

前立腺低分化腺癌の治療成績

大阪府立成人病センター泌尿器科（部長：古武敏彦博士）

黒田 昌 男・三木 恒 治

清原 久 和・宇佐美 道 之

中村 隆 幸・古武 敏 彦

大阪府立成人病センター病理（部長：和田 昭博士）

石 黒 信 吾

TREATMENT OF POORLY DIFFERENTIATED
ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATEMasao KURODA*, Tsuneharu MIKI*, Hisakazu KIYOHARA*,
Michiyuki USAMI*, Takayuki NAKAMURA*,
Toshihiko KOTAKE* and Shingo ISHIGURO***From the Department of Urology* and Pathology**, The Center for
Adult Diseases, Osaka, Japan*

One-hundred-and-twenty patients with histologically proved prostatic carcinoma were treated at the Center for Adult Diseases, Osaka between 1960 and 1979. Of 120 patients, 29 were classified into poorly differentiated adenocarcinoma. Of 29 patients, 27 had either estrogen therapy or an orchiectomy, or both, 2 had total prostatectomy, 5 received radiation therapy and 5 had chemotherapy.

Five year relative survival rate of patients with poorly differentiated carcinoma of the prostate was 11.9%. Nonhormonal chemotherapy and radiation therapy were useful for patients with advanced poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate.

はじめに

前立腺癌の治療は、1941年に Huggins and Hodges¹⁾ が提唱した抗男性ホルモン療法により、著しい治療効果が発揮されたが、最近長期生存という面からみると、その延命効果に疑問をはさむ報告もみられる^{2,3)}。抗男性ホルモン療法は初回治療としては大部分の前立腺癌に有効であるが、女性ホルモンを長期間投与していると多くの場合癌の再燃が起こってくる。癌の再燃が起これば、女性ホルモンの投与量をふやすと再び症状の改善をみる症例もあるが、まったく無効の症例も多い。特に組織学的悪性度の悪い癌、すなわち低分化腺癌では、治療開始より再燃までの期間が短い傾向にあり、初めから女性ホルモンに反応しないものも多い。このような前立腺低分化腺癌の治療成績を報告す

るとともに、今後の治療方針について考察する。

対象症例

大阪府立成人病センターにおいて、1960年から1979年6月まで組織学的に証明された前立腺癌は120例である。病理組織学的には高分化腺癌37例（31%）、中等度分化腺癌46例（38%）、低分化腺癌29例（24%）で、他に移行上皮癌、混合型などが8例（7%）であった。

低分化腺癌の年齢分布は Fig. 1 のごとくであり、平均68.0歳で120例全体の平均69.3歳に比べやや若い。

臨床進展度は Whitmore の分類に従えば、stage A 1例（3%）、stage B 8例（28%）、stage C 12例（41%）、stage D 8例（28%）であった（Table 1）。

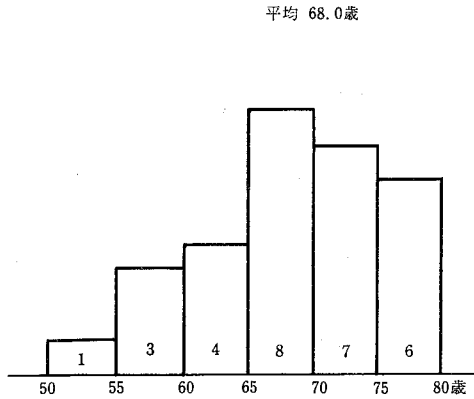


Fig. 1. Age distribution of patients with poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate

Table 1. Clinical stage of patients with poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate

Stage A	1例 (3.4%)
Stage B	8例 (27.6%)
Stage C	12例 (41.4%)
Stage D	8例 (27.6%)

