

過去5年間の前立腺癌新来患者の傾向

¹⁾東京大学医学部附属病院泌尿器科 (主任: 河邊香月助教授)²⁾東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 新島端夫教授)森山 信男¹⁾, 赤座 英之²⁾, 杉本 雅幸²⁾, 谷口 淳²⁾原 慎²⁾, 福谷 恵子¹⁾, 北村 唯一¹⁾, 東原 英二²⁾岸 洋一²⁾, 梅田 隆²⁾, 河邊 香月¹⁾, 新島 端夫²⁾FIVE YEARS' TREND OF THE NEW PATIENTS
WITH PROSTATIC CARCINOMANobuo MORIYAMA¹⁾, Hideyuki AKAZA²⁾, Masayuki SUGIMOTO²⁾, Jun TANIGUCHI²⁾,
Makoto HARA²⁾, Keiko FUKUTANI¹⁾, Tadaichi KITAMURA¹⁾, Eiji HIGASHIHARA²⁾,
Hiroichi KISHI²⁾, Takashi UMEDA²⁾, Kazuki KAWABE¹⁾ and Tadao NIJIMA²⁾¹⁾From the Department of Urology, Branch Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo
(Director: Associate Prof. K. Kawabe)²⁾From the Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo
(Director: Prof. T. Nijima)

Seventy-four new cases of prostatic carcinoma treated between 1981 and 1985 were analyzed. The patients were between 40 and 86 years old with a mean age of 72.2 ± 7.7 years. More than 70% of the patients had clinical stage C and D carcinoma. All cases proved histologically to be adenocarcinoma of the prostate. Eighteen patients had well differentiated, 21 moderately differentiated and 35 poorly differentiated adenocarcinoma. Various hormonal treatments were performed as the initial treatment in 88.9% (64/72) of the cases. Among them, 37 cases were treated by estrogen and 22 cases by luteinizing hormone releasing hormone analogues. Fourteen of 64 patients (21.9%) who received hormonal treatment discontinued the therapy within 10.1 ± 9.1 months because of relapse of the disease or no therapeutic response. Salvage therapy following hormonal treatment were chemotherapy (9/14) and radiation therapy (4/14). During the 5-year follow up 12.1% (9/74) of the patients died due to prostatic carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 34: 997~1001, 1988)

Key words: Prostatic carcinoma, Clinical statistics

緒 言

わが国における前立腺癌の頻度は漸増しており欧米のそれに近づきつつある。この理由としては、医療技術の向上などによる平均余命の上昇ならびに食生活の欧米化が一因と思われる。前立腺癌の診断としては前立腺性酸性ホスファターゼの測定や前立腺超音波断層法の進歩などでその早期診断がある程度可能となり、また骨シンチグラムやコンピューター断層法 (CT) の発展で病期分類の精度が増加した。一方、前立腺癌の初回治療法としては除根術やエストロゲン療法、LH-RH アナログ療法、さらには放射線療法、手術療法、化学療法などが病期にあわせて行われている。われわれは前立腺癌の診断と治療における最近の動向

を分析する意図で、厚生省班会議「60-21; 進行病期における化学内分泌療法を主とする集学的治療法の研究」(班長 千葉大学 島崎淳教授) で集計された、最近5年間の前立腺癌新規患者登録のうち、東大医学部泌尿器科学教室の症例の分析検討を行った。

対象および方法

1981年1月1日から1985年12月31日までの5年間に東京大学医学部附属病院泌尿器科 (本院・分院) にて治療された初診前立腺癌患者を対象とした。症例は本院53例、分院21例であり、すべて病理組織学的に確定診断がなされたものである。治療開始前の病期診断は直腸指診、超音波断層法 (主に経直腸的)、骨レントゲン、骨シンチグラム、CT スキャン、血清中酸性ホ

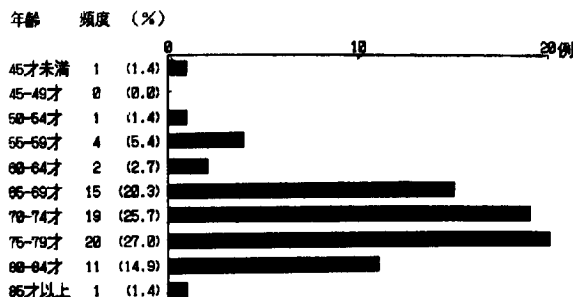


Fig. 1. 初診時年齢

スファターゼ値測定などを含む諸検査法の組合せによって行われ、前立腺癌取り扱い規約¹⁾によって分類された。また病理組織学的分類は同じく前立腺癌取り扱い規約の通りに、高分化型、中分化型、低分化型に分けた。Gleason score の算出は行わなかった。

