

前 立 腺 癌

—この10年間の臨床的研究—

山口大学泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎）

山本 憲男，島袋 智之，松山 豪泰

吉弘 悟，三井 博，酒徳治三郎

CLINICAL STUDY OF PROSTATE CANCER

—STATISTICAL ANALYSIS IN THESE 10 YEARS—

Norio Yamamoto, Tomoyuki Shimabukuro, Hideyasu Matsuyama,

Satoru Yoshihiro, Hiroshi Mitsui and Jisaburo Sakatoku

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine

Fifty one cases of prostate cancer were treated at Yamaguchi University Hospital during 10 years since 1975. Age distribution was between 43 and 90 years old with an average of 70.9 years. Chief complaints were difficulty on micturition (33%), complete urinary retention (19.6%), macroscopic hematuria (15.7%), and frequency (13.7%).

Clinical stage was classified as 1 case (2%) with stage A, 7 cases (13.7%) with stage B, 20 cases (39.2%) with stage C and 23 cases (45.1%) with stage D cancer. Histological grade was classified as 9 cases (17.6%) with well differentiated type of adenocarcinoma, 15 cases (29.4%) with moderately differentiated type and 27 cases (52.9%) with poorly differentiated type.

The 5-year actual survival rate was 75% for stage A&B, 50% for stage C and 60% for stage D. The 10-year actual survival rate was 20% for stage A&B, 17% for stage C and 20.5% for stage D. There were no statistically significant differences between stage, grade and survival rate. According to specific cause 18 cases (58%) were cancer deaths including 8 cases (15.7%) of refractory disease, and 4 cases (12.9%) of cardiovascular complication. Five of the eight refractory cases could survive over one year by multimodal treatment. Local irradiation to prostate was most effective to control symptoms against locally refractory prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 37: 705-710, 1991)

Key words: Prostate cancer, Prognosis Recurrence cases

緒 言

近年泌尿器科医の日常診療において、前立腺癌の占める位置はウェイトを増しつつある。その理由として1)人口の高齢化と発生率の漸増傾向、2)腺腫瘍マーカー、画像診断技術の向上、3)各種治療法の登場、などがあげられる。

この度われわれは1975年より1984年12月までの10年間に山口大学泌尿器科教室で取り扱った前立腺癌症例を集計し、今後の前立腺癌診療の礎にしようと解析を試みたので報告する。

対 象 と 方 法

対象は上記期間内に山口大学泌尿器科教室において前立腺癌と診断された51名について、臨床症状、病期分類、組織学的分化度、治療法、予後、再燃の問題について検討を加えた。病期分類および組織学的分化度は、前立腺癌取扱規約に従った¹⁾。

治療法は原則として、去勢術後ホンバン 500 mg 静注を20日間行い、続いてホンバン 300~600 mg を維持量として経口投与した。再燃の判定基準は臨床病期分類 B, C 症例においては治療により一時的に抑制されていたにもかかわらず、局所所見が悪化したり血清酸性フォスファターゼ (PAP) が再上昇した場合、ま

たは転移巣が出現した場合を再燃とし取り扱った。臨床病期D症例においては治療により PAP が一時下降したにもかかわらず、再上昇した場合、または転移巣の進展をみた場合を再燃とし取り扱った。

生存率の判定は Kaplan-Meier 法にて行い、有意差検定には Generalized-Wilcoxon test を用いた。

結 果

1) 初診時年齢分布 (Table 1)

対象例の初診時の年齢分布は43歳より90歳におよび、平均年齢は70.9歳であった。年齢別の症例頻度は70歳代が21例(41.2%)と最も多く、ついで60歳代が

Table 1. Age distribution

Age	No. of cases (%)
~49	2 (3.9)
50~54	0 (0.0)
55~59	4 (7.8)
60~64	5 (9.8)
65~69	12 (23.5)
70~74	8 (15.7)
75~79	13 (25.5)
80~84	3 (5.9)
85~89	3 (5.9)
90~	1 (2.0)
Total	51 (100)

Table 2. Symptoms and signs

Urological symptoms (%)	Bone metastasis (%)	Others	(%)
Dysuria	17 (33.3)	Sacral pain	1 (2.0)
Retention	10 (19.6)	Mass palpation	1 (2.0)
Hematuria	8 (15.7)	Abdominal pain	2 (3.9)
Pollakisuria	7 (13.7)	Scrotal swelling	1 (2.0)
Residual feeling	2 (3.9)		
Incontinence	1 (2.0)		
Miction pain	1 (2.0)		
Total	46 (90.1)		4 (7.9)

