

前立腺癌に対する Estracyt® の単独投与による 治療効果について

横浜南共済病院泌尿器科 (部長: 福岡 洋)

福岡 洋, 石橋 克夫, 酒井 直樹, 小川 毅彦

横須賀共済病院泌尿器科 (部長: 里見佳昭)

里見 佳昭, 菅原 敏道, 上村 博司

山口 豊明, 岸田 健

横浜栄共済病院泌尿器科 (部長: 白井千博)

白 井 千 博

横須賀北部共済病院泌尿器科 (部長: 公平昭男)

公平 昭男, 藤本 健吉

横浜赤十字病院泌尿器科 (部長: 石塚栄一)

石塚 栄一, 川崎 千尋, 佐野 克行

秦野赤十字病院泌尿器科 (部長: 斎藤 清)

斎藤 清, 野村 栄

THE EVALUATION OF THE EFFECT OF ESTRACYT® ON PROSTATIC CANCER

Hiroshi Fukuoka, Yoshio Ishibashi, Naoki Sakai
and Takehiko Ogawa

From the Department of Urology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

Yoshiaki Satomi, Toshimichi Sugawara, Hiroshi Kamimura,
Toyoaki Yamaguchi and Ken Kishida

From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

Kazuhiro Shirai

From the Department of Urology, Yokohama Sakae Kyosai Hospital

Teruo Kohdaira and Kenkichi Fujimoto

From the Department of Urology, Yokosuka Hokubu Kyosai Hospital

Eiichi Ishizuka, Chihiro Kawasaki and Katsuyuki Sano

From the Department of Urology, Yokohama Red Cross Hospital

Kiyoshi Saitoh and Sakae Nomura

From the Department of Urology, Hatano Red Cross Hospital

The clinical effect of Estracyt on untreated prostatic carcinoma was evaluated. The subjects consisted of 51 of 71 patients with prostatic carcinoma who were observed for 6 months or more after oral administration of 560 mg of estramustine phosphate. This drug was effective in all patients: markedly effective in 34 (66.6%), moderately effective in 13 (25.5%), and slightly effective in 4 (7.8%). During the observation period varying from 6 months to 2 years and 6 months, 7 patients had recurrence of progression. The interval between the drug administration and recurrence of progression varied from 6 months to 1 year and 10 months (mean, 15.8 months). Prostate acid phosphatase and γ -seminoprotein remained normal between 3 and 15 months after the administration but became elevated due to recurrence of progression after 18 months or more in some patients.

Blood testosterone, luteinizing hormone, and follicle stimulating hormone decreased while blood cortisol increased. Therefore, estrogen was acting effectively. Side effects were observed in 56.9% of the patients, the most frequent being mastopathy in 33 patients (45.8%), and cardiovascular complications and apoplexy in 11 patients (15.3%). Estracyt was effective for untreated prostatic carcinoma but the problems such as recurrence of progression and side effects require further examination.

(Acta Urol. Jpn. 37: 91-97, 1991)

Key words: Estracyt, Prostatic carcinoma

緒 言

前立腺癌の治療は従来から内分泌療法が中心となっており行われてきたが近年本邦においても前立腺全摘除術が普及してきている。したがって治療法の選択にあたっては low stage の根治性のあるものについては可能な限り前立腺全摘除術を行い、根治手術の適応のないものに内分泌療法、姑息的 TUR、放射線療法、化学療法等を選択、組み合わせて行うことになる。しかし実際には stage が進行して始めて発見される症例や根治的手術を行って high stage であったと判明することも多い。前立腺全摘除術も前立腺癌の集学的治療の一つに位置付けられると共に内分泌療法的重要性は少しも減っていないと考えられる。Estracyt (estramustine phosphate) は estradiol と nitrogen mustard の結合化合物であり antiandrogenic な作用と cytostatic な作用が期待される治療薬であり、前立腺癌取り扱い規約¹⁾では化学療法剤として扱うよう定められている。本剤の治療成績の報告はすでに多くを数えるが、今回第一線の診療病院における本剤の未治療前立腺癌に対する単独投与成績を検討したので報告する。

