

泌尿器科領域における Neocarzinostatin に 関する臨床的研究

第3報 進行前立腺癌に対する動注療法 —特に病理組織学的効果について—

高松赤十字病院泌尿器科

今川 章夫・山下 利幸・真弓 研介
米沢 正隆・赤澤 誠二

高松市民病院泌尿器科

桑 原 守 正・金川 征 史 郎

国立病院四国ガンセンター研究検査科

森 脇 昭 介

CLINICAL STUDIES ON NEOCARZINOATATIN IN THE FIELD OF UROLOGY

THIRD REPORT: USE OF ARTERIAL INFUSION AS A TREATMENT FOR CARCINOMA OF THE PROSTATE —HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION—

Akio IMAGAWA, Toshiyuki YAMASHITA,
Kensuke MAYUMI, Masataka YONEZAWA
and Seiji AKAZAWA

From the Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

Morimasa KUWAHARA and Seishiro KANAGAWA
From the Department of Urology, Takamatsu City Hospital

Shoosuke MORIWAKI

From the Department of Pathology, National Hospital, Cancer Center of Shikoku

Neocarzinostatin (NCS) was administrated to 14 patients with advanced carcinoma of the prostate (T3 or T4 in TNM system) either alone or in combination with diethylstilbestrol (DES). The infusion catheter was inserted into the common iliac artery following the Seldinger's method and 2 to 8 mg of NCS in 20 ml of physiological saline solution was injected under the obstruction of the external iliac artery flow by oppressing bilateral femoral arteries with fingers. NCS was given once a week and we performed the course for 3 weeks.

Objective response to therapy was considered as complete (CR) if no tumor was demonstrated urethrography or ultrasonography and if the restoration of the elevated serum phosphatase levels to normal was seen. Objective response was considered as partial (PR) if a 50% or more reduction in primary tumor was demonstrated and if increase of elevated serum phosphatase level was seen. Subjective response was considered as complete (CR) when significant improvement in urinary dis-

turbance, pain and performance status were seen, and PR when reduction in symptoms were seen.

Histological response was examined following the Shimozato's classification (Table 2). Grade 3 and 4 was classified to CR, Grade 2 was PR, Grade 0 and 1 was no response.

Response rate (CR+PR) was more than 80% in subjective findings, total acid phosphatase and prostatic acid phosphatase. Response rate by urethrography and ultrasonography was 50%, 61% respectively. No different findings were seen in the two groups with DES and without DES.

Histological response rate was 67% and no difference was seen in the two groups.

Side effects were minimal and vanished soon after protocol.

Key words: Advanced prostatic cancer, Neocarcinostatin, Arterial infusion, Histopathological findings, Clinical effects

緒 言

抗男性ホルモン療法¹⁾が前立腺癌に対し有効であることは論をまたないが、内分泌療法は根治的療法でなく、循環器系を中心とした副作用²⁾、抗男性ホルモン療法抵抗性癌の存在などから、前立腺癌に対する化学療法が注目されている。米国の National Prostatic Cancer Project (NPCP) による diethylstilbestrol (DES) と Cytosan による Stage D 前立腺癌に対する治療 (protocol 600)³⁾は前立腺癌に対する化学療法の有効性を示唆した。

著者は抗男性ホルモン療法抵抗性の末期前立腺癌患者に neocarcinostatin (NCS)⁴⁾の全身投与を試み有効症例を経験⁵⁾した。今回は NCS 動注による効果、特に病理組織学的効果の検討をおこない、NCS 動注療法は進行前立腺癌の原発巣に対する寛解導入療法として有効であるとの結論を得たので報告する。

対象および方法

対象症例 (Table 1) は経直腸の針生検により前立腺腺癌と確定診断した Stage T3 および T4 の14例で、年齢は54歳から85歳、平均73.4歳である。14例中11例は初回治療症例で UICC 分類で T3 が4例、T4 が7例で転移は6例に認められた。残り3例が再燃例である。症例12は2年前 T4N1M1 と診断しホルモン療法を施行していたが、疼痛、排尿障害が強くなり再燃と診断した。症例13は5年前 T4N1M1 と診断し局所放射線療法と DES 投与により寛解導入し、以降 Hexeterol, Hisron, 5FU により維持療法を施行していたが、排尿障害が強くなり再燃と診断した。症例14は7年前前立腺癌として除根治をうけ2年間ホルモン療法をうけたが以降放置し、排尿障害と疼痛を主訴として来院した T4NxM1 の症例である。

