

KES-504 による前立腺癌の治療成績

国立病院医療センター泌尿器科

岩 動 孝 一 郎

養 和 田 滋*

CLINICAL AND ENDOCRINE EFFECTS OF ESTRACYT
(ESTRAMUSTINE PHOSPHATE) IN ADVANCED
PROSTATIC CANCER

Koichiro ISURUGI and Shigeru MINOWADA*

*From the Department of Urology, National Medical Center Hospital, Toyama-cho 1, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan***Present address: Department of Urology, the University of Tokyo**Faculty of Medicine, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan*

Fifteen cases of advanced prostatic cancer (mostly stages C and D) were treated with Estracyt (KES-504, Estramustine phosphate, 560 mg daily in two divided doses) and clinical findings as well as laboratory and endocrine effects were recorded. The study subjects consisted of two groups, i.e., group I with untreated patients and group II with hormone resistant patients who had been subjected to previous antiandrogenic therapy. Subjective and objective effects were observed to be more favorable in group I patients compared to group II subjects, as far as could be judged from results obtained in the observation period of 3 to 6 months.

Decreases in serum levels of LH, FSH and testosterone were observed shortly after the commencement of drug administration. It was concluded that Estracyt exerted clinical effects in these patients to degrees comparable to those in conventional antiandrogenic therapy by estrogen.

われわれは前立腺癌治療剤として開発された KES-504 (Estracyt, リン酸エストラムスチン) を自験症例に使用し、若干の知見を得たので報告する。本剤は女性ホルモンである estradiol-17 β およびアルキル化剤である nitrogen mustard との合剤であり、抗男性ホルモン作用のみならず抗癌剤としてのアルキル化作用の両者の薬効が期待されて開発されたものである^{1,2)}。したがって抗男性ホルモン療法が無効となつたいわゆるホルモン抵抗例に対しても効果を発揮することが期待されたため、前立腺癌患者のうち未治療症例すなわち新鮮例のみならず、抗男性ホルモン療法をすでに施行し、その経過中に症状の再燃をみたホルモン抵抗例についても本剤の効果を検討し、比較を試みた。

対象および方法

対象症例は Table 1 に示すごとく、1977年4月から1979年8月にわたる期間内において国立病院医療センター泌尿器科において診療を受けた前立腺癌患者計15例で、年齢61歳から86歳にわたり (平均年齢72歳)、stage 別では stage B が1例のほか、ほとんど stage C または D の症例を対象とした。

また新鮮例は6例であり、ホルモン療法をすでに施行した再燃例は9例であった。KES-504 研究会規定の臨床評価実施要領にもとづいて、未治療の新鮮例に対する治験を study I とし、また既治療のホルモン抵抗例に対するそれを study II として別々に検討を加えた³⁾。治療および経過観察期間は3~6カ月であった。なお全症例とも staging は KES-504 治療開始時点になされたものであり、また前立腺癌の診断はすべて前立腺生検により採取した切片の病理組織診断によ

*現職 東京大学医学部泌尿器科教室助手

Table 1. 対象症例

試験 I						
症例	年齢	Stage	組織 診断	治療観察 期 間	総合 判定	
1	G.O.	85	C	腺 癌	4ヵ月	無効
2	Y.A.	72	D	"	6ヵ月	やや有効
3	K.O.	62	B	"	4ヵ月	"
4	W.K.	71	C	"	6ヵ月	有効
5	H.B.	67	B	"	3ヵ月	無効
6	K.S.	79	D	"	4ヵ月	著効
試験 II						
7	I.S.	86	D	腺 癌	6ヵ月	やや有効
8	T.T.	61	D	"	5ヵ月	著効
9	A.M.	69	C	"	4ヵ月	やや有効
10	K.K.	75	C	"	4ヵ月	"
11	A.Y.	72	D	"	4ヵ月	"
12	K.R.	68	D	"	3ヵ月	無効
13	H.H.	75	D	未分化癌	3ヵ月	"
14	S.M.	70	D	腺 癌	3ヵ月	"
15	M.H.	68	D	"	3ヵ月	"

った。病理組織所見は腺癌14例で残る1例は未分化癌であった。

投 与 方 法

study I, study II 群とも全症例について投与法を統一し, KES-504 1日4錠 (estramustine phosphate として 560 mg 含有) 朝夕2回に分服せしめた。

