

前立腺癌の臨床的検討

—当科における最近21年間184例の成績—

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村壽一教授)

山下 敦史, 林 宣男, 杉村 芳樹*

柳川 眞, 有馬 公伸, 中野 清一

金原 弘幸, 栃木 宏水, 川村 壽一

CLINICAL STUDY OF PROSTATIC CANCER —STATISTICAL ANALYSIS OF 184 CASES IN THE LATEST 21 YEARS—

Atsushi Yamashita, Norio Hayashi, Yoshiki Sugimura,
Makoto Yanagawa, Kiminobu Arima, Seiichi Nakano,
Hiroyuki Kimbara, Hiromi Tochigi and Juichi Kawamura
From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

One hundred and eighty-four patients with prostatic cancer were treated at Mie University Hospital from 1973 to 1993. They were between 47 and 90 years old, with an average age of 71.8 years old. One hundred and fifty-eight patients (85.8%) were in either stage C or D. Of the 146 cases histologically examined, 17.8% were well differentiated adenocarcinoma, and 47.9% and 34.2% were moderately and poorly differentiated adenocarcinomas, respectively.

The overall 3-year, 5-year and 10-year survival rate were 64.2%, 44.9% and 24.2%, respectively. The patients with high stage and/or poorly differentiated adenocarcinomas revealed worse prognosis. Although the prognosis in the patients treated with estrogen and orchiectomy was better than that with estrogen alone, there was no significant difference between the 2 treatment groups. The prognosis of patients with prostatic cancer has been improved since 1988. A possible explanation is that prostate specific antigen has been introduced as a tumor marker, which might contribute to an accurate diagnosis in prostatic cancer and improve the prognosis of the disease.

In conclusion, the diagnosis in lower stage and radical prostatectomy might bring favorable prognosis. In future, safer and more effective chemotherapy and endocrine therapy including LH-RH analogue are awaited, to obtain a better prognosis in the patients with advanced prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 41: 447-453, 1995)

Key words: Prostatic cancer, Clinical analysis

緒 言

前立腺癌は、高齢者人口の増加、生活環境の欧米化などにより増加傾向にあり、泌尿器癌の中で死亡実数の最も多い癌である。また経直腸エコーなどの画像診断の進歩や腫瘍マーカーによるスクリーニングの普及によって早期に発見される症例も増えている。それに伴い治療法についても元来内分泌療法が主体であったが、根治的手術が可能な症例が増加し、また循環器系

障害などで内分泌療法が困難であった症例に対しても LH-RH アナログが治療の適応を拡大している。

これらさまざまな要素が重なり本邦において前立腺癌が泌尿器科の臨床に占める重要性は近來ますます大きくなってきている。今回われわれは三重大学医学部泌尿器科学教室における過去21年間の前立腺癌症例を集計し、grade, staging, 治療法および合併症の推移を検討し、今後の前立腺癌診療について役立てたいと考える。

* 現: 愛知県癌センター泌尿器科

対 象

対象は1973年1月から1993年7月までに三重大学医学部泌尿器科学教室で病理組織学的に診断のついた初回治療前立腺癌患者184症例である。これらの症例について1. 初診時年齢, 2. stage 分類と組織学的分化度による分類, 3. 治療法, 4. 予後, 5. 死因について検討を加えた。また当科において前立腺疾患の患者に対しほぼ全例前立腺腫瘍マーカーとして prostate specific antigen (以下 PA), prostatic acid phosphatase (PAP), gamma-seminoprotein (γ -Sm) の3者のマーカーの測定を開始した1988年を基準とし、それ以前と以後での初診時年齢, stage 分類と組織学的分化度による分類, 治療法, 予後の変化について検討を加えた。stage 分類および組織学的分化度は前立腺癌取扱規約¹⁾に従った。生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、有意差の検定は generalized Wilcoxon 法によった。

結 果

1. 初診時の年齢

初診時年齢は47歳から90歳までに分布し平均71.8歳、平均観察期間は41.1カ月であった (Fig. 1)。年齢分布では70歳代が94例 (51.1%) と最も多く、以下60歳代48例 (26.1%) 80歳代26例 (14.1%) であった。また50歳未満も3例 (1.6%) 見られた。

1988年以前とそれ以降で年齢分布を比較すると、近年発症年齢の若年化傾向が認められたが、平均年齢に変化は見られず統計学的に有意差は見られなかった。

2. 初診時の stage および病理組織学的分類

初診時の stage と組織学的分化度を Table 1 に示した。stage 別では stage A 9例 (4.9%), B 17例 (9.2%), C 65例 (35.3%), D 93例 (50.5%) という結果であった。stage C と D では158例と85.8%を占め、進行癌で発見される症例が大部分を占めていた。