結 果

1. 年齢

対象症例の初診時年齢は40歳から86歳でその平均は72.2±7.7歳であった。ヒストグラムによると (Fig. 1), 75歳以上で80歳未満が20例 (27.0%) と最も多く、次いで70歳以上75歳未満が19例 (25.7%) であった。

2. 来院時症状

排尿困難がもっとも多く (56例: 75.7%), 頻尿がこれに続いた (39例: 52.7%)。また排尿痛, 肉眼的血尿がそれぞれ15%前後にみられた (Table 1)。

3. 診断法

前立腺癌の確定診断は68例においては経直腸の前立腺針生検にてなされたが、前立腺肥大症の臨床診断のもとに経尿道的前立腺切除あるいは恥骨上式前立腺摘出標本によって前立腺癌と判明したものが、それぞれ4例および2例存在した。初診時の前立腺の大きさは、直腸指診上クルミ大: 7例 (9.4%), 小鶏卵大: 18例 (24.3%), 鶏卵大: 29例 (39.2%), 鵝卵大: 20例 (27.0%) であった。病期診断に用いた検査としては、IVP, 逆行性尿道造影, 骨単純撮影, 骨シンチグラムがほぼ全例になされた。また、血清中の前立腺性酸性ホスファターゼ値の測定は初診時62例 (83.8%) になされ、超音波断層法は53例 (71.6%) に行われた。前立腺のCT スキャンは18例 (24.3%) に施行されたのみであった。上記の結果治療前診断確定時の臨床病期分類は、病期A: 6例 (14.3%), 病期B: 15例 (20.3%), 病期C: 11例 (14.9%), 病期D: 42例 (56.8%) と判定された (Table 2)。治療前診断

Table 1. 来院時症状 (患者数74名)

症 状	患者数	%
排尿困難	56	(75.7%)
頻尿	39	(52.7%)
排尿痛	15	(20.3%)
肉眼的血尿	10	(13.5%)
疼痛(腰痛など)	5	(6.8%)

Table 2. 臨床病期分類

病期	症例数		
A	6	A ₁ : 5	A ₂ : 1
B	15	B ₁ : 8	B ₂ : 7
C	11	C ₁ : 10	C ₂ : 1
D	42	D ₁ : 0	D ₂ : 42

Table 3. 臨床的 TNM 分類

T分類		N分類		M分類	
T 0	6	N 0	4	M 0	31
T 1	11	N 1	0	M 1	43
T 2	26	N 2	0	MX	0
T 3	21	N 3	0		
T 4	10	N 4	1		
T X	0	N X	69		

確定時の T 分類は T0: 6例 (8.1%), T1: 11例 (14.9%), T2: 26例 (35.1%), T3: 21例 (28.4%), T4: 10例 (18.9%) であった。N 分類はリンパ管造影を原則として施行していないため、ほとんどがNXであった。M分類をみると M0: 31例 (41.9%), M1: 43例 (58.1%) であった。この M1 のうち1例が肝臓転移で、他はすべて骨転移であった (Table 3)。

4. 血清中前立腺性酸性ホスファターゼ値 (PAP)

治療前の血清中 PAP 値によって正常値群 (21例) と高値群 (41例) に分け、それぞれ臨床病期, 臨床的

Table 4. 血中前立腺性酸性ホスファターゼ (PAP) と臨床病期, 臨床的 T 分類ならびに組織学的分類の相関

	PAP		
	正常	高値	
臨床病期			
A	5	1	
B	6	4	
C	3	8	
D	7	28	P=0.005
臨床的 T 分類			
T 0	5	1	
T 1	1	6	
T 2	9	13	
T 3	3	16	
T 4	3	5	P=0.026
組織学的分類			
高分化型	9	5	
中分化型	5	11	
低分化型	7	25	P=0.019

Table 5. 初回治療 (72例)

I 無治療(前立腺被膜下摘除術後)	2例
II 内分泌療法	64例
除睾術+エストロゲン	37
LH-RHアナログ	22
除睾術のみ	5
III 手術療法(前立腺全摘術)	2例
IV 放射線	1例
V 化学療法(エストラサイト)	3例

T分類, および組織学的分類との相関を検討した (Table 4). 臨床病期や臨床的 T 分類の進行した例では PAP が高値であった. 同様に低分化型でも PAP が高値を示し, それぞれ統計学的に有意の相関が認められた (それぞれ $p=0.005$, $p=0.026$, $p=0.019$).