17例(33.5%), 80歳代が6例(11.8%)の順であった。49歳以下2例(3.9%), 90歳以上1例(2%)を認めた。

2) 初診時症状 (Table 2)

初診時の症状を主訴についてみると、尿路系症状が46例(90.1%)と圧倒的に多く、骨転移症状1例(2%), その他4例(7.9%)であった。尿路系症状についてみると、排尿困難が46例中17例(33.3%)と最も多く、ついで尿閉10例(19.6%), 血尿8例(15.7%)頻尿7例(13.7%)の順であった。

3) 臨床病期分類および組織学的分化度 (Table 3)

対象例の臨床病期分類は stage A が1例(2.0%), stage B が7例(13.7%), stage C が20例(39.2%), stage D が23例(45.1%)であった。すなわち stage C と D の症例で43例(84.3%)となり、初診時すでに進行癌である症例が大部分であることがわかる。

組織学的分化度でみると、well differentiated adenocarcinoma (wel. と略す) 9例(17.6%), moderately differentiated adenocarcinoma (mod. と略す) 15例(29.4%), poorly differentiated adenocarcinoma (por. と略す) 27例(52.9%)で

Table 3. Distribution of stage and grade

Clinical stage	No. of tumors			Total
	Wel.	Mod.	Por.	
A	1			1
B	3	3	1	7
C	5	7	8	20
D		5	18	23
Total	9	15	27	51

Table 4. Initial treatment

Treatment	No. of cases (%)
No therapy	2 (3.9)
Hormone therapy	42 (82.4)
Hormone+chemotherapy	2 (3.9)
Hormone+radiation	2 (3.9)
Hor.+chemo.+radiation	1 (2.0)
Hor.+chemo.+immunotherapy	2 (3.9)
Total	51 (100)

あった。すなわち、初診時すでに未分化な癌が半数以上を占めていた。病期分類と分化度の間には、病期が

進むに従って未分化な癌が多くなる傾向が認められた。

4) 初回治療法の内訳 (Table 4)

初回治療を受けた全例 (49例) にホルモン療法が施行されていた。すなわちホルモン療法単独例42例 (82.4%) ホルモン療法に他の療法が併用されている例が7例 (13.7%) であった。化学療法, 放射線療法, 免疫療法がそれぞれ単独で施行された症例はなく, ホルモン療法に化学療法が併用されている例が2例 (3.9%) で放射線療法が併用されている例が2例 (3.9%), ホルモン療法に化学療法と放射線療法が併用されている例が1例 (2.0%) で化学療法と免疫療法が併用されている例が2例 (3.9%) であった。初回治療に手術療法が併用されている例はなかった。

5) 維持療法

初回治療前に死亡した2例を除いて, 全例に維持療法が行われていた。すなわち, ホルモン剤単独投与例が49例中43例 (87.5%) ホルモン剤と化学療法剤の併用投与例6例 (12.2%) であった。

薬剤の内訳としては, ホルモン剤では diethylstilbestrol diphosphate (DES) が圧倒的に多く, 他に hexetrol, chlormadinone acetate が使用されていた。化学療法剤では 5-FU と futraful が投与されていた。

6) 生存率

a) 進展度別生存率 (Fig. 1)

進展度別の5年生存率を見てみると, stage A & B では75%, stage C では50%, stage D では60%であった。10年生存率で見てみると, stage A & B で

は20%, stage C では17%, stage D では20.5%であった。5年および10年生存率において, 各 stage 間には統計学的に有意差は認められなかった。

b) 組織学的分化度別生存率 (Fig. 2)

分化度別の5年生存率を見てみると, wel. 群では53.6%, mod. 群では60%, por. 群では50%であった。10年生存率で見てみると, wel. 群では32.1%, mod. 群では27.4%, por. 群では16.1%であった。各分化度の間に5年生存率, 10年生存率でみて統計学的に有意差は認められなかった。

7) 死因分析 (Table 5)

期間中に死亡した31例の死亡原因を分析してみると癌の進展による死亡した症例は18例 (58%) であり, 心血管系合併症により死亡した症例は4例 (12.9%) であった。

