

前立腺癌の臨床的検討

—当科における最近12年間107例の成績—

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村壽一教授)

梅田 佳樹, 林 宣男, 小川 和彦, 黒松 功

オマール フランコ, 蘇 晶石, 山川 謙輔, 有馬 公伸

柳川 眞, 川村 壽一

CLINICAL STUDY OF PROSTATE CANCER: STATISTICAL ANALYSIS
OF 107 CASES IN THE PAST 12 YEARSYoshiki UMEDA, Norio HAYASHI, Kazuhiko OGAWA, Isao KUROMATSU,
Omar E. FRANCO, Jingshi SU, Kensuke YAMAKAWA, Kiminobu ARIMA,
Makoto YANAGAWA and Juichi KAWAMURA*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Mie University*

One hundred and seven patients with prostate cancer were treated at Mie University Hospital during the past 12 years between 1988 and 1999. They were between 53 and 83 years old, with an average age of 70.8 years old. The clinical stage was defined as A, B, C and D in 3 (2.8%), 19 (17.8%), 50 (46.7%) and 35 (32.7%) patients, respectively. At initial diagnosis, the tumor was well, moderately and poorly differentiated adenocarcinoma in 26 (24.3%), 47 (43.9%) and 34 (31.8%) patients, respectively. The median follow-up period was 52.3 months.

The overall 1, 3 and 5-year survival rates were 98.0%, 86.8% and 75.2%, respectively. The 5-year survival rates for stage A, B, C and D were 100%, 93.8%, 82.1% and 56.9%, respectively. A significant difference ($p=0.017$) in 5-year survival rate was noted between stage C and D. The 5-year survival rate was 100% for well differentiated, 78.0% for moderately differentiated, and 53.2% for poorly differentiated adenocarcinoma. A significant difference ($p=0.0016$) in the 5-year survival rate was noted between well differentiated and poorly differentiated adenocarcinoma. According to the therapy, the 5-year survival rate in stage C was 86.2% for the radical prostatectomy group and 84.0% for the endocrine therapy group. There was no significant difference between these 2 treatment groups. Endocrine therapies, classified into maximum androgen blockade (MAB) and endocrine therapy other than MAB were performed for stage D as an initial therapy. Although the prognosis in the patients treated with MAB was better than that with other endocrine therapies, there was no significant difference between these 2 endocrine treatment groups.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 873-878, 2000)

Key words: Prostate cancer, Clinical analysis

緒 言

前立腺癌がアンドロゲン依存性腫瘍であると Huggins ら¹⁾が報告して以来, 去勢術やエストロゲン剤が前立腺癌の内分泌治療の中心であった。近年, それら内分泌治療に遜色ない効果を有するホルモン剤が開発されたり, 内分泌治療抵抗性腫瘍に対しては化学療法, 放射線療法が試みられてきている。一方, 根治的治療法である前立腺全摘除術は前立腺特異抗原 (prostate specific antigen; PSA) の普及や経直腸超音波ガイド下前立腺生検などの診断手法の進歩と共に, 近年増加傾向にある。当科においても早期発見し, 前立腺全摘術を積極的に施行しており, また,

diethylstilbestrol diphosphate (以下 DES-P と略す) や外科的去勢術から, LH-RH analogue や抗アンドロゲン剤へと内分泌療法の中心が, 推移してきた。これらの内分泌療法や前立腺全摘術における治療成績の評価を中心に, 過去12年間の三重大学医学部泌尿器科学教室における新鮮前立腺癌症例に対し臨床的解析を加えたので報告する。

対 象 と 方 法

対象は, 1988年4月から1999年3月までに当科で治療した新鮮前立腺癌107例である。これらの症例について, 1. 初診時年齢, 2. Stage 分類と組織学的分化度による分類, 3. 治療法, 4. 転帰, について検

討を加えた。

転帰については、stage 別、病理組織学的分化度別に5年生存率、5年非再発（燃）率を比較した。さらに治療法について、特に stage C D に注目し、stage C については前立腺全摘術施行群と非施行群で、stage D については各種内分泌治療の治療内容を比較検討した。Stage A については症例数が少なかったため検討対象とはしなかった。Stage 分類および組織学的分化度は前立腺癌取扱規約²⁾に準じた。生存率および非再発（燃）率は Kaplan-Meier 法にて算出し、有意差の検定は generalized Wilcoxon 法で行った。

