

## 進行前立腺癌に対する内分泌化学療法

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大川順正教授)

上 門 康 成

### TREATMENT RESULTS OF COMBINED HORMONE AND CHEMOTHERAPY FOR THE PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATE CANCER

Yasunari Uekado

*From the Department of Urology, Wakayama Medical College*

From November 1984 to April 1989, 40 patients with advanced prostate cancer were treated with chemohormonal therapy consisting of orchiectomy, diethylstilbestrol diphosphate, CDDP and cyclophosphamide.

Of the 40 patients, 23 had partial response, 15 had stable disease and 2 had progression of disease at 3 months after the initiation of the treatment. In analysis of survival rate, the 5-year survival rate of all cases was 61.5%. The prognosis of the patients with low grade tumors was better than those with high grade tumors. In stages C and D patients, the survival rate was 75%, and 56%, respectively.

Relapse occurred in 5 patients. The interval between start of treatment and relapse was approximately 20 months. Relapse rate was lower than that of 23 patients treated with hormonal treatment alone during the same periods ( $p < 0.05$ ).

Gastrointestinal symptoms including different degrees of nausea and vomiting were observed in about half of the patients. Myelosuppression was seen in a few cases. These findings suggest the effectiveness of chemohormonal therapy for newly diagnosed advanced prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 37: 825-831, 1991)

**Key words:** Prostate cancer, Chemohormonal therapy, Relapse, CDDP

#### 緒 言

Huggins and Hodges による提唱以来今日まで、内分泌療法は進行前立腺癌治療に対する第一に選択される治療法として用いられてきた。いうまでもなく内分泌療法の中心的役割を果たしてきた治療法は去勢術とエストロゲン製剤の投与である。しかしながらこのエストロゲン製剤による内分泌療法にはその後いくつかの問題点が指摘されてきており、心・血管系の副作用はその1つである。本邦では欧米に比しその発現頻度が少ないとはいえ、高齢者に多い前立腺癌患者では、その使用にあたって最も留意しなければならない点である。このため副作用の少ない抗男性ホルモン剤の開発、応用や LH-RH 製剤の使用機会が増え、この問題の解決が計られている。

しかしながらエストロゲンを含めた内分泌療法における最大の問題点といえば、その治療限界である。すな

わち治療当初より内分泌療法にまったく反応しない内分泌療法抵抗癌と一旦反応は示すものの後に抵抗性が顕在化してくる再燃癌の問題である。とくに再燃癌は進行前立腺癌症例の内分泌療法後約30%の症例にみられるとされ、その予後もきわめて悪いことから進行癌治療の重要な問題となっている。

著者は1984年以降再燃防止を目的として前立腺癌に対する初回治療の見直しを行い、内分泌療法に化学療法を併用する内分泌化学療法を提唱し施行してきた。今回その治療成績を検討するとともに、同時期における内分泌療法単独群の成績とも比較しその意義について考察したい。

#### 対象および方法

対象は1984年11月以降当科で治療した前立腺癌症例のうち初回治療として内分泌化学療法を施行した40例である (Table 1)。年齢は45歳から87歳におよび平均

Table 1. Patients characteristics

症例数	40
平均年齢 (Range)	70.9 (45~87)
P.S.	
1 以下	26
2	8
3 以上	6
分化度: 高分化	4
中分化	18
低分化	18
臨床病期: C	7
D1	3
D2	30
転移部位: 骨	24
リンパ節	4
骨+リンパ	3
骨+肺	1
骨+肺+リンパ	1

70.9歳で、P.S.は1以下が26例、2が8例および3以上が6例であった。組織学的分化度は高分化型が4例、中分化型が18例および低分化型が18例であり、臨床病期は病期Cが7例、D1が3例およびD2が30例であった。転移を有する症例での転移部位は骨のみが24例で最も多く、次いでリンパ節転移のみが4例、骨+リンパ節が3例、骨+肺が1例、骨+肺+リンパ節が1例であった。

