

# ホルモン抵抗性前立腺癌の治療

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

藤井昭男・荒川創一

増田宗義・羽間稔

浜見学・島谷昇

守殿貞夫

## NON-HORMONNAL CHEMOTHERAPY OF ENDOCRINE- RESISTANT PROSTATIC CARCINOMA

Akio FUJII, Soichi ARAKAWA, Muneyoshi MASUDA,

Minoru HAZAMA, Nobori SHIMATANI,

Manabu HAMAMI and Sadao KAMIDONO

*From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine*

*(Director: J. Ishigami)*

Chemotherapy with anticancer agents was tried against total 5 cases of Stage D adenocarcinoma of the prostate, of which 4 were hormone resistant and 1 had no estrogen therapy due to side effects. The following results could be obtained.

1) General therapy was adopted for treating 4 patients with 700 mg to 1,000 mg of endoxan (EDX) at an interval of 3~4 weeks on out-patient basis. More or less clinical effects were attained in all the patients comprising 1 with 1-B, 2 with 1-A, and 1 with 0-B according to Karnofsky's efficacy evaluation standards.

2) Combination chemotherapy of EDX, adriamycin (ADM) and FT-207 or cis-platinum, ADM and EDX was tried to 2 patients, but the therapy could not be continued to the end due to seriously suppressed bone marrow functions and gastrointestinal symptoms.

### 1. はじめに

1941年 Huggins らは前立腺癌はホルモン依存性の腫瘍で anti-androgen therapy が有効であると報告し<sup>1)</sup>, その後永らく本療法は前立腺癌治療の主流を占めてきた。

しかし近年欧米諸国においては、進行性前立腺癌症例に対する本療法の限界が指摘され、ホルモン抵抗性腫瘍に対処する新しい治療法の確立が望まれ、anti-androgen therapy に代る種々の化学療法が検討されている。特に米国では National Prostatic Cancer Project (NPCP) を中心に、stage D 前立腺癌に対して、制癌剤による化学療法と他の治療法（ホルモン療法、放射線療法、手術療法など）との比較が random-

ized study により検討され、Endoxan（以下 EDX とする）や 5-FU による化学療法が従来の治療法に比し、自・他覚症状ならびに予後の改善により勝れていることを報告<sup>2~4)</sup>している。

今回、著者も anti-androgen therapy に抵抗性を示した stage D 前立腺癌および diethylstilbestrol diphosphate（以下 Honvan とする）の副作用のため本剤を投与できなかった症例に、EDX を中心とした化学療法を行ない、臨床的に十分評価しうる成績が得られたので報告する。

### 2. 対 象

対象症例の前立腺病理組織所見、転移部位、治療様式、臨床効果ならびに予後を一括して Table 1 に示

Table 1

| Case No | Name Age | Histology                                | Metastasis        | Previous therapy       | Chemotherapy                               | Clinical evaluation | Prognosis   |
|---------|----------|------------------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------------------------------|---------------------|-------------|
| 1       | G. M. 63 | poorly differentiated adenocarcinoma     | lymphnode bladder | castration             | ①ADM<br>②5-FU<br>(arterial infusion)       | 1-B                 | death 9M    |
| 2       | N. T. 71 | poorly differentiated adenocarcinoma     | bone lymphnode    | castration Honvan      | ①EDX+ADM+FT-207<br>②EDX<br>③Honvan<br>④EDX | 1-A                 | survival 6Y |
| 3       | T. K. 65 | poorly differentiated adenocarcinoma     | bone              | castration TURP Honvan | EDX                                        | 1-A                 | survival 2Y |
| 4       | T. K. 74 | poorly differentiated adenocarcinoma     | bone              | castration Honvan      | ①EDX<br>②CDDP<br>③CDDP+EDX+ADM<br>④EDX     | 0-B                 | survival 1Y |
| 5       | K. I. 75 | moderately differentiated adenocarcinoma | bone lymphnode    | castration Honvan      | EDX                                        | 1-B                 | survival 6M |

す。

対象症例は5例で、年齢は56～75歳、転移部位は骨転移4例、リンパ節転移3例、膀胱転移1例である。

前立腺生検による病理組織像は症例1～4は poorly differentiated adenocarcinoma で、症例5は moderately differentiated adenocarcinoma である。

