

ホルモン非依存性前立腺癌5例の治療経験

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任 渡辺 決教授）

都 田 慶 一・三 品 輝 男

小 林 徳 朗・前 川 幹 雄

大 江 宏・渡 辺 決

5 CASES OF HORMONE-RESISTENT PROSTATIC CANCER

Keiichi MIYAKODA, Teruo MISHINA, Tokuro KOBAYASHI,

Mikio MAEKAWA, Hiroshi OOHE and Hiroki WATANABE

*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural School of Medicine**(Chairman: Prof. H. Watanabe, M.D.)*

Among 5 cases of hormone-resistant prostatic cancer, 2 were treated by radiation and intraprostatic injection of bleomycin. Other 2 cases were treated by cryosurgery and chemotherapy combined with estrogen administration, and the remaining one case by medical adrenalectomy. According to Karnofsky's criteria, one case was judged as 1-C, 2 cases as 1-B, one case as 1-A, and one case as 0-O. The effective rate was 80%.

結 言

前立腺癌の治療は、1941 Huggins¹⁾ がホルモン療法を提唱して以来、内外を問わずそれが主流となっている。前立腺癌はその大多数がホルモン依存性であるが、しかし少数のものはホルモン療法に最初から反応しない。また最初はホルモン依存性であった癌が、やがて抵抗性を獲得しホルモン療法で制御できなくなることがある。いわゆるホルモン非依存性癌は、前者のようなホルモン不応性癌^{2,3)}と、後者のような再燃癌に大別できる。

われわれの教室におけるホルモン非依存性前立腺癌患者の治療について、最近5例を経験したので報告する。

対象症例および治療法

対象となった症例は、1971年から1979年までに京都府立医大泌尿器科に入院した5例の前立腺癌である。いずれも最初にホルモン療法（去勢術およびエストロゲン投与）が施行された。最初からホルモン不応性であった症例1、2の治療開始前の組織型は、それぞれ扁平上皮癌、未分化型腺癌であった。最初のホルモン療法にはよく奏効したがやがて再燃した3症例のうち、症例3、5は新たな治療の開始時期における生検

では、未分化癌であった。症例4は分化型腺癌であった。

ホルモン非依存性と診断してからの治療としては、症例2は放射線療法（6480 rad）と水性ブレオマイシンの前立腺腫瘍内局所注射の併用療法を行なった。症例3、4は免疫関与のあるといわれる前立腺凍結手術^{4,5)}を併用して、ホルモン療法を継続し、化学療法も行なった。症例5は、副腎皮質ホルモン大量投与によるいわゆる medical adrenalectomy を施行した。

臨 床 成 績

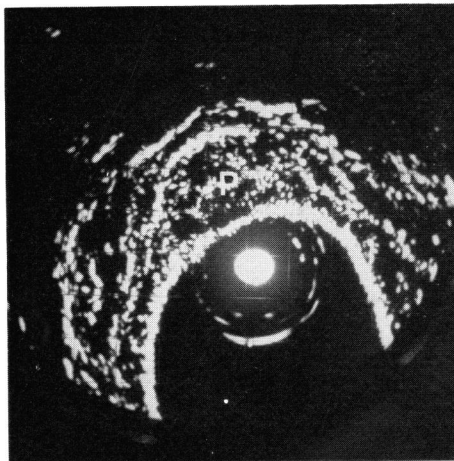
ホルモン非依存性前立腺癌5例の治療成績について、Table 1 に一括表示した。治療効果の判定は、自覚症状と指診、経直腸的超音波断層法⁶⁾、骨シンチおよび血液所見などの他覚所見から、Karnofsky の判定基準により行なった。症例1が1-C、症例2、5が1-B、症例4が1-A、症例3が0-Oであった。1-A以上を有効とすると、奏効率80%であった。

今回の3種類の治療法について、下記の3例を代表例として示す。

症例1：initial chmaturia を主訴として1977年4月当科を受診。内視鏡にて膀胱内景に異常なく、指診にて前立腺は石様硬のクルミ大、経直腸的超音波断層像 (Fig. 1-a) にて Stage C の前立腺癌と診断された。