内分泌化学療法の治療プロトコールは、まず導入療法として diethylstilbestrol diphosphate (以下 DES と略す) を1日 500 mg, 20日間連日静脈内投与し、同時に去勢術を行い、さらにこの期間中 cis-diamminedichloroplatinum (以下 CDDP と略す) 50 mg, cyclophosphamide (以下 CPM と略す) 500 mg の静脈内投与を1コースとして、2週毎3コース施行し、維持療法として DES 300 mg を連日経口投与し、可能な症例には CPM 100 mg を連日、2カ月間投与した。なお DES による副作用が出現した症例にはその時点で内分泌療法は chloromadinone acetate (以下 CMA と略す) に変更した (Table 2, 3)。また化学療法は3コース施行を原則としたが、再燃の risk が高いと判断された6症例では CDDP および CPM による月1回の維持化学療法がとくに選択された。

短期治療成績の判定は本邦前立腺癌臨床効果判定基準<sup>1)</sup>に基づき治療開始後3カ月の時点で行い、他方遠隔成績については治療開始日を起点とした Kaplan-Meier 法による生存率の比較を行った。

また内分泌化学療法の有用性を検討するために、同

Table 2. Regimen of chemohormonal therapy

化学療法	
CDDP	50 mg/日
CPM	500 mg/日 2週毎, 3回
内分泌療法	
DES-P	500 mg/日 連日, 20日間
去勢術	
CDDP: cis-diamminedichloro-platinum,	
CPM: cyclophosphamide,	
DES-P: diethylstilbestrol diphosphate.	

Table 3. Maintenance therapy

DES-P	200~300 mg/日, 連日+(症例により)
CPM	100 mg/日, 連日, 2カ月
DES-P: Diethylstilbestrol diphosphate,	
CMA: chloromadinone acetate,	
CPM: cyclophosphamide.	

Table 4. Results of treatment by chemohormonal therapy

	症例数	CR	PR	NC	PD
総合評価	40	0	23	15	2
病期 C	7	0	5	2	0
D1	3	0	1	2	0
D2	30	0	17	11	2

期間中に治療された内分泌療法単独群23例を対照として、初回治療の奏効率、再燃率および生存率について内分泌化学療法群と比較した。

## 結 果

### 1. 短期治療成績について

総合評価から検討すると、CR はなく、PR が23例、NC が15例、および PD が2例で、PR 以上を有効した場合その有効率は56%となり、NC 以上を有効とすれば、95%の有効率であった。臨床病期別にみると、病期Cでは PR が5例、NC が2例、病期D1では PR が1例、NC が2例で、病期D2では PR が17例、NC が11例、PD が2例であった (Table 4)。

つぎに部位別効果を検討した。前立腺局所では CR が1例、PR が24例、NC が15例で PD がなく、骨では評価可能な23症例のうち CR が1例、PR が1例、NC が20例、PD が1例であった。軟部組織 (リンパ節、肺) に病変を有する9例では CR が2例、PR が1例、NC が5例、PD が1例であり、マーカーとしての PAP の評価では CR が25例、PR

が2例, NCが7例でPDの症例はなかった. 従って有効率は, PR以上を有効とすれば, それぞれ62.5%, 8.7%, 33.3%および79.4%であり, またNC以上を有効とした場合はそれぞれ100.0%, 95.6%, 88.8%および100.0%であった (Table 5).

2. 遠隔治療成績について

40症例の全体の生存率をみると, 1年, 3年および

Table 5. Response rate according to the site

	症例数	CR	PR	NC	PD	奏効率 (%)	
						PR 以上	NC 以上
前立腺	40	1	24	15	0	62.5%	100.0%
骨	23	1	1	20	1	8.7%	95.6%
軟部組織	9	2	1	5	1	33.3%	88.8%
PAP	34	25	2	7	0	79.4%	100.0%