対 象

1987年2月から1989年8月までの2年6カ月間に横浜南共済病院、横須賀共済病院、横浜栄共済病院、横須賀北部共済病院、横浜赤十字病院、秦野赤十字病院の6施設で Estracyt を投与した未治療前立腺癌72例を対象とした。

対象症例の年齢は55歳から88歳に分布しており、50歳代8例(11.1%)、60歳代21例(29.2%)、70歳代32例(44.4%)、80歳代11例(15.3%)であり平均年齢は71.1±8.0歳であった。

全例病理組織学的に前立腺癌が確認されており、確認方法は直腸診で前立腺癌を疑って針生検を行ったものの49例(68.1%)、前立腺肥大症の診断で TUR-P を行い偶発癌(stage A₂)として発見されたもの22例(30.6%)、膀胱腫瘍のため膀胱、前立腺全摘を行って

偶発癌として発見されたもの1例(1.3%)であった。しかし TUR-P で発見された stage A₂ の偶発癌と始め考えられたものでもその後の骨シンチや骨盤内リンパ節廓清にて転移の発見されたものが6例あった。Estracyt 投与開始時の stage は、前立腺癌取り扱い規約¹⁾によったが stage A : 18例(25.0%)、B : 12例(16.7%)、C : 15例(20.8%)、D : 27例(37.5%)であった。分化度は高分化癌22例(30.6%)、中分化癌22例(30.6%)、低分化癌28例(38.8%)であった。また除根術を行っているものは39例(54.2%)であった。

方 法

病理組織診断確定後 Estracyt の投与を開始し、投与量は1日4カプセル(estramustine phosphate 560 mg)を、朝、夕2回に分けて連日投与した。

効果判定は投与開始後6カ月以上を経過した時点で、志田らによる臨床効果判定基準²⁾により行った。また一部症例では投与開始前、投与1カ月、3カ月、6カ月、9カ月、12カ月、15カ月、18カ月、21カ月、24カ月目に PAP、 γ -Sm、血中テストステロン、LH、FSH、コーチゾルを測定し変動を検討した。

結 果

対象症例72例のうち投与開始6カ月以内に投与中断や転移したものが11例、前立腺癌以外の原因で死亡したものが3例、前立腺全摘除術を実施したものが6例および投与前に全摘されていた1例の合わせて21例を評価対象から除外し、残り51例について効果判定を行った。しかし除外例でも投与を継続していた期間については副作用調査の対象とした。

1. 臨床的效果判定

志田らによる臨床的效果判定基準²⁾により評価すると転移(-)の群で著効24例(72.7%)、有効6例(18.2%)、やや有効3例(9.1%)であり、転移(+)の群で著効10例(55.6%)、有効7例(38.9%)、やや有効1例(5.5%)であり両者を合わせた総合評価では著効34例(66.6%)、有効13例(25.5%)、やや有効

Table 1. Overall clinical effectiveness of Estracyt

効果 群	著	効	有	効	やや有効	無	効	合	計	評価不能	総合計
転移(-)	24 (72.7)	6 (18.2)	3 (9.1)	0	33 (100.0)	12	45				
転移(+)	10 (55.6)	7 (38.9)	1 (5.5)	0	18 (100.0)	9	27				
総合評価	34*** (66.6)	13** (25.5)	4** (7.8)	0	51 (100.0)	21	72				
修正評価	31 (60.8)	11 (21.6)	2 (3.7)	7 (13.7)	51 (100.0)						

(*: 再燃例の数を示す)

4例(7.8%)であり無効と判定されたものはなかった。著効, 有効を合わせた有効率は92.2%であった(Table 1)。しかし著効, 有効, やや有効と判定された群で再燃をきたしたものがそれぞれ3例, 2例, 2例あり, これらを無効とした修正評価では著効31例(60.8%), 有効11例(21.6%), やや有効2例(3.9%), 無効7例(13.7%)となり著効, 有効を合わせた有効率は82.4%となった。

