

前立腺癌における長期生存例の分析

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：大田黒和生教授）

上 田 公 介

井 上 和 彦

渡 辺 秀 輝

大 田 黒 和 生

聖霊病院（医長：岡村武彦）

岡 村 武 彦

CLINICAL INVESTIGATIONS ON PROSTATIC CARCINOMA
PATIENTS WHO SURVIVED FOR LONG PERIODSKousuke UEDA, Kazuhiko INOUE, Hideki WATANABE
and Kazuo OHTAGURO*From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School**(Director: Prof. K. Ohtaguro)*

Takehiko OKAMURA

*From Holy Spirit Hospital**(Chief: Dr. T. Okamura)*

A clinical investigation was conducted on 15 prostatic carcinoma patients who survived for more than 3 years (as of October, 1984) since the initial examination.

The patient's age at first examination ranged from 56 to 84 years, and survival time was from 3 to 8 years. There was no correlation between age at first examination and survival time. No statistically significant relationship was found between the initial examination stage and survival time. However, the Stage D group showed a wide-ranging survival time from the shortest to the longest survival time.

In the relationship between stage and grade, as cited above, group D reflected multiple aspects of prostatic carcinoma in the broad spectrum observed from Grade 1 to Grade 3.

The performance status of the 15 prostatic carcinoma patients was either Grade 0 or 1 at the initial examination. The group classified in Grade 0 at the time of the first examination displayed a more favorable performance status than the Grade 1 group now ($P < 0.05$).

Regarding the stage variation, 1 patient showed improvement, 12 showed none, and 2 reflected advance of the disease.

It is important that radical surgery be indicated in any operable case, and in the inoperable cases long-term control therapy is required.

Key words: Prostate carcinoma, Long survival, Clinical investigation

緒 言

近年、浸潤増殖型ホルモン抵抗性の前立腺癌が増加しており、その予後も不良である¹⁾。しかし一方では転移巣を有しながら3年以上長期生存している症例もみられる。そこで、初診時より3年以上経過し、1984年10月時に生存中の前立腺癌症例を集計し、その予後因子について解析を試みたので報告する。

対 象 と 方 法

対象：名古屋市立大学病院泌尿器科および聖霊病院泌尿器科において加療を行なった前立腺癌症例で、初診より3年以上経過し、1984年10月時に生存中の15例である。初診時の年齢は56歳から84歳まで、平均69歳であった。

方法：上記15例の組織型 (TNM)²⁾、病期 (Whit-

more)³⁾、performance status (小山)⁴⁾、治療内容、経過および合併症などについて検討を行なった。なお、本年(1985年)1月に1例が死亡したので、後にこの症例を呈示する。また生存期間は初診日より本年3月までを基準として計算した。

結 果

1. 初診時年齢と生存期間 (Fig. 1). 初診時年齢は56歳より84歳までであり、生存期間は3年から8年、平均4.6年であった。初診時56歳の症例 No. 5 が本年1月死亡した。

最長生存者は初診時81歳(症例 No. 2)の8年7カ月であり、また初診時年齢が81歳から84歳までの高齢者が5年以上生存しており、高齢者が長期生存の傾向を示したが、統計的に各群間に差を認めなかった。

2. 初診時病期と生存期間 (Fig. 2)

