

前立腺癌治療における基調療法としてのホルモン剤と 5-fluorouracil 併用長期継続投与の効果に関する臨床的研究

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室

竹内弘幸

EFFECTIVENESS OF 5-FLUOROURACIL COMBINED WITH HORMONES IN LOW DOSE AS A BASAL TREATMENT FOR PROSTATIC CARCINOMA

Hiroyuki TAKEUCHI

From the Department of Urology, School of Medicine,

Tokyo Medical and Dental University

In the treatment of prostatic carcinoma, administration of some therapeutic agents, e.g. hormones, continuously as a basal treatment, and other proper treatment, e.g. irradiation or chemotherapy or both, were combined for occasional recurrence of the disease as additional treatment. Effectiveness of 5-fluorouracil in combination with hormones (estrogen or gestagen) in low doses, as a basal treatment, was compared with that of hormones alone in high doses. 5-Fluorouracil at 200 mg/day doses combined with gestagen (allylestrenol or chloromadinone acetate) at 50 mg/day doses was compared with estrogen (hexestrol) at 60 mg/day doses in 30 randomized patients with previously untreated prostatic carcinoma. On the other hand, 5-fluorouracil at 200 mg/day doses combined with hexestrol at 30 mg/day doses was compared with hexestrol at 60 mg/day doses also in 26 randomized patients with carcinoma already well controlled by hexestrol at 60 mg/day doses for more than two years.

In patients of the former group treated with 5-fluorouracil and gestagen the rate of recurrence was 20%, mean effective period of therapy was 69 months and 5-year survival rate was 73%, although, in patients treated with high dose estrogen, the rate of recurrence was 60%, mean effective period was 43 months and 5-year survival rate was 55%. At occasional recurrence of the disease, in nearly half the patients in both groups, the disease responded to additional treatments and remission was obtained again.

In patients of the latter group with already well controlled disease, no significant difference in prognosis was observed between patients treated with 5-fluorouracil plus low dose estrogen and those treated with high dose estrogen alone. Rates of recurrence were 43 and 50%, mean effective periods were 56 and 52 months in the above order and the 5-year survival rate was 59% for both groups.

Key words: Prostatic cancer, Hormone therapy, 5-Fluorouracil

はじめに

癌治療の理想は癌細胞の根絶にある。病巣の限局した癌を手術的に摘出するのがそれにあたる。放射線療

法や化学療法あるいはそのほかの治療法にも同様の効果を期待はできる。しかし、癌の種類によっては早期から浸潤転移をおこし、局所療法によって癌細胞の根絶をはかることはできない。前立腺癌の場合がそうで

あり、限られた症例を除いて根治的前立腺全摘除術あるいは超高圧放射線照射のみによって患者を痛から解放することは不可能である。さいわいにして同癌はいわゆるホルモン療法に高い感受性を示し、規則正しい継続的治療をおこなうことによって、およそ70~80%の症例はほぼ完全に癌を制圧できる¹⁾。これだけの効果をほかの治療法に求めることはできない。

ただ同療法にも、はじめから反応性を示さない症例や、いったんは効果をあげながら治療途上にふたたび増殖をはじめた再燃症例がある。前立腺癌の多彩な組織像が示唆するように、同癌にはホルモン反応性の部分とそうでない部分とが混在し、その組成比率によって上記のような現象がおこるものと推測される。こうしたホルモンに反応性をもたない部分にほかの治療法が有効である可能性があり、とくに放射線療法ではその事実は確かである。したがって、同癌にはホルモン療法にほかの治療法を付加することでより高い治療効果を期待することができる。こうした意味でホルモン療法は前立腺癌の基調療法 (basal treatment) と呼ぶことができ、たとえ臨床的にみて同療法が一見無効であってもなおホルモン反応性の部分が残存している可能性が高く同療法を無効として排除することはできない。これに対し、短期集中的におこなう手術療法、放射線療法あるいは化学療法は付加療法 (additional treatment) と呼ぶことができる。

基調療法としてのホルモン療法は上記のごとく70~80%の症例には有効ではあるが、残りの症例には効果を示さないことがあり、またこの治療を中断すると制癌効果が失われるという欠点がある¹⁾。同療法の主役である estrogen には患者の性的能力を喪失させ、かつ心血管系疾患の増悪を誘発するという問題点もある。著者はこれらの点を改善し、より高い有効率と根治性のある基調療法として gestagen と 5-fluorouracil の併用療法を検討して、その有望性を示した成績をすでに発表した²⁾。それは2年間の短期間における有効性に関する成績であったが、同試験もすでに5年を経過し、その成績を5年生存率として表現することがで