投与前の病理組織学的所見は高分化型9例、中等度

分化型3例、未分化型2例で、WHO 分類では small acinal type 7例、large acinal type 2例、cribriform type 3例である。

投与前血清総酸フォスファターゼ値 (TACP) の上昇は10例 (71.4%)、血清前立腺酸フォスファターゼ値 (PACP) の上昇は11例 (78.5%)、血清アルカリフォスファターゼ値 (ALP) の上昇は5例 (35.7%) に認められた。

排尿障害は13例 (92.8%) に、骨転移によると考えられる疼痛は5例 (35.7%) に認められ、performance status (PS) は7例 (50%) が PS 2 以上であった。

これら14例に NCS を1回 2 mg から 8 mg (12例に 4 mg) を週1回連続3週動脈内に投与した。動脈内投与は Seldinger 法によりカテーテルを股動脈より総腸骨動脈分枝部まで挿入し、用手的に大腿動脈を圧迫し一時的に血流を遮断し、生理食塩水 20 ml に溶解した NCS を投与した。DES の静脈内併用投与を原則としたが、再燃例の1部、心肥大、高度の高脂血症症例では NCS を単独投与した。DES 併用は8例である。除根治は症例14が7年前に受けているが、他の13例は施行しなかった。

効果の判定は臨床症状、検査所見、病理組織学所見について投与後1～2週の間におこなった。

臨床症状は排尿障害・疼痛・PS について効果判定を行ない、症状の全く消失したものを著効 (CR)、症状が軽快したものを有効 (PR) とした。

検査所見は、TACP・PACP・ALP は正常化したものを CR、低下したものを PR とし、経尿道的前立腺超音波像 (USP) は90%以上の縮少を CR、50%以上の縮少を PR とした。

病理組織学的効果は下里らの分類 (Table 2)⁶⁾ によったが、Grade 0～I を無効 (NR)、Grade II a～II b を PR、Grade III～VI を CR とした。

Table 1. Analysis of patients and treatment

n=14				
Age : 54-85 (73.4)				
TNM : T3;4 T4;8 N0;2 N1;5 NX;7 M0;5 M1;9				
Histological findings :				
well differentiated	9	small acinal	7	
moderate differentiated	3	large acinal	2	
poorly differentiated	2	cribriform	3	
Subjective findings :				
micturition disturbance	13			
pain	5			
performance status (>2)	7			
Objective findings :				
total acid phosphatase	10			
prostatic acid phosphatase	11			
alkaline phosphatase	5			
Treatment :				
NCS 2mg×3	1	DES with	8	
4mg×3	12	without	6	
8mg×3	1			

Table 2. Histological grading of therapeutic effects

Grade 0.	Characteristic changes are not seen.
Grade I.	Characteristic changes are noted in tumor cells but tumor structures have not been destroyed (there is no defect in tumor nests resulted from lysis of individual tumor cells.)
Grade II.	In addition to characteristic cellular changes, tumor structures have been destroyed as a result of disappearance of tumor cells. However, variable number of "viable cells" still remain.
a.	Destruction of tumor structures is of mild degree, i.e., "viable tumor cells" are frequently observed.
b.	Destruction of tumor structures is of severe degree, that is, "viable tumor cells" are few in number.
Grade III.	Markedly altered, presumably non-viable tumor cells are present singly or in small clusters and "viable cells" are hardly seen.
Grade IV.	No tumor cells remain in any of sections (local cure).
a.	Extensive areas of coagulation necrosis are presented.
b.	Granulation tissue with or without small foci of necrosis including keratotic debris remains.
c.	Only cicatrix is observed

(Shimosato, et al. : Jap. J. Clin. Oncol., 1 : 19, 1971.)

