

前立腺癌内分泌療法の臨床的検討 (第5報) · 前立腺癌内分泌療法における再燃例の分析

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

熊本 悦明, 塚本 泰司, 梅原 次男

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

島崎 淳, 布施 秀樹*

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大島博幸教授)

大島 博幸, 竹内 弘幸**

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉田 修, 岡田謙一郎***

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 斉藤 泰教授)

斉藤 泰, 金武 洋

神奈川県立衛生短期大学病理学教室 (主任: 原田昌興教授)

原 田 昌 興****

砂川市立病院泌尿器科 (部長: 田宮高宏)

田 宮 高 宏*****

CLINICAL STUDIES ON ENDOCRINE THERAPY FOR PROSTATIC CARCINOMA (5) : ANALYSES OF RELAPSE FROM ENDOCRINE THERAPY

Yoshiaki Kumamoto, Taiji Tsukamoto and Tsugio Umehara

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

Jun Shimazaki and Hideki Fuse

From the Department of Urology, School of Medicine Chiba University

Hiroyuki Ohshima and Hiroyuki Takeuchi

From the Department of Urology, School of Medicine Tokyo Medical and Dental University

Osamu Yoshida and Ken-ichiro Okada

From the Department of Urology, Faculty of Medicine Kyoto University

Yasushi Saito and Hiroshi Kanetake

From the Department of Urology, School of Medicine Nagasaki University

Masaoki Harada

From the Department of Pathology, Kanagawa Prefectural College of Medical Technology

Takahiro Tamiya

From the Department of Urology, Sunagawa City Hospital

*現: 富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室
**現: 社会保険三島病院泌尿器科
***現: 福井医科大学泌尿器科学教室

****現: 神奈川県立がんセンター臨床研究所病理部
*****現: 田宮泌尿器科医院

Prostate carcinomas are well known to be initially responsive to endocrine therapy. However, a significant number of the patients experience a relapse from endocrine therapy during the follow-up period. We clinically analyzed various aspects of the relapse which indicate a limitation in the effectiveness of endocrine therapy for prostate carcinoma.

In a total of 372 patients, 117 (31.5%) had some evidence of local relapse such as regrowth of the primary lesion, or a generalized relapse such as re-elevation of total acid phosphatase, reactivation of previously present metastasis or the new appearance of metastasis, during endocrine therapy. Of these, one-fourth had local relapse alone and the remainder showed generalized relapse.

The interval from the start of the treatment to the time of relapse tended to become shorter; 45.9 months (mean) in stage B, 36.8 in stage C and 29.3 in stage D, according to the stage progression. As to the non-relapse rate of the primary lesion, no differences were found among the stage, with the rate being approximately 90% at the fifth year in each stage. However, the generalized relapse-rate tended to increase with the stage progression. In the generalized relapse, the patients of stage C or D showed a non-relapse rate of 71.7% or 67.4%, respectively. Most of the generalized relapse appeared within five years following start of endocrine therapy in these advanced stages.

The interval from relapse to prostate carcinoma-related death in patients with the generalized relapse was 9~21 months, and those in stage D tended to show a poorer prognosis.

The initial response to endocrine therapy and histopathological findings of the primary lesion seemed to affect the non-relapse (generalized relapse) rate. For example, in stage B, patients showing an excellent or fair response to endocrine therapy or having a histology of the primary lesion such as SAT 1 had a higher non-relapse rate than those with a poor response or with SAT 2 or 3, respectively. In stage C or D, only those with an excellent response exhibited a higher non-relapse rate than the others. The non-relapse rate was found to decrease according to the elevation of SAT grade in stage D.