制癌剤投与前の治療は全例に除睾術がなされ、症例

1は Honvan 投与により 肝機能障害を併発した症例で、残りの4例は Honvan 療法を行ない、当初は良く反応していたが、その後、本療法に抵抗性を示した症例である。

### 3. 治療方法ならびに成績

使用した制癌剤は EDX, 5-FU, FT-207, adriamycin

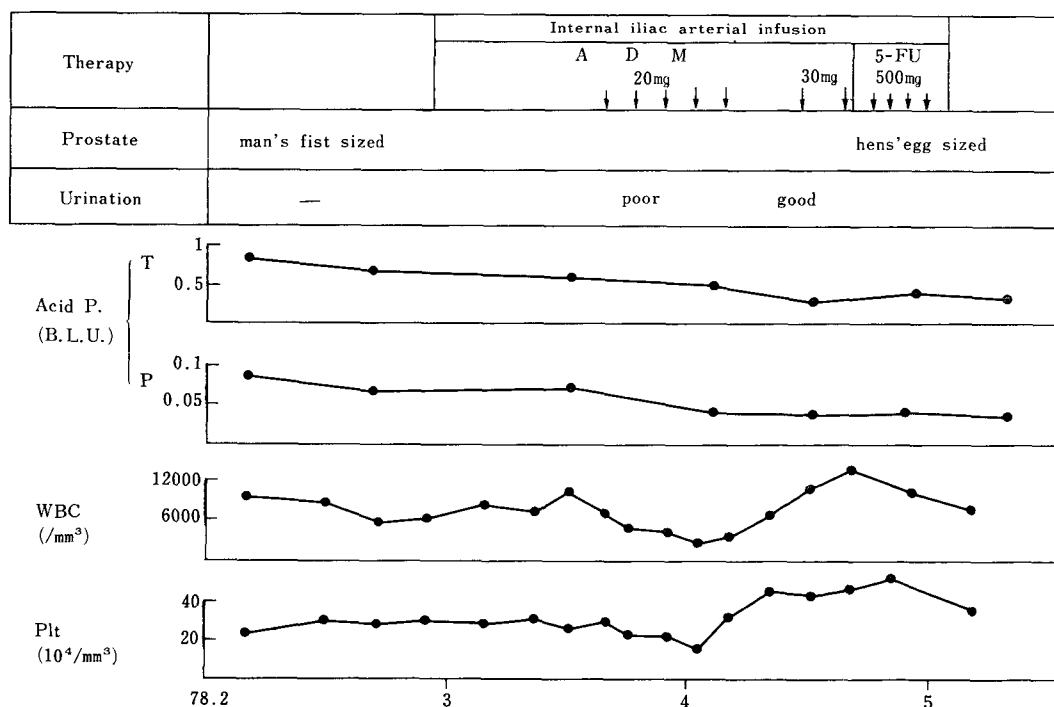


Fig. 1. Case 1, G. M. 63 y.s. (poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate)

(以下 ADM と略す) および cis-diammindichloro-platinum (以下 CDDP と略す) で、これら薬剤を単独あるいは併用し、症例 1 に対しては両側内腸骨動脈内注入療法 (以下動注療法と略す)、残りの 4 例に対しては点滴静注、すなわち全身投与療法を行なった。

効果判定は Karnofsky 効果判定基準<sup>5)</sup>に従った。

1) 動注療法: 症例 1 に対する ADM および 5-FU 動注時の臨床経過は Fig. 1 に示すごとく、先ず ADM の動注 (総投与量 160 mg) 後、前立腺は直腸内触診で成人手拳大から鶏卵大に縮小し、尿閉の消失ならびに両側水腎症の改善がみられた。しかし本療法により白血球数は  $2100/\text{mm}^3$  に減小し、強度の胃腸症状の出現のため、ADM を 5-FU に変更した。5-FU は 1 日 500 mg を連続 4 日間動注を行なった。その結

果、自尿はほぼ正常となり、残尿も 50 ml 以下となったが、5-FU 動注 4 日目頃より重篤な肝機能障害を併発し、以後の癌治療を断念した。その後、排尿状態としては自尿可能であったが、5 カ月後に閉塞性黄疸のため死亡した。