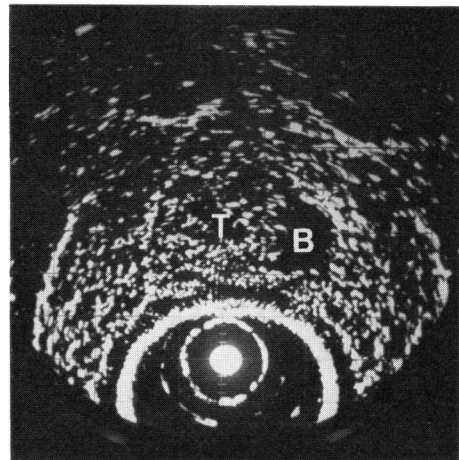
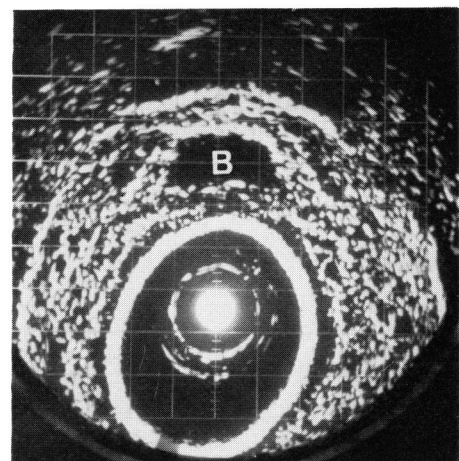
Table 1. 対象とした症例

症例 番号	年 齢	組 織 所 見		Stage	変更した治療	Karnofsky 効果判定
		初 診 時	治療変更時			
1	61	移行上皮癌	扁平上皮癌	C→D	放射線療法 + BLM局所注射	I-C
2	70	扁平上皮癌	未分化型腺癌	D	放射線療法 + BLM局所注射	I-B
3	60	未分化型腺癌	未分化癌	C→D	凍結手術 + 化学療法 (エストロゲン投与)	O-O
4	71	分化型腺癌	分化型腺癌	C→D	凍結手術 + 化学療法 (エストロゲン投与)	I-A
5	68	未分化型腺癌	未分化癌	D	Medical Adrenalectomy	I-B

Fig. 1-a. 治療前の前立腺癌（症例1）
P: 前立腺癌

生検結果は前立腺移行上皮癌であった。同年5月去勢術、6月前立腺全摘除術を施行した。腫瘍は精嚢腺へ浸潤しており、non-curative operation となった。摘出腫瘍は組織学的には、やはり移行上皮癌であった (Fig. 2-A)。

術後2カ月よりヘキサロン 10 mg/day 投与するも、同年11月尿閉となった。FT-207 1500 mg/day を追加したが、膀胱頸部の腫瘍は成長を続け、1978年3月指診にてリング大、経直腸の超音波断層像 (Fig. 1-b) で巨大な腫瘍パターンを示した。生検では、扁平上皮癌 (Fig. 2-b) に変化していた。そこで前立腺部に⁶⁰Co照射を対向2門で 6480 rads、同時に週2回計7回にわたり水性ブレオマイシン 15 mg を前立腺部腫瘍に局所注射した。腫瘍はこの治療によって著しく縮小し、同年5月にはクルミ大、7月には触知不能となった。

Fig. 1-b. 前立腺全摘後の腫瘍再発（症例1）
T: 腫瘍 B: 膀胱頸部Fig. 1-c. 放射線治療+BLM局注による腫瘍消失（症例1）
B: 膀胱頸部

以後1年6カ月間再発もなく、tumor free となって社会復帰している。最近の超音波所見 (Fig. 1-c) で腫瘍は完全消失し、膀胱頸部が鮮明に描出されていた。

症例4：尿閉を主訴として1971年7月当科を受診。指診にて鶏卵大、Stage C の前立腺癌と診断された。生検にて分化型腺癌と判明し、ホルモン療法を施行し腫瘍は著しく縮小したが、1973年8月以降 drop out した。

1977年8月全身骨転移による疼痛および尿閉のため来院。指診にて鶏卵大（超音波所見 Fig. 3-a）に成長しており、この時の生検でも前回と同様の所見が得られた。そこでエストロゲン投与を再開し、2度の凍結手術および FT-207 を投与した結果、約10カ月間自覚

