

骨転移が消失し14年間生存している Stage D2 前立腺癌の1例

(財) 癌研究会附属病院泌尿器科 (副院長: 河合恒雄)

続 真弘, 川上 理, 米瀬 淳二, 上田 朋宏
影山 進, 山内 民男, 河合 恒雄

A CASE OF COMPLETELY RESPONDING STAGE D2 PROSTATIC CANCER WITH NO EVIDENCE OF DISEASE 14 YEARS AFTER DIAGNOSIS

Masahiro Tsuzuki, Satoru Kawakami, Junji Yonese,
Tomohiro Ueda, Susumu Kageyama,
Tamio Yamauchi and Tsuneo Kawai

From the Department of Urology, Cancer Institute Hospital

A 58-year-old male complaining of pollakisuria, miction pain and back pain visited us Dec. 26, 1979. Rectal examination revealed the prostate enlarged by 5 digital width, stony hard and irregular. Transrectal needle biopsy revealed moderately differentiated adenocarcinoma of the prostate. Bladder neck invasion, pelvic and mediastinal lymphnode metastases and multiple bone metastases were found. The case was diagnosed with prostatic adenocarcinoma T3N2M1 (OSS, LYM) stage D2.

Three courses of chemotherapy using ifosfamide applied from Feb. 2, 1980 showed no marked effect except for partial pain relief. Hormonal treatment with diethylstilbestrol diphosphate was started from May 28 and arterial infusion chemotherapy using CDDP and 5-FU was performed 2 months later, resulting in size reduction of the prostate and pelvic lymphnode metastases and disappearance of mediastinal lymphnode metastases. Needle biopsy of the prostate was negative for cancer cells. After 8 months, Tegafur was started, and 12 months later radiotherapy was added to the prostate and pelvic lymphnodes. The abnormal accumulation in bone scan began to decrease after 14 months and achieved complete remission 28 months after the initial therapy. We discontinued the hormonal therapy 31 months later because of his complaint of chest discomfort and palpitation. At the present time, 14 years after the initial therapy, the prostate was 35×29×19 mm in size on transrectal ultrasonography with undetectable serum PSA level and no tumor cells but only mass fibrosis has been seen by pathological examinations. We considered this patient to be with no evidence of disease.

(Acta Urol. Jpn. 40: 837-840, 1994)

Key words: Prostatic cancer, Stage D2, Long-term survival

緒 言 症 例

初診時 T3N2M1 (OSS, LYM) Stage D2 の中分化型前立腺癌に対してホルモン療法を中心とした各種治療を行い、14年経過した現在 NED と思われる1例について若干の文献的考察を加え報告する。

患者: 58歳, 男性.
主訴: 頻尿, 排尿時痛, 腰背部痛.
既往歴: 19歳, 肺結核. 56歳, 痛風. 57歳, 糖尿病, 食事療法中.
家族歴: 特記すべきことなし.

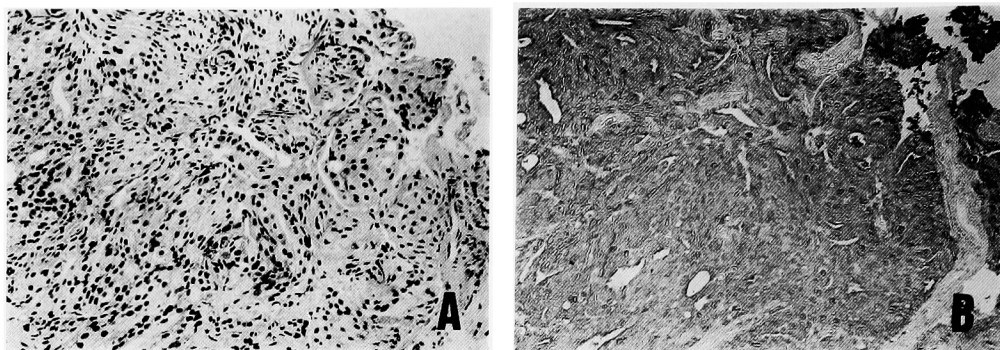


Fig. 1. Histological findings of the prostate biopsy specimens. Before treatment, moderately differentiated adenocarcinoma (A) which was positive for PSA stain (B). (A, H.E. stain, $\times 200$. B, PSA stain, $\times 200$)