きるにいたった。本稿はその検討成績についての報告である。

なお本研究では、5-fluorouracil を同時に投与することによって従来前立腺癌に使用されているホルモン剤の投与量を半減できるのではないかという仮説を検討することも目的としており、gestagen の量は通常量の半量を用い、かつ estrogen についても同様半量に減量して 5-fluorouracil を併施する治療法をも同時におこない、これら治療法と従来の estrogen 大量投与法を対照として治療成績の比較検討をおこなった。

対象と方法

本研究の対象となった前立腺癌患者は、東京医科歯科大学医学部泌尿器科において、1978年1月以前に2年以上治療をおこない癌の緩解を得ていた26例 (継続治療群) と、同期以降1980年12月までの間に治療を開始した30例 (新規治療群) の計56例である。すべて組織学的に前立腺癌の診断が確定した症例である。予後の追跡調査は1983年末までおこなった。

投与された薬剤は estrogen として hexestrol (Hexron, 帝国臓器), gestagen として allylestrenol (Gestanone, 三共) および chloromadinone acetate (Prostal, 帝国臓器) を、5-fluorouracil には dry syrup 剤 (Timadin, 鳥居) を用いた。このうち allylestrenol は1980年まで使用し、それ以降は投薬の都合上 chloromadinone acetate に変更した。両薬剤の前立腺癌に対する抗男性ホルモン作用はほぼ等価と評価されており³⁾、薬効検定上支障ない変更と判断した。

前立腺癌新規治療群の30例は無作為に2分し、gestagen 50 mg/日 と 5-fluorouracil 200 mg/日を15例 (GSN+5FU 投与群) に、hexestrol 60 mg/日を15例 (high-E 投与群) に投与した。継続治療群26例も2群にわけ、hexestrol 20 mg/日 と 5-fluorouracil 200 mg/日を14例 (low-E+5FU 投与群) に、hexestrol 60 mg/日を12例 (high-E 投与

Table 1. Classification of treatments on 56 patients with prostatic carcinoma

A. Patients previously untreated (primary cases)	
1. Progesterone and 5-fluorouracil (GSN+5FU)	15 patients
2. High dose estrogen only (high E)	15
B. Patients controlled by high dose estrogen over 2 years (secondary cases)	
1. Low dose estrogen and 5-fluorouracil (low E+5FU)	14
2. High dose estrogen only (high E)	12

群)に投与した (Table 1). いずれの群においても上記のごとき基調療法をおこなっていて、無効あるいは再燃と判定される病状が発生した場合には、適宜適切と思われる治療法を加えた。前立腺局所の病巣増大には超高压放射線 5,000~7,000 rad の照射、冷凍手術あるいは経尿道的電気切除術を、限局性の骨転移巣には超高压放射線 3,000~4,000 rad 照射を、全身性に播種転移した場合には CDDP を主剤とする集学的化学療法を付加療法として加えた。

治療効果の判定は、治療開始後 3 カ月、6 カ月、24 カ月、36 カ月、48 カ月および 60 カ月目におこなった。効果判定には、すでに発表した前立腺癌患者の病相の数量表示法である VITAL SCORE⁴⁾を用いた。上記判定時期の区間で、VITAL SCORE の変動が 2 以内である場合は不変、3 以上増加した場合は改善、また 3 以上減少した場合は増悪とした。同区間の中間において不変あるいは改善の状態で治療が中断あるいはその途上にある場合は観察中とし、増悪の状態にある症例は増悪例に算入した。以上をもとに生命表の方法 (actuarial method) によって有効率の経時変化を算出した。さらに、これを決定係数が 0.90 以上になる曲線に置換して表現することとした。

対象患者の治療法別生存率も、生命表の方法によった。その差を比較すべき 2 群間の推計学的検定には一般化した Wilcoxon の方法を用いた。その差の有意性は帰無仮説が成立する確率 (p) で表現した。

