

ホルモン非依存性前立腺癌の治療

—化学療法に関するまとめ—

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

岡 田 謙 一 郎

名古屋第一赤十字病院泌尿器科（部長：小幡浩司博士）

小 幡 浩 司*

THERAPY OF HORMONE INDEPENDENT PROSTATIC CANCER:
SUMMARY OF THE CHEMOTHERAPY

Kenichiro OKADA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director: Prof. O. Yoshida, M.D.)*

Koji OBATA*

*From the Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital**(Chief: K. Obata, M.D.)*

Carcinoma of the prostate is known to be one of the malignancies with much hazard for chemotherapy. Thirty-seven patients mostly with hormone independent stage D carcinoma were collected from 7 institutes, which were presented at the 4th Annual Meeting on Chemotherapy of Urological Cancer.

Although shortage of number of cases does not allow us to get to conclusions, cyclophosphamide and cis-platinum are supposed to be effective agents as it has been previously reported in literature. Special emphasis was placed on early decision of chemotherapy when the disease was judged to be refractory from proceeding endocrine therapy.

はじめに

内分泌療法に抵抗したり再燃する前立腺癌に対する非ホルモン性化学療法（以下 単に化学療法と呼ぶ）が、最近ようやく注目され普及しつつあるが、真に有効とされる薬剤や確立された投与方法は未だない状態である。1973年米国において開始された National Prostatic Cancer Project (NPCP) による組織的な臨床試験は、最近その成果が明らかにされつつあるが¹⁻³⁾、わが国においては、このような統一プロトコールによる広範かつ厳密な比較試験はいまだなされて

おらず、前立腺癌化学療法の研究はようやく始まったばかりであり、有効な薬剤は何か、それらを如何に選択し合理的な多剤併用療法を確立するか、などはすべて今後に残された課題である。最近ある種の薬剤、例えば Estracyt のように、open trial ではあるがほぼ全国的な規模で統一した効果判定がなされたのは意義あることである⁴⁾。

このような折から第4回泌尿器がん化学療法研究会のテーマ演題として、「ホルモン非依存性前立腺癌の治療」がとりあげられ、前掲の7機関から前立腺癌に対する放射線療法、化学療法および免疫化学療法に関する報告が寄せられた。残念ながら、施行された治療内容はそれぞれ異なるため、データを集計し結論を導くことは到底不可能であるが、この研究会の主旨とす

* 現在 名古屋第二赤十字病院泌尿器科

* Current affiliation: Nagoya Second Red Cross Hospital

る化学療法のみについてえられた結果を要約し、今後の展望を混じえつつ幾つかの問題点を指摘してみた。

I. 投与方法と治療成績について

報告された症例のうち、内分泌療法以外の治療（例

えば放射線治療）の併用例、および化学療法がごく短期間の症例など、効果判定が不可能とされるものを除いて、治療法別に Table 1, 2 にその内訳を示した。

症例の実数は37例であるが、5例(KO-2, KO-4, OS-4, NS-5, NS-7)は単剤投与と多剤併用について

Table 1. 前立腺癌化学療法 一単剤投与例一

No.	症例	年齢	stage	薬剤	総投与量	効果	備考	内分泌治療
1	KO-1	63	D	ADM	160mg	+	動注例。胃腸障害強く5-FUに変更するも、肝障害のため中止。	(+)
2	2	71	D	CPM	10g	±	多剤併用療法について施行。10クール目より再燃。	(+)
3	3	65	D	CPM	20g→	+	継続中。	(+)
4	4	74	D	CPM	Ca. 3g	+		(+)
				CDDP	50mg	+		
5	5	75	D	CPM	2.6g	+		(+)
6	NR-1	71	D	CDDP	2c *	+	agranulocytosis のため死亡。	(+)
7	2	74	D	CDDP	3c	±	貧血, 悪心, 嘔吐	3例は本無効
8	3	75	D	CDDP	3~4c	+		
9	4	81	D	CDDP	3~4c	+		
10	5	80	D	CDDP	3~4c	+		
11	NG-1	66	C	CDDP	500mg	+		(+)
12	2	58	C	PLM	200mg	+		(+)
13	3	78	転移⊖	PLM	200mg	+		(+)
14	4	71	D	PLM	200mg	±		(+)
15	5	86	D	Estracyt	Ca. 33g	+		(+)
16	6	72	D?	Estracyt	Ca. 204g	+		(+)
17	OS-1	(-)	?	CPM	14.7g	-	100mg/日経口投与	?
18	2	(-)	?	5-FU	8g	-		?
				CPM	15g	+	100mg/日経口投与	
				MMC	60mg	-		
19	3	(-)	?	CPM	25.9g	+	100mg/日経口投与	?
20	4	52	D	CPM	5.9g	+		(+)
				FT	33.6g	-	600mg/日経口投与	
21	5	(-)	?	PLM	120mg	-		?
				CPM	600mg	-		
22	6	(-)	?	CPM	600mg	-		?
23	7	(-)	?	PLM	150mg	+		?
24	KF-4	61	C(?)	FT	?	-		(+)
25	NS-4	60	D	PLM	80mg	-		(+)
				CDDP	675mg→	+		
26	5	70	C	PLM	200mg	±(?)		(+)
27	7	76	D	PLM	200mg	±		(+)
28	8	70	D	CDDP	300mg	+		(-)