成 績

1) 臨床的効果 (Table 3)

主観的効果判定では疼痛、排尿障害、PS の3者と
も、80~85%の有効率を示した。DES 併用群は全例

有効で、NCS 単独群は疼痛1例、排尿障害2例、PS
1例が無効であったが、NCS 単独群は心疾患、肝疾
患を有するもの、再発例などが含まれているので、こ
の結果から併用群が有効であったとは判定できない。

客観的効果判定では TACP, PACP は有効率100%

Table 3. Clinical effects

	NO, of Patients	With DES			Without DES			Total			Respos. Rate
		CR	PR	NR	CR	PR	NR	CR	PR	NR	CR+PR(%)
Objective											
Total acid phosphatase	10	6/7	1/7	0/7	1/3	2/3	0/3	7/10	3/10	0/10	100
Prostatic acid phosphatase	11	6/7	1/7	0/7	3/4	1/4	0/4	9/11	2/11	0/11	100
Alkaline phosphatase	5	1/4	0/4	3/4	0/1	0/1	1/1	1/5	0/5	4/5	25
Urethrography	10	0/5	2/5	3/5	0/5	2/5	3/5	0/10	5/10	5/10	50
Ultrasonography	13	0/7	4/7	3/7	0/6	4/6	2/6	0/13	8/13	5/13	61
Subjective											
Pain	5	1/2	1/2	0/2	1/3	1/3	1/3	2/5	2/5	1/5	80
Micturition disturbance	13	5/7	2/7	0/7	3/6	1/6	2/6	8/13	3/13	2/13	84
Performance status	7	2/3	1/3	0/3	1/4	2/4	1/4	3/7	3/7	1/7	85

Table 4. Histological effects

	No. of Patients	CR	PR	NR
With DES	7	2	3	2
Without DES	5	0	3	2
Newly diagnosed case	9	2	4	3
Relapsed case	3	0	2	1
Well differentiated	7	2	3	2
Moderate differentiated	3	0	2	1
Poorly differentiated	2	0	2	0
Small acinal	5	1	3	1
Large acinal	2	0	2	0
Cribriform	3	1	0	2
Total	12	2	6	4

DES : Diethylstilbestrol

であったが、TACP においては CR が DES 併用群に多くみられた。ALP は有効率 25% であった。ALP の有効率が低いことは NCS 動注が原発巣にのみ効果が期待できることおよび骨転移巣の改善には時間がかかるが効果判定が早期におこなわれたことが関与していると考えられる。USP では DES 併用群 7 例中 4 例、NCS 単独群 6 例中 4 例で 50% 以上の縮小が認められ、有効率は 61% であった。

2) 病理組織学的効果判定 (Table 4, 5)

14 例中 1 例は肝硬変の悪化のため生検がおこなえなかった。残り 13 例中 11 例に経尿道的切除 (TUR), 2 例に経直腸的生検をおこなったが、TUR の 1 例に前立腺肥大症の部分しか認められなかったため、計 12 例に組織学的効果の判定をおこなった。下里の基準で効果判定をおこなうと Grade VI 0 例、Grade III 2

例、Grade II a~II b 6 例、Grade 0~I 4 例であり、CR 2 例 (16.6%), PR 6 例 (50.0%), NR 4 例 (33.3%) であった。

DES 併用群と NCS 単独群の比較では、DES 併用群で CR 2 例、PR 3 例、NR 2 例、NCS 単独群では CR 0 例、PR 3 例、NR 2 例である。初回治療群では CR 2 例、PR 4 例、NR 3 例で、再燃例では CR 0 例、PR 2 例、NR 1 例である。組織学的分類では、分化型 CR 2 例、PR 3 例、NR 2 例、中等度分化型 CR 0 例、PR 1 例、NR 2 例、未分化型で CR 0 例、PR 2 例、NR 0 例であった。また small acinal type は CR 1 例、PR 3 例、NR 1 例、large acinal type では CR 0 例、PR 2 例、NR 0 例、cribriform では CR 1 例、PR 0 例、NR 2 例であった。

