

前立腺癌に対する内分泌化学療法 of 検討

大阪市立大学医学部泌尿器科腫瘍研究会 (主任 : 岸本武利教授)

前川たかし, 柏原 昇, 辻田 正昭, 森川 洋二, 早原 信行
西島 高明, 江崎 和芳, 千住 将明, 入谷 純光, 山口武津雄
川村 正喜, 田中 寛, 安本 亮二

ENDOCRINE CHEMOTHERAPY FOR PROSTATIC CANCER

Takashi Maekawa, Noboru Kashiara, Masaaki Tsujita,
Yoji Morikawa, Nobuyuki Hayahara, Takaaki Nishijima,
Kazuyoshi Ezaki, Masaaki Senju, Mitsuaki Iritani,
Mutuo Yamaguchi, Masaki Kawamura, Hiroshi Tanaka
and Ryoji Yasumoto

From the Tumor Research Group, Department of Urology, Osaka City University Medical School

We carried out a randomized joint study on endocrine therapy and endocrine chemotherapy for prostatic cancer at our department and 17 affiliated institutions. Of 80 patients entered, 39 patients were treated with chlormadinone acetate alone (group A) and 41 patients were treated with chlormadinone acetate in combination with UFT (group B). After excluding 10 inappropriate patients, Stage C was observed in 14 patients in group A and 13 in group B, and stage D in 20 patients in group A and 23 in group B.

Side effects were observed in 8.8% (3/34) in group A and 22.2% (8/30) in group B without a significant difference.

The anti-tumor effects (response rate) and clinical effects with respect to each item did not significantly differ between the two groups.

The non-recurrence rate and survival rate were significantly higher in group B than in group A.

These findings suggest the usefulness of endocrine chemotherapy using UFT.

(Acta Urol. Jpn. 40 : 555-561, 1994)

Key words: Prostatic cancer, Recurrence rate, UFT

緒 言

前立腺癌の治療には1944年の Huggins の報告以来, 内分泌療法が主として用いられてきた。前立腺癌に対する内分泌療法は比較的高い奏効率がえられ, 生存率の向上に寄与している。しかし, 多くの症例が数年で内分泌療法抵抗性となり再燃をきたす。

一方, 前立腺癌は抗癌化学療法剤にもある程度の効果が認められることから, 初回治療から内分泌療法に抗癌化学療法剤を併用する内分泌化学療法の試みがなされている。しかし, 現在まで内分泌化学療法の意義について客観的な評価がされた報告は数少ない。

また, 前立腺癌は高齢者に多く発症することから, 併用する抗癌化学療法剤の副作用も無視しない問題

である。

今回, われわれは経口投与可能な抗癌剤 UFT を取り上げ, 内分泌療法と併用した内分泌化学療法を内分泌単独療法と比較した Randomized study を施行したので報告する。

対象および方法

対象は大阪市立大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連17施設を受診した前立腺癌患者であり, 以下の条件を満たすものとした。すなわち, ①病理組織学的に前立腺癌と確認された症例, ②臨床病期分類にて病期CまたはDと判定された症例, ③初回治療例, ④performance status が0~3の症例, ⑤肝機能, 腎機能, 骨髓機能に高度の障害のない症例, ⑥重篤な

合併症のない症例, ⑦重複癌のない症例を対象症例とした。

対象条件に合致する症例を病期C, 病期Dに分け, それぞれ封筒法により内分泌療法単独群または内分泌化学療法群に均等割付を行った。原則として除精巣術後, 早期に内分泌療法単独群 (A群) では酢酸クロルマジノン 100mg/day, 内分泌化学療法群 (B群) では酢酸クロルマジノン 100mg/day および UFT 300 mg/day の内服治療を開始した。いずれの群でも前立腺癌再燃後も可及的に継続投与することとした。

抗腫瘍効果については, 前立腺癌に対する薬物療法の効果判定基準(1986年版)を用いて奏効率の判定を行った。また, 排尿障害および腫瘍由来する疼痛の面からの自覚症状の改善効果についても検討を行った。

