

乳癌骨転移における合成黄体ホルモン剤 Medroxyprogesterone acetate (MPA) の有用性

園尾 博司, 紅林 淳一, 下妻晃二郎, 三宅 一昌, 太田喜久子

主として ER 陽性あるいは PgR 陽性の初発骨転移例22例に対して MPA 単独療法を施行した。奏効率は50%と高く、奏効期間も平均20.3カ月と長かった。MPA 療法は ER 陽性あるいは PgR 陽性例では奏効率が高く、よい適応となる。また、無病期間の長い例(3年以上)、初回治療例には奏効率が高い傾向があり、MPA 療法施行時にはこれらを考慮しておくべきである。また、MPA 療法は骨疼痛例にも有効で、60.0%の高い除痛有効率を示し、患者の QOL 上、有用であった。さらに MPA 療法奏効例では延命効果が期待できる。副作用としては10%以上の体重増加が40.9%にみられたが、重篤なものはみられず、継続投与が可能であった。以上より MPA 単独療法は骨転移例に対して有用である。

(平成6年5月28日採用)

Effectiveness of Medroxyprogesterone Acetate in Treating Bone Metastasis of Breast Cancer

Hiroshi Sonoo, Junichi Kurebayashi, Kojiro Shimosuma,
Kazumasa Miyake and Kikuko Ohta

Medroxyprogesterone acetate (MPA) monotherapy was used to treat 22 patients with mainly ER-positive or PgR-positive primary bone metastasis. The response rate was as high as 50% and the effective duration was long, an average of 20.3 months. These results indicate that MPA therapy is indicated for the treatment of ER-positive or PgR-positive cases due to its high response rate. Moreover, the response rates tend to be high in cases with a long disease-free interval (over 3 years) and cases of first treatment. These features should be borne in mind when conducting MPA therapy. Furthermore, MPA therapy is effective in cases with bone pain, showing a high pain relief rate of 60%, and is useful in improving the quality of life of patients. Prolongation of survival is also anticipated in cases in which MPA therapy was effective. No serious side-effects were observed, apart from weight increase of over 10% in 40.9% of the patients, suggesting that continuous MPA therapy is possible. This report describes the effectiveness of MPA monotherapy in treating bone metastasis. (Accepted on May 28, 1994) *Kawasaki Igakkaishi* 20(3):159-165, 1994

Key Words ① Breast cancer
③ Endocrine therapy

② Bone metastasis
④ Medroxyprogesterone acetate

緒 言

近年、乳癌の罹患率の増加が著しく、それに伴って再発症例も増加している。乳癌の3~4割は術後再発をきたすが、初発再発部位のなかで最も頻度の高いのが骨転移であり、臨床上重要である¹⁾。一方、近年外科的ホルモン療法の効果に匹敵する抗エストロゲン剤 Tamoxifen (TAM) および合成黄体ホルモン剤 Medroxyprogesterone acetate (MPA) などが登場し、その有用性が広く認められ、これらが乳癌のホルモン療法の中心的存在となった²⁾。なかでも MPA はとくに骨転移に有用といわれている³⁾が、わが国における進行・再発乳癌に対する MPA 単独療法の報告は少なく、骨転移例のみについての詳細な報告はみられない。そこで我々は骨初発転移例に対する MPA の有用性を検討した。

研究対象および方法

1987年1月から1993年12月までの過去7年間に当科で MPA 単独療法を行った初発骨転移症例22例を対象とし、その治療効果を検討した。著明な内臓転移合併例は対象から除外し、主として腫瘍の ER (エストロゲンレセプター) あるいは PgR (プロゲステロンレセプター) 陽性例を対象とし、一部 ER, PgR 不明例も対象に含めた。MPA は 800~1,200 mg/日の経口投与とし、治療効果の判定は乳癌研究会の「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」⁴⁾に従った。ER は DCC 法, PgR は DCC 法または EIA 法で測定し、いずれも 10 fmoles/mg protein 以上を陽性とした。また、有意差の検定は Student-t test およびカイ 2 乗検定で行い、生存率は Kaplan-Meier 法を用い、有意差の検定は Logrank test で行った。なお、MPA 奏効群が無効となった場合あるいは MPA 無効群には、

cyclophosphamide 100/日あるいは 5'-DFUR 800~1,200 mg/日の経口投与を行い、さらに無効の場合は Adriamycin (ADM) あるいはその誘導体 (THP-ADM, 4'epi-ADM) によるほぼ一定の治療を行った。

