

前立腺癌内分泌療法の臨床的検討 (第2報)

前立腺癌治療症例の予後一特に内分泌療法
施行例の予後の検討と死因, 副作用の分析

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

熊本 悦明, 塚本 泰司, 梅原 次男

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

島崎 淳, 布施 秀樹

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大島博幸教授)

大島 博幸, 竹内 弘幸

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉田 修, 岡田謙一郎

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 斉藤 泰教授)

斉藤 泰, 金武 洋

神奈川県立衛生短期大学病理学教室 (主任: 原田昌興教授)

原 田 昌 興

砂川市立病院泌尿器科 (部長: 田宮高宏)

田 宮 高 宏

CLINICAL STUDIES ON ENDOCRINE THERAPY FOR PROSTATIC CARCINOMA (2) : PROGNOSIS OF PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMA GIVEN ENDOCRINE THERAPY, AND ANALYSES ON CAUSES OF DEATH AND SIDE EFFECT OF ENDOCRINE THERAPY

Yoshiaki Kumamoto, Taiji Tsukamoto and Tsugio Umehara

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

Jun Shimazaki and Hideki Fuse

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

Hiroyuki Oshima and Hiroyuki Takeuchi

From the Department of Urology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Osamu Yoshida and Ken-ichiro Okada

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Yasushi Saito and Hiroshi Kanetake

From the Department of Urology, School of Medicine, Nagasaki University

Masaoki Harada

From the Department of Pathology, Kanagawa Prefectural College of Medical Technology

Takahiro Tamiya

From the Department of Urology, Sunagawa City Hospital

Of 572 patients with prostatic carcinoma, 497 received endocrine therapy as the initial treatment. These patients were surveyed in a cooperative research study by members from five universities. Prognosis, causes of death and side effects of estrogen therapy were studied.

The prognosis of patients who had received endocrine therapy became worse, as the stage progressed. The prognosis of those who had received a combination of estrogen therapy with castration tended to be better than that of those who had received estrogen therapy alone. Similarly, the prognosis of those who had received a combination of progesterone therapy with castration tended to be better than that of those who had had progesterone therapy alone.

No relationship was found between estrogen doses (low, medium and high) and prognosis, although a precise comparison among the three could not be made because of the smaller number of patients with low doses. A high dose of estrogen may not always be the indication, rather a medium dose such as 300 mg diethylstilbestrol diphosphate may be clinically appropriate.

The cause of death could be identified in 303 patients who had received endocrine therapy. Cancer-related death was the most frequent (63.7%), and cardio- or cerebrovascular death accounted for only 14.2% of the cases. When this analysis was confined to the patients who had received estrogen therapy, estrogen administration seemed to be the cause of cardio- or cerebrovascular death of 16.1% of the patients. Daily dosing of estrogen was not definitely related to the incidence, or the interval to cardio- or cerebrovascular death. However, among the patients who had died of cardio- or cerebrovascular disease, 50% of the patients who had received a medium or high dose of estrogen tended to die within two years after treatment, while 50% of those who had received a low dose died within three years.

(Acta Urol. Jpn. 36: 285-293, 1990)

Key words: Prostatic carcinoma, Endocrine therapy, Prognosis

緒 言

本邦においては市川¹⁾, 落合²⁾の報告以来, 前立腺癌の臨床的検討を多施設, 多数例で検討した報告は少ない. しかし, いまだ本邦での症例数が比較的少ない. 前立腺癌の予後検討は, 可能な限り多施設での症例を集め臨床統計を取らなければ統計的に結果を出せない現状である. そこで, 本邦の多数例のデータを集計して検討するという目的で, 今回5大学の症例をまとめ検討を行った.

かつて主流であった内分泌療法から化学療法あるいは放射線療法併用への時代に入りつつある現在, 内分泌療法時代の成績をまとめておくことが, 今後の治療法の検討の参考資料に不可欠のものと考えられ, 前立腺癌症例に対する内分泌療法の臨床効果を以下に示すようにまとめた.

対象および方法

Retrospective な病理組織学的分析および臨床所見の分析より前立腺癌と診断可能であったのは572例であったが, 初期治療法(治療開始6カ月間の治療法)が内分泌療法中心であった497例について検討した(Table 1). その内訳をまとめると Table 2 のようになる.

治療法別では, この期間中内分泌療法(去勢, estrogen 療法, progesterone 療法)あるいは medical

adrenalectomy のいずれか, ないしはこれらの組合せによる治療を行った症例が77.4%で, それに臨床的理由のために化学療法あるいは放射線療法を追加した症例(追加群)が9.5%であった. 以下これら2つの group を後述する理由により内分泌初期治療群(内分泌療法群)として, 今後の検討の対象とした.