再燃については①画像診断における新病変の出現, ②PAP の50%以上の上昇, ③骨転移由来する疼痛の増悪のいずれかをもって判定の基準とした。

背景因子および奏効率の各項目の推計学的検討は χ^2 -検定を用いた。非再燃率および生存率の推計学的検討には Generalized Wilcoxon test を用いた。

副作用の評価は自覚症状として食欲不振, 悪心・嘔吐, 全身倦怠感等を検討項目とした。また, 臨床検査値異常としては白血球数 3,000/mm³ 未満, 血小板数 7万/mm³ 未満, GOT 101U 以上, GPT 101U 以上を異常値 (日本癌治療学会副作用判定基準の grade 2 以上) とした。

結 果

1. 症例の内訳 (Table 1)

集積症例数は80例でA群 (酢酸クロルマジノン単独投与) 39例, B群 (酢酸クロルマジノン+UFT) 41例であった。不適格例はA群5例, B群5例の計10例で不適格率は12.5%であった。不適格例の内訳は封筒法違反が4例, 非新鮮例が4例, performance status (PS) が4の症例が1例, 高度の肝障害が1例であった。適格例は病期CではA群14例, B群13例, 病期DではA群20例, B群23例であった。

2. 患者の背景因子

予後に関係すると考えられる背景因子すなわち年齢, 組織型, T因子, N因子, M因子, PS, 除精巣術の有無について χ^2 -検定を用いて検討した。

年齢においてはB群でA群より高齢者が多かったが, 有意差は認められなかった。他の検討項目においても両群間に有意差は認めなかった。

また, すべての対象症例に除精巣術を施行することができず, 約半数の症例では酢酸クロルマジノン単独

Table 1. 症例の内訳

項 目	A 群 (酢酸クロル マジノン)	B 群 (酢酸クロルマジ ノン+UFT 群)	合 計
集積症例数	39例	41例	80例
不 適 格 例	5例	5例	10例
適 格 例	34例	36例	70例
内 病期 C	14例	13例	27例
内 病期 D	20例	23例	43例
不適格率12.5%			

投与のみの内分泌療法となった。内分泌療法の質を一定にできなかった点に問題を残したものの, 両群間に除精巣術併用の有無における有意差は認めなかった。

3. 服薬状況

1) 薬剤投与量

両群間の平均薬剤投与量 (平均 $\pm$ SD) について t-検定を用いて検討を行った。

酢酸クロルマジノンの平均投与量はA群において病期Cが 58.9 ± 40.7 g, 病期Dが 36.5 ± 27.5 g, 両病期合計の平均が 45.7 ± 34.8 g で, B群において病期Cが 55.5 ± 31.6 g, 病期Dが 51.2 ± 31.7 g 両病期合計の平均が 53.5 ± 32.4 g であり両群間に有意差は認められなかった。

また, UFT (B群) の平均投与量は病期Cが 155.0 ± 93.0 g, 病期Dが 160.5 ± 96.3 g, 合計が 158.5 ± 93.8 g であった。

2) 観察期間

平均観察期間はA群において病期Cが 872 ± 536 日, 病期Dが 538 ± 357 日, 両病期合計の平均が 675 ± 463 日で, B群において病期Cが 793 ± 407 日, 病期Dが 850 ± 316 日, 両病期合計の平均が 821 ± 347 日であった。

3) 服薬率 (観察期間中の薬剤投与量)

酢酸クロルマジノンの服薬率はA群において病期Cが67.5%, 病期Dが67.8%, 両病期合計の平均が67.7%で, B群において病期Cが70.0%, 病期Dが60.2%, 両病期合計の平均が65.2%であった。また, UFTの服薬率 (B群) は病期Cが65.1%, 病期Dが62.7%, 両病期合計の平均が64.2%であった。

