

## 再燃前立腺癌の臨床的観察

館林厚生病院泌尿器科 (部長: 加藤宣雄)

鈴木 和浩, 中村 敏之, 加藤 宣雄

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英寿教授)

鈴木 孝憲, 今井 強一, 山中 英寿

### CLINICAL STUDIES ON RECURRENT PROSTATIC CANCER

Kazuhiro Suzuki, Toshiyuki Nakamura and Nobuo Kato

*From the Department of Urology, Tatebayashi Kosei Hospital, Gunma*

Takanori Suzuki, Kyoichi Imai and Hidetoshi Yamanaka

*From the Department of Urology, School of Medicine, Gunma University*

Between 1977 and 1989, we treated 114 new patients with prostatic cancer, and 99 of them responded to initial hormone-based treatment. Recurrence was seen in 28 of the 99 responders. The age at first admission ranged from 56 to 84 years, with a mean of 72.4 years. The mean interval between the start of follow-up and recurrence was  $21.0 \pm 15.4$  months (M $\pm$ SE). The interval was 33.3 months for patients in stages B2 and C at initial treatment, 34.3 months for those in stage D1, and 15.6 months for those in stage D2. Stage D2 patients showed significantly earlier recurrence than the other patients ( $p < 0.05$ ). Patients with well, moderately, or poorly-differentiated adenocarcinoma at initial treatment developed recurrence after 62.5, 14.8, and 23.0 months, respectively, and there was no significant difference due to histological grade.

As the mode of recurrence, the appearance of new lesions and the elevation of tumor marker levels were more frequently seen than local progression in patients with progressive disease at initial treatment. Pathological examination showed the tendency of recurrence for higher grade tumors.

In comparison with those without recurrence, patients with recurrence had more advanced disease ( $p < 0.05$ ). Only 11% of the patients showed partial response (PR) and 14.3% showed no change (NC) with multimodal therapy.

The actual survival rates following initial treatment were 51.5% and 31.2% at 3 and 5 years, respectively, while those after recurrence were 49.3% and 12.5% at 1 and 3 years.

(Acta Urol. Jpn. 37: 595-600, 1991)

**Key words:** Prostatic cancer, Recurrence

### 緒 言

前立腺癌の治療は Huggins の報告<sup>1)</sup>以来, 内分泌療法の有効性が確立されてきた。しかし, その経過中にホルモン不応性となり再燃してくる症例が経験され, これらは, 種々の治療に抵抗することが多い。当院でも1977年以来 116 例の前立腺癌新来患者があり, 114例を治療<sup>2)</sup>し, 28例が再燃をきたした。この28例につき臨床的に観察した。

### 対象および方法

1977年4月1日から1989年12月31日まで, 館林厚生

病院にて 116 症例が前立腺癌と診断され, このうち病期 A1 の 1 例, 診断時に全身状態の悪かった 1 例を除く 114 例に治療を施行した。治療は, 全例に内分泌療法を施行し, 化学療法を 14 例, 放射線療法を 11 例, 手術療法を 1 例, 化学療法および放射線療法を 1 例に併用した (Table 1)。これらの治療に反応した 99 例のうち, 局所所見の悪化, 腫瘍マーカーの上昇, 新病変の出現, 癌性疼痛の出現のいずれかを示した症例を再燃とした。再燃例について, 診断時の, 年齢, 病期, および組織学的分類, 再燃までの期間, 再燃様式, 再燃時の病期, 組織学的分類, 再燃例と非再燃例についての比較, 再燃時治療法, 治療効果および予後

Table 1. 初回治療内容

DES	60例
+UFT	5
+Endoxan	1
+pelvic irrad	10
LH-RH analogue	16
+UFT	5
+MTX, ADM, CPM+pelvic irrad	1
CMA	6
+pelvic irrad	1
Castration	6
Estracyt	3
DES : diethylstilbestrol, pelvic irrad : 骨盤腔照射	

と生存率について検討した。

組織学および病期別分類は前立腺癌取扱い規約<sup>3)</sup>に従った。治療の効果判定は、前立腺癌臨床効果判定基準研究グループ判定基準<sup>4)</sup>にしたがった。生存率はKaplan-Meier法で算出し、generalized Wilcoxon-testで検定した。他の検定は $\chi^2$ 検定による。performance status (以下 PS) は小山・斉藤班の分類<sup>5)</sup>に従った。予後調査は、死亡以前に外来通院がなかったものについては、電話により生死を確かめ、その時の状況と、カルテにより死因を推定した。