治療および予後

前立腺低分化腺癌の29例に対して Table 2 のごとき治療を行なった。

Table 2. Treatment

外科的治療	
前立腺全摘除術	2例
前立腺被膜下摘除術	1例
経尿道的前立腺切除術	10例
尿路変更	7例
尿管皮膚瘻	6例
膀胱瘻	1例
椎弓切除術	1例
放射線療法	5例
化学療法	7例
抗男性ホルモン療法	27例
除糞術	14例
女性ホルモン投与	27例

29例のうち27例に抗男性ホルモン療法を施行した (Table 3)。この27例中14例は除糞術と女性ホルモン投与の併用, 他の13例には女性ホルモン投与のみで除糞術を行っていない。抗男性ホルモン療法を行なった27例において, 3例は初めから無効であったが, 17例は1年以内に抗男性ホルモン療法に抵抗を示すよう

Table 3. Effect of anti-androgenic hormone therapy

有効	24例 (89%)
1年未満	17例 (77%)
1年以上	5例 (23%)
無効	3例 (11%)

になった。27例のうち5例は1年以上抗男性ホルモン療法が有効であり, 1例は4年を経過しているがなお健在で, 他の4例は死亡または追跡不能例であるが, すべて3年以上生存している。これに反して, 1年以内に癌の再燃した症例では生存中の症例もあるが, 3年以上生存した症例はない。すなわち抗男性ホルモン療法を開始してから1年以内に再燃のみられた症例は, 1年以上有効であった症例に比べてかなり予後が悪くなっている。

外科的療法を行なったのは, 前立腺全摘除術2例, 前立腺被膜下摘除術1例, 経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 10例, 尿路変更 (尿管皮膚瘻6例, 膀胱瘻1例) 7例, 椎弓切除術1例であった。前立腺全摘除術を施行した2例のうち1例は1年2か月で死亡, もう1例は1年を経過しているが再発の徴候なく健在である。TUR-Pは10例に施行しているが, 主としてホルモン抵抗性となり, 排尿困難が強くなった症例に行なったが, 速効性という点よりホルモン投与前に行なった症例もある。TUR-Pにより急に全身の転移が増加した症例は認めなかった。尿路変更はおもに両側の尿管に癌が浸潤して無尿, 乏尿となった症例に対して行なった。

放射線療法は5例に施行した。4例は原発巣に照射し, 他の1例は骨の痛みに対して骨転移巣に照射した。原発巣に対する照射線量は4050~5600 radであり, 4050 radで副作用が強くなり中止した1例を除く3例で有効であった。

化学療法は7例に施行した (Table 4)。すべて全身投与であり, 症例4の3)を除きすべて単剤の投与である。症例2および4は3回, 症例5は2回化学療法を行なった。エンドキサン単剤投与が6例あり, このうち3例で有効であり症状の改善が認められた。他に単剤投与を行なったのは, 5-FU 1例, マイトマイシンC 1例, フトラフル 1例, ペプロマイシン2例であるが, ペプロマイシンを投与した2例中1例で有効であった以外すべて無効であった。併用療法としてアドリアマイシンと5-FUを用いたが, これは副作用のため1週間で中止した。

症例4は前立腺低分化腺癌として各種の治療を行な

Table 4. Chemotherapy.

症例	薬	剤	投与方法	投与量	投与期間	効果
1	エンドキサン		PO	100mg/日	21週	無効
	1)5-FU		IV	1000mg/日	8日	増悪
2	2)エンドキサン		IV	100mg/日	150日	著効
	3)MMC		IV	2mg/日	30日	無効
3	エンドキサン		PO	100mg/日	37週	有効
	1)エンドキサン		IV	200mg/日	12日	著効
				100mg/日	35日	
4	2)フトラフル		PO	600mg/日	8週	無効
	3)ADM+5-FU		IV	20mg/日+250mg/日	1日+5日	無効
	1)ペブレオマイシン		IV	10mg/日	12日	無効
5	2)エンドキサン		IV	100mg/日	6日	増悪
6	エンドキサン		IV	200mg/日	3日	無効
7	ペブレオマイシン		IV	10mg/日	15日	有効

