

未治療前立腺癌（低分化型, Stage D₂）に対する Estrogen 剤と UFT[®] の併用療法

神奈川県立がんセンター泌尿器科（部長：近藤猪一郎）

近藤猪一郎, 三浦 猛, 藤井 浩

神奈川県立がんセンター臨床研究所病理（科長：原田昌興）

原 田 昌 興

横浜市立市民病院泌尿器科（部長：福島修司）

福 島 修 司

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：穂坂正彦教授）

窪 田 吉 信, 穂 坂 正 彦

COMBINATION THERAPY WITH ESTROGEN AND UFT[®] IN NEWLY DIAGNOSED PROSTATIC CANCER (POORLY DIFFERENTIATED, STAGE D₂)

Iichiro KONDO, Takeshi MIURA and Hiroshi FUJII

From the Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

Masaoki HARADA

From the Laboratory of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Clinical Research Institute

Shuuji FUKUSHIMA

From the Department of Urology, Yokohama Municipal Citizens Hospital

Yosinobu KUBOTA and Masahiko HOSAKA

From the Department of Urology, Yokohama City University, School of Medicine

To determine whether long-term oral administration of UFT[®], a combination of 5-fluorouracil and uracil, in addition to conventional estrogen therapy improved the response and survival of the patients with advanced stage D₂ prostate adenocarcinoma, a randomized prospective study was performed with either estrogen alone (Honvan 200 mg/day or presexol 1 mg/day : group A) or estrogen plus UFT[®] (400 mg/day : group B). This study comprises 34 newly diagnosed patients with poorly differentiated prostatic adenocarcinoma (18 patients in group A and 16 in group B). Survival from all causes of death or cancer-specific death were compared using Kaplan-Meier actual methods among the patients separated by histological composition of tumors analyzed WHO histologic patterns, score of extent of disease (EOD), and with or without normalization of serum PSA or PAP levels after treatment. Although combination therapy with UFT[®] against overall survival was effective without statistical significance, better survival in this group than the patients treated with estrogen alone assessed among the patients whose tumor contained more than 70% of medullary and/or column-cord histological components. The survivals among the patients with EOD score 3 and whose serum PSA or PAP levels did not lead to decrease within normal levels after treatment were also better in group B than in group A. These findings suggest the validity of the combination therapy with UFT[®] in addition to estrogen against highly advanced prostatic cancer patients whose tumor composed of abundant non-hormone-refractory histological components.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 201-206, 1996)

Key words : Prostatic cancer, Hormono-chemotherapy

緒 言

前立腺癌の主たる治療法である内分泌療法はかなりの効果が期待できるが、しかし、それにも限界があ

り、特に低分化型では寛解期間が比較的短く癌死に至るものが多い。そこで、多施設共同研究により、内分泌療法に抗癌剤 UFT[®] を併用して、生存率に関してどのような影響があるかを検討した。

対象症例および観察方法

① 症例集積期間：1986年7月より1993年3月までとした。

② 参加施設：Table 1 に示すごとく、16施設であった。

③ 対象症例：未治療例で、低分化型、Stage D₂の前立腺癌を登録した。多重癌および重篤な合併症を有するものは除外した。

④ 薬剤投与方法の層別化：事務局（神奈川県がんセンター内に設置）にて、電話法により randomization を行い、次の2群に分けた。

A群：estrogen療法（Honvan® 200 mg 以上/day または presexol 1 mg 以上/day）

B群：estrogen療法+UFT®併用療法（上記ホルモン剤にUFT® 400 mg/dayを併用）

実施に当たっては、原則として患者本人、やむをえぬ時には家族に口頭で同意を求めて了承された。

投与期間は原則として3年以上とした。なお、服薬が十分に行われていたか否かを確認するため、原則として血中のテストステロン値を測定し、低下を認めなかったものは不適格例として除外した。