Table 1. 症 例 の 概 要

症 例		初 診 時 の 臨 床 病 態				生 存 期 間 (月)	手 術	現在の治療	合併症	Performance Statusの 変動	現在の臨床病期
No.	氏名	初診時年齢	臨床病期	TNM 分類	病理組織						
1	T.I.	84	C	T ₂ N ₀ M ₀	G2	65	なし	Honvan	脳梗塞	1→2	C
2	K.T.	81	D	T ₄ N ₁ M ₁	G1	103	なし	Honvan	なし	1→1	D
3	K.K.	69	B	T ₂ N ₀ M ₀	G3	95	前立腺全摘除こう術	なし	術後尿失禁	0→1	disease free
4	I.A.	68	D	T ₃ N ₂ M ₁	G3	52	なし	Honvan + OK432	なし	0→1	D
5	S.K.	56	D	T ₄ N ₁ M ₁	G1	55	除こう術	—	胃痛	1→死亡	—
6	N.M.	57	C	T ₄ N ₂ M ₀	G2	44	なし	Honvan	なし	0→0	C
7	T.M.	80	D	T ₃ N ₁ M ₁	G2	64	除こう術凍結術	CMA※ + OK432	なし	0→0	D
8	A.F.	67	A	T ₀ N ₀ M ₀	G2	69	被膜下摘除	Honvan	術後尿失禁	0→1	A
9	T.K.	73	A	T ₀ N ₀ M ₀	G3	40	前立腺のう胞切除	Estracyt	尋常性乾せん	1→4	D
10	T.D.	63	A	T ₀ N ₀ M ₀	G2	54	被膜下摘除	Honvan	なし	0→1	D
11	Y.K.	66	C	T ₃ N ₀ M ₀	G3	53	凍結術	Honvan + OK432	脳梗塞	0→1	C
12	H.S.	72	D	T ₃ N ₂ M ₁	G2	63	なし	CMA※ + OK432	水腎症	0→0	D
13	T.T.	56	D	T ₄ N ₁ M ₁	G3	79	膀胱ろう術	Honvan + 丸山ワクチン	なし	0→0	D
14	K.I.	67	D	T ₃ N ₂ M ₁	G3	40	なし	CMA※ + OK432	脳梗塞	0→2	D
15	K.K.	77	C	T ₃ N ₂ M ₀	G2	44	なし	CMA※ + OK432	心不全腎のう胞	0→0	C

CMA※:chlormadinone acetate

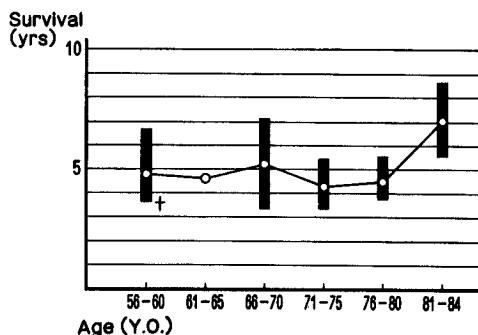


Fig. 1. 初診時年齢と生存期間 (年)

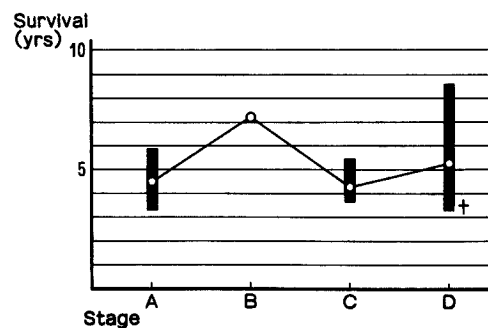


Fig. 2. 初診時病期と生存期間 (年)

平均生存期間では、初診時 stage B 群が一番長く、次いで stage D 群が長かった。なお症例別では stage D の症例 No. 2 が 8 年 7 カ月の最長生存期間を示した。しかし stage D の 1 例が本年 1 月死亡し、stage D 群では生存期間が 3 年 4 カ月（最短）から 8 年 7 カ月（最長）まで非常に幅が広がった。

なお統計的に生存期間と初診時病期各群間には有意差を認めなかった。

3. 組織型と生存期間 (Fig. 3)

組織型は TNM の分類に従った。すなわち grade 1 は高分化型、grade 2 は中分化型、grade 3 は低分化または未分化型である。また混合例では grade の高い方を取った。

Grade 別の平均生存期間では grade 1 群が長い傾向を示したが、統計的に他の群との間に有意差を認めなかった。なお grade 1 の 1 例が死亡した。長期生存例をみる限り、組織型 (grade) と生存期間との間には関連がみられなかった。

4. 初診時病期と組織型 (Fig. 4)

初診時の病期 (stage) と組織型 (grade) の関係を見ると、stage A, B, C の 3 群ではいずれも組織型が grade 2 以上であったが、stage D 群では grade 1 から 3 までバラツキがみられた。各群間における統計的有意差は認められなかったが、生存期間と同じように stage D 群ではバラツキが見られ、一定の傾向を示さなかった。また stage D の grade 1 の 1 例が死亡した。

