

# 限局性前立腺癌の治療

## —内分泌療法—

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大川順正教授)

平野 敦之

### TREATMENT OF CLINICALLY LOCALIZED PROSTATIC CANCER —ENDOCRINE THERAPY—

Atsuyuki HIRANO

*From the Department of Urology, Wakayama Medical College*

We assessed the actuarial survival of 28 patients with localized prostate cancer who were treated with endocrine therapy in comparison with that of 19 patients who had radical prostatectomy between 1972 and 1995. There were no significant differences among the cause-specific curves and clinical disease-free survival of patients treated with endocrine therapy and radical prostatectomy but the all-cause survival curves favored the surgery group. The results of endocrine therapy alone were unsatisfactory for the patients with high grade tumors. In conclusion, the patients with localized prostate cancer at high risk of death from other complications are reasonable candidates for endocrine therapy.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 829-832, 1996)

**Key words:** Prostatic cancer, Endocrine therapy

## 緒 言

1941年の Huggins and Hodges<sup>1)</sup> により提唱された内分泌療法は現在もなお前立腺癌に対する有効な治療法の基本的なものの一つとされている。当教室においても、これまでに進行前立腺癌症例の中心的治療として内分泌療法を施行し、その効果について十分に確認してきている<sup>2)</sup>

一方, stage A2, B の限局性前立腺癌に対しては一般に前立腺全摘除術が選択されるが, 前立腺癌症例には高齢者が多く, このためリスクの高い症例の頻度も高くなり, 実際には手術が行えない症例も少なくない。このような症例に対しても, 当教室では保存的治療として, 内分泌療法を施行してきたので, 今回その治療成績について, 同時期に前立腺全摘除術が行われた症例と比較検討した結果を記載する。

## 対象と方法

対象は1972年より1995年10月までに和歌山県立医科大学泌尿器科で診断 治療された前立腺癌症例309例のうち, stage A2 あるいはBの限局性前立腺癌と診断された47例である。このうち前立腺全摘除術が行われたのは19例であり, 残りの28例は何らかの理由により, 保存的治療が選択され内分泌療法を中心とした治療がなされてきた。この2群の患者背景を Table 1 に示すが, 内分泌療法群では前立腺肥大症の術後に癌

が発見された症例に適応されることも含まれるために, stage A2 の占める割合が有意に高かった。また全摘除術群に比較して平均年齢が高く, low grade の症例が多い傾向にあったが有意差は認められなかった。さらに心血管系, 脳血管系などの高度の合併症を有する症例も多く認められた。

内分泌療法群の治療内容は castration のみの施行が4例, diethylstilbesterol diphosphate (以下, DES-P と略す) の投与のみが9例, castration に DES-P 投与を併用した症例が11例および castration もしくは LHRH に DES-P 投与を行い, さらに cisplatin, cyclophosphamide 併用の化学療法を加えた症例が4例であった。

なお, 当教室で行っている DES-P の投与方法は, 原則として導入療法として, 1日 500 mg の DES-P を20日間, 計 10 g 静注投与した後に, 維持療法として1日 200~300 mg の経口投与を行っている。

両群間の成績の比較は Kaplan-Meier 法により算出した全生存率, 前立腺癌の進行により癌死した症例のみで計算を行った cause-specific survival および前立腺癌の再発もしくは再燃までの期間で算出した disease-free survival により検討を行った。有意差の検定は Logrank test を用いた。

## 結 果

全生存率による検討では, 内分泌療法群では3年で

Table 1. Patient characteristics of stage A2 and B tumors

	Treatment	
	Endocrine therapy	Total prostatectomy
No. of patients	28	19
Median age (range)	76.2 (62-92)	72.4 (60-82)
Clinical stage		
A2	9 (32%)	1 (5%)
B	19 (68%)	18 (95%)
Histological grade		
wel	15 (53%)	7 (37%)
mod	8 (29%)	7 (37%)
por	5 (18%)	5 (26%)
Severe complication		
Cardiovascular	3 (11%)	0
Cerebrovascular	3 (11%)	1 (5%)
Respiratory	2 (7%)	0
Another cancer	3 (11%)	0
Other	4 (14%)	2 (11%)

67%, 5年で54%および7年で41%であったのに対して, 全摘群では3年で78%, 5年および7年では67%であり, 全摘群で高い傾向にあった (Fig. 1). しかし, 内分泌療法群では死亡例16例中14例が他因死によるものであり, 前立腺癌の進行により癌死した症例のみで計算を行った cause-specific survival で比較を行うと, 3年生存率は100%および5年では92%であったのに対して, 全摘群ではそれぞれ100%, 86%であり, 両治療群の間に差は認められなくなっている (Fig. 2).