Table 5. Histological findings, treatment and histological effects

Case No.	Age	T N M	Pathological Findings	Dose of NCS mg×times	Total Doses of DES (g)	Pathol. Effect
Newly diagnosed case						
1	61	4 1 1	Well diff. Cribriform	2 × 3	13.5	G3
2	75	4 X 1	Poorly diff.	4 × 3	5.5	G2a
3	59	3 0 0	Well diff. Small acinal	4 × 3	10.0	
4	80	4 X 0	Well diff. Small acinal	4 × 3	10.0	G1
5	64	3 0 0	Well diff. Small acinal	4 × 3	10.0	G2a
6	81	4 1 1	Well diff. Large acinal	4 × 3	10.0	G2a-G2b
7	78	4 X 1	Well diff. Small acinal	4 × 3	—	
8	72	4 X 1	Well diff. Small acinal	4 × 3	10.0	G3
9	54	4 1 1	Poorly diff.	4 × 3	—	G2b
10	79	3 X 0	Moderate diff. Small acinal + Cribriform	4 × 3	—	G1
11	85	3 X 0	Well diff. Cribriform	4 × 3	—	G0
Relapsed case						
12	80	4 1 1	Moderate diff. Small acinal	4 × 3	10.0	G0-G1
13	78	4 1 1	Well diff. Large acinal	8 × 3	—	G2a G2b
14	81	4 X 1	Moderate diff. Small acinal	4 × 3	—	G2b

Table 6. Side effects

Leucopenia	0 / 14
Lymphopenia	0 / 14
Thrombopenia	1 / 14
Anemia	5 / 14
Fever	1 / 14
Chill	3 / 14
Hypertention	1 / 14

以下に代表的な病理組織所見と USP の変化を示す。

症例 1：61歳の男性で T4N1M1 の症例

治療前の組織所見は高度分化型の cribriform type を示し NCS 2 mg 3 回動注，DES 13.5 g 投与した。治療後の TUR 生検所見 (Fig. 1) では腺管構造が破壊され non viable な癌細胞は散見されるが viable な癌細胞はほとんど認められない。Grade III で CR と判定した症例である。USP (Fig. 2) でも治療後は前立腺は50%以上の縮小を示し PR と判定した。

症例 4：80歳の男性で T4NxM0 の症例

治療前の組織所見は分化型の small acinal type で NCS 4 mg 3 回動注，DES 10 g 投与した。治療後の TUR 生検 (Fig. 3) では一部に効果を認めるが viable な癌細胞が多く認められ組織構築も破壊されていないため Grade I で NR と判定した。USP (Fig. 4) でも前立腺の縮小は軽度であった。

症例 6：81歳の男性で T4N1M1 の症例

治療前の組織所見は高分化型の large acinal type で papillary infolding な発育が見られるが NCS 4 mg 3 回動注，DES 10 g 投与後の病理組織所見 (Fig. 5) では組織構築の破壊が認められ癌細胞も変化しているが viable な癌細胞も認められる。Grade II a～II b で PR と判定した。USP 所見 (Fig. 6) では前立腺は50%以上の縮小を示し PR と判定した。

3) 副作用

重篤な副作用はなく，血小板減少 1 例，貧血 5 例，発熱 1 例，悪感 3 例，一過性の高血圧 1 例で，貧血の 1 例に輸血を要したほかは特に治療せず軽快した。

考 察

NCS を前立腺癌に使用した報告は少ない。Natale ら⁷⁾は進行前立腺癌症例に 1.5～2.0 mg/m² 投与し無効であったことを報告している。著者は第 2 報で述べたごとく，進行前立腺癌 6 例に NCS を総計 4～50 mg 静脈内投与し，著効例 (Karnofsky 1-C) を 1 例経験したほか ALP の低下を数例で経験した。今回の動脈内投与の経験では予想以上の臨床効果，組織学的効果をおさめた。今回のプロトコルでは，治療効果の確定している DES を原則として併用投与することとし，肝障害，心疾患，高脂血症のため DES 投与できない症例のみ NCS 単独投与したため，単純に効果を比較できないが，臨床の効果は有効率において差がないと考えられた。