5. 初診時病期と performance status (Fig. 5)

初診時病期 (stage) と現在え performance status を Fig. 5 に示した。performance status の分類は小山⁴⁾により行なった。これによると grade は 0 から 4 まで 5 段階であり、数字が増すに従い一般状態が不良であることを意味する。なお今回の検討では死亡例を 1 例含んでいるので、便宜上 grade 4 の上に death (死亡) を入れた。

現在の performance status をみてみると、平均的には stage C 群がもっとも良く、逆に stage A 群がもっとも悪かった。また統計的には各群間に差を認めなかったが、stage D 群では生存期間や組織型と同じように、performance status においてもバラツキがみられ、grade 0 から death まで非常に幅が広がった。

一方初診時と現在における performance status の変動をみてみると (Table 2) 変動のみられなかったものが 6 例、悪化が 9 例であり、改善のみられたものはなかった。統計的に初診時 grade 0 の方が gra-

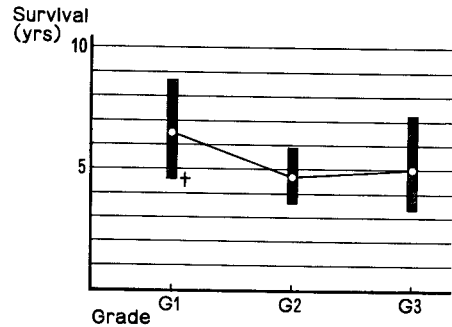


Fig. 3. 組織型と生存期間 (年)

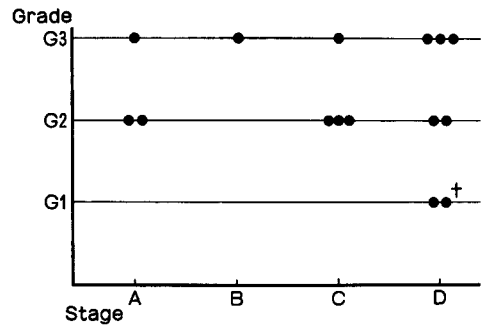


Fig. 4. 初診時病期と組織型

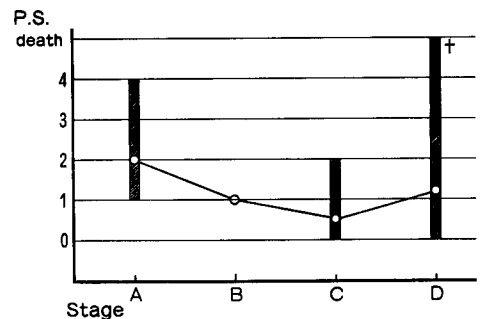


Fig. 5. 初診時病期と現在の P.S.

Table 2. Performance status の変動

初診時	現在	症例数
0 → 0	0	5
0 → 1	1	5
0 → 2	2	1
1 → 1	1	1
1 → 2	2	1
1 → 4	4	1
1 → death	death	1

de 1 群より現在の performance status は良好であった ($P < 0.05$).

6. 病期の変動 (Table 3)

Table 3. Stage の変動

初診時	現在	症例数
A →	A	1
A →	D	2
B →	disease free	1
C →	C	4
D →	D	7(1†)

Table 4. 手術内容 (施行 8/15例)

術 名	症例数
前立腺全摘除術	1
除 辜 術	2
被膜下前立腺摘除術	2
前立腺嚢胞摘除術	1
前立腺凍結術	1
膀胱瘻術	1

Table 5. 治療内容

初 回	現 在	
Honvan	Honvan	5
Honvan → Prostal		(1)
Honvan	Honvan OK432	2
Honvan	Honvan 丸山ワクチン	1
Honvan	Prostal OK432	4
Honvan	Estracyt	1
Honvan + OK432 → Estracyt → Honvan → CDDP + PEP + IFOS		1*
total		14