組織学的には高分化型26例 (14%), 中分化型70例 (38%), 低分化型50例 (27%), 不明38例 (21%) という結果であった。また stage と組織学的分化度の

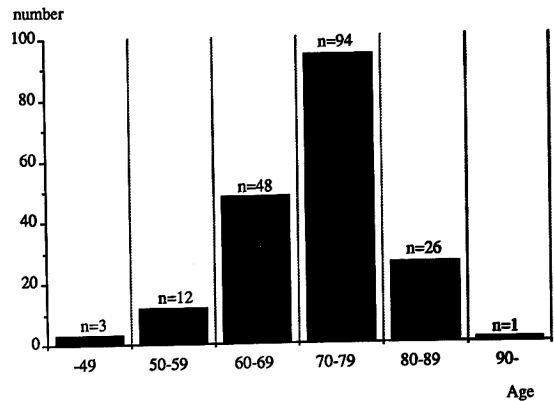


Fig. 1. Age distribution

関係を見ると、stage が進むに連れて未分化な癌が多くなる傾向は今回の検討では認められなかった。

1988年以前とそれ以降で stage を比較したのが Fig. 2 である。stage D の症例が58.9%から37.5%に減少し、逆に stage C の症例が29.5%から44.4%に増加している。同様の比較を病理組織学的分化度について行ったが2群間で有意な差は見られなかった。

3. 治療法

治療法は原則として内分泌療法が中心であるが、1988年以降、stage A, B, C の症例については全身状態の許すかぎり、年齢制限を決め (75歳以下) 根治的前立腺全摘術を施行している。内分泌療法は原則としてエストロゲン剤の経静脈的投与 (diethylstilbestrol diphosphate, 500 mg/day, 21 days) ののち同剤を経口で維持投与 (300 mg/days) する。全症例183例のうち今回治療内容が判明した169例に検討を加えた。内分泌療法のみで治療した症例が109例 (59.2%) でそのうち40例に被膜下精巣摘出術が施行されている。根治的前立腺全摘術 (以下全摘群) は21例 (11.4%) に行われた。全摘のみ施行された症例は6例で、内分泌療法併用8例、放射線療法併用2例、内分泌と化学療法の併用が3例、それに内分泌と化学療法と放射線療法の併用が2例見られた。全摘群以外で、内分泌療法に化学療法や放射線療法を併用した症例がそれぞれ

Table 1. Distribution of stage and grade

Clinical stage	Well	Moderate	Poorly	Unknown	Total
A	6	1	1	1	9
B	4	7	2	4	17
C	8	28	18	11	65
D	8	34	29	22	93
Total	26	70	50	38	184

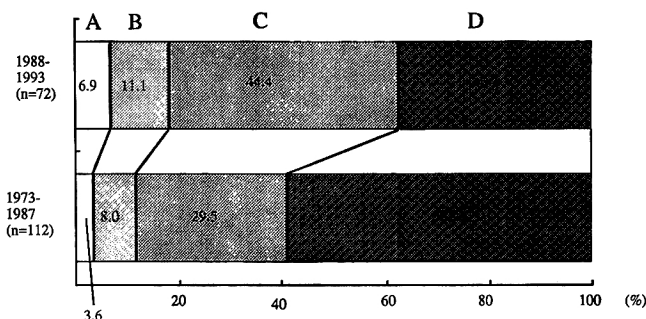


Fig. 2. Change in clinical stage. Clinical stage from 1978 to 1987 was compared to that after 1988. Prostate specific antigen has been introduced from 1988 in our hospital. Patients with prostatic cancer were divided into two groups; before and after PSA measurement.

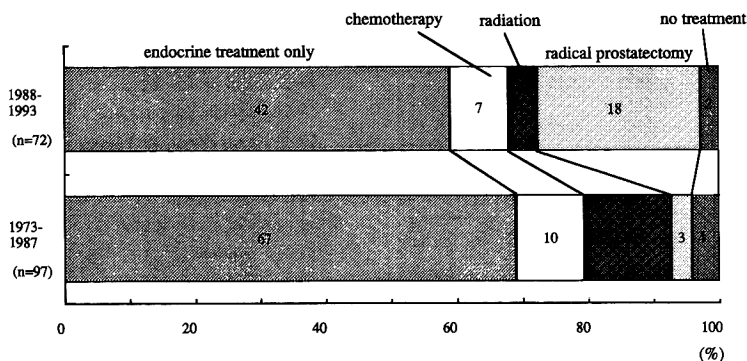


Fig. 3. Change in the treatment of prostatic cancer. The treatment of prostatic cancer from 1978 to 1987 was compared to that after 1988.

