

Title	前立腺癌の再燃と再燃癌に対する化学療法
Author(s)	布施, 秀樹; 安藤, 研; 原, 繁; 座間, 秀一; 島崎, 淳
Citation	泌尿器科紀要 (1985), 31(2): 281-287
Issue Date	1985-02
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/118407">http://hdl.handle.net/2433/118407</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 前立腺癌の再燃と再燃癌に対する化学療法

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）

布	施	秀	樹
安	藤		研
原			繁
座	間	秀	一
島	崎		淳

REACTIVATION OF PROSTATIC CANCER  
AND CHEMOTHERAPY IN REACTIVATED  
PROSTATIC CANCER

Hideki FUSE, Ken ANDO, Shigeru HARA,

Shuichi ZAMA and Jun SHIMAZAKI

*From the Department of Urology, Chiba University, School of Medicine**(Director: Prof. J. Shimazaki)*

From January, 1960 to March, 1984, we studied 65 cases of prostatic cancer resistant to endocrine therapy.

Treatment with ifosfamide or combination chemotherapy with vincristine, ifosfamide and plomycin was performed in some of the 65 cases above mentioned.

More cases were systemic reactivation than local reactivation.

Poorly differentiated cancer accounted for the majority of the reactivated cancer.

Concerning adjacent effects, treatment with ifosfamide was superior to combination chemotherapy.

There was no difference between the distant effects of both chemotherapies. The patients with no effects showed predominance of pathologically low differentiated cell type.

The 6-month survival rate of patients with chemotherapy was significantly higher than that of patients with other therapies.

Toxicities of chemotherapies were leucopenia, digestive disturbances and falling out of hair. Hematuria and pulmonary fibrosis occurred in some cases.

**Key words:** Prostatic cancer, Reactivation, Chemotherapy

緒 言

前立腺癌の治療は Huggins の提唱以来、内分泌療法が有効な手段となっているが<sup>1)</sup>、本療法に抵抗するものおよび再燃するものが、しばしば経験される。

われわれは、再燃例につき検討するとともに、これらの一部に化学療法を施行し、若干の知見をえたので報告する。なお、ifosfamide 療法は、すでに報告し

たが<sup>2)</sup>、今回、さらに症例を加えて検討した。

対象および方法

千葉大学医学部泌尿器科において、1960年1月より1984年3月までに前立腺癌と診断された患者302例中、再燃の時期をあきらかにできた65例を再燃例とし検討を加えた。再燃の診断は大塚<sup>3)</sup>にしたがった。これらにつき stage<sup>4)</sup>、再燃様式および病理組織分化度<sup>5)</sup>を

検討した。

1980年4月以降、前立腺癌再燃例および内分泌療法無効例に対して ifosfamide 療法および vincristine, ifosfamide, peplomycin 併用療法 (以下 VIP 療法)<sup>6)</sup>を各11例に施行した。

腎機能は、BUN 25 mg/dl 以下、creatinine 2.0 mg/dl 以下、呼吸機能は、% VC 80%以上、Pa O<sub>2</sub> 80 mmHg 以上を満たさないものは除外した。

Ifosfamide 療法を施行した再燃例のうち1例は、初診時 stage C で、cyclotron 照射中、骨転移が発見され、内分泌療法を施行したものである。したがって本療法を施行した11例全例 stage D であった。

VIP 療法では、初診時 stage C で局所再燃をきたした1例を除いて10例が stage D であった (Table 1)。

病理組織分化度、再燃までの期間および投与クール数は、Table 2 に示すごとく両療法に差はなかった (Table 2)。

投与方法は、ifosfamide 療法は、ifosfamide 2g を5日間連続投与した。VIP 療法は、第1、2日に vincristine 1mg 静注、ifosfamide は、65歳以上は、30~40 mg/kg、64歳以下は、40~50 mg/kg を第2、3および4日に連続点滴静注、peplomycin は、第1~6日まで連日 5mg 筋注とした。以上を1クールとし、3週間の休薬期間をおいた。両療法とも ifosfamide 投与中は、1日尿量が3,000 ml 以上を目標とし、輸液および利尿剤を投与した。