初期治療が内分泌療法主体であった内分泌療法群(単独群443例と追加群54例)の497症例の治療内容では, estrogen 療法は75.7%, progesterone 療法は10.9%, 去勢のみによる治療は3.2%であった. 去勢施行例の割合は全体では76.0%であった. なお, 全体の半数以上の症例では estrogen 療法に去勢が併用されていた.

なお, 参考のためこの検討期間中化学療法あるいは放射線療法を同時併用した群(併用群)を付記すると58例(572例中), 10.1%であり, 特に1980年以降増加の傾向があった. そのほとんどは estramustine phosphate を投与している. 種々の理由により治療を行えなかった症例("その他の群")は15例(3.0%)であった.

臨床病期(以下 stage)は泌尿器科病理前立腺癌取り扱い規約に従い, stage A, B, C, D に分類した. 生存率は life-table 法を用いて算出し, 治療開始日を起点とし1983年12月31日を最終観察日とした.

最短では3年目までの生存率, 生存期間の検討を行った. 各観察区間の生存率の差の検定には Z-test を, 生存期間の差の検定には generalized Wilcoxon-test

Table 1. 前立腺癌 572 例に対する初期治療 (治療開始 6 カ月間)

治 療	症例数 (%)
内分泌療法のみ ¹⁾ (単独群)	443 (77.4)
内分泌療法 + 追加療法 (化学療法あるいは放射線療法) (追加群)	54 (9.5)
内分泌療法 + 化学療法あるいは内分泌療法 + 放射線療法 ²⁾ (併用群)	58 (10.1)
無治療	15 (3.0)
計	572 (100)

1) Estrogen 療法, progesterone 療法, 去勢, 副腎切除 (内科的) あるいはこれらの併用, 2) 治療開始時より併用

Table 2. 内分泌療法施行 497 例における初期治療法の内容

内分泌療法の内訳	去勢あり	去勢なし	計
Estrogen 療法	294 (59.2)	82 (16.5)	327 (75.7)
Progesterone 療法	30 (6.0)	24 (4.9)	54 (10.9)
去勢のみ	16 (3.2)	—	16 (3.2)
副腎切除 (内科的)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)
上記治療の併用	34 (6.8)	12 (2.4)	46 (9.2)
計	378 (76.0)	119 (24.0)	497 (100)

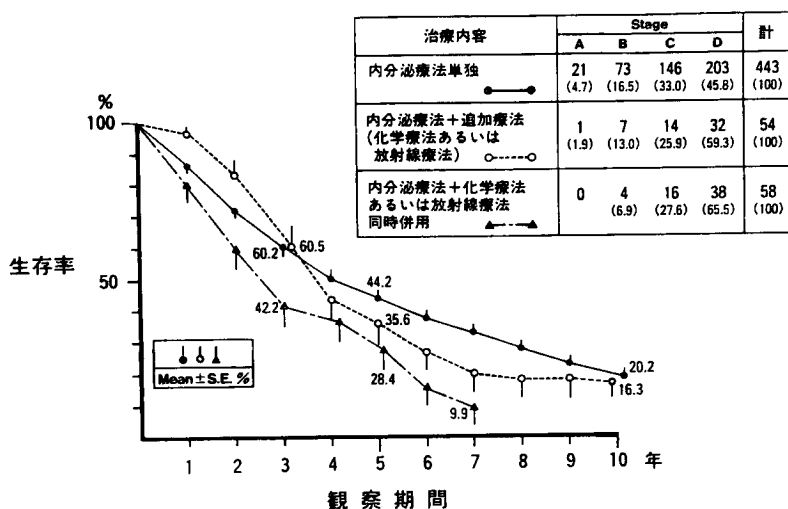


Fig. 1. 前立腺癌572例の予後—初期治療法別検討

を用いた。

結 果

(1) 内分泌初期治療のみの群と他治療群との生存率比較 (Fig. 1)

他治療追加群54例は単独群443例の生存率と比較すると1年目, 2年目で高かったが, 3年目以降は逆に低くなっている。しかし, 10年生存率では差はなかった。そこで以下の検討はこの2群を同一のものとして一緒に予後分析をおこなった。

参考のため他治療併用群の生存率を単独群と比較すると特に5年目以前で併用群の生存率が低かった。併用群では stage D の割合が高く主治医が重症と考え内分泌治療のみでなく他治療も同時に施行したためと考えられた。

