

前立腺癌の治療成績

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）

橋本 博, 佐々木正人, 小山内裕昭, 稲垣 尚人
山内 薫, 西原 正幸, 徳中 莊平, 八竹 直

A CLINICAL STUDY OF PROSTATIC CARCINOMA

Hiroshi HASHIMOTO, Masato SASAKI, Hiroaki OSANAI,
Naoto INAGAKI, Kaoru YAMAUCHI, Masayuki NISHIHARA,
Sohei TOKUNAKA and Sunao YACHIKU

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

Seventy seven patients with prostatic carcinoma were treated in our clinic between 1977 and 1986. Most of them were treated by a hormonal agent as the first therapy.

None of the 9 stage A1 cases showed any reactivation, but 4 of the 5 stage A2 cases relapsed to metastatic disease. The chemotherapy performed in 3 of the 4 reactivated cases had no obvious effect on the disease. Seven of the 8 patients with stage B disease were alive without relapse. Relapse was seen in the other patient who had poorly differentiated carcinoma and chemotherapy in this case resulted in stable disease for the present. Four of the 15 stage C cases including 3 poorly differentiated carcinomas were hormone resistant or reactivated. For these resistant cases radiotherapy and/or the chemotherapy were performed, but a response was seen in only one case. Consequently, the first therapy for stage A2, B and C of poorly differentiated carcinoma must be improved.

Of the 40 stage D cases, 4 patients who were treated by an early combination of hormonal therapy and chemotherapy had a better prognosis than the others. These 4 patients had poorly differentiated carcinomas with multiple bone metastases. Two of these 4 patients were alive without relapse for 17 and 72 months, and one of the 2 patients with relapse was also alive for 75 months. We believe that early chemotherapy is the key for better prognosis in stage D cases.

(Acta Urol. Jpn. 35: 271-276, 1989)

Key words: Clinical study, Prostatic carcinoma

緒 言

前立腺癌に対する治療の主流は、本邦においては未だ抗男性ホルモン療法であると思われるが、ホルモン不応性癌や再燃癌に対する治療など解決すべき問題は数多い。本論文では旭川医大および関連施設における前立腺癌の治療成績をまとめ、その反省点と文献上のデータより今後の治療方針についての考察を試みた。

対 象

旭川医大および関連施設において1977年より1986年までの10年間に治療を行った83例の前立腺癌症例のうち、予後の追跡が可能であった77例を対象とした (Table 1)。なお、組織学的分化度や臨床病期の決

定は「前立腺癌取り扱い規約」¹⁾に従って行った。

結 果

1. 病期A1症例の治療成績

TURあるいはopen prostatectomyを行った後、前立腺癌-病期A1と判定された症例は9例であった。これらの症例に対しestrogenが4例に、anti-androgenが3例に、estramustine phosphateが1例にそれぞれ投与され、2例は経過観察のみとした。castrationは全例行っていない。estrogenは主としてdiethylstilbestrol-diphosphate 300 mgを用いた。antiandrogenはchlormadinone acetate 100 mgを、estramustine phosphateはEstracyt® 4Cap.を用いた (以下の病期においても薬剤およびその量は

Table 1. 対象とした前立腺癌症例

臨床病期	高分化腺癌	中分化腺癌	低分化腺癌	分化度不明腺癌	計
A1	9	0	0	0	9
A2	0	1	4	0	5
B	1	0	4	3	8
C	3	5	6	1	15
D	1	11	20	8	40
計	14	17	34	12	77

Table 2. 病期 A2 の治療経過

症例	初期治療	結果	再燃後治療	結果
1	C+E/A	96カ月骨転移	Em+VIP	106カ月死亡
2	C+E	17カ月骨転移	Em	40カ月進行
3	E/A	57カ月骨転移	—	—
4	Em	14カ月骨転移	E+VIP/PA/U	34カ月死亡
5	Em	15カ月良好	—	—