⑤ 病理組織診断：事務局に提出し、共同研究者の原田昌興が一括して行い、前立腺癌取扱い規約¹⁾に基づく規約分類と腺管構築分類（WHO分類²⁾を行った。

⑥ 骨転移の程度：Solowayら³⁾の extent of disease (EOD) scoreを採用した。

⑦ 生存率および非癌死亡率：Kaplan-Meier法を使用し、logrank検定を行った。

登録症例

登録症例数は45例あったが、病理組織不備、薬剤投与不十分等の理由で不適格となった例が11例あり、観察適格例は、34例（A群18例、B群16例）であった。

この34例の予後に関係すると思われる背景因子と病理組織学的所見をTable 2に示す。Performance status (PS)は、B群の方が有意に良いが、疼痛のため以外のPS4は含まれていない。Nuclear anaplasiaは、B群の方が有意に悪かった。その他の項目では有意なものはなかった。

結 果

1. 治療別生存率および非癌死亡率

全症例において、生存率は、1年でA群83.3%、B群93.3%、3年ではA群26.9%、B群36.1%、5年ではA群26.9%と変わらず、B群は9.6%であった。非癌死亡率（他因死は打ち切り例として処理した）は、1年でA群83.3%、B群93.3%、3年でA群39.8%、B

Table 1. Participating institutions

Yokohama City University, School of Medicine	(M. Hosaka)
Kanagawa Prefectural Ashigara-Kami Hospital	(M. Nakahashi)
Kanagawa Prefectural Cancer Center Hospital	(I. Kondo)
National Atami Hospital	(T. Ida)
Yokosuka Hokubu Kyosai Hospital	(A. Kodaira)
Chigasaki Municipal Hospital	(H. Takeda)
Fujisawa Municipal Hospital	(S. Hirokawa)
Yamato Municipal Hospital	(H. Kumagai)
Yokosuka Kyosai Hospital	(Y. Satomi)
Yokohama Municipal Hospital	(S. Fukushima)
Yokohama Senin Hoken Hospital	(K. Sasaki)
Yokohama Minami Kyosai Hospital	(H. Fukuoka)
Odawara Municipal Hospital	(S. Yoshimura)
Kawasaki Municipal Ida Hospital	(H. Shiozaki)
National Yokosuka Hospital	(T. Furuhashi)
St. Luke's International Hospital	(S. Okamoto)

Table 2. Comparison of age, PS^{a)}, EOD^{b)}, NAN^{c)}, Gleason's score and composition of WHO histologic patterns^{d)} (%) of eligible cases for study between two treatment groups (Mean ± SD)

	Group A (estrogen alone)	Group B (combined estrogen and UFT®)	p-value
Age	71.9 ± 10.6	72.0 ± 7.8	0.4931
PS	2.1 ± 1.5	1.3 ± 1.2	0.0467
EOD	2.0 ± 0.8	1.8 ± 0.8	0.2484
NAN	2.6 ± 0.5	2.9 ± 0.3	0.0125
Gleason's score (SUM)	9.1 ± 0.9	8.8 ± 0.8	0.1946
LSG	0.9 ± 3.5	1.4 ± 3.3	0.3379
MIC	12.3 ± 18.7	17.0 ± 26.8	0.2781
FUS	14.3 ± 13.6	15.1 ± 14.1	0.4352
CRB	8.8 ± 9.8	9.3 ± 11.2	0.4488
MED	24.6 ± 28.5	15.1 ± 21.0	0.1356
CC	43.5 ± 29.7	51.6 ± 25.5	0.2005
MED+CC	67.3 ± 20.6	66.6 ± 15.9	0.4589
Number of cases	18	16	

a) PS: Performance status (graded 1 to 4). b) EOD: Extent of disease (by Soloway's score, graded 1 to 4). c) NAN: Nuclear anaplasia. d) Percent composition of each histologic pattern. LSG: large and small simple glands, MIC: micro-glands, FUS: fused glands, CRB: cribriform, MED: medullary/solid, CC: column and cord/trabecular growth

