

進行前立腺癌の治療

福井医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡田謙一郎 教授)

岡田謙一郎, 秋野 裕信, 鈴木 裕志*, 三輪 吉司**

斉川 茂樹, 藤田 知洋, 青木 芳隆, 岩岡 香

TREATMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER

Kenichiro Okada, Hironobu Akino, Youji Suzuki,
Yoshiji Miwa, Shigeki Saikawa, Tomohiro Fujita,
Yoshitaka Aoki and Kaori Iwaoka

From the Department of Urology, Fukui Medical University

The treatment against hormone relapsing prostate cancer was examined clinically, experimentally and by a review of the literature. Conventional systemic chemotherapy should be appreciated as one of the symptomatic treatment options; and suramin might be an effective chemotherapeutic agent, if severe and the wide spectrum of side effects were concurred. Intermittent administration of suramin is beneficial at present, with monitoring of its concentration in the blood.

Some patients with wide spread bone metastases, especially if they are symptomatic, would be the candidates for hemiskeletal irradiation. Low dose of fractionated radiation was found to be more effective than high dose of single radiation. Bisphosphonate was found to protect bone resorption and destruction from the inoculated prostatic cancer cells in nude mice. In the clinic, the compound would be effective to the aggravation of bone metastasis, especially in combined use with irradiation.

(Acta Urol. Jpn. 40: 945-950, 1994)

Key words: Hormone-refractory prostate cancer, Chemotherapy, Suramin, Hemibody radiation, Bisphosphonate

緒 言

前立腺癌による死亡は、泌尿器癌死因としては最多である。最大の理由は過半数の症例が初診時すでに進行癌であり、根治手術がなされないことであろう。また高齢者が多いため、原発巣は手術適応があっても浸襲に耐えられないため、保存治療によらざるをえないことも少なくない。このような症例では、精巣摘除術、女性ホルモン剤投与にはじまり、近年の LH-RH アナログにいたる抗男性ホルモン治療が施行されるが、この治療による制癌効果には限界がある。ホルモン治療にほとんど反応しない症例（不応癌）、経過中に反応が次第に低下し増悪する症例（再燃癌）など、多くの泌尿器科医が治療に難渋している現状である。

シンポジウムの主題は、泌尿器癌の転移巣に対する

外科的治療であるが、前立腺癌ではそのような機会は大幅に少ない。本論文では上記のようにホルモン治療が奏功しない症例（以下“再燃癌”と一括する）に対してどのような方策が可能か、文献的検討とともに教室における若干の実験的・臨床的データを紹介し、考察してみたい。

方法ならびに結果

再燃癌、とくに転移病巣一骨転移に対する治療法のうち、下記の項目について検討した。

Ⅰ. 全身化学療法、とくにスラミン (Suramin) の効果について

Ⅱ. 放射線治療、とくに hemibody radiation について

Ⅲ. 手術治療

Ⅳ. Bisphosphonate の投与

Ⅰ. 化学療法

* 現: 中村病院泌尿器科

** 現: 公立小浜病院泌尿器科

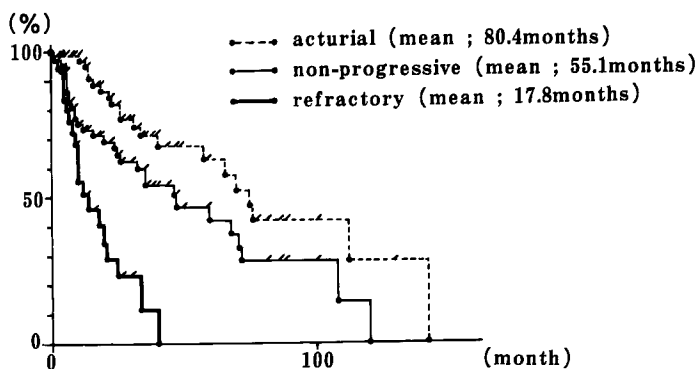


Fig. 1. Survival curves; actuarial, nonprogressive, and refractory from hormone therapy