ADM : adriamycin
 CPM : cyclophosphamide
 CDDP : cis-diammine dichloride platinum
 PLM : Peplomycin
 MMC : Mitomycin C
 FT : Futraful

*c : コース。CDDP 20mg/m²/day 5日間連日静脈内注射を1コースとする。

Table 2. 多剤併用症例

No.	症例	年齢	stage	薬 剤	投与回数	効果	備 考	内分泌治療
1	KO-2	71	D	CPM 1,000mg ADM 40mg FT 1,200mg×4	1クール	+	胃腸障害(+), 白血球数減少の ため中止	+
2	4	74	D	CPM 100mg ADM 50mg CDDP 50mg	1クール	-		+
3	OS-4	52	D	ADM 20mg 5-FU 250mg×5	1クール	-	副作用のため 中止	+
4	NS-1	63	D	MMC 2mg 5-FU 250mg CPM 100mg	10クール	+		+
5	2	74	C	FT 600mg CPM 50mg	(p. o.) ?	-		十副
6	3	76	D	FT 600~800mg CPM 50~100mg	(p. o.) 10ヵ月	-		十副
7	5	70	C	FT 600mg CPM 150mg CQ 0.75mg	(p. o.) ?	±		+
8	6	73	C	FT (SP) 750mg → (Fulaid 600mg) CPM 50~100mg	(p. o.) ?	±		十副
9	7	76	D	FT 800mg CPM 50~100mg	?	±		十副
10	KY-1	73	D	FT 400~800mg (1~7日) D CPM 100mg (1~5日) VCR 0.75~1mg (1日)	6クール	+	単位クールを 2~3週置き	
11	2	60	D	〃	3クール	-		
12	3	75	D	〃	11クール	±		
13	4	50	D	〃	8クール	-		
14	5	53	D	〃	1クール	-	腎不全死	

* VCR : vincristine

副：副作用のため中止

それぞれ別途に効果判定が可能であったので重複している。したがって投与方法別による効果判定は42例について行なうこととする。

37症例のうち記載の明らかなものについて背景を調べると、年齢は50歳から89歳におよび平均67.0歳(31例)とやはり高く、Stage別ではStage C 5例、Stage D 25例(30例)となり、83%はStage Dである。また先行治療として内分泌治療をうけたことが明らかな者は31例で、このうち少なくとも、4例がエストロゲン剤の副作用のため、他の大部分はホルモン治療に対する抵抗や再燃のために化学療法が施行されたものと推察される。37例中1例のみが初回治療として化学療法をうけている。

単剤投与による効果判定が可能な症例は28例、うち6例は異なった単剤投与をうけている。効果判定にはKarnofskyの基準が最も広く用いられているが、主治

医自身の基準による判定も行なわれているため、1-A以上、あるいは少なくとも他覚所見に改善をみたものを(+), 0-A~Cまたは自覚症状のみが改善されたものを(±), 不変~増悪(-)として表示した。使用された薬剤と(+)を示すものの内訳はTable 3の通りである。