群44.7%、5年ではA群39.8%、B群23.8%であった。両者とも有意差を認めなかった (Fig. 1)。老衰、その他の非癌死例は、A群で3例、B群で2例であり、薬剤投与によると思われる例はなく、比較的少数であるので、以後は非癌死亡率のみを示すことにする。

同じ低分化型といっても、腺管構築によって分けて見ると (WHO分類)、われわれがホルモン不応の要

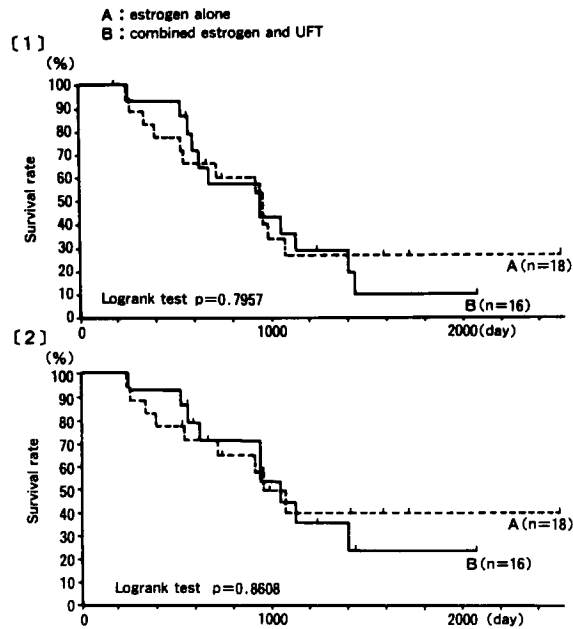


Fig. 1. Survival rate according to treatment procedures. Group A (estrogen alone) and group B (combined estrogen and UFT®). All causes of death [1] and cancer specific death [2]

素として特に重視している medullary/solid (MED) と column and cord/trabecular (CC) の含有率は30~100%とかなりのばらつきが見られる。また, stage D₂においても, 1988年に Soloway らが述べたごとく, EOD によって生存率に差が見られる。さらに, 臨床的には腫瘍マーカーの正常化した群と, 一旦下降するが正常値まで下がらず再び上昇した群では, 予後に有意の差が認められた (Fig. 2)。そこで, これらの事項につきそれぞれ治療法による差があるか否か検討した。

2. “MED+CC” 含有率別治療法別非癌死亡率

種々の段階で検討してみたところ, 70%で区切った場合が最もはっきりした差が認められた (Fig. 3)。

30~69%の群の生存率は, 1年がA群100%, B群90%, 3年ではA群40%, B群31.5%で, UFT®併用群の方がやや悪かったが, 有意差は認められなかつ

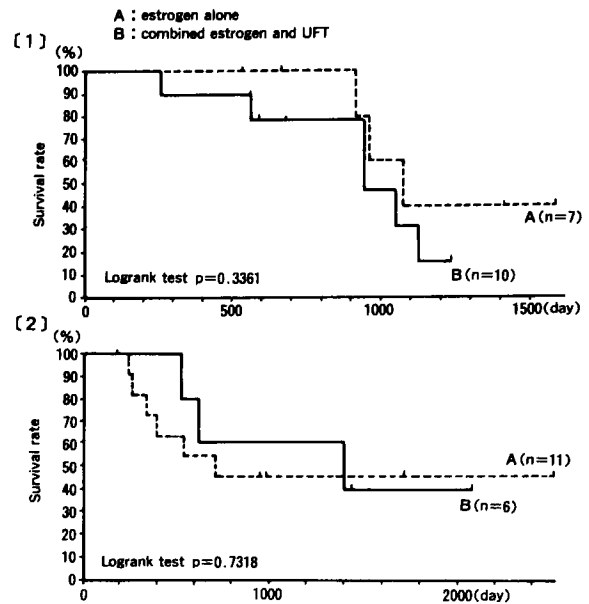


Fig. 3. Survival rate (Cancer specific death) according to treatment procedures classified by % rank of “MED+CC” histological composition. [1] “MED+CC” < 70%, [2] “MED+CC” > 69%