(2) 内分泌初期治療例の stage 別予後 (Fig. 2)

Fig. 2 に内分泌初期治療群の stage 別生存率を示した。同時にコホート生存率表より1973年度70歳男子の生存率も示したが, その5年生存率は77.4%, 10年生存率は53.2%であった。

Stage A の生存率は22例と少数例なので断定的なことは言えないが stage A₂ 群も含まれていることから, 70歳男子のそれに比し4年目以降やや低くなっており10年生存率で8.3%の差があった。

Stage B (80例), C (160例), D (235例) は4年までで生存率が大きく開き, その後の生存率カーブでは B, C, D になるにつれやや低下傾向は強いが, ほぼ平行に下降する所見になっていた。10年生存率はそれぞれ38.2%, 21.5%, 10.4%であった。

(3) 内分泌初期治療群の去勢の有無による予後

Fig. 3 に estrogen 療法+去勢群 (251例), estrogen 療法単独群 (75例), 2群間には stage 分布に差

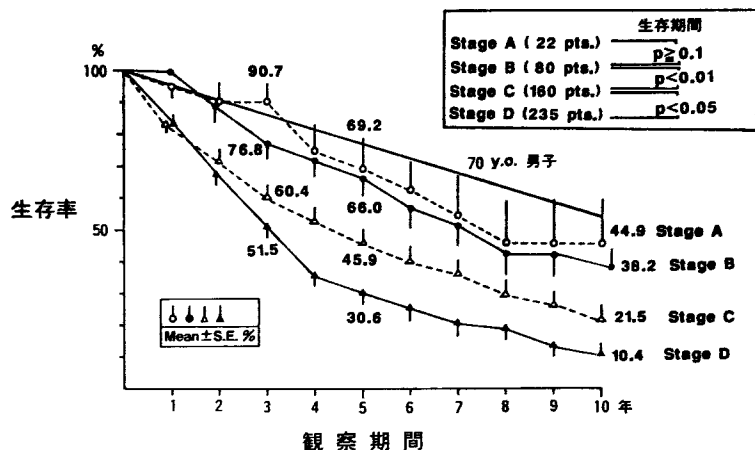


Fig. 2. 内分泌療法施行例 (479例) の予後

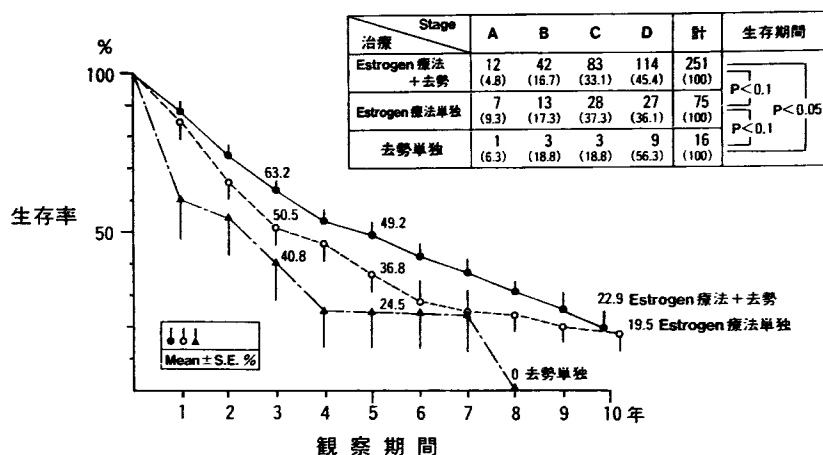


Fig. 3. 去勢の有無と予後 (I)—Estrogen 療法施行例における検討

が認められないが、去勢単独群ではやや stage D が多かった。stage 分布の類似する estrogen 療法+去勢群、estrogen 療法単独群の比較では、10年生存率はestrogen 単独群と同じでも去勢併用群の方が生存期間がやや延長しており、去勢併用の有効性がある程度認められている。

内分泌初期治療群で progesterone 療法を主体に治療を行ったものはわずか50例であるが、去勢の効果を検討してみた (Fig. 4)。比較のため去勢単独群の生存率も再度示した。各群の stage 分布をみると、progesterone 単独に stage D の症例がやや多いが、去勢+progesterone 群の方が全体としてやや良いという成績で、ここにも castration 併用の意義が示されている。

Fig. 3 および Fig. 4 での estrogen 療法±去勢と progesterone±去勢との生存率を比較してみると、

stage 分布に差があることを考慮しなければならないが、estrogen 療法+去勢群それぞれとほぼ同じであったが、4年目以降は estrogen 群の方が生存率がやや高くなっていた。

