

Steroid Hormone의 制癌作用

韓 德 龍*

(Received December 24, 1972)

Dug Ryong Hahn : Anticancer Activity of Steroid Hormones.

Hormone 이 癌發生과 密接한 關係가 있음은 이미 1935 年代에 밝혀진 바 있다. 即 Lacassagne ¹⁾은 estrogen 이 토끼 子宮壁의 fibromyomatous transformation 에 影響을 준다고 하였다.

Nelson ^{2,3)}은 guinea-pig 를 시험동물로 해서 estrogen 을 長期投與한 결과 uterine fibroids 가 誘發됨을 確認한 이래, 이러한 hormone 이 癌發生의 長期要因이 됨을 밝히게 되었다. 이러한 業績은 Lipschutz ⁴⁾에 의해 더욱 수식되었다. 이러한 業績의 結果가 여러篇의 綜說로 발표되었다. 즉 Lacassagne ⁵⁾, Zuckerman, ⁶⁾ Burrows 등 ⁷⁾, Gardner ^{8,9)}는 각기 綜說을 발표하여 이를 確證하기에 이르렀다.

한편 各個 hormone, 그중에서도 sex-hormone 의 opposite action 은 Steinach 등¹⁰⁾ 및 Sand ¹¹⁾에 의해 밝혀졌고 去勢白鼠에 estrogen 을 투여했을 때 유기되는 vaginal mucosa 의 epidermization 이 testosterone 의 投與에 의해 急速히 消退됨을 Courier 一派¹²⁾가 증명하였고 estrogen 에 의해 유발된 雄白鼠 附屬性腺의 組織變性이 androgen 의 同時投與에 消滅됨이 Korenchevsky 一派¹³⁾ 및 De Jongh 등¹⁴⁾에 의해 확인된 이래, 이러한 antagonistic play 는 hormone 에 의해 유발된 neoplastic 에 대해 유효하더라는 것은 自명한 일이고 이러한 事實은 현재 實地로 허다히 이용되고 있는 것이다.

Androgens 의 制癌作用

위에서 많이 引用한바 estrogen 은 動物에 강한 發癌性을 가지나 androgen 이 發癌性을 갖는다는 發表는 比較的적다. Prostate gland 는 androgen 依存性의 臟器이긴하나 發癌性과는 直接관계가 크지않다고 한다. 或種의 動物의 肝癌은 숫컷에게 多數발생한다는 報告¹⁵⁾가 있으며 去勢하면 發生頻도가 低下되나 androgen 의 투여에 의해서 그 발생빈도가 상승한다는 것이 보고¹⁶⁾ 되어 있다. 한편 肝癌誘發物質에 의한 肝癌의 發生도 숫컷에 발생빈도가 높고¹⁷⁾ androgen 에 의한 誘發率도 상승하는 경향이 인정되고 인간에 있어서의 肝癌의 발생이 많은 것은 역시 androgen 과의 간접적인 關係를 암시하고 있다.

한편 androgen 은 癌發生을 억제한다는 보고가 허다하다. 脾臟內에 이식된 卵巢의 發癌은 androgen 에 의해 阻止되나 X-ray 에 의한 卵巢腫瘍은 저지되지 않는다는 데서 ¹⁷⁾ androgen

* College of Pharmacy, Jung Ang University, Seoul, Korea.

과 estrogen 의 antagonistic state 를 알 수 있다. 乳癌도 androgen 의 투여에 의해 억제된다.^{18,19)}

마우스의 骨髓性 白血病에도 androgen 이 유효하고²⁰⁾ 吉田肉腫에 遷移阻止 및 發育抑制効果^{21,22)}가 있음이 밝혀지고 있다.

人體에 있어서의 乳癌도 androgen 療法²³⁾이 가능케 되었다.

Testosterone 은 動物에 있어서 tumor inhibitor 로 알려졌고, testosterone analogs 의 mammary carcinoma 와의 相關關係가 있어 投與量의 增加와 抗癌作用은 比例한다.

Testosterone 과 그의 propionate 는 ¹⁴C-glycine 의 rat mammary fibroadenoma 에 있어서의 protein 으로의 incorporation 에 대해 抑制의 效果가 있다는 것이 Abe²⁴⁾와 Rooks²⁵⁾ 등에 의해 확인되었다. Lezner^{26),33)} 등은 TP 0.1--10mg/day 로 10 日 처리하여 H2712 mammary adenocarcinoma(흰쥐)에 대해 tumor 重量의 減少를 보고하였고 dimethylbenzanthracene carcinogen 에 의해 일단 형성된 癌도 TP 에 의해 感受性이 있다고 Teller²⁷⁾가 보고 하였으며 특히 40 mg/kg/day 一日五回 八週 投與에서 40% 이상을 抑制하였다는 보고도 있고 Heise²⁸⁾와 그의 共同研究者의 실험에 의하면 유발 乳癌에 대해 3-6mg/kg 週二回投與에서 80% 이상을 억제하였다고 한다. 한편 Richardson 一派²⁹⁾의 연구에 의하면 hepatogenic 效능을 갖는 3'-methyl-4-dimethylaminobenzene 에 의해 유발된 癌에는 TCP 의 장기투여에 의해서도 무효라는 보고도 있다.

