

抗男性ホルモン療法に再燃した前立腺癌 進行例に対する多剤併用療法の経験

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任：吉田 修教授)

宮 川 美 栄 子

岡 田 謙 一 郎

山 内 民 男

吉 田 修

CHEMOTHERAPY OF ADVANCED CARCINOMA OF THE PROSTATE WITH CYCLOPHOSPHAMIDE, FUTRAFUL AND VINCRISTINE

Mieko MIYAKAWA, Kenichiro OKADA,

Tamio YAMAUCHI and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Chairman: Prof. O. Yoshida, M.D.)

A study was done on 5 patients who had clinically relapsing advanced prostatic carcinoma (stage D) treated with cyclophosphamide, futraful and vincristine. An analysis of the responses was made.

1) Subjective response:

Two patients (cases 1,3) had a partial disappearance of bone pain, and 3 patients (cases 2,4,5) had a temporary disappearance then took a turn for the worse in a month and thereafter remained apparently stable. The duration of the subjective responses varied from 3 to 5 months.

2) Objective response:

Partial regression — A partial objective remission was seen in 1 (case 1) of the 5 patients. Elevated acid and alkaline phosphatase returned to normal, bone metastasis remained stable and uptake of the bone scintigram decreased, edema of the lower extremities was reduced.

Stable — Four patients remained stable. Elevated acid and/or alkaline phosphatase decreased, though did not return to normal (cases 2,5) or stable (cases 3,4). None of the patients showed progression.

3) Toxicity:

Various degrees of nausea, vomiting, anorexia, hepatotoxicity were present in all patients. Three patients had leukopenia, and one patient had pancytopenia. Significant renal toxicity was observed in one patient (case 2).

4) Outcome:

All 5 patients died 1 to 16 months from the start of chemotherapy.

進行性前立腺癌の治療には、いろいろな問題点が残されているが、抗男性ホルモン療法無効例あるいは無効となった症例、すなわち再燃例に対する化学療法は

きわめて重要な問題の1つである。

米国では1973年にホルモン療法に反応しないかまたは再燃した進行性前立腺癌に対する化学療法の臨床試

験が National Prostatic Cancer Project (NPCP) によって始まり cyclophosphamide および 5-FU にひきつづき, Estracyt, streptozotocin, procarbazine, Leo 1031, DTOC, hydroxyurea, methyl-GCNU, vincristine について, 8つのプロトコールにより研究がすすめられている¹⁻³⁾. 現在までに cyclophosphamide 5-FU のいずれも対照治療に比べ, 自他覚的所見の改善がみられ, 特に前者がより有効であることが明らかにされている²⁻⁴⁾. 最近4つのプロトコールの結果が示され, Estracyt, streptozotocin, DTIC でも対照治療に比べよい反応を示していることが報告されている^{3,5)}, cyclophosphamide 以上の効果はみとめられていない. その他 5-FU と cyclophosphamide, adriamycin と cyclophosphamide の組合せでよい効果を示す報告もみられる⁶⁾. また最近, cyclophosphamide, 5-FU 以上に CDDP の効果も期待されている⁶⁾. その他 GCNU⁷⁾, melphalan⁸⁾ などについての報告もみられるが著効はみとめられず, より効果的な投与方法の工夫が要求されるところである.

われわれの教室では, ヒト前立腺癌由来の細胞株 (EB-33 細胞) を用いて, これをヌードマウスに接種して得た移植癌を用い, 各種薬剤の効果を検討する実験系が確立されている. これを用いて, 代謝拮抗剤, アルキル化剤, 細胞分裂阻害剤としてのおのおの代表的な 5-FU, Futraful, cyclophosphamide, vincristine の他 Estracyt, CDDP についての実験結果を報告した^{9,10)}. すなわち cyclophosphamide 投与群, vincristine 投与群では明らかな抗腫瘍効果が示され, Futraful 投与群, CDDP 投与群では縮小傾向がみとめられている. また cyclophosphamide と vincristine に相加効果のみとめられ, Futraful と cyclophosphamide には相加効果の傾向が示唆されたことより, この3者の併用効果も検討されている. その結果, 明らかな有意差ではなかったが, 増殖抑制の傾向がみとめられている. これらの実験結果を参考にして, Futraful, cyclophosphamide, vincristine の3者併用を, 抗男性ホルモン療法に再燃した Stage D の5症例に試みたので,