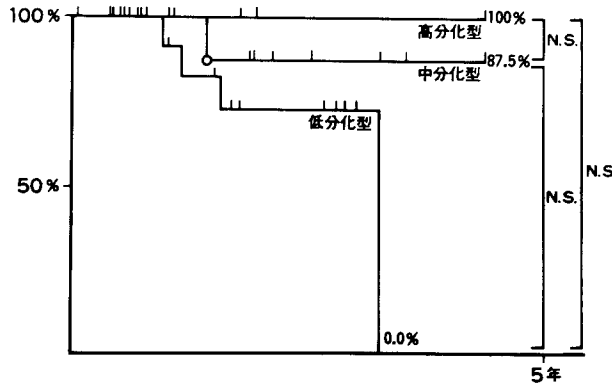


Fig. 1. Survival rate according to grade

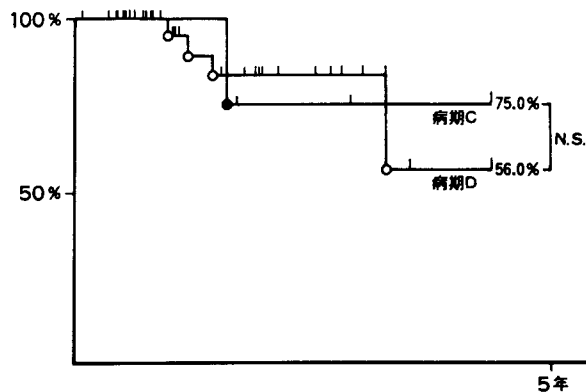


Fig. 2. Survival rate according to stage

5年生存率がそれぞれ, 96%, 82.3%および61.5%であった.

分化度別生存率は, 高分化型が100%, 中分化型が87.5%で, いずれも良好な予後を示した. 低分化型症例では, 3年生存率は72.2%と比較的良好であったが, 4年生存例を認めず, 分化度の進行とともに生存率の低下を示した (Fig. 1).

臨床病期別では, 病期Cが75%, 病期D56%で, 病期の進行とともに生存率が低下した (Fig. 2). また治療効果別では, PRを示した症例は61.9%であったのに対し, NCを示した症例のそれは75%であり,

NC症例の方が良好であったが, 両群間に有意な差は認められなかった. PD症例の予後は極端に悪く2年生存を認めなかった (Fig. 3).

3. 内分泌療法単独治療群との比較について

内分泌化学療法が開始された1984年11月以降ならんかの理由で内分泌療法のみが単独で施行された症例は23例である. これら23例の年齢分布は61歳から88歳までで, 平均75.1歳であった. P.S. は1以下が17例で, 2が2例および3以上が4例であった. 分化度は高分化型が7例, 中分化型が9例および低分化型が7例であった. 臨床病期はCが5例, D1はなく, D2が18