た。

70~100%の群では, 1年がA群72.7%, B群100%, 2年でA群45.5%, B群60%, 3年ではA群45.5%, B群60%とUFT®併用群の方が良かったが, 4年目ではA群45.5%に対してB群は40%とやや悪くなっている。しかし, 有意差は認められなかった。

3. EOD score 別治療法別非癌死亡率 (Fig. 4)

EOD 1群では, 1年が両群とも100%, 2年目からA群は62.5%で5年目まで同じであるが, B群は, 2年目は100%であったが, 3年目には60%とA群よりも低くなった。

EOD 2群では, 1年がA群83.3%, B群100%, 2年ではA群66.7%, B群41.7%とB群の方がやや悪くなったが, 3年目ではA群は生存者がなくなったのに対し, B群は20.8%で生存期間の延長が見られた。

EOD 3群では, 2年目までは両群とも66.7%でB群はその後そのままの生存率であるが, A群は3年

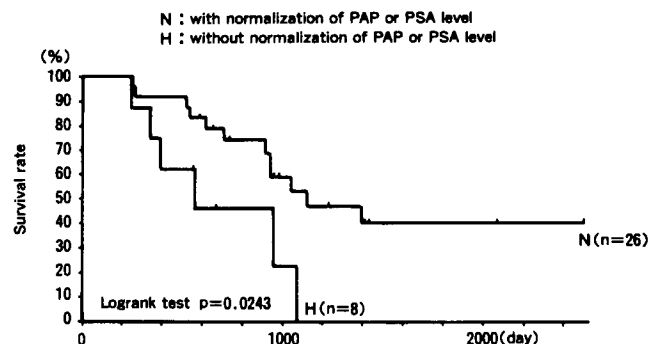


Fig. 2. Survival rate (Cancer specific death) with or without normalization of serum PAP or PSA levels after treatment.

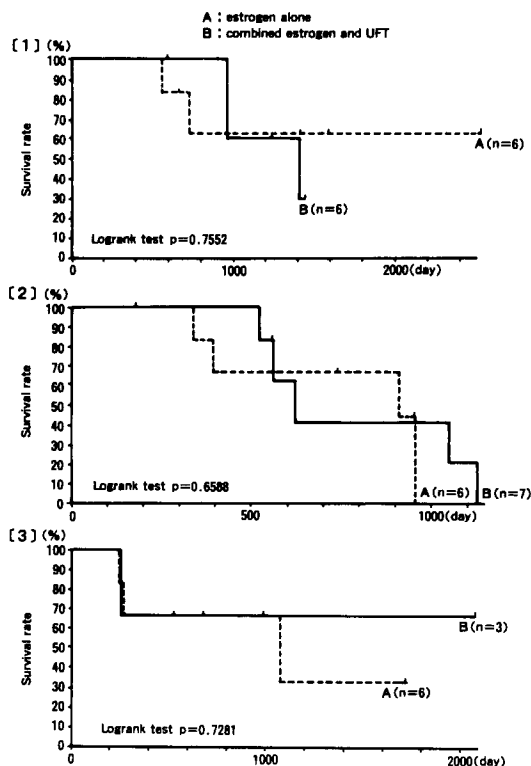


Fig. 4. Survival rate (Cancer specific death) according to treatment procedures classified by EOD score. [1] EOD=1, [2] EOD=2, [3] EOD=3