検 討 項 目

1) 自覚症状: 局所症状としての排尿障害の指標として排尿困難の程度, 夜間頻尿の回数をとり, また骨転移に起因する腰痛の推移を観察した。

2) 他覚所見: 残尿量のほか前立腺触診所見について経過を追って記載した。またレ線所見では尿道造影, 腎盂造影のほか転移巣の推移について観察するため胸部, 胸腰椎, 骨盤部の単純撮影を定期的に行なった。また可能な症例ではアイソトープによる骨シンチグラムにより骨転移巣の消長の観察を試みた。

また一部症例においては, KES-540 使用前後に前立腺生検を実施し, 組織所見上の変化について検討を加えた。

3) 血液 および 生化学検査所見: 末梢血中 赤血球

数, 白血球数, さらに血清酸およびアルカリフォスファターゼ, コレステロール, トリグリセリド値などについての消長を観察した。

4) ホルモン測定成績: 一部症例について, KES-504 投与経過における血中ゴナドトロピンすなわち黄体化ホルモン (LH) および卵胞刺激ホルモン (FSH) および血中テストステロン (T) 値を測定しその変動を観察した。

5) 副作用: 消化器症状, 乳房変化, 血液所見 (骨髓抑制), さらに呼吸, 循環系への反応性の有無について重点的に観察した。

6) 効果判定: まず全身状態に関しては日常生活における活動性 (performance) について記録した。また自覚症状については Karnofsky による判定基準にもとづいて一応の評価を試みた⁴⁾。総合的な効果判定は上述の各所見について原則として厚生省前立腺癌研究班 (班長志田圭三教授) による試案に準拠し, さらに主治医の主観をも加味した判定を行なった⁵⁾。判定は著効, 有効, やや有効, 無効の4段階とした。

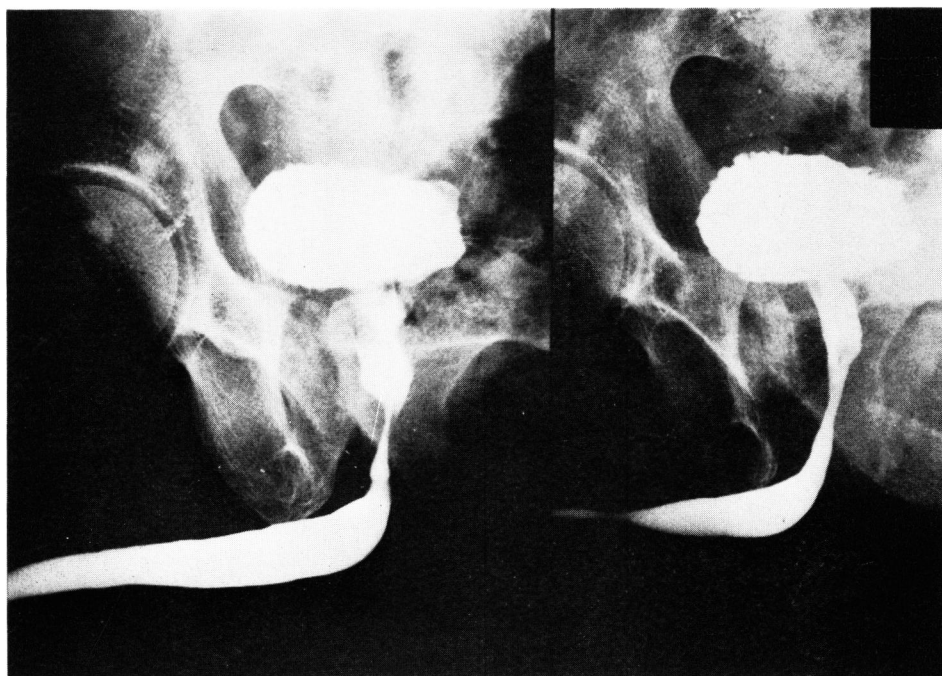
成 績

1) 自覚症状

本剤投与経過中において自覚症状について判定した結果のまとめが Table 2 に示されている。study I では排尿困難が改善またはやや改善した症例が目立っているが, 夜間頻尿, 腰痛についてはこれらの症状を訴えないものが多く判定は困難であった。study II において排尿困難の改善率は低下しており, その他の症