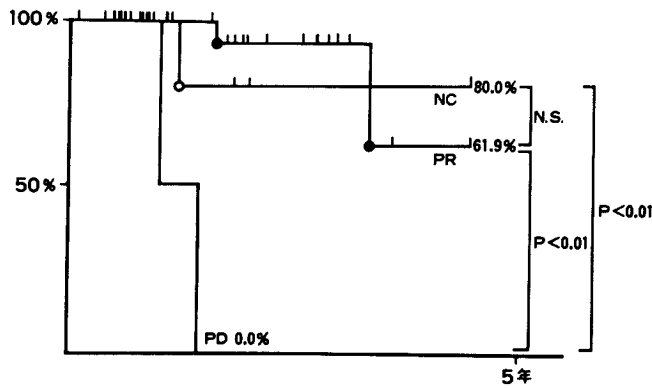


Fig. 3. Survival rate according to response

例であった。D2 症例の転移部位をみると、骨が 17 例、骨+リンパ節が 1 例であった。内分泌化学療法群との背景因子の比較では、内分泌療法単独群に高分化型症例が有意に多かった ( $P < 0.05$ ) こと以外両群間に差を認めなかった (Table 6)。内分泌療法単独群の治療法の内訳をみると、DES が 14 例に、LH-RH が 6 例に、CMA が 3 例にそれぞれ投与され、このうち 11 例に去勢術が併用された (Table 7)。まず両群の治療開始後 3 カ月時点での短期治療成績を比較した。内分泌化学療法群では PR が 23 例 (57.5%)、NC が 15 例 (37.5%) および PD が 2 例で、他方内分泌療法単独群では PR が 6 例 (26%)、NC が 13 例 (56.5%) および PD が 4 例 (17.5%) であった。PR となった症例数は内分泌化学療法群に有意多く ( $P < 0.05$ )、内分泌療法単独群に比し比較的短期間に治療効果が認められた (Table 8)。再燃例は内分泌化学療法群で 40 例中 5 例 (12.5%) に、内分泌療法単独群で 23 例中 8 例 (34.7%) に認められ、内分泌化学療法群で有意に少なかった ( $P < 0.05$ )。再燃はいずれの群でも高分化型にはみられず、分化度、臨床病期別でも両群間の再燃率に差は認められなかった。また再燃までの期間をみると、内分泌化学療法群が 19.8 カ月、内分泌療法単独群が 11.0 カ月であり、両群間に有意な差は認められないものの、前者で再燃までの期間が長い傾向が認められた (Table 9)。

生存率の比較では、内分泌化学療法群が 61.5% の 4 年生存率を示したのに対し、内分泌療法単独群のそれは 36.8% で、前者で良好な傾向が認められた (Fig. 4)。

4. 内分泌化学療法の副作用について

CDDP 投与に伴う嘔気、嘔吐の発現頻度はさほど高くなく 40 例中 19 例 (47.5%) で認められたにすぎない。

Table 6. The profiles of patients treated by hormonal therapy alone

	治療法	内分泌療法
症例数		23
平均年齢 (Range)		75.1 (61-88)
P.S.	1 以下	17
	2	2
	3 以上	4
分化度	高分化	7
	中分化	9
	低分化	7
臨床病期	C	5
	D1	0
	D2	18
転移部位	骨	17
	リンパ節	0
	骨+リンパ	1
	骨+肺	0
	骨+肺+リンパ	0

Table 7. Initial treatment modalities of the patients treated with hormonal therapy alone.

DES-P+O	10
DES-P	4
LHRH	6
CMA+O	1
CMA	2
計	23

DES-P: diethylstilbestrol diphosphate, CMA: chloromadinone acetate, O: orchiectomy.

い。また食欲不振は 6 例 (15.0%) に認められたが、これらの副作用の程度はいずれも全例 grade 2 以下

であった。臨床検査値の異常がみられた例では、貧血 (Hb 10 g/dl 以下) の発現頻度が最も高く15例 (37.5%) に認められた。白血球減少は8例 (20.0%) でみられたが、いずれも grade 2 以下で、遷延例はみられなかった。1例で grade 3 の血小板減少がみられ、血小板製剤の輸血を必要とした。肝機能障害は6例 (15.0%) でみられたが、治療を中断した例はなかった。腎機能障害や聴器障害は認められなかった (Table 10)。

考 察

前立腺癌は近年になって最も激増をきたしている癌の1つであり、本邦においてもその例にもれないものであるが、現実には来院時にすでにかんりの進行をきしているものが多いこともまた事実である。従って、早期発見の必要とともにこのような進行前立腺癌に対する対応が必要とされることである。進行前立腺癌の治療では内分泌療法がその特徴的なものであり、現在でも第一に選択される治療法となっている。また内分泌療法のみならずエストロゲン製剤の投与と去勢術が

Table 8. The comparison of initial treatment results between two groups

Response	内分泌化学療法	内分泌療法
CR	0	0
PR	23 (57.5%)	6 (26.0%) p<0.05
NC	15 (37.5%)	13 (56.5%) N.S.
PD	2 ( 5.0%)	4 (17.5%) N.S.
計	40	23

Table 9. The comparison of relapse rate between two groups

治療法	内分泌化学療法	内分泌療法
再燃例/症例数	5/40 (12.5%)	8/23 (34.7%) p<0.05
分化度 高	0	0
中	2	4
低	3	4
病期 C	1	2
D1	0	0
D2	4	6
再燃までの期間 (平均)	19.8カ月	11.0カ月 N.S.

