

Estramustine Phosphate の臨床的評価

日本医科大学泌尿器科学教室 (主任: 川井 博 教授)

富 田 勝
秋 元 成 太
川 井 博CLINICAL EVALUATION OF ESTRAMUSTINE
PHOSPHATE ON PROSTATIC CANCER

Masaru TOMITA, Masao AKIMOTO and Hiroshi KAWAI

From the Department of Urology, Nippon Medical School (Chief: Prof. H. Kawai, M. D.)

The clinical effects of estramustine phosphate on prostatic cancer were evaluated in ten patients.

Seven patients of them were administered with estramustine phosphate as primary treatment (group A) and the others had been previously treated with anti-androgen treatment with unsatisfactory results (group B).

The clinical effects were judged from improvement of objective and/or subjective symptoms.

The clinical responses were observed in 6 of the 7 patients in group A, and 2 of the 3 patients in group B.

Side effects were observed in 4 patients. We noticed gastrointestinal disturbances, hepatic function abnormal, gynecomastia and chest pain as side effects.

We concluded from this clinical trial that, oral estramustine phosphate showed good clinical effects in patients with prostatic cancer.

I 緒 言

前立腺癌は本邦でも近年、平均寿命の延長ならびに診断技術の向上に伴い統計的に増加の傾向が明らかとなっており、前立腺肥大症とともに老人病として泌尿器科で扱う重要な疾患となっている。また前立腺癌は他臓器の悪性腫瘍と異なり病巣が局所に限局している場合はその発育も一般に緩徐で発症からの生存期間は比較的長いとはいえ、悪性腫瘍にあつての根本原則である早期発見、早期治療が重要であることに変わりはない。現在本疾患に対し抗男性ホルモン療法、放射線照射療法、あるいは化学療法等種々試みられているがその治療効果は今一つの感がある。

われわれは今回、新しい形の治療薬として欧米では注目されている estradiol と nitrogen mustard の化学結合剤である estramustine phosphate について臨床的に検討を加える機会を得たのでその成績を報告する。

II 試験方法

1) 症例

1977年7月～1978年11月に日本医科大学附属千駄木病院泌尿器科に通院または入院中の前立腺癌患者11例を対象に estramustine phosphate の治療経過を追求した。対象はすべて病理組織学的に前立腺癌と診断された症例で、病理組織像は不明の1例を除き他はすべて分化型腺癌であった。取り扱った症例の年齢は63歳～83歳、平均74歳で進行病期 (Whitmore の分類³⁾) は stage B が2例、C が5例、D が3例であった。またこれら症例のうち8例は発症以来癌に対するいかなる治療も施されていない新鮮例 (A 群) で、他の3例は過去いずれも除睾術およびすでに何らかの抗男性ホルモン療法を実施するも抵抗性となった再燃例 (B 群) である。

2) 使用薬剤

estramustine phosphate として 140 mg 含有する

Table 1. 臨 床 成 績

症例No	年齢	進行度	投与量 cap/d	期間	排尿 困難	頻尿	疼痛	残尿量	局 所		尿道 線 像	酸フォス ファターゼ	副作用	総合 判定	備 考
									大きさ	硬さ					
A 群	1	82	C	6	5 M	±	±	※	+	-	+	±	※	有効	
	2	79	D	6	4 M	±	-	※	+	±	±	+	+	やや有効	TUR施行
	3	63	C	4	3 M	+	※	※	+	+	±	-	※	肝機能障害 食欲不振	有効
	4	83	C	4	4 M	±	-	※	+	±	+	+	※	やや有効	TUR施行
	5	74	B	6	5 D	/	/	※	/	/	/	/	※	胃腸障害	5日目中止
	6	72	B	4	1 M	+	+	※	※	-	±	※	※	やや有効	
	7	76	C	4	17 D	-	-	※	-	-	±	※	※	乳房変化	無効
	8	69	C	6	1 M	+	+	※	+	-	-	+	±	やや有効	TUR施行
B 群	9	73	C	4	10 M	±	±	※	±	-	±	±	-	やや有効	1年3カ月前 Cast. ホンバン 抵抗性
	10	66	D	6	4 M	-	-	±	-	-	-	-	※	胸苦しさ	3年6カ月前 Cast. ホンバン 抵抗性
	11	73	D	6 4	1 M 2 M	-	-	±	-	±	±	±	※	やや有効	2年前Cast. ホンバン 抵抗性

+: 著明改善 +: 改善 ±: やや改善 -: 不変 ※: 症状なし (又は正常)

