

前立腺癌の治療成績

千葉県がんセンター泌尿器科 (部長: 長山忠雄)

丸岡 正幸, 宮内 武彦, 長山 忠雄

A MULTIMODAL TREATMENT OF PROSTATIC CARCINOMA AND THE 5-YEAR SURVIVAL RATE

Masayuki MARUOKA, Takehiko MIYAUCHI and Tadao NAGAYAMA

From the Division of Urology, Chiba Cancer Center Hospital

(Chief: Dr. T. Nagayama)

One hundred and twenty-nine patients with prostatic carcinoma were treated in our hospital. They were between 49 and 88 (average, 70.3) years old and histological diagnosis was adenocarcinoma in all 129 patients; 42 had well differentiated, 55 moderately differentiated, 31 had poorly differentiated carcinomas, and one undetermined type. Twenty two patients had stage A carcinoma, 18 stage B, 14 stage C and 75 stage D.

As the therapeutic principle no castration was done, radiation therapy was delivered to cases with carcinoma more advanced than stage B in combination with estrogen or alone, and antineoplastic drugs were given to some patients. Cryosurgical procedure to prostate was adjunctively used in patients with dysuria.

Since 1986, total prostatectomy was carried out in patients with stage B disease and younger than 60 years old, and total combined resection of the urinary bladder and prostate was performed in patients with more advanced than stage C disease. Etoposide was given to patients with recurrent or metastatic lesions.

Twenty-two of the 124 patients who did not receive castration surgery were categorized in stage A, 17 in stage B, 14 in stage C, and 71 in stage D. The 5-year survival rate in each stage group was 100%, 56.2%, 70.0%, and 28.8%, respectively, and the statistical difference between stage A and B, and between stage C and D was respectively significant. The relative 5-year survival rate among the total patient group, 71 patients in stage D, 40 patients in stage D treated with hormone therapy, and 15 patients in stage D treated with radiation therapy was 44.5, 28.7, 18.4 and 36.1%, respectively. In patients who had lung metastases, wide bony metastases, estrogen-resistant carcinomas, or recurrent lesions etoposide was administered in a dose of 33~82.5 mg/sq m for consecutive five days and the chemotherapy course was repeated twice or three times. Four patients with lung metastases achieved a complete response and one patient with estrogen-resistant carcinoma survived 46 months and returned to his normal life. Performance status improved in all remaining patients with remarkable relief of cancer pain.

(Acta Urol. Jpn. 35: 57-63, 1989)

Key words: Prostatic carcinoma, Estrogen, Etoposide

緒 言

前立腺癌の治療は内分泌療法が主流であり前立腺全摘出術や化学療法は有効な治療手段とはみなされていないのが現状である。しかも本邦の内分泌療法は、去勢術とエストロゲン剤の組み合わせによる治療法が大多数を占め、エストロゲン剤単独投与の成績を論じた文献は少ない。

われわれの施設では、開設以来、去勢術は行わず、

エストロゲン剤投与による内分泌療法を施行し、可能な例には放射線、手術を併用し、良好な成績を得ている。また近年では、再燃例、ホルモン抵抗例、肺転移例、高度の骨転移例には etoposide を中心とした化学療法を施行し肺転移例は全例完全寛解を得るという優秀な治療成績を挙げている。

したがって、本論文ではこの二つの治療成績を評価し報告する。

Table 1 対象症例

1. Age		
range,	49-88 years	
mean,	70.3 years	
2. Histology		
well diff. adenoca.		No
mod. diff. adenoca.		42
poorly diff.		55
unknown adenoca.		31
3. Stage		
A	22	(22)
B	18	(17)
C	14	(14)
D	75	(71)
TOTAL	129	(124)

(): no castration

Table 2. 前立腺癌治療方針

1. Stageの決定	Stage A	無治療
	B	前立腺全摘出術 放射線治療+ hormonal therapy
	C	膀胱前立腺全摘出術 放射線治療+ chemo-hormonal therapy Cryo-chemo-hormonal therapy
	D	膀胱前立腺全摘出術 放射線治療+ chemo-hormonal therapy Cryo-chemo-hormonal therapy
2. 再燃		Chemo-hormonal therapy