When the carcinoma-related death or relapse was defined to be uncontrolled status by endocrine therapy, less than 50% of the patients were controlled at the fifth year following the start of endocrine therapy in stage C or D patients.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1511-1518, 1991)

Key words: prostatic carcinoma, Relapse, Endocrine therapy

緒 言

癌治療学全体の中でも前立腺癌の内分泌療法初期効果の有効性の高さには特記すべきものがある。これまでのわれわれの検討でも前立腺の局所腫瘍の平坦化あるいは縮小(治療開始6カ月目の判定)の割合はstage Bでは64.8%, Cでは64.1%, Dでは68.1%と60~70%の症例に初期効果が認められている¹⁾。しかし、このように一旦は制癌効果が認められた症例もその後の経過中に再燃を示すことも少なくない。この内分泌療法の限界ともいえる再燃に関し検討したところを報告する。

対象と方法

初期治療として内分泌療法を施行した475例を対象とした(なおstage Aの22例は、少数例のため以下の検討対象からは除外した)。症例の内容に関しては別に報告してあるので詳細は省略する。

再燃症例としたものは、内分泌療法により一年以上

制癌されていた後に、1)局所所見に関しては前立腺癌硬結の大きさの増大、進展あるいは硬度の増加、2)血清酵素値に関してはACPの再上昇(治療後ACPが正常あるいは正常化していた例では再上昇し異常値を示した場合、完全に正常化していなかった例では最低値の2倍以上となった場合)、3)転移に関しては新しい転移巣の出現、既存の転移巣の増大あるいはこれによると思われる自覚症状の出現ないし増悪、などのいづれかが認められた場合とした。

結 果

(1) 内分泌療法施行例における再燃および再燃後の経過の検討

初期治療として内分泌療法を行った475例で一年以上制癌されその後再燃の有無を十分に確認し得たstage B~Dの症例は372例であった。なお、治療開始1年以内に明らかに癌死したと考えられるいわゆる内分泌療法“抵抗性”の103例は再燃の検討からは除外した。このような内分泌療法“抵抗性”の症例はstage

Table 1. 内分泌療法施行例における stage 別の再燃様式

Stage	再燃様式							計
	(1) 局所腫瘍 のみの 再燃	(2) ACP の みに関連 する再燃	(3) 転移巣の みに関連 する再燃	(4) (2)+(1)	(5) (2)+(3)	(6) (3)+(2) +(1)	(7) (3)+(1)	
B	7 (30.5)	3 (13.0)	10 (43.5)	0	3 (13.0)	0	0	23 (100)
C	13 (31.0)	4 (9.5)	16 (38.1)	0	6 (14.3)	2 (4.8)	1 (2.3)	42 (100)
D	10 (19.2)	18 (34.6)	10 (19.2)	7 (13.5)	4 (7.7)	0	3 (5.8)	52 (100)
計	30 (25.6)	25 (21.4)	36 (30.8)	7 (6.0)	13 (11.1)	2 (1.7)	4 (2.5)	117 (100)

症例数 (%)

B: 80 例中 4 例 (5.0%), C: 160 例中 29 例 (18.1%), D: 235 例中 70 例 (29.8%) に認められ, stage の進行に伴う内分泌“抵抗性”の症例の割合の増加が顕著であった ($p < 0.001$, Spearman の順位相関検定). 再燃の検討対象とした 372 例中 117 例 (31.5%) に再燃が確認された. Stage 別の再燃症例の割合は stage B: 30.3% (76 例中 23 例), C: 32.1% (131 例中 42 例), D: 31.5% (165 例中 52 例) であった.

これらの症例における stage 別の再燃様式の検討では, Table 1 に示したように stage B, C では原発巣である前立腺局所腫瘍のみに関する再燃が 30% の症例に認められたが, 残りの 70% の症例では ACP あるいは転移に関する全身性の再燃様式となっていた (なお, ACP の上昇のみでは全身性の再燃を意味しない場合もあるが, 今回の症例では最終的に転移巣に関連する再燃となっていたので, これを全身性の再燃に含めた). 一方, stage D の症例では局所腫瘍のみに関する再燃の割合が 19% と軽度減少し, 残りの 80% では ACP, 転移などの全身性の再燃様式を示し, 転移の出現を含む再燃の割合が高くなっていた.

117 例全体では, 局所腫瘍のみに関する再燃が全体の 1/4 に認められたが, ACP, 転移などの全身性の再燃の割合が高かった.

これらの再燃症例の治療後再燃までの期間を検討してみると (Table 2), その期間は stage の進行に伴う短縮傾向が認められ, 特に stage D 症例の再燃までの期間は stage B, C 症例と比較すると明らかに短縮していた.