結 果

1 初診時の年齢

初診時年齢は53歳から89歳までに分布し、平均70.8±8.0歳、年齢分布では50歳代7例（6.5%）、60歳代40例（37.4%）、70歳代43例（40.2%）、80歳代17例（15.9%）であった（Fig. 1）。平均観察期間は52.3±35.9カ月であった。

2. 初診時の stage および組織学的分化度

初診時の stage および組織学的分化度を Table 1 に示す Stage 別では、stage A が3例（2.8%）、stage B が19例（17.8%）、stage C が50例（46.7%）、stage D が35例（32.7%）であった。

組織学的分化度では、高分化型腺癌26例（24.3%）、中分化型腺癌47例（43.9%）、低分化型腺癌34例

Table 1. Correlation between clinical stage and pathological grade

Clinical stage	Well	Moderate	Poorly	Total
A	2		1	3
B	11	7	1	19
C	12	19	19	50
D	1	21	13	35
Total	26	47	34	107

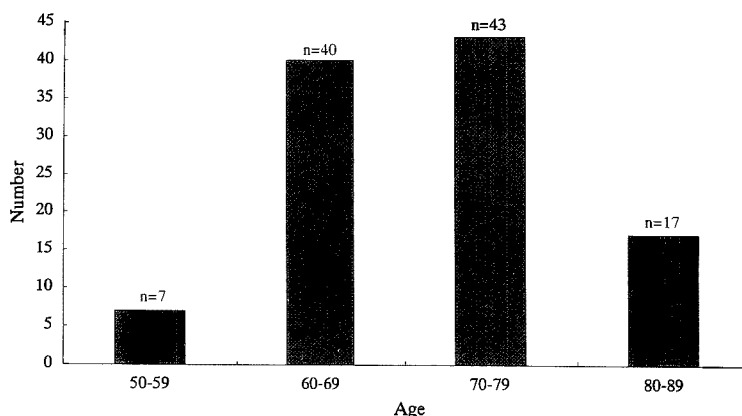


Fig. 1. Patients' age distribution at the time of diagnosis.

Table 2. Initial therapy according to stage

Therapy	Stage			
	A	B	C	D
No treatment	1	0	0	0
Radical prostatectomy	1	11	25	0
LH-RH agonist	1	3	5	7
Castration	0	2	2	1
DES-P*	0	0	10	12
MAB**	0	3	8	15

* DES-P: diethylstilbestrol diphosphate, ** MAB: maximum androgen blockade.

(31.8%)であった。

3. 治療法

各 stage 別の初回治療法を Table 2 に示す。Stage A に関しては1例が stage A1 症例で無治療、stage A2 症例2例のうち1例は75歳のため内分泌療法を加え、1例は根治的前立腺全摘術を施行した。Stage B 症例については、75歳以上の症例は内分泌療法のみとし、75歳未満の症例は根治的前立腺全摘術を施行した。Stage C は75歳以上の症例は内分泌療法のみとし、75歳未満の症例については、術前内分泌療法施行後根治的前立腺全摘術を施行した。術後病理組織診断で pT3 であった場合、LH-RH analogue あるいは LH-RH analogue に抗アンドロゲン剤（Flutamide）を併用したいわゆる maximum androgen blockade（以下 MAB と略す）による3年間の術後内分泌療法を追加した。Stage D は MAB 群と MAB 以外の内分泌療法群に大別された。MAB 以外の内分泌療法群は DES-P 単独治療症例と、LH-RH analogue 単独あるいは外科的去勢術単独治療症例で構成された。

前立腺全摘除術は恥骨後式で、リンパ節郭清は内、外腸骨動静脈および閉鎖神経周囲リンパ節を行った。

4. 転 帰

Fig. 2 に全体および stage 別の生存率を示した。全体の生存率は1年で98.0%、3年で86.8%、5年で75.2%であった。Stage 別5年生存率は stage B が

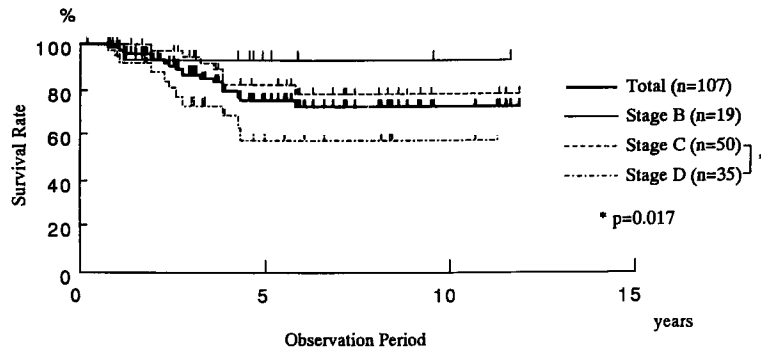


Fig. 2. Overall survival rate and cause-specific survival rates in each clinical stage.