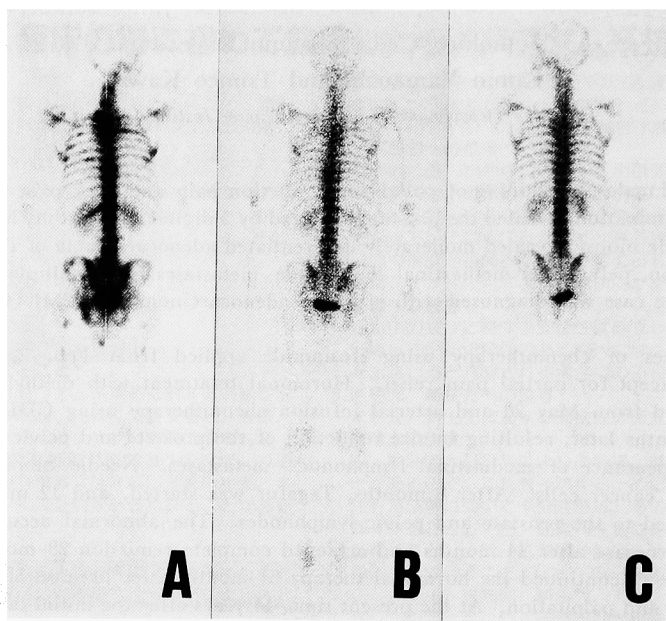


Fig. 2. Serial bone scintigram shows multiple abnormal uptake before treatment (A), apparently decreased uptake 14 months after the initial treatment (B) and complete disappearance 28 months after (C).

現病歴：1979年9月中旬，頻尿と排尿時痛が現れ近
医で抗生剤の投与を受けたが改善せず，12月中旬症状
悪化，腰背部痛も出現したため，12月26日当科を初診
した。

現症：体格栄養中程度。直腸診で前立腺は5横指腫
大，凹凸不整，石様硬。残尿 30 ml。表在リンパ節を
触知せず。

検査所見 血算および血液生化学に特変なし。尿沈
渣では顕微鏡的血尿を認め，尿細胞診は Class 1 で

あった。血清 PAP (RIA) は 0 ng/ml (2.0 ng/ml
以下) と正常範囲内であった。

経直腸的前立腺針生検：Fig. 1.A. に示すように中
分化腺癌であった。なお後に同腫瘍が PSA 染色陽性
であることが確認された (Fig. 1.B)。

胸部X線撮影：単純撮影で右第1弓の突出を認め，
断層撮影にて 5 cm 大に腫大した縦隔リンパ節を認め
た。

尿道膀胱造影：膀胱底に不整な結節状の陰影欠損と



Fig. 3. Histological findings of the prostate biopsy specimens. No cancer cells remained 13.5 years after the initial treatment. (H.E. stain, $\times 200$.)

前立腺部尿道の偏位・直線化を認めた。

排泄性腎盂造影: 上部尿路に異常を認めず。

リンパ管造影: 左総腸骨および両側外腸骨リンパ節に腫大と内部構造の不整を認めた。

骨シンチグラム: 椎骨, 骨盤骨, 肋骨, 大腿骨等に多発性の異常集積を認めた (Fig. 2.A)。

臨床経過: 前立腺癌 T3N2M1 (OSS, LYM) stage D2²⁾ と診断。腰背部痛が強いため, まず 1980年2月5日より Ifosfamide 1日3g 3日連続の点滴静注による化学療法を開始した。3週毎に3コース施行し腰背部痛は軽減したが, 他覚的には原発巣転移巣とも効果はなかった。