Table 2. 自覚症状におよぼす効果

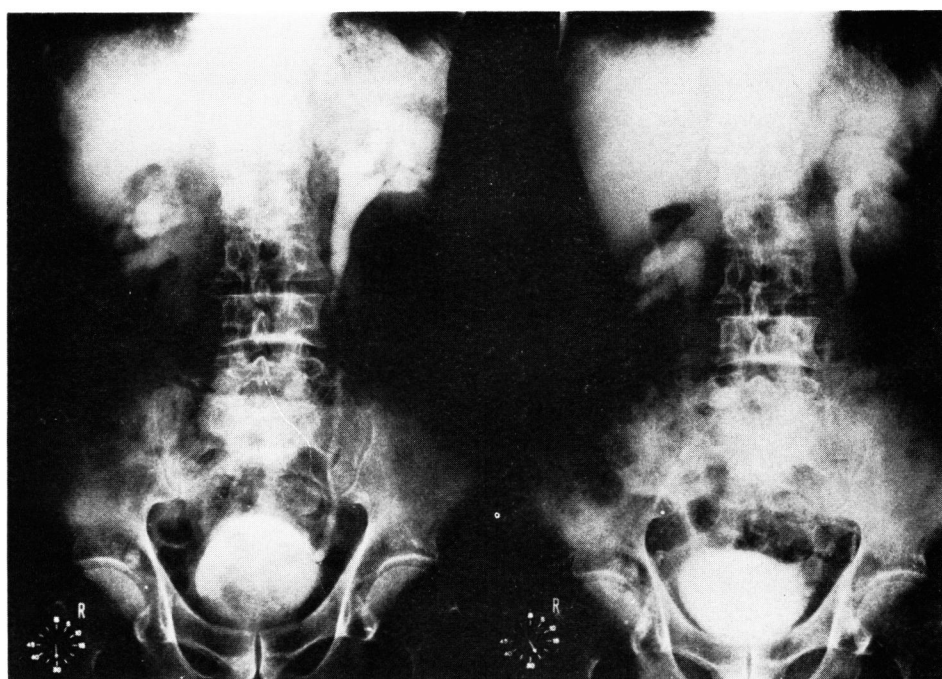
試験 I			
	排尿困難	夜間頻尿	腰 痛
改 善	2	1	0
やや改善	2	1	1
不 変	2	2	2
症状なし	0	2	3
試験 II			
	排尿困難	夜間頻尿	腰 痛
改 善	1	2	1
やや改善	2	2	1
不 変	4	4	3
増 悪	1	0	2
症状なし	1	1	2



治療前

治療後

Photo. 1. 症例 6 における尿道造影



治療前

治療後

Photo. 2. 症例 6 における DIP 像

状でも不変、増悪の症例が増加する傾向をみせている。

2) 他覚所見

Table 3 に示すごとく、他覚所見のうち残尿量および前立腺触診所見について、本剤による治療前後で検討しえた症例における効果でも study I の未治療症例の方が、study II のホルモン抵抗例に比較して概して良好な成績が得られた。

Photo. 1, 2 にみるごとく症例 6 (study I) における本剤投与による腫瘍縮小は著明であり、尿道造影および DIP 後の膀胱像でも明らかな縮小効果が示された。本剤投与前後における前立腺生検による組織像の変化を Photo. 3 および 4 に示す。

その他の他覚所見の変化について、とくに転移巣の

Table 3. 他覚所見における効果

試験 I

残尿量		前立腺触診所見	
50%以上減少	2	縮小	4
不変	2	不変	2
増加	0	増大	0

試験 II

残尿量		前立腺触診所見	
50%以上減少	2	縮小	1
不変	4	不変	5
増加	1	増大	3

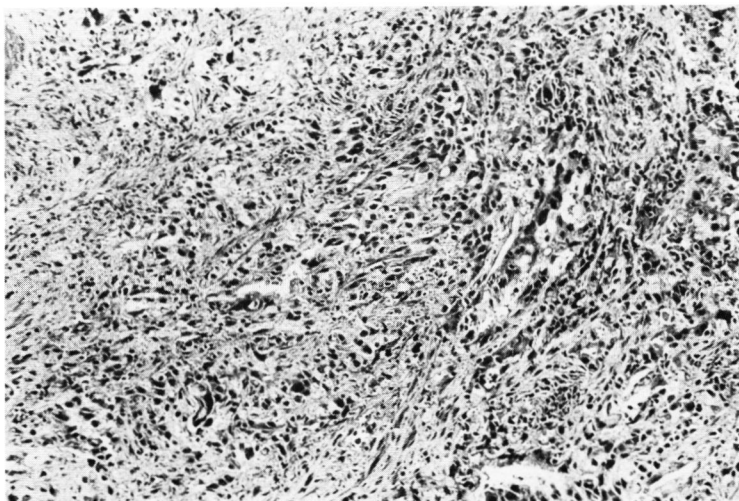


Photo. 3. 症例 6 における前立腺生検像 (治療前)