5. 初回治療法

72例は当科で治療が行われたが, 2例は未治療のまま他院へ転院した. 初回治療法としては内分泌療法が主体であった (72例中 64例: 88.9%). そのうち従来の除睾術とエストロゲン療法の併用が 37例 (37/64: 57.8%) であり, LH-RH アナログ単独療法が 22例 (22/64: 34.4%) に施行された. また 5例が除睾術のみを受けた (5/64: 7.8%). 観察期間内に再燃・増悪で内分泌療法を中断を余儀なくされた症例は 14例であった. これら 14例の治療開始から中断までの平均期間は 10.1 ± 9.1 カ月であった. また内分泌療法中止後の治療法の選択としては化学療法 9例, 前立腺全摘例 1例, 放射線療法 4例であった. 初回治療としての手

Table 6. 臨床的 T 分類と病理的 T 分類の相関

	pT 0	pT 1	pT 2	pT 3	pT 4
T 0		4			
T 1			1		
T 2		1			
T 3			1	4	1
T 4				2	1

Table 7. 転 帰

生存 (30例)	
前立腺癌なし	5
前立腺癌有り	25
死亡 (22例)	
前立腺癌死	9
他病死(前立腺癌有り)	10
他病死(前立腺癌なし又は不明)	3
不明 (22例)	

術療法は前立腺全摘術が 2例で行われた. 放射線療法は初回治療としては 1例のみに行った. 化学療法は初回治療としては 3例に行っており, いずれもエストラサイトが用いられた (Table 5). なお内分泌療法 5例, 化学療法 1例の計 6例で再燃後に放射線療法が行われており, その平均照射量は 63 ± 9 グレイである. また化学療法に移行したのは 10例 (内分泌療法より 9例, 手術療法より 1例) であった.

6. 病理

組織診断は全例腺癌であった. その組織学的分化度は高分化型: 18例 (24.3%), 中分化型: 21例 (28.3%), 低分化型: 35例 (47.3%) であった. 前立腺肥大症との合併は 16例 (21.6%) にみられた. TUR-Pなどで病理学的に進達度の判明した 15例では pT1: 5例, pT2: 2例, pT3: 6例, pT4: 2例であった. 臨床的 T 分類と病理学的 T 分類との相関をみると pT1 の 4例が T0 と診断されていた. また pT3 の 6例のうち 4例が T3, 2例が T4 と診断されていた (Table 6).

7. 転帰

72例の観察期間は 1986年 8月 31日時点で平均 25.3 ± 13.3 カ月であった. 経過観察中, 生存例は 30例 (41.7%), そのうち癌あり生存: 25例, 癌なし生存: 5例であった. 死亡例は 22例 (30.6%) であった. その内訳は前立腺癌死: 9例, 前立腺癌を有する他病死: 10例, 他病死: 3例であった. なお, 転帰不明例は 20例 (27.8%) であった (Table 7).

8. 生存率

各項目別に Kaplan-Meier 法で生存曲線ならびに生存率を算出した. 病理組織型分類をみると, 低分化

型の生存率が約4年で32%と低下していた。しかしながら分化度ごとの生存曲線間には統計的有意差は認められなかった (Fig. 2)。臨床病期別に生存曲線を比較すると、病期Aでは100%の生存率であり、Bでは約2年で79%に低下した。また病期CもBとほぼ同じ傾向であったが、病期Dでは約4年で12%と低下していた。病期C、D間には5年目で、0.1%以下の危険率で有意差が認められた (Fig. 3)。血清中の前立腺性酸性ホスファターゼ値の高値群と正常群との比較では約4年間に統計的な有意差を認めた (Fig. 4)。初回治療がエストロゲン療法と LH-RH アナログ療法の両群で生存率を比較したが、有意差はなく、ほぼ同様の生存曲線が示された。最終的な生存率は40~45%であった (Fig. 5)。内分泌療法を継続した群と再燃・増悪で中止した群を比較すると、増悪による中断群は3~4年経過後、継続群よりも約20%低下していたが、統計学的に有意差は認められなかった。他治療群の成績が比較的良好であったのはエストロサイト単独例がこの群に入れられたためと思われる (Fig. 6)。