成 績

1) 治療効果

治療効果は、22例中11例 (50.0%) が部分奏効 PR を示し、8例 (36.4%) が不変無効 NC, 3例 (13.6%) が進行無効 PD を示した。奏効期間は平均20.3カ月であった (Table 1)。背景因子別の奏効率を Table 2 に示した。奏効群と無効群の年齢はそれぞれ 53.2 ± 10.8 歳, 57.7 ± 11.6 歳で有意差を認めなかった。奏効率は閉経前57.1% (4/7), 閉経後46.7% (7/15) で両群間に有意差を認めなかった。無病期間別の奏効率は、なし群すなわち原発進行例100% (2/2), 3年以上群57.1% (8/14), 3年未満群16.7% (1/6) の順に高く、3年以上群は3年未満群より奏効率が高い傾向がみられた ($P < 0.10$)。また、既治療なし群では58.3% (7/12) と高い奏効率を示したが、既治療無効群でも37.5% (3/8) の奏効例がみられた。MPA の投与量別の奏効率は 800 mg/日群で66.7% (6/9), 1,200 mg/日群で38.5% (5/13) であり、800 mg/日群でむしろ高い奏効率が得られたが、有意差は認められなかった。病巣部位別では、骨のみ群で

Table 1. Objective response to medroxyprogesterone acetate in the patients with primary bone metastases

Objective response	Number of patients (percent)	Duration of remission in months range (mean)
PR	11 (50.0)	5 ~ 56 (20.3)
NC	8 (36.4)	—
PD	3 (13.6)	—
Total	22 (100)	

PR : partial response NC : no change
PD : progressive disease

Table 2. Objective response rate to MPA based on the patients' characteristics

Patient characteristics	Responders	Non-responders	Response rate(percent)
Age (mean±S.D.)	53.2±10.8	57.7±11.6	—
Menopausal status			
Premenopausal	4	3	57.1
Postmenopausal	7	8	46.7
Disease free interval			
None	2	0	100
<3yr	1	5	16.7+
≥3yr	8	6	57.1+
Previous systemic therapy			
None	7	5	58.3
Responders			
Hormonotherapy	1	0	} 50.0
Chemotherapy	0	1	
Non-Responders			
Hormonotherapy	2	1	} 37.5
Chemotherapy	1	4	
Dosage of MPA			
800 mg/day P.O.	6	3	66.7
1,200 mg/day P.O.	5	8	38.5
Metastatic sites			
Bone	9	8	52.9
Bone+Soft	1	1	50.0
Bone+Visceral	1	2	33.3
ER status			
Positive	8	8	50.0
Negative	1	1	50.0
Unknown	2	2	50.0
PgR status			
Positive	10	4	71.4++
Negative	0	5	0 ++
Unknown	1	2	33.3

+P<0.10, ++P<0.05

52.9% (9/17) の奏効率を示したが、骨+軟部群、骨+内臓群にもそれぞれ2例中1例、3例中1例の奏効例がみられた。ホルモンレセプターの有無別の治療効果は、ER陽性群では50.0% (8/16) の高い奏効率を示したが、陰性群にも2例中1例の奏効例がみられた。このER陰性の奏効例は閉経前症例でPgR陽性であった。一方、PgR陽性群は71.4% (10/14) の高い奏効率を示し、PgR陰性群の奏効率0% (0/5) との間に有意差を認めた (P<0.05)。

2) 除痛効果

これらの骨転移例のうち疼痛を認めた15例に対するMPAの除痛効果は、完全効果S-CRが8例 (53.3%)、部分効果S-PRが1例 (6.7%)

で、計9例 (60.0%) に有効であった。また、効果発現までの期間は平均0.8カ月 (4日~2カ月) であり、効果の持続期間は平均18.8カ月であった (Table 3)。背景因子別の除痛有効率は、閉経前後、既治療の有無、MPAの投与量800mg/日と1,200mg/日、疼痛部位別ではいずれも有意差は認められなかった。一方、無病期間3年以上群では77.8% (7/9) の高い除痛有効率を示し、3年未満群の除痛有効率20.0% (1/5) との間に有意差を認めた (P<0.05)。また、ER陽性例では55.6% の高い除痛有効率を示したが、ER陰性例にも3例中2例に効果がみられた。PgR陽性群は87.5% (7/8) の有効率を示し、PgR陰性群の0% (0/4) と比較して有意に (P<