한편 癌細胞의 조직배양에 관해서는 Jeffe,³⁰⁾ Plancl,³¹⁾ Becker,³²⁾ Rota,^{33,41)} Bennett,³⁴⁾ 등의 보고가 있다. 이들은 testosterone 의 투여에 의해 L5178 ascites cell 의 cell regeneration rate 를 50% 감퇴시킨 것을 보고했고 10-50 μ g/ml 투여에서 KB cell 의 tissue culture 에서 37-84% 억제시켰음이 밝혀졌고 physarum polycephalum 에 대해 100 μ g/ml 의 농도에서 50% 이상 억제시켰음을 보고 하였으며, Stone³⁵⁾은 HuE 株의 HeLa cell culture 에 대해 5 μ g/ml 농도에서 96--100% 억제하였음이 알려졌다.

Rota 는 C3 H mouse 에 유발된 유암세포의 성장을 억제하고 있음을 보고 했다.

Ehrlich ascites tumor 의 세포배양에서 TS 의 포화용액투여에 의해 95%까지 억제됨도 보고 되어 있다.

한편 人體에 대한 testosterone 의 유효성에 대해서는 Nathanson³⁶⁾의 早期의 綜說이 있는데 이로부터 testosterone 이 유암처리에 반응되었으며 Huggin²⁷⁾ 등과 Segaloff³⁸⁾는 CCNSC cooperative breast cancer group 가 개발한 新藥들과 testosterone 의 制癌效果를 比較 報告하였으며 Segaloff,³⁹⁾ 및 Pincus,⁴⁰⁾ 등의 연구에 의해 人體의 advanced metastatic breast cancer 에 testosterone 을 투여하여 objective omission rate 가 21%이었음을 밝히는 동시에 이 藥物의 副作用으로서 男性化現象, 帶帶變化, 粗毛症현상이 유발됨을 지적하였다.

經口用 男性 hormone 인 17- α -methyl testosterone 이 動物(mice, rat)에 미치는 tumor inhibition test 로서는 Foley,⁴¹⁾ Vol'fson⁴²⁾, Di Marco⁴³⁾, Huggins,⁴⁴⁾ Glenn,⁴⁵⁾ Iglesias,⁴⁶⁾ 등 諸氏의 보고에 있어 C3HBs180 에서는 20mg 투여에서 58--90%의 억제를 보였으며 2mg/rat/day 에서 96%의 억제를 보였다. 한편 組織배양에 있어서 Rota⁴⁷⁾의 보고에 의하면 天然의 mammary adenocarcinoma (C 3H mouse)에 50 μ g/ml, 100 μ g/ml 투여하여 cell area 가 3.56mm² × 2.55mm² 로 reduce 됨을 확인하였다.

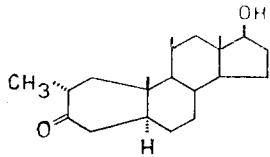
人體에 대한 응용연구에 있어서는 Segaloff 등⁴⁸⁾의 업적이 있다. 이들은 乳癌患者에게

200mg/day 경구투여 數個月에 objective regression 을 확인하였다.

Dihydrotestosterone 은 NSC-9898 로 號稱되었었고, 實際의인 應用에 있어서도 他劑에 앞서 있었다. 實驗的인 研究는 Huggins⁴⁴⁾, Thompson,⁴⁹⁾ Beskrovny,⁵⁰⁾ Omuro⁵¹⁾ 등의 보고가 있는데 이 物質이 1mg/day 투여에 의해 progesterone (4mg/day), estradiol (1 μ g/day) 로 증오된 mammary fibroadenoma 에 대해 유효하였다고 지적하였고, mouse myeloma X5563 와 비교 실험하였고 dimethylbenzanthracene 유발 乳癌에 대해 2mg/rat/day 로서 30日 투여에 의해 10%가 減少하였음을 보고 하고 있다.

人體에 대한 效果實驗은 Escher,⁵²⁾ Gellhorn,⁵³⁾ Kennedy⁵⁴⁾, Azzolini⁵⁵⁾ 등의 보고가 있어 dihydro-TS 나 이의 acetate, propionate 등은 advanced breast cancer 에 대한 實驗에서 그 阻止效果가 TS 와 거의 같다고 지적하고 있다.

Dihydro-2 α -methyltestosterone (NSC-26198)은 移植性的 rat mammary fibroadenoma 의 발



Dihydro-2 α -methyltestosterone

육을 거의 完全히 억제하는데 이는 TS 나 dihydro-TS 보다 유효하다고 Huggins,^{44,52)} 등이 보고 하고 있는데 그 效果는 1mg씩 50日 투여에 의해서 比較群癌細胞重量 1.92g에 대해 0.048g의 유효성을 제시하고 있으며 人體에 대한 것으로는 CCNSC의 cooperative breast cancer groups에 의해 閉經後의 婦人에 대한 臨床結果가 있으며 Segaloff⁵⁶⁾는 이 物質의 效果는 TS 와 같은데 男性化작용이 있음이 지적되고 있다.

Fluoxymesterone 의 제암성적에 대해서는 Stock⁵⁷⁾, Teller⁵⁸⁾, Leiter⁵⁹⁾ 등의 보고가 있어 人體에 대한 效果에 있어서는 advanced breast carcinoma 에 대해 20mg/day 에 유효하다고 Kennedy⁶⁰⁾는 보고하고 있으며, Segaloff^{61,62)}, 등은 23名의 유암환자중 5名에 대해서는 분명히 유효하였음을 보고 하였고, TS 와 비교한 성적에 관해서도 논급하였다.