さらに, 再燃様式による再燃までの期間の差を各 stage 別にみても, 各 stage とも全身性の再燃症例の再燃までの期間が前立腺局所腫瘍のみに関する再燃症例のそれより短い傾向があり, stage D ではこの差が明らかであった. 一方, 局所腫瘍のみの再燃を示した症例においては, stage による再燃までの期間の

Table 2. 内分泌療法施行例における再燃出現までの期間

Stage	全再燃症例	局所腫瘍のみの再燃例	全身性の再燃例
Stage B	45.9 ± 28.6 ¹⁾ (n=23)	55.1 ± 33.2 (n=7)	41.8 ± 26.4 (n=16)
Stage C	36.8 ± 33.1 ²⁾ (n=42)	48.5 ± 39.7 (n=13)	31.4 ± 29.5 (n=29)
Stage D	29.3 ± 18.9 ³⁾ (n=52)	46.6 ± 26.1 ⁴⁾ (n=10)	25.3 ± 14.4 ⁵⁾ (n=42)

Mean ± S.D. (月)

1) vs 2): $p < 0.05$ (Student-t 検定)

2) vs 3): $p < 0.05$ (Student-t 検定)

4) vs 5): $p < 0.05$ (Student-t 検定)

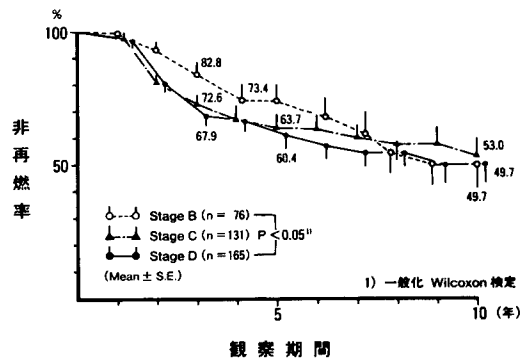


Fig. 1. 内分泌療法施行例における非再燃率—全再燃

差はあまりなく, 平均 46~55 カ月であった.

各 stage における再燃症例の割合を life table 法を利用して非再燃率として算出した (Fig. 1). 10 年間における最終的な非再燃率は各 stage とも 50% 内外であったが, stage B では非再燃率曲線が観察年数とともに徐々に下降するのに対し, stage C あるいは D では初期の 5 年間, 特に初期の 3 年間に非再燃率曲線の下降が著しく, stage B と D の間では明らかな差が認められた (一般化 Wilcoxon 検定). すなわち stage

B では長期にわたり再燃症例が出現する傾向がある一方, stage C, D の再燃症例の多くは治療開始3年以内に出現する傾向があった。

Table 2 に示したように, 局所腫瘍のみに関する再燃と全身性の再燃とでは再燃出現までの期間に差のある傾向があったので, 非再燃率をそれぞれ別個に検討した。

局所腫瘍のみの再燃を取上げた場合の非再燃率は, いずれの stage の場合も5, 10年目ではそれぞれ90%, 80%前後であった (Fig. 2)。一方, 全身性の再燃を取上げた場合の非再燃率は stage の進行に伴い低下し, stage B とD とではその差が明らかであった (Fig. 2)。局所再燃のみのと全身性の再燃との出現時期の差は, 前者では stage にかかわらず10年間を通じて徐々に再燃が出現してくることにあり, これに対し後者ではその多くが治療開始3年以内に出現する傾向があった。これは特に stage C, D で顕著であった。