(4) Estrogen 療法施行例における投与量と生存率 (Table 3, Fig. 5)

Estrogen 療法を行った症例中、初期治療期間の estrogen 投与量が明らかな320例につき、estrogen の投与量と生存率、生存期間との関係を stage 毎に検討した。estrogen の投与量は少量、中等量、大量の3段階に分類したが、それぞれ diethylstilbestrol diphosphate 300 mg/day 未満、300 mg/day、300 mg/day 以上とし、また hexestrol の場合は diethylstilbestrol diphosphate の量の1/10を上記のそれぞれ3段階の量とした。他の例えば estradiol などは、上記の2つの estrogen 剤の量に換算して3段階

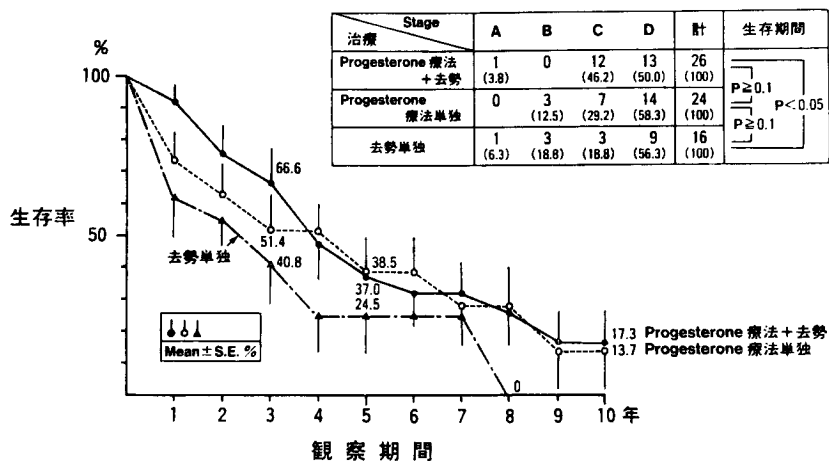


Fig. 4. 去勢の有無と予後 (Ⅱ)—Progesterone 療法施行例における検討

の投与量に分類した。

これらの3群における stage 分布では大量投与群で stage D の割合が高かった (Table 3)。3群の生存率の検討では、少量群、中等量群の生存率が全期間を通じて大量群のそれより良好な傾向があったが、明らかな差ではなく生存期間の検討でも3群間には差が認められなかった (Fig. 5)。

(4) 米国 data との比較検討

われわれの検討で得た内分泌療法初期治療群の生存

Table 3. Estrogen 投与量 (初期治療期間における) の内訳

臨床 病期	Estrogen 療法			
	少量	中等量	大量	計
A	2 (10.5)	12 (63.2)	5 (26.3)	19 (100)
B	7 (12.7)	23 (41.8)	25 (45.5)	55 (100)
C	11 (10.2)	43 (39.8)	54 (50.0)	108 (100)
D	14 (10.1)	42 (30.4)	82 (59.5)	138 (100)
計	34 (10.6)	120 (37.5)	166 (51.9)	320 (100)

症例数 (%)

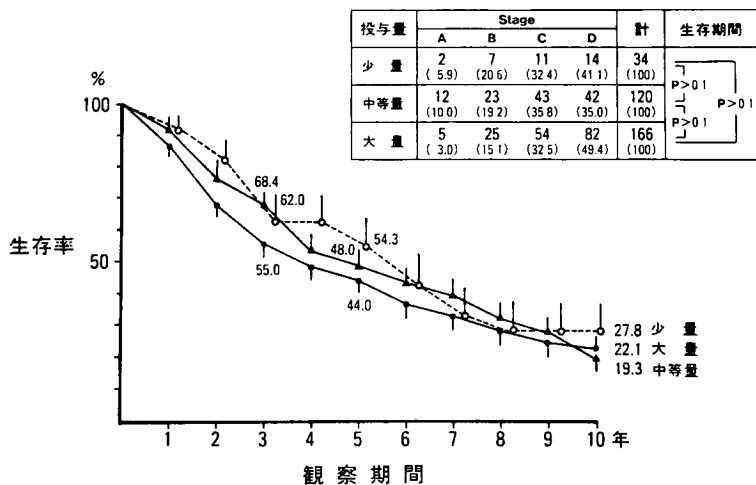


Fig. 5. Estrogen 療法 (±去勢) 施行例の estrogen 投与量による予後

率を1982年 American College of Surgeons study (ACS study)⁹⁾ より報告された生存率と比較検討してみた (Fig. 6)。stage B, D では本邦例の方が、逆に stage C では ACS study の方がやや良好な生存