2. ステージ別, 分化度別効果判定

前立腺癌取り扱い規約に基づくステージ別効果判定はステージAで著効11例(84.6%), 有効2例(15.4%), Bで著効8例(80.0%), 有効1例(10.0%), やや有効1例(10.0%), Cで著効5例(50.0%), 有効3例(30.0%), やや有効2例(20.0%), Dで著効10例(55.6%), 有効7例(38.9%), やや有効1例(5.5%)であった。著効, 有効を合わせた有効率(再燃例を無効とした修正評価)はA 100%, B 90%, C 80%(60%), D 94.4%(77.8%)であった(Table 2)。

Table 2. Clinical effectiveness of Estracyt by stage category.

効果 ステージ	著	効	有	効	やや有効	無	効	合	計	評価不能
A	11 (84.6)	2 (15.4)					13 (100.0)		5	
B	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)				10 (100.0)		2	
C	5 (50.0)	3** (30.0)	2* (20.0)				10 (100.0)		5	
D	10*** (55.6)	7 (38.9)	1* (5.5)				18 (100.0)		9	
計	34 (66.6)	13 (25.5)	4 (7.8)				51 (100.0)		21	

(*: 再燃例の数を示す)

分化度別にみると高分化癌で著効17例(81.0%), 有効3例(14.3%), やや有効1例(4.7%), 中分化癌で著効10例(62.5%), 有効6例(37.5%), 低分化癌

で著効7例(50.0%), 有効4例(28.6%), やや有効3例(21.4%)であった。著効, 有効を合わせた有効率(再燃例を無効とした修正評価)は高分化癌95.2%(85.7%), 中分化癌100%(93.8%), 低分化癌78.6%(64.3%)であった(Table 3)。

Table 3. Clinical effectiveness of Estracyt by grade category.

効果 分化度	著	効	有	効	やや有効	無	効	合	計	評価不能
高分化癌	17 (81.0)	3** (14.3)	1 (4.7)				21 (100.0)		3	
中分化癌	10* (62.5)	6 (37.5)					16 (100.0)		7	
低分化癌	7** (50.0)	4 (28.6)	3** (21.4)				14 (100.0)		11	
計	34 (66.6)	13 (25.5)	4 (7.8)				51 (100.0)		21	

(*: 再燃例の数を示す)

3. PAP の変動

PAP (正常値 3.0 ng/ml 以下) は37例について検討した。転移(+)(n=18)の群と転移(-)(n=19)の群に分けて検討すると, 投与前には前者で 25.98 ± 27.43 ng/ml ($M \pm SD$ 以下同じ), 後者で 3.17 ± 3.24 ng/ml と明らかな差を認めた ($p < 0.001$)。投与3カ月目から15カ月目までは両者共に差を認めず正常範囲内にとどまっていたが, 18カ月目以降は転移(+)の群で再び異常高値を示した (Fig. 1)。

4. γ -Sm の変動

γ -Sm (正常値 4.0 ng/ml 以下) は33例について検討した。転移(+)(n=15)の群と転移(-)(n=18)の群に分けて検討すると, 投与前には前者で 17.82 ± 13.84 ng/ml, 後者で 6.60 ± 5.66 ng/ml と両者共正常値を上まわっていたが, 転移(+)群で高値 ($p < 0.001$) であった。投与1カ月目には両者共に正常範囲に下降し, 15カ月目までは同じ状態であったが18カ月目以降は転移(+)群は再び異常高値を示して