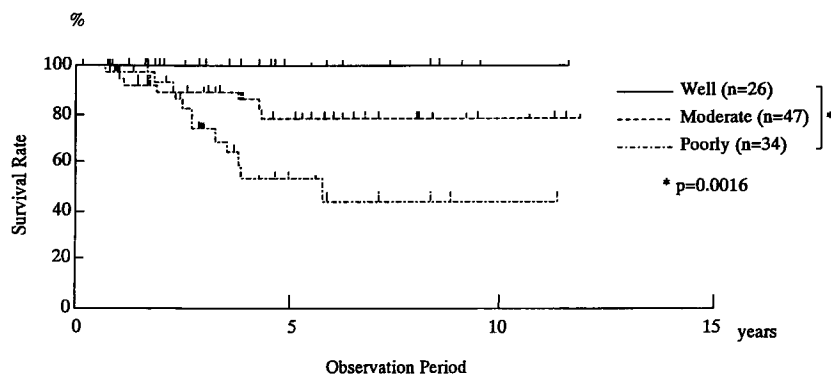


Fig. 3. Cause-specific survival rates in each pathological grade.

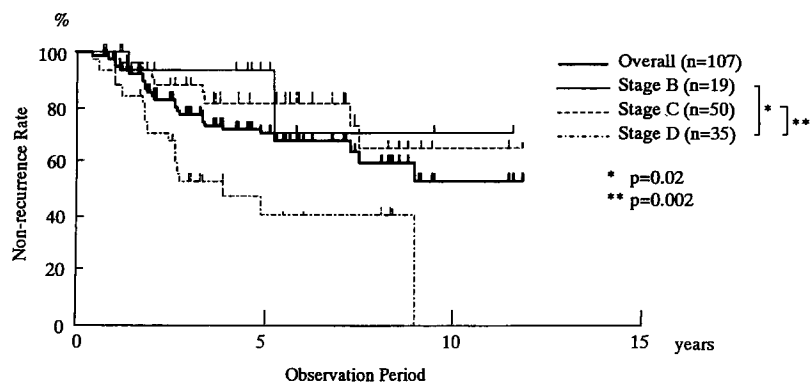


Fig. 4. Non-recurrence rates in each clinical stage.

93.8%, stage C が82.1%, stage D が56.9%で, stage C と stage D の間に統計学的有意差を認めた ($p=0.017$).

病理組織別 5 年生存率は高分化型腺癌100%, 中分化型腺癌78.0%, 低分化型腺癌53.2%であり, 高分化型腺癌と低分化型腺癌の間に統計学的有意差を認めた ($p=0.0016$) (Fig. 3).

再燃について検討を加えると, stage 別 5 年非再燃率は, stage B 93.3%, stage C 81.3%, stage D 39.4%で, stage B と stage D の間 ($p=0.02$), stage C と stage D の間 ($p=0.002$) に統計学的有意差を認めた (Fig. 4).

病理組織別 5 年非再燃率は, 高分化型腺癌100%, 中分化型腺癌64.9%, 低分化型腺癌44.5%であった.

高分化型腺癌と中分化型腺癌の間 ($p=0.003$) および 高分化型腺癌と低分化型腺癌の間 ($p=0.0001$) に統計学的有意差を認めた (Fig. 5).

次に stage C D 症例の治療法別転帰の比較を示す

まず, stage C 症例について手術施行例と手術非施行例で比較した (Fig. 6). 5 年生存率は手術施行群 86.2%, 手術非施行群84.0%であり, 統計学的有意差はなかった. また, 5 年非再燃率は手術施行群 88.2%, 手術非施行群78.8%であり, 統計学的有意差はなかった (Fig. 7).

