo 投与群の方が生存率が良く、estrogen による心血管系の障害が誘発される可能性が指摘された。しかし、本邦においては竹内ら (1978)⁵⁾ はすでに存在する心疾患を増悪させる可能性はあるが、必要有効量の estrogen には遠隔成績を左右するほどの作用はなかったと述べている。いずれにしても、より副作用の少ない治療効果のある薬剤があれば、臨床的に有用である。chlormadinone acetate は副作用がほとんどなく、脂質代謝の変化がなく、心血管系に対する影響がないことが特徴であり、片山ら (1977)⁶⁾ や柴山ら (1979)⁷⁾ はそれぞれ前立腺癌患者、前立腺肥大症患者に長期投与しているが、ほとんど副作用をみていない。われわれの症例でも乳房変化、浮腫、胃腸症状等の自覚的副作用なく、心電図および血液所見、肝機能検査、血中尿素窒素、クレアチニン、総コレステロールの検査値に異常所見を認めなかった。

前立腺癌に対する chlormadinone acetate の効果に対する諸家の報告をみると、岡田ら (1977)⁸⁾ は19例に1日75~150 mg の投与を行ない、自覚的改善は半数以上にみられ、腫瘍の縮小効果も、再燃癌には1例の効果もみられなかったが、新鮮例14例中11例に効果のみとめられたと述べ、片山 (1974)⁹⁾、岩崎ら (1975)¹⁰⁾ の報告でも良好な効果を示している。

われわれの成績でも転移 (一) 症例で11例中有効2例、やや有効2例、転移 (+) 症例で9例中著効2例、有効2例、やや有効2例で、全体として有効率70%であった。しかし Stage D の症例15と症例20は3カ月後の効果判定時にはそれぞれやや有効、有効であったが chlormadinone acetate の効果が一過性でその後増悪し、それぞれ6カ月後、13カ月後に死亡した。一方転移 (一) 症例の症例8は5カ月後に除手術をうけ、7カ月後の効果判定時には無効であったが排尿困難の改善、原発巣の硬度の軟化が認められ、投与を続行したところ18カ月後には原発巣は一部に硬結が残存するのみとなり、有効と思われ、30カ月後生存している。本剤の効果は転移 (一) 症例に比し、転移 (+) 症例で

は悪かった。

今回は chlormadinone acetate の効果を見るために除手術は行なわなかったが、除手術を併用し、まず3カ月間100 mg の投与を行ない、効果あればその後50 mg で維持し、100 mg で効果を得られない症例は他の薬剤に変更した方が良いと思われる。

以上、chlormadinone acetate は未治療の転移 (一) 症例に有効な薬剤と思われ、また転移 (+) 症例であっても副作用のほとんどないことにより、まず用いてみる価値のある薬剤と思われた。

結 語

chlormadinone acetate を未治療の前立腺癌患者20例に1日50~200 mg を経口投与しつぎのような結果をえた。

1. 転移 (一) 症例11例に対し有効6例、やや有効2例、無効3例であり、転移 (+) 症例に対しては著効2例、有効2例、やや有効2例、無効3例で、両群あわせて70%に効果を認めた。

2. 全例に自覚的副作用を認めず、臨床検査データにも本剤の副作用と思われる異常所見を認めなかった。

(本治験に使用した chlormadinone acetate は帝国臓器製薬株式会社より提供をうけた。)

文 献

- 1) Huggins, C.: J. Exper. Med., **70** : 543, 1939.
- 2) Campbell, M. F. and Harrison, J. H.: Urology, 3rd ed., Vol. 2, p. 1178, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1970.
- 3) 志田圭三・ほか: 西日泌尿, **40** : 869, 1978.
- 4) The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: J. Urol., **98** : 516, 1967.
- 5) 竹内弘幸・ほか: 日泌尿会誌, **69** : 1552, 1978.
- 6) 片山 喬・ほか: ホルモンと臨床, **25** : 49, 1977.
- 7) 柴山勝太郎・ほか: 西日泌尿, **41** : 837, 1979.
- 8) 岡田清己・ほか: 西日泌尿, **39** : 556, 1977.
- 9) 片山 喬: 日泌尿会誌, **65** : 337, 1974.
- 10) 岩崎 皓・ほか: 日泌尿会誌, **66** : 220, 1975.

(1980年2月29日受付)