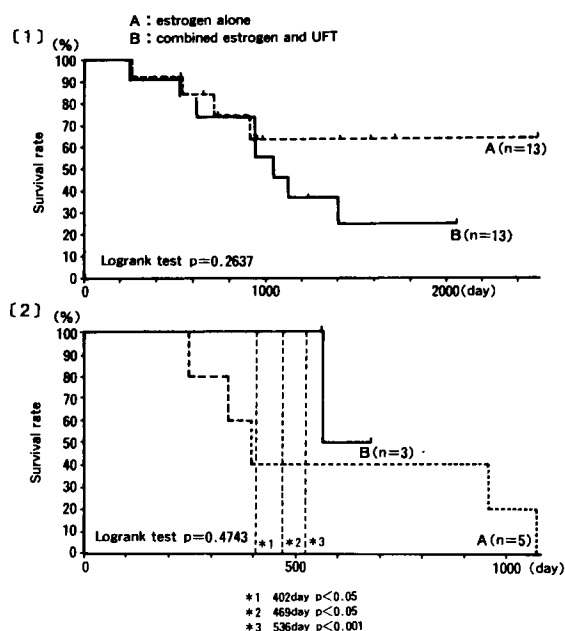


Fig. 5. Survival rate (Cancer specific death) according to treatment procedures with normalization of serum PAP or PSA levels. [1] with normalization, [2] without normalization

目で33.3%であった。

4. 腫瘍マーカー正常化群と非正常化群における治療法別非癌死亡率 (Fig. 5)

腫瘍マーカーが正常化した群と正常値まで下降しな

かった群の間の背景因子および病理組織所見は、EODを除いて他はまったく差を認めなかった。EOD scoreは、A群では1~3 (1.8 ± 0.8), B群では1がなく、 2.4 ± 0.5 で $p=0.00113$ と有意であった。

腫瘍マーカーが正常値まで下降したものは26例あり、その非癌死亡率は、1年がA群92.3%, B群91.7%, 2年がA群74.6%, B群74.1%と2年目までは両群間でほとんど変わらないが、3年目はA群63.9%に対して、B群は46.3%, 5年目はA群は63.9%と変わらず、他方B群は24.7%と有意差はないがUFT®併用群の方が成績が悪かった。

腫瘍マーカーが正常値まで下降しなかったものは8例で、その非癌死亡率は、1年がA群60%, B群100%, 2年ではA群40%に対してB群は564日目より50%を示したが、未だ2年には達していない。このグループで初めてUFT®併用群の方が成績が良かったが、logrank検定では有意差は認められなかった。しかし、402, 469および536日の時点での生存率の差は、前2者が $p<0.05$, 後者が $p<0.01$ と有意であった。

考 察

前立腺癌の内分泌療法の成績は、当然 stage により異なるが、それ以上に grade が影響する⁴⁾。そして、この grade に関して、われわれは従来より規約分類ではなく、Harada らの腺管構築に基づく WHO 分類を採用して前立腺癌の臨床に使用してきた。共同研究者の一人である藤井は⁵⁾ 5α -dihydrotestosterone (DHT) への転換率を測定し、WHO 分類との関連を検討している。その結果、large and small glands (LSG) と cribriform (CRB) は DHT への転換率が高く、内分泌療法の効果が期待できると述べている。他方、medullary (solid) (MED) と column and cord (CC) の要素は DHT への転換率が低く、これは androgen 依存性が極度に低下していることを示し、内分泌療法の効果がないことを示唆している。このことは、再燃癌ならびに剖検時の前立腺癌組織ではこれらの要素が主体をなすことと一致している。換言すれば、MED および CC は低ホルモン環境下で増殖する要素である。これらの要素が遺伝子不安定性により多段階の mutation により LSG や CRB から変化してくるものか、あるいは、選択的増殖が増えてくるのか、今のところ前者の説が有力のようであるが、臨床的にはホルモン依存性の要素と抵抗性の要素という別の癌が混在していると考えられる。また、癌細胞の増殖能の指標として thymidine の analogue である bromodeoxy-uridine (BrdU) を用い、前立腺癌の DNA 合成期 (S期) 細胞分画を BrdU 標識率によって求めた結果、MED および CC の S-phase fraction は、LSG や CRB に比し有意に高かったという⁶⁾。さ