17例(9.2%)と16例(8.7%)みられたが、これらは初診時の膀胱癌の合併や骨転移による歩行障害によるものなど全身状態の不良な症例を中心に行われている。また未治療例が6例(3.3%)見られたが、内訳は偶発癌すなわち病期Aが4例と患者が治手を拒否した2例(病期D)である。

1988年以前とそれ以降での治療法の変化について Fig. 3 に示したが、根治的手術の占める割合が大幅に増加している。また最近では LH-RH アナログによる治療の割合が増加しており、使用を開始した1991年以降 LH-RH アナログが21例に使用されている一方外科的去勢術が施行された症例は9例のみであった。

4. 生存率

Fig. 4 では全体と stage 別の生存率を示した。全体の生存率は1年で89.6%、3年で64.2%、5年で44.9%、10年で24.2%であった。stage 別では5年生存率が stage A が75.0%、stage B が92.9%、stage

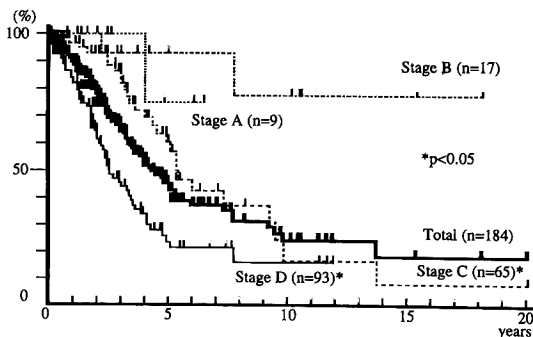


Fig. 4. Disease-specific survival rate in 184 patients and in the different stages with prostatic cancer. Kaplan-Meyer's method was used to calculate survival rates as described in methods and materials.

C が60.6%、stage D が23.6%という結果で、stage C と stage D の5年以内の生存曲線間で危険率5%未満の統計学的有意差を認めた。

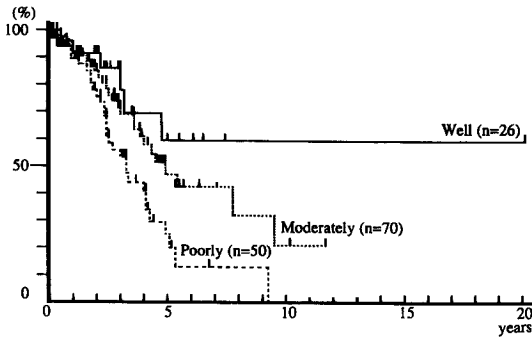


Fig. 5. Disease-specific survival rate in the different grades with prostatic cancer.

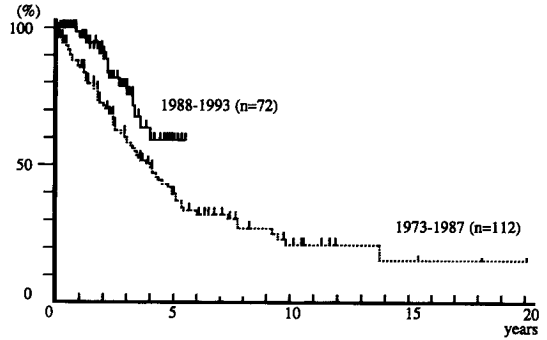


Fig. 8. Disease-specific survival rate in patients with prostatic cancer before and after 1988

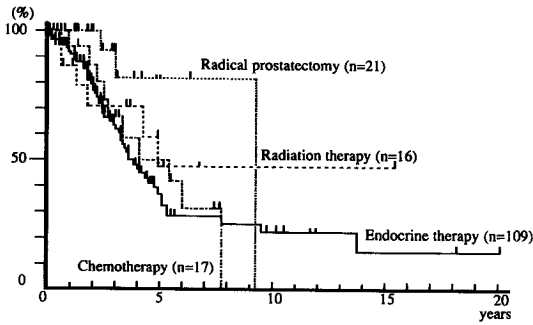


Fig. 6. Disease-specific survival rate in the different modes of treatment with prostatic cancer.