った症例であるので、経過を次に述べる (Fig. 2). 52歳の男性で主訴は排尿困難である。針生検にて前立腺低分化腺癌と診断され、直ちに女性ホルモン投与を開始した。投与を開始してまもなく排尿困難は改善消失した。しかし6か月を経過した頃より、ホルモン抵抗性となり、排尿困難が再び出現し、両下肢、陰嚢に浮腫がみられるようになった。さらに仮性無尿になったため、左尿管皮膚瘻術を施行した。両下肢、陰嚢の浮腫がさらに進行したため、放射線療法を開始したが浮腫の進行は続いた。そこでエンドキサン 200 mg/dayの投与を開始した。12日間連続投与すると浮腫は改善消失した。しかし黄疸が出現したため、放射線療法、エンドキサン投与をともに一時中止した。黄疸消失

症例 K. Y. 52歳

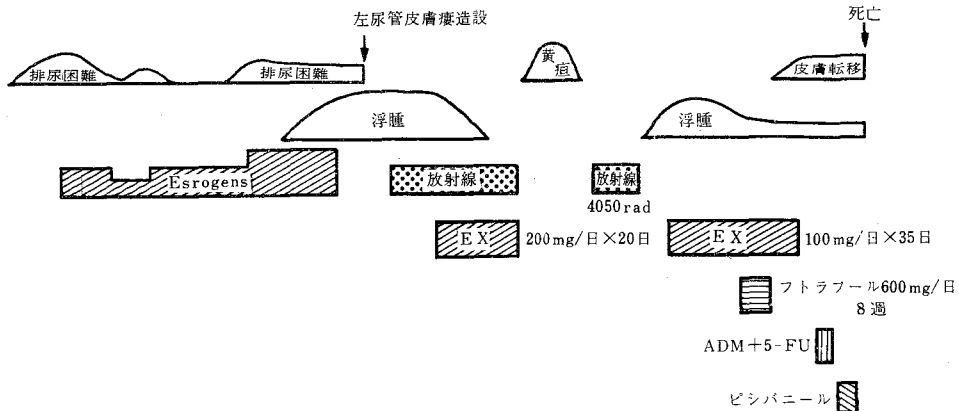


Fig. 2. Schema of clinical course of a case with poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate

後、放射線療法を再開したが、皮膚炎が強くなったため中止した。エンドキサンの投与を中止してから1か月後に再び両下肢の浮腫が出現したため、エンドキサンを 100 mg/day に減量し投与を再開した。浮腫はかなり改善したが、皮膚転移が認められ徐々に増大してきたため、エンドキサンを中止し、アドリアマイシン、5-FU、ビシバニールに変更したが、結局あらゆる治療に抵抗を示し死亡した。この症例ではエンドキサンがかなりの抗腫瘍作用を示したと考えられる。

低分化腺癌の生存率は前立腺癌全症例と比較するときわめて不良である (Fig. 3)。5年実測生存率9.1%、相対生存率 11.9%で、120例全症例の相対生存率 61.6%と比べ著しく予後が悪くなっている。

考 察

前立腺癌はホルモン依存性の癌であり、現在のところ抗男性ホルモン療法が広く行なわれている。しかし女性ホルモン投与により長期生存率はよくなるという VA グループの報告³⁾もあり、再検討を要する時期にさしかかっている。特に低分化腺癌では、初めはほとんどの症例でホルモンに反応するが、高分化腺癌に比べて短期間のうちにホルモン抵抗性となる傾向にある。いったんホルモンに抵抗を示すようになると、女性ホルモンの量を増やしても反応しない場合もあり、副作用を考えると他の治療法に変更せねばならないことが多い。