近接効果は、Karnofsky の categories of response<sup>7)</sup>、志田ら<sup>8)</sup>の前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準および米国 National Prostatic Cancer Project (以下 NPCP) の基準<sup>9)</sup>の3者を用いて判定した。

当科で化学療法以外の治療をうけた再燃例39例の平均生存期間は、stage C, D それぞれ11.7カ月、8.7カ月であったので、再燃後1年以上の生存をもって遠隔効果ありとした (Table 3)。

Kaplan-Meier 法にて ifosfamide 療法および VIP 療法施行例と、前述の化学療法以外の治療をうけた39例の再燃後生存率を比較した。

### 結 果

1) 再燃例の初診時 stage および再燃様式: stage B 1例, C 16例, D 45例であった。再燃様式は、局所18例, 全身40例, 局所ならびに全身7例であった (Table 4)。

2) 再燃例の病理組織分化度: 高分化型6例, 中等分化型22例, 低分化型20例であり、当科の全症例の

Table 1. 対象症例

	ifosfamide 療法	VIP 療法
再燃例	10	8
stage	C→C	1
	C→D	0
	D→D	7
内分泌療法無効例 (stage D)	1	3

Table 2. Ifosfamide 療法および VIP 療法の病理組織分化度、再燃までの期間および投与クール数

	ifosfamide 療法	VIP 療法
病理組織分化度		
高 分化型	1	0
中 等 度	3	7
低	6	4
不 明	1	0
再燃までの期間	6~58月 (平均23.4月)	8~48月 (平均24.5月)
投与クール数	1~5クール (平均3.0)	1~7クール (平均2.8)

Table 3. Ifosfamide 療法および VIP 療法以外の症例の再燃後生存期間

経過 Stage	治療開始⇒再燃	再燃⇒死亡
B*(1例)	72.0月	—
C(13例)	40.6±26.5**	11.7±9.45
D(25例)	26.4±15.7	8.66±5.30

\* 生存中

\*\* Mean ± S.D.

Table 4. 前立腺癌再燃例の初診時 stage および再燃様式

再燃の 様式 Stage	局所	全身	局所+全身	計
B	0	1	0	1
C	9	7	0	16
D	9	30	6	45
不 明	0	2	1	3
計	18	40	7	65

Table 5. 再燃例の病理組織分化度

病理組織分化度	再燃例	当科初診例
高分化	6 (9%)	46 (15%)
中等分化	22 (34%)	108 (36%)
低分化	20 (31%)	72 (24%)
不明	17 (26%)	76 (25%)
計	65	302

Table 6. 近接効果

効果判定基準	ifosfamide療法	VIP療法	
Karnofsky	0-0	2	7
	0-A	3	3
	0-B	2	0
	0-C	3	0
	I-A	0	0
	I-B	1	1
志田ら	著効	0	0
	有効	1	1
	やや有効	3	2
	無効	7	8
NPCP	complete regression	0	0
	partial regression	1	0
	objectively stable	4	5
	objective progression	6	6

Table 7. 遠隔効果有効例と無効例の比較

	有効例	無効例
例数	11	9
年齢	59~86歳 (平均71.2歳)	53~80歳 (平均63.9歳)
組織分化度		
高分化型	0	1
中等度	8	2
低	3 (27%)	5 (55%)
不明	0	1
再燃までの期間	6~45月 (平均23.8月)	8~58月 (平均21.0月)

それと比較し、低分化型の占める割合が大きかった (Table 5).

3) 近接効果: ifosfamide 療法および VIP 療法の有効率は, Karnofsky, 志田ら, ならびに, NPCP の判定基準で, いずれも, ifosfamide 療法がやや優

Table 8. 副作用

	ifosfamide療法	VIP療法
白血球減少	5 (45%)	4 (36%)
悪心・嘔吐	2 (18%)	4 (36%)
脱毛	4 (36%)	5 (55%)
肝障害	3 (27%)	2 (18%)
腎障害	0	1 (9%)
肺線維症	0	4 (36%)
発熱	0	3 (27%)
出血性膀胱炎	2 (18%)	0
神経障害	1 (9%)	0
発疹	0	1 (9%)

っていた。なお疼痛の寛解をみたものは, ifosfamide 療法は 8 例中 5 例 (63%), VIP 療法は 8 例中 4 例 (50%) にみとめた (Table 6).