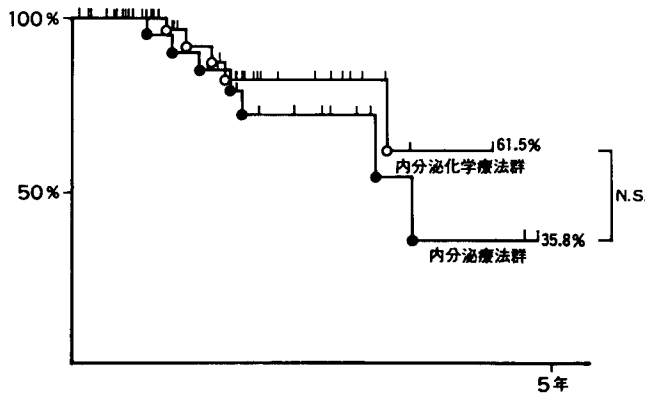


Fig. 4. The comparison of the survival rate between two groups

進行癌治療の中心的役割を果たしており、現在最も広く行われている。進行癌に対する内分泌療法による初回治療後の奏功率はおおむね70~80%と報告されている。この良好な治療成績は進行癌ということを経験すれば内分泌療法がきわめて魅力的な治療法であることを物語っている。しかしながら1973年 Vacurg による報告以来エストロゲン製剤の副作用が重大な関心を呼び、その後使用に際しての注意が喚起されてきた<sup>2)</sup>それはエストロゲンの使用によって癌死亡は減少するが、心・血管系副作用による死亡例が増加するためにその効果が相殺され、結果として生存率は向上しない

Table 10. Side effects of chemohormonal therapy

副作用	発現頻度 (%)
食欲不振	6/40 (15.0%)
嘔気/嘔吐	19/40 (47.5%)
貧血 (Hb 10 g/dl 以下)	15/40 (37.5%)
白血球減少 (4000/mm <sup>3</sup> 以下)	8/40 (20.0%)
血小板減少 (10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以下)	1/40 ( 2.5%)
肝機能障害	6/40 (15.0%)

というものであった。以来新しい anti-androgen 製剤の開発や LH-RH analogue の開発などにより、

エストロゲン製剤投与に伴う副作用の軽減が計られてきた。

内分泌療法にはもう一つの重要な問題がある。当初より内分泌療法に反応しない抵抗性癌の存在と治療後その抵抗性が顕在化する、あるいは抵抗性を獲得する再燃癌の存在で、これは内分泌療法の限界ともいえる。これが初期治療における奏功率の高さにもかかわらず、予後が決して芳しくない大きな理由であると考えられる。前立腺癌の内分泌療法抵抗性の顕在化あるいはその獲得の機序については Coffey and Isaacs によるといくつかの説が提唱されている<sup>3)</sup>。すなわち (1) genetic instability (遺伝的不安定性による変異), (2) adaptation (異なる環境への適応), (3) multifocal origin (性格の異なる細胞の混在) である。いずれにしてもその結果として、アンドロゲン依存性の喪失した状態下で癌細胞の増殖が起こったものと解釈される。また前立腺癌の発育進展には腫瘍重量の増加と組織に占める低分化型の割合の増加が重要であるとの報告<sup>4)</sup>もみられ、さらに治療開始時と剖検時の組織像を病理組織学的検討した報告では、再燃癌は低分化型の組織変化を示す事が多く、また同じ分化度であっても約40%の症例には gleason score の上昇がみられ、治療開始時より一層低分化傾向を示すとの記載がある<sup>5)</sup>。従って臨床病理学的検討の結果から本疾患の再燃は低分化型細胞の優勢な増殖と考えられる。この点も前立腺癌の内分泌療法抵抗性獲得の機序と相まって、初期治療を考える上できわめて重要な点と考えられる。抵抗性癌と再燃癌の違いは初回内分泌療法への反応性の違いのみで、内分泌療法抵抗性と言う点では本質的に両者は著明な差はないとも考えられる。しかし臨床の見地に立つ場合、この再燃癌に対する対応は前立腺癌治療において重要な意味をもつものと思われる。すなわちここに検討されるべき再燃癌は初期においては一旦制癌されていたものが再び病勢の進行をみた状態を意味するものであり、従ってこの病勢の進行を抑えることによりその再燃を防止する可能性が追求されうる状態にあり、このことはひいては進行前立腺癌の予後改善に直接結びつく結果が得られる可能性を持つからである。