成 績

対象患者の治療効果および予後に影響をもつと考えられる試験開始時の年齢、臨床病期 (stage)、癌の組織学的悪性度、除手術併施の有無および VITAL

STATUS を各治療群ごとにまとめて Table 2 に示した。新規治療群においては、GSN+5FU 投与群が high-E 投与群よりも stage D の占める割合が高く (67%対 40%)、また除手術併施症例が high-E 投与群に多く (29%対 60%)、GSN+5FU 投与群には、重症患者が多くかつ治療内容は軽いといえる傾向があった。継続治療群においても同様の傾向があり、low-E+5FU 治療群と high-E 治療群の stage D の占める割合は 43%対 33%であり、除手術併施の割合は 36%対 58%であった。しかし、これらには推計学的な有意差があるとはいえなかった。いずれにしても、試験されるべき治療法の方が対照とされる治療法よりも症例構成において有利であることはなく、適正な比較試験がおこなえるものと考えられた。

新規治療群および継続治療群の各群において、最初の治療効果判定時期である 3 カ月目においてその治療が無効と判断された症例は、前者の GSN+5FU 投与群で 1 例、high-E 投与群 1 例、および後者の high-E 投与群に 1 例あり、それぞれ抗癌剤の集中投与をおこなった。それ以外の症例はいったんは治療に対し反応し VITAL SCORE の改善をみた。上記 3 例を含めて基調療法に抵抗性を示した症例は、新規治療群の GSN+5FU 投与群で 3 例 (20%)、high-E 投与群で 9 例 (60%)、継続治療群の low-E+5FU 投与群で 6 例 (43%)、high-E 投与群で 6 例 (50%) の計 24 例であった。これらの症例の詳細を Table 3 に示した。

治療に対する抵抗症例出現頻度は新規治療群の 2 群間で有意の差がみとめられた。つまり新規治療群では GSN+5FU 投与群の方が high-E 投与群よりも抵抗性を獲得しがたいという成績であった。継続治療群に

Table 2. Initial status of 56 patients with prostatic carcinoma

Regimen	No. of cases	Age	Stage of tumor			Malignancy grading		Castration		Vital status
			B	C	D	low	high	+	-	
Primary cases										
GSN+5-FU	15	69±8	1	4	10	12	3	4	11	77.8±9.6
high E	15	70±6	3	6	6	13	2	9	6	79.5±9.2
Total	30	70±8	4	10	16	25	5	13	17	78.7±9.4
t=-0.42 (p=0.68) X=2.40 (p=0.30) X=0.24 (p=0.62) X=3.39 (p=0.07) t=-0.51 (p=0.62)										
Secondary cases										
low E+5-FU	14	71±10	5	3	6	12	2	5	9	91.1±5.6
high E	12	71±9	1	7	4	9	3	7	5	91.7±4.1
Total	26	71±10	6	10	10	21	5	12	14	91.4±4.9
t=0.15 (p=0.88) X=4.54 (p=0.10) X=0.47 (p=0.49) X=1.33 (p=0.25) t=-0.30 (p=0.76)										

Table 3. Prostatic carcinoma patients relapsed from basal treatment and their response to additional treatment

Basal treatment	No. of cases	Patients relapsed	Period of recurrence				Pattern of recurrence			Response to additional treatment	
			0-6	12	24	36	local	metastatic	combined	remission	progression (death)
Primary cases											
GSN+5FU	15	3(20%)	1	0	1	1	2	1	0	1	2
high E	15	9(60%)	2	3	3	1	4	3	2	4	5
Total	30	12(40%)	3	3	4	2	6	4	2	5	7
$\chi^2=5.00$ ($p=0.024$)			$\chi^2=1.78$ ($p=0.61$)			$\chi^2=0.89$ ($p=0.63$)			$\chi^2=0.11$ ($p=0.75$)		
Secondary cases											
low E+5FU	14	6(43%)	2	1	2	1	1	4	1	3	3
high E	12	6(50%)	2	2	0	2	0	5	1	4	2
Total	26	12(46%)	4	3	2	3	1	9	2	7	5
$\chi^2=0.13$ ($p=0.72$)			$\chi^2=2.67$ ($p=0.43$)			$\chi^2=1.11$ ($p=0.58$)			$\chi^2=0.34$ ($r=0.56$)		