## 結 果

新鮮例116例については、年齢は54歳から88歳に分布し、平均74.1歳であった。組織学的には全例腺癌であり、高分化型30例、中分化型55例、低分化型27例、粘液腺癌1例、分類不明が3例であった。病期はA1 1例、A2 11例、B1 4例、B2 19例、C 32例、D1 9例、D2 40例であった。

初回治療に反応した99例のうち28例が再燃した。28例の初診時平均年齢は72.4歳、初診時病期はB2 3例、C 8例、D1 3例、D2 14例、初診時組織学的分類は高分化型が4例、中分化型が14例、低分化型が9例、不明が1例であった。再燃までの期間の平均は21.0±15.4カ月(M±SE)であり、病期別にみると、B2 33.3±12.1カ月、C 33.3±11.6カ月、D1 34.3±15.8カ月、D2 15.6±3.2カ月であった。病期D2は病期Cより有意に再燃までの期間が短かった(p<0.05)。再燃までの期間を組織学的分類別に見ると、高分化型が62.5±16.7カ月、中分化型が14.8±2.7カ月、低分化型が23.0±5.5カ月であった。

再燃様式は、病期Cでは局所再発、腫瘍マーカーの上昇、新病変・癌性疼痛の出現とともに多い傾向にあっ

Table 2. 再燃様式 (重複を含む)

	局 所	マーカー	新病変	癌性疼痛	その他
B2	1 (33%)	1 (33%)	2 (67%)	1 (33)	1 (33%)
C	5 (63)	6 (75)	5 (63)	5 (63)	0
D1	1 (33)	2 (67)	1 (33)	0	1 (33)
D2	3 (21)	11 (79)	11 (79)	9 (64)	2 (25)
新病変部位 (重複を含む)					
	骨	14 (67%)			
	肝	4 (19)			
	リンパ節	2 (9.5)			
	脳	1 (4.5)			

Table 3. 再燃時治療方法と治療効果

治 療 内 容	治 療 効 果		
	PR	NC	PD
DES		1	6
+UFT			1
+CDDP, VP-16			1
+pelvic irrad	1		1
+spot irrad			1
+CDDP, VP-16, pelvic irrad	1		
+CMP, spot irrad		1	
Estracyt		1	2
+UFT			1
+VP-16			1
+UFT, pelvic irrad		1	
+UFT, spot irrad			1
LH-RH analogue			
+VP-16			1
+VP-16, pelvic irrad			1
Castration			
+MTX			1
+VP-16, pelvic irrad			1
VP-16		1	
UFT+pelvic irrad			1
計	3	4	21

DES : diethylstilbestrol, pelvic irrad : 骨盤腔照射, spot irrad : スポット照射

たが、病期D2では、局所再発が少なく腫瘍マーカーの上昇、新病変・癌性疼痛の出現が多かった (Table 2)。新病変は、骨転移の出現あるいは増悪が14例と最も多く、肝、リンパ節がつづいた。その他の症状としては、DICが2例に、腹痛および発熱が1例、浮腫が1例にみられた。

再燃時の病期は28例中24例で検索された。初診時病期B2の3例は、2例が病期D2、1例は未検、初診時病期Cの8例は、1例が病期C、5例が病期D2、

2例が未検, 初診時病期 D1 の3例は, 1例が病期 D1, 1例が病期 D2, 1例が未検, 初診時病期 D2 の14例はすべて病期 D2 であった。

再燃時, 5例に前立腺生検が施行され, 初診時高分化型の2例は, すべてが低分化型に, 初診時中分化型の2例は1例が中分化型, 1例が低分化型に変化した。初診時低分化型の1例は悪性所見を認めなかった。