対 象 症 例

当センターで1973年1月から1987年6月までに治療した前立腺癌は129例である (Table 1). 年齢は49から88歳, 平均70.3歳であった. 病理組織と stage 分類は前立腺癌取り扱い規約¹⁾に従い分類した. すなわち, 病理組織は, 129例全例が腺癌で, 高分化型42例, 中等度分化型55例, 低分化型31例, 型不明1例であった. stage は, A 22例, B 18例, C 14例, D 75例であったが, 他院で去勢術を施行した B 1例, D 4例の計5例以外は, 去勢術は行っていない.

したがって, 本論文では去勢術未施行の A 22例, B 17例, C 14例, D 71例の計124例について治療内容をまとめ比較検討した. また, 生存率は Kaplan-Meier 法で算出した. さらに, 測定可能病変の存在する例の治療効果の判定は小山, 斉藤の基準²⁾に準じて行ったが, 本論文では各臓器別に判定を実施した.

治 療 方 法

各 stage に対する治療原則は以下の通りである

Table 3. 治療内容と死因

	H	R	C	TCP	TP	PP	N	total
	12						10	22
A	(1)						(1)	(2)
	6	8	2		1			17
B	(2)	(4)	(1)					(7)
	(1)		(1)					(2)
	4	8		1		1		14
C		(4)						(4)
		(1)						(1)
	40	15	9	3			4	71
D	(20)	(13)	(2)				(4)	(39)
	(3)	(1)	(1)					(5)
								124
								(50)
								(10)

H : hormonal therapy, R : radiation
C : chemotherapy, TCP : total cysto-prostatectomy
PP : partial prostatectomy, TP : total prostatectomy
N : no therapy

上 : 治療内容別患者数
(中段) : 前立腺癌死
(下段) : その他の死亡例

(Table 2). 各 stage とも去勢術は施行しない. つぎに, stage A は無治療を原則としている. stage B は従来は放射線とエストロゲン剤の併用を施行していたが, 1986年以後, 60歳以下の例は前立腺全摘出術を実施している. stage C も従来は放射線とエストロゲン剤, 化学療法剤の併用か単独投与を行い, 排尿障害例は cryosurgery を併用していたが, 1986年以後, 60歳以下の例は膀胱前立腺全摘出術を行っている. また, stage Dは stage C と同様の治療を行っているが, 肺転移例や高度の骨転移例には最近化学療法剤として etoposide を投与している. さらに, 再燃例は化学療法剤とエストロゲン剤の組合せによる治療を施行しているが, etoposide の登場以後は本薬剤を中心に化学療法を行っている.

なお, エストロゲン剤の投与法は, 確定診断後 honvan 500 mg/日を30日間静脈注射し, その後 hexron 30 mg/日を, 現在では prostal 150 mg/日の経口投与法を実施している.

結 果

前立腺癌患者去勢術未施行124例の初回治療内容と治療成績を示す. Table 3 に各 stage 別初回治療内容と死因を示す.

上段は初回治療内容別患者数, 中段は前立腺癌死例数, 下段はその他の死亡例数を示す. 初回治療としてエストロゲン療法単独は全体で62例50%あり, stage A は22例中12例, stage B は17例中6例, stage C は14例中4例, stage D は71例中40例がエストロゲ

ン単独投与を受けている。初回治療としての放射線治療例は33例27%あり, stage 別では stage A 0例, stage B 8例, stage C 8例, stage D 15例であるが, この内31例は放射線治療終了後にエストロゲン剤投与を受けている。初回治療として化学療法を実施したのは11例9%あり, etoposide を投与したのは stage D の7例あった。同様に手術は5例4%に行い, 前立腺部分摘出術1例, 前立腺全摘出術1例, 膀胱前立腺全摘出術3例であった。無治療は15例12%であった。