らにわれわれの病院の症例178例の観察で、これらのホルモンに効果がないと思われる“MED+CC”の含有率が、20~25%物上では再燃出現までの期間と逆相関することが判ってきた。そこで、これらのホルモンに不応の要素に対して抗癌剤を併用することで、生存期間の延長、および QOL の改善を図ろうというのか、本研究の目的である。

使用した薬剤としては、1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil と uracil の配合剤で、5-FU の不活性化を uracil により阻害し、腫瘍内 5-FU 濃度を高めるといわれている UFT[®] を選んだ。その理由は、単独投与による phase II Study^{7,8)} で、奏効率はそれほど高くないが、それぞれ1例づつ(中分化型、未分化型) CR 例がえられていること、経口投与が可能で副作用が比較的に少ないこと、および保険適応薬であることからである。副作用としては、消化器障害が主で、そのため薬剤投与続行不可能であった症例は数例認められ、これらは不適確例とした。その他には骨髄抑制等の副作用は認められなかった。

文献上、prospective randomized study としては、Murphy ら⁹⁾、Tveter ら¹⁰⁾がある。前者は、新しく診断された metastatic prostate cancer を diethylstilbestrol (DES) or castration, DES+cyclophosphamide (静注)、および cyclophosphamide (静注)+Estracyt[®] を投与する3群に分けて観察し、抗癌剤を投与したほうが、ホルモン単独より生存率が良く、また特に最初に疼痛のあった患者の除痛効果が著明であったと述べている。後者は hormone-resistant metastatic prostate cancer を、estramustine phosphate 単独、epirubicin (静注)+medroxy-progesterone (MPA)、および epirubicin (静注)+placebo を投与する3群に分けて観察し、2番目の epirubicin と MPA の併用群が最も長く寛解期間をえたと報告している。前者は細胞分化度の記載がないので、種々の因子が影響していると思われる、抗癌剤の効果というには疑問が残るが、後者はホルモン抵抗性ということから低分化型癌と考えられ、この結果は抗癌剤の効果といって良いと思われる。

本邦では、前川ら¹¹⁾が内分泌療法(酢酸クロルマジノン)と UFT[®] を併用した内分泌化学療法を比較した randomized study を報告している。症例は stage C, D で、抗腫瘍効果および臨床効果には有意差は認められなかったが、非再燃率、生存率では抗癌剤併用群の方が有意に優れていたという。しかし、この報告も細胞分化度については言及していない。松島ら¹²⁾は、UFT[®] と cyclophosphamide (Endoxan[®]) を併用して内分泌単独療法との比較を、治療開始後1年以内に再度組織を採取し検討している。彼らは治療後の組織像の変化から、初期治療として化学療法を加えることが、特に分化度の低い癌に効果的であるとしている。

る。

われわれの成績は、全体としては両治療法に差は認められなかった。しかし、低分化型癌といっても、その内容は“MED+CC”含有率でみると30~100%のものが含まれており、それを種々の段階で区切って検討した結果、70%というところが予後の点からも、症例数から考えても適当と思われた。70%以上の症例では、3年目まで UFT[®] 併用群の方が良い成績であったが、有意差は認められなかった。stage D₂ に関しても、1988年 Soloway ら²⁾によって EOD が提唱されて以来、重要な予後決定因子として使われるようになっており、最近では、井上ら¹³⁾の報告が見られる。本研究の登録症例とは別のわれわれの224例の検討でも、EOD1 と EOD2 以上の症例の間には予後に有意差が認められ、EOD1 は stage C, D₁ の予後と略一致するという結果がえられている。本研究が始まったのは1986年であり、当時のプロトコルでは EOD の考えは入っていなかった。そこで、EOD 別にそれぞれ検討してみると、EOD3 の症例では UFT[®] 併用群の方がやや良い成績がえられたが、有意差は認められなかった。また、治療により多くの症例は一旦はマーカーが正常化するものであるが、中には正常値まで下がらず再び上昇するというものがあり、正常化したものの予後との間に有意の差が認められた。この両者間の背景因子および病理組織所見を Table 2 と同じ項目で比較したが、違いは EOD がおもな原因と考えられた。しかし、骨転移の組織像は不明で、必ずしも原発巣のそれと一致するとはかぎらず、前述の EOD 別のものとは異なると思われ、臨床上の現象として検討を試みた。結果は、非正常化症例では UFT[®] 併用群の方が良い成績を示した。有意差は認められなかったが、これは症例数の少ないことが一因と思われる。