著者の提唱した内分泌化学療法の目的とするところは、初回治療時内分泌療法のみでは治療困難な内分泌非感受性細胞を同時に化学療法によって治療することにより、再燃の防止あるいは再燃までの期間を延長することにある。

今回得られた結果は再燃防止という観点から検討した場合では、内分泌療法単独群に比し再燃例が有意に

少なく、かつ再燃した場合でも再燃までの期間が長いという結果が得られ、また治療開始後3カ月時点での短期治療効果においても内分泌療法単独群に比し response rate が高いことが判明し、その有効注が示唆された。

米国における NPCP による前立腺癌に対する化学療法の有効性についての検討が開始されて以来、いくつかの薬剤の有効性が証明されてきた<sup>6)</sup>。また新鮮例に対して内分泌療法と内分泌化学療法の治療成績を比較検討した randomized trial も行われており<sup>7,8)</sup>、例えば protocol 500 では DES+CPM, DES+ECT の内分泌化学療法群は DES/去勢術と比較して response rate では有意な差は認められないものの生存率の改善をもたらしたと報告されている<sup>9)</sup>。最近本邦でも内分泌化学療法の報告例が散見されるようになってきた<sup>9-13)</sup>。松岡ら<sup>12)</sup>は CDDP, CPM, ADM, PEP, 5-FU, および ECT を単剤あるいは併用で使用した内分泌化学療法群52例と対照群である内分泌療法群42例の治療成績を比較し、生存率では両者に有意な差を認めないものの, responder と non-responder の生存率の比較では responder の方がよく、近接効果が予後を反映すると報告している。沼沢ら<sup>13)</sup>は CDDP を用いて35例の進行性前立腺癌新鮮例に対する治療成績について検討し、全例に NC 以上の近接効果を認め、その5年生存率は60.7%であったと報告し、また病期 D2 症例29例と、歴史的対照群18例の比較検討で、化学療法併用群は内分泌療法単独群より再燃率が低く、かつ再燃までの期間も長かったとしている。

Table 11 は、これまでに報告された進行前立腺癌に対する内分泌化学療法の内外の報告例についてまとめたものである<sup>9-15)</sup>。使用薬剤では CDDP, CPM, ADM, 5-FU, ECT などが多く、有効率は NC 以上を有効とした場合は54.5%から100%となり、比較的高い有効率が示されている。しかし生存率が示されている報告例では、その5年生存率が37.9%から79.3%であり、必ずしも初期治療効果が予後に反映された結果とはなっていないようである。従って今後使用される regimenn および化学療法施行期間など検討されねばならない問題はすくなくないが、内分泌化学療法はその1つの試みとして今後期待されるべき治療法と思われる。

## 結 語

進行前立腺癌40症例に対する内分泌化学療法の治療成績を同時期に内分泌療法単独で治療された23症例の

Table 11. Reported results of chemohormonal therapy

報告者	年	症例数	内分泌療法	化学療法	有効率	*5年生存率
Mukamel E et al	1980	25	DES+O	CPM+5-FU	84.0% <sup>#1</sup> 56.0% <sup>#2</sup>	—
Merrin C E et al	1980	34	DES+O	CDDP	82.3%	—
Murphy GP et al	1983	77	DES	CPM	83.0%	—
Murphy GP et al	1986	105	DES or O	CPM+5-FU	69.0%	—
倉本ら	1986	26	DES	CDDP	54.5% <sup>#3</sup>	—
碓井ら	1986	16	O	CDDP, ADM	100.0%	—
平尾ら	1986	29	DES	FT207	—	55.8%
		22	DES	CDDP	—	79.3%
松岡ら	1988	52	DES	CDDP, ADM, CPM, ECT	93.3%	37.9%
沼沢ら	1989	35	DES, O	CDDP	100.0%	60.7%