前立腺癌死は stage A は0例, stage B は7例41%, stage C は4例29%, stage D は39例55%の計50例40%であり, このうち初回治療としてエストロゲン剤を投与した例は stage B は2例, C は0例, D は20例であった。一方, 心血管障害死は, stage B 1例, C 1例, D 3例の計5例4%のみであり, このうち初回治療としてエストロゲン剤を投与したのは stage B の1例と D の1例のみであった。

再燃 (Table 4) は stage B 6例, C 9例, D 20例の計35例にみられ, 初回治療から再燃までの期間と

再燃から死亡までの期間を求めると, stage B は平均27.8カ月, stage C で平均54.3カ月, stage D は21.4カ月と stage による有意差は認められなかった。また, 死亡例をみると28例全例が癌死であり, stage B は再燃6例全例, C は9例中4例, D は20例中17例が癌死した。

次に, 初回治療内容別の生存率を求める。まず, 初回治療が放射線の例を示す (Fig. 1)。5年生存率は, 全体, stage B, C, D の順に45.9, 57.2, 57.0, 36.1%であり, 有意差はみられなかった。

エストロゲン療法の例の5年生存率は (Fig. 2), 全体, stage A, B, C, D の順に46.3, 100, 64.3, 85.7, 28.4%であり, stage C, D 間のみで $p < 0.1$ の有意差がみられた。

また, 各 stage 別の5年生存率は (Fig. 3), 全体, A, B, C, D の順に, 44.5, 100, 56.2, 70.1, 28.7%であり, stage A, B 間と C, D 間で各々 $p < 0.1$ で有意差がみられた。また, 10年生存率は各々17.2, 66.7, 14.0, 58.9, 0%であった。

次に, 現在当施設で施行している化学療法について述べる (Table 5)。

使用薬剤は, etoposide で, 投与方法として 1. etoposide $33 \sim 82.5 \text{ mg/m}^2$ を5日間連続投与し, 3週おきに, 2~3コース行う。2. etoposide は生理食塩水 500 ml に溶解し, 1.5~2時間で投与する。3. 続いて, 500~1,000 ml の補液を行う。

以上の投与方法に従い etoposide を投与した20例を Table 6 に示す。内訳は, 初回治療8例, 再燃11例, ホルモン抵抗癌1例であった。

最長生存はホルモン抵抗癌の例 (case 1) であり

Table 4. 再燃例

	No	therapy-react.	react-death
B	6 (6)	27.8 ± 20.4	21.6 ± 16.5
C	9 (4)	54.3 ± 27.8	9.6 ± 5.3
D	20 (17)	21.7 ± 19.0	14.8 ± 10.4
	35 (28)		