再燃までの平均期間は21.0カ月であったので, われわれの治療した114例の前立腺癌新来患者のうち2年以上再燃を認めない生存例31例と, 2年以上経過後に他病死した3例, 計34例を非再燃例として, 再燃例28例と比較検討した。初診時年齢, 入院時 PS, 合併症(循環器障害, 脳血管障害, 糖尿病), 主訴(排尿障害, 癌性疼痛), 組織学的分化度, 治療前腫瘍マーカー(酸性フォスファターゼ, 前立腺酸性フォスファターゼ), 初診時検査値(血色素量, 血沈), 初診時 TNM 分類および病期について比較検討した (Table 3, Fig. 1)。これらのうち初診時 TNM 分類のMと病期で有意差が認められ, 再燃例では, 初診時に, 遠隔転移のある, 進行した病期が多い傾向にあった ( $p < 0.05$ )。

再燃例28例中, 入院時に全身状態の悪かった1例に

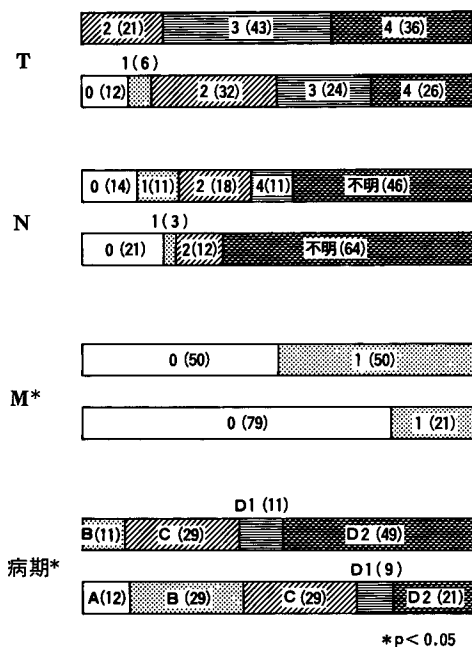


Fig. 1. 再燃例と非再燃例の比較 (2) 初診時 TNM 分類, 病期(%) (各グラフ, 再燃例上段, 非再燃例下段)

Table 4. 再燃例と非再燃例の比較 (1)

	非再燃例	再燃例
初診時年齢	74.3歳	72.4歳
PS1 以上	27%	36%
合併症あり	47%	68%
排尿困難あり	91%	86%
癌性疼痛あり	6%	11%
PAP 異常値	83%	73%
ACP 異常値	39%	61%
Hb < 12 g/dl	24%	29%
血沈 < 10 mm/h	78%	71%

治療が施行できなかった。27例の治療内容は, 内分泌療法単独が7例, 化学療法単独が1例, 内分泌化学療法が9例, 内分泌放射線療法が3例, 化学放射線療法が1例, 内分泌化学放射線療法が6例であった (Table 4)。治療効果は, 内分泌療法単独の7例は, 1例 NC (no change), 6例は PD (progressive disease) であった。化学療法単独の1例は PR (partial response) であった。内分泌化学療法の9例は, 1例が NC, 8例が PD であった。内分泌放射線療法の3例は, 1例が PR, 2例は PD であった。化学放射線療法の1例は PD であった。内分泌化学放射線療法の6例は, 1例が PR, 2例が NC, 3例が PD であった。

1990年3月1日現在, 予後は全前立腺癌116例のうち112例で判明し, 再燃例28例では全例が判明した。再燃例は, 8例が生存, 20例が死亡し, 全例前立腺癌死であった。

初診時よりの実測生存率は全前立腺癌では3年, 5年でそれぞれ60.7%, 48.4%であった。再燃例ではそれぞれ51.5%, 31.2%であった (Fig. 2)。

初診時病期別の再燃後実測生存率は, 1年, 2年, 3年で, 病期 B2 は100%, 100%, 0%, 病期 Cは33.3%, 33.3%, 33.3%, 病期 D1 は66.7%, 0%, 0%, 病期 D2 は47.6%, 11.9%, 0%であった。各病期間で有意差は認められなかった (Fig. 3)。

### 考 察

80~90%の前立腺癌はアンドロゲン依存性であり<sup>6)</sup> 血中テストステロン値を低下させる治療法が前立腺癌に対する主流である<sup>7,8)</sup>。しかし, はじめから内分泌療法に抵抗する症例や, いったんは内分泌療法によって制癌されても, ある時期において再燃する症例など, 問題点が多い。われわれは, 開設以来116例の前立腺癌新鮮例を経験し, 診断時の特徴については報告<sup>2)</sup>した。今回われわれは, これらの症例のうち, 再燃した