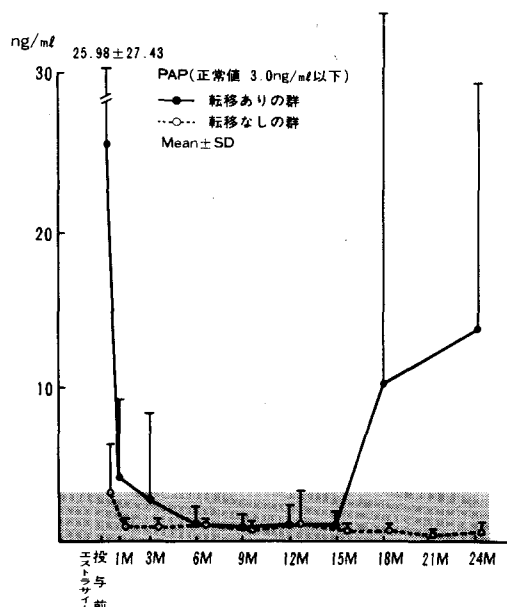


Fig. 1. Effects of Estracyt on plasma levels of PAP

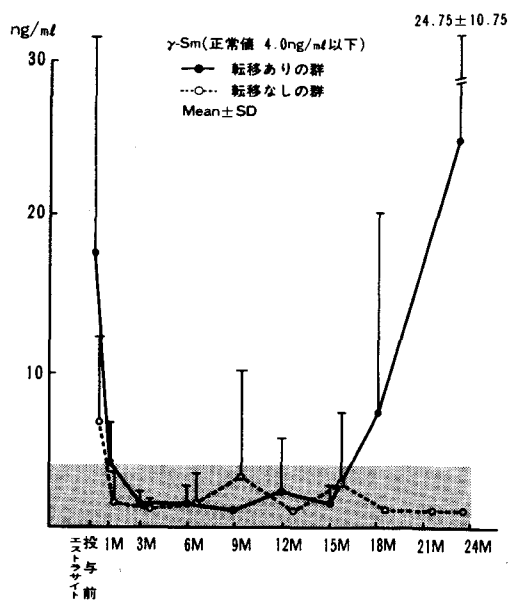


Fig. 2. Effects of Estracyt on plasma levels of γ -Sm

いた (Fig. 2).

5. 血中テストステロンの変動

血中テストステロン (男子正常値 4.12~12.00 ng/ml) は37例について測定し除臈例23例, 非除臈例14例に分けて検討した. 除臈群では投与前 4.45±1.74 ng/ml ($n=23$), 非除臈群では 5.68±4.22 ng/ml

($n=14$) と共に正常範囲であったが, 投与1カ月目には除臈群で 0.62±0.19 ng/ml ($n=23$), 非除臈群では 0.45±0.07 ng/ml ($n=10$) と女性値レベル以下となっており24カ月目まで両群共に女性値レベル以下の値を維持していた (Fig. 3).

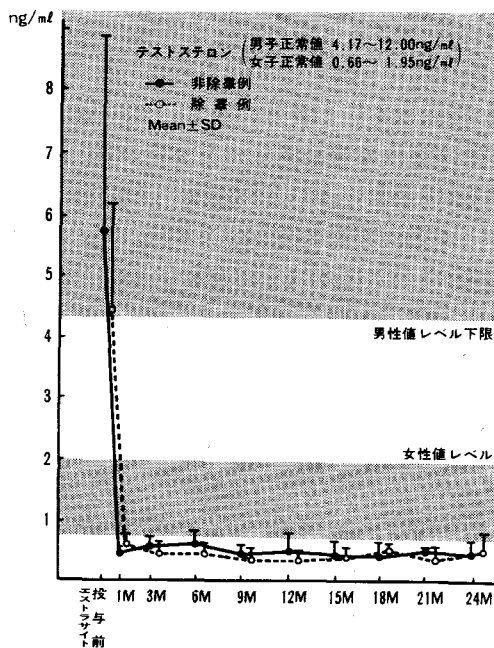


Fig. 3. Effects of Estracyt on plasma levels of testosterone

6. 血中 LH, FSH の変動

血中 LH (正常値 2~32 mIU/ml) の変動は24例について検討した. 投与前は 13.81±9.90 mIU/ml ($n=29$) と正常範囲を示したが, 投与1カ月目で