率であった。

また, estrogen 療法の副作用に警鐘をならし, 世界的に estrogen 治療効果を再検討する契機となった Veterans Administration Cooperative Urologi-

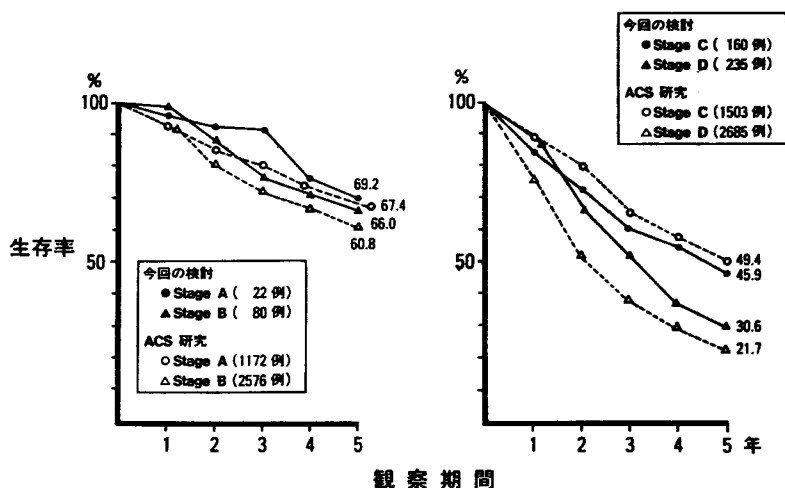


Fig. 6. 前立腺癌症例の予後の比較—I — 今回の検討結果と American College of Surgeons おける検討結果の比較 (文献3より改変し引用)

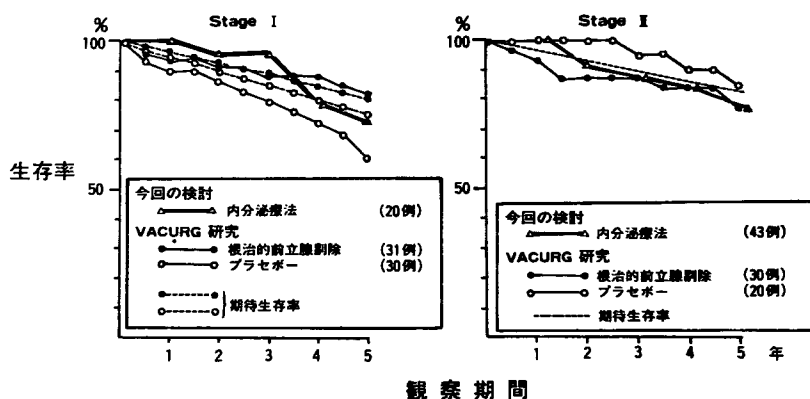


Fig. 7. 前立腺癌症例 (Stage I and II) の予後の比較—II — 今回の検討結果と Veterans Administration Cooperative Research Group (VACURG) 研究における検討結果の比較 (文献4, 5, 6より改変し引用)

cal Research Group (VACURG Study)⁴⁻⁶⁾ の生存率と比較したのが、Fig. 7 および 8である。われわれの症例群の生存率は stage I, II (いずれも VACURG の staging system に合致させた) と VACURG の radical prostatectomy 施行例と placebo 群とのほぼ中間の位置を占めた。また stage III においても、われわれの症例群での治療成績は、VACURG study の estrogen (DES 5 mg/day) only 群と orchiectomy+estrogen 群とのほぼ中間の生存率を示した。ただ、stage IV においては、VACURG study の場合より 1~5 年目まで生存率が約 15~20% 高くなっている。

2つの米国の研究報告と比較して、stage D (ある

いは IV) に対する本邦の内分泌療法の効果は比較的良好であるという所見であった。

(5) 内分泌療法施行例における死因の分析と合併症の検討

主流であった estrogen 療法が欧米で問題提起されるようになった第一の原因は副作用による心、脳血管系の合併症死の多発による。しかし、本邦ではそのような副作用は一般に少ないのではないかと考えられて、その点に関する詳細な検討が望まれるところである。そこで今回集計した内分泌療法初期治療例 497 例中死亡した 328 例について検討を行った。