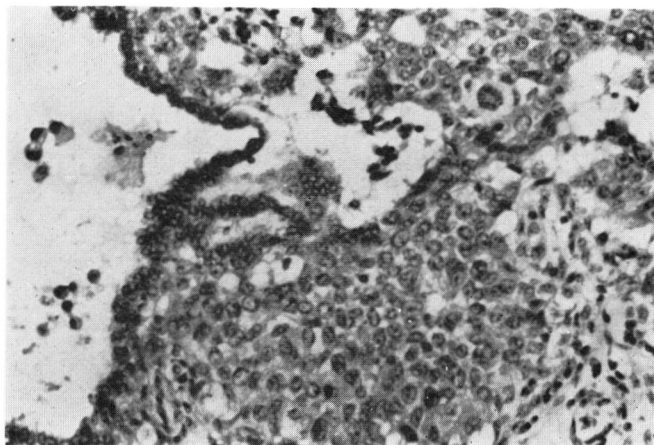


Fig. 2-a. 症例 1 の前立腺全摘時の組織所見（移行上皮癌）

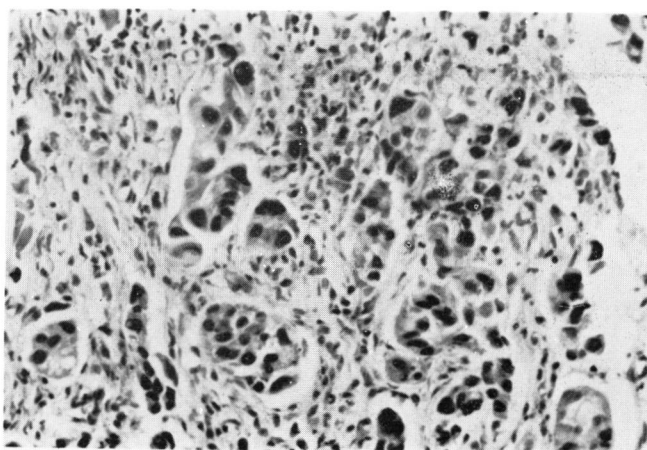


Fig. 2-b. 症例 1 の放射線療法開始前の生検による組織所見（扁平上皮癌）

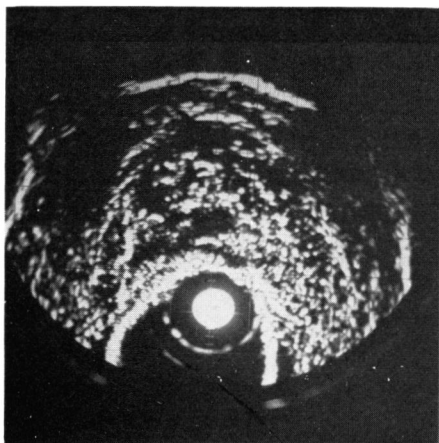


Fig. 3-a. 前立腺癌の再燃（症例 4）

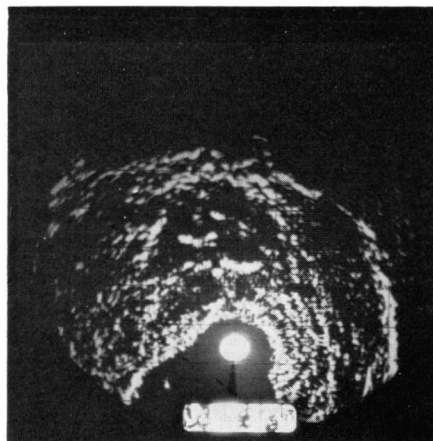


Fig. 3-b. 凍結手術＋エストロゲン療法による前立腺癌の縮小（症例 4）

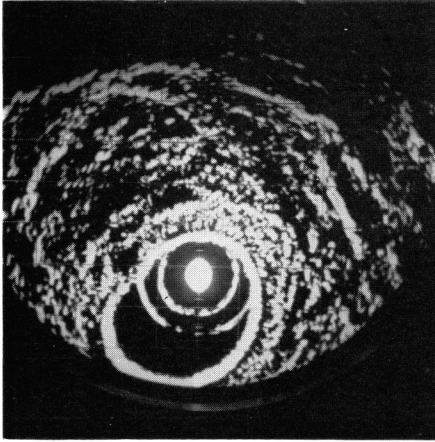


Fig. 4-a. 治療前の前立腺癌（症例 5）

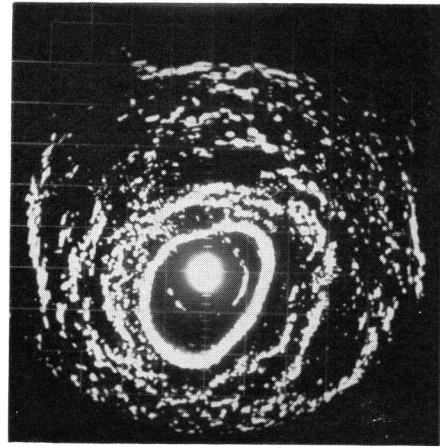


Fig. 4-b. Medical adrenalectomyによる前立腺癌の縮小（症例 5）

症状は著しく改善し、前立腺は縮小 (Fig. 3-b) した。しかし全身状態は1978年11月より悪化し、翌年2月死亡した。

症例5：排尿困難および右下肢痛を主訴とし、1979年3月当科を受診。指診にて鶏卵大、石様硬であり、超音波断層法 (Fig. 4-a) にて前立腺癌と診断した。生検にて未分化型腺癌と判明し、骨盤骨に osteolytic に広く転移し、Stage D であった。ただちに去勢術、エストロゲン投与をおこない、残尿が改善し自覚症状も改善したが、同年5月著明な腰痛のため歩行不能となり、pain clinic の治療を開始した。そこで6月よりデキサメサゾン内服による medical adrenalectomy を施行した。デキサメサゾン 20 mg/day 分4で1週間、その後 10 mg/day 1週間、そして約1カ月かけて維持量 2 mg/day まで漸減した。腰痛は軽減し、7月中旬には pain clinic をはなれ、9月には前立腺の縮小 (Fig. 4-b) を確認した。11月から歩行訓練を開始したが、12月中旬より左下肢痛が増悪し、生検では未分化型腺癌であった。翌年1月から全身状態は著しく悪化し、化学療法を併用するも効果なく、3月死亡した。

考 察

すでに冒頭で述べたごとく、前立腺癌の大部分はホルモン依存性であるが、最初からホルモン不応性である癌は臨床的には全体の約10~20%^{3,7,8)}といわれている。それらの組織型は未分化型腺癌、未分化癌、乳頭状腺癌、扁平上皮癌あるいは移行上皮癌などであり、前立腺細胞の生物学的特性が少ない。Melicow⁹⁾ らは、前立腺を複合臓器とみて、前立腺癌の発生母地からの組織学的分類を厳密に行なうことによって、androgen-