C: castration E: estrogen A: antiandrogen Em: estramustine phosphate
 VIP: VCR, IFM, PEP PA: CDDP, ADM U: UFT
 +: 薬剤併用を示す / : 薬剤変更を示す

Table 3. 病期C—非再燃症例(11例)の治療経過

症例	初期治療	再燃なし生存期間・月(平均)
高分化腺癌(2例)	C+E	102
	Em	27
中分化腺癌(5)	E	30, 30, 54 (38)
	C+Em	24
	C+クレスチン	14
低分化腺癌(3例)	E	14, 73 (43.5)
	Em	29
分化度不明(1例)	C+E	57

C: castration E: estrogen Em: estramustine phosphate

同様である)

以上9例の予後を検討すると、無投与経過観察の1例が22カ月で他因死していたが、それを除く8例は平均45.1カ月(最短5カ月, 最長105カ月)の観察期間中再燃なく生存していた。

2. 病期A2症例の治療成績

TURあるいはopen prostatectomyを行って、その組織中に中～低分化癌を認めた5例は病期A2として治療を行った。その治療経過をTable 2に示すが、5例中4例に14カ月から96カ月の間に再燃(骨転移)をみた。再燃後は3例で化学療法を追加しているが、2例が死亡(再燃後10カ月および20カ月)1例が再燃後23カ月の現在全身転移を来すなど、良い結果は得られていない。

3. 病期B症例の治療成績

病期B8例(高分化1例, 低分化4例, 分化度不明3例)に対しては、estrogenが3例に、antiandrogen

が3例に、estramustine phosphateが2例にそれぞれ投与された。また各々の薬剤投与例の中で各1例ずつにcastrationが併用されている。

この結果、7例が平均26.6カ月(最短8カ月, 最長86カ月)再燃なく生存していた。再燃した1例は低分化腺癌で、初期治療としてcastrationとestrogenの投与を行ったが、12カ月後に骨・肺・肝にあい前後して転移を生じた。再燃後は化学療法(GAP, ADM, 5FU)を施行し、estramustine phosphate投与で経過をみているが、15カ月間病変は進行していない。

4. 病期C症例の治療成績

病期C15例の治療経過は、Table 3, 4に示した。15例中4例(Table 4の症例1～4, 内3例が低分化癌)で再燃あるいは初期治療への低抗がみられ、これらに放射線療法や化学療法を追加した。症例2では、初期治療としてcastrationとestrogen投与を行ったが、27カ月後に局所の急激な進行をみ、その後

Table 4. 病期C—再燃症例(4例)の治療経過

症例	分化度	初期治療	結果	再燃後治療	結果
1	高	C	31ヵ月骨転移	—	32ヵ月他因死
2	低	C+E	27ヵ月局所再燃	R/E+U/VIP	51ヵ月死亡
3	低	A/Em	13ヵ月局所再燃	R/E+U	33ヵ月良好
4	低	Em	1ヵ月治療低抗	VI/A	5ヵ月死亡

C:castration E:estrogen R:radiation U:UFT VIP:VCR,IFM,PEP
A:antiandrogen Em:estramustine phosphate VI:VCR,IFM

Table 5. 病期D—初期治療の内容

群	症例数	分化度				初期治療
		高	中	低	不明	
1	7	0	1	3	3	E+C
2	9	0	3	4	2	E
3	3	0	0	3	0	A+C
4	2	0	1	1	0	Em+C
5	15	1	6	5	3	Em
6	4	0	0	4	0	E+CDDP,PEP
計	40	1	11	20	8	

E: estrogen C: castration A: antiandrogen
Em: estramustine phosphate

放射線照射と UFT の投与を追加するも肺および腋窩リンパ節転移を来した。さらに VIP 療法を追加して一時多少効果がみられたが、再燃より24ヵ月で死亡している。症例4では、estramustine phosphate で治療を開始したが全身状態不良により十分な治療のできないまま5ヵ月後に死亡した。症例3は局所再燃に対して放射線照射および estrogen, UFT の投与を行うことで、局所病変の退縮をみており、現在のところ経過良好である。