ホルモン抵抗性前立腺癌の治療として行なわれるものには、化学療法、放射線療法、外科療法がある。このうち抗男性ホルモン療法と同様にすべての病期に行

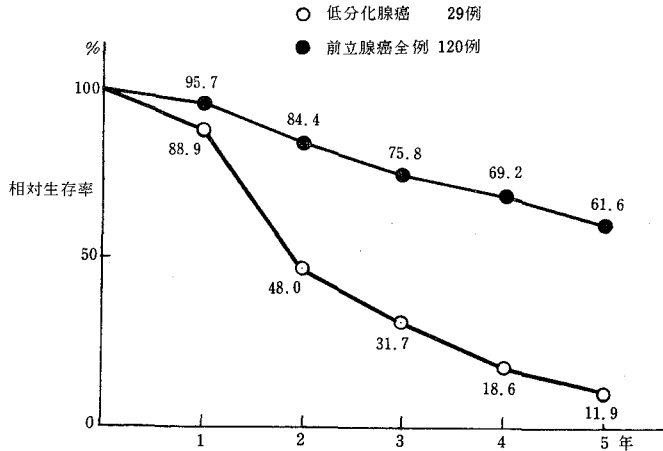


Fig. 3. Survival in patients with cancer of the prostate and poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate

なえるのは化学療法のみである。

根治的外科療法の適応となる病期は stage A と B に限られる。しかしこの stage A および B のうちに発見されるものは非常に少ない。さらに根治術は手術侵襲が大きく、合併症のある場合や70歳以上では適応となりにくい。しかし最近では stage C に対しても前立腺全摘除術が行なわれる傾向にある^{4,6)}。さらに膀胱や直腸も同時に摘出する拡大手術も行なわれている⁷⁾。Scott and Boyd⁵⁾による stage C の前立腺癌に対する前立腺全摘除術の成績は、5年生存率74%、10年生存率61%、15年生存率29%と非常にすばらしいものである。現在、stage B の前立腺癌でも、抗男性ホルモンの初期の臨床症状に対する効果があまりにもすばらしいために、根治術を行なわないことが多い。しかし長期生存の面から考えると、抗男性ホルモン療法に頼るのは誤りで、手術可能な症例に対しては発見しだいすぐに根治術を行なうべきである。特に低分化腺癌では、早く転移する傾向があるので、できるだけ早く根治術を行なわねばならない。また stage C の前立腺癌に対しても積極的に前立腺全摘除術を行なうべきであり、この場合は放射線療法および化学療法との併用も検討されねばならないと考える。

前立腺癌に対する放射線療法には外照射と内照射がある。中心となるのは外照射であり、主として stage B および C の病期にあるものに行なわれる。Bagshaw⁸⁾は外照射により5年生存率70%、10年42%と根治術に近い成績をあげている。また分化度が低いほど放射線療法がよく効くとされており、高分化なほど抗男性ホルモン療法がよく効くとされている。さらに前立腺癌はいろいろな分化度の癌細胞が混在していること

が多く、放射線療法と抗男性ホルモン療法の併用が推奨される。¹⁹⁸AU や ¹²⁵I による内照射も行なわれている^{9,10)}が外照射ほど一般化していない。骨転移に対しては ³²P が用いられることもある¹¹⁾。

化学療法は、抗男性ホルモン療法と同様にいかなる病期にあっても施行できる治療法である。特に stage D のホルモン抵抗性前立腺癌においては、唯一の治療法といってもよい。長期生存率の面からみると抗男性ホルモン療法には限界があり、初期の治療としても化学療法が注目されてきている。しかし現在のところ確立された化学療法はなく、各種の化学療法剤を用いてさまざまなスケジュールで化学療法が行なわれている段階である。Yagoda¹²⁾は前立腺癌の化学療法の文献の考察を行ない、nitrogen mustard, 5-fluorouracil (5-FU), cyclophosphamide が比較的有効であるとしており、Carter and Wasserman¹³⁾は単一の薬剤による前立腺癌の化学療法を集計し、5-FU が29%、cyclophosphamide が14%、nitrogen mustard が39%の症例で有効であったと報告している。多剤併用療法では、Merrin¹⁴⁾は5-FU+cyclophosphamide で69.3%、adriamycin+cyclophosphamide で65%の有効率であったとしており、Kane¹⁵⁾は5-FU, methotrexate, vincristine, melphalan, prednisolone の併用でホルモン抵抗性前立腺癌患者25例中6例で objective response があったとしている。本邦においては藤田^{16,17)}、岡田¹⁸⁾の報告があるが、現在のところ化学療法はほとんど行なわれていない。その理由として、患者が高齢であることと、化学療法の副作用が強く抗男性ホルモン療法のように劇的に効くということが少ないことがあげられる。しかしホルモン抵抗性と