Table 3. Subjective response to MPA in the patients with bone pain

Subjective response	Number of patients (percent)	Interval to the onset for the response range (mean)	Duration of remission in months range (mean)
Total responder	9 (60.0)	4 days~2 months (0.8 months)	2~49 (18.8)
S-CR	8 (53.3)	4 days~2 months (0.8 months)	2~49 (20.5)
S-PR	1 (6.7)	1 month	5 (5.0)
Total non-responder	6 (40.0)	—	—
S-NC	5 (33.3)	—	—
S-PD	1 (6.7)	—	—
Total	15 (100)	—	—

S : subjective CR : complete response PR : partial response NC : no change
PD : progressive disease

Table 4. Subjective response rate to MPA in the patients with bone pain based on the patients' characteristics

Patient characteristics	Bone pain		Response rate (percent)
	Responders	Non-responders	
Menopausal status			
Premenopausal	4	2	66.7
Postmenopausal	5	4	55.6
Disease free interval			
None	1	0	100
<3yr	1	5	16.7+
≥3yr	7	1	87.5+
Previous systemic therapy			
None	8	0	100
Responders	1	0	100
Non-responders	3	3	50.0
Dosage of MPA			
800 mg/day P.O.	4	2	66.7
1,200 mg/day P.O.	5	4	55.6
Resions of pain			
Back	5	2	71.4
Lumbar	2	3	40.0
Hip-joint	1	1	50.0
Lower extremity	0	1	0
Upper arm	1	0	100
ER status			
Positive	5	4	55.6
Negative	2	1	66.7
Unknown	2	1	66.7
PgR status			
Positive	7	1	87.5+
Negative	0	4	0+
Unknown	2	1	66.7
Objective response			
PR	7	0	100 ++
NC	2	4	33.3++
PD	0	2	0 ++

+P<0.05, ++P<0.05 (PR vs NC, PR vs PD), P<0.01 (PR vs NC+PD)

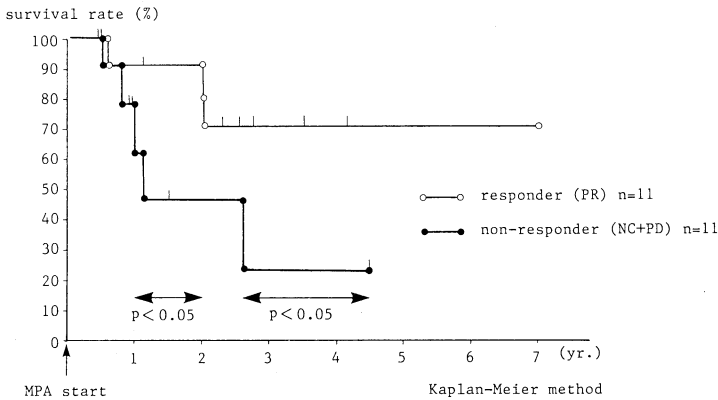


Fig. 1. Survival rates as measured by Kaplan-Meier method are shown. The overall survival rate of the patients in the responding group (PR) was better than that of those in the non-responding group (NC+PD).

Table 5. Side effects of MPA

Side effects	Number of patients (percent)
Weight gain (≥10%)	9 (40.9)
Moon face	4 (18.2)
genital bleeding	2 (9.1)
Total	22 (100)

(includes overlapping cases)

0.05) 良好な除痛効果を示した。治療効果別では、奏効 PR 群は100% (7/7) の除痛有効率を示し、無効 NC+PD 群25.0% (2/8) より有意に (P<0.01) 良好な除痛効果を示した。また、PR 群と NC 群、PR 群と PD 群の間にも有意差 (P<0.05) を認めた (Table 4)。

3) 予 後

MPAの治療効果別の生存率は、奏効 (PR) 群は無効 (NC+PD) 群と比較して有意に (P<0.05) 良好な生存率を示した (Fig. 1)。

4) 副作用

副作用は、10%以上の体重増加40.9%、ムーンフェイス18.2%、性器出血9.1%の頻度でみられたが、重篤なものはなく、全例継続投与が可能であった (Table 5)。