一方 Fig. 3 に clinical disease-free survival による比較を行った結果を示すが, 内分泌療法における disease-free の定義は直腸診の所見および PSA などの腫瘍マーカーが正常化した状態とした.

この検討結果においても, 内分泌療法群の disease-free survival rate は3年で90%, 5年で72%であった

のに対して, 全摘群ではそれぞれ100%および80%であり, 両治療群の間に差は認められなかった. また,

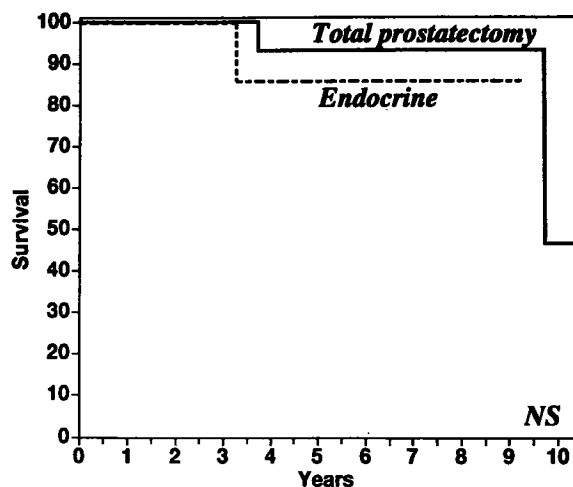


Fig. 2. Actuarial cause-specific survival curve for patients with stage A2 and B.

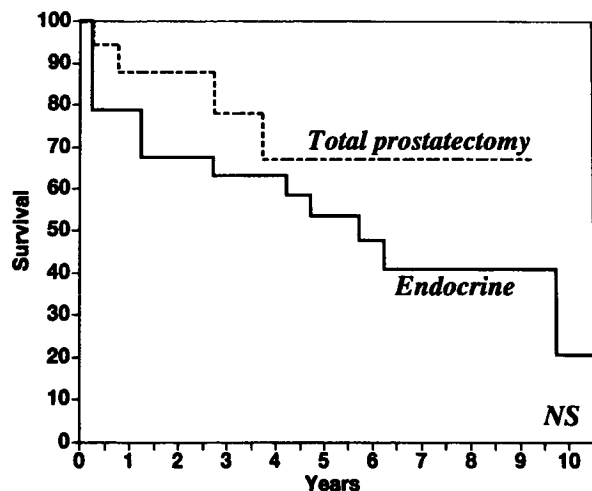


Fig. 1. Actuarial all-cause survival curve for patients with stage A2 and B.

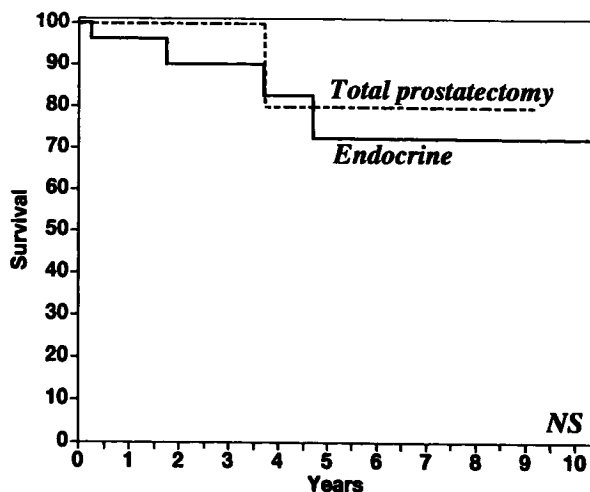


Fig. 3. Actuarial clinical disease-free survival curve for patients with stage A2 and B.

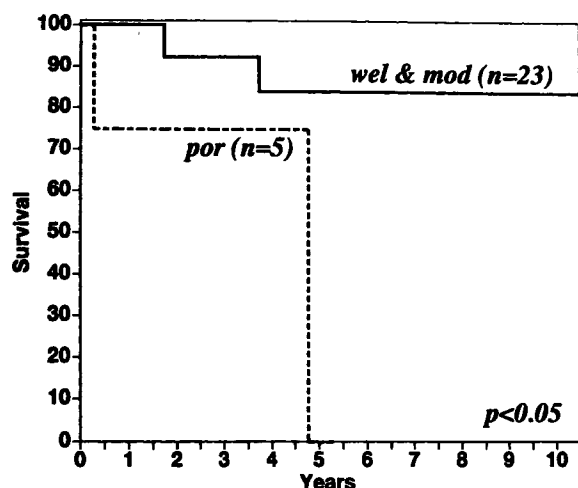


Fig. 4. Actuarial clinical disease-free survival curve for patients with stage A2 and B tumors treated with endocrine therapy, according to tumor grade.