Diethylstilbestrol diphosphate (DES-DP) 1日900mgの内服を3月28日に開始し, 1ヵ月後300mg/日に減量し継続した。この間前立腺は触診上徐々に縮小し, 自覚的にも頻尿や排尿時痛の改善および腰背部痛の消失を認めた。5月20日より原発巣および骨盤リンパ節転移に対し, 大動脈分岐部直上に留置したカテーテルより 5-Fluorouracil (5-FU) 300mgを週2回, 計15回 (総投与量 4,500mg), Cis-platinum (CDDP) 20mg (初回のみ 30mg) を週1回, 計11回 (総投与量 230mg) の動注化学療法を追加した。原発巣はさらに縮小し針生検でも腫瘍細胞を認めず, 縦隔リンパ節転移は消失し骨盤リンパ節転移も縮小した。治療開始8ヵ月後より Tegafur 800mg/日の内服を追加。1年後に linear accelerator を用いて原発巣に 69Gy, 骨盤リンパ節に 48Gy の照射を行った。骨シンチの異常集積は治療開始後1年2ヵ月目より明らかな低下傾向を示し (Fig. 2.B), 2年4ヵ月後に CR がえられた (Fig. 2.C)。ホルモン療法は動悸と胸部圧迫感が持続したため治療開始より2年7ヵ月後に中止した。その後も Tegafur 内服のみを継続し

たが, 9年5ヵ月ですべての治療を終了とした。

治療開始より14年を経た現在, 前立腺はエコー上 35 $\times$ 29 $\times$ 19mm と萎縮し, 血清 PSA (EIA) 値は 0.8ng/ml 以下 (3.6ng/ml 以下), 前立腺針生検でも腫瘍細胞を認めず (Fig. 3) NED と思われる。

考 察

Stage D 前立腺癌に対するホルモン療法は近接効果が約80%と良好であるが, 約半数が3~5年以内に再燃し, その多くは再燃後2年以内に癌死する²⁾。熊本ら³⁾が行った多施設の臨床統計によれば5年生存率が30.6%, 10年生存率は10.4%と低率である。再燃については治療開始当初から存在するアンドロゲン非依存性クローン⁴⁾あるいは, 治療開始後に発生した抵抗癌の増殖によるものと考えられている²⁾。このため Stage D あるいは再燃に対する化学療法の検討が数多く報告されているが, 生存率に有意に寄与する治療法はない^{5,6)}。

反面, 初診時に骨転移を有する Stage D2 の中でも, 治療による反応し骨シンチ上も CR をえられたと考えられるものが少数ながらある。われわれの経験では109例中4例で骨シンチの正常化を認め完治したと思われる⁷⁾。本例はそのうち最も長く経過観察できた1例である。

本例では DES-DP によるホルモン療法に加え化学療法と放射線療法を行った。これら個々の治療効果は施行時期が同時かまたは連続しているため明らかではないが, 動脈内注入化学療法および放射線治療後, 縦隔リンパ節転移が消失したにもかかわらず骨盤リンパ節転移は縮小に留まっていることから, やはり DES-DP が最も有効であったと考えるのが妥当である。

Ifosfamide の進行前立腺癌に対する有効率は 36~50%^{8,9)}と評価しうる成績が報告されている。しかし, われわれの経験では原発巣に対する効果は少なく,むしろ疼痛に対して顕著な効果を示した¹⁰⁾。本症例でも Ifosfamide による原発巣や転移巣の縮小はなかったが, 除痛効果は比較的高かった。

5-FU と CDDP 併用動脈内注入化学療法¹¹⁾と放射線療法は, 原発巣および骨盤リンパ節転移に対して行った。安本らは血流改変術を用いた動注化療を4例に試み, 骨やリンパ節転移には無効であったが原発巣への奏効率は100%であったので少なくとも排尿障害の対症療法にはなると報告している¹²⁾。放射線療法も Stage D2 では骨痛や排尿障害のほか, 原発巣からの出血に対処療法として適応される^{13,14)}。したがって本例に対して行った動注化療と放射線療法は原発巣

と骨盤リンパ節に対する局所療法であるが、遠隔転移例における局所療法の子後への寄与についてはさらに検討を要する課題である。

Tagafur は Stage D 新鮮例に対するホルモン併用療法¹⁵⁾および再燃 Stage D¹⁶⁾で良好な成績が報告され、ホルモン不応性成分への効果が示唆される。本例では8年5ヵ月と比較的長期に投与したが、微小転移巣や再燃に対する予防効果があったのではないかと考えられる。