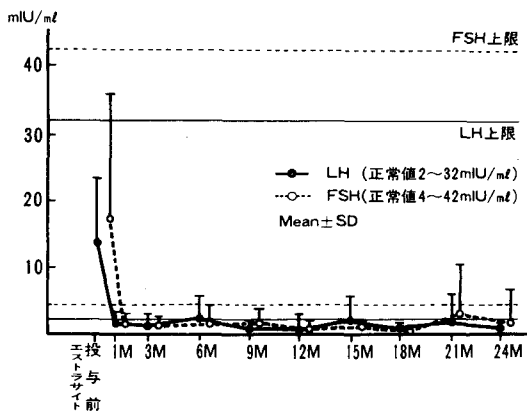


Fig. 4. Effects of Estracyt on plasma levels of LH and FSH

1.61 ± 2.10 mIU/ml ($n=16$) と正常値以下となり, 24カ月目まで正常値以下のレベルが持続した (Fig. 4). 血中 FSH (正常値 4~42 mIU/ml) の変動は29例について検討した. 投与前は 15.32 ± 7.12 mIU/ml ($n=29$) と正常範囲を示したが投与1カ月目で 1.51 ± 1.38 mIU/ml ($n=16$) と正常値以下となり, 24カ月目まで正常値以下のレベルが持続した (Fig. 4).

7. 血中コルチゾールの変動

血中コルチゾール (正常値 $3.7 \sim 13.0$ μ g/dl) は32例について検討した. 投与前は 15.32 ± 7.12 μ g/dl と正常上限をわずかに上回る値であったが投与1カ月目には 46.73 ± 19.90 μ g/dl ($n=23$) と著明上昇し, 6カ月目には 66.55 ± 35.53 μ g/dl ($n=32$) と最高値を示したが以後はわずかに低下し, 24カ月目では 55.13 ± 21.35 μ g/dl ($n=8$) と相変わらず高値であった (Fig. 5).

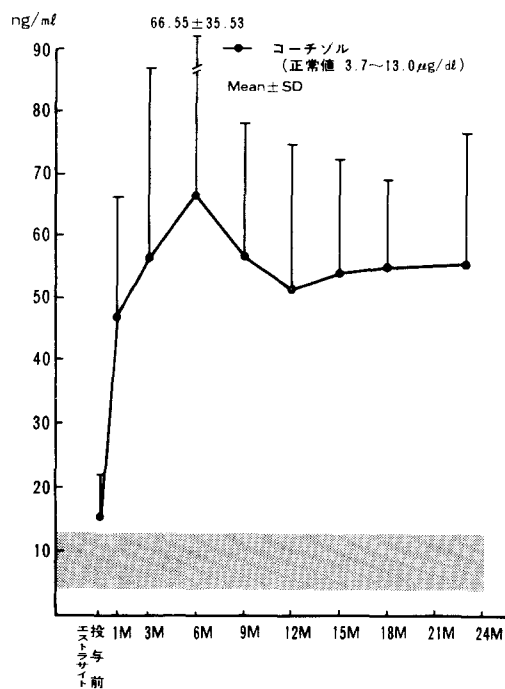


Fig. 5. Effects of Estracyt on plasma levels of cortisol

8. 副作用

副作用については投与が6カ月以内に中断したものも調査対象として72例全例について検討した. 41例 (56.9%) の症例に何らかの副作用と思われる症状が出現し, 一人の患者が複数の症状を示すこともあったため件数の合計は56件となった.

発生度の高い順に乳房腫大 (色素沈着, 乳房痛を含む) 33例 (45.9%), 下肢浮腫6例 (8.3%), 胸痛, 息切れ, 動悸など不定の循環器症状5例 (6.9%), 心不全2例 (2.8%), 脳梗塞2例 (2.8%), 肝機能障害2例 (2.8%), 食思不振2例 (2.8%) および心筋梗塞, 狭心症, 血栓性静脈炎, トリグリセライド上昇の各1例であった.