Estracyt Capsule を投与観察期間3カ月を目標とし1回の投与に2カプセルずつ1日2～3回経口投与した。なお観察期間中は本剤以外除瘤術を含む抗男性ホルモン療法および制癌剤などの抗腫瘍剤使用、あるいは放射線照射療法は一切行なわなかったが一部尿路感染症合併例に対しては抗生剤を使用した。

3) 観察項目

自覚症状として排尿困難、排尿回数（特に夜間）、全身的なもの（疼痛、浮腫、消化器症状、乳房変化）を経時的に観察した。他覚所見としては残尿量の測定、触診所見（大きさ、硬さ、浸潤度）、尿道造影、骨盤・腰椎の単純撮影および血液生化学的検査（ACP, ALP, BUN, creatinine）について経時的に追跡した。また前立腺針生検も経皮的（経会陰式）に適宜実施した。

4) 副作用

副作用については発症時期、程度、処置および転帰につき調査を行なうこととしたが、本剤の性格上消化器症状、乳房の変化、骨髄抑制など特に留意観察した。

5) 効果判定方法

治療効果の判定は投与観察終了後、志田らの提唱した前立腺における抗癌剤の臨床効果判定基準²⁾に準拠して判定したが、総合効果については階例個々の臨床経過をも十分に加味したうえ、担当医師が総合的に著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階に判定した。

Ⅲ 結 果

各症例の成績は Table 1 に示すとおりである。治療対象は11例であったが、症例 No. 5は副作用のため投与5日目で中止したので本例用の検討のみとし、効

果の検討対象は本例を除いた10例につき行なった。そのうち7例は目標とした3カ月以上の観察を実施したが、2例は1カ月後来院せず中止、1例は乳房変化が強く効果ないため17日で中止し、その時点で効果の判定を行なった。

1) 自覚症状

自覚症状のおおのの効果は Table 2 のごとくであった。すなわち排尿困難は10例中7例に改善をみた。治療前頻尿を訴えた症例は9例でそのうち4例に改善をみた。疼痛は stage D 症例2例が下肢および腰部に訴えていたが2例とも本剤投与で改善した。

2) 他覚所見

他覚所見のおおのの効果は Table 3 のとおりである。大きさ、硬さ、浸潤度を総合した触診所見の改善は10例中8例に認めた。残尿量に対する効果は正常域を越えていた9例のうち6例に改善をみた。

尿道レ線像は治療前後で判定しえた8例中6例に改善をみた。一方前立腺癌の活動性の指標となる血清酸フォスファターゼが治療前高値を示していた症例は2例のみであったが、2例とも投与2週以後改善を示した。一方B群で治療前正常を示していた1例（症例 No. 9）が10カ月後やや高値を示した。

なお治療前レ線像で骨転移を確認できた症例は3例であったが、今回の試験では投与期間が3～4カ月と短かったので骨レ線像より転移巣の変化を評価するのは妥当でないと考え評価の対象としなかった。

Table 2. 自覚症状に対する効果

	排尿困難	頻 尿	疼 痛
改 善	7	4	2
不 変	3	5	0
症状なし	0	1	8

Table 3. 他覚所見に対する効果

	残尿量	触診所見	尿道レ線像	酸フォスファターゼ
改 善	6	8	6	2
不 変	3	2	2	1（悪化）
症状なし	1	0	2	7

3) 総合効果

評価対象とした10例の総合判定は Table 4 のとおりで有効2例、やや有効6例、無効2例であった。その内訳は新鮮例A群では有効2例、やや有効4例、無効1例で、他治療に再燃したB群ではやや有効2例、無効1例であった。

Table 4. 総 合 効 果

	有 効	やや有効	無 効	計
group A	2	4	1	7
group B	0	2	1	3

4) 副作用

副作用としては胃腸障害、食思不振、胸苦しさ、乳房変化、軽度肝機能障害がおのおの1例認められたが、1例を除き投与続行可能であった。投与中止した1例は5日目に強い胃痛を訴えたため、本剤を中止し他治療に変更した後、軽快した。

IV 考 察

近年、前立腺癌に対して化学療法の使用が見直されてきているが、estradiol と nitrogen mustard の結合化合物である estramustine phosphate は抗男性ホルモン作用だけでなく制癌剤としてのアルキル化作用をもつ薬剤として注目されている。

前立腺癌患者に対する治療効果判定は非常に難しくいかなる要素、因子を判断材料としどのように判定すべき確たる定説はないが、患者の訴えにたよらざるをえない項目を除いてはなるべく、客観的表現および操作をとるよう種々の考慮がなされてきている。われわれは従来より諸家が採用してきている各種他覚検査を中心に治療効果を判断した。