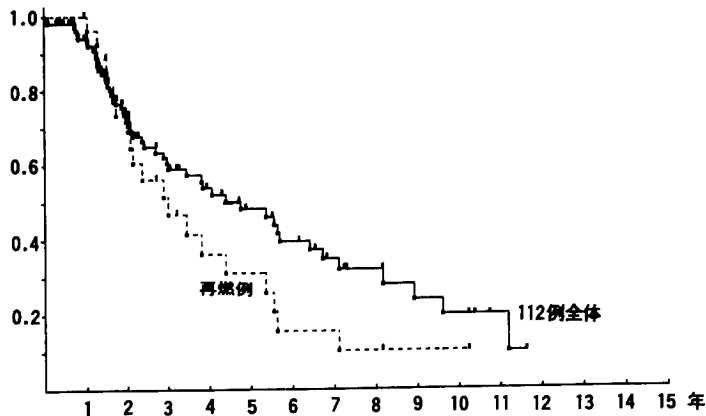


Fig. 2. 112例全体および再燃例の初診後生存率

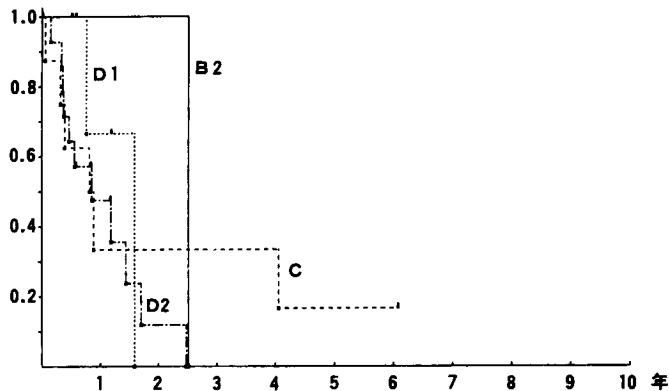


Fig. 3. 病期別再燃後生存率

28例についての検討を行った。

再燃の定義については、大塚<sup>9)</sup>は、stage B, C においては治療により制癌されていたものが、局所所見の増悪または血清酸フォスファターゼの新たな上昇か転移巣の出現、Dにおいては酸性フォスファターゼの一度下降せるものの再上昇または転移巣の進展をみたものとしている。滝川<sup>10)</sup>は、制癌された状態を診断後1カ月の時点で病勢の進行がない状態とし、a) 酸性フォスファターゼの上昇、b) 前立腺局所の増悪、c) 骨転移巣の発生あるいは増悪、d) 骨以外の転移の発生、e) 前立腺に起因する自覚症状の増悪、の5項目としている。欧米では、NPCP<sup>11)</sup>では、治療効果判定基準の objective progression とし、Stone ら<sup>12)</sup>は、British Prostate Group の objective progression の一項目を満たす症例としている。1987年には、前立腺癌臨床効果判定基準研究グループ<sup>4)</sup>によって、効果判定基準が発表されているが、ここでは個別効果

判定点として前立腺、骨転移巣、軟部組織転移巣、前立腺酸性フォスファターゼ、自覚症状の5点を明記している。これらを総合すると、前立腺局所の増悪、転移巣の増悪あるいは新たな転移巣の発生、前立腺由来の自覚症状、酸性フォスファターゼの上昇にまとめられる。われわれも原則的にこの定義に従い検討したが、時代により腫瘍マーカーは進歩するため、酸性フォスファターゼに限らず、腫瘍マーカーの上昇として検討した。また、転移巣の増悪および発生は、新病変の出現としてまとめ、部位は別記した。自覚症状は、癌性疼痛を代表させ、排尿症状は、局所所見の増悪を伴っていたのでその中で考えた。また、内分泌療法を原則的に全経過をとおして継続した症例のみを対象とし、治療の中断による増悪と判断された症例は含めなかった。

今回の検討では、初回治療によりいったん制癌された99例中28例(28.4%)が再燃と判断されたが、99例

の中には、治療の中断のある例が認められ、再燃する割合を正確に議論することはできない。この点ではどの報告も同様であると思うが、布施ら<sup>13)</sup>は、302例中65例(21.5%)に再燃の時期をあきらかにできたとし、滝川ら<sup>10)</sup>は、563例中84例(14.9%)に再燃を認めたと報告している。