副作用により死亡したと思われるものは脳梗塞の2例のみであったが, そのうち1例は投与前から脳梗塞の既往 (球麻痺による嚥下障害があり鼻管挿入の状態であったため粉末状とした Estracyt を鼻腔栄養チューブから投与) があり再発したものであった. また副作用のため投与を中止したものは8例 (11.1%) であった.

考 察

Estracyt, すなわち estramustin phosphate は estradiol と nitrogen mustard が結合した前立腺癌治療薬である. 前者の hormonal component の estrogen 作用と後者の alkylating component の cytostatic な作用を期待する化学療法剤に分類される薬剤である. 作用機序は前立腺癌細胞の estrogen レセプターに結合し, ついで nitrogen mustard の作用が出現³⁻⁵⁾ と考えられていたがその後細胞内結合蛋白 (prostatein) の存在が明らかになってきた^{6,7)}. また本剤の殺細胞効果はホルモン剤, アルキル化剤とは別個のものであり, 細胞分裂中期に紡錘体の構成成分である microtubule の形成障害をきたして分裂を阻止し, また細胞運動を抑制するとされている^{8,9)}. しかしなお estrogen 剤としての作用を重視する考えも存在する¹⁰⁾.

臨床治療成績はすでに数多くの報告¹¹⁾ がでており有効率は新鮮例において82% (100~60.0%)¹²⁾, 再燃もしくはホルモン不応例において35.0% (74.0~0%)¹²⁾ とされている. このため従来ほとんど有効な治療法がなかった再燃例に対しての期待がもたれている. また新鮮例においても再燃までの期間が長くなったり, 転移病巣に優れた効果を発揮し, 特にリンパ節転移に対して有効であった報告¹³⁻¹⁶⁾ が多く, 骨転移への有効例も散見されている^{17,18)}. しかし最近では通常ホルモン療法との違いがなかったという成績¹⁹⁻²¹⁾ も報告されており本剤の効果についてはなお十分に解明されているとは言えない.

今回の治療効果の検討は未治療例に限定して, 志田らの基準²⁾ により効果判定した. 効果判定時期は治療開始後6カ月目としたが, その後も投薬を継続したも

のでは最長2年6カ月に及んでいる。転移なしの群での有効率は90.9%、転移ありの群での有効率は94.4%であり評価対象例全体の有効率は92.1%となった。しかし、6カ月以後の経過で再燃をきたしたものが7例出現しており、治療開始から再燃までの期間は6カ月から1年10カ月にわたり、平均15.8カ月であった。有効例から再燃例を除外した修正有効率は82.4%となったが、この成績は従来の報告と同程度のものであり、その限りにおいては満足すべきものであろう。またステージ別有効率はステージB+Cが85.0%（再燃例を除くと75.0%）、ステージDが94.4%（再燃例を除くと83.3%）となりステージDの成績がステージB+Cを上まわる結果であった。しかし著効と判定されかつ再燃例を除くとステージB+Cで65.0%、ステージDで38.9%となりこれらの数値が実情を最も良く反映するものであろう。

Estracytの未治療例における再燃までの期間は高安ら²²⁾は17.6カ月、塚本ら²³⁾は17.0カ月としており今回の成績もこれらと同様であったが長船ら²⁴⁾の9.2カ月という報告もある。一般に内分泌療法における再燃までの期間は18カ月²⁵⁾とされていることから考えるとこの点に関して本剤の利点は認められなかった。しかし再燃から死亡までの期間については今後の検討課題と考えている。

血中テストステロン値は投与1カ月目には女性値レベル以下に下降しておりこれは除辜群、非除辜群ともに同様であり、LH、FSH値は投与1カ月目に正常値以下のレベルに下降し、血中コーチゾルは投与1カ月以降上昇していた。これらの成績はFossaら²⁶⁾、福谷ら²⁷⁾の成績と同様であり本剤が十分estrogen作用を発揮していることを示すものであると共に副作用の原因ともなっている。