る経過良好である。

5. 病期D症例の治療成績

病期D40例は初期治療の内容により Table 5 のように6群に分けて検討した。Fig. 1 にはこれら群別の非再燃率を Kaplan-Meier 法により算出して示した。第4群は少数のため Fig. から除いたが初期治療に低抗したもの1例と、18ヵ月で再燃したものが1例であった。

Fig. 1 により1群と2群の非再燃率を比較検討すると、castration と estrogen を併用した場合(1群)には estrogen のみの場合(2群)よりも短期間のうちに再燃が認められる傾向がみられた。2群と5群を比較検討すると、estramustine を用いた場合(5群)には estrogen を用いた場合(2群)に比し、やはり短期間のうちに再燃が認められた。すなわち、再燃の有無に関しては、estrogen の投与のみで他の群と同等あるいはそれ以上の成績が得られるという傾向がみられた。

再燃後に化学療法を施行しえた11例の経過を Table

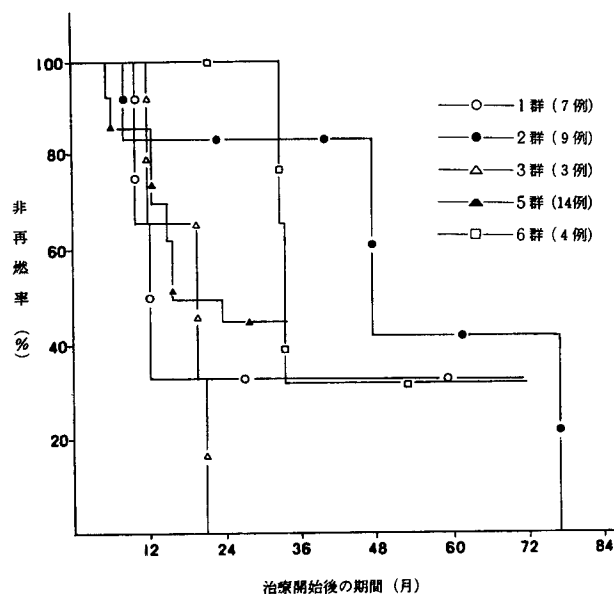


Fig. 1. 病期 D40 例—初期治療の結果(4群は除く)

Table 6. 病期D—再燃癌の治療成績

症例	再燃後治療	初期治療 (Table 4 の群)	分化度	結果 ()内は再燃後の期間
1	P	1	不明	24カ月 (14カ月) 死亡
2	P	2	中	43カ月 (35カ月) 死亡
3	Em	1	低	24カ月 (12カ月) 死亡
4	Em+CAM	2	不明	75カ月 (28カ月) 死亡
5	Em	3	低	53カ月 (32カ月) 不変
6	VIP/P	4	低	13カ月死亡
7	VIP/U	5	不明	39カ月 (16カ月) 不変
8	VIP	5	中	38カ月 (26カ月) 不変
9	VIP	5	中	24カ月 (12カ月) 不変
10	VIP+Em	6	低	75カ月 (42カ月) 進行
11	A	5	不明	24カ月 (10カ月) 不変

P: CDDP Em: estramustine phosphate CAM: CPA, ADM, MTX

VIP: VCR, IFM, PEP U: UFT A: ADM

* いずれの症例も何らかの形で抗男性ホルモン療法を併用している

6 に示した。未だ経過観察期間が短く結論的なことは言えないが、estramustine で治療を開始し再燃後にVIP療法³⁾を加えたものの成績が比較的良好であった。また、初期に化学療法を行った第6群4例(いずれも低分化癌で多発性の骨転移を有する)のうち2例がそれぞれ17カ月、72カ月の再燃ないし生存を得ており、再燃した2例のうち1例は、病勢の進行は認めるものの、治療開始より75カ月の現在生存中であった。