可及的に投与を継続することになっていたが, 副作用, 症状の悪化等により観察期間に比べ服薬状況が悪くなったものと考えられた。

4. 副作用

副作用発現率はA群が8.8% (3/34), B群が22.2% (8/36) とB群に多くの副作用が認められたが, 有意差はなかった。

Table 2. 抗腫瘍効果 (奏効率)

項 目	総 合 評 価							原 発 巣 評 価							P A P 評 価						
	CR	PR	NC	PD	判定 不能	奏 効 率	χ^2 - 検定	CR	PR	NC	PD	判定 不能	奏 効 率	χ^2 - 検定	CR	PR	NC	PD	判定 不能	奏 効 率	χ^2 - 検定
病期 C	A 群	14	5	5	2	2	41.7	NS													
	B 群	13	4	7	2	36.4	$p=0.30$		2	7	2	3	18.1	$p=0.23$	4	4		6	50.0	NS	$p=0.96$
病期 D	A 群	20	1	4	9	4	27.8	NS													
	B 群	23	1	9	8	1	4	52.6	$p=0.29$	1	2	13	7	18.7	$p=0.25$	12	2	1	8	93.3	$p=0.10$
合 計	A 群	34	1	9	14	6	4	33.3	NS												
	B 群	36	1	13	15	1	6	46.7	$p=0.23$	1	5	21	9	22.2	$p=0.12$	15	2	5	14	77.3	$p=0.21$

項 目	骨 転 移 評 価							軟 部 転 移 評 価						
	CR	PR	NC	PD	判定 不能	奏 効 率	χ^2 - 検定	CR	PR	NC	PD	判定 不能	奏 効 率	χ^2 - 検定
病期 C	A 群	20		12	1	7	0.0	NS						
	B 群	23	1	2	10	1	9	21.4	$p=0.37$	1	1	21	50.0	$p=0.39$

*検定は判定不能を除いた

Table 3. 臨 床 効 果

項 目		排 尿 困 難						骨 転 移 の 疼 痛					
		改善	不変	悪化	判定 不能	奏 効 率	χ^2 - 検定	改善	不変	悪化	判定 不能	奏 効 率	χ^2 - 検定
病期 C	A 群	14	4	6	1	3	28.6	NS				—	—
	B 群	13	7	4		2	53.8	0.33				—	
病期 D	A 群	20	10	3		7	50.0	NS	6	1		13	85.7
	B 群	23	10	2	2	9	43.5	0.34	3	1	3	16	42.9
合	A 群	34	14	9	1	10	41.2	NS	6	1		13	85.7
計	B 群	36	17	6	2	11	47.2	0.55	3	1	3	16	42.9

*検定は判定不能を除いた

B群においては, UFT 投与による食欲不振, 悪心・嘔吐等の消化器系の副作用が多く認められたがその発現率は低く, 長期投与による影響は少ないものと考えられた。

5. 抗腫瘍効果 (奏効率: Table 2)

原発巣評価, PAP 評価, 骨転移評価, 軟部転移評価についても B群の奏効率が優れていたが, 有意差は認められなかった。

総合評価において PR 以上がえられた症例は A群で 30例中 10例 (33.3%), B群で 30例中 14例 (46.7%) と B群の奏効率が優れていたが有意差はなかった。病期 C, 病期 D においても同様の結果であった。

なお, 効果判定の時期は投与開始 12 週後に行った。

6. 臨床効果 (Table 3)

排尿困難および骨転移の疼痛に関する臨床効果についても検討を行ったが, 両群間に有意差は認められなかった。

7 非再燃率並びに生存率

1) 非再燃率並びに生存率 (Fig. 1)

A群と B群の 4 年非再燃率は 41.1%, 61.9%, 4 年生存率は 47.1%, 54.7% でありともに B群が優れており, 非再燃率においては B群が A群より有意差 ($p=0.0462$) をもって優れていた。

2) 病期別 (Fig. 2)