考 察

MPA は、Pannuti ら (1974) の報告⁵⁾ 以来、

進行・再発乳癌に対する大量投与の有用性が認められ、現在 TAM と並ぶ二大ホルモン療法となっている。しかし、冒頭でも述べたようにわが国における MPA 単独療法の文献報告は少なく、とくに骨転移例のみについての詳細な報告はみられない。今回、我々は乳癌の初発骨転移例に MPA の単独療法を行い、50.0% の高い奏効率と平均20.3カ月の奏効期間を得た。諸家の報告による骨転移の奏効率は富永ら⁶⁾ 30.4% (14/46)、泉雄ら⁷⁾

31.6% (6/19)、野村ら⁸⁾ 23.8% (5/21) であり、いずれも比較的良好であるが、当科の奏効率の方が高い。これは当科と諸家の症例の背景因子の差によるものと考えられる。諸家の報告では全体の症例の背景因子は分かるが、骨転移例のみの背景因子は不明であるので正確な比較はできない。しかし、当科の症例のほとんどが ER あるいは PgR 陽性であること、無病期間の長い例 (3年以上) が多く過半数を占めること、内臓転移合併例は3例のみでいずれも著明でないことなどが奏効率の高い原因と推察される。

背景因子別では、年齢、閉経前後にかかわらず奏効例が存在した。閉経後症例に対する MPA の有用性については多くの報告があるが、閉経前症例に対する報告は少ない。Kvinnsländ ら⁹⁾ による集計では MPA は閉経前では20.3% (14/69)、閉経後では26.8% (197/734) の奏効率が報告されている。また、わが国の4つの報告^{6),8),10),11)} の集計では閉経前では60% (6/10)、閉経後では29.1% (51/175) の奏効率を示している。これらの集計は骨転移症例のみにおける成績ではなく、他の転移部位を含めた治療成績であるが、我々の成績を含めて本剤は閉経後のみならず閉経前症例にも有効な薬剤と考えられる。その他、既治療無効例や軽度の内臓転移合併例にも奏効例がみられ、この薬剤の適応は広

い特徴がみられる。また、初回治療例および無病期間が3年以上と長いものに奏効率が高い傾向がみられたが、これはホルモン療法一般に当てはまる傾向であり、MPA 単独療法を行う際にとくに考慮しておくべきであろう。

ホルモンレセプターとMPAの治療効果との関係を見ると、MPAはER陽性例には50%の奏効率を示し、ER陰性例にも2例中1例に奏効を示した。このER陰性の奏効例は閉経前症例でPgR陽性であることより、ERが内因性estrogenにより飽和され偽陰性となった可能性もある。一方、PgR陽性例の奏効率は71.4%と高く、PgR陰性例には奏効例はみられなかった。したがって当科の成績からはMPAの治療効果の指標としては、ERよりPgRの方が優れていると考えられた。わが国の5つの報告の集計¹²⁾では、ER陽性例では49% (40/81)、ER陰性例では11% (6/57)の奏効率が示されている。一方、PgRの報告例は少ないが、PgR陽性例では64% (14/22)、PgR陰性例では20% (8/40)の奏効率が示されている¹²⁾。したがってER陽性例あるいはPgR陽性例はいずれも奏効率が高く、MPAの治療効果の指標としてERとPgRのどちらが優れているかは現段階では結論づけられない。すなわちERあるいはPgR陽性例はいずれもMPA療法のよい適応である。

MPAの除痛有効率は60.0%と高く、除痛効果はMPAの治療効果と相関しており、奏効率と同様にERあるいはPgR陽性が除痛効果のよい適応指標となる。また、無病期間の長い例には除痛効果が良好である。一方、閉経前後、既治療の有無、MPA投与量、疼痛部位にかかわ

らず有効例がみられるので適応範囲が広い。骨疼痛例に対するMPAの除痛効果についての報告はわが国ではみられないが、Pannutiら¹³⁾は疼痛を伴った骨転移例に対する除痛有効率はMPA 67% (10/15)、TAM 31% (4/13)で、MPAが有意に($P < 0.01$)優れており、quality of life (QOL) 上有用と述べている。また、当科の症例では、MPA投与開始後平均0.8か月で除痛効果が発現し、前述のように骨転移の治療効果と相関がみられたが、MPA投与開始後4日目と極めて早期に除痛効果が得られた例があり、骨転移に対する治療効果と別の作用機序もあるものと考えられる。