dependent か否かをかなり予測できることを示唆している。われわれの経験した症例1, 2はこれに類すると思われ、ホルモン療法に抗して指診所見、超音波所見にて前立腺、腫瘍の容積が増大を続けた。また2例ともに Acid-Pase の上昇を認めなかった。

一方、最初はホルモン療法によく奏効するが、やがてホルモン抵抗性を獲得する再燃癌も、ホルモン非依存性癌としてその治療法に関心をあつめている。大塚⁸⁾ らは再燃を152例中42例にみたすと述べ、一方竹内⁷⁾ らは十分なエストロゲン継続投与がなされていて全体の約10%は再燃すると述べている。

再燃の原因として、1)エストロゲン投与が十分に継続投与されていない場合、2)多彩な組織像を示す前立腺癌のうち、わずかなホルモン非依存性の細胞が抵抗しこれが増殖するため¹⁰⁾、3)副腎由来のアストロゲンが増加しエストロゲンの効果が低下するため¹¹⁾、の3つが推測されている。3)については、内分泌学的な測定結果の裏づけがないために、最近ではさほど重要視されない傾向にある。われわれの経験した再燃癌症例3, 4, 5のうち、症例4は Acid-Pase の上昇が著しく原発巣の増大と骨転移を認め、原因として1)が考えられた。症例3, 5は Acid-Pase の上昇は軽微であったが、原発巣の増大と骨転移の出現あるいは増悪所見を認め、原因として2)あるいは3)が考えられた。

ホルモン非依存性癌の早期発見については、諸家は骨シンチ、Acid-Pase、前立腺指診所見を指標としているのが現状である。われわれ¹²⁾は、ホルモン療法における前立腺癌の経時的縮小過程を、経直腸的超音波断層法を用いて推定し、前立腺癌に対する治療効果の kinetics を研究している。したがってわれわれの教室

では、前立腺癌にはまずホルモン療法を施行し、この kinetics を指標として前立腺癌の反応性を知り、ほとんど縮小効果が得られない場合をホルモン不応性癌として、適当な治療の変更を行なうことにしている。

ホルモン療法でよく制御された前立腺癌は、局所再燃の対策として2カ月に1度は超音波所見で経過を追ひ、前立腺が拡大傾向にある場合は組織所見の変化を参考にして再燃傾向を判断することになっている。一方全身再燃の対策としては、諸家のごとく、骨シンチ、Acid-Pase, Al-Paseなどを参考にしてゐる。再燃癌と判断すれば、まずエストロゲンの増量によって経過を追ひ、効果が得られなければホルモン非依存性としてすみやかに他の治療に変更する方針である。

