

進行性前立腺癌の化学療法

名古屋第一赤十字病院泌尿器科（部長：小幡浩司博士）

本 多 靖 明
小 幡 浩 司
夏 目 紘
坂 田 孝 雄
伊 藤 博 夫

CHEMOTHERAPY IN ADVANCED CARCINOMA OF THE PROSTATE (STAGE C AND STAGE D)

Nobuaki HONDA, Koji OBATA, Hiroshi NATSUME,
Takao SAKATA and Hiroo ITO

From the Department of Urology Nagoya 1st Red Cross Hospital, Nagoya, Japan
(Director: Dr. K. Obata)

Eight patients with a diagnosis of prostatic adenocarcinoma were treated with such anti-tumor drugs as 5 fluorouracil, cyclophosphamide, mitomycin C, cis-diamminedichloroplatinum or pepleomycin. Three of eight cases were hormone-resistant and other four acquired side-effects of cardiovascular disease during estrogen therapy and were forced to cease hormonal therapy.

Subjective response, i.e., pain relief (85.9%), improvement of dysuria (50%), was recognized. Objective response, i.e., improvement of palpation findings of prostate (75%), decrease in elevated serum alkaline phosphatase (50%), and serum acid phosphatase (20%) was attained. Hepatomegaly due to liver metastasis reduced and lung metastasis almost disappeared in each one case.

緒 言

女性ホルモン療法施行後に再燃，増悪したホルモン抵抗性前立腺癌および女性ホルモンの副作用のためその継続使用が困難になった Stage C および Stage D の進行性前立腺癌に化学療法を行ない，その治療効果を検討した。

対 象

1975年8月より1979年10月までに当院を受診し，病理組織学的に前立腺癌と診断された患者のうち，化学療法の行なわれた8例を対象とした。その内訳をみると，3例は女性ホルモン（ジェチルスチルベストロール2リン酸）療法後に一時的寛解を得たが，その後再燃，増悪し，女性ホルモン抵抗性になったものであり，4例はジェチルスチルベストロール2リン酸（商

品名：ホンバン）投与中に心不全，狭心症，浮腫などの心血管系障害を合併したため，その投与の中止をよぎなくされた症例である。他の1例は治療開始時すでに肺転移があり，肺線維症，心疾患の合併のため，当初より女性ホルモン投与は行なわれなかった。病理組織学的には全例が中等度ないしは低分化型腺癌であり，臨床的進行度は Stage C 3例，Stage D 5例である（Table 1）。

治 療 法

化学療法施行前に行なわれた治療を Table 2 に示した。ジェチルスチルベストロール2リン酸（ホンバン）療法は7例に，除睾術が2例に行なわれた。排尿障害の改善のための前立腺凍結術もしくは TUR-P を7例に実施した。

前立腺癌の化学療法は現在いまだ確立されたものは

Table1. Representation of Cases

No.	Name	Age	Clinical Stage	Metastasis	Histological Type	Prognosis
1	Y. H.	63	D	Bone Liver Lymph Node	poorly differentiated	8M dead (Cancer Death)
2	S. K.	74	C	(-)	moderately~poorly differentiated	1Y9M alive
3	M. N.	76	D	Bone	(moderately)~poorly differentiated	1Y3M dead (Cancer Death)
4	S. I.	60	D	Bone	poorly differentiated	3Y1M alive
5	M. K.	70	C	(-)→Bone	moderately differentiated	4Y8M alive
6	K. A.	73	C	(-)	moderately~poorly differentiated	2Y7M alive
7	S. I.	76	D	Bone	poorly differentiated	1Y11M alive
8	N. Y.	70	D	Bone Lung	poorly differentiated	8M alive

Table2. Treatments performed before Chemotherapy

No.	Operation (against Dysuria)	Castration	Radiation	anti-androgenic Therapy	Reason for Stoppage of hormonal Therapy
1	Cryo-prostatectomy	+	-	Honvan 500mg/Day I. V. daily (T. D. 10,000mg)	Hormone-resistant
2	TUR-P	-	-	Honvan 300mg/Day P. O. daily	Side Effect (Edema)
3	Cryo-prostatectomy	-	-	Honvan 250-500mg/Day I. V. daily (T. D. 10,000mg) Honvan 300-600mg/Day P. O. daily	Side Effect (Edema)
4	Cryo-prostatectomy	-	-	Honvan 500mg/Day I. V. daily (T. D. 10,000mg) Honvan 300mg/Day P. O. daily Honvan 500mg/Day I. V. daily (T. D. 10,500mg)	Hormone-resistant
5	TUR-P Cryo-prostatectomy	+	+	Honvan 300mg/Day P. O. daily	Hormone-resistant
6	Cryo-prostatectomy	-	-	Honvan 250-500mg/Day I. V. daily (T. D. 10,000mg) Honvan 200mg/Day P. O. daily	Side Effect (Edema)
7	Cryo-prostatectomy	-	-	Honvan 200-600mg/Day P. O. daily	Side Effect (Heart Failure)
8	not performed	-	-	not performed before Chemotherapy	