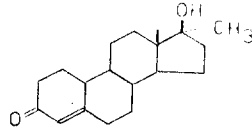
19-Nortestosterone 誘導體의 制癌效果

19-Nortestosterone 과 17-ethinyl-19-nortestosterone 이 이에 속한다. 이들 유도체는 乳癌에 대해 效果 있음이 이미 1950年代부터 비롯되고 있다. 이들 물질은 體內에 있어서의 窒素를 蓄積시키는 效果가 있을뿐더러, 乳癌의 骨轉移에 의한 칼슘의 喪失을 억제하며 鎮痛作用을 갖고 있음이 그 特徵이다.

이들 蛋白同化性 steroid 는 주로 手術이 不可能하거나 또는 再發時의 乳癌에 臨床的으로 많이 이용되는 형편이다. 이들이 갖는 效果는 거의 TS analogs 와 同効이나 특히 特徵的인 것은 患者의 氣分의 好轉及 疼痛의 輕減 또는 消失作用에 있다. 이 외에도 附隨的인 效果로서 體重增加, 食慾增進 등이 少數의 患者에서 確認되었다.⁶³⁾ 한편 骨轉移의 X線像에도 改善의 所見이 인정되고 있으며 腫瘍 그 自體의 縮小에도 客觀的인 改善 所見이 인정되고 있다. 또 neuroblastoma 에 대한 效果도 이미 認定되어 있다.^{64,65)}

19-Nor-testosterone 은 動物試驗에서 癌의 發育을 顯著히 低下시키고 生存率을 높이며⁶⁵⁾ 30 μ g/ml 용액을 HeLa cell 에 적용하여 저리 30時間後에 形態變化招來함을 밝혔다⁵²⁾, 2 α -methyl 유도체의 KB cell 에 대한 ED₅₀ 은 1.6 μ g/ml 가 된다는 것 등이 밝혀졌다.⁶⁶⁾

한편 人體에 대해서는 이들의 여러 ester-유도체가 advanced mammary carcinoma 에 이용됨은 앞서 논한바 있다. 19-Nor-TS 의 phenylpropionate 25mg/week 투여에서 病狀 緩和의 작용이 있다는 것⁶⁷⁾이 밝혀지고, metastasizing mammary carcinoma 에 phenylpropionate 가 30% 以上 感應작용을 表示하고 있으며,⁶⁸⁾ 一週에 三回, 一回에 100mg 투여에서 乳癌에 有效하였으며,⁶⁹⁾ 17- α -methyl 誘導體와 TS 와의 交互投與에 의한 效能比較도 보고 되어 있다.⁷⁰⁾



17 α -Ethinyl-19-nortestosterone

17 α -Ethinyl-19-nortestosterone acetate 30mg/day 를 advanced breast carcinoma 에 대해 objective 및 subobjective response 를 표시하였음이 보고 되었다.

17 α -Ethinyl-19-nortestosterone 의 人體에 대한 制癌效果에 대해서도 多數의 報告가 있다. 즉 advanced breast carcinoma 에 17 α -Ethinyl-19-nortestosterone 一名 norethisterone 을 dose level 40mg/day 투여에 의해 투여환자의 23%가 objective remission rate 를 表示하였다.^{71,73)} Curwen⁷⁴⁾은 nor-ethisterone

Estrogens 의 制癌效果

Estrogens 에는 natural estrogen 인 estradiol analogs 와 synthetic estrogen 인 diethylstilbestrol 등이 內包될 것이다.

이들 女性卵胞 hormone 誘導體를 前立腺癌의 治療의 시작은 Huggins 一派⁷⁵⁾에 의해 이루어졌고 長期治療에 關한 觀察結果도 이들에 의해 報告⁷⁶⁾되었다. 이들의 報告에서 天然卵胞 hormone 과 合成卵胞 hormone 은 거의 同効이라는 것이 밝혀져 있다.

用量은 보통 0.25—3mg 이었으나 現在는 1日 10—15mg 을 投與한다고 落合⁷⁷⁾, 市川⁷⁸⁾가 보고하고 있고 때로는 30—50mg 의 大量投與도 가능하다고 지적하고 있다.

再發의 경우는 60—300mg 를 투여한다는 報告⁷⁹⁾도 있다. 前立腺癌治療에 대해서 女性卵胞 hormone 의 效果는 臨床의으로 去勢보다는 效果가 늦다고는⁷⁾ 하나 有效率은 70—80%로 알려져 있다.

Estradiol 의 實驗動物에 있어서의 效果에 대해서는 Huggins 一派⁸⁰⁾ Hilf⁸¹⁾, Teller⁸²⁾, Jenkins,⁸³⁾ Meisels 등⁸⁴⁾의 實驗報告가 있어 각기 estradiol 또는 그의 valerate, 17-thioestradiol 등은 誘導動物癌에 대해 그 有効性을 認定하고 있으며, tumor cell 에 대한 實驗報告는 Omuro,⁵¹⁾ Bimes,⁸⁵⁾ Planel,⁸⁶⁾ Dixon,⁸⁷⁾ Becker 등⁸⁸⁾에 의해 이룩되었다. 한편 人體에 대한 效果에 있어서는 Nathanson 과 그의 共同研究者들에^{89,90)} 의해 prostatic cancer 에 實地로 응용됨이 밝혀졌고, mammary cancer 에서는 metastases 가 骨骼에서 보다는 肺等の 軟組織에 發生했을때 보다 効果的이라고 지적하고 있다.