DES : diethylstilbestrol diposphate, O : orchiectomy

\*<sup>1, 3</sup> : 原発巣の評価のみ, \*<sup>2</sup>転移巣の評価のみ

治療成績と比較検討し以下の結果を得た。

1. 内分泌化学療法群の初回治療後の奏効率は内分泌療法単独群より優れていた。
2. 再燃率は17.5% (5/40) で、内分泌療法単独群の再燃率より有意に低く (P<0.05), かつ再燃までの期間も平均20カ月で、内分泌療法単独群の11カ月より長かった。
3. 副作用は CDDP 投与に伴う嘔気、嘔吐がおもなもので骨髄抑制の程度は軽く重篤なものはなかった。

文 献

- 1) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, ほか: 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. 泌尿紀要 33 : 894-904, 1987
- 2) Byar DP: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. Cancer 32 : 1126-1130, 1973
- 3) Coffey DS and Isaacs JT: Prostate tumor biology and cell kinetics-theory: Urology Suppl 1 17 : 40-53, 1981
- 4) 安藤 研, 布施秀樹, 島崎 淳, ほか: 前立腺癌の組織学的検討. 生検時および剖検時の比較. 日泌尿会誌 79 : 1399-1405, 1988
- 5) 高井計弘, 垣添忠生, 鷲巢賢一, ほか: 臨床経過より推測した前立腺癌の初期像. 潜在癌との関係の解明の試み. 日泌尿会誌 79 : 1193-1201, 1988
- 6) Slack NH and Murphy GP : A decade of experience with chemotherapy for prostate cancer. Urology 22 : 1-7, 1983
- 7) Murphy GP, Huben RP, Priore R, et al. : Results of another trial of chemotherapy

with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. Urology 28 : 36-40, 1986

- 8) Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al. : Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. Cancer 51 : 1264-1272, 1983
- 9) 碓井 亜, 長藤達生, 大隅 泰, ほか: 前立腺癌の治療経験—ホルモン化学併用療法および手術療法. 西日泌尿, 48 : 378-381, 1986
- 10) 倉本 博, 上田豊史, 熊澤浄一, ほか: 前立腺癌に対する化学療法とホルモン療法の併用療法の近接効果. 西日泌尿 48 : 382-387, 1986
- 11) 平尾佳彦, 窪田一男, 林 美樹, ほか: 前立腺癌の治療における抗男性ホルモン療法と化学療法の併用. 泌尿器がん化学療法シリーズ (II) 再燃前立腺癌の治療, 片山 喬, 岡田謙一郎, 吉田 修編, p. 115-119, 蟹書房, 東京, 1986
- 12) 松岡 啓, 吉武信行, 野口正典, ほか: 前立腺癌初期治療における内分泌併用化学療法の検討. 日泌尿会誌 79 : 1559-1566, 1988
- 13) 沼沢和夫, 久保田洋子, 鈴木 仁, ほか: 進行性前立腺癌新鮮例に対する内分泌化学療法. 日泌尿会誌 80 : 39-47, 1989
- 14) Merrin CE: Treatment of previously untreated (by hormonal manipulation) stage D adenocarcinoma of prostate with combined orchiectomy, estrogen, and cis-diammine-dichloroplatinum. Urology 15 : 123-126, 1980
- 15) Mukamel E, Nissenkorn I and Survadio C : Early combined hormonal and chemotherapy for metastatic carcinoma of prostate. Urology 16 : 257-260, 1980

(Received on April 26, 1991)  
(Accepted on May 8, 1991)