Photo. 4. 症例 6 における前立腺生検像 (治療後)

消失については stage D の症例における 観察期間が短いこともあって、明らかに本剤の影響によると判定できる変化を示した症例はなかった。

3) 血液および生化学検査成績

Study I および II を通じて本剤の投与の全経過を通じて末梢血液所見とくに赤血球数、白血球数およびその分画などに明らかな変化を示した症例は見出されなかった。また血液生化学所見でも総蛋白、LDH、総コレステロール値などに変動を示したものはなかった。しかしトリグリセライド値の上昇を示した症例が3例認められた。また血中酸フォスファターゼ値の上昇を伴う症例3例中2例において著明な低下を認めた。

4) ホルモン測定成績

KES-504 投与前および投与中における血中 LH、FSH および T 値の変動について3例を対象に検討した結果が Fig. 1 に示されている。全例において血中

T 値の著明な低下と血中ゴナドトロピン値の抑制傾向を認めた。これらホルモンの変化は投与開始1週間後において明らかとなっている。

5) 副作用

副作用は主として乳房の腫脹感を訴えるものが多く15例中6例に認めたが、明らかな乳房の腫大を認めたものは少なく、1例のみであった。胃腸症状を訴えたものが2例、足部の浮腫が3例に認められた。呼吸循環器系に自覚、他覚所見上変化を認めたものは1例のみで、しかも本剤投与との因果関係は明らかにしえなかった。

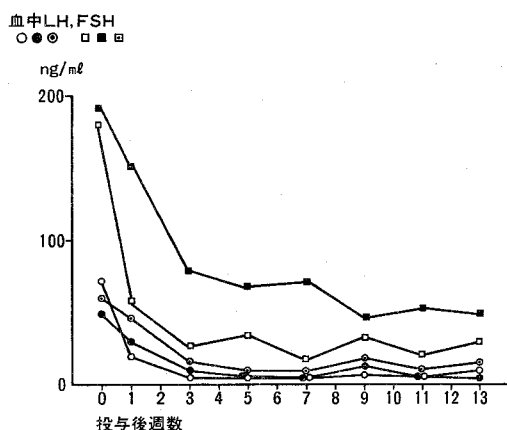
6) 総合判定

総合判定は方法の項で述べたごとく、主治医の主観をも加味した規準により、投与終了の時点で行なった。その結果は Table 1 の右欄に示したごとく study I で著効1、有効1、やや有効2、無効2例であった。また study II では著効1、有効0、やや有効4、無効4であった。この結果だけからは study I および II の間における効果の比較判定は困難であるが、予期に反して study II の症例中にも著効と考えられた症例が1例認められたこと、また study I の未治療例において明らかな効果が認められなかった症例が少なくなかったことなどがあげられるが、後者については観察期間が不十分などが原因していることも否定できず今後の検討の余地が残されているといえよう。

考 察

Stage C または D の進行前立腺癌に対する治療法の選択については多くの重要な問題点が残されており、泌尿器科医にとって必ずしも明確な解答は得られていないといつてよい。前立腺癌が他の尿路癌と比較してその進行が緩徐であり、老年期にある患者に残された余生の長さを思えば、根治的前立腺全摘除術による侵襲や起こりうる合併症などによる影響などを考慮に入れて、比較的安易に導入できる抗男性ホルモン療法を選ぶ場合が多いことは事実であろう。しかし長期におよぶ女性ホルモン投与による慢性薬物療法の結果、循環器系への副作用がかえって平均余命を短縮させている危険があるとの米国 Veterans Administration Cooperative Urological Research Group による報告以来、本療法のもつ潜在的な危険性についてより多くの注意をはらうべきであるとの反省が高まっている⁶⁾。事実、手術適応外の進行前立腺癌に対する放射線療法あるいは化学療法の応用が再認識されしかも徐々に見るべき効果をあげつつある現状といえる。しかし抗男性ホルモン療法の有効性がなお捨てがたい魅力をもっている