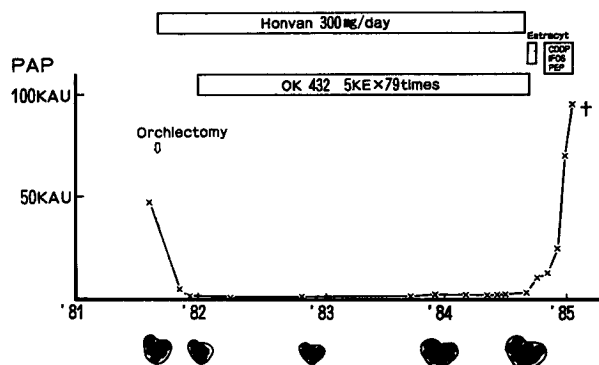


Fig. 6. Case No. 5, S.K., 56Y.O., at the first examination

初診時と現在の病期 (stage) の変動を Table 3 に示した。

病期の変動がみられなかったのは12例であり、改善1例、増悪2例という結果であった。改善のみられた1例は前立腺全摘除術を受け、現在 disease free である。しかし増悪した2例では、いずれも初診時 stage A が stage D と進行しており、stage A に対する治療法が問題といえる。

7. 手術内容 (Table 4)

何らかの手術的療法を行なったのは8例である。被膜下前立腺摘除術および前立腺嚢胞摘除術を行なった3例では、術前に前立腺癌との診断をつけ得なく、術後の病理組織学的所見より前立腺癌であることが判明した。結局根治的に前立腺全摘除術を施行できたのは1例のみであった。

8. 治療内容 (Table 5)

手術療法を除いた治療内容を Table 5 に示した。初回治療より現在までホルモン剤による単独療法を行

なっているのが5例、これに何らかの免疫療法を加えているのが7例、初回 Honvan® (diethylstilbestrol diphosphate) 投与で現在 Estracyt® (estramustine sodium phosphate) を投与中であるのが1例、また Honvan® と OK 432 による免疫療法施行中再燃を来し、cisplatinum (CDDP) を中心とした化学療法を行なった1例が死亡した。

9. 合併症

前立腺以外の合併症の主なものでは、脳梗塞(3例)、心不全(1例)がそれぞれ Honvan® 投与中に発症した。このためいずれも酢酸クロルマジノン (Prostal®) に投与を変更したが、変更後は特に血管障害、心不全の徴候などを認めていない。

症 例

小○茂 症例 No. 5 初診時年齢56歳

死亡例の経過を Fig. 6 に示す。患者は右ソ脛部痛を主訴として1981年6月当科を受診した。諸検査の結

果 stage D 前立腺癌と診断した。生検による病理組織像は高分化型腺癌であった。まず初回治療として Honvan® を 1 日 1,000 mg 連日で 11 日間投与し、その後除手術を行ない、更に OK 432 を併用投与しつつ Honvan® を 1 日 300 mg 投与していた。約 2 年 9 カ月間は寛解が得られていたが、1984 年 4 月より前立腺性酸フォスファターゼ (PAP) が上昇傾向となったため、同年 9 月より Estracyt® を投与したが効果がえられなかった。そこで cisplatin (GDDP) ifosfamide (IFOS) pepleomycin (PEP) の 3 者による化学療法を行なったが効果がみられなく、結局 DIC が原因で本年 (1985 年) 1 月死亡した。初診時からの生存期間は 4 年 7 カ月間であった。

考 察

日本人の前立腺癌罹患率は欧米諸国と比較してきわめて低率であるが、本邦における罹患者数の伸び率が最も高い男性悪性腫瘍であることが注目されている⁹⁾。また前立腺潜在癌の割合は欧米諸国との間に差がないにもかかわらず近年の本邦における前立腺癌死亡率は増加傾向にあり、社会生活環境因子などを主とする promoting factor が活動性発癌へ進展させるのではないかと考えられている⁹⁾。

しかし、浸潤増殖型で予後不良な前立腺癌が増加している一方、臨床症状が軽微で、長期生存している前立腺癌症例も存在する。そこで今回は前立腺癌でありながら、3 年以上長期生存が可能であった 15 症例を分析し、その予後因子を探ることを目的とし、本研究を行なった。

まず初診時の年齢をみると、統計的に有意差を認めなかったが、最長生存者は初診時 81 歳の症例であり、最短生存者は初診時 73 歳と 67 歳の症例であり、そしてまた初診時 81 歳以上の 3 例がいずれも 5 年以上生存しており、初診時年齢が高い症例で長期生存を示す傾向がみられた。またこの 3 例では初診時の病期が C 1 例、D 2 例であり、進行例にもかかわらず長期生存した。