なく、至適薬剤の選択、至適投与法の決定が困難であるが、今回われわれは単独薬剤投与でも有効であるという抗癌剤投与の基本原則に基づいて、すでに諸家によってその有効性がある程度評価されている 5-fluorouracil (以下 5-FU と略記), FT-207, cyclophosphamide (以下 CPM と略記), cis-diamminedichloroplatinum (以下 CDDP と略記), peplomycin など

を単独もしくは併用にて投与した。各症例毎の抗癌剤の投与法は Table 3 に示したが、外来治療の場合は原則として FT-207, CPM の経口投与を行なった。

結 果

臨床的効果を判定するに当っては、志田ら¹⁾も指摘しているように、Karnofski の基準、癌治療学会の基

Table3. Dose Schedule of Anti-tumor Drugs

No.	Dose Method, Dosage, Dose Route of Anti-tumor Drugs
1	MMC 2mg 5FU 250mg Endoxan 100mg 1/Week I. V. ×10
2	Fulaid 600mg/Day P. O. daily Endoxan 50mg/Day P. O. daily
3	FT-207 600-800mg/Day P. O. daily Endoxan 50-100mg/Day P. O. daily
4	Pepleomycin 10mg/Day I. V. 3/Week (T. D. 80mg) ⇒ CDDP 25-50mg/Day I. V. 1/Week (T. D. 675mg)
5	FT-207 600mg/Day P. O. daily, CQ 0.75mg/Day P. O. daily ⇒ Pepleomycin 10mg/Day I. V. 3/W (T. D. 200mg) Endoxan 150mg/Day P. O. daily
6	FT-207 S. P. 750mg/Day (⇒ Fulaid 600mg/Day P. O. daily) Endoxan 50-100mg/Day P. O. daily
7	Pepleomycin 10mg/Day I. V. 3/Week (T. D. 200mg) ⇒ Fulaid 800mg/Day P. O. daily Endoxan 50-100mg/Day P. O. daily
8	CDDP 50mg/Day 1/Week (T. D. 300mg)

Table4. Effects of Chemotherapy

No.	Pain	Rectal Examination	A L P	A C P	Pyelogram	Dysuria	Others' findings
1	Alleviation	Size unchanged softened	H ↓ ↓	H →	Lt-nonfunctioning Kidney →improved	improved	Reduction of Liver Size Liver Function Abnormality improved Alleviation of Edema and Icterus
2	none	unchanged	N →	N →	normal →unchanged	none	
3	Aggravation	unchanged	H ↑	N ↑	normal →unchanged	none	Bone Metastasis unchanged
4	Alleviation	shrunk softened flattened	H ↓ ↓	H ↑	normal →unchanged	unchanged	Bone Metastasis unchanged
5	Alleviation	shrunk softened	H ↓	H →	normal →unchanged	unchanged	Bone Metastasis unchanged
6	Alleviation	shrunk softened flattened	N →	N →	Rt-nonfunctioning kidney →not improved	none	
7	Alleviation	unchanged	H →	H ↓	normal →unchanged	none	Bone Metastasis unchanged
8	Alleviation	shrunk	H ↑	H ↑	normal →unchanged	improved	Disappearance of Lung Metastasis Bone Metastasis unchanged

H=High Value N=Normal Value

準をそのまま前立腺癌の場合にあてはめることは適切でないように思われる。今回われわれは志田らの提唱した効果判定基準を参考にして、効果判定を行なったが、治療効果の組織学的判定および尿道造影が十分行なわれていないため、点数による総合判定は行なわなかった (Table 4)。

1. 自覚的効果の判定：自覚症状として疼痛(腰痛、

下肢痛など)と排尿困難を評価の対象とした。骨転移によると思われる疼痛を訴えたものは8例中7例あり、化学療法により6例(85.9%)に疼痛の軽減もしくは消失が認められた。疼痛が劇的に消失した症例4をみると、初診時前立腺は鷲卵大に腫大し、石様硬で、排尿困難が強く、前立腺生検で未分化腺癌の組織診断を得たので、ただちに前立腺凍結術、ジエチルスチルベス