Estrone 의 *in vitro* cell 에 있어서의 Omuro⁵¹⁾의 실험은 30 μ g/ml 농도의 estrone 投與後 30 時間 경과하면 HeLa cells 의 成長을 阻害하고 形態的인 變化가 움을 確認하였고, Stevens⁹¹⁾는 hamster ascites tumor cell 에 있어서 效果檢定에서 polynucleated cell 數의 低下를 가져움을 밝혔다.

한편 人體에 대한 여러 實驗은 Nathanson⁹²⁾과 Hertz⁹³⁾등의 보고가 있다.

合成卵胞 hormone 인 diethylstilbestrol 에 대한 *in vitro* test 는 Dipaolo⁹⁴⁾와 Bennett,

등⁹⁵⁾의 연구가 있으며 人體에 대한 對癌(前立腺) 작용에 대해서는 Druckrey 一派的 研究^{96,97)}가 있어 그 實効성이 인정된 後부터는 實際에 있어서 前立腺癌의 豫防, 治療등에 應用되고 있다.

Progestins 의 制癌效果

Progestins 中에는 天然黃體 hormone 과 合成黃體 hormone 이 있는데 癌과 關聯지어 研究된것은 progesterone 이다.

Progesterone 의 甯에 대한 여러가지의 報告는 Lerner⁹⁸⁾가 progesterone 과 그의 17 α -caproyloxyderivatives 을 0.2—2.5mg/day 투여하여 H2712 mouse 의 mammary adenocarcinoma 의 tumor weight 를 현저하게 저하시킴을 밝혔고, Kawada⁹⁹⁾는 HeLa cell 에 대하여 0.3—3.0 μ g/ml 의 濃度の 약물을 투여하여 7日後에 cell 의 數가 70% 증가함을 발견하였다고 보고 하였으나, Ogawa¹⁰⁰⁾ 등은 오히려 1—5 μ g/ml 에서 human embryo 나 肺의 癌細胞에 대해 顯著的한 制止效果가 있음을 밝히고 있다.

한편 人體에 대한 臨床報告는 Volk¹⁰¹⁾ 등에 의해 이룩된 바에 따르면 progesterone 으로서 mammary carcinoma 治療에는 큰 臨床的 價値가 없다고 지적하고 있으며, Kelly¹⁰²⁾ 등은 metastatic endometrial carcinoma 에 progesterone 應用價値가 있다고 밝힌 바 있다.

Corticoids 의 制癌效果

內分泌腫瘍에 대한 抑壓療法이나 血液疾患(白血病과 그 類似疾患) 특히 後者の 系統疾患에는 53.8%의 有効率을 나타내고 있으며, 이외의 惡性腫瘍에 대해서도 1950年以來 實驗報告가 Taylor¹⁰³⁾에 의해 이루어졌다.

例를 들면 肺癌, 氣管支癌, 直腸癌, 血管 內皮腫등에 ACTH 1日 25—50mg, cortisone 100—600mg 을 投與해서, 發熱이 있으면 解熱效果가 오고, 食慾不進, 全身體力의 改善에 有用함이 알려졌다.

이들 steroid 가 惡性腫瘍에 이용되는 경우 直接的인 抗癌성이 期待되는 것은 아니므로 이런 點에서 白血病이나 淋巴肉腫瘍에 대한 경우와는 꼭 다른 것이라 할 수 있다.

이럴때 즉 滲出性病變現象을 지닌 癌에 대해서는 滲出液의 排除移動의 억제 또는 減少시킬 目的으로 쓰이며 또는 發熱을 수반하는 fibrile cancer 에서의 解熱作用을 기대하며 放射線 障害에 의한 放射縮宿醉에 대한 豫防이나 抗癌劑 使用時의 白血球減少등의 副作用을 막는데도 이용되는 등 間接的인 效果가 보다 많다고 할 수 있다. 乳癌이나 前立腺癌에 corticoids 가 이용되는 것은 위의 間接的인 效果外에도 腦下垂體抑制作用이 보다 더 큰 效果를 가져온다고 Pearson¹⁰⁴⁾이 說明하고 있다. 즉 cortisone 을 1日 200—400mg 를 大量投與하여 39例中 31%의 效果를 發見하고 있다.

Prednisolone 을 乳癌에서 腦轉移를 이룬 症例治療報告에서 15例中 9例에 改善이 얻었다고 Segaloff¹⁰⁵⁾가 주장하고 있다.

子宮癌이나 子宮頸部癌이나 卵巢癌에 대해서도 抗癌劑와 併用함으로서 間接的인 效果를 가질 수 있다 하였다.

한편 手術이 不可能한 adrenal cortical carcinoma 에 대해서 mitotane 을 투여하면 尿 steroid

의 배설이 85%까지 개선되었고 其他의 증세도 好轉된다고 Joseph¹⁰⁶⁾ 등이 보고 하고 있으며 轉移性의 renal cell carcinoma 에 lumistine 을 투여하여 soft tissue 에서의 hypercalcemia 가 억제되었다는 Mittelman 등¹⁰⁷⁾의 연구가 있다.

Corticosterone 의 癌에 대한 작용은 Segaloff,¹⁰⁸⁾ Becker,¹⁰⁹⁾ Jaffe,³⁰⁾ Gabourel,¹¹⁰⁾ Rivera¹¹¹⁾ 등의 보고가 있어 higher dose 에서 tumor mass 의 發育에 制限的인 效果가 있다는 것과 17 μ g/ml (ED₅₀)의 농도에서 KB cell 에 억제적으로 작용한다는 것을 지적하였고 0.1 μ g/ml 의 과량투여에 mouse ascites L5178Y cell (抗癌液)에서 암세포의 generation 數를 50% 減少시킴을 밝혔고, 쥐의 淋巴癌 ML-388 cell 등에 대하여 corticosterone 은 cortisol (LD₅₀=5-17 \times 10⁻⁸M)의 경우와 동효라는 것들을 밝히고 있다.