死因が不明であった 25 例 (7.5%) は以下の検討から除外したが、死因の明らかな 303 例における死因

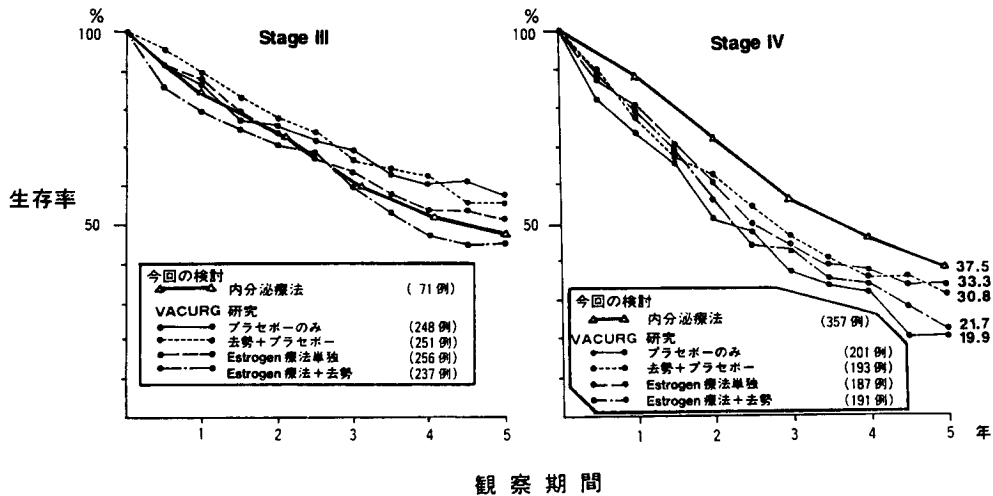


Fig. 8. 前立腺癌症例 (Stage III and IV) の予後の比較—Ⅲ— 今回の検討結果と Veterans Administration Cooperative Research Group (VACURG) 研究における検討結果の比較 (文献 4, 5, 6 より改変し引用)

Table 4. 内分泌療法施行例における死因の検討

内分泌療法 ¹⁾	死 因					
	癌 死	心血管系合併症死	脳血管系合併症死	他癌死	老 衰	その他
内分泌療法のみ (n=261)	159 (60.9)	32 (12.3)	7 (2.7)	18 (6.9)	22 (8.4)	23 (8.8)
内分泌療法+追加療法 (n= 42)	34 (81.0)	2 (4.8)	2 (4.8)	3 (7.1)	0	1 (2.3)
計 (n=303)	193 (63.7)	34 (11.2)	9 (3.0)	21 (7.0)	22 (7.8)	24 (7.8)

1) 初期治療期間 (治療開始 6 か月間)

症例数 (%)

を, 初期治療が内分泌療法のみであった単独群およびこの期間の治療が内分泌療法に他の治療を追加した追加群に分け Table 4 に示した. 単独群では癌死の割合が最も高く全体の60%に達した. 心および脳血管合併症による死亡例は39例, 15.0%であった. 追加群ではこの群の定義上癌死例の割合が高く全体の80%以上となっていた. これら 303 例全体では, やはり癌死例が最も多く, 心, および脳血管合併症による死亡例は43例, 14.2%と全体の1割強に留っていた.

Estrogen 療法による心, および脳血管合併症死の検討を行うため, 単独群における死因を分析した (Table 5). この群全体の心, および脳血管合併症死の割合は 15.0%であった. 症例数の比較的多い estrogen 土去勢群, progesterone 土去勢群, その他 (各種内分泌療法の組合せ) における心, 脳血管合併症の割合を比較してみると, いずれも10~16%程度であり, estrogen 投与によるこれらの死因の明らかな増加は認められなかった.

Estrogen 土去勢により治療され, 心, 脳血管合併症死をきたした30例中, 初期治療の estrogen の投与量が明らかであった29例において, 心, 脳血管合併症出現の時期を検討した (Table 6). なお投与量によるこの合併症出現頻度は少量投与量11.8%, 中等量投与群9.2%, 大量投与群8.4%と大差がなかった. 少量投与群では心, 脳血管合併症死が, 中あるいは大量投与群より多少遅れて出現する傾向があり, 3年目で全体の50%に達していた. 一方, 中あるいは大量投与群で2年以内に50%の症例で心, 脳血管合併症死が認められた. いずれの投与量群においても, 5年目までに全体の70~80%の心, 脳血管合併症死が認められた.