Estramustine phosphate の治療効果についての報告は数多くされている⁵⁻⁷⁾。Nilson, Jonsson (1976) らは38例中36例に他覚的改善をみ、特に酸フォスファターゼでは、上昇していた27例中25例に低下を認めたと報告している。Estracyt を形成する estradiol 部分が estrogen 受容器としての前立腺組織に nitrogen mustard を transport し、target organ で estrogen と alkyl 化剤が分離して抗腫瘍効果を発現すると考えられているので比較的副作用が少なく、また進行性の前立腺癌に対しても有効性が考えられていた。われわれの今回の成績でも自・他覚的改善が10例中8例において認められ、特に初回治療例であるA群では7例中6例に有効であった。再燃例であるB群では、3例中2例に何らかの効果を認めた。その効果はわれわれが期待していたほどではなかったにせよ、他治療で抵抗性を示した症例であることを考慮すれば検討した症例が少なく明確な結論を下しえないにせよ、今後有望な薬剤といえるのではなからうか。

副作用としては胃腸障害、食欲不振、乳房変化、胸苦しさおよび軽度肝機能障害がおのおの1例にみられたが1例を除き他はいずれも投与続行が可能な程度であった。投与中止した症例は胃腸障害すなわち強い胃痛を5日目に訴えたため他治療に変更したがただちに軽快したところから本剤による影響であったのかは不明である。

前立腺癌の対象が高齢者、平均年齢70歳である特殊

性が治療の障害となることをしばしば経験するところであり、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いる。根治術不能の進行前立腺癌で現在でも確固たる位置を占めている女性ホルモン剤投与についても長期投与時の潜在的な危険性への反省、再燃例に対する対応などが問題となっており、種々の方法などが検討されていることは論ずるまでもない。しかしながら本領域で対象となる患者の年齢という特殊性を考慮すれば全身性の副作用が少なく使用可能なことが重要で、特に急激に増悪傾向に向う再燃例においてはなるべく長期にわたり進行しないよう control できれば延命効果につながるかもしれない。

われわれが今回経験した estramustine phosphate は新鮮例に対しては従来の抗男性ホルモン剤と少なくとも同等ないしそれ以上の効果を認められること、再燃例もしくは他剤無効例に対してもある程度の効果が期待できること、さらに副作用も比較的少ないことを考え合わせると安全かつ長期の使用も可能な前立腺癌治療薬として有用であると判断されうる。

V おわりに

estramustine phosphate を10例の前立腺癌患者(stage B 以上)に対して数週間～数カ月間使用したところ、未治療例(group A)では7例中6例に有効を認め既治療例(group B)では、数は少ないが3例中2例を有効と認めた。これらの結果はすでに諸家の報告されている data とほぼ一致すると判断された。副作用もあまりなく年余にわたる腫瘍の進展の認められない長期使用例についても経験している。前立腺腫瘍患者に対して、特に未治療群においてその効果発現が将来有望視され、また既治療例で hormone independent 例にも症例を重ねればそれらの有効性が明白になると考えている。

文 献

- 1) Nilsson, T. and Jonsson, G.: Primary treatment of prostatic carcinoma with Estramustine phosphate: Preliminary report. J. Urol., 115 : 168, 1976.
- 2) 志田圭三・松本恵一・島崎 淳・西村隆一・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, 1978.
- 3) Whitmore, W. F., Jr.: Symposium on hormones and cancer therapy: hormone therapy in prostatic cancer. Am. J. Med., 21 : 697, 1956.
- 4) Müntzing, J., Shukla, S. K., Chu, T. M.,

- Mittelman, A. and Murphy, G. P.: Pharmacological study of oral estramustine phosphate (Estracyt) in advanced carcinoma of the prostate. *Invest. Urol.*, **12** : 65~68, 1974.
- 5) 片山 喬・島崎 淳・大塚 薫・脇坂正美・石川 堯夫・中山朝行・真鍋 溥・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** : 879~888, 1978.
- 6) Murphy, G. P., Gibbons, R. P., Johnson, D. E., Loening, S. A., Prout, G. P., Schmidt, J. D., Bross, D. S., Chu, T. M., Gaeta, J. F., Saroff, J. and Scott, W. W.: A comparison of estramustine phosphate and streptozocin in patients with advanced prostatic carcinoma who have had extensive irradiation. *J. Urol.*, **118** : 288~291, 1977.
- 7) Mittelman, A., Shukla, S. K., Welvaart, K. and Murphy, G. P.: Oral estramustine phosphate (NSC-89119) in the treatment of advanced (stage D) carcinoma of the prostate. *Cancer Chemother. Rep.*, **59** : 219~223, 1975.

(1981年1月16日迅速掲載受付)