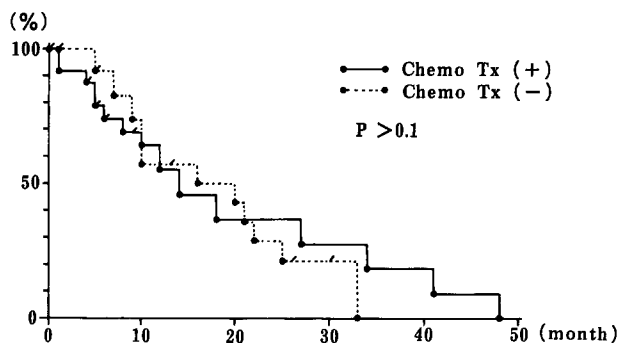


Fig. 2. Effect of systemic chemotherapy on survival of the patients with hormone-relapsing prostate cancer

周知のように再燃癌の予後は不良である。教室における検討でも、図のように再燃後は予後不良で生存期間は平均18カ月に過ぎず、化学療法を施行しても延命効果はみられない (Fig. 1, 2)。

現在までに、教室では16例に対して表に示すようなさまざまなレジメで単剤あるいは多剤併用療法を施行してきた。少数の経験ではあるが、日本泌尿器科学会の効果判定基準¹⁾に準じ近接効果では25%にPRが認められ、単剤よりも多剤併用のほうが有効性は高かった。しかし効果持続期間は短かく、化学療法にともなう自他覚的副作用は高齢者にとって決して小さくはなかった。また上記のように延命効果も認められなかった (Table 1, Fig. 2)。そこで現在では全身化学療法の適応者は「3カ月以上の生存が見込まれ、遠隔転移による症状が他の治療法では軽減しない者」にかぎって施行することになっている。

従来の化学療法が隘路にあるとき、抗ウイルス剤として検討されていた Suramin の抗腫瘍効果が注目さ

れるようになり²⁾米国 NCI を中心に前立腺癌の化学療法剤として脚光を浴びることになった⁴⁾。しかしその多彩な生物学的作用により副作用も強く、造血系や神経系の障害、腎および肝毒性などが報告されている。われわれも、*in vitro* ではヒト前立腺癌由来細胞 PC 93 の EGF による growth stimulation を抑制するが、ヌードマウス移植腫瘍に対しては、その副作用が一因となって十分な *in vivo* 抗腫瘍効果がえられなかったことをすでに報告している⁵⁾。

これに対して Maryland 大学を中心とするグループでは、Suramin の間欠的投与法により NCI Study よりもはるかに低い副作用で同等あるいはそれ以上の効果を上げている⁶⁾ (Table 2, 3)。300 ng/ml 以下に血中濃度を保ち続けることが副作用発現に重要な鍵であり、そのためには絶えず血中濃度を測定しつつ間欠的に投与するのが、現状では最も妥当な方法のようである⁷⁾。Eisenberger らはこのような投与法によって、Table 3 に示すような優秀な成績を収めている⁶⁾。

Table 1. Response rate of systemic chemotherapy according to the regimen

Regimen	CR	PR	NC	PD	No. pts	No. res (%)
single agent						
High dose CPM	0	0	1	3	4	0 (0)
Ifosphamide	0	0	1	0	2	0 (0)
Mitomycin C	0	0	0	1	1	0 (0)
combination therapy						
CAP	0	2	4	0	6	2 (33)
VPM-CisCF	0	1	1	0	2	1 (50)
EP	0	1	0	0	1	1 (100)
Total	0	4	7	4	15	4 (25)

CPM: cyclophosphamide

CAP: CDDP + doxorubicin + cyclophosphamide

VPM-CisCF: vincristine + peplomycin + methotrexate, followed by CDDP + cytosine arabinoside + 5-FU, cf. eference 2)

EP: etoposide + CDDP

Table 2. Side effect of suramin (%)