においては low-E+5FU 投与群と high-E 投与群で差はなかった。この成績は、GSN と 5FU の併用療法がすぐれていることをあきらかにした一証左であり、また 5FU は estrogen の量を半減できるという仮説の証明ともなったものとみなした。Table 3 には、治療への抵抗性獲得時期をも示したが、新規治療群では局所再燃例が 6 例 (50%) であるのに対し、継続治療群では遠隔転移拡大例が 9 例 (75%) と異った傾向があったが、それぞれの比較すべき群間には差はなかった。治療に対する抵抗性獲得症例の予後に関しては、全 24 例のうち 12 例が付加療法に反応して再度緩解を得、12 例が効なく癌死した (Table 3)。新規治療群のうち GSN+5FU 投与群の 3 例のうち 2 例には CDDP を主体とする化学療法を局所再燃の 1 例には放射線照射をおこなったが、前 2 例は癌死し、後 1 例は緩解した。high-E 投与群の 9 例のうち、2 例には放射線療法を、3 例には化学療法をおこなったが、いずれも癌死した。残りの 4 例は再燃傾向が軽く 5FU 併用投与をおこなうことによって緩解し 5 年以上生存している。継続治療群のうち low-E+5FU 投与群の 6 例に対しては、2 例に化学療法を 1 例に放射線照射をほかの 3 例には対症療法をおこない、化学療法をうけた 2 例と対症療法をうけた 1 例が癌死し、ほか 3 例は緩解が得られたが、うち 1 例は 5 年後心不全死、1 例は 4 年後事故死した。high-E 投与群の 6 例に対しては、対症療法にとどめ化学療法などは加えなかったが、2 例が癌死し、ほか 1 例は合併症で死亡し、3 例は癌は増悪中であるが 5 年経過の時点で生存している。再燃例に対する付加療法のうち転移巣が拡大したために CDDP を主体とする化学療法を加えた 7 例のすべて

が癌死したことは注目すべき事実であった。

各治療群について経時有効率 (y) を経過月数 (x) の函数として算出すると以下のようであった。

新規治療群

GSN+5FU 投与群: $y=106-7.7 \ln x$ ($R^2=0.94$)

high-E 投与群: $y=120-22 \ln x$ ($R^2=0.96$)

継続治療群

low-E+5FU 投与群: $y=117-16 \ln x$ ($R^2=0.97$)

high-E 投与群: $y=109-15 \ln x$ ($R^2=0.91$)

一般化 Wilcoxon の有意差検定では

新規治療群: $t=1.4117$ ($p=0.1580$)

継続治療群: $t=0.2800$ ($p=0.7795$)

で比較すべき 2 群間に有意差は認めえなかったが、新規治療群における確率は 0.1580 と低く症例数の問題と判断されたため x の係数の標準誤差を比較したところ $Z=5.810$ ($p<10^{-6}$) とその差を検出できた。上記の式から各治療法の平均有効期間を算出すると、新規治療群では GSN+5FU 投与群は 69 カ月、high-E 投与群は 43 カ月であり、継続投与群では low-E+5FU 投与群は 56 カ月、high-E 投与群 52 カ月であった。新規治療群における両投与群の差は、その再燃率が 20% 対 60% と大きな差を示したことから表裏をなし、GSN と 5FU の併用投与の優位性を示すものといえた。継続治療群の両投与群には差はなく両治療法が同等の効果をもつことを示しており、5FU の併用が estrogen の量を半減できることをやはり証明するものと判断された。

各治療群における症例の 5 年生存率を Fig. 1 および 2 に示した。新規治療群においては、GSN+5FU 投与群の生存率曲線は $y=103-0.5x$ ($R^2=0.96$) で