考 察

1. 病期Aについて

同じく偶然発見癌であっても、症例によって予後に著しい差が生じていることが指摘され、1975年 Jewett により病期AをA1とA2に分けることが提唱されている²⁾。以来数々の報告によれば、病期A1については経過観察のみで良いとする考え方で意見の一致をみていると思われる⁴⁾。われわれの9例においては経過観察としたのは2例のみであったが、それらを含め再燃は認められなかった。ただしここで問題になるのは、A1とA2をどのように区別するかということである。この点に関しては現在のところ統一した見解はなく、「前立腺癌取り扱い規約」¹⁾においても、病巣の大きさによる区別に関しては明確には示されていない。また、組織をどの程度詳細に検索するかによっても当然病期の評価が変わってくると考えられる。今回のわれわれの検討では、施設により病理学的検索にかなりの差があるため、みい出された癌病巣の分化度のみを基準に病期の評価を行ったが、前述のようにA1とA2の予後には、明らかな差をみる事ができた。これらA1とA2の区別については、できるだけ詳細

に病理学的検討を行うことにより、統一された sub-staging を確立していく必要があることはいうまでもない。しかし常に staging error の危険が伴うことなどを考えると、分化度による sub-staging を優先し、かつA1における経過観察を十分慎重に行うということが実際的であると思われる。

病期Aにおけるもうひとつの大きな問題はA2の治療方針であるが、抗男性ホルモン療法のみでは全く予後不良であることはわれわれの成績をみても明らかである。再燃時の治療は非常に困難であり、初期治療を見直す必要を痛感した。欧米からは、A2に対する根治的前立腺全摘除術の良好な成績が報告されており⁵⁾、当科においても今後積極的に取り組む必要性を感じている。ただし臨床病期A2におけるリンパ節転移が13~53%にもみられることが問題である^{6,7)}。正確なリンパ節転移の評価には、staging operation が必要となるが、すでにTURやopen prostatectomyを受けている患者にとって、その負担は相当大きくなるものと予想される。ゆえに、これに替わる非侵襲的で正確なリンパ節転移の診断法を確立することが必要であり、それがこの病期の治療成績を向上させる一つの要因になるのではないと思われる。

2. 病期Bについて

この病期においても、可能であれば staging operation を行った上で、根治的前立腺全摘除術に持つていくべきであると思われる。しかし、本邦においてはホルモン療法で比較的良好な成績が得られていることもあり⁸⁾、患者に高齢者が多いことなどを考えると、必ずしも手術療法の適応ばかりとは思われない。われわれの検討においても、8例中7例が8月から86カ

月の間, 再燃なく生存していた。再燃した1例は低分化腺癌であった。分化度によってホルモン療法の成績に差があることが知られており⁹⁾, 低分化のものにはできる限り手術療法あるいは放射線療法の併用を選択すべきと考えられる。

3. 病期Cについて

この病期の症例をどう治療するかということに関しては, 種々の考え方があると思われる。ホルモン療法単独では限界があること, および, 再燃例の治療は現在のところ非常に困難であることは, いずれも明らかであり, われわれの成績も同様であった。特に低分化癌における初期治療は是非見直すべきと思われた。

手術療法の適否については, 病期CやD Iに対しホルモン療法と手術療法を併用し良好な成績を得たとの報告もみられるが¹⁰⁾, 未だ一般的ではない。

放射線療法は, 欧米においては, この病期の治療の中心を占めているが, 本邦でも次第に広く行われつつある。最近報告されている, estrogen 先行・放射線療法は有望な方法であると思われ¹¹⁾, 今後当科においても, 特に低分化癌に対しては試みたいと考えている。

4. 病期Dについて

この病期の場合, 全身疾患として扱わなければならないことから, 通常ホルモン療法や化学療法により治療されている。ホルモン療法単独では, 特に低分化癌の場合, 不応・再燃の問題が頻発であり, 良い成績は期待し難い。そこで最近では種々の化学療法が試みられているが, いかなる薬剤をいかなる時期に使うかに関しては未だ結論をみていない。