2) 多剤併用療法: 症例 2 (Fig. 2) には第 1 日目に EDX 1 g, 第 3 日目に ADM 40 mg, 第 8~11 日目に 1 日 1200 mg の FT-207 を投与し、症例 4 (Fig. 3) には第 1 日目に CDDP 50 mg と EDX 700 mg, 第 4 日目に ADM 50 mg を投与する三剤併用を入院治療で行なった。

その結果、症例 2 では両側鎖骨上窩および肺門リンパ節転移巣の若干の縮小ならびに胸部痛、咳嗽、排尿困難などの自覚症状の消失が認められたが、強度の胃

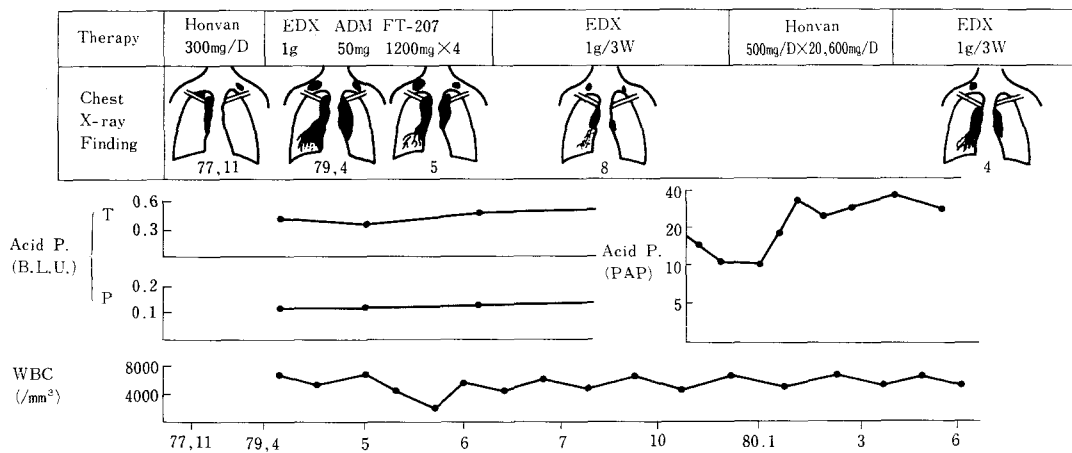


Fig. 2. Case 2, N.T. 71 y.s. (poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate)

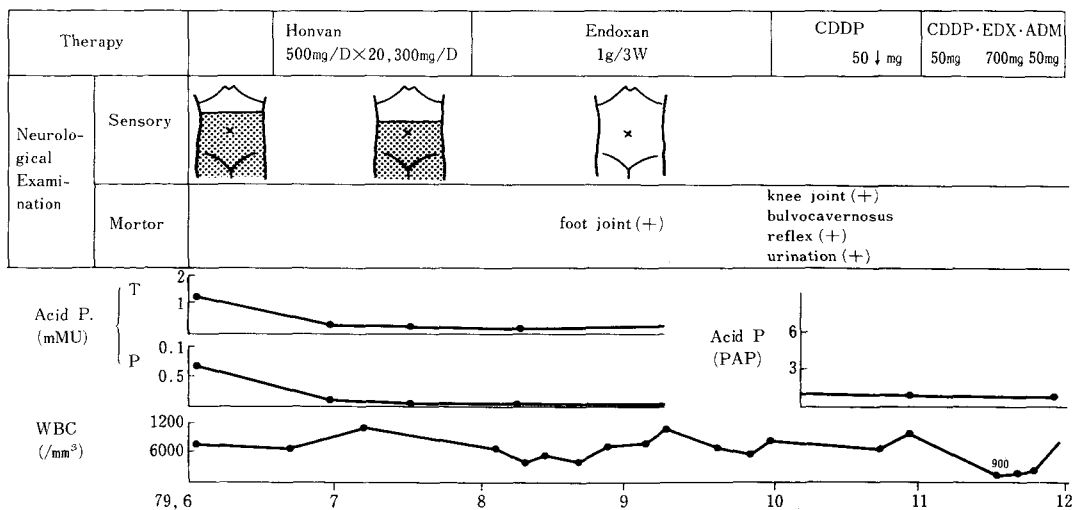


Fig. 3. Case 3, T.K. 74 y.s. (poorly differentiated adenocarcinoma)