11-Dehydrocorticosterone 은 sarcoma 180 과 adenocarcinoma 755 에 대해서 max, tolerated dose 에 限해서 지지 작용이 있다는 것을 Leiter¹¹²⁾ 등이 밝히고 있으며, Sugiura¹¹³⁾ 는 ridgway osteogenic sarcoma 와 patterson lymphosarcoma 는 비슷한 投與量에 의해 tumor 가 完全 파괴됨을 보고 하고 있다.

Deoxycorticosterone 의 癌에 대한 작용에 대해서는 Stone³⁵⁾, Ogawa¹⁰⁰⁾, Gabourel,¹¹⁰⁾ Rivera 등¹¹¹⁾의 보고가 있다.

이들은 HeLa cell 의 Huf strain 에 대한 效果와 L5178Y mouse leukemia ascites cell 에 대한 50%의 阻止效果등을 밝히고 있으며 Piacentini 등¹¹⁴⁾은 deoxycorticosterone 을 함유한 混合藥劑의 투여에 의해 cell 의 증식이 감소됨을 밝히고 있다.

Hydrocortisone 과 그들의 actate 에 대한 報告로서는 Takeuchi,¹¹⁵⁾ Hilf,⁸¹⁾ Endo,¹¹⁶⁾ Ogawa,¹⁰⁰⁾ Becker 등³²⁾의 업적이 있어 이들 약물이 HeLa cell 의 生長을 억제함을 밝히고 Perlman 등¹¹⁷⁾은 squibb strain 에 대해 9 μ g/ml 투여에서 癌細胞의 multiplication 이 50% 低下됨을 보고하였으며 Jaffe 등³⁰⁾은 mouse neoplastic lymphoblasts (L5178Y)에 대해 hydrocortisone 이 대단히 예민하게 작용한다고 발표하였다.

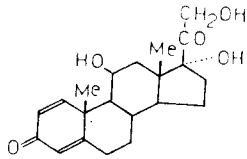
Tarnowski 등¹¹⁸⁾은 nelson mouse ascites cell 에 대해 0.5mg/ml 에서는 無効이나 5mg/ml 에서는 현저한 發育의 阻害를 가져온다 하였다.

한편 人體에 대한 報告는 Burchanel¹¹⁹⁾, Gellhorn,¹²⁰⁾ Lewis 등¹²¹⁾의 연구가 있다. 이들은 小兒에 있어서 acute leukemia 처리에는 ACTH 나 cortisone 療法이 그 當時에는 希望의 方法이었음을 主張하고, Gellhorn 는 ACTH 나 cortisone 이 急性 leukemia 에 대해 비록 作用期間이 짧기는 하지만 有效한 藥物이라 하였고, Louis 등은 6-mercaptopurine 과의 同時投與에 있어 小兒의 경우는 100-200mg/day 를, 成人의 경우는 200-300mg/day 투여에서 前者는 77%, 後者는 23%의 有効성을 지적하고 있다.

Prednisone 의 人體의 癌에 대한 報告는 Hyman,¹²²⁾ Hill,¹²³⁾ Gardner,¹²⁴⁾ Foley 등¹²⁵⁾에 의해 이루어 졌다.

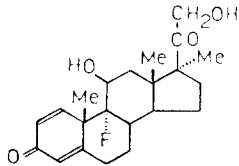
이들의 報告에 의하면 acute leukemia 에 대해 完全 또는 部分的으로 remission 이 招來되고 acute granulocytic lymphocyte 또는 monocytic leukemia 의 경우에 一日 5g의 prednisone 을 투여했으며 男性 hormone 이나 女性卵胞 hormone 投與에 의해서도 듣지않는 advanced breast carcinoma 에 30mg/day 의 prednisone 과 Sodium tridothyronine (50 μ g/day)을 사용하여 그 remission rate 는 24%이었고 6個月 持續됨을 알리고 있으며, Foley 등은 advanced breast carcinoma 에 prednisone 30-40mg/day 投與하여 21例에 있어서는 remission 效果가

2個月 以上이 였고, 5例에서는 6個月 以上 持續됨을 밝히고 있다.



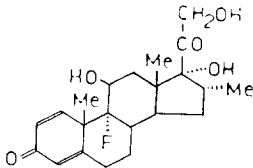
Prednisolone

Groden등¹²⁹⁾은 주로 Hodgkin's disease 에 의한 lymphoid tumor 환자 34名을 prednisolone 으로 處理하여 6名의 患者에 있어서는 그 症狀의 好轉을 報告하고 있다.



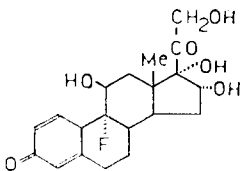
9α-Fluorocortisol

ML-388 cell의 배양액에 대해서 hydrocortisone 과 같은 效果있음을 밝히는 한편 Iaffe,등³⁰⁾은 mouse ascites L5178 Ycell 에서 ED₅₀은 0.008μg/ml임을 밝히고 있다.



Dexamethasone

rtisone의 1.5倍 強力함을 밝히고, Huth¹³²⁾는 어린아이에 있어서는 acute leukemia 에 대한 效果를 要約하였고 Ota¹³³⁾는 臨床적으로 볼때 dexamethason은 anti-leukemic agent로서 效果의인 藥物임을 指摘하고 있다.