非再燃率は A群と B群でそれぞれ病期 C で 54.2%, 70.3%, 病期 D で 30.9%, 57.6%, と B群の非再燃率

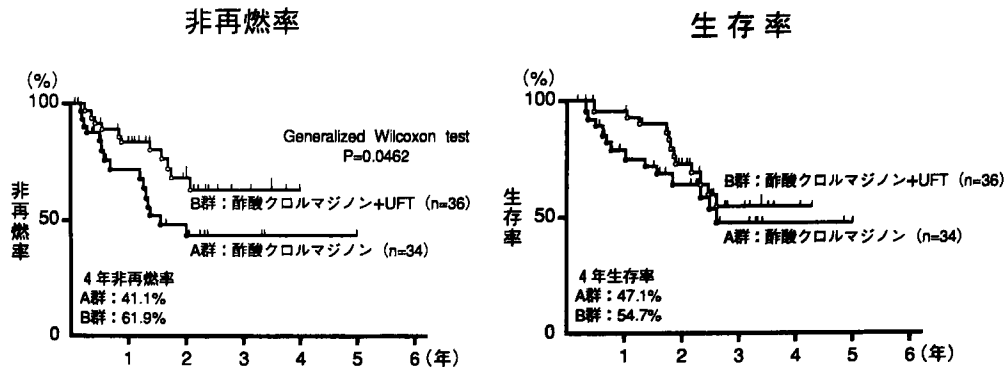


Fig. 1. 非再燃率並びに生存率

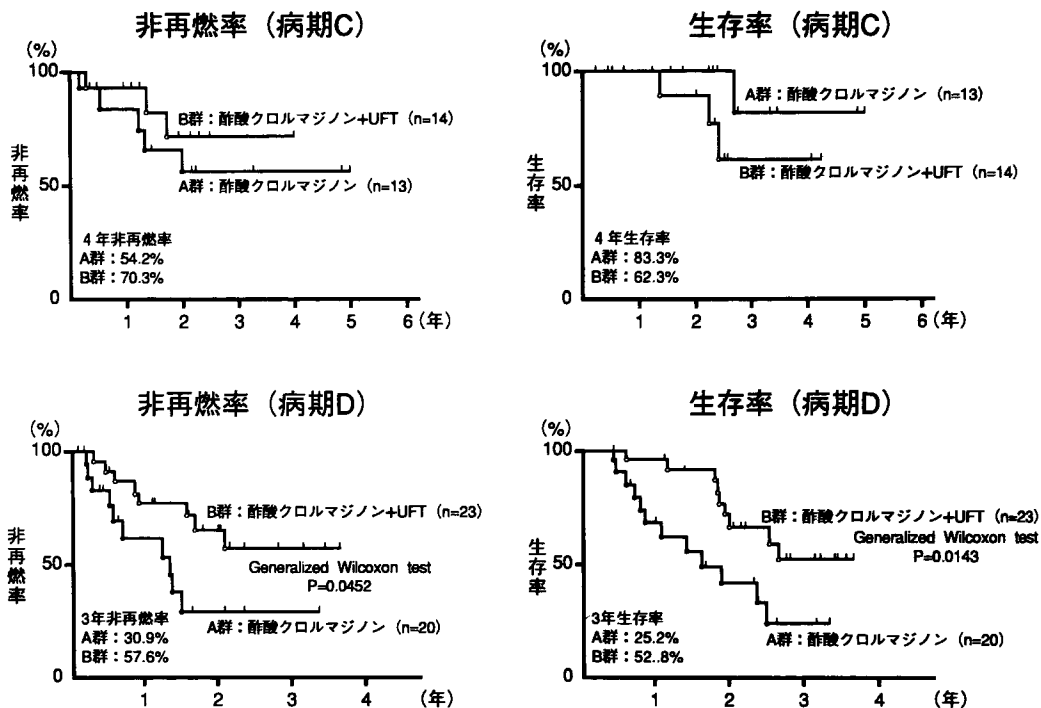


Fig. 2. 病期別非再燃率並びに生存率

が優れており、病期Dにおいては有意差 ($p=0.0452$) が認められた。

また、生存率はA群とB群でそれぞれ病期Cで83.3%、62.3%、病期Dで25.2%、52.8%と病期CではA群が、病期DではB群の生存率が優れており、病期DにおいてはB群が有意差 ($p=0.0143$) をもって優れた結果であった。