MPAの治療効果別の予後については、奏効例は無効例と比較して有意に($P < 0.05$)良好な生存率を示した。しかし、生存率の延長はMPAの効果のみならず、MPAが無効となつてからの治療の効果にも左右される。今回、MPAが無効となつてからの治療は、両群ともほぼ同じである。したがってMPAの効果は生存率に影響を及ぼしていると考えられる。

MPAの副作用については、血栓症が問題となり、わが国では約1,000例に1例の発生率が報告されている¹⁴⁾。当科では血栓症は経験しておらず、その他重篤な副作用もなく、全例継続投与が可能であった。また、食欲増進による10%以上の体重増加は約4割にみられている。食欲増進そのものはむしろ好ましいことであるが、著明な肥満は心血管系その他に好ましくないもので、このような患者に対しては今後食事指導を徹底する必要はある。

文 献

- 1) 園尾博司, 妹尾亘明: 乳癌の術後追跡. 乳癌の臨床 4: 167-180, 1989
- 2) 園尾博司, 妹尾亘明: 乳癌の内分泌療法. 乳癌の臨床 1: 165-179, 1986
- 3) 園尾博司, 一本杉 聡, 妹尾亘明: 骨転移のホルモン療法. 乳癌の臨床 3: 29-43, 1988
- 4) 乳癌研究会編: 臨床病理・乳癌取扱い規約. 第11版, 東京, 金原出版. 1992
- 5) Pannuti F, Martoni A, Pollutri E: Medroxyprogesterone acetate (MPA): Effect of massive doses in advanced breast cancer. IRCS Med Sci 2: 1605, 1974

- 6) 富永 健, 泉雄 勝, 野村雍夫, 久保完治, 阿部令彦, 榎本耕治, 高谷 治: Medroxyprogesterone Acetate (MPA) 高用量経口投与の進行・再発乳癌治療における臨床評価—6施設共同による用量検討試験—. 癌と化療 9: 1994—2004, 1982
- 7) 泉雄 勝, 富永 健, 吉田 穰, 野村雍夫, 阿部令彦, 榎本耕治, 久保完治, 高谷 治: 進行乳癌に対する Medroxyprogesterone Acetate (MPA) 経口大量投与の臨床応用—二重盲検法による検討—. 癌の臨床 31: 487—493, 1985
- 8) 野村雍夫, 田代英哉, 久松和史, 戸井雅和: 再発・進行乳癌に対する第2次内分泌療法としての MPA の効果, 特に前治療とホルモンレセプターとの関連について. 癌と化療 15: 513—518, 1988
- 9) Kvinnsland S: The role of endocrine therapy in breast cancer: Unexploited possibilities. In Medroxyprogesterone acetate, Lecture Meeting Report 5, Farmitalia Carlo Erba. 1992, pp 9—10
- 10) 弥生恵司, 森 武貞, 平塚正弘, 小山博記, 寺沢敏夫: 進行・再発乳癌患者に対する Medroxyprogesterone acetate (MPA) の臨床効果と血中濃度. 新薬と臨床 33: 1561—1566, 1984
- 11) 吉田 穰, 村居 寛, 三浦重人: 再発・進行乳癌に対する Medroxyprogesterone acetate (MPA) の治療効果. 癌と化療 12: 516—523, 1985
- 12) 小山博記, 稲治英生, 野口眞三郎, 元村和由: Medroxyprogesterone Acetate (MPA) —その後の展開—. 乳癌の臨床 8: 480—488, 1993
- 13) Pannuti F, Martoni A, Fruet F, Burrioni P, Canova N, Hall S: Oral high dose Medroxyprogesterone acetate versus Tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer. The Role of Tamoxifen in Breast Cancer, ed by Iacobelli S, et al., Raven Press. 1982, pp 85—92
- 14) 厚生省薬務局安全課: 乳癌, 子宮体癌患者における高用量酢酸メドロキシプロゲステロン投与中の血栓症の現況. 医薬品研究 23: 664—671, 1992