考 察

本邦における内分泌療法における効果が米国の成績より生存率がやや良好なものになっているが, 単に estrogen 療法による心疾患合併症死の頻度が少ないことによるものなのか, あるいは本邦と米国における

Table 5. 内分泌療法のみ（初期治療期間）施行例における治療内容と死因の検討

内分泌療法の内容	症例数	死 因		
		癌 死	心あるいは脳血管系合併症死	他癌死、老衰、その他
Estrogen 療法 (±去勢)	186	109 (58.6)	30 (16.1)	47 (25.3)
Progesterone 療法 (±去勢)	29	16 (55.2)	3 (10.3)	20 (34.5)
去勢のみ	12	8 (66.7)	0	4 (33.3)
副腎切除 (内科的)	4	2 (50.0)	0	2 (50.0)
上記治療の併用	30	24 (80.0)	4 (13.3)	2 (6.6)

症例数 (%)

内分泌療法の効果の差が本質的なものなのか、非常に興味を持たれる点である。

その estrogen 療法 (diethylstilbestrol) と初期の治療効果、奏効期間、生存期間が同等であるとされる LH-RH agonist (Leuprolide[®]) が最近報告されている⁷⁾。しかし、LH-RH agonist も LH 分泌抑制—testosterone 分泌抑制が必ずしも充分でないとする data もある。前立腺癌の antiandrogen 療法の立場からすれば、LH-RH agonist に antiandrogen を併用することが望ましい⁸⁾。

しかし、そのような複雑な方法でなく単純に去勢を施行すべきであると言う意見も少なくない。ただ、男性シンボルである睾丸を摘除する精神的影響と予後を悪化させないことのいずれかを取る人生観に関わる問題点であることになる。

一方、estrogen 療法は去勢の効果を上回るとする報告⁹⁾もある。実験的にも estrogen の作用として androgen の除去と前立腺に対する直接効果の2つの面が指摘されている¹⁰⁾。そのため、estrogen 療法も捨て難い治療法とする立場をとるものも少なくない。副作用発現を少なくした estrogen 投与の効果を充分生かせる治療 plan ならば、estrogen 治療の意義はなお高いものと考えられる。

そこで、estrogen の場合、投与量が大きな問題といえる。われわれの検討で各 stage を通じて estrogen の投与量の増加効果はなかったことから diethylstilbestrol diphosphate 100~300 mg/day 程度の投与量が適当であると考えられる。欧米では estrogen 投与を行う場合、diethylstilbestrol 1~3 mg/day 以下が副作用の少ない適当量と賞用されている。

はじめに述べたように前立腺癌治療の流れが大きく変わりつつある段階で、内分泌療法のまとめという考えから今回の検討が行われているわけであるが、われわ

Table 6. 心あるいは脳血管系合併症死までの期間—Estrogen 投与量別の検討

観察期間 (年)	心あるいは脳血管系合併症死の累積出現率 (症例数)		
	少量 (n=4)	中等度 (n=11)	大量 (n=14)
1	0	18.2 (2)	35.7 (5)
2	25.0 (1)	63.6 (7)	57.1 (8)
3	50.0 (2)	72.7 (8)	57.1 (8)
4	50.0 (2)	81.8 (9)	57.1 (8)
5	75.3 (3)	81.8 (9)	64.3 (9)
6	75.3 (3)	81.8 (9)	78.6 (11)
7	75.3 (3)	81.8 (9)	92.9 (13)
8	75.3 (3)	100 (11)	92.9 (13)
9	75.3 (3)		100 (14)
10	75.3 (3)		
>10	100 (4)		

少量: diethylstilbestrol diphosphate (D) < 300 mg/日
あるいは hexestrol (H) < 30 mg/日, 中等度: D = 300 mg/日あるいは H = 30 mg/日, 大量: D > 300 mg/日あるいは H > 30 mg/日

の検討期間中に行われていた化学療法または放射線療法併用群も内分泌初期治療群に比して必ずしも良好な予後を示していなかった。これは、化学療法あるいは放射線療法を初期治療から併用した症例に重症例が選ばれており、症例選択に bias がかかっていたものと考えられる。ただ、内分泌療法を始めたが6カ月以内にそれら治療を追加した群では、2年目までの生存率が単独群のそれよりやや良好であったことは、臨床示唆に富んだ所見と考えている。

Estrogen による心、脳血管合併症死が、VACU-RG の報告以外内外で注目を集めているが、今回の検討では、この合併症死の割合は estrogen 投与例の 16.1%に留まっていた。これをこれまでの代表的な報告における頻度と比較すると、今回の割合は VAC-URG の報告⁹⁾ (47.9%) はもちろん Murphy¹¹⁾ の