一つの抗癌剤の効果を見たい場合、それが単独で投与されたならば腫瘍に対する近接効果を見ることも意味があるが、今回のような内分泌化学療法、すなわち、かなりの寛解効果が期待できるホルモン療法に抗癌剤 UFT[®] を併用し、ホルモン抵抗性の要素に対してその効果を見ようとするのはかなり難しい。今回は、低分化型で stage D₂ の前立腺癌と対象を限定したが、これでは不十分で、より細かな規定が必要である。そして、症例数をもっと増やせば、違った結果がえられるかも知れない。

結 語

低分化型、stage D₂ 前立腺癌34例において、estrogen 剤単独投与群と estrogen 剤+UFT[®] 投与群の生存率・非癌死率の比較検討を行った。全体としては差が無く、また、病理組織の WHO 分類、骨転移の程度および腫瘍マーカーの正常化の有無という3つ

の項目に分けて検討した結果、有意差はえられなかったが、ホルモン不応性要素の多いもの程、UFT®を併用した方の成績が良い傾向を示した。

前立腺癌患者の多くが高齢者であり、良好な QOLを保つためには、副作用が少なく投与方法の簡便な経口剤である UFT®を、一定の条件の下に併用すること、今後も続けていく価値があると思われる。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌取り扱い規約, 金原出版, 第2版, 東京, 1992
- 2) Harada M, Mostofi FK, Bayar DP, et al.: Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate. *Cancer Treat Rep* **61**: 223-225, 1977
- 3) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 4) 近藤猪一郎, 三浦 猛, 志村英俊, ほか: 前立腺癌152例の臨床のおよび病理組織学的検討. *泌尿紀要* **38**: 671-676, 1992
- 5) 藤井 浩: 前立腺癌の組織学的, 内分泌学的研究. *日泌尿会誌* **72**: 1413-1428, 1981
- 6) Nemoto R, Hattori K, Uchida K, et al.: S-phase fraction of human prostate adenocarcinoma studied with *in vivo* bromodeoxyuridine labeling. *Cancer* **66**: 509-514, 1990
- 7) 志田圭三, 山中英壽, 伊藤善一, ほか: 泌尿器悪性腫瘍に対する UFT®の Phase II Study. *癌と化療* **11**: 1307-1313, 1984
- 8) 内藤克輔, 久住治男, 三崎俊光, ほか: 前立腺癌に対する UFT®の Phase II Study. *癌と化療* **12**: 1440-1444, 1985
- 9) Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al.: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* **51**: 1264-1272, 1983
- 10) Tveter KJ, Hagen S, Holme I, et al.: A randomized study on hormone-resistant prostatic cancer: estramustine phosphate versus low dose epirubicin with or without medroxyprogesterone acetate. *Scand J Urol Nephrol* **24**: 243-247, 1990
- 11) 前川たかし, 柏原 昇, 辻田正昭, ほか: 前立腺癌に対する内分泌化学療法の検討. *泌尿紀要* **40**: 555-561, 1994
- 12) 松島 常, 藤田公生, 植木哲雄, ほか: 前立腺癌に対する内分泌化学療法の組織学的治療効果に関する検討. *日泌尿会誌* **82**: 1473-1479, 1991
- 13) 井上善雄, 入口弘英, 小島圭二, 転移性前立腺癌 (stage D₂) における予後因子の検討. *西日泌尿* **57**: 56-60, 1995

(Received on September 21, 1995)
(Accepted on November 21, 1995)