	NCI (n=38)	University of Maryland (n=31)
Hematologic		
Anemia	97.4	45.2
Neutropenia	28.9	3.2
Lymphocytopenia	97.4	100
Thrombocytopenia	13.2	6.5
Coagulopathy	34.2	0
Neurologic		
Sensory	28.9	19.4
Motor	28.9	22.6
Renal	42.1	0
Hepatic	13.2	6.5
Infection	28.9	0

Table 3. Clinical results of suramin for hormone refractory prostatic cancer

	administration method	response	PSA
NCI	continuous	6/17 (35%)	15/32 (47%)
Maryland Univ.	intermittent	12/24 (50%)	17/31 (55%)

Table 4. Results of hemibody radiation

	..	Total response (%)	Complete Response (%)	Duration (month)
Kuban et al. (1989)	31	88	71	4.6 ¹⁾
Zelevsky et al. (1989)	26	88	82	2.8 ²⁾ 8.5 ³⁾

1) 6-10Gy. single 2) 6-8Gy. single
3) 25-30Gy. fractionated (9-10 times)

なお遠隔転移病巣が非活動性で、顕著な局所浸潤のため疼痛・血尿・尿閉などに苦しむ患者に対しては、QOL 改善の目的で、われわれは内腸骨動脈からCAP 動注を試みている。主題からやや外れるので詳細は別紙に譲るが、8例に試み6例に局所病変の50%以上の縮小をみとめ、うち1例では癌死に至るまで留置カテーテルの抜去、自然排尿可能となった⁸⁾。

II. 放射線治療

上記のごとく、化学療法の治療効果は期待しにくい現状であるので、転移病巣を対象とした治療、ことに前立腺癌は骨転移による疼痛対策が重要である。そこで、現在有力な pain control の方法の一つである骨病変に対する放射線治療について文献上の成績を紹介する。

骨転移部への外照射では、照射回数と一回線量が問題となるが、米国 ROTG の結果では単発・多発にかぎらず小線量を分割して行うのがよく⁹⁾、その後の報告をみても、この policy が一般に容認されているようである (Table 4)。わが国では、病巣数 (EOD) が多いほど鎮痛効果は低くなること、効果の有無は20 Gy 照射の時点ではばり見できることなどを川上らが発表している¹⁰⁾。

いっぽう多発性転移病変に対する外照射に限界のあることから、Fitzpatrick らはすでに1970年代はじめから半身照射を試みていたが、90%に近い症例で3カ月ないしそれ以上持続する効果がみられることを、その後の追試が明らかにしている。

上半身、下半身いずれを照射するかは、病変がどちらに多いかによって決定され、大線量単回照射よりも小線量の分割照射のほうがよいとの成績が ROTG による臨床試験で示されているが^{11,12)}、いまだ放射線医界でも定説はない (Table 5)。なお単回照射量が10Gy を越えたり、分割照射でも30Gy 以上になると骨髄抑制や消化器症状がでやすくなるようである¹³⁾。

III. 手術治療

前立腺癌の転移巣に対して、これを手術的に摘除する機会是他臓器癌に比べ少ない。対象が高齢者であること、脊椎骨をはじめ多発性骨転移例が多いことによると思われる。

Shoskes & Perrin⁴⁾ は、脊髄圧迫による疼痛、歩行障害、排尿障害のいずれかをきたした28例に laminectomy を施行し、13例 (46%) に上記症状の消失を認め、とくに寝たきりであった13例中8例が歩行可能になったと報告している (Table 6)。しかしそれ以降の追試は調べるかぎり見あたらない。

Table 5. Results of external local radiation according to the site and methods (ROTG study)

	n	complete relief (pain & narcotic) (%)	combined (narcotic) (%)	re-treated (%)
Solitary metastasis				
2.7 Gy×15 times (40.5 Gy)	74	55		11
4 Gy×5 times (20 Gy)	72	37		24
Multiple metastases				
3 Gy×10 times (30 Gy)	167	46		12
3 Gy×5 times (15 Gy)	143	35		23
4 Gy×5 times (20 Gy)	155	40		15
5 Gy×5 times (25 Gy)	148	28		16
		p=0.0003		p=0.02