KES504(540mg/day)投与による血中ゴナドトロピン値の変動



KES504(540mg/day)投与による血中テストステロン値の変動

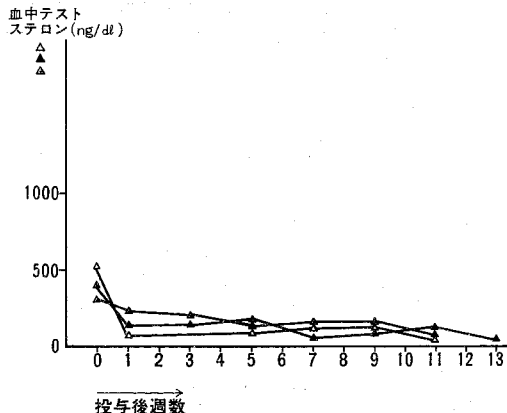


Fig. 1.

ことは否めない事実であり、米国でもとくに stage D 前立腺癌に対しては本法が第一選択であるとする考え方が根強く残っている⁷⁾。問題は用量、投与法、あるいは製剤の改善などにより抗腫瘍効果を増幅すると同時に副作用を抑えることに精力が注がれている。本剤 estramustine phosphate もこのような時代の要求に沿って開発された薬剤であり、女性ホルモンである estradiol-17 β の抗男性ホルモン作用と nitrogen mustard の抗腫瘍作用の相乗の効果が期待されたことはいうまでもない。また抗悪性腫瘍化学療法剤にありがちな造血、循環、呼吸、消化器各系におよぼす副作用を減少させるためにも可及的少量の投与量を最大限に前立腺組織に集中的に到達しうような効果が期待されたことも事実であろう。

わが国でも、本剤の臨床応用が各機関において進められており、一部成績も報告されてきている⁶⁾。

本剤の治験にあたって最も重視された点は未治療の前立腺癌新鮮例における効果もさることながら、他の抗男性ホルモン療法剤に無反応となつたいわゆるホルモン抵抗性の症例に対しても本剤が効果を発現しうるか否かを判定することであった。その意味で本治験の対象を未治療群とした study I と、既治療のホルモン抵抗例を対象とした study II との間の比較検討に重点がおかれた。われわれの症例における成績の概要はすでに述べたごとく、study I および II の間に効果の点での差異を明らかにすることはできなかったが、自覚症状、他覚所見の点では study I において概して良好な成績が得られた。いずれにせよ経過観察期間が3ないし6カ月という比較的短期間における評価であり、さらに長期の観察を要するものと思われる。現時点での観察では study II の症例の間にも本剤による治療によりかなりの効果を示しているものがあり、この点、ホルモン抵抗例のなかでも個々の症例によって腫瘍のホルモン感受性あるいは抗腫瘍剤に対する反応性に差異があることが推定される。本剤の効果が主として女性ホルモンと nitrogen mustard のいずれによるものかについての結論は明らかではないが、本試験における臨床効果あるいは副作用の発現の状況から推

定すれば、女性ホルモン剤による効果が先行しているような印象をうける。

いずれにせよ短期間の観察結果では KES-504 は stage C, D における前立腺癌に対する治療薬として従来の女性ホルモン剤に比較して少なくとも同程度の効果を期待できる薬剤であると考えられる。

結 語

15例の未治療新鮮例およびホルモン抵抗性の前立腺癌症例に対し KES-504 による治療を行ない、自覚症状、他覚所見、諸検査成績の観察をもとに効果判定を行ない、stage C, D の前立腺癌症例に対して効果が期待できる薬剤であるとの結論を得た。

文 献

- 1) Alfthan, O. S. and Rusk, J.: Estracyt in advanced prostatic carcinoma. *Ann. Chir. Gynaec. Fenn.*, **58**: 234, 1969.
- 2) Jonsson, G. and Hogberg, K.: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estracyt. A preliminary report. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **5**: 103, 1971.
- 3) KES-504 (Estracyt) 臨床評価実施要領.
- 4) Karnofsky, D. A.: Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **2**: 709, 1961.
- 5) 片山 喬・島崎 淳・大塚 薫・脇坂正美・石川 堯夫・中山朝行・真鍋 博・相川英男・村上信乃：前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt) の効果. *泌尿紀要*, **24**: 879, 1978.
- 6) Mellinger, S. R. et al. (The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group): *J. Urol.*, **91**: 590, 1964.
- 7) Benson, R. C., Wear, J. B. and Gill, G. M.: Treatment of stage D hormone-resistant carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *J. Urol.*, **121**: 452, 1979.

(1979年10月23日迅速掲載受付)