効果判定基準の相違や、各薬剤の使用例数が少ないためあって CPM, CDDPなどは欧米における報告例にくらべ高い有効率を示しているが、これらにAdriamycin (ADM) さらに Estracytなどが、現在前立腺癌に有効とされている薬剤であり、報告例の集計でもそのような傾向がうかがえる。

副作用では、ADM 動注例、CDDP 4例で強い消化器症状が報告されているほか、貧血、骨髄抑制は軽重さまざまにみられるが、CDDP 1例(症例NR-1)で2クール終了後に agranulocytosis のため死亡して

Table 3. 単剤効果

薬 剤	使用例数	有効例数	有効率(%)
Cyclophosphamide (CPM)	10	6	60
Cis-diammine dichloride Platinum (CDDP)	9	8	89
Peplomycin (PLM)	8	3	38
5-FU又はFutrafal	4	0	0
Estracyt	2	2	100
その他	2	1	50
	35	20	57

いる。本剤の骨髄抑制は比較的穏やかであると一般に考えられているが、Merrin⁵⁾も21例の前立腺癌患者に本剤を投与し、1例に高度の白血球減少を認めており、本剤の腎毒性や神経毒性とともに今後留意しなければならぬ点であろう。

一方、多剤併用についてみると、各医療機関独自の regimen で施行されているために、治療成績を集計することは困難であるが、名古屋第一赤十字病院で施行された MMC+5-FU+CPM の3者併用(10クール終了)、京都大学で施行された FT+CPM+VCR 併用例(6クール終了)に有効例各1例を認めている(Table 2)。

II. 前立腺癌化学療法の問題点

前立腺癌の化学療法はなお解決されねばならぬ幾つかの問題を内蔵している。その幾つかを今後の展望を混じえつつとり上げてみる。

化学療法の隘路となっているのは、先ず前立腺癌は比較的細胞周期も永いこともあって有効な薬剤に乏しいことであろう。前述のごとく、とくに米国における NPCP や他の広汎な group study を通じ、ようやく前述のごとき幾つかの抗腫瘍剤の有効性が認められつつあるが、従来の standard therapy にくらべて有意の改善率を認めたにとどまるのであって、実情は決して満足すべきものではない。一方では、対象患者は大多数高齢でかつ広汎な骨転移を有している者が多いため、骨髄予備能をはじめ生体機能の一般的な低下のため治療が著しく制限されるのである。このような両側からの障壁の間隙を縫って目指す目的地へ到着することは容易なことではない。現在われわれは、同調させつつ緩徐に細胞毒性を示すような、副作用の少ない多

剤併用療法の開発にとり組んでいるが、このような特質を理解しないで単に他領域で使用されたプロトコルの直訳では前立腺癌化学療法は恐らく成功しないであろう。

次に化学療法をいつ開始すべきかという問題である。Schmidt⁶⁾も指摘しているように、泌尿器科医はこれまで抗男性ホルモンの劇的な効果に眩惑され、化学療法に対する関心が低く、開始に至適な時期をすでに失っていることがしばしばであった。内分泌療法に抵抗、再燃にいたる本質や病態像はいまだはっきりと解明されてはいず、またこれを早期に知る有効な手段をわれわれはいまだに持ち合わせてない。PAP や PA などの新しい腫瘍マーカーが有用であるか否かは今後の検討に待たねばならないが、現在手持ちの診断手技を用いて、再燃のきざしをできるかぎり早期に知る努力をし、確認されたなら躊躇なく“次の手段”に踏み出すことが必要である。遅きに失する化学療法は、かえって死を早める結果となる。

最近、内外において内分泌療法と同時に化学療法を施行する試みもなされており、その成果はまことに興味深い。

参 考 文 献

- 1) Murphy GP (Ed): Prostatic Cancer p.215~230 PSG Publishing Co. Inc. Littleton Massachusetts, 1975
- 2) Scott WW et al: Comparison of 5-Fluorouracil (NSC-19893) and Cyclophosphamide (NSC-26271) in patients with advanced carcinoma of the prostate. Cancer Chemother Rep 59: 195~201, 1975
- 3) Schmidt JD: Chemotherapy of hormone-resistant stage D prostatic cancer. J Urol 123: 797~805, 1980
- 4) 高安久雄・ほか: 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
- 5) 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
- 6) Schmidt JD: Chemotherapy of prostatic cancer. Urol Clin North Am 2: 185~196, 1975