Estracytの今後の位置付けとしては最近の報告でも再燃に十分期待しうるとの意見も多いがestrogenの作用を重視する意見も少なくない。今回の検討では再燃例を含んでいないため再燃に対する直接の評価はできなかった。未治療例の有効例においても再燃をきたすものがあったが再燃と判定されてからの経過期間は長い傾向にありこれは本剤の長所の一つと言えるかも知れない。

副作用は種々のものが56.9%の症例に出現した。副作用のため投与中止した症例の割合は黒川ら²⁸⁾は13.4%、山崎ら²⁹⁾は14.9%と報告しているが今回の検討では8例11.1%であった。本邦におけるestrogen剤による心血管系合併症は従来少ないとされていたが、投与中における心不全、脳卒中による死亡は11.0%³⁰⁾と

報告され次第に欧米型に近づく傾向にあり今後十分注意を払うべきである。今回の検討では比較的重篤なものから軽微なものまで含めて11例、15.3%に出現しており死亡は脳卒中の2例のみであった。しかしこのような合併症に関連すると思われる死亡例において早期にその可能性を予知して十分な対策を講ずることが、今後の重大な課題と考える。

結 語

未治療前立腺癌72例にEstracyt 1日4カプセル(estramustine phosphate 560 mg)を単独投与し、投与6カ月以上を経過した51例について臨床効果を検討した。総合効果判定では著効34例(66.6%)、有効12例(25.5%)、やや有効4例(7.8%)であった。無効としたものはなかったが2年6カ月までの経過観察中再燃したものが7例あり、再燃までの平均経過期間は15.8カ月であった。PAP、 γ -Smの測定では投与3カ月から15カ月の間は正常値を保っていたが18カ月以降は有転移群で異常高値を示した。血中テストステロン、LH、FSH、コーチゾルの測定では十分なestrogen作用が発揮されていた。副作用は56.9%に出現し、最も多いものは乳房肥大33例(45.8%)であり、また心血管系合併症および脳卒中は11例(15.3%)に出現した。Estracytは未治療前立腺癌に十分有用なものと考えられたが再燃や副作用など今後も一層慎重に対処せねばならない問題もあった。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会、日本病理学会編：泌尿器科・病理前立腺癌取り扱い規約。金原出版、東京・京都・大阪、1985
- 2) 志田圭三、松本恵一、島崎 淳、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
- 3) Nilsson I, Liskowski L and Nilsson T: Inhibition by estramustine phosphate on estradiol and androgen binding in benign and malignant prostate in humans. Urology 8: 118-121, 1976
- 4) Kadohama N, Kirdani RY, Madajewics S, et al.: Estramustine: metabolic pattern and possible mechanisms for its action in prostatic cancer. NY State J Med 79: 1005-1009, 1979
- 5) Kirdani RY, Muntzing J, Varkarakis MJ, et al.: Studies on the antiprostatic action of estracyt, a nitrogen mustard of estradiol. Cancer Res 34: 1031-1037, 1974
- 6) Gunnarsson PO, Plym Forshell GP, Fritjofsson A, et al.: Plasma concentration of estra-