Stage D 症例については, MAB 群と MAB 以外の内分泌療法群で, 生存率と非再燃率を比較した. 3 年生存率は, MAB 群77.8%, MAB 以外の内分泌療法

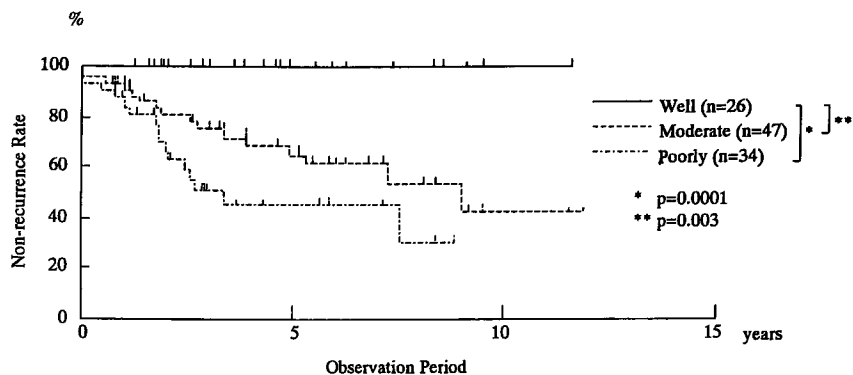


Fig. 5. Non-recurrence rates in each pathological grade.

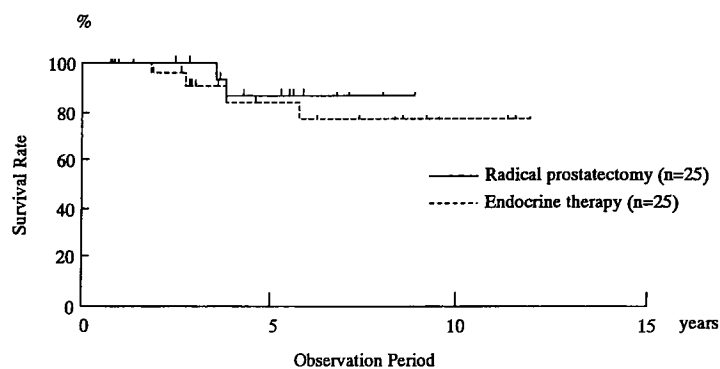


Fig. 6. Cause-specific survival rates in the different modes of treatment with stage C prostatic cancer.

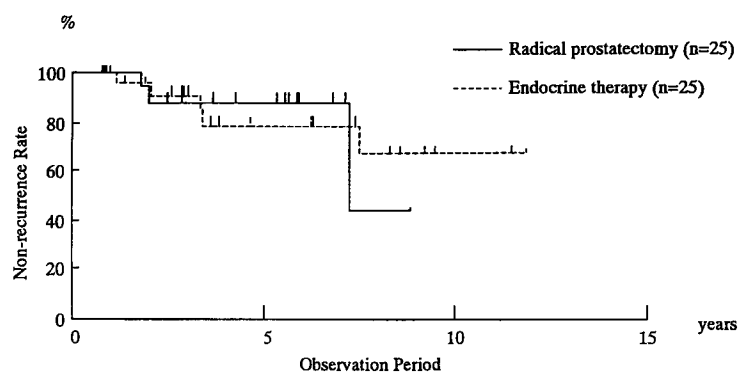


Fig. 7. Non-recurrence rates in the different modes of treatment with stage C prostatic cancer.

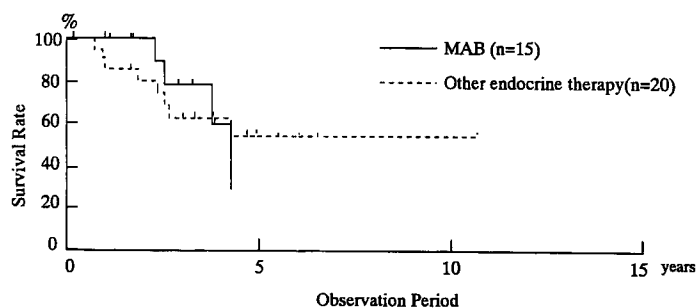


Fig. 8. Cause-specific survival rates between MAB group and other endocrine therapy group in stage D prostatic cancer (MAB=maximum androgen blockade).

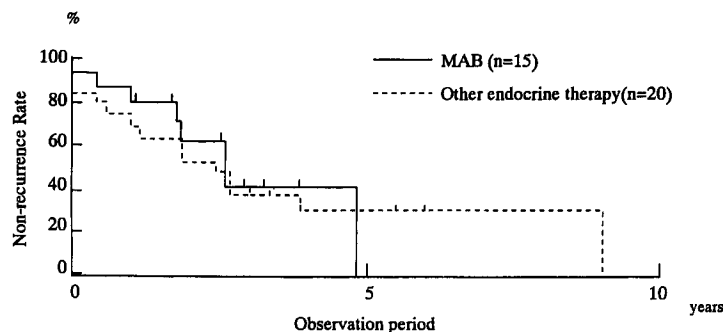


Fig. 9. Non-recurrence rates between MAB group and other endocrine therapy group in stage D prostatic cancer (MAB=maximum androgen blockade).