(): died, mean $\pm$ SD month

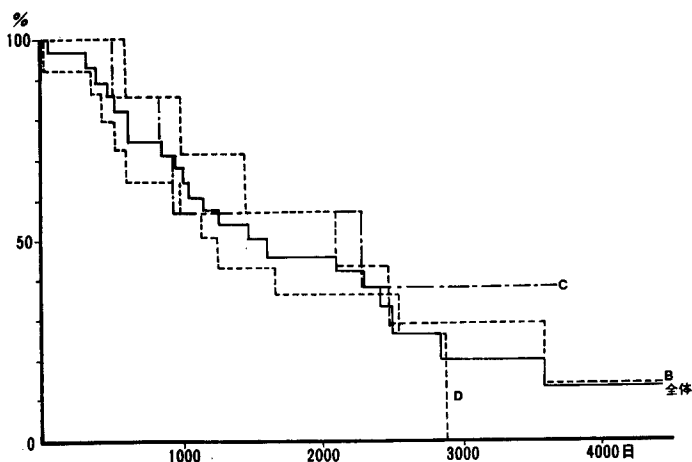


Fig. 1. 放射線治療例の生存率

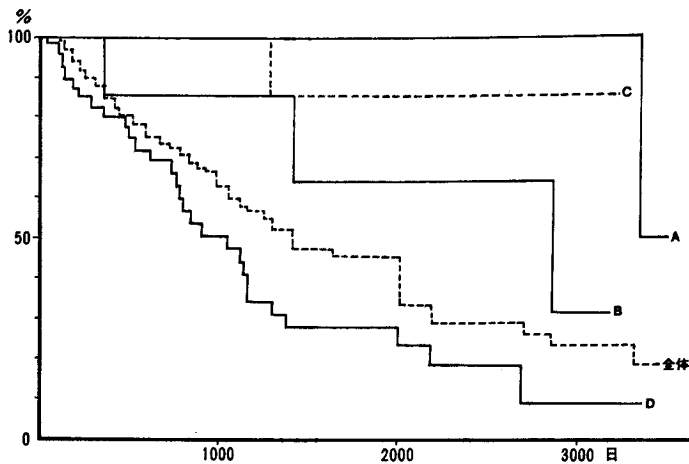


Fig. 2. エストロゲン療法例の生存率

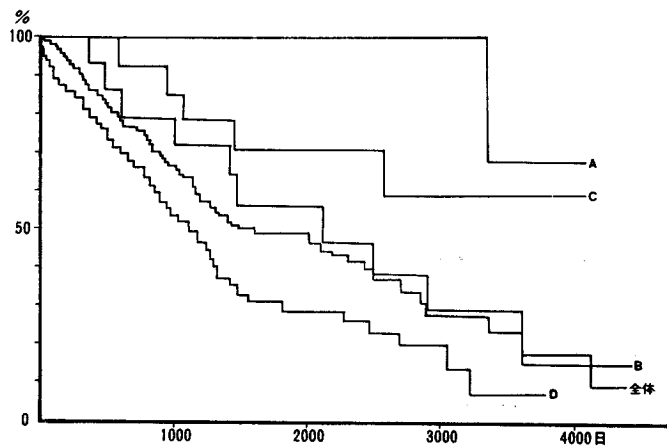


Fig. 3. 各 stage 別生存率

Table 5. Etoposide 投与スケジュール

1. Etoposide 33~82.5mg/m² i.v.
days 1-5 q 3w
2. Etoposide i.v. infusion/1.5-2hrs
with normal saline 500ml
3. 500~1000ml of 1/2 normal saline
or 5% glucose were i.v.
infused after Etoposide inj.

etoposide 投与総量 3,500 mg にて肺と骨転移は CR を得、初回治療開始から46カ月生存し社会復帰している。

初回治療8例中 stage C は1例、stage D は7例であり、stage C の1例 (case 14) は、前立腺肥大症の手術2年5カ月後に前立腺性酸性フォスファター

ゼの上昇がみられ諸検査の結果前立腺癌と診断された例である。また、stage D 7例の内訳は、D1 が1例、D2 が6例で、D1 の1例 (case 3) は膀胱前立腺全摘出術の補助療法として etoposide を使用し、現在 NC で生存している。D2 の6例中肺、骨転移を有した3例をみると、肺転移は全例消失し CR、骨転移は CR 1例、PR 2例を得たが、case 2 は初回治療から44カ月後に心疾患で死亡した。残り3例の骨転移いずれも NC であるが、3例とも癌性疼痛は消失し生存、case 5 は社会復帰している。

次に、再燃11例をみると、いずれも etoposide 投与以前にエストロゲン剤の投与を受けた stage D2 の症例で、case 15 のみ膀胱前立腺全摘術を受けている。生存は11例中4例のみで、PR 3例、NC 1例であるが、特に case 8 はリンパ節による尿管閉塞のため急性腎不全をおこしたが、etoposide 投与後通過障