(Biltzer, PH. Cancer 55 : 1468-1472, 1985)

Table 6. Results after decompressive laminectomy

		results	
		preop.	postop.
ambulation	walking	(15)	→ walking (15 : 100%)
	bedridden	(13)	→ walking (8 : 61.5%) bedridden (5)
bladder	voiding	(17)	→ voiding (17 : 100%)
	retension	(11)	→ voiding (6 : 54.5%) retension (5)

(Shoskes, DA & Perrin, RG. J Urol 142 : 337-339, 1989)

IV. Bisphosphonate

骨ミネラルの沈着・遊離を調節するピロリン酸に構造上類似の化合物, bisphosphonate (Fig. 3) は, 腫瘍細胞による骨破壊に防御的に働くことが知られている^{15,16)}.

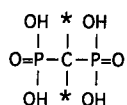
われわれは, チバ・ガイギー社の好意により提供を受けた bisphosphonate (CGP 2339A, AHPPrBP) を用い, Nemoto et al.¹⁶⁾ らの方法に準じて以下の実験を行った.

生後10~11週齢の雄ヌードマウスの頭蓋骨骨膜を注射針で scrutch した後, 当該部にヒト前立腺癌由来細胞株 PC 93 を10⁷個づつ注射した. これを各群ほぼ6匹となるよう3群に分け, ①コントロール, ②AHPPrBP 1 mg/kg, ③AHPPrBP 3 mg/kg, それぞれ生食, および当該量の薬剤を連日皮下注射した. 投与開始28日後に頭蓋骨を摘出し, 10%フォルマリン固定後軟線レントゲン撮影後, 腫瘍径を測定し骨溶解面積をSun 画像解析装置にて測定した.

実験終了時のマウス体重, 腫瘍の大きさは3群間に有意差はなかったが, 画像解析による頭蓋骨溶解像の

Structures of bisphosphonate and pyrophosphate

[Bisphosphonate]

Cl₂MDP (clodronate)

HEBP (EHDP, etidronate)

AHPPrBP (APD, pamidronate)

AHPBuBP

[Pyrophosphate]

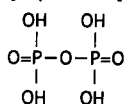


Fig. 3. Chemical structure of pyrophosphate and various bisphosphonates

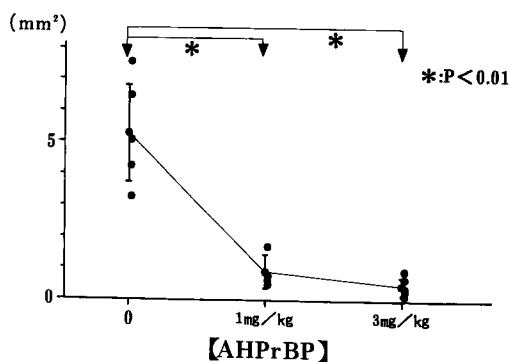


Fig. 4. Inhibitory effect of bisphosphonate (AHPPrBP) on invasion of PC93 cells to the nude mouse skull

面積は, 薬剤投与群ではコントロール群に比べて有意に小さかった (Fig. 4). また組織学的にも, AHPPrBP 投与群では骨浸潤部周辺に骨新生像が認められ, 本剤は PC 93 の骨浸潤・破壊を防止することが証明された.