Triamcinolone

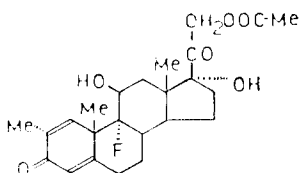
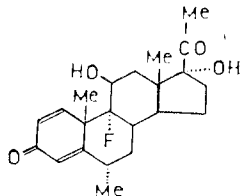
物임을 지적하고 있다.

prednisolone은 Ehlich ascites cell의 *in vitro* test에서 5--100μg/ml로서 25--70%의 成長阻害가 報告¹²⁶⁾되어 있으며 Gabourel등¹²⁷⁾은 mouse lymphoma 에 대한 *in vitro test*에서의 效果가 hydrocortisone 과 同効임을 밝혔으며 malignant lymphosarcoma 에 억제적으로 작용한다는 것도 밝혀지고 있다.¹²⁸⁾

Lampkin-Hibbard¹³⁰⁾의 一連의 연구에 의해서 9-αfluorocortisol이 P1798 mouse lymphosarcoma 에 유효함을 밝혔고 Leiter등⁵⁹⁾은 *in vitro test*에서 KB cell 에 대해서는 11-36μg/ml에서 그 발육이 저해되며, Chang liver cell에서는 8.0μg/ml에서 저해시킴을 究明하였고, Gabourel¹²⁷⁾는 mouse lymphoma

癌細胞에 대한 *in vitro* 시험에서 Ehrlich ascites cell(squibb 2)에 대해 dexamethasone 0.7μg/ml의 농도에서 그 細胞들의 multiplication을 50% 阻害한다는 報告¹¹⁷⁾가 있으며 Arnow,¹³¹⁾ Gabourel등¹¹⁰⁾의 연구에 의해 MC-388 mouse lymphoma cell의 *in vitro test*에서 이들 細胞의 成長 억제효과는 hydrocorti-

Periman D 등¹¹⁷⁾은 Ehrlich ascites (squibb 2)세포의 *in vitro test*에서 cell의 multiplication에 있어서 triamcinolone 1μg/ml 投與에 의해 50%가 저해된다 하였으며 Cardoso¹³⁴⁾는 L5178Y ascites cell의 배양실험에서 triamcinolone acetonide의 有効性を 밝혔으며, Ota¹³³⁾는 急性의 leukemia 에 有効한 藥

9 α -Fluro-2 α -methylcortisol acetate

Fluometholone

paliative effect 가 있어 應用할 수 있음을 報告하였다.

Leiter등⁵⁹⁾은 9 α -fluro-2 α -methylcortisol acetate 가 KBr chang liver cell 의 배양액에 있어 ED₅₀ 은 6, 7-16 이었고 11 μ g/ml 농도에 서 모두 유효하다 하였으며, Tarnowski등¹³⁵⁾ 은 Nelson mouse ascites cell 에 대해서 이 藥物의 acetate 의 飽和溶液에 있어서는 無効이었다고 報告하고 있다.

Kelley등¹³⁶⁾은 Fluometholone 의 acetate 를 每日 50mg 씩 투여하여 metastatic breast cancer 19 例中 5 例에서 有効함을 밝혔고 Good등¹³⁷⁾은 advanced breast carcinoma에 50mg 을 每日 投與하여 22 例中 2 例가 肯定的인 効果가 있었음을 밝혔고, Moertel등¹³⁸⁾은 advanced gastrointestinal carcinoma 에서

REFERENCES

1. A. Lacasagne, *C.R. Soc. Biol.*, **120**, 685(1935)
2. W.O. Nelson, *Anat. Rec.*, **68**, 99(1937)
3. W.O. Nelson, *Endocrinol.*, **24**, 50(1939)
4. A. Lipschitz, *Ginecol. et obstétr.*, **37**, 17(1938)
5. A. Laccasagne, *et al.*, *Horm. Forsch.*, **2**, 258(1939)
6. S. Zuckerman, *Biol. Rev. (Cambr.)*, **15**, 231(1940)
7. H. Burrows, *et al.*, *Brit. Med. Bull.*, **4**, 390(1947)
8. W.U. Gardner, *Progress in Hormone Research*, **1**, 217(1947)
9. W.U. Gardner, *Oxford Univ. Press* (New York), **1947**, p-11
10. E. Steinch, *et al.*, *Biologica Generalis* (vienna), **2**, 815(1926)
11. K. Sand, *Physiologie des Hodens.*, Kabitzsch, Leipzig(1933)
12. R. Courrier, *et al.*, *C.R. Soc. Biol.*, **124**, 925(1937)
13. V. Korenchevsky, *et al.*, *J. Path. Bact.*, **41**, 323(1935)
14. S.E. De Jongh, *et al.*, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **62**, 390(1939)
15. H.B. Andervont, *J. Nat. Cancer Inst.*, **11**, 581(1950)
16. L.R.C. Agnew, *et al.*, *Cancer Res.*, **12**, 757(1952)
17. W.U. Gardner, *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **75**, 434(1950)
18. I.T. Nathanson, *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **40**, 421(1939)
19. W.U. Gardner, *Cancer Res.*, **6**, 493(1946)
20. W.U. Gardner, *et al.*, *Cancer Res.*, **14**, 205(1954)
21. 小川등, 最新醫學, **14**, 1872(1959)
22. 原田등, 日血會誌, **25**, 533(1962)