Table 1. Chemotherapy protocol

Futraful	400-800 mg/day for 7 days I. V.
+	
Cyclophosphamide	100 mg/day, days 1 to 5 I. V.
+	
Vincristine	0.75-1.00 mg/day, day 1 I. V.

その結果を報告する.

対象および投与方法

京大病院, 京都市立病院, 静岡県立中央病院の各泌尿器科で, 1976年8月より1979年6月の間に, 抗男性ホルモン療法に再燃し, 広汎な転移を有する前立腺癌進行例5例に, Table 1 の投与形式で化学療法を行なった.

初診時年齢は50-75歳で, 主訴は5例中3例まで骨転移による疼痛であり, 整形外科, 内科を受診し泌尿器科へ紹介されたもので, 排尿困難などの訴えが少ない (Table 2).

結 果

3者併用療法を行なった5症例の結果は, Table 3 に示すごとくである.

投与期間は各症例ごとにさまざまである. 症例1, 2はおのおの6週, 3週持続投与, 症例3, 4はおのおの途中で休業期間があり, その後再投与したものである. 症例5は1週間投与後2-3週間休業, その後1週間投与というサイクルで3回投与したものである. 投与期間および休業期間は各症例ごとの副作用, 特に骨髄抑制, 食思不振, GOT, GPT の上昇, BUN, creatinine (Cr) の上昇などの状態により異なる.

症例1は著明な疼痛の軽減がみられ, 酸・アルカリフォスファターゼ活性の低下とともに, 後腹膜リンパ節転移による下肢浮腫の軽減, 骨シンチでの uptake の減少 (Fig. 1) がみとめられ, 治療開始後約3カ月の寛解状態がつづいた. しかし肝機能低下, 骨髄抑制, 食思不振が著しく化学療法開始後5.5カ月で死亡した.

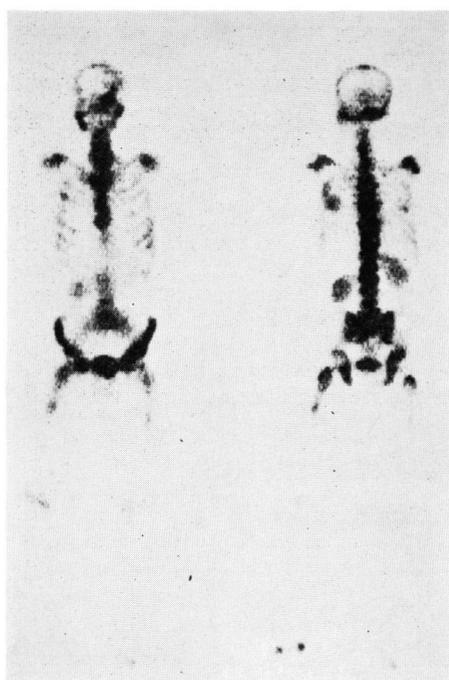
Table 2. Symptoms at initial and relapse

Case No.	Age	Initial Symptomes	Time to Relapse from Initial Treatment (months)	Symptomes at Relapse
1	73	pollakiuria	3	pain, edema
2	60	hematuria	38	pain, lymphnode swelling
3	75	pain, shibire, dysuria	1	pain, fracture
4	50	pain	62	pain, edema
5	53	pain	15	pain