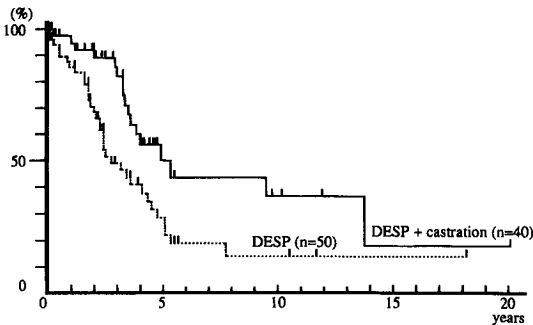


Fig. 7. Disease-specific survival rate indicating the effect of orchietomy on prognosis of patients treated with DESP.

Fig. 5 に病理組織別の生存率を示す 5年生存率は高分化型59.5%, 中分化型47.1%, 低分化型24.8%であり, 低分化ほど予後不良の傾向がみられたが各群間に有意差は認めなかった.

治療法別の生存率を Fig. 6 に示す. 根治的前立腺全摘術を施行した群(膀胱全摘術症例も含む), 内分泌療法単独群, 化学療法を加えた群, 放射線療法を加

Table 2. Analysis of the cause of death

Cause of death	No. of cases (%)
Advance of prostatic cancer	87 (76.3)
Cardiovascular disturbance	8 (7.0)
Cerebrovascular disturbance	3 (2.6)
Pneumonia	2 (1.8)
Renal insufficiency	1 (0.9)
Advance of other cancer	1 (0.9)
Traffic accident	1 (0.9)
Aging	1 (0.9)
Unknown	10 (8.8)
Total	114 (100)

えた群の4群に分類した. 根治的前立腺全摘術を施行した群の生存率は良好な傾向が見られたが統計学的有意差は見られなかった.

内分泌療法施行群のうち DESP 単独投与群と DESP に去勢術を加えた2群を Fig. 7 で比較した. 5年生存率では DESP 単独投与群が28.3%, 去勢を加えた群が49.9%と去勢術を加えた群が良好な傾向を示したが, 統計学的有意差は見られなかった.

患者の生存率を初診時年度が1988年以前の群とそれ以後の群で比較したのが Fig. 8 である. 2群を比較すると1年生存率が85.3%と96.5%, 3年生存率が58.0%と75.5%, 5年生存率が39.6%と58.9%と1988年以降の群が良好な成績を示す傾向であった. しかし, 統計学的に有意な差は認められなかった.

5. 死因分析 (Table 2)

観察期間中死亡した114名の死亡原因では, 癌の進展によるものが87例(76%)であり, 心脈管系合併症による死亡が11例(9.6%)であった. 前立腺癌以外の癌では胃癌による死亡が1例(0.9%)に見られた.

考 察

前立腺癌は欧米に比較し頻度が少ないとされていたが、本邦でも最近の急激な高齢化や生活の欧米化、それに画像診断を始めとする診断技術の進歩などにより増加傾向にある疾患で、泌尿器科領域ではその治療上の重要性を増してきている。

初診時の年齢分布は諸家の報告と同様70歳代が51%と最も多く全体の半数を占め^{2,3)}、以下60歳代26%、80歳代14%と続く。前立腺癌の増加の原因として高齢化の他に、超音波検査をはじめとする画像診断技術の向上や腫瘍マーカーの普及に伴う早期発見や種々の生活環境の変化による若年症例の増加も考えられる⁴⁾。1988年で区切った今回の検討においては平均年齢にはその前後の期間で有意の差は見られなかった。

stage 分類については本邦では初診時すでに stage C 以上の進行癌である例が60~80%代を占めるとい報告が多い^{2,5,6)}。今回の検討でも stage C 以上が85.8% (C35.3%, D50.5%) を占め、stage D がやや多いものの、諸家の報告と一致する結果であった。

進行癌で発見される本邦に比べ米国では各 stage がほぼ均等に分布すると報告されている⁷⁾。米国では前立腺癌患者が多く本疾病に対する関心が大きいためであると思われる。自験例でも1988年以降では stage A, B, C が stage D に比べ増加しており、腫瘍マーカーをはじめとする診断技術の向上に加え本疾患に対する患者の意識が啓蒙されたこと等が原因と考えられる。

分化度別頻度では高分化型26例、中分化型70例、低分化型50例で、中分化-低分化型が大部分を占めるとい他の本邦報告^{8,9)}と一致した。stage が進むほど分化度が低くなるという報告も見られるが今回の検討ではその傾向はみられなかった。