23. P. Ulrich, *et al.*, *Recent Progr. Hormone Res.*, **6**, 373(1951)
24. O. Abe, *et al.*, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **111**, 706(1962)
25. W.H. Rooks, *et al.*, *Cancer Res.*, **23**, 1447(1963)
26. L.J. Lerner, *et al.*, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **6**, 39(1965)
27. M.N. Teller, *et al.*, *Cancer Res.*, **26**, pt 1, 245, 2329(1966)
28. E. Heise, *et al.*, *Brit. J. Cancer.*, **20**, 539(1966)
29. H.L. Richardson, *et al.*, *Cancer.*, **7**, 1044(1954)
30. J.J. Jaffe, *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, **12**, 1081(1963)
31. H. Planel, *et al.*, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **155**, 1585(1961)
32. J. Becker, *et al.*, *Cancer Res.*, **23**, pt 2, 1910(1963)
33. M. Rota, *Tumori*, **44**, 358(1958)
34. L.R. Bennett, *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, **19**, 999(1957)
35. D. Stone, *Endocrinology*, **71**, 233(1962)
36. I.T. Nathanson, *Recent Progr. Hormone Res.*, **1**, 261(1947)
37. S.C. Huggin, *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, **15**, 1-5(1954)
38. A. Segaloff, *Cancer*, **10**, 808(1957)
39. A. Segaloff, *Cancer Chemotherapy Rept.*, **41**, Suppl. I (1964)
40. G. Pincus, *et al.*, *Hormones & Human Cancer.*, Academic, New York, **1960**, p-343
41. E.J. Foley, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **75**, 811(1950)
42. N.I. Vol'fson, *Probl. Oncol.(USSR)* (English Transl.), **4**, 571(1958)
43. A. Di Marco, *et al.*, *Tumori*, **48**, 361(1963)
44. C. Huggins, *et al.*, *J. Exptl. Med.*, **105**, 485(1957)
45. E.M. Glenn, *et al.*, *Endocrinology*, **64**, 379(1959)
46. R. Iglesias, *Acta Unio Intern. Contra Cancrum*, **16**, 189(1960)
47. M. Rota, *Tumori*, **44**, 358(1958)
48. A. Segaloff, *et al.*, *Cancer*, **6**, 483(1953)
49. J.S. Thompson, *et al.*, *cancer Res.*, **20**, 1214(1960)
50. A.M. Beskronny, *Neoplasma*, **13**, 159(1966)
51. S. Omcero, *J. Japan. Obstet. Gynecol. Soc.*, **12**, 1909(1960)
52. G.C. Escher, *et al.*, *Symp. Steroids Exptl. Clin. Practice. 1st Conf.*, McGraw-Hill, New York **1951**, p-375
53. A. Gellhorn, *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.*, **154**, 1274(1954)
54. B.J. Kennedy, *Cancer*, **8**, 488(1955)
55. G. Azzolini, *Giorn. Gerontol.*, **10**, 531(1962)
56. A. Segaloff, *et al.*, *Cancer*, **15**, 636(1962)
57. C.C. Stock, *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **76**, 720(1958)
58. M.N. Teller, *et al.*, *Cancer, Res.* **26**, pt, 1, 245(1966)
59. J. Leiter, *et al.*, *Cancer Res.*, **22**, Suppl., pt. 2, 919(1962)
60. B.J. Kennedy, *Cancer*, **10**, 813(1957)
61. A. Segaloff, *et al.*, *Cancer*, **11**, 1187(1958)
62. A. Segaloff, *Cancer Chemotherapy Rept.*, **41**, Suppl. 1, 1(1964)

63. G. Schwarting, *et al.*, *Schweiz. Med. Wschr.*, **90**, 1092(1960)
64. F. de Meulemeester, *Maandschr. Kindergennesk*, **25**, 38(1957)
65. J. Verne, *et al.*, *Bull. Assoc. Franc. Etude Cancer*, **48**, 535(1961)
66. J. Leiter, *et al.*, *Cancer Res.*, **22**, Suppl., pt 2, 837(1962)
67. J.T. Van der Werff, *Brit. Med. J.*, **II**, 881(1958)
68. H. Hortling, *et al.*, *Acta Endocrinol.*, Suppl., **63**, 132(1962)
69. A. Segaloff, *et al.*, *Cancer*, **12**, 735(1959)
70. A.C. Carter, *et al.*, *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer*, Academic Press, New York **1960**, p-397
71. I. Lewin, *et al.*, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **3**, 37(1959)
72. I. Lewin, *et al.*, *Acta Unio Intern. Contra Cancrum*, **16**, 1294(1960)
73. C.B. Rosoff, *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer*, Academic Press. New York, **1960**, p-363
74. S. Curwen, *Clin Radiol.*, **14**, 445(1963)
75. C. Huggins, *et al.*, *Cancer Res.*, **1**, 293(1941)
76. C. Huggins, *et al.*, *J. Amer. Med. Assoc.*, **131**, 376(1946)
77. 落合, ヘキロスロン錠臨床報告抄録, 1. 帝臓(1961)
78. 市川, ヘキロスロン錠臨床報告文獻集, 4. 帝臓(1963)
79. R. Gutierrez, *Amer. J. Surg.*, **78**, 147(1949)
80. C. Huggins, *et al.*, *J. Exptl. Med.*, **104**, 525(1956)
81. R. Hilf, *Cancer Res.*, **25**, 286(1965)
82. M.N. Teller, *et al.*, *Cancer Res.*, **26**, pt. I 2329(1966)
83. V.K. Jenkins, *et al.*, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **6**, 33(1965)
84. A. Meisels, *Cancer Res.*, **26**, pt. I. 757(1966)
85. C. Biemes, *et al.*, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **153**, 1072(1959)
86. H. Planel, *et al.*, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **155**, 1135(1961)
87. G.J. Dixon, *et al.*, *Cancer Res.*, **21**, pt. 2, 535(1961)
88. J. Becker, *et al.*, *Cancer Res.*, **23**, pt. 2, 1910(1963)
89. I.T. Nathanson, *Cancer*, **5**, 754(1952)
90. I.T. Nathanson, *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.*, **146**, 471(1951)
91. D.F. Stevens, *Exptl. Cell. Res.*, **25**, 59(1961)
92. I.T. Nathanson, *et al.*, *Symp. Steroids Exptl. Clin. Practice*, 1st Conf., Cuernavaca, Mex. McGraw-Hill, **1951**. p-379
93. R. Hertz, *Ciba Found. Collog, Endocrinol.*, **1**, 157(1952)
94. J. Dipaolo, *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **76**, 870(1958)
95. L.R. Bennett, *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, **19**, 999(1957)
96. H. Druckrey, *et al.*, *Klin Wochschr.*, **30**, 882(1952)
97. H. Druckrey, *et al.*, *Muench. Med. Wochschr.*, **102**, 1626(1960); **103**, 1777(1961)
98. L.J. Lerner, *et al.*, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **6**, 39(1965)
99. I. Kawada, *Japan. J. Exptl. Med.*, **29**, 615(1959)
100. G. Ogawa, *et al.*, *Rinsho Fujinka-sanka*, **17**, 931(1963)
101. H. Volk, *et al.*, *Cancer*, **13**, 757(1960)