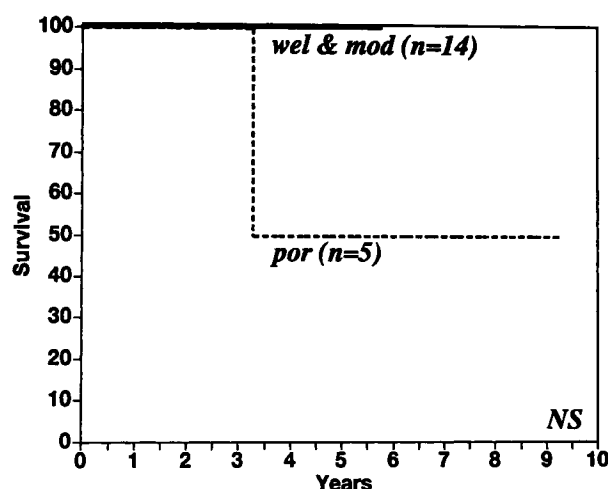


Fig. 5. Actuarial clinical disease-free survival curve for patients with stage A2 and B tumors treated with total prostatectomy, according to tumor grade.

内分泌療法群での予後規定因子を組織学的異型度の面から見ると、症例数は少ないものの低分化型腺癌では高分化型ならびに中分化型腺癌に比較して、内分泌療法単独では再燃、進行が早いといえる (Fig. 4)。

他方全摘群においては低分化型の5例中1例に再発が認められるものの、両群間の差はなくなり、組織学的異型度の予後に与える影響は少ないものと考えられる (Fig. 5)。

## 考 察

本邦における前立腺癌の発生頻度が近年増加傾向にあるのに加え<sup>3)</sup>、腫瘍マーカーとして prostatic specific antigen (PSA) 測定キットの普及、経直腸前立腺超音波検査などの画像診断の進歩ならびに検診システムの整備があいまって、限局性前立腺癌の診断例は確実に増加しつつある。限局性前立腺癌に対する治療

方法は一般に手術治療が第一選択とされているが、諸家の報告<sup>4-6)</sup>と同様に当教室の集計でも本症の発症年齢は70歳以上の高齢者が7割近くを占め、80歳以上の症例も21%にみられており、これら高齢者の限局性前立腺癌に対して、どのような治療を行うかについては論議のあるところである。欧米ではエストゲン製剤の心血管系への副作用から、この治療による延命効果が期待できないとの報告<sup>7)</sup>がなされているためか、限局性前立腺癌に対する保存的治療としての内分泌療法の成績を示す詳しい報告はほとんどなくその効果ならびに意義については不明な点が多い。今回の著者らの検討結果によると、限局性前立腺癌に対して前立腺全摘除術を施行した症例と内分泌療法を施行した症例の予後を cause-specific survival および disease-free survival で比較を行った場合、内分泌療法群と全摘群との間に差は認められなくなっている。これは内分泌療法を選択した症例の年齢や合併した疾患のために、癌死するよりも他疾患により死亡するリスクの方がはるかに高くなり、疾患自体の再燃 進行はさほど高いものでないことが推察される。

Johansson ら<sup>8)</sup>は223例の早期の前立腺癌症例を、無治療あるいは delayed hormonal therapy により、約10年間の follow up を行った結果について示している。すなわち、223例の経過中124例が死亡したが癌死はわずか19例 (15%) で、残りの105例 (85%) は他因死であり、cause-specific survival は10年で87%であったとしており、高齢者やリスクの高い症例に対して、前立腺全摘除術などの侵襲の高い治療を行うことへの疑問を投げかけている。さらに、Chodak ら<sup>9)</sup>は Johansson らの報告を含めた1985年以降に発表された6つの study の結果を集計し、限局性前立腺癌に対する保存療法の成績について詳細な検討を行い報告している。これによると low grade の前立腺癌症例の10年における cause-specific survival は87%であり、前立腺全摘除術あるいは放射線治療を行った場合とほぼ同等の生存率が期待できるとしているが、他方、high grade 症例では再発・再燃が多く見られ、cause-specific survival は34%であり、その予後は必ずしも良好とはいえないようである。また、Albertsen ら<sup>10)</sup>も65~75歳の限局性前立腺癌に対して無治療もしくは内分泌療法で保存的に経過を観察した451例の予後について報告しており、これによると Gleason score が2~4の low grade 症例の予後は同年代の一般男性の期待生存率とまったく差が認められなかったが、Gleason score 5~7, 8~10と grade が高くなるほど生存率は低下することを示している。今回の著者らの検討でも、保存治療として早期より内分泌療法が施行されても、high grade 症例の予後は low grade のものに比較して不良であり、この辺に保存療法あるい