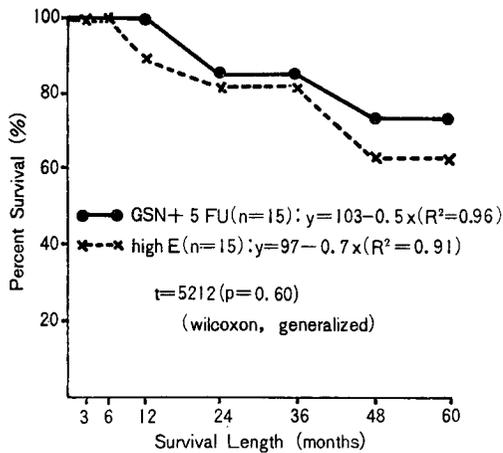


Fig. 1. Five-year survival in primary cases of prostatic carcinoma by treatment

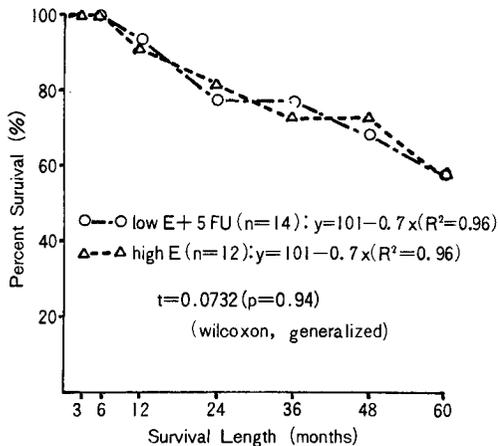


Fig. 2. Five-year survival in secondary cases of prostatic carcinoma

5年生存率は73%, high-E 投与群のそれは $y=97-0.7x$ ($R^2=0.91$) で5年生存率55%と前者がややまさるものであった。推計学的に有意差はなかったが ($t=0.5212$, $p=0.6022$), 前者の生存率曲線はつねに後者より高く、症例数の増加によりその差はあきらかになるものと判断された。これに対し継続投与群にあっては low-E+5FU 投与群も high-E 投与群もともに $y=101-0.7x$ ($R^2=0.96$) で5年生存率は59%で、差はまったくないといえた ($t=0.0732$, $p=0.94$)。

治療薬剤に起因すると思われる肝機能、腎機能および臓器機能の障害はいずれの治療群においても見出されなかった。

総括と考按

本研究は、ホルモン剤に 5-fluorouracil (5FU, Timadin[®]) を併用することによって前立腺癌に対する治療成績を向上させようであろうという前回の研究結果²⁾ を同試験を長期継続することによって5年生存率について再確認することを目的とするものであった。未治療前立腺癌についての治療成績は、gestagen (GSN) 50 mg と 5FU 200 mg を連日投与した群では、従来通り hexestrol 60 mg を連日投与した対照群よりもつねにすぐれた生存率がみられた。また2年以上 hexestrol 60 mg を連日投与して病状の安定した前立腺癌患者に対しての継続治療においては、estrogen (E) である hexestrol を 30 mg に減量して 5FU を 200 mg 併用した群と hexestrol を 1日 60 mg 投与をつづけた群とでは5年生存率に差がなかった。本研究において GSN として使用された薬剤は主として chloromadinone acetate であり、本剤の1日 50 mg 投与は常用量の半量である。また継続治療群における hexestrol 1日 30 mg も同様に常用量の半量である。つまり 5FU 1日 200 mg をホルモン剤に併用すれば、ホルモン剤を半量に減量しても少くとも同程度の制癌効果と延命効果が得られることはあきらかであった。chloromadinone acetate 投与による前立腺癌の5年生存率は不明であるが、hexestrol に関する著者の研究によれば¹⁾、十分な治療をおこなっていた場合の生存率は $y=90-6x$ (y : 生存率, x : 経過年数) で表わされ、5年生存率は60%となる。今回の研究における hexestrol 大量 (high-E) 継続投与群のそれは $y=97-0.7x$ (y : 生存率, x : 経過月数) であり、5年生存率は55%で、本研究では投与率 (薬剤服用の正確さ) については言及していないからこれは妥当な数値である。GSN と 5FU の併用投与群の生存率は $y=103-0.5x$ (y : 生存率, x : 経過月数) で、5年生存率は73%となり、投与率に言及していないことも考慮すればこの数値は hexestrol を十分に投与した場合にまさるともおとらないものであり、かつ対照群に対しては18%も高い値となる。この数値上の差は推計学的に一応有意とは検定できなかったが、この結果が導かれる治療法の有効性に関する詳細な検討はあきらかに GSN と 5FU の併用投与法の優位性を示すものであった。試験がおこなわれた5年間に再燃をおこした症例は、GSN+5FU 投与群では3例 (20%), high-E 投与群では9例 (60%) と前者は有意に低率であった。治療法の有効期間も前者69カ月、後者43カ月と有意に前者がすぐれてい

た。なお、再燃時に付加療法をおこなった場合には前者では再燃例3例中1例がそれに反応して再び緩解状態に入り2例が癌死したのに対し、後者では9例中4例が反応し5例が癌死したという事実があり、後者に癌死が圧倒的に多いといえた。付加療法に対する反応性の差は有意性がなくいずれの場合にも、これら治療を基調療法としていて、再燃時に付加療法をおこなえば、半数近くの症例はそれに反応して延命する可能性があるといえた。すでに estrogen 療法で安定状態に入っている前立腺癌において、estrogen の量を半減して 5FU を併用することの意味は、再燃および延命に関してはまったくなく、いずれでもよいと判断された。