4) 遠隔効果: 遠隔効果をみとめたものは, ifosfamide 療法で 11 例中 6 例, 55%, VIP 療法で 9 例中 5 例, 56% と, 両者に差をみとめなかった。両療法を合わせて有効例と無効例とを比較すると年齢および再燃までの期間に差はなかったが, 病理組織分化度で無効例に低分化型が多い傾向を示した。しかし統計的に有意の差でなかった (Table 7).

5) 化学療法施行例と化学療法以外の治療をうけた再燃例の生存率: 6 カ月の時点での生存率は, 化学療法施行例 93.8%, それ以外の治療をうけた例 66.3% と前者が有意に高かった ( $P < 0.05$ ) (Fig. 1).

6) 副作用: 白血球減少, 悪心嘔吐, 脱毛, 肝障害が ifosfamide 療法でそれぞれ 45%, 18%, 36%, 27% にみとめた。VIP 療法では, おのおの 36%, 36%, 55%, 18% であり, 両療法ともほぼ同様の発現頻度であった。なお, 白血球減少により敗血症をきたしたもののおよび劇症肝炎に準じた治療を要した肝障害例は, いずれも ifosfamide 療法施行例であった。そのほか ifosfamide 療法で 2 例 (18%) に出血性膀胱炎をきたした。VIP 療法では, 4 例 (36%) に肺線維症をみとめ, 1 例は, ステロイド投与を要したが, 増悪傾向はなく経過良好であった (Table 8).

### 考 察

前立腺癌は, アンドロゲン依存性であり, 約 85% の例が, 内分泌療法に反応する<sup>10)</sup>。しかし, 再燃例の予後は, よくなく, 再燃をおこさせない内分泌療法と再燃後の対策が重要であろう。

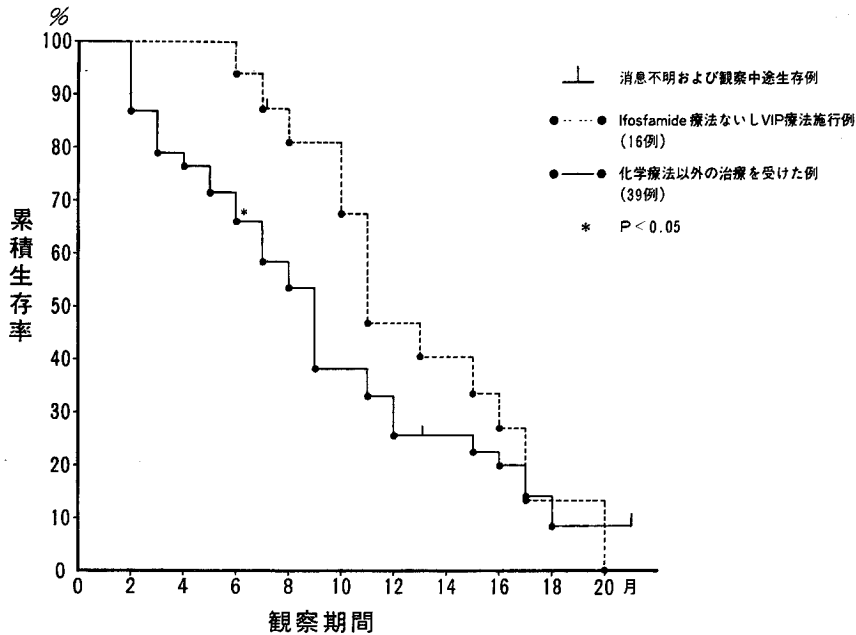


Fig. 1. Ifosfamide 療法および VIP 療法例と化学療法以外の治療を受けた例の再燃後の生存率 (Kaplan-Meier 法)

再燃は、アンドロゲン依存性の消失によると考えられている。その機序として、前立腺癌は、アンドロゲン依存性の細胞と非依存性の細胞との集合であり、内分泌療法により、後者が優位となり、再燃をきたすとする説と、異なる環境への適応とする考えがある<sup>11)</sup>。