3) 除精巣術の有無別 (Fig. 3)

非再燃率はA群とB群でそれぞれ除精巣術ありで

50.0%、70.8%、除精巣術なしで30.9%、49.4%とB群の非再燃率が優れていたが、有意差は認められなかった。

また、生存率はA群とB群でそれぞれ除精巣術ありで54.5%、65.8%、除精巣術なしで30.9%、49.4%とB群の生存率が優れていたが、有意差は認められなかった。

なお、非再燃率ならびに生存率の起点は治療開始日とした。

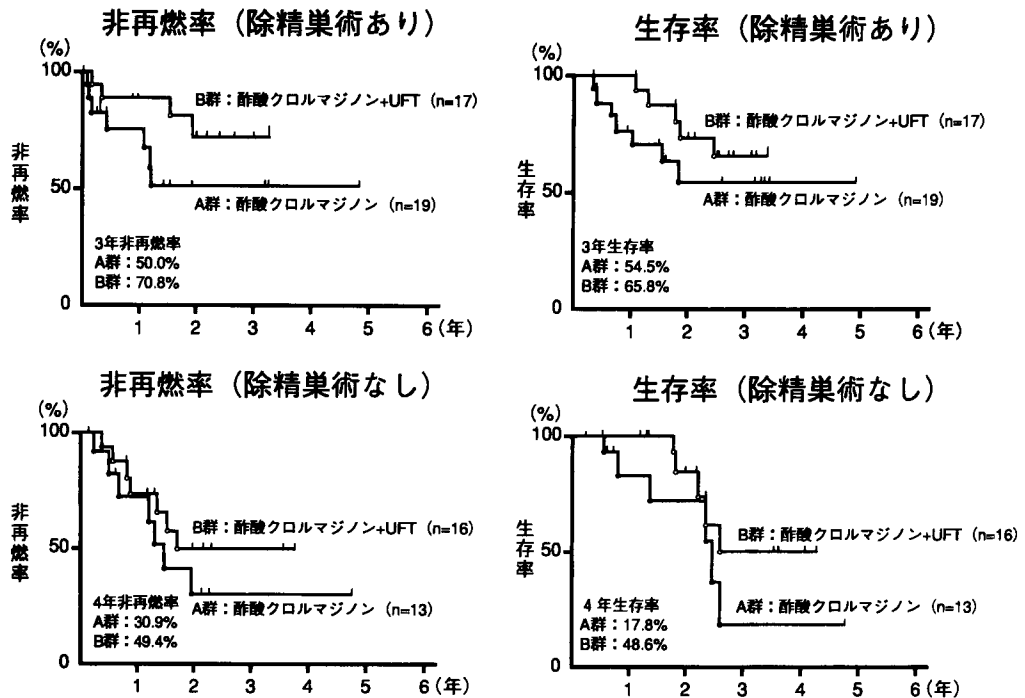


Fig. 3. 除精巣術の有無別非再燃率並びに生存率

考 察

Huggins による ホルモン療法 の提唱以来¹⁾, 前立腺癌に対する治療の主体は除精巣術やエストロゲン剤の投与という古典的内分泌療法が用いられ成果をあげてきた^{2,3)}. しかし, これらの内分泌療法に対して抵抗性となった腫瘍に対しては有効な治療法はないのが現状である. 近年の内分泌療法としてはアンチアンドロゲン剤や LH-RH アナログ剤^{4,5)}あるいはエストラジオールとナイトロジェンマスタードの合剤等を用いた新しいホルモン療法が登場してきた⁶⁾. さらに異なった作用機序を持った内分泌療法を組み合わせ total androgen ablation を理念とした治療法も試みられてきた⁷⁾. しかし, いずれも治療成績においては古典的な治療法以上の優れた治療成績は認められていない. これらのことは内分泌療法単独では前立腺癌の治療成績をさらに向上させるには限界があることを示していると思われる.