報告 (22.9%) における割合よりも低かった。このことは、本邦における一般的な心、脳血管系死亡率が欧米より低いという背景にもよると考えられるが、現時点で estrogen による心、脳血管系合併症死は比較的少なく、estrogen 療法の効果を相殺するまでには至っていないことは事実と言ってよい。

しかし、最近の急激な本邦の経済力の向上による食生活の変貌、それに伴う動脈硬化性病変出現率の上昇傾向が著しいことを考えれば、これらの点は安易に考えるべきでなく、積極的に estrogen による anti-thrombin III 値の低下あるいは血小板凝集能の亢進¹²⁾の対策、すなわち estrogen 投与時に aspirin あるいは dipyridamole, ticlopidine などの併用投与を施行すべきであろう¹³⁾。

結 語

今回の共同研究により集計された 572 例の前立腺癌治療症例中、497 例の内分泌初期治療症例の治療予後成績を中心に検討した。

- (1) 内分泌初期治療例 497 例においては、stage の進行に伴う生存率の低下が明らかであった。これら 497 例中内分泌療法のみを行った単独群で estrogen あるいは progesterone 単独と去勢併用群との生存率の比較では、去勢併用群のほうが生存率が高い傾向があった。
- (2) Estrogen 療法を行った症例において、estrogen の投与量による生存率の差を検討したが、少量、中等量、大量投与群の間には明らかな差はなく、臨床的には中等量投与が適切と思われた。
- (3) 死因が明らかな内分泌療法施行例 303 例においてその死因の内容を検討したが、癌死の割合が 63.7% と最も高く心あるいは脳血管合併症死の割合は 11.2% と低かった。estrogen 療法施行例の心、脳血管合併症死の割合は 16.1% であった。estrogen の投与量と心、脳血管合併症死までの期間とには明らかな関係はなかったが、これらの合併症死を認めた症例では、低投与量群では 3 年目までにその 50%、中あるいは高投与量群では 2 年目までにその 50% がこれらにより死亡していた。

なお、本研究の一部は協栄生命健康事業団、大和ヘス財団の研究助成によった。

文 献

- 1) 市川篤二: 前立腺癌の統計的観察. 日泌尿会誌 50: 633-640, 1950
- 2) 落合京一郎: 第 6 回日本癌治療学会総会. 1969. (竹内弘幸: 進行性前立腺癌の抗男性ホルモン療法, とくにその延命効果. 癌の臨床 19: 456-463, 1973 より引用)
- 3) Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE, Schmitz RL, Smart CR, Schmidt JD and Mettlin C: The national survey of prostatic cancer in the United States by the American College of Surgeons. J Urol 127: 928-934, 1982
- 4) The Veterans Administration Cooperative Urological Research: Treatment and survival of patients with cancer of prostate. Surg Gynecol Obstet 124: 1011-1017, 1969
- 5) Byar DP: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Groups studies of carcinoma of the prostate. Cancer 32: 1126-1130, 1973
- 6) Byar DP, Corle DE and Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: VACURG randomized trial of radical prostatectomy for stage I and II prostatic carcinoma. Urology 17 (suppl. 4): 7-11, 1981
- 7) Garnic MB: Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D prostate cancer. Results of a prospectively randomized trial. Urology 27 (suppl. 1): 21-26, 1986
- 8) Labrie F, Luthy I, Veilleux R, Simard J, Pelanger A and Dupont A: New concepts on the androgen sensitivity of prostate cancer. Prog Clin Biol Res 243A: 145-172, 1987
- 9) Alfathan O, Haapiainen R and Rannikko S: Orchiectomy vs estrogen therapy in advanced prostatic cancer (T₃₋₄ M₀₋₁ Grade₁₋₃). Prog Clin Biol Res 243B: 435, 1987
- 10) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 宮内大成, 布施秀樹, 井坂茂夫: 前立腺癌の内分泌療法. Oncologia 10: 123-139, 19984
- 11) Murphy GP, Saroff J, Joiner J and Gaeta J: Prostatic carcinoma treated at a categorical center. NY State J Med 75: 1663-1669, 1975
- 12) Buller HR, Boon TA, Henny CP, Dabhoiwala NF and Ten-Cate JW: Estrogen-induced deficiency and decrease in anti-thrombin III activity in patients with prostatic cancer. J Urol 128: 172-174, 1982
- 13) Koiso K, Akima H and Nijima Y: Prevention of platelet aggregation in patients with prostatic cancer during estrogen therapy. Urology 19: 579-583, 1982

(Received on May 26, 1989)
(Accepted on October 25, 1989)