これまで進行前立腺癌の長期生存例の検討では組織学的分化度、骨転移の範囲、ホルモン療法に対する反応性などが有意にその子後に寄与することが報告されている^{17),18)}が、それぞれの症例を詳細に報告したものはない。

本例では試行的な意味も含め各種治療を併用し、その全経過を報告した。前述したように本例で行った各種治療法の個々の効果については不明な点も多いが、その総和として完治し長期生存していることに意義がある。ホルモン不応例や再燃例の治療法が確立されていない現在、新たな治療法の開発は当然であるが、完治したと考えられる症例の詳細な検討も必要である。

本論文の要旨は、第491回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。

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2版，金原出版，東京，1992
- 2) 島崎 淳，秋元 晋，正井基之：従来の内分泌療法。泌尿器外科 5：1203-1210，1992
- 3) 熊本悦明，塚本泰司，梅原次男，ほか：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子後—特に内分泌療法施行例の子後の検討と死因，副作用の分析。泌尿紀要 36：285-293，1990
- 4) Isaacs JT and Coffey DS: Adaptation versus selection as the mechanism response for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. Cancer Res 42:5 070-5074, 1981
- 5) 山中英壽，今井強一，鈴木孝憲：前立腺癌—化学療法。日臨 47：252-257，1989
- 6) 荒井陽一，吉田 修：再燃前立腺癌に対する新しい治療法。臨泌 46：999-1003，1992
- 7) 河合恒雄，山内民男，立花裕一，ほか：前立腺癌。化の領域 6：949-952，1990
- 8) 布施秀樹，安藤 研，原 繁，ほか：前立腺癌の再燃と再燃癌に対する化学療法。泌尿紀要 31：281-287，1985
- 9) 北原聡史，福井 巖，東 四雄，ほか：進行癌に対する化学療法—I fosfamide 単独と Ifosfamide, 5-Fluorouracil, Cisplatin 併用療法の比較試験（予報）。日癌治療会誌 23：2507-2513，1988
- 10) 河合恒雄，武田 尚，木原和徳，ほか：前立腺再燃癌に対する Ifosfamide 療法。癌の臨 29：1085-1091，1983
- 11) Nevin JE, Melnick I, Baggerly JT, et al.: Arterial infusion of 5-Fluorouracil as a treatment for carcinoma of the prostate. J Urol 112: 114-119, 1974
- 12) 安本亮二，川嶋秀紀，前川たかし，ほか：血流改変術を用いた動注化学療法の治療成績とその問題点。臨泌 46：1004-1008，1992
- 13) 川上 理，河合恒雄，山内民男，ほか：ホルモン抵抗性前立腺癌における骨転移の疼痛に対する対症的放射線療法。泌尿紀要 84：1791-1796，1993
- 14) 川上 理，河合恒雄，米瀬淳二，ほか：ホルモン抵抗性 Stage D2 前立腺癌の局所再燃に対する対症的放射線療法。泌尿紀要 84：1681-1684，1993
- 15) 小林信幸，吉田謙一郎，高橋 卓，ほか：前立腺癌 Stage D 新鮮例に対する Tegafur 併用による内分泌化学療法の子後について。泌尿紀要 36：793-800，1990
- 16) 吉田謙一郎，根岸壮治，小林信幸，ほか：前立腺再燃癌 Stage D に対する Tegafur 長期投与効果について。泌尿紀要 29：105-111，1983
- 17) 正井基之，秋元 晋，井坂茂夫，ほか：Stage D2 前立腺癌の長期生存例の子後因子の検討。泌尿紀要 36：667-671，1990
- 18) 蓮井良造，上原和隆，西 昇平，ほか：Diethylstilbestrol diphosphate 大量療法による進行性前立腺癌の治療成績。西日泌尿 53：786-791，1991

(Received on February 21, 1994)
(Accepted on May 7, 1994)