法群62.0%で統計学的有意差はないものの、MAB 群が比較的良好な傾向にあった (Fig. 8). 3年非再燃率は、MAB 群41.5%, MAB 以外の内分泌療法群31.8%で、統計学的有意差を認めなかった (Fig. 9).

考 察

前立腺癌患者の増加傾向は著明であり米国では男性の全固形腫瘍第一位の新規発生率である³⁾ わが国でも高齢化と生活の西欧化に伴い急速に増加しつつある³⁾

初診時の年齢は、諸家の報告と同様70歳代が最も多く40.2%を占めたが、60歳代が37.4%と過去の諸家の報告に比し多い傾向にあった⁴⁻⁶⁾

Stage 分類については、本邦における諸家の報告同様初診時すでに stage C 以上であった症例が79.4%を占めた (stage C 46.7%, stage D 32.7%)^{7,8)} このように進行癌で発見される本邦に比べ、米国では各 stage がほぼ均等に分布すると報告されている⁹⁾ 米国では前立腺癌患者が急増し早急に診断体制の確立が求められた。前立腺の6カ所生検、MRI や経直腸超音波検査による画像診断法、free PSA, complex PSA などの診断意義などについて様々な努力がなされてきた。このような努力が早期癌の発見率の向上に寄与していると考えられる。早期癌の発見率の差が本疾患に対する本邦と米国の stage 分布の差に表れているものと思われる。

分化度別頻度では、高分化型腺癌26例、中分化型腺癌47例、低分化型腺癌34例で、中分化型腺癌が約半数を占めた。Stage が進むほど分化型が低くなる傾向は、諸家の報告同様今回の傾向でも認められた^{10,11)}

現在、前立腺癌の治療法は、内分泌療法と根治的前立腺全摘術が中心とされている。内分泌療法としては、エストロゲン投与と外科的去勢術が従来よりおもに選択されてきた。しかし、近年 LH-RH analogue および抗アンドロゲン剤の開発が、高齢者、心臓系障害を合併する症例や外科的去勢術を拒否する症例に対する内分泌療法を可能にしてきた。今回、この内分泌

療法法の適応の拡大をもたらした LH-RH analogue および抗アンドロゲン剤による MAB 療法の治療効果が、これまでの MAB 以外の内分泌療法群に比し、転帰に影響を与えているか否かについて、stage D 症例を対象として検討を加えた。当科では、MAB 療法を開始して期間が経っておらず、また、治療の最長期間の患者が死亡しているため生存率、再燃率とも、グラフ上5年以内にほとんどの症例が再燃あるいは死亡したように見えるが3年生存率は、MAB 群77.8%, MAB 以外の内分泌療法群62.0%と、MAB が良好な傾向にあった。諸家の報告¹²⁻¹⁴⁾ のごとく統計学的有意差は得られなかったものの、今後、経過観察期間を延長し、症例数を重ねれば、MAB 群の優位性がはっきりするものと思われる。

前立腺全摘術の適応は、stage B が良好な成績を得ており最適であると思われるが、stage C については、未だ結論を得るに至っていない。今回のわれわれの比較においても、stage C 症例の前立腺全摘施行群と非施行群との、生存率、非再発率の比較において統計学的有意差は認められなかった。ただし、前立腺全摘施行群と非施行群の間には平均年齢に差があり疾患特異的生存率をとった今回の比較では、平均年齢の高い非施行群の生存率が実際より高く評価されている可能性がある。

手術適応を考える際、病期診断の正診率が重要であるが、前立腺癌の臨床病期診断は understaging が多いとの指摘がある^{15,16)} 今回の検討症例については、前立腺全摘施行群では、neoadjuvant 治療によって downstaging の効果が加わっている可能性があり、非施行群では understaging のまま評価されている可能性もある¹⁷⁾ Stage C の治療法の選択は泌尿器科医にとって一番の関心事であり、今後の治療成績の評価には、診断技術の改良と、randomized study が必要であると思われる。

以上より、前立腺癌の現状における問題点として、

1) PSA の普及、超音波 MRI など画像診断や、超音波ガイド下生検など診断技術の向上にもかかわら

ず、相変わらず進行癌での発見率が高いこと、2) 各 stage に対する golden standard というべき治療法が未だ定められず見解の一致をみていないこと、の2点が挙げられ、1) 疾患年齢の男性への啓蒙により前立腺癌に対する意識を高めること、2) 根治的前立腺全摘出術、内分泌療法に加え、放射線療法、化学療法を含めた集学的治療の検討を進め適切な治療選択法を確立することが急務であると思われる。