最近、前立腺癌の組織分化度とアンドロゲン結合蛋白との関係、すなわち分化度の低いものは、後者が少ないことが示された<sup>12)</sup>。アンドロゲン結合蛋白は、内分泌療法に対する反応性とも相関するので、アンドロゲン依存性の示標と考えられよう。したがって組織分化度は、アンドロゲン依存性と相関することになる。前立腺癌の組織像は、多様性とされるので、依存性の異なる細胞との集合ともいえよう。このことは、前に述べた2つの説の前者を支持するものであろう。

組織分化度とアンドロゲン依存性が相関することは、自験例で低分化型のものが、再燃しやすいことの、ひとつの理由であろう。

自験例で全身再燃が局所のそれより多いことが示された。安藤ら<sup>5)</sup>は、再燃例の剖検で、転移部位の組織分化度が原発巣のそれより低い傾向を示すとしたが、内分泌療法前より、そうだとすると、上述のごとく転移巣で再燃しやすいことにならう。

以上の組織分化度に加えて再燃をきたしやすい因子を検討し、きめ細かい治療をおこなうことは、再燃予防の一助となるものと思われる。

再燃例に対しては、化学療法が適応となる。化学療法の系統的な研究は、1973年 NPCG が組織されてからであるが、諸家によりその報告も増加しつつある。

単剤投与では、cyclophosphamide (CPM) で14～53%の有効率<sup>13-15)</sup>、adriamycin (ADM) で23～26%<sup>16,17)</sup>、5-fluorouracil (5-FU) で29～36%<sup>14,18)</sup>、cis Diamminedichloroplatinum (CDDP) で0～36.5%<sup>19,20)</sup>、自験例で使用した ifosfamide は、河合ら<sup>21)</sup>は、30.7%の有効率、除痛については、100%に有効としている。自験例では、9～36%の有効率で、63%に疼痛の寛解をみた。除痛効果が顕著といえる。

いっぽう、多剤併用では、CPM と ADM で、Ihde ら<sup>22)</sup>は、50%、Merrin ら<sup>23)</sup>は、自覚症状で、65%、他覚的には、25%で有効としている。Izbicki ら<sup>24)</sup>は、objective response で15%の有効率とした。つぎに CPM と 5-FU で Küss ら<sup>25)</sup>は、objective には有効なものはなく、subjective にもみ33%に効果があったとしている。3者併用では、Soloway<sup>26)</sup>は、CPM, ADM, 5-FU で52%で有効とし、Kane ら<sup>27)</sup>は、5-FU, methotrexate, vincristine, melphalan, prednisone の5剤併用で、partial response 24%、stable 48%、progression 28%としている。

以上、単剤および多剤併用療法の効果は、自覚症状の改善は、比較のみとめるが、他覚の効果は、少ないようである。いっぽう、同じ薬剤であっても有効率が

大きく異なるものがあり、対象、投与方法あるいは効果判定基準などのちがいによるのであろう。ちなみに、NPCP の判定基準で自験例では、objectively stable を無効としたが、Schmidt ら<sup>20)</sup>は、有効としている。それに従えば自験例の ifosfamide 療法、VIP 療法ともに有効率45%となり大きな差となる。

自験例では、ifosfamide 療法のほうが、VIP 療法より、近接効果で有効率が高かった。vincristine および peplomycin の効果が少なかったことを示す。また ifosfamide の総投与量の差が有効率のちがいとなったものと思われる。

吉本<sup>6)</sup>は、VIP 療法は、疼痛に対して、著明な効果を示したとしているが、自験例でも、ifosfamide 療法にはおよばないが50%の例に疼痛の寛解をみており、除痛は期待できるものと思われる。

遠隔効果は、ifosfamide 療法および VIP 療法とも過半数で有効であり、差をみなかった。化学療法無効例に低分化型の割合の多いことは、再燃例自体にも低分化型の多いのと合わせて、さきにも述べたように、初回治療時に化学療法を併用するなど考慮する必要がある。