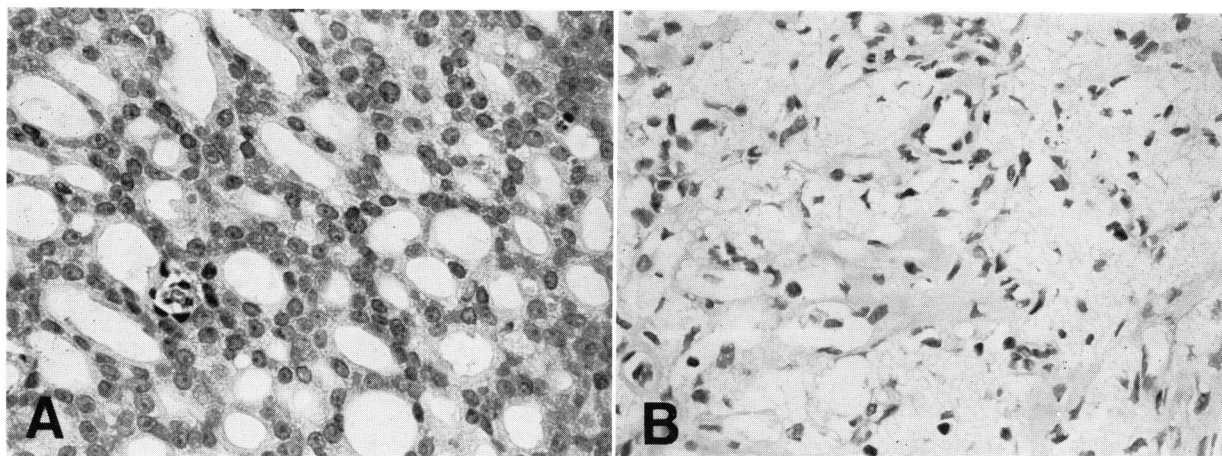


Fig. 1. Showing Grade III effect (CR) (A) Prebiopsy (B) Postbiopsy

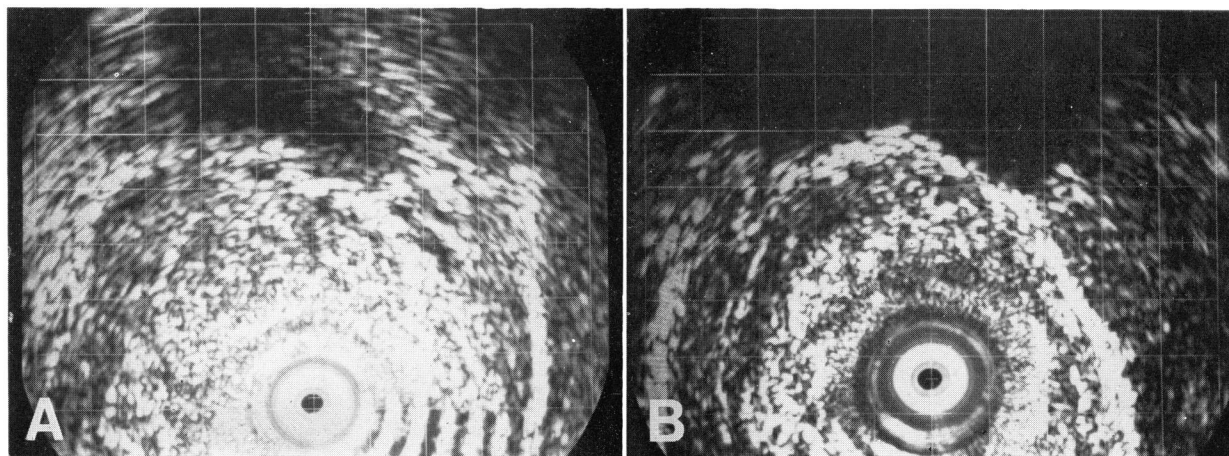


Fig. 2. Ultrasonography (Case 1) (A) Pretreatment (B) Posttreatment

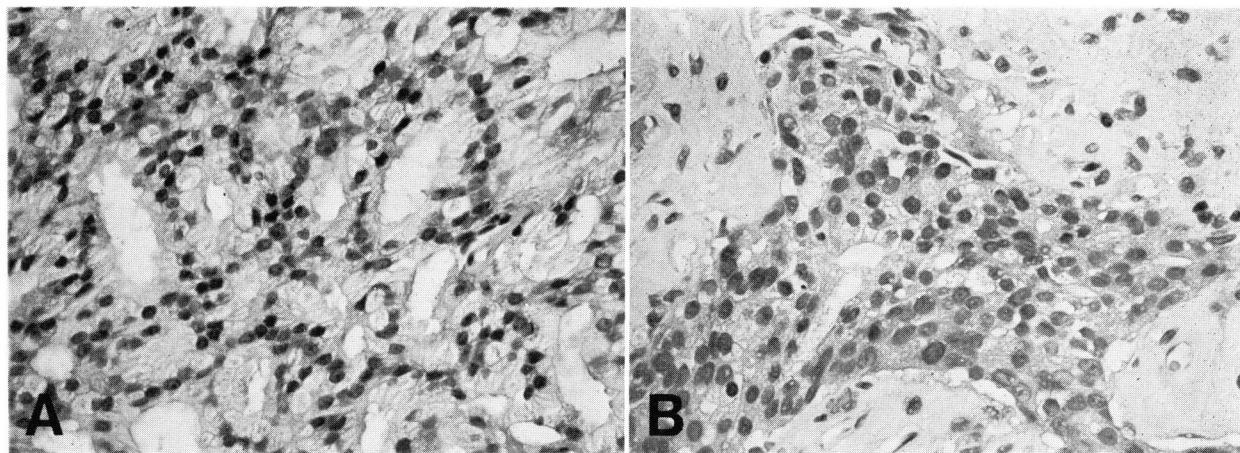


Fig. 3. Showing Grade I effect (NR) (A) Prebiopsy (B) Postbiopsy

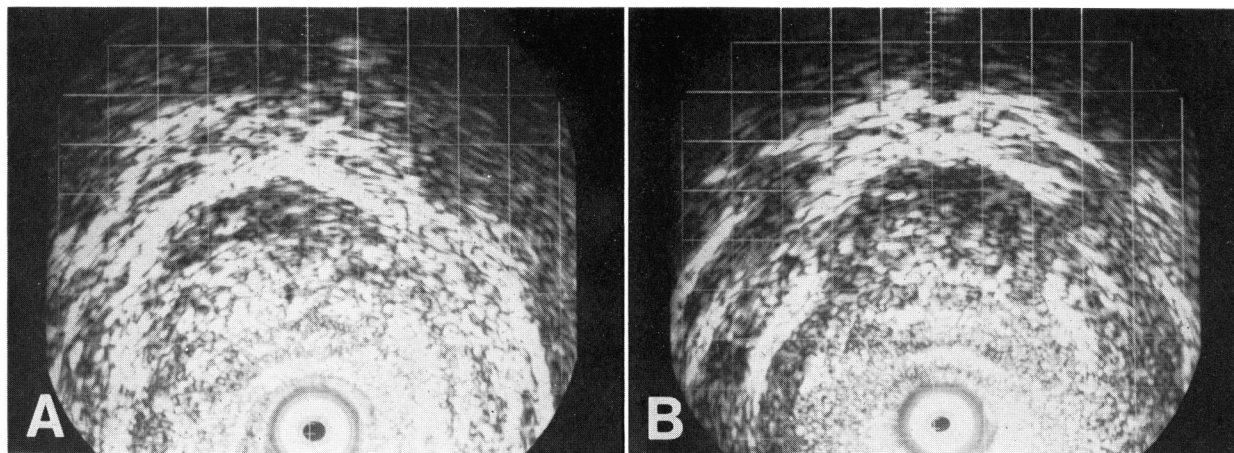