Table 6. Etoposide 投与症例

no	name	age	stage	hist	PAP (KAU)	prior therapy	etoposide (mg)	maintenance	react	meta	effect	Prognosis				
												0	12	24	36	48 mths
1	S.M.	51	D ₂	M	90.1	H	3500	H		B L	CR					
2	K.N.	68	D ₂	M	3.2		1560	H		B L	CR	↑heart disease				
3	M.C.	57	D ₁	M	5.6	ope	1100	H, UFT VP-16		Ly	NC					
4	S.I.	76	D ₂	P	0.2	H, 5FU	1000	H, UFT	○	B	PR					
5	I.I.	62	D ₂	M	8.0		1500	H, 5FU VP-16		B	NC					
6	M.Y.	75	D ₂	M	199	H, 5FU, UFT	1560		○	B	PD	↑prost ca				
7	S.K.	75	D ₂	M	0.2		1750	H, 5FU UFT, VP-16		B L	PR CR					
8	H.S.	76	D ₂	P	0.8	H, 5FU, R	750	H, R	○	B Ly	PR PR					
9	M.M.	66	D ₂	M	24.8		1300	H, VP-16		B	NC					
10	Y.O.	68	D ₂	M	17.4	H, E	3350	5FU	○	B	PD	↑prost ca				
11	M.K.	77	D ₂	P	26.6		750	H, VP-16		B L	PR CR					
12	S.T.	72	D ₂	M	0.3	H, R	1650	H, 5FU	○	B	NC	↑G I tract bleeding				
13	U.K.	81	D ₂	M	5.5	H	680		○	B	NC	↑G I tract bleeding				
14	G.K.	77	C	M	1.6		750	H, VP-16			NC					
15	S.N.	58	D ₂	P	5.4	H, ope	875	H	○	B	NC					
16	S.K.	76	D ₂	M	0.4	H	1000	5FU	○	B	NC	↑stomach ca				
17	K.K.	74	D ₂	M	1.6	H	500		○	B	PD	↑prost ca				
18	Y.K.	66	D ₂	P	980		750	H		B	NC					
19	S.K.	79	D ₂	P	17.6	H	750	H	○	B	NC					
20	T.S.	66	D ₂	M	195	H, 5FU	400		○	B	PD	↑DIC				

M: mod. diff. adeno ca.
P: poorly diff. adeno ca.
PAP: prostatic acid P

H: hormonal therapy
E: estracyt
R: radiation
ope: total oysto-prostatectomy

B: bone
L: lung
Ly: lymphnode

M: mod. diff. adeno ca.
P: poorly diff. adeno ca.
PAP: prostatic acid P
H: hormonal therapy
E: estrayt
R: radiation
ope: total cysto-prostatectomy
B: bone
L: lung
Ly: lymphnode

害は改善し腎機能は正常化し現在家庭復帰している。
また、7例が死亡したが、前立腺癌死は3例(case 6, 10, 17)であり、消化管出血死2例、胃癌死1例、DIC 1例であった。

また、etoposide 投与後に癌性疼痛を訴えたのは case 10 の1例のみであったが、この例は PS 2 であり著しい行動制限はみられなかった。

考 察

最初にわれわれの報告では、stage 別生存率で stage B の生存率が stage C のそれより悪いが、これは stage B の癌死7例中6例はいずれも1974年以前の症例で、しかも臨床的に前立腺肥大症と診断され被膜下摘出術を受け、6例ともが再燃し癌死した。つまり、staging の不的確さが原因と考えられるとともに、前立腺癌に不十分な観血の手術は禁忌とも考えて良いと思われる。

前立腺癌の治療は Huggins⁹⁾ の報告以来、内分泌療法が原則として用いられている。すなわち、市川⁴⁾ の報告では861例中433例(50.3%)がホルモン療法を

受け267例(33.6%)が去勢術とエストロゲン剤の投与を併用しエストロゲン剤のみは149例(18.8%)と少なく、その後は一般に本邦では去勢術とエストロゲン剤との併用療法が多く⁵⁻⁷⁾、最近の報告では仁平⁸⁾ は113例中70例、福谷⁹⁾ は107例中56例が併用療法を行い、その頻度は諸家の報告でも同様に high stage になるほど高くなり stage D では56~70%となる。