また臨床的にも, 再燃癌の1症例が, 本剤の60mg/週の投与で, 骨疼痛, および血清Ca値が1年間にわたってコントロールされていることを経験している。臨床試験中につき詳細は発表できないが, 前立腺癌の骨転移の症状寛解, 骨転移の抑制に有効な薬剤であると考えている。

考 察

前立腺癌は頻度・癌死とも増加傾向にあり, 治療成績をいかに向上させるか, 泌尿器科領域における比重は今後ますます大きくなるに違いない。その中で, 進行癌が多い現状ではホルモン治療に抵抗する癌(再燃癌として一括する)への対処は, 治療成績の向上の上でも, また患者の苦痛を軽減しQOL向上の上でもきわめて大切である。しかるに, 全世界あげての努力にかかわらず, いまだ確たる治療法のない現状である。著者は, それらの中で4つの点について検討してきた。

全身化学療法は, かつて欧米においてもNPCPあるいはEORTCなど, 大規模な臨床研究がなされてきた。しかし効果が明らかにされた薬剤ないし併用療法はない, といっても過言でない。ちなみにCampbell's Urology VI版では前立腺癌の化学療法についての記載は1/4頁以下に過ぎない現状である。われわれもさまざまなレジメで治療してきたが, ときに著効例に遭遇するものの, 結局化学療法による延命効果は認められないとの結論に達した。それ故, 教室では「前立腺癌に対する化学療法は対症療法の一つである」との認識のもとに施行している現状である。

このような折りから, かつて原虫疾患の治療剤として用いられ, 一連の抗ウイルス剤としての実用には成功しなかったが, 各種のgrowth factorをreceptorレベルで阻害することが判明したSuraminは, in vitro^{17,18)} および in vivo^{3,4)} で前立腺癌にも有効性が期待できることが発表され俄然注目されるようになった。しかし, その多彩な生物作用に比例して副作用も重篤なものが多く, 臨床応用は頓座しかかった。1992年Maryland大学を中心とする研究グループ⁶⁾ は, 血中薬剤濃度を厳重に監視しつつ間欠投与することによって, 副作用を著しく減じる有効な投与法を報告した。現在この治療法の有効性は改めて見直されつつあり¹²⁾, 米国でrandomized studyも行われており, G-CSFの使用など周辺医療の進歩, 投与法のさらなる改良, 他剤との併用など, 今後Suraminによる治療は普及する可能性があるであろう。

骨転移による疼痛に対しては, 以前からさまざまな

治療法が検討されてきた。RIの投与や下垂体手術などさえ行われた歴史がある。転移巣が比較的少い(EOD¹⁰⁾が小さい)場合はspot radiationないし病巣を中心とした外照射が有効である¹⁰⁾。しかしEODが大きく薬剤によるコントロールが困難な症例には半身ないしは全身照射が有効なことがある。それも単回照射よりも, 小線量の分割照射のほうがより効果的であるとされる^{11,12)}。半身照射はまた将来の疼痛発現を予防するとも考えられている¹²⁾。ただし対象は高齢者であるので, 造血機能障害をはじめ副作用の発現には十分に留意する必要がある。G-CSFや新しい制吐剤の開発などにより, 他領域でもこの方法は再評価されつつある。とくに次々と開発されているbisphosphonateとの併用は, いまだ臨床試験は少ないが有効な治療法であると確信する。

前立腺癌の骨転移は造骨性転移が多いのは事実であるが, シンチグラムで転移巣がhot spotとして捉えられることから分かるように, 実際には造骨・脱灰がくり返し起きているのである。また, 前立腺癌骨転移像の詳細な検討により, われわれは過半数の症例で造骨像と同時に骨の部分的溶解を認めている。これらの事実から, われわれもin vivo実験で確かめたように, 骨破壊の抑制, 骨へのCa沈着促進などの作用を有するbisphosphonateは, 前立腺癌においても骨転移の進行, 症状の軽減に有効であろうと考えている。

結 語

- 1) 再燃前立腺癌に対する従来の全身化学療法は対症療法の一つとして捉え, 他の治療法で改善が期待されない選択された症例にかぎるべきである。
- 2) Suraminは副作用が強いが, 投与法の改善により効果が期待できる。
- 3) 広範な骨転移による症状を有する患者では, 疼痛の発現予防に, また鎮痛の目的で, 半身あるいは全身の小線量, 分割照射が有効なことがある。
- 4) bisphosphonateは溶骨を抑制し, 骨新生を促進する。前立腺癌にも有効性が期待され, とくに放射線との併用は有効であろう。