トロール2 磷酸 (ホンバン 10,000 mg) 療法を行なったところ、前立腺の縮小、ACP ase の著明な低下、排尿障害の改善が認められたので退院。その後外来治療を行なわなかったところ、2年後に尿閉、腰痛、下肢痛を訴えて来院した。再診時全身骨に広汎な転移が認められたため peplomycin 投与を行なうも 80 mg 投与時点では全く無効で、副作用 (血液ガス所見の悪化) のため中止し、ホンバン投与に変更した。ホンバン総量 10,500 mg 投与にもかかわらず症状は不変で、腰痛強いため CDDP 週1回 50 mg の投与を開始した。100 mg 投与時点で腰痛、下肢痛が軽減し始め、総量 675 mg 投与の現在疼痛はほとんど消失し、ALP ase 値の低下、貧血の改善、食欲の亢進が認められている。排尿困難は初診時8例全例に認められ、そのうち4例は前立腺凍結術もしくは TUR-P にて改善されているため、化学療法の効果判定の対象から除外した。したがって化学療法施行前に4例に排尿困難が認められ、そのうち2例 (50%) に改善がみられた。無効例2例は脊椎転移による膀胱麻痺のため自尿が不可能で、留置カテーテルをよぎなくされている。

2. 他覚的效果の判定: Stage C では原発巣の所見で、Stage D では原発巣および転移巣の両者の所見に基づいて他覚的效果を判定した。前立腺の所見は直腸診によった。

1) 前立腺の触診所見: 直腸診で前立腺の縮小、軟化、扁平化を認めたものは8例中5例 (62.5%) であり、75%以上の腫瘍縮小を認めたものはそのうち1例であった。

2) 血清 ALP ase, ACP ase の変動: 骨転移に伴う血清 ALP ase を検討すると高値例6例中3例 (50%) に著明な低下がみられた。他の2例は上昇傾向を示し、1例は不変であった。症例1は骨転移の他に肝転移があり肝機能障害が顕著であったが化学療法により血清 GOT, GPT, LDH などが著明に低下しており、ALP ase の低下は骨転移巣の改善のみならず肝転移の改善に因るところが大きいと思われた。症例4は peplomycin 無効であったが、CDDP 投与により ALP ase の著明な低下をみた。骨単純レ線および骨スキャンの所見は不変であったが、疼痛の消失、ALP ase の低下から骨転移巣の改善と判定した。ALP ase と疼痛は平行関係にあると思われるが、症例8では CDDP 300 mg 投与で腰痛は著明に軽減したにもかかわらず ALP ase 値の改善は全く認められなかった。血清 ACP ase は高値例5例中、化学療法により低下を認めたものは1例 (20%) のみであった。他の4例は疼痛の軽減にもかかわらず不変もしくは

は増悪した。

3) 腎盂造影所見: 化学療法実施前に2例 (症例1, 6) に一侧の無機能腎が認められ、症例1では化学療法後、血清 BUN, creatine 値の低下とともに腎盂、腎杯の描出が一部認められるようになった。他の1例は不変であった。

4) 転移巣の効果判定: Table 1 に示すように化学療法開始時、骨転移6例、肝転移1例、肺転移1例が認められた。骨痛の軽減、ALP ase の低下にもかかわらず、骨単純L線、骨スキャン上の改善は1例も認められなかった。肝転移は症例1で認められ、MMC, 5FU, Endoxan の3者併用により肝腫大は著明に縮小し、肝機能障害の改善、黄疸、腹水、全身浮腫の軽減がもたらされたことは著者²⁾がすでに報告した。肺転移例は症例8で両肺に多数の雲状および斑状陰影として認められたが、CDDP 300 mg 投与にてレ線上海は完全に消失した。

予 後

8例中2例 (症例1, 4) が死亡し、死因はいずれも癌死であった。症例1は初回治療開始後8カ月、化学療法開始後4カ月で死亡しており、症例3は初回治療後1年3カ月、化学療法開始後10カ月で死亡している。生存例6例中最長は症例5で初回治療後4年8カ月、化学療法開始後3年6カ月生存している (Table 1)。

考 察

ホルモン療法施行後の再燃癌、ホルモン無効の未分化型の進行性前立腺癌に対するホルモン療法の限界が指摘されて以来、前立腺癌に対する non-hormonal cytotoxic chemotherapy の期待が高まり現在種々の抗癌剤の制癌効果が検討されつつあるが、いまだ十分に確立されたものはない。現在まで単独使用にてその有効性が評価されている薬剤としては nitrogen mustard, 5 fluorouracil^{3~4)} (以下 5-FU と略記), cyclophosphamide⁵⁾ (以下 CPM と略記), adriamycin^{4~6)} (以下 ADM と略記), estramustine phosphate, cisdiaminedichloroplatinum (以下 CDDP と略記), CCNU⁶⁾ などがある。これらの制癌剤を使用して前立腺癌の多剤併用療法も現在種々試みられており今後の成果が期待される。Chlebowski⁷⁾ らはホルモン無効の転移性前立腺癌27例を CPM 単独と ADM, 5-FU, CPM の併用療法で治療したところ、生存期間は両者間に有意差がなかったが、有効例を比較すると単独群の生存期間は併用群より有効であったと報告している。Izbick⁸⁾ らはホルモン抵抗性前立腺癌21例に