Fig. 4. Ultrasonography (Case 4) (A) Pretreatment (B) Posttreatment

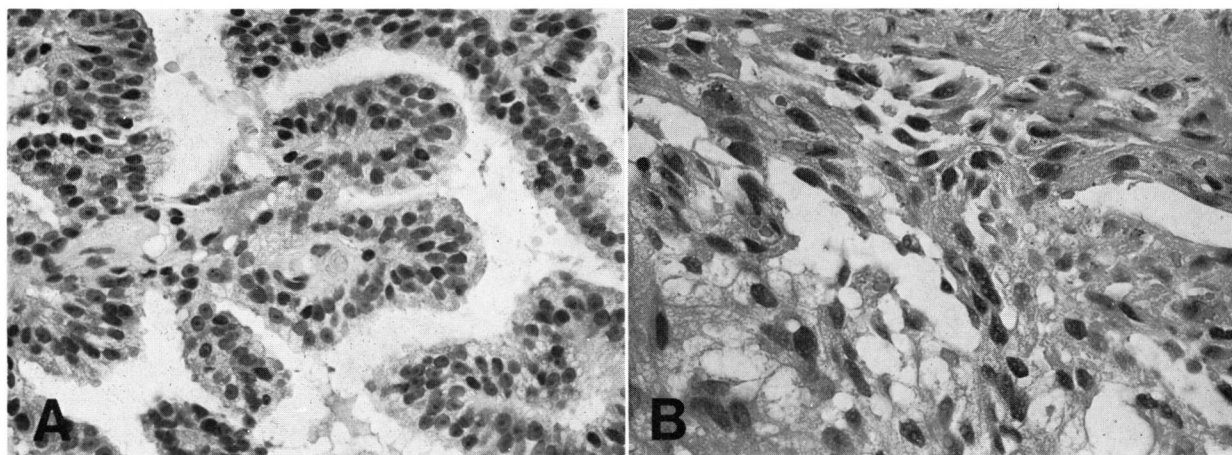


Fig. 5. Showing Grade II (PR) (A) Prebiopsy (B) Postbiopsy

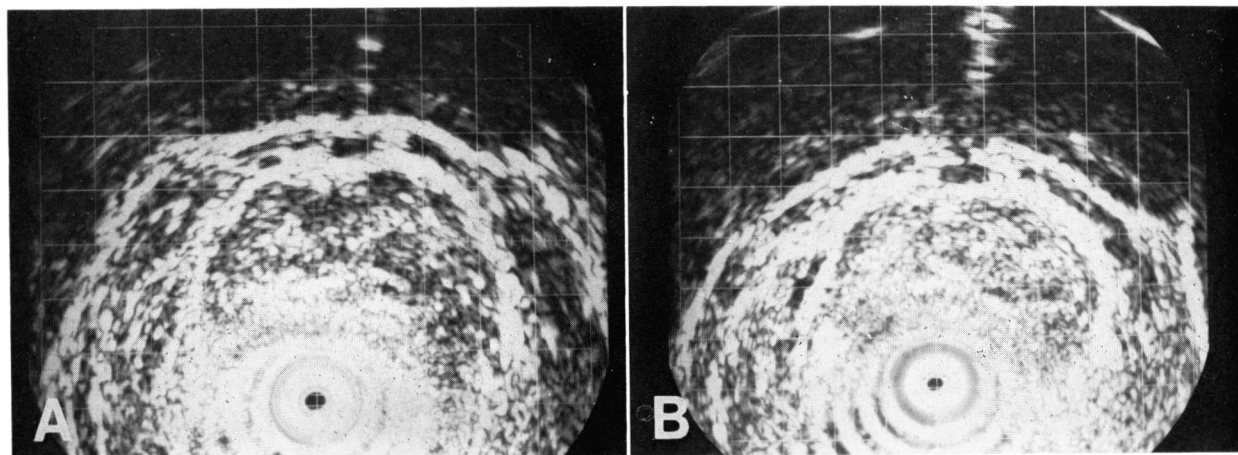


Fig. 6. Ultrasonography (Case 6) (A) Pretreatment (B) Posttreatment

病理組織学的効果は DES 併用群と NCS 単独投与群で有効率に差が認められなかった。今回の検討では生検が治療終了後1～2週でおこなわれているため、Grade VI の local cure は1例も認められなかったが、Grade III はやがて Grade VI に移行することが予想しうため CR と判定した。したがって DES 併用群で CR が2例と NCS 単独群に比べ良い結果が得られたが、randomized study でないこともあって DES 併用の意義については結論を出しえない。DES 併用の有無にかかわらず NCS 動注による病理組織学的変化は基本的には同様であった。抗男性ホルモン療法による前立腺癌病変の変化は癌細胞の変性が中心で、細胞の破壊やそれにひきつづき生体反応は生じないとされている^{8,9)}。したがって今回の病理組織学的変化は NCS による効果であると考えられる。DES 併用群に CR 例がみられることから、DES が NCS の効果を増強する可能性があり、この場合 DES の直接の薬理作用と宿主の内分泌環境の変化による宿主依存性の効果の両者が考えられる。