考 察

前立腺癌の東京大学本院の新来患者数は1973年から

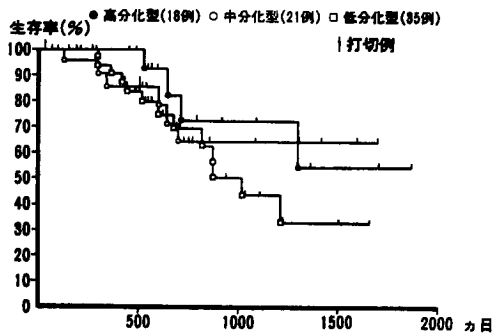


Fig. 2. 分化度による生存率の比較

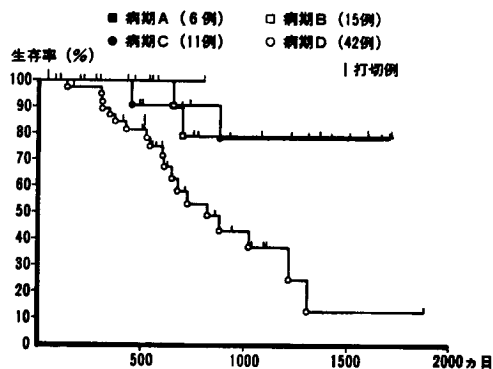


Fig. 3. 臨床病期による生存率の比較

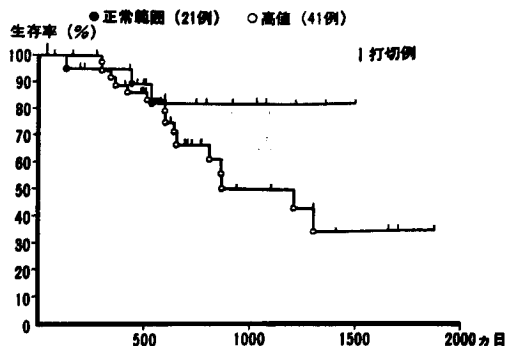


Fig. 4. 血清 PAP 値による生存率の比較

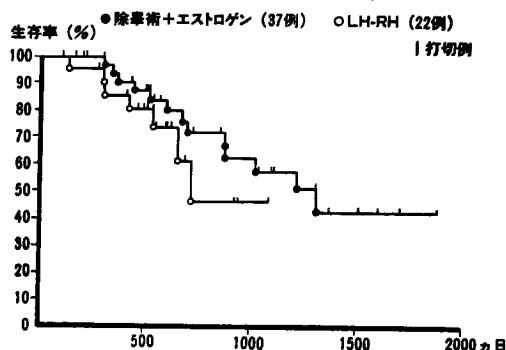


Fig. 5. 初回治療による生存率の比較

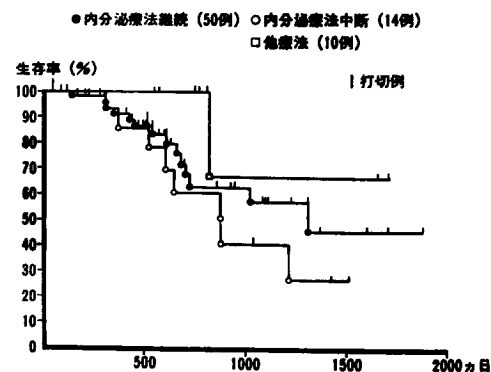


Fig. 6. 治療法による生存率の比較

1983年12月までの11年間に122例であった⁴⁾。今回は厚生省班会議の都合上、1981年1月～1985年12月までの53例に同時期の分院での21例を加えて検討した。前立腺癌はその診断技術の未発達のためか進行癌の状態で発見されることが多く、そのため治療法は長い間、内分泌療法が主流であった²⁾。近年、超音波断層法や骨シンチグラムやCT スキャンの発達により前立腺癌の診断、特にその病期診断が明確となったため、初回治療法の選択が多岐にわたる傾向にある。米国では初