- mustine phosphate and its major metabolites in patients with prostatic carcinoma treated with different dose of estramustine phosphate (Estracyt). *Scand J Urol Nephrol* **15**: 201-206, 1981
- 7) Gustafsson JA, Bjork P, Carlstrom K, et al.: Studies on the estramustine binding protein in rat ventral prostate and in human prostate. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* **55**: 133-134, 1980
 - 8) Hartley-Asp B: Estramustine induced mitotic arrest in two human prostatic carcinoma cell lines DU 145. *Prostate* **5**: 93-100, 1984
 - 9) Hartley-Asp B and Gunnarsson PO: Growth and cell survival following treatment with estramustine, nornitrogen mustard, estradiol and testosterone of a human prostatic cancer cell line (DU-145). *J Urol* **127**: 818-822, 1982
 - 10) Catalona WJ: Chemotherapy. In: Prostate cancer. pp. 172-193, Grune & Stratton Inc., Orlando, 1984
 - 11) 日本新薬株式会社編: エストラサイトカプセル文献集, 臨床編. 日本新薬, 京都, 1983
 - 12) Andersson L: Estrogens and estramustine phosphate. In: The medical management of prostatic cancer. Edited by Denis L. 1st ed., pp. 37-42, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1988
 - 13) Jönsson G and Högborg B: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estracyt. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol* **5**: 103-107, 1971
 - 14) Nilsson T and Müntzing J: Estracyt in advanced prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* **6**: 11-16, 1972
 - 15) Müntzing J, Shukla SK, Chu TM, et al.: Pharmacoclinical study of oral estramustine phosphate (Estracyt) in advanced carcinoma of the prostate. *Invest Urol* **12**: 65-68, 1974
 - 16) 嶋 亮: Estracyt の単独投与が奏効した stage D₁ の前立腺癌. *癌と治療* **15**: 1787-1790, 1988
 - 17) 森岡政明, 大橋輝久, 松村陽右, ほか: 進行性前立腺癌に対する estramustine phosphate (Estracyt) の臨床効果. *西日泌尿* **41**: 831-835, 1979
 - 18) 福岡 洋, 石橋克夫, 増田光伸, ほか: 骨溶解像が主体となった前立腺癌骨転移の一例. *泌尿紀要* **34**: 1805-1809, 1988
 - 19) Andersson L, Berlin T, Boman J, et al.: Estramustine versus conventional estrogenic hormones in the initial treatment of highly or moderately differentiated prostatic carcinoma. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* **55**: 143-145, 1980
 - 20) Smith PH, Suciu S, Robinson MRG, et al.: A comparison of the effect of diethylstilbestrol with low dose estramustine phosphate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer. *J Urol* **136**: 619-623, 1986
 - 21) Murphy GP, Huben RP and Priore R: Results of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostatic cancer. *Urology* **28**: 36-40, 1986
 - 22) 高安久雄, 志田圭三, 百瀬俊郎, ほか: Estracyt の前立腺癌に対する治療効果に関する臨床的検討. *西日泌尿* **42**: 715-731, 1980
 - 23) 塚本泰司, 熊本悦明, 丸田 淳, ほか: 前立腺癌に対する Estramustin phosphate の臨床効果に関する検討. *泌尿紀要* **26**: 485-495, 1980
 - 24) 長船宏男, 佐川史郎, 松田 稔, ほか: 前立腺癌に対する Estracyt の臨床効果. *泌尿紀要* **26**: 1325-1332, 1980
 - 25) Smith JA and Middleton RG: Clinical management of prostatic cancer. pp. 139, Year Book Medical Publishers, Chicago, London, Boca Raton, 1989
 - 26) Fossa SD, Fossa J and Askvaag A: Hormone changes in patients with prostatic carcinoma during treatment with estramustine phosphate. *J Urol* **118**: 1013-1018, 1977
 - 27) 福谷恵子, 河村 毅, 東海林文夫, ほか: 進行性前立腺癌に対する estramustine phosphate (Estracyt) の治療成績—下垂体睾丸系と脂質代謝に及ぼす影響—. *癌の臨床* **25**: 1407-1412, 1979
 - 28) 黒川一男, 香川 征, 竹中生昌, ほか: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate (Estracyt) の臨床効果—とくに, 短期治療成績について—. *西日泌尿* **50**: 785-793, 1988
 - 29) 山崎義久, 桜井正樹, 多田 茂, ほか: 前立腺癌に対する Estramustine phosphate disodium (Estracyt) の治療効果. *薬理と治療* **14**: 751-761, 1986
 - 30) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 脇坂正美, ほか: 前立腺癌とホルモン療法. *臨床科学* **17**: 877-885, 1981

(Received on August 13, 1990)

(Accepted on August 15, 1990)

(迅速掲載)