(2) 全身性の再燃症例における再燃後の臨床経過の検討

全身性の再燃症例87例中56例 (64.4%) で再燃後の

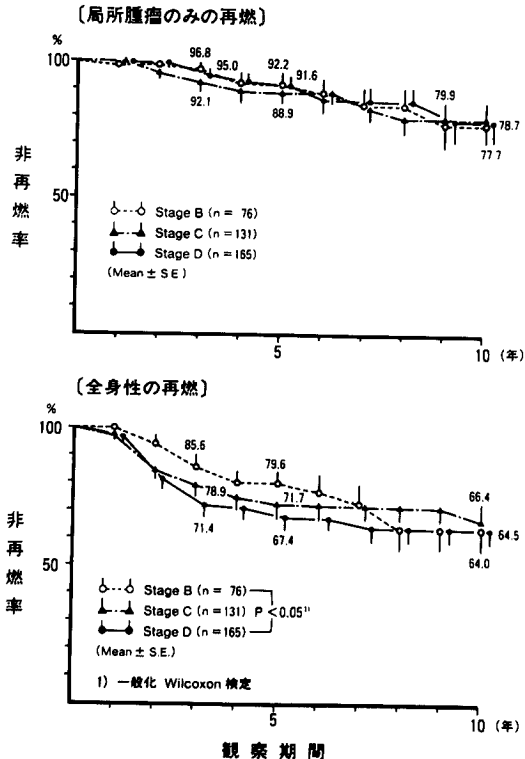


Fig. 2. 内分泌療法施行例における非再燃率—局所腫瘍のみの再燃および全身性の再燃

Table 3. 全身性の再燃症例における再燃から癌死までの期間

Stage	全身性の再燃→癌死例
Stage B	12.0 ± 17.3 (n = 9)
Stage C	21.8 ± 26.9 (n = 9)
Stage D	9.3 ± 4.9 (n = 38)
Mean ± S.D. (月)	

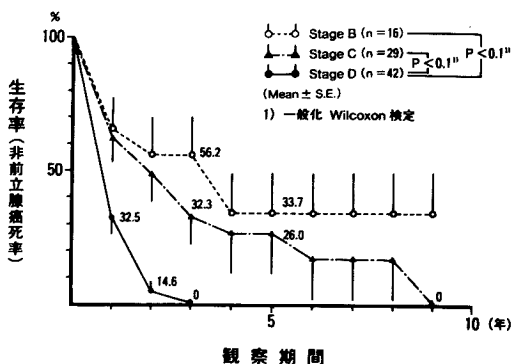


Fig. 3. 全身性の再燃症例の再燃後の生存率 (非前立腺癌死)

前立腺癌による死亡が確認された。癌死例の再燃から癌死までの期間を検討すると, Table 3 のようにいずれの stage の場合も全身性の再燃出現後平均1~2年以内に癌死する傾向があった。

再燃症例の再燃後の経過を癌死のみを死亡とする生存率 (非癌死率) で検討した (Fig. 3)。Stage D の再燃症例は大部分が再燃後2年以内に癌死しており, これは stage B, C での再燃症例と異なる傾向を示していた。

(2) 内分泌療法の初期総合効果, 病理組織学的所見と再燃との関係

次に, 内分泌療法による初期総合効果と全身性の再燃との関係を検討した。全身性の再燃のみを取上げたのは Fig. 2 ですすでに示したように局所腫瘍のみの非再燃率が5年目でも stage にかかわらず90%前後と高かったためである。

第1報²⁾で述べたように前立腺局所腫瘍あるいは総酸フォスファターゼ (ACP) の内分泌療法に対する反応の程度は独立して有意に予後に影響をおよぼす因子であったため, これらの二つの要因から初期総合効果を以下のように評価した。すなわち, 治療開始6カ月目に前立腺局所腫瘍および ACP の内分泌療法に対する反応の程度を初期効果 (前立腺局所腫瘍の反応:

“平坦化”, “縮小”, “不応”, ACP の反応: “正常”, “正常化”, “改善”, “不応”) として判定し, これらを総合し Table 4 に示した基準により初期総合効果として著効, 改善, 無効と評価した.

初期総合効果を評価し得たのは372例中275例 (73.9%) で, この初期総合効果におけるそれぞれの評価の stage 別の割合も Table 4 に示した. Stage による効果には大きな差はなかった.

全身性の再燃のみを取上げた場合の stage 別の非再燃率を Fig. 4~6 に示した. Stage B では著効例, 有効例の非再燃率が無効例より高い傾向があった. 一方, stage C, D では著効例の非再燃率が高い傾向があったが, 有効例, 無効例の間には差はなかった. すな

Table 4. 内分泌療法の前立腺局所腫瘍と ACP に対する初期効果とこれらに基づく初期総合効果

＜初期効果＞				
前立腺局所腫瘍の反応	ACP の反応			
	正常	正常化	改善	不変
平坦化	著効	著効	有効	無効
縮小	有効	有効	有効	無効
不応	無効	無効	無効	無効