腸症状および白血球数が  $1200/\text{mm}^3$  に減少したので、1クールのみで中止した。

症例3では臨床効果は全くみられず、白血球数が  $900/\text{mm}^3$  および血小板数  $4 \times 10^4/\text{mm}^3$  に減少し、本療法も1クールのみで中止した。

3) EDX 単独療法：症例2, 3, 4, 5に1回 EDX 700 mg~1 g を3~4週間毎に外来通院にて全身投与を行なった。

症例2の臨床経過は Fig. 2 に示すごとく、本療法の2クール終了後には両側鎖骨上窩リンパ節は50%程度縮小し、かつ可動性がみられるようになり、肺門リ

ンパ節も胸部レ線上、本療法開始前 (Fig. 4 a) と4クール終了後 (Fig. 4 b) を比較すると約25%程度の縮小が認められ、その臨床効果を 1-A とした。しかし10クール目頃より、原発巣の再燃と排尿困難が生じたので本療法を中止し、Honvan 療法に変更した。その結果、原発巣の縮小および排尿困難の改善が約2カ月間認められたが、再度肺門リンパ節転移巣の増大と胸痛が出現し、現在 EDX 単独療法にて経過観察中である。

症例3に対する臨床経過は Fig. 5 に示すごとく、骨転移による強固な腰痛は消失し、骨盤部レ線でも若

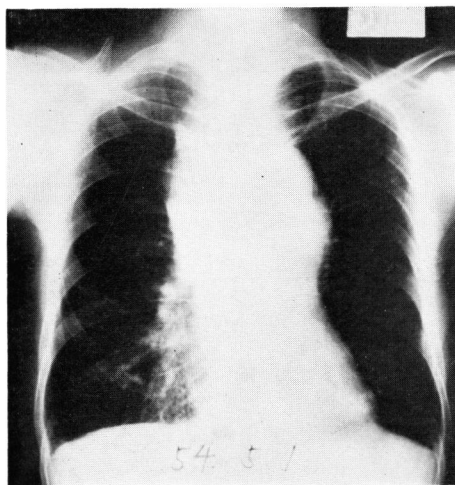


Fig. 4 a

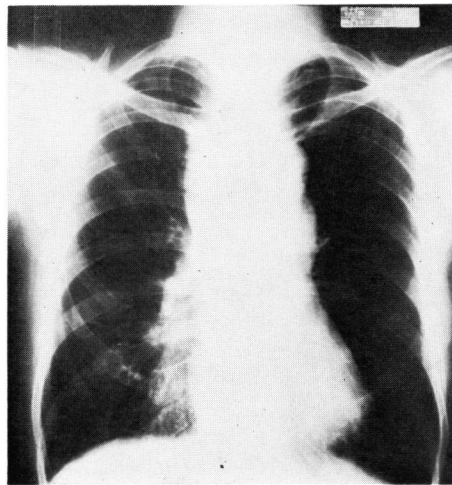


Fig. 4 b

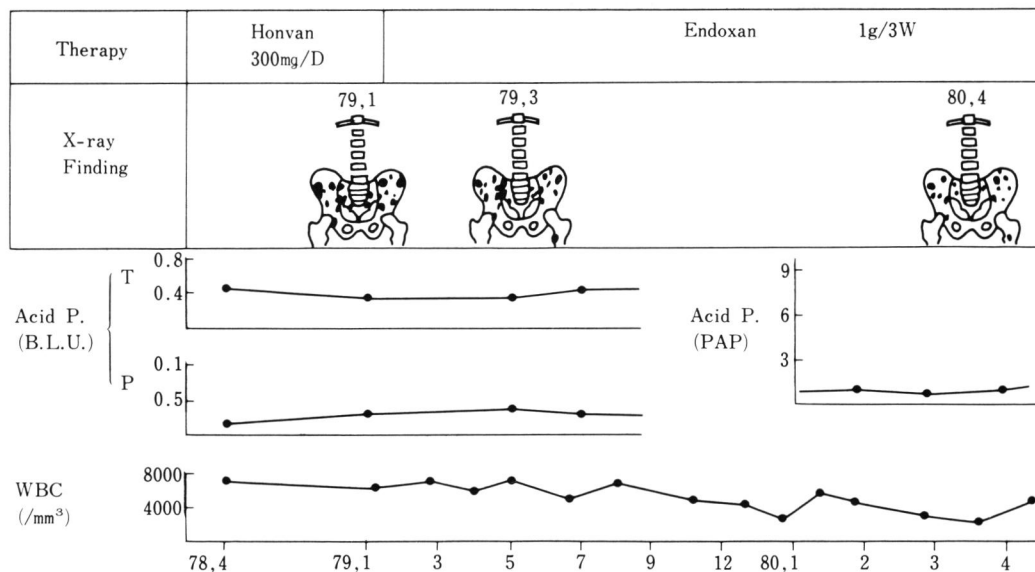


Fig. 5. T.K. 65 y.s. (poorly differentiated adenocarcinoma)

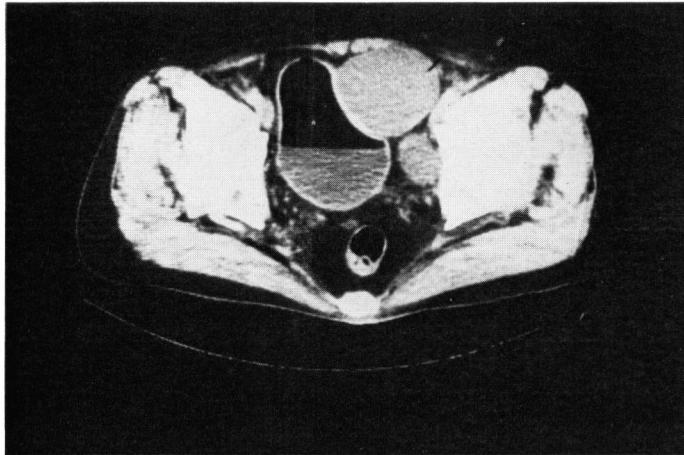


Fig. 6

干の改善が認められ、その臨床効果を 1-A とした。

症例 4 に対する臨床経過は Fig. 3 に示すごとく、3 クール目頃から下半身の知覚障害は消失し、運動神経も足関節までの動きが可能となり、その臨床効果を 0-B とした。しかしそれ以後においては本療法による臨床症状の改善は認められず、現在に至るまで病状は固定化している。