結 語

1988年4月から1999年3月までに当科で治療した新鮮前立腺癌107例に対し治療法を中心に臨床的解析を加えた。

1. Stage 別5年生存率は、B 93.8%, C 82.1%, D 56.9%で、CとDの間 ($p=0.017$) に統計学的有意差を認めた。

2. 病理組織別5年生存率は高分化型腺癌100%, 中分化型腺癌78.0%, 低分化型腺癌53.2%であり、高分化型と低分化型の間 ($p=0.0016$) に統計学的有意差を認めた。

3. Stage 別5年生存率は、B 93.3%, C 81.3%, D 39.4%で、BとDの間 ($p=0.02$), CとDの間 ($p=0.002$) に統計学的有意差を認めた。

4. 病理組織別5年非再燃率は、高分化型腺癌100%, 中分化型腺癌64.9%, 低分化型腺癌44.5%であり、高分化型と中分化型間 ($p=0.003$) および高分化型と低分化型間 ($p=0.0001$) に統計学的有意差を認めた。

5. Stage C 症例について手術施行例と手術非施行例で5年生存率、5年非再燃率に統計学的有意差を認めなかった。

6. Stage D 症例についてはMAB群とMAB以外の内分泌治療群で3年生存率、3年非再燃率に統計学的有意差を認めなかったものの、MAB群が比較的良好である傾向が認められた。

文 献

- Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. 1. The effect of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* **1**: 293-297, 1941
- 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科. 病理 前立腺癌取扱い規約. 第2版, 金原出版, 東京, 1992
- Kuriyama M: PSA as a screening method for prostate cancer in Japan. *First International Consulation on Prostate Cancer*, June, 1996
- Corriene JN, Cornig JL and Murphy JJ: Prognosis in patient with carcinoma of the prostate. *Cancer* **25**: 911-918, 1970
- 竹前克朗, 浅利豊紀, 天野俊康, ほか: 前立腺癌の臨床統計的観察. *西日泌尿* **54**: 163-167, 1992
- 山下敦史, 林 宣男, 杉村芳樹, ほか: 前立腺癌の臨床的検討—当科における最近21年間184例の成績—. *泌尿紀要* **41**: 447-453, 1995
- 阿曾佳郎, 神林知幸, 田島 淳, ほか: 前立腺癌220症例の治療成績. *日泌尿会誌* **80**: 1316-1320, 1989
- 赤倉功一郎, 井坂茂男, 布施英樹, ほか: 本邦における前立腺癌の治療動向: 最近5年間における9施設の統計. *泌尿紀要* **34**: 123-129, 1989
- Shmidt JD, Mettlin CJ, Natarajan N, et al.: Trends in patterns of care for prostatic cancer, 1974-1983: results of surveys by the American College of Surgeons. *J Urol* **136**: 416-421, 1986
- 丸岡正幸, 宮内武彦, 長山忠男, ほか: 前立腺癌の治療成績. *泌尿紀要* **34**: 123-129, 1989
- 福谷恵子, 三方律法, 竹内 功, ほか: 前立腺癌の治療成績—ホルモン療法を中心として—. *日泌尿会誌* **78**: 1821-1826, 1987
- Denis LJ, Whelan P, Carneiro de Moura JL, et al.: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). *Urology* **42**: 119-130, 1993
- Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, et al.: Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *Eur J Cancer* **29A**: 1088-1093, 1993
- de Voogt HJ, Klijn JGM, Studer U, et al.: Orchiectomy versus buserelin in combination with cypoterone acetate, for 2 weeks or continuously, in the treatment of metastatic prostatic cancer. preliminary results of EORTC-trial 30843. *J Steroid Biochem Mol Biol* **37**: 965-969, 1990
- Catalona WJ and Stein AJ: Staging errors in clinically localized prostatic cancer. *J Urol* **127**: 452-455, 1982
- Walsh PC and Lepor H: The role of radical prostatectomy in the management of prostatic cancer. *Cancer* **60**: 526-537, 1987
- 林 宣男, 川村壽一, 藤田公生, ほか: 前立腺癌に対する前立腺全摘除術の臨床的検査: 東海腫瘍発録症例の解析. *泌尿紀要* **43**: 471-476, 1997

(Received on April 6, 2000)

(Accepted on July 11, 2000)