化学療法例と本療法以外の治療をうけたものとは、前者の生存率が高かったが、後者は、化学療法以前の例であることを考えると、全身管理の進歩ならびに血中酸性フォスファターゼ測定感度の上昇などによる再燃の早期発見がその一因とも考えられる<sup>29)</sup>。今後、ほかのマーカーの併用<sup>30)</sup>により、さらに発見が容易なる可能性があり、その比較には注意を要しよう。

副作用は、ifosfamide 療法および VIP 療法で、白血球減少、悪心嘔吐、脱毛、肝障害が共通してみとめられた。ifosfamide 療法例に敗血症および重篤な肝障害をきたしたものがあり、対象が高齢かつ全身状態不良のものが多いことより全身管理には十分注意する必要がある。なお出血性膀胱炎が ifosfamide 療法にのみ出現した。前述のごとく ifosfamide の総投与量の差によるものと思われる。VIP 療法で Peplomycin による肺線維症は、1例がステロイド投与を要したが、増悪をきたさず、以後経過良好であった。ほか3例はとくに加療を要しなかった。肺線維症をおこしにくい投与方法の工夫が望ましく、定期的胸部レ線撮影およびその注意深い読影が必要であろう。

## 結 語

千葉大学医学部泌尿器科において経験した前立腺癌再燃例65例について検討し、さらにその一部に化学療法を施行し以下の結果をえた。

1) 再燃様式は、局所にくらべ全身再燃のものが多かった。再燃例は、低分化型の占める割合が大きかった。

2) 近接効果は、Ifosfamide 療法が VIP 療法より若干優っていた。除痛も前者が63%、後者が50%と前者の有効率が高かった。

3) 遠隔効果は、Ifosfamide 療法、VIP 療法両者に差はなかった。無効例に病理組織学的に低分化型が多かった。

4) 化学療法とそれ以外の治療をうけたものの生存率は、6カ月の時点で前者のそれが有意に高かった ( $P < 0.05$ )。

5) 副作用は、白血球減少、消化器症状、脱毛が主であった。VIP 療法では、肺線維症も出現した。

本論文の要旨は、第72回日本泌尿器科学会総会において発表した。

## 文 献

- Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. *Cancer Res* 1: 293~297, 1941
- 安藤 研・丸岡正幸・原 繁・島崎 淳: 前立腺癌再燃例に対する Ifosfamide 療法. *西日泌尿* 43: 1299~1303, 1981
- 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
- Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate, *Campbells Urology*, vol, 2, Harrison, J.H., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D., Stamey, T.A. and Walsh, P.C. (Eds) W.B. Saunders Co. Philadelphia 4th edition
- 安藤 研・丸岡正幸・榊鏡年清・島崎 淳・松寄理: 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
- 吉本 純・松村陽右・朝日俊彦・尾崎雄治郎・棚橋豊子・陶山文三・金重哲三・亀井義広・津島知靖・水野全裕・大森弘之: 進行前立腺癌に対する Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin 併用療法. *西日泌尿* 43: 425~430, 1981
- Karnofsky DA: Meaningful clinical classification of therapeutic response to anticancer drugs. *Clin Pharmacol & Ther* 2: 709~712, 1961
- 志田圭三・松本恵一・島崎 淳・西村隆一・竹内弘幸・瀬戸輝一: 前立腺癌における抗癌剤の臨床