初診時の病期と再燃までの期間は、28例中14例(50%)をしめる病期 D2 では、病期 C に比べ有意に再燃までの期間が短かく、 $15.6 \pm 3.2$ カ月であった。大塚<sup>9)</sup>は病期 D で  $27.4 \pm 3.6$ カ月、滝川ら<sup>10)</sup>は  $21.0 \pm 12.4$ カ月と報告しており、やはり他の病期よりも再燃までの期間は短かった。初診時の組織分類と再燃期間については、28例中14例(50%)をしめる中分化型腺癌が  $14.8 \pm 2.7$ カ月と最短であった。高分化型は  $62.5 \pm 16.7$ カ月、低分化型では  $23.0 \pm 5.5$ カ月であり、中分化型と差はあるが有意差は認められなかった。滝川ら<sup>10)</sup>は低分化型が最短であったが、他の組織型とはほとんど差が認められず、われわれの結果と異なっていた。内分泌療法に反応する期間と組織学的分化度に関係を認めなかったという報告<sup>12)</sup>もあり、今後われわれも症例を重ね、再検討する必要がある。

再燃様式については、局所再燃は、病期 C で63%に認められたが病期 D2 では21%に認められたにすぎなかった。他の報告<sup>9, 10)</sup>でも病期が進むにしたがい局所再燃の割合が減少していくとされている。新病変の出現は、病期 D2 で79%と最多であるが、病期 B2 で67%、病期 C で63%と比較的高い割合を示し、再燃時には局所再燃よりも新病変の出現が多い傾向にあった。腫瘍マーカーについては、以前は酸性フォスファターゼ、その後前立腺酸性フォスファターゼ(PAP)、最近ではガンマセミノプロテイン、前立腺特異抗原などが測定されており、その組み合わせにより再燃時のマーカーの変化はより早期にとらえられる可能性があり、今回われわれは、PAP 以外のマーカーも考慮に入れて検討した。病期 B2 で33%とやや少なかったが、病期 C で75%、病期 D1 で67%、病期 D2 で79%と多数の症例に認められた。

再燃時の組織学的検索は28例中5例になされた。5例中3例(60%)は、より低分化に変化していた。安藤ら<sup>14)</sup>、高橋ら<sup>15)</sup>は、診断時の生検像と剖検時の組織像を比較し、より低分化なものに変化したと述べている。

再燃癌に対する治療は、抗癌剤による化学療法が主体であり、これまで各施設で多種多様のレジメンで治療されてきた<sup>16-21)</sup>。これらを総括したかたちで前立腺癌臨床効果判定基準グループにより化学療法の効果が報告<sup>22)</sup>され、PR 19%、stable 27%、PD 54%であ

った。われわれの治療効果は PR 10.7%、NC 14.3%、PD 75%であり、やや成績は悪かった。PR が3例に得られたが、このうち2例は、エトポシドを基本とした化学療法を施行した。エトポシドの治療効果は最近報告<sup>23, 24)</sup>が散見されるが、比較的副作用も少なく施行しやすい治療と考えており、われわれも今後その効果を症例を重ねて検討する予定である。

再燃例と非再燃例について、今回は各項目の初診時における所見で比較検討したが、TNM 分類のM因子と、病期で有意差が認められた。大塚<sup>9)</sup>は、同様な比較で、病期、酸フォスファターゼ、水腎、血沈で差が認められたが、有意差は認められなかったと述べている。最近では前立腺癌の予後因子に関する検討が盛んになされており、今井ら<sup>25)</sup>はこれまでに検討されてきた予後因子を(1)病期、(2)病理組織学的悪性度、(3)年齢(4)腫瘍マーカー、(5)全身状態、(6)既往歴または合併症(7)内分泌環境、(8)治療あるいは治療への反応性、(9)症状、(10)その他、の10項目に整理している。また、進行癌における予後因子も検討されており、正井ら<sup>26)</sup>は、骨疼痛、貧血、組織学的分化度、骨転移の拡がり、内分泌療法の反応性が重要であると述べている。Soloway ら<sup>27)</sup>は治療前テストステロン値、骨転移の程度が重要であると述べている。