しかし近年欧米では Murphy¹⁰⁾ の報告した American college of surgeons の集計をみると1974年以前は16,080例中なんらかのホルモン療法を施行したのは7,936例(49.4%)であったが併用療法は stage D でも38.3%と少なく、1975年以後はなんらかのホルモン療法施行例は11,806例中4,038例(34.2%)と減少し、併用療法は stage A 6.6%, stage B 9.8%, stage C 19.1%, stage D 25.2%と更に少なくなった反面、TUR 単独33.2%, 放射線かその他の治療の組み合わせ18.0%, 前立腺摘出術単独かその他の治療の組み合わせ14.5%と、ホルモン療法の頻度は第一位ではあるが種々の治療法¹¹⁾が選択され、組み合わせられているようである。

去勢とエストロゲン剤併用療法の治療成績とエストロゲン剤単独の治療成績を文献で調べると、1950年代は有転移群での5年生存率は併用療法では市川ら⁴⁾は16.7%, Nesbit ら¹²⁾は20.0%, 単独はおのおの0%, 9.7%, 無転移群ではさらに併用療法が単独療法を上回る成績を報告したため、本邦では併用療法が主流となったと思われる。最近の報告でも併用療法を施行した例がほとんどであり、その5年生存率は stage D で相模ら¹³⁾は28%, 福谷ら⁹⁾は36%, 島崎ら¹⁴⁾は43%, と報告し、単独療法主体では内田ら¹⁵⁾が34%と報告している。

われわれの報告では stage D の単独療法のみ41例で28.4%と市川ら⁴⁾の報告よりは良い成績を得、最近の報告と比較すると多少悪い成績となっているが、これは当センター開設以来の全症例を含んでいるためと考える。すなわち最近5年間の21症例の5年生存率は35.1%と福谷らの報告と同程度の成績である。つまり、以上の結果から去勢術を施行せずに前立腺癌の治療を行うことが可能であるとわれわれは考えるが、このことは患者が男性としての意識をそのまま維持しつつ治療していくので quality of life の面を考慮にいと、患者の damage は前立腺癌と前立腺癌により引き起こされる精神身体的異常だけに留まり、本来の治療の継続をスムーズにしていると考えられる。

つぎに、etoposide 治療の考察にうつる。前立腺癌の化学療法^{16,17)}は、エストロゲン剤の有効性が高いためホルモン抵抗癌が再燃後に用いる例が多く、その成績は不良である。使用される薬剤は、5FU, cyclophosphamide, estracyt, peplomycin, CDDP, MMC を単独で用いたり、VIP 療法 (vincristine, ifosfamide, peplomycin), CAP 療法 (cyclophosphamide, adriamycin, CDDP) などの併用療法が施行されているのが現状である。松村ら¹⁸⁾は未治療23例に VIP 療法を施行し、PR 65.2%を得ているが、CR は報告されていない。

現在われわれは、etoposide¹⁹⁻²¹⁾を化学療法剤として積極的に使用しているが、本薬剤を使用した20例中肺転移は4例全例とも CR, 骨転移は18例中2例が CR, 4例が PR, 8例が NC, 4例が PD となり、CR を得て社会復帰している例も経験している。再燃例は11例あり7例が死亡したが前立腺癌死は3例のみであり、また癌性疼痛は10例で消失し、疼痛対策にも有効な薬剤と考えられる。etoposide 使用時の副作用は脱毛が全例、骨髄機能抑制が15例、嘔気嘔吐は8例、軽度の肝機能障害が3例にみられたが、DIC で死亡した1例以外は保存的治療で軽快し、脱毛は

etoposide 中止後2~3カ月で回復している。また、全身状態不良な患者でも投与量を33 mg/m²とすれば安全に使用でき、癌性疼痛は軽減し全身状態は改善すると考える。

結 語

前立腺癌129例を治療した。

1. 治療原則は、去勢術は施行しない。stage B 以上は放射線、エストロゲン剤の併用か単独療法、一部には代謝拮抗剤投与。排尿障害例は cryosurgery 併用。1986年以後、60歳以下の stage B は前立腺全摘出術、stage C 以上は膀胱前立腺全摘出術を施行し、再燃および高度の転移例は、etoposide を投与している。

2. 去勢未施行124例中 stage A 22例, B 17例, C 14例, D 71例で5年生存率は、おのおの100, 56.2, 70.0, 28.7%であった。