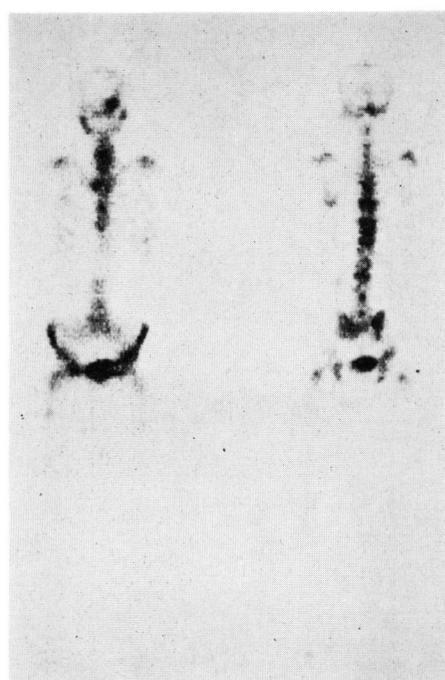
Table 3. Response from chemotherapy

Case No.	Duration of Chemotherapy (weeks)	Response		Side Effects	Prognosis from Start on Chemotherapy (months)
		Subjective	Objective		
1	6	pain \	edema ↓ AcP ↓ ↓ AIP ↓ ↓ bone scin. uptake ↓	leucopenia anrexia liver function ↓	5.5, 1-B Cachexia
2	3	pain \ /	L.N. meta ↓ AcP ↓ AIP ↓ prostate ↓	BUN ↑ Cr ↑ leucopenia anorexia liver function ↓	1, O-O, Renal Insuff.
3	11+4	pain \	AcP → AIP → prostate →	liver function ↓	16, O-A, Cachexia
4	8+2	pain \ /	edema ↓ AcP → AIP →	leucopenia anorexia	5, O-O, Cachexia
5	1+1+1	pain \ /	AcP → AIP ↓	pancytopenia anorexia	7, O-O, Renal Insuff.

\ : improved ↓ ↓ : return to normal
 \ / : temporary ↓ : decreased though did not
 improved then return to normal
 turn for the → : stable
 worse



before chemotherapy



1 month after chemotherapy

Fig. 1. Case 1. MO. 73 yrs

症例3は、5カ月間にわたる転移性下肢痛の著明な改善がみとめられているが、酸フォスファターゼ活性は正常化していない。肝障害強く、化学療法開始後約16カ月で死亡した。症例2, 4, 5は一時的に疼痛の軽減がみられ、下肢の浮腫がとれ(症例4)、左鎖骨上窩リンパ節の縮小(症例2)がみとめられているが、い

れの症例も副作用が強く、化学療法を持続することができず全例死亡している。Karnofskyの判定規準によると、1-B(症例1):1例, O-A(症例3):1例, O-O(症例2, 4, 5)3例である(Table 3)。疼痛寛解期間は症例1は3カ月、症例3は5カ月である。副作用は、白血球減少(3,000/mm³以下)3例, BUN, Cr

の上昇1例, 汎血球減少1例, 食思不振4例, 肝障害3例がみとめられた。

考 察

今回の3者併用療法を行なった5症例をみると, 抗男性ホルモン療法を開始し, 再燃するまでの期間は1カ月~62カ月とさまざまである (Table 2). Stage Dの症例に対する抗男性ホルモン療法の効果について, その持続期間を示した報告はみられないが, 両側副腎切除をした場合, 手術時には再燃していない症例の平均緩解期間は18.0カ月であり, 除手術を行ない, 再燃後に手術をした場合は4.8カ月, 除手術および下垂体切除術を行ない再燃後手術を行なった例は1.6カ月とされている¹¹⁾.