前立腺癌の治療法としては Huggins らが提唱して以来 estrogen 投与と外科的去勢術を中心とした内分泌療法が広く用いられている^{10,11)}。最近 LH-RH アナログの出現が、心臓血管障害などのため estrogen の投与や外科的去勢術が困難な患者や外科的去勢術を拒否する患者に対する内分泌療法を可能にしている。今回の検討でも LH-RH アナログの使用を開始した1991年以降外科的去勢術が9例に施行されたのに対し LH-RH アナログは21例に使用されている。外科的去勢は減少し化学的去勢が内分泌療法の中心になりつつあり、今後もこの傾向が続くものと考えられる。

岡田ら¹²⁾は根治的全摘術の適応について stage C, D1 についても内分泌療法を併用すれば良好な成績が期待できるとしており、同様の報告も多い¹³⁾。当科では1988年以降術前 stage C 以前で75歳以下の症例については全身状態の許すかぎり根治的前立腺全摘術を施行しており、21例のうち18例は1988年以降に行われた症例である。前立腺癌の治療成績については5年生存率で40~60%という報告が多く^{5,6,14)}、44.9%という今回の検討結果もこれらの報告と一致した。stage 別では5年生存率で比較すると stage A が75.0%, stage B が92.9%, stage C が60.6%, stage D が23.6%という結果で、stage C, stage D が5年以内の生存曲線間で危険率5%未満の有意差を認めた。諸家の報告に比べ stage A の成績が劣っているが、症例の絶対数が少ないことも原因と考えられる。以上より stage も予後因子として重要であるという従来の報告と、今回の検討結果は一致すると考えられた。

分化度は予後因子として重要であるという報告が多いが⁵⁾、今回われわれの検討では傾向として低分化なものほど予後不良の傾向がみられたものの、高分化型が少なかったせいか各群間に有意差は認められなかった。

治療法別の生存率を検討すると全摘術施行群の症例数が少なく相対的に観察期間が短いためか、統計学的有意差はみられなかったものの、全摘術施行群の5年生存率は82.1%と良好であった。Zinke ら¹³⁾は stage C, D1 症例に対し内分泌療法を併用して全摘術を行い、5年生存率89.9%と良好な成績を上げている。本邦でも岡田ら¹²⁾が同等の成績を示しており、根治的手術を行う場合 stage C の症例やあるいは stage A, B と診断し、術後病理診断で被膜、精嚢浸潤があった場合には内分泌療法を併用することを勧めている。当科の全摘症例は最近に集中し長期観察例が少ないため今後長期予後を含め成績を再検討する予定である。

また内分泌療法のなかでも、外科的去勢術併用例の成績が良好であるとの報告が多い^{14,15)}。これは内服による内分泌療法において確実に内服を継続することが困難であることが原因のひとつと考えられている。今回のわれわれの検討においても有意差は認められなかったものの、5年生存率は DESP 単独投与群で28.4%、去勢術を加えた群で49.9%と去勢術を加えた群の方が良好な傾向を示した。

1988年前後での生存率の比較で、1年生存率が85.3%と96.5%、3年生存率が58.0%と75.5%、5年生存率が39.6%と58.9%と有意な差は認められなかったものの1988年以降の治療群が良好な成績を示す傾向にあ

った。これは1) 早い病期で発見される症例が増えたこと (Fig. 2), 2) LH-RH アナログの出現が内分泌療法の適応を拡大したこと, 3) 根治的全摘術が施行される患者が増加したことなどが要因となっていると考えられる。1988年以降の症例については観察期間が短く今後症例を増やした上での検討が必要と思われる。

死因について Veterans Administration Co-Operative Urological Research Group Study では内分泌治療群では心脈管系合併症の頻度が高く、その治療効果を減衰しているとしている^{16,17)}。しかし、本邦における心脈管系合併症は5~15%であるとの報告が多く¹⁸⁻²⁰⁾、今回の検討でも死亡例中心脈管系合併症が占める割合は11例9.6%であった。今後 LH-RH アナログの使用の増加、全摘症例の増加により、これから心脈管系合併症はかなり減少すると予測される。

以上より前立腺癌においては検診などによる早期発見と、それに伴う積極的な根治的手術を含めた早期治療を行うことにより予後の改善が期待され、また、stage の進んだ症例に対して今後 LH-RH アナログを加えたよりいっそう安全で有効な治療法を確立していくことが必要であると思われる。