前立腺癌に対する化学療法の組織学的効果判定については一定の見解がない。宇山¹⁰⁾は adriamycin と放射線併用療法について報告し、そのなかで下里らの効果判定基準を用いている。癌の化学療法は寛解導入に成功してもあるいは効果を認めなくても、ひきつづき治療がおこなわれることが多く、多数症例での後療法も含めた randomized なプロトコルを除き、少数例での効果判定は後療法による影響をさけるには近接効果しか判定しえない場合が多い。この場合、臨床症状、腫瘍マーカーなどによる効果判定も有効であるが、癌病巣の病理組織学的変化を検討する必要がある。前立腺癌の原発巣は生検が容易であることから前立腺癌に対する化学療法はその評価が定まるまでは必ず病理組織学的検討をおこなうべきであり、統一した評価法を確立する必要がある。今回使用した下里らの分類は放射線治療効果の組織学的判定に用いられたものであるが、各種癌の化学療法に使用されている。下里の分類では細胞質や核の微少な変化は判定しにくく、また腺癌においては問題があることが指摘されている。しかし今回の検討では前立腺癌の効果判定について下里の分類で十分可能であり、また臨床的效果と組織学的効果も合致している症例が多かった。

前立腺癌に対する化学療法は抗男性ホルモン療法が無効な場合に試みられる場合が多いが、抗男性ホルモン療法では癌細胞に対する根治性が得られないため、今後化学療法が主流となることが予測しうる。今回の検討では NCS 単独投与でも抗男性ホルモン療法と変

らない臨床効果が得られた。しかも組織学的検討では癌細胞に対する効果が確認され、今後持続動注法の採用、投与量投与期間の検討によっては、local cure まで期待しうる。しかし本法はあくまで原発巣に対する治療であり、Stage D の症例には全身投与が必要であり NCS 単独では十分な治療効果が期待できない。原発巣に対する NCS の動注と抗男性ホルモン療法、多剤併用化学療法、放射線療法を組みあわせる Stage D 前立腺癌に対する治療法を今後検討する必要がある。

結 語

進行前立腺癌患者14例に NCS 動注療法を試み近接効果を検討した。臨床的效果判定では TACP, PACP, 自覚症状において高い有効率を得たが ALP では有効率が低かった。この効果は DES 併用群と NCS 単独投与群で差を認めなかった。USP 所見では61%の有効率、組織学的効果では66%の有効率を得た。以上より NCS 動注療法は単独使用で前立腺癌に対する原発巣に対する寛解導入療法として有用であると考えられた。

文 献

- 1) Huggins C, Hodges CB: Studies on prostatic cancer 1. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293~297, 1941
- 2) Byar DP: The veterans administration cooperative urological research group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 32: 1126~1130, 1973
- 3) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, Johnson DE, Prout GR, Loening S, Soloway M, DeKernion J, Pontes JE, Slack NH, Murphy GP: Chemotherapy programs of the national prostatic cancer project (NPCP). *Cancer* 45: 1937~1946, 1980
- 4) Meienhofer J, Maeda H, Glaser CB, Czombos J, Kuromizu K: Primary structure of Neocarzinostatin, an antitumor protein. *Science* 178: 875~876, 1972
- 5) 赤澤誠二・金川征史郎・横田武彦・米田文男・山本修三・今川章夫・玉置俊晃・米沢正隆・桑原守正：泌尿器科領域における Neocarzinostatin に関する臨床的研究。第2報末期尿路性器悪性腫瘍

- 患者に対する臨床的効果. 泌尿紀要 **28**: 43~48, 1982
- 6) Shimosato Y, Ohoshi S, Baba K: Histological evaluation of effect of radiotherapy and chemotherapy for carcinoma. Jap J Clin Oncol **1**: 19~35, 1971
- 7) Natale RB, Yagoda A, Watoson RC, Stover DE: Phase 2 trial of Neocarzinostatin in patients with bladder and prostatic cancer. Cancer **45**: 2836~2842, 1980
- 8) Schenken JK, Burns EL, Kahle PJ: The effect of diethylstilbestrol and diethylstilbestrol dipropionate on carcinoma of the prostate gland. 2. Cytologic changes following treatment. J Urol **48**: 99~112, 1942
- 9) Heckel NJ, Kretschmer HL: Carcinoma of the prostate treated with diethylstilbestrol. JAMA **119**: 1087, 1942
- 10) 宇山 健・森脇昭介・中村章一郎: 進行前立腺癌に対する癌化学・放射線併用療法—治療効果の病理組織学的検討—. 癌の臨床 **27**: 1125~1130, 1981
- 11) 下里幸雄・広田映五・板橋正幸: 化学療法における効果判定・病理学的立場から. 癌の臨床 **27**: 1079~1083, 1981
- (1981年11月6日迅速掲載受付)