ホルモン非依存性前立腺癌に対する治療は、エストロゲン療法以外の治療を導入せねばならない。それにかわるものとして、外科的副腎摘除あるいはadrenalectomy 下垂体摘除が古くからあり、最近では progesteron 療法, Estracyt¹³⁾, 化学療法, 放射線療法および免疫関与の前立腺凍結療法^{4,5)}が行なわれている。最近の傾向としては Bagshow¹⁴⁾, Ray¹⁵⁾らの報告以来放射線療法が再認識され、未分化傾向の強い前立腺癌に感受性があることから、限局したホルモン非依存性前立腺癌に対する治療に好都合であるとする意見が多い。

しかし、広範囲に転移した癌に対しては、全身の治療が要求される。Estracyt はホルモン非依存性癌の一部に対しては有効であることがわかっている。また化学療法も次第に広く行われる傾向にある。Merrin¹⁶⁾は Cis-platin を末期癌に単独投与し、21例中9例(43%)に partial objective clinical remission を得たと報告し、注目を集めている。

このように、現在ホルモン非依存性癌に対する治療法には多くの種類があるが、そのいずれもが確実な効果を有するとはいいえない状況にある。そこでわれわれはここ当分の間これらの症例に対して次のように対処してゆきたいと考えている。

まず第一に、ホルモン非依存性癌の判定を確実に行なうことである。世上いわれるこの種の症例には、完全にホルモン依存性を脱してはいないのに、ホルモン投与が不完全なためにみかけられる。この点に関しては、経直腸の超音波断層法による kinetics がきわめて有力な武器になりえよう。

次に明らかに非依存性と判定された症例に対しては、局所的には放射線療法を主体とし、強化療法として局所注射による化学療法を併用する。また広範囲に遠隔転移を伴う場合には、全身の化学療法を主体とせざる

をえないが、この時は患者の一般症状に十分注意する必要がある。疼痛に対しては medical adrenalectomy が奏効することがあり、施行が容易で副作用が少ない点を考えれば、もっと繁用されてよい方法と考える。もちろん末期における激烈な疼痛の対策としては、pain clinic に頼らざるをえないであろう。

なお凍結療法による免疫学的効果は、いまだその評価が確立せず、積極的に採用するにはその根拠が乏しいと思われる。

結 語

われわれは、ホルモン非依存性前立腺癌5例に対して、放射線療法および水性プレオマイシン前立腺内局注(2例)、ホルモン療法に加えて前立腺凍結術および化学療法(2例)、medical adrenalectomy(1例)を施行し、Karnotsky の効果判定基準で 1-G 1例, 1-B 2例, 1-A 1例, 0-O 1例という結果を得た。

しかしながらホルモン非依存性癌に対する最良の治療法はいまだ確立されていないのが現状であり、今後多くの検討が行なわれるべきであろう。

文 献

- 1) Huggins C, Hodges CV: Cancer Research 1: 293~297, 1941
- 2) Johnson DE et al: Cancer 29: 287~293, 1972
- 3) 志田圭三・ほか: 泌尿器内分泌学, 第1版, p. 155~174, 金原出版, 1976
- 4) Ablin RJ et al: J Urol 110: 238~241, 1973
- 5) 三品輝男・ほか: 西日泌尿 40: 855~862, 1978
- 6) 渡辺 決: 日泌尿会誌 65: 613~632, 1974
- 7) 竹内弘幸: 日泌尿会誌 69: 1552~1561, 1978
- 8) 大塚 薫: 日泌尿会誌 70: 1210~1220, 1979
- 9) Melicow MM, Usan AC: J Urol 115: 696~700, 1976
- 10) 島崎 淳・ほか: 日本医事新報 2797: 15~20, 1977
- 11) Burt FB et al: Cancer 10: 825~830, 1957
- 12) 大江 宏・ほか: 日超医論文集 35: 313~314, 1979
- 13) Jonason G, Hogberg B: J Urol Nephrol 5: 103~107, 1971
- 14) Bagshow MA et al: Therap Radiology 85: 121~129, 1965
- 15) Ray GR et al: Therap Radiology 106: 407~417, 1973
- 16) Merrin C: J Urol 119: 522~524, 1978