は内分泌療法においてすら限界があるものと思われ、high grade 症例に対しては手術に踏み切れない場合でも、他の治療法の選択あるいは他の療法との併用を考慮すべきものといえる。しかし、high grade 症例については手術療法や放射線療法が行えたとしても、その長期予後については必ずしも良好な結果が期待できるものではなく、現在進行中の限局性前立腺癌に対する randomized study<sup>11)</sup>の結果に注目したい。

以上に示してきたように限局性前立腺癌に対する内分泌療法の位置づけについては、まだ論議のあるところだが、高齢者で PS の低い症例や高度の合併症を有し期待される平均余命が10年未満と思われるような症例に対しては、選択しうるものとなるのではないかと思われた。さらに、本邦では欧米で指摘される程、エストロゲン製剤による心血管系の副作用の度は高くないことを考慮すれば<sup>12,13)</sup>、DES-P の投与もさほど問題ないと思われること、また心血管系の合併症を有する症例に対しては最近登場した flutamide を用いることができることから、内分泌療法を行うに当たっては castration 単独で経過をみていくよりも、両者の併用を行うことで予後の改善がえられるものと思われる。

## 結 語

1972年から1995年までの24年間に和歌山県立医科大学泌尿器科で治療を行った限局性前立腺癌症例47例中、内分泌療法を中心とした治療を行った28例の治療成績について、同時期に前立腺全摘除術を施行した19例との比較検討を行い以下の結果をえた。

1) 全生存率では前立腺全摘除術施行症例で高い傾向にあったが、cause specific survival ならびに disease free survival では両治療群の間に差はみとめられなかった。

2) 内分泌療法群においては、組織学的分化度が disease free survival に影響をおよぼし、低分化型腺癌では有意に高い再発がみとめられた。

3) 限局性前立腺癌症例における内分泌療法は、高齢者あるいはリスクの高い合併症を有する症例などに対して、選択されるべき、一治療法であると考えられた。

## 文 献

- 1) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. 1. The effect of castration, of estrogen and

of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* **1**: 293-297, 1941

- 2) 上門康成, 青枝秀男, 新家俊明, ほか: 前立腺癌の治療成績. *泌尿器外科* **2**: 47-53, 1989
- 3) 大野良之, 若井建志: 前立腺癌の疫学, 前立腺癌診療マニュアル. 財団法人前立腺研究財団編. pp. 112-139, 金原出版, 東京, 1995
- 4) 藤目 真, 鈴木 明, 星野 十, ほか: 前立腺癌の治療成績. *日泌尿会誌* **77**: 711-715, 1986
- 5) 金丸洋史, 白波瀬敏明, 五十川義晃, ほか: 前立腺癌の臨床統計: 臨床病期, Gleason score, 年齢と予後に関する検討. *泌尿紀要* **40**: 387-392, 1994
- 6) 早川邦弘, 木村 哲, 池内幸一: 前立腺癌治療における内分泌療法の有用性—単一施設の160症例, 12年間の臨床統計— *日泌尿会誌* **85**: 1256-1262, 1994
- 7) Byar DP: The veterans administration cooperative urological research group's studies of cancer of prostate. *Cancer* **32**: 1126-1130, 1973
- 8) Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, et al.: High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* **267**: 2191-2196, 1992
- 9) Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* **330**: 242-248, 1994
- 10) Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al.: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* **274**: 626-631, 1995
- 11) Wilt TJ and Brawer MK: The prostate cancer intervention versus observation trial: A randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostatic cancer. *J Urol* **152**: 1910-1914, 1994
- 12) 阿曾佳郎, 神林知幸, 田島 惇, ほか: 前立腺癌 220 症例の治療成績. *日泌尿会誌* **80**: 1316-1320, 1989
- 13) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌内分泌療法の臨床的検討 (第2報). 前立腺癌治療症例の予後—特に内分泌療法施行例の予後の検討と死因. 副作用の分析. *泌尿紀要* **36**: 285-293, 1990

(Received on June 17, 1996)

(Accepted on June 24, 1996)

(迅速掲載)