- 効果判定基準の提唱. 西日泌尿 40: 869~877, 1978
- 9) Schmidt JD, Johnson DE, Scott WW, Gibbons RP, Prout GR, Murphy GP, Jacobo E, Chu TM, Gaeta JF, Joiner J and Saroff J: Chemotherapy of advanced prostatic cancer. Evaluation of response parameters. *Urol* 7: 602~610, 1976
  - 10) 島崎 淳・伊藤晴夫・脇坂正美・丸岡正幸・宮内大成・野積邦義・内藤 仁・松村 勉・小玉孝臣: 前立腺癌とホルモン療法. *臨床科学* 17: 877~885, 1981
  - 11) Rennie PS: Biochemical aspects of androgen resistance. Drug and hormone resistance in neoplasia. vol. I Bruchofsky, N. and Goldie, J.H. (Eds) CRC Press. Boca Raton, pp95~121, 1982
  - 12) 松村 勉・内藤 仁・山口邦雄・伊藤晴夫・松寄理・神戸川 明・島崎 淳: Histochemical observation of R1881-binding protein in human prostatic cancer. *Urol Internat* 38: 25~28, 1983
  - 13) Carter SK and Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* 36: 729~747, 1975
  - 14) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, Johnson DE, Prout GR, Loening S, Soloway M, Dekernion J, Pontes JE, Slack NH and Murphy GP: Chemotherapy programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). *Cancer* 45: 1937~1946, 1980
  - 15) Muss HB, Howard V, Richards F, White DR, Jackson DV, Cooper MR, Stuart JJ, Resnick MI, Brodtkin R and Spurr CL: Cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil in advanced prostatic cancer: A randomized trial. *Cancer* 47: 1949~1953, 1981
  - 16) Torti FM and Carter SK: The chemotherapy of prostatic adenocarcinoma. *Am Int Med* 92: 681~689, 1980
  - 17) Eagan RT, Hahn RG and Myers RP: Adriamycin (NSC-123127) versus 5-fluorouracil (NSC-19893) and cyclophosphamide (NSC-26271) in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cancer Treat Rep* 60: 115~117, 1976
  - 18) Scott WW, Johnson DE, Schmidt JE, Gibbons RP, Prout GR, Joiner JR, Saroff J and Murphy GP: Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma with cyclophosphamide or 5-fluorouracil: Results of first national randomized study. *J Urol* 114: 909~911, 1975
  - 19) Yogoda A, Watson RC, Natale RB, Barzell W, Sogani P, Grabstald H and Whitmore WF: A critical analysis of response criteria in patients with prostatic cancer treated with cis-Diamminedichloride platinum II. *Cancer* 44: 1553~1562, 1979
  - 20) Merrin CE and Beckley S: Treatment of estrogen-resistant stage D carcinoma of prostate with cis-Diamminedichloroplatinum. *Urol* 13: 267~272, 1979
  - 21) 河合恒雄・武田 尚・木原和徳・桜本敏夫・鷲塚誠・里見佳昭: 前立腺再燃癌に対する Ifosfamide 療法. *癌の臨床* 29: 1085~1091, 1983
  - 22) Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, Dunnick NR, Eddy JL and Minna JD: Effective treatment of hormonally-unresponsive metastatic carcinoma of the prostate with adriamycin and cyclophosphamide. *Cancer* 45: 1300~1310, 1980
  - 23) Merrin C, Etra W, Wajzman Z, Baumgartner G and Murphy G: Chemotherapy of advanced carcinoma of the prostate with 5-fluorouracil, cyclophosphamide and adriamycin. *J Urol* 115: 86~88, 1976
  - 24) Izbicki RM, Amer MH and Al-Sarraf M: Combination of Adriamycin and Cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic carcinoma: A phase II study. *Cancer Treat Rep* 63: 999~1001, 1979
  - 25) Küss R, Khoury S, Richard F, Fourcade R, Frantz P and Capelle J-P: Estrogen-resistant prostate cancer with osseous metastases: Palliative chemotherapy by 5-fluorouracil and cyclophosphamide. *Nouv Presse Med* 7: 2478~2479, 1978
  - 26) Soloway MS, Shippel RM and Ikard M: Cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride and 5-fluorouracil in advanced carci-

- noma of the prostate. *J Urol* **122**: 637~639, 1979
- 27) Kane RD, Stocks LH and Paulson DF: Multiple drug chemotherapy regimen for patients with hormonally-unresponsive carcinoma of the prostate: A preliminary report. *J Urol* **117**: 467~471, 1977
- 28) Schmidt JD, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Scott WW and Murphy GP: Chemotherapy of advanced prostatic cancer. Evaluation of response parameters. *Urol* **7**: 602~610, 1976
- 29) 丸岡正幸・安藤 研・野積邦義・島崎 淳・松寄理：前立腺癌の経過と前立腺性酸性フォスファターゼ. *西日泌尿* **44**: 1391~1396, 1982
- 30) 布施秀樹・樹鏡年清・片海善吾・島崎 淳：前立腺癌患者血清中  $\gamma$ -セミノプロテイン. *泌尿紀要* 投稿中
- (1984年9月21日迅速掲載受付)