102. R.M. Kelley, *et al.*, *Clin. Res.* **8**, 286; *New Engl. J. Med.*, **264**, 216(1961)
103. S.G. Taylor, *J. Am. Med. Assoc.*, **144**, 1058(1950)
104. O.H. Pearson, *Arch. Intern. Med.*, **95**, 357(1955)
105. A. Segaloff, *Cancer*, **7**, 331(1954)
106. A.L. Joseph, *et al.*, *A. Med. Assoc.*, **223**, 1109(1973)
107. A. Mittelman *et al.*, *Am. Med. Assoc.*, **225**, 32(1973)
108. A. Segaloff, *Cancer Chemotherapy*, Rept 11, 109(1961)
109. J. Becker, *et al.*, *Cancer Res.*, **23**, pt. 2 1910(1963)
110. J.D. Gabourel, *et al.*, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **136**, 213(1962)
111. E.M. Rivera, *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, **31**, 671(1963)
112. J. Leiter, *et al.*, *Cancer Res.*, **23**, Suppl. pt. 2, 1483(1963)
113. K. Sugiura, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **76**, 575(1958)
114. G. Piacentine, *et al.*, *Clin. Terap.*, **19**, 221(1960)
115. J. Takeuchi, *et al.*, *Brit. J. Cancer*, **19**, 353(1965)
116. H. Endo, *et al.*, *Cancer Chemotherapy Rept.*, **4**, 58(1963)
117. D. Perlman, *et al.*, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **111**, 623(1962)
118. G.S. Tarnowski, *et al.*, *Cancer Res.*, **23**, pt. 2 1878(1963)
119. J.H. Burchenal, *et al.*, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **78**, 352(1951)
120. A. Gellborn, *Cancer Res.*, **13**, 205(1953)
121. J. Louis, *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.*, **167**, 1913(1958)
122. C.B. Hyman, *et al.*, *Cancer*, **9**, 965(1956)
123. J.M. Hill, *et al.*, *J. Am. Geriat. Soc.*, **4**, 627(1956)
124. B. Gardner, *et al.*, *Cancer*, **15**, 334(1962)
125. J.F. Foley, *et al.*, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **7**, 21(1966)
126. K. Hattori, *Nagoya J. Med. Sci.*, **25**, 1(1962)
127. J.D. Gabourel, *et al.*, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **116**, 213(1962)
128. H. Yamagata, *Japan J. Cancer Clin.*, **6**, 362(1960)
129. B.M. Groden, *et al.*, *Brit. J. Cancer*, **17**, 579(1963)
130. J.M. Limpkin-Hibbard, *J. Natl. Cancer Inst.*, **24**, 1341(1960); *J. Natl. Cancer Inst.*, **24**, 1353(1960); *Cancer. Chemotherapy Rept.*, **9**, 69(1960); *Proc. Am. Assoc. Cancer, Res.* **3**, 243(1961); *J. Natl. Cancer Inst.*, **28**, 569(1962)
131. L. Arnow, *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, **9**, 227(1961)
132. E. Huth, *Med. Welt.*, **20**, 1124(1963)
133. K. Ota, *Gendai Igaku*, **7**, 186(1960)
134. S.S. Cardoso, *Biochem. Pharmacol.*, **11**, 1(1962)
135. G.S. Tarnowski, *et al.*, *Cancer Res.*, **21**, pt. 2 377(1961)
136. R.M. Kelley, *New Engl. J. Med.*, **264**, 216(1961); *Cancer Res.*, **25**, 1190(1965)
137. J.D. Good, *et al.*, *Cancer Chemotherapy Rept.*, **31**, 49(1963)
138. C.G. Moertel, *et al.*, *Cancer Chemotherapy Rept.*, **43**, 25(1964)