予後および生存率は、28例中20例が前立腺癌死し、8例は生存中であり、再燃後の実測生存率は1年が49.3%、3年が12.5%ときわめて不良であった。滝川ら<sup>10)</sup>も再燃後実測生存率が1年で55.4%、3年で16%と述べており、再燃時の治療効果の低さとともに、再燃後生存率の低さが目立つ結果であった。今後、再燃前立腺癌に対して治療効果が高く、奏効期間の長い治療法の開発がのぞまれる。

## 文 献

- 1) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
- 2) 鈴木和浩, 中村敏之, 加藤宣雄, ほか: 前立腺癌の臨床的観察. *西日泌尿* 53: 181-185, 1991
- 3) 泌尿器科・病理, 前立腺癌取扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 金原出版, 東京, 1985
- 4) 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
- 5) 小山善文, 斉藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準, 厚生省がん助成金による研究報告, 東京, 1980
- 6) 山中英寿: 前立腺と内分泌. *臨泌* 38: 931-937, 1984

- 7) 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
- 8) 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
- 9) 大塚 薫: 前立腺癌の抗男性ホルモン療法と再燃. 日泌尿会誌 **70**: 1210-1220, 1979
- 10) 滝川 浩, 香川 征, 淡河洋一, ほか: TEKKグループ. 再燃前立腺癌の臨床的検討. 日泌尿会誌 **78**: 1545-1552, 1987
- 11) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, et al. Chemotherapy programs of national prostatic cancer project (NPCP). *Cancer* **45**: 1937-1946, 1980
- 12) Stone AR, Hargreave TB and Chisholm G D: The diagnosis of oestrogen escape and the role of secondary orchiectomy in prostatic cancer. *Br J Urol* **52**: 535-538, 1980
- 13) 布施秀樹, 安藤 研, 原 繁, ほか: 前立腺癌の再燃と再燃癌に対する化学療法. 泌尿紀要 **31**: 281-287, 1985
- 14) 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
- 15) 高橋康男, 黛 卓爾, 佐藤 仁, ほか: 前立腺癌剖検例の病理学的検討. 泌尿紀要 **32**: 835-839, 1986
- 16) Estracyt 研究グループ: Estracyt の前立腺癌に対する治療効果に関する臨床的検討. 西日泌尿 **42**: 715-731, 1980
- 17) Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): a pilot study. *J Urol* **119**: 522-524, 1978
- 18) Loening SA, Beckly S, Brady MF, et al.: Comparison of estramustine phosphate, methotrexate and cis-platinum in patients with prostatic cancer. *J Urol* **129**: 1001-1006, 1983
- 19) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, ほか: 前立腺癌再燃例に対する cyclophosphamide, adriamycin cis-platinum 併用療法. 西日泌尿 **48**: 1553-1556, 1986
- 20) 吉本 純: 再燃 Stage D 前立腺癌に対する Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin 併用療法. 西日泌尿 **44**: 418-421, 1982
- 21) 阿曾佳郎: 共同研究による Etoposide (NK171) の尿路性悪性腫瘍に対する Phase II Study. 癌の臨床 **31**: 944-952, 1985
- 22) 井坂茂夫, 布施秀樹, 赤座英之, ほか: 再燃前立腺癌の新臨床効果判定基準による化学療法の評価. 泌尿紀要 **33**: 1389-1395, 1987
- 23) 丸岡正幸, 宮内武彦, 長山忠雄: 前立腺癌の治療成績. 泌尿紀要 **35**: 57-63, 1989
- 24) 森山正敏, 村井哲夫, 近藤猪一郎: 再燃前立腺癌に対する Etoposide 療法. 泌尿紀要 **36**: 777-781, 1990
- 25) 今井強一, 鈴木孝憲, 林 雅道, ほか: 前立腺癌の予後因子の研究. 日泌尿会誌 **81**: 1217-1224, 1990
- 26) 正井基之, 秋元 晋, 井坂茂夫, ほか: Stage D2 前立腺癌の長期生存例の予後因子の検討. 泌尿紀要 **36**: 667-671, 1990
- 27) Soloway MS, Ishikawa S, Zwaag RVD, et al.: Prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer. *Urology (Supple)* **33**: 53-56, 1989

(Received on July 18, 1990)  
(Accepted on October 28, 1990)