内分泌療法不応になる機序が種々提案されている. その一つに治療開始時にすでに存在していた内分泌療法抵抗性の腫瘍細胞群が増殖し, 顕在化することが考えられている. 化学療法併用の意義はこれら内分泌療法抵抗性の腫瘍細胞数が少ない初期に抗癌化学療

法剤を使用することにある. この目的で初回治療から内分泌療法に抗癌化学療法を併用する内分泌化学療法の試みがなされてきた⁶⁻¹²⁾. しかし, 現在まで内分泌化学療法を行うことは有用であるとする報告がある一方, 内分泌化学療法は内分泌療法単独と比較して奏効率, 非再燃率および生存率に推計学的な有意差がなく副作用の発現率が高いことからその有用性を否定する報告もあり一定した評価がえられていない.

前立腺癌に対する内分泌化学療法において検討すべき課題としては, 使用する抗癌剤の種類, 治療期間, 内分泌療法と抗癌化学療法剤の併用のタイミング, あるいはどのような内分泌療法と抗癌化学療法剤を併用するかという問題などとともに, 対象患者が高齢者であり副作用, すなわち抗癌化学療法剤の強度についての問題も重要である. これらの問題に明確に答える適切な臨床試験の実施が必要である.

今回われわれが実施した臨床試験においては抗癌化学療法剤としてフッ化ピリミジン系抗癌剤の UFT を用いた. この薬剤は tegafur に uracil を配合することにより正常組織に比べて腫瘍内 5-Fu 濃度を特異的に高め, 選択的抗腫瘍効果を発揮する Biochemical Modulation の理論で開発され, 経口にて長期投与が可能な薬剤である. 消化器系副作用, 骨髄

抑制等は少ないと報告され、高齢者が対象となる前立腺癌の治療に適した薬剤であると考えられる¹³⁻¹⁶⁾。また、内分泌療法剤としては抗アンドロゲン作用を有し、汎用されている酢酸クロルマジノンを用いた、そして酢酸クロルマジノン単独の内分泌療法と酢酸クロルマジノンと UFT を用いた内分泌化学療法について Randomized study を行った。

本研究においてはより強いアンドロゲン depletion を期待するため患者に除精巣術を勧めた。しかし、一部の患者における除精巣術拒否のため内分泌療法の質を一定化しえなかった。

UFT を用いた内分泌化学療法の成績は抗腫瘍一次効果の点では内分泌療法との間に推計学的に有意差は認めなかった。しかし、非再燃率および生存率において両群間に有意差が認められた。奏効率においては症例数の少なさのため有意差は認められなかったが、それでもなお非再燃率および生存率で良好な結果をえたのは UFT による良好な制癌効果を示しているものとする。従来の前立腺癌に対する抗癌化学療法は抗癌化学療法剤を強化することにより制癌効果を高めているが、本試験のごとく dormant cell の存在を念頭においた抗癌化学療法の長期継続という観点にも今後の検討の方向性があるものと思われた。

この奏効率と非再燃率ならびに生存率との discrepancy は奏効率判定基準の問題であるかもしれない。すなわち、今回は PAP を腫瘍マーカーとした判定基準で検討したが、先般改訂された PSA による判定基準または NPCP の判定基準ではどうか等の問題は残る。奏効率と治療に対する非感受性細胞群の顕在化に由来する再燃率あるいは生存率は本来必ずしも相関するものではないのかもしれない。これらは今後の検討課題としておきたい。

また、両治療群を除精巣術施行群と非施行群に分け検討したが有意差はなかった。しかし、除精巣術施行群が両治療群とも生存率、非再燃率においてよい傾向を示した。このことは除精巣術を行うことにより、より強いアンドロゲン depletion が達成されることによるものかもしれない。