なお本論文で紹介した実験は, 一部文部省科学研究助成金(一般研究C05671308)によって行われたことを付記する。

文 献

- 1) 前立腺癌の治療効果判定基準作成委員会: 前立腺癌の治療効果判定基準. 日泌尿会誌 83: 462-

- 467, 1992
- 2) 山内民男, 飛田収一, 大石賢二, ほか: 進行期尿路上皮癌に対する vincristine, peplomycin, methotrexate, cis-diamminedichloroplatinum (II), cytosine arabinoside, 5-fluorouracil からなる 6 者併用化学療法 (VPM-cisCF). 泌尿紀要 31: 1093-1104, 1985
 - 3) Stein GA, La Rocca RV, Thomas R, et al.: Suramin: An anticancer drug with a unique mechanism of action. *J Clin Oncol* 7: 499-508, 1989
 - 4) Myers C, Cooper M, Stein C, et al.: Suramin: A novel growth factor antagonist with activity in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 10: 881-889, 1992
 - 5) 鈴木裕志, 三輪吉司, 秋野裕信, ほか: 前立腺癌に対する化学療法効果増強の試み—Growth factor interaction の inhibitor との併用. 泌尿紀要 39: 1215-1220, 1993
 - 6) Eisenberger MA, Reyno LM, Jodrell DI, et al.: Suramin, an active drug for prostate cancer: Interim observation in a phase I trial. *J Natl Cancer Inst* 85: 611-621, 1993
 - 7) Scher HI: Editorials-Suramine: Here to stay!?. *J Natl Cancer Inst* 85: 594-597, 1993
 - 8) 岡田謙一郎, 鈴木裕志: 前立腺癌. *Karkinos* 4: 83-88, 1991
 - 9) Blitzer GM: Reanalysis of the ROTG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 55: 1468-1472, 1985
 - 10) 川上 理, 河合恒雄, 山内民男, ほか: ホルモン抵抗性前立腺癌における骨転移の疼痛に対する対症的放射線療法. 日泌尿会誌 84: 1792-1796, 1993
 - 11) Kuban DA, Dellbridge T, EI-Mahdi AM, et al.: Halfbody irradiation for treatment of widely spread metastatic adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 141: 572-574, 1989
 - 12) Zelefsky MJ, Scher HI, Forman JD, et al.: Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: A comparison of single dose and fractionated regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 1281-1285, 1989
 - 13) Perez CA, Cosmatos D, Garcia DM, et al.: Irradiation in relapsing carcinoma of the prostate. *Cancer (Suppl)* 71: 1110-1122, 1993
 - 14) Shoskes DA and Perrin RG: The role of surgical management for symptomatic spinal cord compression in patients with metastatic prostate cancer. *J Urol* 142: 337-339, 1989
 - 15) van Holten-Verzantvoort AT, Buvoet OL and Cleton FJ: Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet* (October 31): 983-985, 1987
 - 16) Nemoto R, Sato S, Nishijima Y, et al.: Effect of a new bisphosphonate (AHBuBP) on osteolysis induced by human prostate cancer cells in nude mice. *J Urol* 144: 770-774, 1990
 - 17) Pienta K, Isaacs W, Vindivich D, et al.: The effect of basic fibroblast growth factor and suramin on cell motility and growth of rat prostate cancer cell. *J Urol* 145: 199-202, 1991
 - 18) La Rocca RV, Danesi R, Cooper MR, et al.: Effect of suramin on human prostate cancer cells in vitro. *J Urol* 145: 393-398, 1991
 - 19) Soloway MS: Stratification of patients with metastatic prostatic cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 61: 195-202, 1988

(Received on June 1, 1994)
(Accepted on June 7, 1994)

(迅速掲載)