再燃後死亡までの期間は (Table 4), 最短5カ月, 最長16カ月で平均は約1年であった. 化学療法を施行しなかった場合, 再燃後の平均生存期間がどの位であるかは不明であり, 化学療法による延命効果の有無を検討することはできないが, 1975年 Scottらは, 再燃後の生存期間は平均26週であると報告している⁹⁾. 化学療法開始後死亡までの期間は (Table 4), 1カ月 (症例2) から16カ月 (症例3) とさまざまで一定の傾向を知ることはできない. 再燃してから化学療法開始までの期間がおのおの異なっていることも1つの原因と考えられるが, 5症例でみれば再燃後ただちに化学療法を開始した症例3が最もよい結果を示している. 一方再燃後約10カ月して開始した症例4は5カ月と短くなっている. これらわずかの症例から結論は出せないが, 再燃後はできるだけ早い時期に化学療法を開始することが延命効果をあげる上で有効ではないかという印象をもった.

Table 4. Prognosis of stage D prostatic cancer

	Time to Death from Relapse (months)	Time to Death from Start of Chemotherapy (months)
Case 1	10	5.5
Case 2	5	1
Case 3	16	16
Case 4	15	5
Case 5	11	7

次に, Futraful, cyclophosphamide, vincristine の3者併用療法については, スードマウス移植癌を用いたの実験結果にみるごとく, おのおの単剤投与で抗腫瘍効果および縮小傾向が示された薬剤量の1/3を用いて, 前2者は連続14日間, vincristine は3日ごとに

7回投与した場合, EB-33 腫瘍の体積増加は対照群に比べて小さく, 5日目頃より腫瘍の増殖抑制傾向が示されている⁹⁾. これを各抗癌剤の作用機序からみると, 細胞周期に非特異的な cyclophosphamide による殺細胞効果に伴い, 休止期に属する細胞を増殖期に動員する. 同時に vincristine 投与による分裂中期停止作用でS期に同調させる. そして, S期に感受性を有する Futraful, および vincristine, cyclophosphamide が働き, より有効に作用する. と考えると, これらの効果を説明することが可能であるが, 増殖のきわめて緩慢な前立腺腫瘍の場合にこれがあてはまるか否かは不明である.

より有効な抗癌剤, より有効な投与方法を見出すことに対する期待はいうまでもないが, 副作用に対する積極的な対策, 成分輸血や高カロリー輸液, clean room といった技術, 設備の進歩に伴い, 今後の症例では現在よりもさらに生存期間をのばすことが可能となると思われる.

結 語

抗男性ホルモン療法に再燃した Stage D, 前立腺癌5症例に対し Futraful 400~800 mg/day 連日投与, cyclophosphamide 100 mg/day 第1日目~第5日目まで連日投与, vincristine 0.75~1 mg/day 第1日目投与の3者併用療法を行なった結果を報告した.

文 献

- 1) GP Murphy, Editor: Prostatic Cancer, p.215~230, PSG Publishing Co. Inc. Littleton, Massachusetts, 1975
- 2) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, Johnson DE, Prout GR Jr, Loening S, Soloway M, Dekernion J, Pontes JE, Slack NH, Murphy GP: Cancer 45: 1937~1946, 1980
- 3) Scott WW, Johnson DE, Schmidt JE, Gibbons RP, Prout GR, Joiner JR, Saroff J, Murphy GP: J Urol 114: 909~911, 1975
- 4) Scott WW, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Schmidt JD, Saroff J, Murphy GP: J Urol 116: 211~213, 1976
- 5) Merrin C, Etra W, Wajzman Z, Baumgartner G, Murphy G: J Urol 115: 86~88, 1976
- 6) Merrin C: J Urol 119: 522~524, 1978
- 7) Tejada F, Eisenberger MA, Broder LA, Cohen MH, Simon R: Cancer Treat Rep 61: 1589~1590, 1977

- 8) Houghton AL, Robinson MRG, Smith PH: *Cancer Treat Rep* **61**: 923~924, 1977
9) 岡田謙一郎・吉田 修：泌尿紀要 **25**:993~1007, 1979
10) 岡田謙一郎・添田朝樹・小松洋輔・吉田 修：癌
の臨床 **25**: 873~877, 1979
11) Skinner DG, deKernion JB: *Genitourinary Cancer*, p.403, WB Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1978