初診時病期別の生存期間をみると、前述した stage D、初診時 81 歳の症例 (No. 2) が 8 年 7 カ月の最長生存期間を示したものの、最短も stage D の死亡例 (3 年 4 カ月) であり、stage D 群では最短から最長まで非常に幅広い生存期間を示した。またこれを組織型との関係についてみると、同じように stage D 群では grade 1 (高分化型) から grade 3 (低または未分化型) まで幅が広く、一定の傾向を示さなかった。このように初診時 D 群の 7 例では組織

型、生存期間とも非常にバラエティーに富んでおり、比較的早期に死亡する例がみられるものの長期生存する例もあり、またこれらは組織型とも相関なく、前立腺癌の多様性が示唆された。

前立腺癌症例における一般状態 performance status では、今回の長期生存例では初診時小山の分類による 0 または 1 であり、いずれも一般状態は良好であった。3 年以上経過した現在では死亡例が 1 例あり、不変 6 例、悪化 9 例、改善なしという結果であり、一般的に一般状態が悪化した、死亡例と grade 4 への悪化例の 2 例を除くと他は grade 0 から 2 までであり、比較的一般状態が良く保たれていた。また初診時 grade 0 群の方が grade 1 群に比較して現在の一般状態が良好であった ($P < 0.05$)。このことから長期生存例でみる限り、前立腺癌においては長い経過を示すものの、一般状態が良く保たれており、殊に初診時に一般状態の良い症例が 3 年以上経過した現在でも比較的良好な一般状態を示した。

病期の変動では、改善 1 例、stable 12 例、進行 2 例という内訳である。stable の 12 例は問題ないと思われるが、進行した 2 例ではいずれも初診時 stage A であったにもかかわらず stage D へ進行した。またこの 2 例では術前に前立腺癌との診断を確定できなく、被膜下前立腺摘除術と前立腺嚢胞摘除術を行ない、術後の病理組織学的所見で grade 3 (低分化型) と grade 2 (中分化型) の腺癌と判明した。更に前立腺全摘除術を行なった 1 例が現在 disease freeであることを考え合わせると、初回の手術後に前立腺全摘除術を行なうべきではなかったかと反省している。横山ら¹⁰⁾は手術で発見された前立腺癌 stage A 症例につきその病理標本より推定群別し、治療方針を立てている。すなわち stage A 癌は生存率からみても明らかに異質な限局性 (A1) 分化型癌とび慢性 (A2) 未分化癌の 2 群よりなり立ち、後者に対しては抗男性ホルモン療法のみでは不十分で、さらに積極的治療を行なうべきと述べている。われわれの 2 例ではいずれも限局性であったが、病理学的には低分化型と中分化型であった。

手術内容は前述したように前立腺全摘除術を施行したのは 1 例で、これのみで結論的なことは言えないが、現在前立腺癌に対する根治療法は手術療法のみであり、他の治療法では限界があるので、今後は stage A の前立腺癌症例に対しても適応を広げてゆく必要がある。殊に前立腺癌は経過が長く、その間に組織学的に悪性化するという報告があり⁷⁾、手術可能な時に迷わず全摘除術を行なった方が結局予後を良好なら

しめると考える。

手術療法以外の治療内容はホルモン療法が主体になされており、これに何らかの免疫療法を加えているのが現状である。前立腺癌に対する免疫療法の有用性については現在検討中であり、ここでは結論を出せなかった。

前立腺以外の合併症については、脳梗塞3例、心不全1例の4例が Honvan® 投与中に発症したことより、この薬剤との関係が強く示唆された。従来より欧米諸国と比較してわが国ではエストロゲンによる副作用が少ないと言われていたが⁸⁾、食生活などの欧米化に伴い、今後はエストロゲンによる副作用が増加するものと思われ、長期投与する場合は特にその副作用に注意する必要がある。幸い、今回の4例ではいずれも酢酸クロルマジノンに変更することにより副作用がみられず、かつ制癌状態がえられている。