＜初期総合効果＞				
Stage	初期総合効果			症例 (%)
	著効	有効	無効	
B (n= 48)	14 (29.2)	9 (18.8)	25 (52.0)	
C (n= 99)	20 (20.2)	38 (38.4)	41 (41.4)	
D (n=128)	20 (15.6)	55 (43.0)	53 (41.4)	

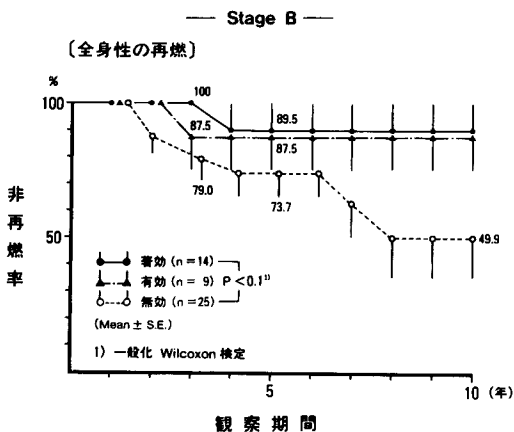


Fig. 4. 内分泌療法施行例における初期総合効果別の非再燃率 —Stage B—

わち, stage B では内分泌療法に何らかの反応を示せばその後の再燃を示す確率は低いが, stage C, D では著効例のみがこのような傾向を示していた結果であった.

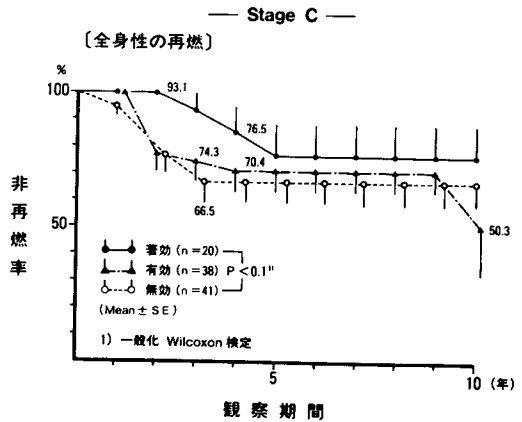


Fig. 5. 内分泌療法施行例における初期総合効果別の非再燃率 —Stage C—

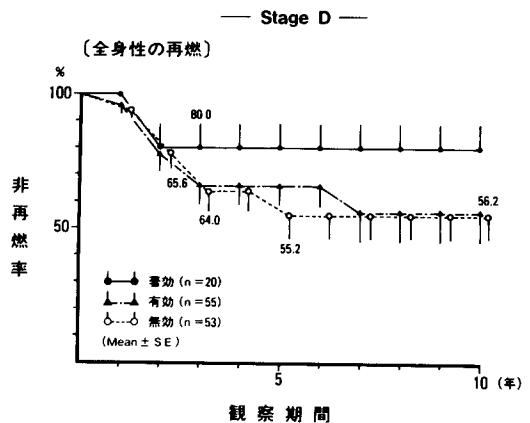


Fig. 6. 内分泌療法施行例における初期総合効果別の非再燃率 —Stage D—

このような非再燃率を病理組織学的の所見との関係で検討したのが Fig. 7~9 である. Stage B では SAT 1 の症例で観察期間中再燃した症例はなかったが, SAT 2 と 3 の非再燃率は逆転していた. Stage C ではどの所見の場合もその非再燃率に差はなかった. 一方, stage D では有意差はないものの SAT の grade の悪化に伴い非再燃率が低下する傾向があった.

(3) 前立腺癌内分泌療法の制癌率の検討

最後に, stage B~D の内分泌療法施行例475例において癌死例, 再燃例 (局所腫瘍のみの再燃例および全身性の再燃例) を内分泌療法による制癌不能例とし

て、内分泌療法の前立腺癌に対する制癌率を life table 法を用い検討した (Fig. 10).