3. stage D 71例中初回治療としてエストロゲン剤投与は40例、放射線治療は15例で5年生存率はおのおの28.7, 28.4, 36.1%であった。

4. 再燃、エストロゲン抵抗癌、肺転移、高度の骨転移20例に etoposide を投与し肺転移は4例とも CR, 最長46カ月の CR 社会復帰を得ている。

本論文の要旨は第52回日本泌尿器科学会東部総会で発表した。

文 献

- 1) 前立腺癌取扱規約, 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編, 第1版, 金原出版, 東京, 1985
- 2) 小山善之: 固形がん化学療法直接効果判定基準, 癌の薬物療法開発と効果判定, 斉藤隆雄, 第1版, pp. 115-127, リアライズ社, 東京, 1985
- 3) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
- 4) 市川篤二: 前立腺癌の統計的観察. *日泌尿会誌* 50: 633-640, 1959
- 5) 落合京一郎: 第6回日本癌治療学会報告, 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)
- 6) 高安久雄, 小川秋実, 小磯謙吉, 小峰志訓, 石井泰憲: 前立腺癌の治療成績. *日泌尿会誌* 69: 425-435, 1978
- 7) 丸岡正幸, 安藤 研, 野藤邦義, 伊藤晴夫, 島崎淳, 松崎理, 村上信乃: 前立腺癌の内分泌療法. *日泌尿会誌* 73: 432-437, 1982
- 8) 仁平寛巳: 前立腺癌の内分泌療法. *日泌尿会誌* 77: 1910-1914, 1986
- 9) 福谷恵子, 三方律治, 武内 巧, 河辺香月, 横山

- 正夫: 前立腺癌の治療成績. 日泌尿会誌 78: 1821-1826, 1987
- 10) Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE, Schmitz 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
 - 11) Schmidt JD, Mettlin CJ, Natarajan N, Peace BB, Beart RW, Winchester DP and Murphy GP: Trends in care for prostatic cancer, 1974-1983: results of surveys by the American College of Surgeons. J Urol 136: 416-421, 1986
 - 12) Nesbit RM and Baum WC: Endocrine control of prostatic carcinoma. JAMA 143: 1317-1320, 1950
 - 13) 相模浩二, 森山浩之, 水谷雅巳, 仁平寛巳: 前立腺癌の内分泌療法および放射線療法. 西日泌尿 48: 360-366, 1986
 - 14) 島崎 淳, 熊本悦明: 前立腺癌治療上の諸問題. 日泌尿会誌 73: 34-46, 1982
 - 15) 内田豊昭, 本田直康, 横田真二, 青 輝昭, 池田 滋, 小田島邦男, 真下節夫, 遠藤忠雄, 石橋 晃, 小柴 健: 前立腺癌の統計的観察. 泌尿紀要 33: 869-876, 1987
 - 16) Schmidt JD: Chemotherapy of hormone-resistant stage D prostatic cancer. J Urol 123: 797-805, 1980
 - 17) 宇佐美道之: 前立腺癌に対する化学療法の効果, 泌尿器がん化学療法の進歩と問題点, 吉田 修編, 第1版, 207-214, 蟹書房, 東京, 1986
 - 18) 松村陽右: 前立腺癌の化学療法, 泌尿器がんの進歩と問題点, 吉田 修編, 第1版, pp. 197-206, 蟹書房, 東京, 1986
 - 19) 阿曾佳郎: 共同研究による Etoposide (NK 171) の尿路性器悪性腫瘍に対する Phase II Study. 癌の臨床 31: 944-952, 1985
 - 20) 鈴木駿一: Etoposide (VP-16) の尿路性器悪性腫瘍に対する Phase II Study. 癌と化学療法 13: 2772-2779, 1986
 - 21) 阿曾佳郎: 泌尿器腫瘍, エトポシド, 太田和雄, 仁井谷久暢編, 第1版, pp. 89-106, 協和企画通信, 東京, 1987

(1988年2月1日受付)