なった癌には積極的に化学療法を行なうべきであるし、低分化腺癌の場合にはホルモンに感受性である期間が短いことも考えあわせて最初から化学療法を行なってもよいと考える。

著者らは前立腺低分化腺癌の治療方針を次のようにたてている。

1) stage B で70歳未満の場合、根治的前立腺摘除術を施行する。

2) stage B で70歳以上の場合および stage C, D の場合、まず化学療法あるいは放射線療法を行ない、その後抗男性ホルモン療法を行なう。

3) 抗男性ホルモン療法に反応しない場合およびホルモン抵抗性となった場合、対症療法 (TUR-P, 尿路変更, 放射線療法) とともに再度化学療法を行なう。

以上のような方針をたてているが、患者の選択や効果判定の方法など前立腺癌には難しい問題が多く、今後さらに検討していくことが必要であると考ええる。

ま と め

前立腺低分化腺癌29例の治療方法、予後について述べた。前立腺低分化癌、ホルモン抵抗性癌の治療法について考察した。

文 献

- 1) Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum acid phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293~297, 1941
- 2) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynec Obstet* 124: 1011~1017, 1967
- 3) Blackard CE: The Veterans' Administration Cooperative Urological Research Group studies of carcinoma of the prostate: a review. *Cancer Chemother Rep* 59: 225~227, 1975
- 4) Tomlinson RL et al: Radical prostatectomy: palliation for stage C carcinoma of the prostate. *J Urol* 117: 85~87, 1977
- 5) Scott WW, Boyd HL: Combined hormone control therapy and radical prostatectomy in the treatment of selected cases of advanced carcinoma of the prostate: a retrospective study based upon 25 years of experience. *J Urol* 101: 86~92, 1969
- 6) Schroeder FH, Belt E: Carcinoma of the prostate: a study of 213 patients with stage C tumors treated by total perineal prostatectomy. *J Urol* 114: 257~260, 1975
- 7) Spaulding JT, Whitmore WF Jr: Extended total excision of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 120: 188~190, 1978
- 8) Bagshaw MA et al: External beam radiation therapy of primary carcinoma of the prostate. *Cancer* 36: 723~728, 1975
- 9) Flocks RH: The treatment of stage C prostatic cancer with special reference to combined surgical and radiation therapy. *J Urol* 109: 461~463, 1973
- 10) Hilaris BS et al: Behavioral patterns of prostate adenocarcinoma following an ¹²⁵I implant and pelvic node dissection. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2: 631~637, 1977
- 11) Tong ECK, Finkelstein P: The treatment of prostatic bone metastases with parathormone and radioactive phosphorus. *J Urol* 109: 71~75, 1973
- 12) Yagoda A: Non-hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 32: 1131~1140, 1973
- 13) Carter SK, Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* 36: 729~747, 1975
- 14) Merrin C et al: Chemotherapy of advanced carcinoma of the prostate with 5-fluorouracil, cyclophosphamide and adriamycin. *J Urol* 115: 86~88, 1976
- 15) Kane RD et al: Multiple drug chemotherapy regimen for patients with hormonally-unresponsive carcinoma of the prostate: a preliminary report. *J Urol* 117: 467~471, 1977
- 16) 藤田公生：前立腺癌の多剤併用化学療法。西日泌尿 38: 360~363, 1976
- 17) 藤田公生：前立腺癌の化学療法。臨泌 32: 649~651, 1978
- 18) 岡田謙一郎：前立腺癌の化学療法と放射線治療。泌尿紀要 25: 453~456, 1979