症例 5 は入院時前立腺生検で moderately differentiated adenocarcinoma であったが、骨転移および CT 像 (Fig. 6) で膀胱左外側に球形の腫瘍を認め、下腹部触診上でも触知可能であった。その臨床経過は

Fig. 7 に示すごとく anti-androgen therapy により、acid phosphatase (PAP 法) 値のみ正常値になったが、腹部腫瘍と排尿困難の改善がみられないため、ホルモン抵抗性腫瘍と判断し、EDX 単独療法に変更した。本療法 2 クール目頃より排尿困難の消失、3 クール終了後には腹部腫瘍は触知不能となり、その臨床効果を 1-B とした。

最後に本療法における副作用であるが、全例に投与当日に軽度悪心、投与後 2～3 日続く食欲不振が認められ、骨髓機能に対しては 1 例に白血球数  $4200/\text{mm}^3$  までの低下をみた以外、危惧すべきものは認められなかった。

#### 4. 考 察

前立腺癌の大部分は外来受診時すでに inoperable であると言われている<sup>6,7)</sup>が、本腫瘍に対する estrogen 剤の効果は他の悪性腫瘍に対する癌化学療法剤の有効性と比較して、類をみないほどその有効性は高く、Carter らは本腫瘍に対する estrogen 剤の有効率は 80～85% としている<sup>8)</sup>。しかし長期間観察した場合、本腫瘍の予後は決して良好なものとはいいがたく、諸家の報告<sup>6,9,10)</sup>では 50% 以下であり、stage C・D に関しては当然のことながらさらに予後不良である。

この原因として、(1) 未分化癌に対しては、anti-androgen therapy の効果があまり期待できないこと<sup>6)</sup>。(2) 当初 estrogen 剤に良く反応していたにもかかわらず、本剤に抵抗性を獲得し、癌の再燃するものが少なくないこと<sup>9,10)</sup>である。