ADM と CPM の併用療法を行ない、20 例中部分的寛解は 3 例、症状安定化が 5 例で反応率は 40% であったと述べている。また Van Amburg ら⁹⁾ はホルモン療法無効の転移性前立腺癌 24 例に ADM, BCNU, CPM の併用療法を行ない、評価可能な 22 例中完全寛解 1 例、部分寛解 6 例、他覚的改善 2 例、症状安定化 1 例を認め、完全寛解例は 9 カ月、部分寛解例は 2 ～ 11 カ月効果が持続したと報告している。近年白金製剤の CDDP が開発され、睾丸腫瘍、卵巣腫瘍、頭頸部癌に対する著効例が報告されており、膀胱癌、前立腺癌でもその制癌効果が検討されつつある。Yagoda¹⁰⁾ は前立腺癌 26 例に対して CDDP を投与し部分寛解を 3 例 (12%) に認め、有効群の生存期間は 53 週間であったのに対して、無効群のそれは 20 週間であったと述べている。Merrin¹¹⁾ は Stage D の前立腺癌 68 例に CDDP 単独、あるいは CDDP と estrogen および androgen 抑制剤との併用療法を行ない、estrogen 耐性 45 例中 13 例が他覚的部分寛解となり 2 ～ 16 カ月間 (平均 6 カ月間) 効果が持続し、18 例で骨痛の減少などの自覚症状の改善をみた。無治療 23 例群では CDDP と diethylstilbestrol および orchiectomy を併用し 9 例に部分寛解をみ、効果は 2 ～ 20 カ月 (平均 10 カ月) であった。残り 14 例でも骨痛の減少および消失がみられた。Anonymous¹²⁾ は estrogen 抵抗性の Stage D 前立腺癌の 69% に CDDP の有効性を認めている。そのうち 29% は腫瘍縮小が 50% で新たな腫瘍形成を認めなかった。またリンパ節、肝、肺、縦隔の転移に対しても有効であったが、骨転移に対する治療は他の臓器に対するよりも長期間を要した。最近わが国で開発されたプレオマイシン誘導体の硫酸塩である peplomycin も前立腺に対する制癌効果が検討されている。山中¹³⁾ は Stage D の進行性前立腺癌 7 例 (未治療例 5 例、再燃例 2 例) に peplomycin を投与し、未治療症例全例に直腸内触診の改善、生検像で癌細胞の変性を認めているが、合成エストロゲン大量投与とその制癌効果を比較すると、peplomycin の効果は不十分と述べている。しかし本邦では有効例も報告されている¹⁴⁾ ので、放射線療法との併用も含めてさらに検討さ

れるべきである。前立腺癌の化学療法を施行する場合、現在制癌効果が評価されている薬剤の単独投与では満足すべき結果が得られていない。患者の大多数が 60 歳以上の高齢者であることを考慮すると、今後多剤併用療法への道を積極的に開くべきである。

結 語

進行性前立腺癌 8 例に化学療法を行ない疼痛の軽減 (85.9%)、排尿困難の改善 (50%)、前立腺触診所見の改善 (62.5%)、血清 ALP ase の低下 (50%)、血清 ACP ase の低下 (20%) を認めた。また肝転移巢の縮小および肺転移の消失をおのおの 1 例に認めた。

参 考 文 献

- 1) 志田圭三・ほか：西日泌尿 40: 869～877, 1978
- 2) 本多靖明・ほか：西日泌尿 42: 145～151, 1980
- 3) Scott WW et al: Cancer Chem Rep 59: 195～201, 1975
- 4) Dewys WD et al: Cancer Treat Rep 61: 325～328, 1977
- 5) Eagan RT et al: Cancer Chem Rep 59: 203～209, 1975
- 6) Tejada F et al: Cancer Treat Rep 61: 1589～1590, 1977
- 7) Chlebowski RT et al: Cancer 42: 2546～2552, 1978
- 8) Izbic RM et al: Cancer Treat Rep 63: 999～1001, 1979
- 9) Van Amburg AL et al: Proc ASCO 20: Abst. # C-126, 1979
- 10) Yagoda A et al: Cancer 44: 1553～1562, 1979
- 11) Merrin CE et al: Biochimie 60: 941～947, 1978
- 12) Anonymous: Urology 6: 31～37, 1978
- 13) 山中英寿・ほか：癌と化学療法 7: 689～693, 1980
- 14) 第 1 回ペプレオマイシン研究会 (泌尿器科の部) 記録 1978

注) Table 4 → = unchanged

 ↑ = up

 ↓ = down