今回の検討で経口抗癌化学療法剤 UFT を用いた内分泌化学療法は比較的少ない副作用で有意の制癌効果をえることができた。しかし、治療成績自体はまだ満足できるものではない。今後を期したいと考えている。

結 語

前立腺癌に対する内分泌療法と内分泌化学療法の

Randomized study を実施し以下の結果をえた。

集積された症例数は80例で不適格例10例を除いた70例が適格例となり、その内訳は酢酸クロルマジノン単独投与（A群）34例、酢酸クロルマジノン＋UFT（B群）36例であった。

抗腫瘍効果（奏効率）ならびに臨床効果には各項目とも有意差は認められなかったが、非再燃率ならびに生存率においてはB群がA群より有意差をもって優れていた。

また、副作用はA群が8.8%（3/34）、B群が22.2%（8/30）とB群に多くの副作用が認められたが有意差はなかった。

以上より、UFT を用いた内分泌化学療法は有用性の高い治療法であると考えられた。

文 献

- 1) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
- 2) Byar DP: Treatment of prostatic cancer: studies by the veterans administration cooperative urological research group. *Bull NY Acad Med* 48: 751-766, 1972
- 3) Slack NH, Brady MF and Murphy GP: A reexamination of the stable category for evaluating response in patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 54: 564-574, 1984
- 4) The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 311: 1281-1286, 1984
- 5) Parmar H, Edwards L, Phillips RH, et al: Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 59: 248-254, 1987
- 6) Akaza H, Isurugi K, Oishi Y, et al.: A prospective, randomized controlled study on the treatment of stage C and stage D prostatic cancer with estracyt in combination with other chemotherapeutic agents. *Jpn J Clin Oncol* 18: 343-355, 1988
- 7) Huben RP, Murphy GP and The investigators of the national prostatic cancer project: A comparison of diethylstilbestrol or orchiectomy with buserelin and with methotrexate plus diethylstilbestrol or orchiectomy in newly diagnosed patients with clinical stage D₂ cancer of the prostate. *Cancer* 62: 1881-1887, 1988:
- 8) Murphy GP, Beckly 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
- 9) 沼沢和夫, 久保田洋子, 鈴木 仁, ほか: 進行性前立腺癌新鮮例に対する内分泌化学療法. 日泌尿会誌 80: 39-47, 1989
 - 10) 内藤誠二, 上田豊史, 熊澤浄一, ほか: 臓器転移を有する新鮮前立腺癌に対するホルモン・化学併用療法. 西日泌尿 51: 440-444, 1989
 - 11) Scott WW, Johnson DE, Schmidt JE, et al.: Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma with cyclophosphamide or 5-fluorouracil: Results of first national randomized study. *J Urol* 114: 909-911, 1975
 - 12) Loening SA, Beckley S, Brady MF, et al.: Comparison of estramustine phosphate, methotrexate and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 129: 1001-1006, 1983
 - 13) 香川征, 滝川 浩, 淡河洋一, ほか: スードマウス可移植性前立腺癌 (DU-145) に対する UFT の効果. 癌と化療 13: 3408-3412, 1986
 - 14) 太田和雄: Biochemical Modulation. 医のあゆみ 141: 572-575, 1987
 - 15) 松浦 治: UFT 経口投与による血中および前立腺癌組織内 5-Fu 濃度の検討. 第27回日本癌治療学会総会 385, 1989
 - 16) 志田圭三, 山中英寿, 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: 1307-1314, 1984
 - 17) 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
 - 18) 藤田公生, 村山猛男, 佐山 孝, ほか: 前立腺癌に対する内分泌化学療法. 癌と化療 12: 1840-1843, 1985
 - 19) 坂本修一, 楠山弘之, 沼 秀親, ほか: 内分泌・化学併用療法で肺転移消失のみられた前立腺癌の1例. 泌尿紀要 35: 1069-1073, 1989

(Received on November 22, 1993)
(Accepted on March 22, 1994)

(迅速掲載)