一方、本腫瘍に対する制癌剤療法に関して、Yogoda<sup>11)</sup> は nitrogen mustard, EDX および 5-FU に 40% の有効率が認められたとし、既述した NPCP

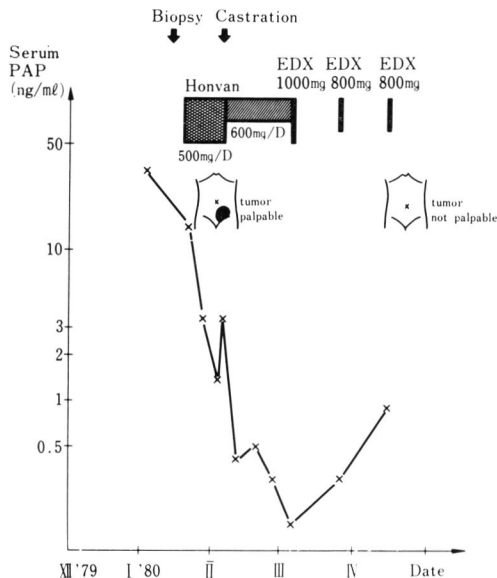


Fig. 7. Case 5, K. I. 75 y.s. (moderately differentiated adenocarcinoma of the prostate)

が行なった ホルモン非依存性 stage D 症例に対する EDX および 5-FU 単独療法の成績は従来の治療法よりも自・他覚症状ならびに予後の改善に勝れていることを示している<sup>3,4)</sup>。また EDX や 5-FU 以外に ADM<sup>12)</sup> や Estracyt<sup>13~16)</sup> が有効とされているが、これら本腫瘍に有効とされている制癌剤の作用機序ならびに副作用からその適応を考察すると、5-FU ならびに FT-207 に関しては、本剤は時間依存性薬剤<sup>17)</sup>で、連続投与法が最も制癌効果を発揮すると考える。しかし外来通院にて本療法を実施する場合、連日点滴静注することは不可能に近く、経口投与するにしても、患者が医師の指示どおりに服用しているかどうか問題が残る。ADM に関しては、本剤の心毒性のため総投与量に制限があり、かつ老年者には心疾患を合併していることが多く、本剤の心毒性の副作用を考えると、その危険性は無視できない。Estracyt に関しては、本邦においても山中<sup>18)</sup>、塚本<sup>19)</sup>らがその有用性を報告している。しかし本剤は estradiol と nitrogen mustard の合剤であり、体内の代謝過程において、この2つが分離し、制癌作用を発揮するとされており、ホルモン低抗性腫瘍に対しては、もはや estrogen 作用の効果は期待できず、nitrogen mustard については濃度依存性薬剤<sup>17)</sup>で、大量投与法にてその制癌効果が最も発揮されるものとする。したがって、Estracyt もホルモン低抗性前立腺癌にはその有効性には限界がある。

多剤併用療法に関して、藤田は FAMT 療法が有効であったと報告<sup>20,21)</sup>しているが、一方、Chlebowsky らは randomized study による EDX 単独療法と EDX・ADM・5-FU の三剤併用療法の比較を行ない、予後については両者間に差はなく、副作用については後者に多く発現したと報告<sup>22)</sup>している。自験例においても、多剤併用療法を行なったのは僅か2例と少ないが、いずれも強度の骨髓機能抑制と胃腸症状のため、1クールのみで中止した。

多剤併用療法が単独療法に比し、副作用が強くなることは当然のことと予測されるが、前立腺癌患者は高齢である場合が多く、したがって、その副作用も顕著に発現するものとする。

以上 NPCP<sup>2~4)</sup>や Chlebowsky<sup>22)</sup>らの randomized study による成績ならびに自験例での成績より、ホルモン低抗性前立腺癌には EDX 大量間歇投与療法が安全かつ自・他覚症状ならびに予後の改善に最も有用な治療法ではないかと考える。