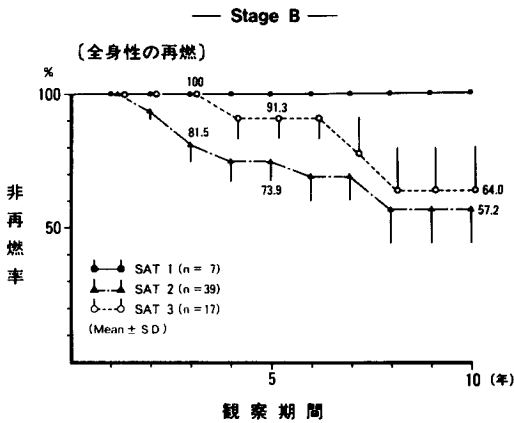


Fig. 7. 内分泌療法施行例における病理組織学的所見別の非再燃率—Stage B—

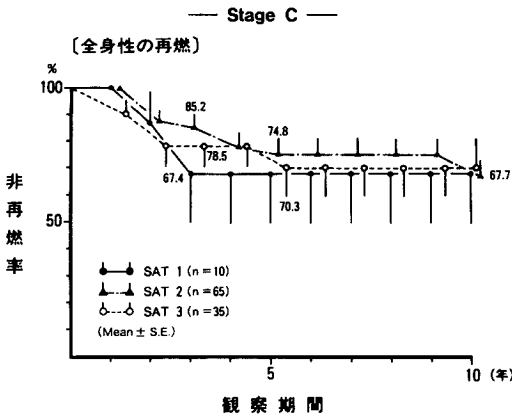


Fig. 8. 内分泌療法施行例における病理組織学的所見別の非再燃率—Stage C—

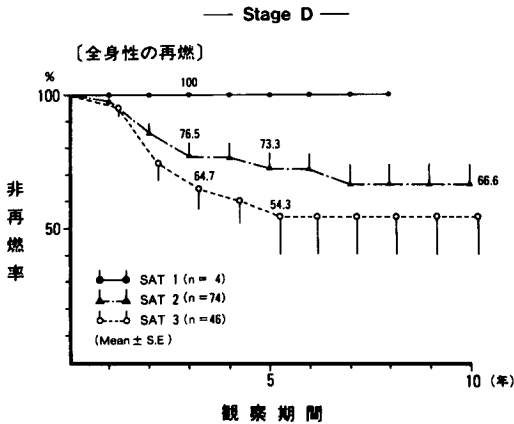


Fig. 9. 内分泌療法施行例における病理組織学的所見別の非再燃率—Stage D—

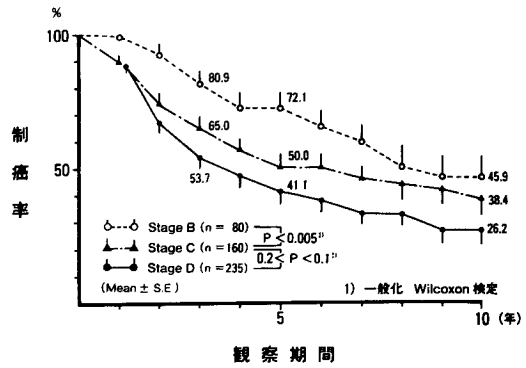


Fig. 10. 前立腺癌内分泌療法による制癌率

いずれの stage の場合も観察経過に伴い制癌率が低下したが、特に stage C, D ではその率が治療開始5年以内に50%以下に低下する傾向があった。

考 察

臨床的な再燃の機序の詳細はいまだ不明点も多いが実験的に androgen 依存癌を用いた検討から再燃の機序としては、癌細胞の 1) clonal selection, 2) 環境への adaptive change などが想定されている。前者の clonal selection に関しては, Isaacs, Coffey^{3,4)} らは Dunning R 3327 rat prostatic adenocarcinoma を用いた実験から、前立腺癌の androgen 依存性の喪失あるいは再燃の原因が androgen 非依存注癌細胞の残存、増殖によるものであり、この clonal selection は 前立腺癌が本来 androgen 依存性と非依存注細胞の混在から成る "heterogeneity" を持っているためであるとしている。さらにこの heterogeneity の成立には癌細胞の "genetic instability" が関係していることも指摘されている。安藤、島崎ら^{5,6)} は、前立腺癌で癌死した症例において初診時と剖検時の前立腺癌の病理組織所見を比較し、初診時中等度分化癌であった16例中7例が剖検時低分化であったこと、通常再燃後は癌死までの期間が短期間であることなどから、再燃の機序としての chonal selection を支持している。一方、後者の環境への適応の例として、宮内ら⁷⁾、島崎ら⁶⁾ はマウス androgen 依存癌が去勢により一時退縮した後再増殖してくるが、この再増殖してくる癌細胞が次の移植では再び androgen 依存性を示す結果から、再燃の機序として癌細胞の環境への適応もあると推測している。