死亡例の検討では、初回治療時エストロゲンと OK 432 の併用療法で約3年間寛解がえられていたが、急速に再燃し、CDDP, ifosfamide, pepleomycin などによる併用化学療法を行なったが効果がみられなく、死亡した。多くの再燃前立腺癌は本症例のような経過をたどることが多いと思われるが、このような再燃前立腺癌に対する有効な治療法の確立が早期に望まれる。しかし有効な治療法が見当たらない現在、いかに初診時 stage D の前立腺癌を長く寛解させておくかも重要であると考え、一方ホルモン剤と 5-fluorouracil 併用長期継続投与の研究⁹⁾や再燃前立腺癌に対する放射線療法が検討されており¹⁰⁾、今後は当科でも従来のエストロゲン一辺倒による治療法を見直したいと考えている。

ま と め

初診より3年以上経過し、1984年10月時に生存中の15例の前立腺癌症例を対象とし、臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 初診時年齢は56歳から84歳までであり、生存期間は3年から8年であった。初診時56歳の症例が死亡し、初診時81歳の症例が8年7カ月間長期生存した。しかし初診時年齢と生存期間との間には相関関係を認めなかった。
2. 初診時病期 (stage) と生存期間との関係では両者に統計的有意差を認めなかったが、初診時 stage D 群では最短 (3年4カ月) から最長 (8年7カ月) まで幅広い生存期間を示した。
3. 病期 (stage) と組織型 (grade) との関係では上記と同じように stage D 群では grade 1 (高分化

型) から grade 3 (低または未分化型) まで幅が広く、前立腺癌の多様性が示唆された。

4. 前立腺癌症例における一般状態 (performance status) では今回の15症例では初診時 grade 0 または1であり、3年以上経過後では死亡1例、不変6例、悪化9例、改善なしの結果であった。また初診時 grade 0 群の方が grade 1 群に比較して現在の一般状態が良好であった ($P<0.05$)。

5. 病期 (stage) の変動をみると、改善1例、不変12例、進行2例という結果であった。進行した2例では初診時いずれも stage A であったにもかかわらず stage D へ進行した。このことから初診時 A に対する治療法が問題となった。

6. 手術療法としては根治的前立腺全摘除術を行なったのは1例であり、今後は stage A に対しても全摘除術の適応を広げてゆく方が予後を良くするのではないかと考えた。

7. 手術療法以外の治療法ではエストロゲンを主体として治療がなされており、エストロゲンの長期投与によると思われる副作用が問題となった。

8. エストロゲン投与後再燃した1例が死亡した。

以上より、浸潤増殖型の前立腺癌が増加している傾向にあるが、手術可能例に対しては積極的な根治手術を行なう一方、手術不能例に対しては制癌状態を長く維持する工夫が重要と考えられた。

本論文の要旨は、第73回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 黒田昌男・三木恒治・清原久和・宇佐美道之・中村隆幸・古武敏彦・石黒信吾：前立腺低分化腺癌の治療成績 泌尿紀要 27 : 1317~1321, 1981
- 2) Harmer MH: TNM. Classification of malignant tumors. Third Edition, Geneva 1978
- 3) Whitmore WF Jr : Hormone therapy in prostatic cancer. Am J Med 21 : 697~713, 1956
- 4) 小山善之：抗癌剤の臨床効果判定基準。日本臨床 33 : 1974~1803
- 5) 町田豊平・三木 誠：前立腺がん。総合臨床 33 : 119~123, 1984
- 6) 横山正夫・河村 毅・福谷恵子・東海林文夫、鈴木 徹・金村三樹郎：手術標本の病理学的検索で発見された前立腺癌の治療法とその成績

- 日泌尿会誌 **73** : 1269~1276, 1982
- 7) 安藤 研・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
- 8) 小磯謙吉：前立腺癌. ホルモンと臨床 **30** : 39 ~ 44, 1982
- 9) 竹内弘幸：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. 泌尿紀要 **30** : 1703~1709, 1975
- 10) 森岡政明・吉本 純・光畑直喜・朝日俊彦・大橋輝久・荒木 徹・松村陽右・大森弘之：前立腺癌の放射線療法. 西日泌尿 **43** : 731~739, 1976
(1985年10月18日受付)