当教室では、ホルモン低抗性前立腺癌症例に対して、3週間毎の EDX 700 mg~1 g の全身投与療法を行なうことを原則とし、現在7例に外来通院にて実施

している。未だ観察期間が短かいため、全例についての臨床評価はできないが、副作用については全例に危惧すべきものは認めていない。

今後さらに症例を追加し、本療法の臨床効果について検討してゆく方針である。

## 5. 結 語

ホルモン低抗性前立腺癌4例、Honvan の副作用のため estrogen therapy ができなかった1例、合計5例の stage D 症例に対して、制癌剤による化学療法を行ない、次の結果が得られた。

1) 4 症例に対して EDX 700 mg~1 g を3~4週間毎に外来通院にて全身投与療法を行ない、Karnofsky 効果判定規準で 1-B: 1例、1-A: 2例および 0-B: 1例の成績が得られた。

2) 2 症例に対して EDX・ADM・FT-207 および CDDP・ADM・EDX の多剤併用療法を試みたが、強度の骨髓抑制と胃腸症状のため、これら療法を続けることは不可能であった。

## 文 献

- 1) Huggins C, Stevens RE, Hodges CV: Studies on prostatic cancer — II. The effect on castration on clinical patients with carcinoma of the prostate. *Arch Surg* 43: 209, 1941
- 2) Murphy GP: Cancer of the prostate. *Cancer* 32: 1089, 1973
- 3) Scott WW, Johnson DE, Schmidt JE, Gibbons RP, Prout GR, Joiner JR, Saroff J, Murphy GP: Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma with cyclophosphamide or 5-fluorouracil: Results of first national randomized study. *J Urol* 114: 909, 1975
- 4) Scott WW, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GP, Schamdt JD, Saroff J, Murphy GP: The continued evaluation of the effects of chemotherapy in patients with advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 116: 211, 1976
- 5) Karnofsky DA: Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. *Clin Pharmacol Therap* 2: 709, 1961
- 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: 426, 1978
- 7) Catalona WJ, Scott WW: Carcinoma of the prostate. *J Urol* 119: 1, 1978

- 8) Carter SK, Bakowski MT, Hellmann K: Chemotherapy of cancer. p.174, Wiley Medical Division. John Willey & Sons, Inc. New York 1977
- 9) 碓井 亜：前立腺癌に関する研究。I. 抗男性ホルモン療法の効果と予後に関する検討。泌尿紀要 **24**: 263, 1978
- 10) 竹内弘幸：抗男性ホルモン療法の限界。日泌尿会誌 **68**: 844, 1977
- 11) Yagoda A: Non-hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic adenocarcinoma. *Cancer* **32**: 1131, 1973
- 12) Eagan RT, Hahn RG, Myers RP: Adriamycin versus 5-fluorouracil and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cancer Treatment Rep* **60**: 115, 1976
- 13) Jonsson G, Hogberg B: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estracyt. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol* **5**: 103, 1971
- 14) Fossa SD, Miller A: Treatment of advanced carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *J Urol* **115**: 406, 1976
- 15) Mihelman A, Shukla SK, Murphy GP: Extended therapy of stage D carcinoma of the prostate with oral estramustine phosphate. *J Urol* **115**: 409, 1976
- 16) Nagel R, Kolln CP: Treatment of advanced Carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *Bret J Urol* **49**: 73, 1977
- 17) 下山正徳：抗癌剤の殺細胞様式からみた適切な投与法。最新医学 **28**: 850, 1973
- 18) 山中英寿：エストラサイトの治療効果ならびに各種治療剤の効果の生化学的検討。日泌尿会誌 **68**: 847, 1977
- 19) 塚本泰司・熊本悦明・丸田 浩・三宅正文・田宮高宏・高塚慶次・宮本慎一・本間昭雄・青山龍生・島村昭吾：前立腺癌に対する Estramustine phosphate の臨床効果に関する検討。泌尿紀要 **26**: 485, 1980
- 20) 藤田公生：前立腺癌の多剤併用化学療法。西日泌尿 **38**: 360, 1976
- 21) 藤田公生：前立腺癌の化学療法。臨泌 **32**: 649, 1978
- 22) Chlebowski RT, Hestorff R, Sardoff L, Weiner J, and Bateman JR: Cyclophosphamide versus the combination of adriamycin 5-fluorouracil and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic cancer. *Cancer* **42**: 2546, 1978