さて、今回の検討では検討の対象とした stage B~D の内分泌療法施行例372例中31.5%に再燃が認められた。その様式では ACP、転移に関連した全身性の

再燃様式の割合が高かった。また、治療開始から再燃までの期間は、stage の進行にともない短縮する傾向があり、その平均年数では stage B: 4年, stage C: 3年, stage D: 2年とおよそ考えられる。同様な検討を行った大塚⁸⁾は、stage C, D の再燃までの平均月数はそれぞれ39.7カ月, 27.4カ月と、今回の検討ときわめて類似した結果を報告している。再燃から死亡までの期間は1~2年内であり、再燃した前立腺癌に対する有効な治療法が一部症例を除くときわめて乏しかったこれまでの状況を示している。再燃した stage D に対する化学療法の効果が NPCP を中心に検討されてきているが、生存率を大きく向上させるまでには至っていない⁹⁾。再燃の機序の1つが前立腺癌細胞の内分泌療法に対する反応性の多様性にあるならば、治療開始より化学療法や、stage によっては放射線療法を併用することが、生存率の向上につながる可能性を推測させる。

Issacs¹⁰⁾ は rat prostatic adenocarcinoma を用いた実験から、早期の内分泌療法と化学療法の併用が、治療効果を増強させるとしている。Hara ら¹¹⁾ も androgen 依存癌を用いた去勢、化学療法の効果の比較検討を行い、去勢と化学療法の同時併用が最も有効であったとしている。

これまでの National Prostatic Cancer Project の検討では去勢あるいは estrogen 療法と化学療法併用に、去勢あるいは estrogen 療法の単独療法の効果を上まわる効果は認められていないが、用いる抗癌剤の問題もありこれ点については今後の長期に至る検討が必要である。

さらに、前立腺癌細胞の androgen receptor の有無が内分泌療法の初期効果あるいは生存率に影響を与えるという結果も報告されているが^{12), 13)}、前立腺癌細胞の androgen receptor の有無と再燃例との関係の詳細は今後の検討課題であろう。

また、第5報において述べたように本邦の前立腺癌が米国例とは多少異なる生物学的特性を有し、やや臨床病理学的な悪性度が高いことも指摘されている¹⁴⁾。前立腺癌の薬物療法における新しい臨床効果判定基準の提唱もあり¹⁵⁾、本邦例の特徴をも踏まえた治療法の確立が切望されているところである。

ところで、このような再燃例は経過とともにどのような割合で出現してくるのであろうか。

今回の検討では、stage C, D の症例では治療開始後5年目までに全体の40%前後、10年目までに50%が再燃をきたし、これらの再燃の80%は5年以内に出現していた。秋元ら¹⁶⁾は、内分泌療法を施行した stage

D₂ 112例で再燃出現までの期間とその割合を検討しているが、治療開始後5年目までに全体の60%が再燃し、これらの再燃はすべて5年以内に起こっていたと、今回とほぼ同様の結果を示している。

さらに、今回は癌死例および再燃例を併せて内分泌療法による制癌率を算出し、stage C, D では治療開始後5年目までにその率が50%以下となることを示した。島崎ら⁹⁾も、内分泌療法により制癌される割合が、1年目: 89%, 2年目: 70%, 3年目: 64%, 4年目: 55%, 5年目: 46%と経過とともに制癌されている症例の割合が減少しているとしている。これらの割合は今回の検討結果とほぼ一致していた。

このように、内分泌療法では再燃の出現が治療上きわめて重要な予後規制因子であり、再燃の機序のさらなる解明とともに、再燃に対する有効な治療法の確立が切望される。

結 語

1) 内分泌療法を行った372例中117例(31.5%)に局所あるいは全身性の再燃が認められた。再燃が認められた症例の1/4は局所再燃であり、残りは全身性の再燃であった。