回治療法として放射線療法や手術療法が増加している³⁾。しかし、今回のわれわれの調査では1973年から1983年までの11年間の当教室の122例の集計⁴⁾とほぼ同様に、ホルモン療法優位の傾向が認められた。これは、現在でも病期の進んだ症例が多いこと、エストロゲン療法による心血管系の副作用が本邦では少ないこと、ならびにホルモン療法による初回奏功率が75%前後と高値であることなどによるものと思われる。内分泌療法の内容をみると、従来のエストロゲン療法にかわり LH-RH アナログ療法が開発され、かなりの効果が期待されるようになった⁵⁾。われわれの集計でも LH-RH アナログによる初回治療例が増加しており、除術を拒否する進行例では第一選択の治療法となっている。しかし内分泌療法は施行後平均2~3年でホルモン不応性になることが一般的に知られている⁶⁾。

今回の5年間の集計では、経過観察期間が比較的短いので、ホルモン療法による抗腫瘍効果の有無別に生存率を比較しなかった。今後、赤座らによる新しい臨床効果判定基準⁷⁾に従って判定作業を進めていく予定である。しかしながら内分泌療法継続期間からみた生存率の比較でホルモン療法による再燃後の予後が不良であることが示唆された。したがって局所限局例に対しては今後前立腺全摘術や膀胱前立腺全摘術が行われる機会が増加するものと思われる⁸⁾。転帰をみると、この5年間の症例の生存例は30例(40.5%)であり、死亡例は22例(29.7%)であった。上述のようにこれら死亡例はホルモン療法無効ならびに再燃と関連が深い⁹⁾。

現在のところ、これらホルモン療法の無効、再燃を prospective に判定する方法は確立していないが、組織化学的にモノクローナル抗体により前立腺性酸性ホスファターゼの染色性を検討することも一つの有用な方法であると思われる¹⁰⁾。

結 語

1981年1月1日から1985年12月31日までの5年間に東京大学医学部附属病院本院・分院を訪れた前立腺癌の新来患者74例の集計を行った。

1) 初診時年齢の平均は72.2±7.7歳であり、65歳から85歳までが87.9%を占めた。

2) 主訴は、排尿困難(75.7%)、頻尿(52.7%)が多かった。

3) 進行癌(病期C, D)が70%を占めた。

4) 初回治療法としては、内分泌療法が88.9%(64/72例)であり、エストロゲン療法と LH-RH アナログ単独療法の割合は1.7:1であった。

5) 初回内分泌療法施行例の21.9%(14/64例)は再燃・増悪で治療を中断した。

6) 病理組織学的には、低分化型が約半数をしめた。

7) 5年間の経過観察中、確認できた死亡例は22例(29.7%)であった。うち前立腺癌死は全体の12.1%(9/74例)であった。

文 献

- 1) 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約, 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編 金原出版, 東京, 1985
- 2) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
- 3) Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE, Schnitz RL, Smart CR, Schmidt JD and Mettlin C: The national survey of prostate cancer in the United States by the American College of Surgeons. *J Urol* 127: 928-934, 1982
- 4) 藤目 真, 鈴木 明, 星野 十, 中村晃一郎, 岩動孝一郎, 新島端夫: 前立腺癌の治療成績. *日泌尿会誌* 77: 711-715, 1986
- 5) 杉本雅幸, 赤座英之, 森山信男, 新島端夫: LH-RH analog による前立腺癌の治療およびその評価. *臨泌* 41: 591-595, 1987
- 6) 仁平寛巳: 前立腺癌の内分泌療法. *日泌尿会誌* 77: 1910-1914, 1986
- 7) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, 松村陽右, 森山信男, 今井強一, 布施秀樹, 井坂茂夫, 山中英寿, 松本恵一, 島崎 淳: 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. *泌尿紀要* 33: 894-904, 1987
- 8) 松本恵一, 垣添忠生, 西尾恭規, 大谷幹仲, 岸紀代三, 手嶋伸一: 前立腺の根治的膀胱前立腺全摘除術の病理組織学的検討. *日泌尿会誌* 77: 1429-1437, 1986
- 9) 森山信男, 谷口 淳, 原 慎, 福谷恵子, 松島常, 村上俊一, 岩動孝一郎, 河邊香月, 新島端夫: 前立腺癌における前立腺性酸性ホスファターゼならびに前立腺特異抗原の組織化学的研究. —モノクローナル抗体とポリクローナル抗体の比較検討—. *日泌尿会誌* 78: 1992-1997, 1987

(1987年5月18日受付)