結 語

1973年より1993年までに当科で経験した前立腺癌184例について検討を加えた。

- 1) 初診時年齢は平均71.8歳で、70歳代が最多で51%、以降60歳代、80歳代の順であった。
- 2) stage 別の割合ではC以上で全体の85%を占めた。組織学的には中分化型、低分化型、高分化型の順であった。
- 3) 治療法別生存率では根治的全摘群の5年生存率が82.1%と予後が良好な傾向にあった。また DESP 単独治療群と DESP 投与に去勢術を加えた群では、後者の生存率が良好な傾向を示したが、統計学的有意差は認めなかった。
- 4) stage 別生存率では C, D の間で5年以内の生存率で統計学的有意差を認めた。また病理組織学的異型度別では高分化型生存率が良好な傾向を示した。
- 5) 1973~1987年に比較して、1988~1993年では stage A, B, C が増加し stage D の症例が減少する傾向が見られた。治療法では根治的全摘術施行例の割合が増加していた。また、5年生存率も1988年以降が以前の群に比し良好であった。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編：泌尿器・病理、前立腺癌取り扱い規約。第2版、金原出版、東京、1992
- 2) Corriene JN, Cornig JL and Murphy JJ: Prognosis in patient with carcinoma of the prostate. *Cancer* 25: 911-918, 1970
- 3) 竹前克朗, 浅利豊紀, 天野俊康, ほか：前立腺癌の臨床統計的観察。西日泌尿 54: 163-167, 1992
- 4) Yatani R, Kusano I, Shiraishi T, et al.: Latent Prostatic Carcinoma: Pathological and Epidemiological Aspects. *Jpn J Clin Oncol* 19: 319-326, 1989
- 5) 阿曾佳郎, 神林知幸, 田島 淳, ほか：前立腺癌220症例の治療成績。日泌尿会誌 80: 1316-1320, 1989
- 6) 赤倉功一郎, 井坂茂男, 布施英樹, ほか：本邦における前立腺癌の治療動向：最近5年間における9施設の統計。泌尿紀要 34: 123-129, 1989
- 7) Schmidt JD, Mettlin CJ, Natarajan N, et al.: Trends in patterns of care for prostatic cancer, 1974-1983: results of surveys by the American College of Surgeons. *J Urol* 136: 416-421, 1986
- 8) 丸岡正幸, 宮内武彦, 長山忠男, ほか：前立腺癌の治療成績。泌尿紀要 35: 57-63, 1989
- 9) 福谷恵子. 三方律法, 竹内 功, ほか：前立腺癌の治療成績—ホルモン療法を中心として—。日泌尿会誌 78: 1821-1826, 1987
- 10) Nesbit RM and Baum WC: Endocrine control of prostate carcinoma. clinical and statistical survey of 1,818 cases. *JAMA* 143: 1317-1320, 1950
- 11) 市川篤二. 前立腺癌の統計的観察。日泌尿会誌 50: 633-640, 1959
- 12) 岡田清己, 清滝修二, 佐藤安男：前立腺全摘除術の適応と限界。臨泌 45: 369-379, 1991
- 13) Zincke H, Utz DC and Taylor WF: Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for clinical stage C prostatic cancer: role of adjuvant treatment for residual cancer and in disease progression. *J Urol* 135: 1199-1205, 1986
- 14) 小幡浩司, 小林弘明, 村瀬達郎, ほか：前立腺癌：内分泌療法の成績と問題点。泌尿紀要 37: 809-816, 1991
- 15) 丸岡正幸, 安藤 研, 野積邦義, ほか：前立腺癌の内分泌療法。日泌尿会誌 73: 432-437, 1982
- 16) The veterans administration Co-Operative urological research group: Factors in the prognosis of cancer of the prostate. *J Urol* 100: 59-65, 1967
- 17) Byar DP: The veterans administration Co-operative urological research group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 32: 1126-1130, 1973
- 18) 竹内弘幸：進行前立腺癌の抗男性ホルモン療法—特にその延命効果。癌の臨 19: 456-463, 1973
- 19) 高安久雄, 小川秋実, 小磯謙吉, ほか：前立腺癌

- の治療成績. 日泌尿会誌 **69** : 426-435, 1978
20) 工藤 潔, 永田美保, 林 信義, ほか : 前立腺癌
の臨床的検討. 泌尿紀要 **35** : 1339-1445, 1989

(Received on September 21, 1994)
(Accepted on March 8, 1995)
(迅速掲載)