以上 5FU (Timadine®) をホルモン剤に併用して前立腺癌に投与方法の有効性について検討したが、本剤はほかの多くの化学療法剤が副作用のゆえに長期投与困難であるのに対し、それが可能であるという利点があり、短期使用ではそれほど高い有効性をもたない⁶⁾ 本剤の新しい使用法があきらかになった。従来の考え方として前立腺癌に対する化学療法は、ホルモン療法が無効となったときにおこなうという傾向にあり、治療開始時から併用して投与することはなく、またその再燃時にはホルモン剤の投与は中止して化学療法に切り変えるという方法が一般にとられていた。しかし、最近では米国の National Prostatic Cancer Project (NPCP) でも未治療前立腺癌に対し、cyclophosphamide とホルモン剤を併用する方法を採用しており⁷⁾、同法の将来性に期待がもたれている。5FU をホルモン剤に併用する方法は再燃癌に対してとられており、その有効性はすでに高く評価されている⁸⁾。

要 約

前立腺の治療において、ある薬剤たとえばホルモン剤を基調療法として持続的に投与しておき、癌の再燃がおこったときに放射線照射あるいは化学療法を付加療法として加える方法が本研究ではとられた。5-fluorouracil をホルモン剤 (estrogen あるいは progesterone) の小量と併用することの基調療法としての有効性をホルモン剤の大量投与の場合と比較した。5-fluorouracil 1日 200 mg と gestagen (allylestrenol あるいは chloromadinone acetate) 1日 50 mg の併用を estrogen (hexestrol) 1日 60 mg と無作為分類した30名の未治療前立腺癌患者において比較した。さらに、5-fluorouracil 1日 200 mg と hexestrol 1日 30 mg の併用を hexestrol 1日 60 mg と同じく無作為分類したすでに hexestrol 1

日 60 mg 投与により2年以上緩解状態にある26名の前立腺癌患者において比較した。

前者における 5-fluorouracil と gestagen 併用群の再燃率は20%、同療法の平均有効期間は69カ月、5年生存率は73%であったが、大量の estrogen 治療群の再燃率は60%、平均有効期間は43カ月、5年生存率は55%であった。再燃時における付加療法に対する反応性は両群においてほぼ半数にみられ、それらでは再び緩解が得られた。

すでに緩解状態にある後者においては、5-fluorouracil と少量の estrogen で治療した群と大量の estrogen で治療した群とでは予後に関して有意の差は認められなかった。再燃率はそれぞれ43%と50%、平均有効期間は56カ月と52カ月、5年生存率はともに59%であった。

文 献

- 1) 竹内弘幸・山内昭正：前立腺癌の hormone 療法における継続的 estrogen 投与の意義に関する臨床的研究。日泌尿会誌 69：1552～1561, 1978
- 2) 竹内弘幸・山内昭正：前立腺癌に対する allylestrenol と 5-fluorouracil の併用投与の有効性に関する phase II study. 泌尿紀要 27：1437～1444, 1981
- 3) 志田圭三：アンチアンドロゲンに関する基礎的臨床的研究。日本医師会雑誌 85：17～36, 1981
- 4) 竹内弘幸：前立腺癌患者における病相の数量表示に関する試み。臨泌 35：495～499, 1981
- 5) 斉藤 泰・近藤 厚・熊沢淳一・百瀬俊郎・有吉朝美・坂本公孝・野田進士・江藤耕作・緒方二郎・池上奎一・大井好忠・岡元健一郎・大沢 炯：前立腺癌の抗男性ホルモン療法。西日泌尿 42：513～520, 1980
- 6) Slack HN and Murphy GP：A decade of experience with chemotherapy for prostate cancer. Urol 12：1～7, 1983
- 7) Murphy, GP, Beckley S, Brady MF, Chu TM, de Kernion JB, Dhabuwala C, Gaeta JF, Gibbons RP, Loening SA, McKiel CF, McLeod DG, Pontes JE, Prout GR, Scardino PT, Schlegel JU, Schmidt JD, Scott WW, Slack NH and Soloway MS: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. Cancer 51：1264～1272,

1983

- 8) 吉田謙一郎・根岸壮治・小林信幸・斉藤 隆・大和田文雄・安島純一・佐竹一郎・田利清治：前立

腺再燃癌 stage D に対する Tegafur の長期投与効果について. 泌尿紀要 29: 105~111, 1983
(1984年6月26日迅速掲載受付)