今回の検討では, 経過観察期間の短い症例も多いが, 先に述べたように, 初期に化学療法とホルモン療法を併用した4例の成績が注目される。初期治療としての化学療法の長期成績は, 未だ結論されておらず, このような成績の得られた理由も不明であるが, これら長期生存を得た症例の腫瘍細胞が用いた薬剤に高い感受性を有していたのではないかと思われる。いずれにしても, 症例あるいは薬剤の選択によっては初期の集学的治療が奏功するものと思われ, 今後もこのような視点で治療計画を考えるべきであろう。

結 語

77例の前立腺癌の治療成績を検討した結果今後以下のような初期治療の方針を考えている。

- 1) 病期 A1 は経過観察のみとする。
- 2) 病期 A2 には前立腺全摘除術を考えたい。

3) 病期 B 高分化癌にはホルモン療法を行うが, 中・低分化癌に対しては手術療法, あるいは放射線療法とホルモン療法の併用を考える。

4) 病期 C については, ホルモン療法と放射線療法を併用する。

5) 病期 D については, 初期治療として積極的な化学療法を考えたい。

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 (第1版), 金原出版, 東京, 1985
- 2) 吉本 純, 那須保友, 赤木隆文, 小浜常昭, 津島知靖, 尾崎雄治郎, 松村陽右, 大森弘之: 進行 stage D 前立腺癌に対する vincristine, ifosfamide, peplomycin 併用療法. 日泌尿会誌 76: 1-9, 1985
- 3) Jewett HJ: The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. Urol Clin North Am 2: 105-124, 1975
- 4) 横関秀明, 滝川 浩, 香川 征, 黒川一男: 前立腺癌の臨床的研究. 西日泌尿 48: 336-344, 1986
- 5) Elder JS, Gibbons RP, Correa RJ Jr and Brannen GF: Efficacy of radical prostatectomy for stage A2 carcinoma of the prostate. Cancer 56: 2151-2154, 1985
- 6) 布施秀樹, 座間秀一, 秋本 晋, 島崎 淳, 松崎理, 村上信乃, 五十嵐辰男: 前立腺癌の staging pelvic lymphadenectomy. 泌尿紀要 32: 1465-1470, 1986
- 7) 荒井陽一, 谷口隆信, 郭 俊逸, 木原裕次, 岡田謙一郎, 川村寿一: 前立腺癌に対する staging pelvic lymphadenectomy の検討. 泌尿紀要 32: 401-406, 1986
- 8) 小浜常昭, 三枝道尚, 越智淳三, 原 雅弘, 赤木隆文, 吉本 純, 松村陽右, 大森弘之, 大北健逸, 朝日俊彦, 武田克治, 難波克一, 棚橋豊子, 白神健志, 城仙泰一郎, 石戸則孝, 那須保友, 荒木 徹, 石 正臣, 尾崎雄治郎, 光畑直喜, 赤枝輝明, 高木 均, 陶山文三, 赤澤信幸, 津島知靖: 前立腺癌の臨床統計. 西日泌尿 49: 1039-1046, 1987
- 9) 島崎淳: 内分泌療法の限界と化学療法の適応について. 泌尿器がん化学療法の進歩と問題点. pp. 185-195, 蟹書房, 東京, 1987
- 10) 岡田清己, 昆野俊郎, 蜂矢隆彦, 川田 望, 小林正喜, 平野大作, 吉田利夫, 北村和子, 安岡昇二, 斎藤忠則, 清滝修二, 佐藤安男, 北島清彰: 前立腺癌に対する手術療法の意義. 日泌尿会誌 78: 1998-2003, 1987
- 11) 高橋 卓, 河合恒雄, 鷲塚 誠, 楠山弘之: 前立腺癌 stage C における エストロゲン先行・放射線治療の試み. 臨泌 40: 225-229, 1986

(1988年2月29日受付)