2) 再燃までの期間(平均月数)は stage B: 45.9, C: 36.8, D: 29.3 と stage の進行に伴う短縮傾向があった。非再燃率の検討では、局所腫瘍のみに関する非再燃率では stage 間の差はなく治療開始後5年目の非再燃率はいずれも90%と高かったが、全身性の再燃に関する非再燃率は stage の進行に伴う低下傾向があった。Stage C, D の5年目の非再燃率はそれぞれ71.7%, 67.4%であり、再燃の多くは治療開始後5年目以内に出現していた。

3) 再燃から癌死までの期間は stage にかかわらず平均12~21カ月であった。特に、stage Dにおいては再燃後の癌死の割合が高かった。

4) 再燃(全身性)と内分泌療法の初期総合効果、病理組織学的所見との関係では、stage B では著効例、有効例が無効例より、SAT 1 が2, 3より非再燃率が高い傾向があった。Stage C, D では著効例のみが有効例、無効例より非再燃率が高い傾向があり、病理組織学的所見との関係では stage D で SAT の grade の悪化に伴う非再燃率の低下傾向を認めた。

5) 内分泌療法における制癌率の検討では stage C, D において、治療開始5年目でその割合が50%以下となり、経過とともに内分泌療法により制癌されない症例の割合が増加していた。

なお、本研究の一部は協栄生命健康事業団および大和ヘルス財団の研究助成によって行われた、

文 献

- 1) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌内分泌療法 of 臨床的検討 (第4報): 内分泌療法 of 初期効果と予後. 泌尿紀要, 投稿中
- 2) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌内分泌療法 of 臨床的検討 (第1報): 前立腺癌内分泌療法における予後因子の多変量解析による検討. 泌尿紀要 36: 275-284, 1990
- 3) Isaacs J: Mechanisms for and implications of the development of heterogeneity of androgen sensitivity in prostatic cancer. In: Tumor cell heterogeneity: Origins and implications, Edited by Owens, A.H. Jr., Coffey, D.S. and Baylin, S.B., New York, Academic Press, 1982, pp. 99-111.
- 4) Isaacs JT, Schulze H and Coffey DS: Development of androgen resistance in prostatic carcinoma. *Prog Clin Biol Res* 234A: 21-31, 1987
- 5) 安藤 研, 丸岡正幸, 樹鏡年晴, ほか: 前立腺癌剖検例の病理組織学的検討. 日泌尿会誌 74: 989-993, 1983
- 6) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 宮内大成, ほか: 前立腺癌の内分泌療法. *Oncologia* 10: 123-139, 1984
- 7) Miyachi T, Wakisaka M, Hara S, Shimazaki J: Relapse of androgen-dependent tumor of mouse (Shionogi carcinoma 115) after castration and oestrogen treatment. *Urol Res* 11: 63-67, 1983
- 8) 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
- 9) Murphy GP, Becldey S, Brady MF, et al.: Treatment of newly diagnosed metastatic prostatic cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 51: 1264-1272, 1983
- 10) Isaacs J: The timing of androgen ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. *Prostate* 5: 1-17, 1984
- 11) Hara S, Ichikawa T, Akimoto S, et al.: Modalities of chemotherapy and endocrine therapy for growth inhibition of androgen-stimulated mouse carcinoma (Shionogi carcinoma 115). *Prostate* 11: 107-115, 1987
- 12) 大野一典, 梅原次男, 熊本悦明: 前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の治療効果と前立腺癌組織内 androgen receptor content との相関性に関する研究. 日泌尿会誌 75: 1212-1224, 1984
- 13) Yamaguchi K, Sumiya H, Fuse H, et al.: Androphilic protein studied histochemically in stage D₂ prostatic carcinoma. *Cancer* 61: 1425-1429, 1988
- 14) 矢谷隆一, 高成秀樹, 三浦 悟, ほか: 前立腺癌の臨床病理学的検討. 財団法人前立腺研究財団編, 前立腺癌の基礎と臨床—診療マニュアル, 金原出版, 東京, pp. 35-45, 1988
- 15) 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
- 16) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, ほか, Stage D₂ 前立腺癌の内分泌療法. 日泌尿会誌 79: 1-10, 1988

(Received on December 27, 1990)
(Accepted on March 28, 1991)