前立腺癌以外の癌で死亡した症例が2例 (6.5%) であり, 膵臓癌と膀胱癌であった。

8) 再燃例の検討 (Table 6)

期間内に再燃をきたして死亡した症例は8例 (15.7%) であり, その初診時における病期分類は stage B 2例, stage C 2例, stage D 4例であった。再燃のタイプをみてみると, 前立腺局所の再燃が2例, 前立腺が局所再燃したあと全身的な再燃をみたもの2例, 最初から全身的な再燃をみたもの4例であった。stage D の症例は全例 systemic なタイプとして再燃している。初診から再燃までの期間を見てみると, 初診時の stage が進行した症例ほど再燃までの期間は短く, また再燃から死亡までの期間も stage D 症例

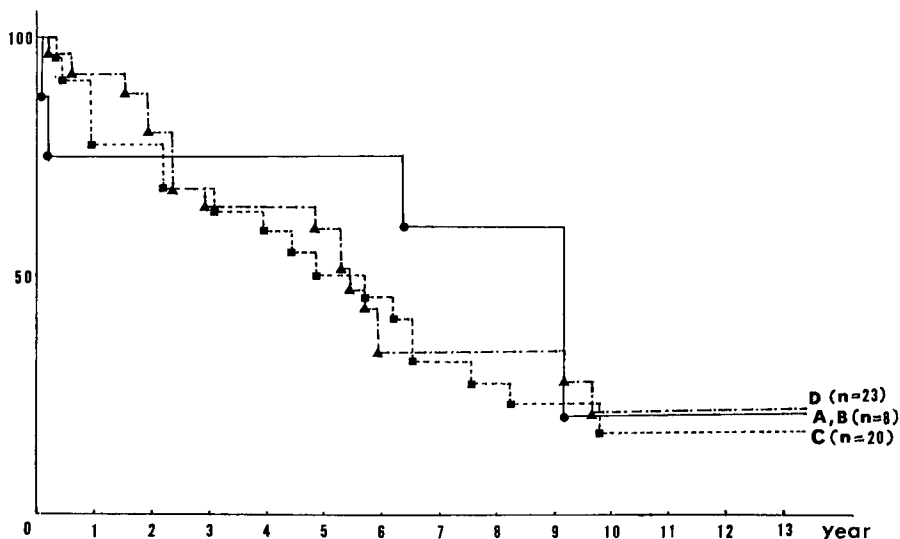


Fig. 1. Survival rate in the different stages

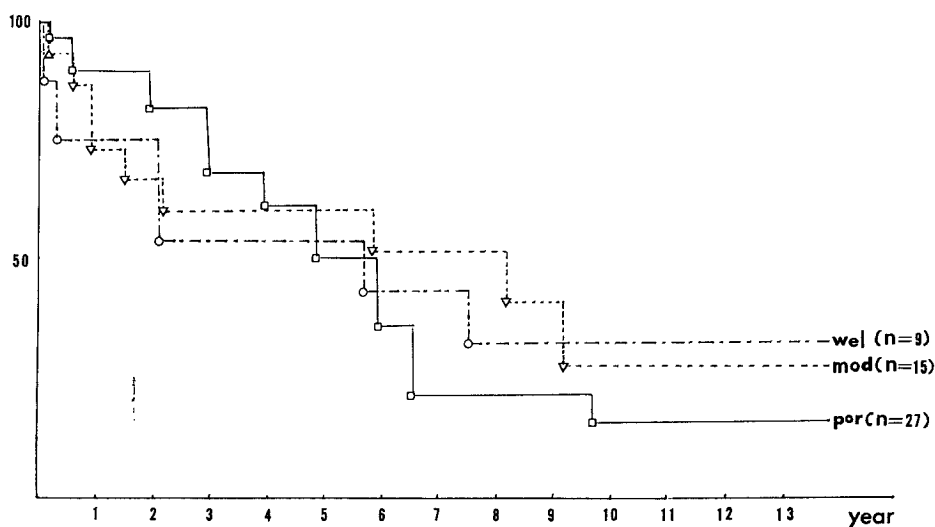


Fig. 2. Survival rate in the different grades

においてはきわめて短くなっており、局所再発は6カ月以内に、全身的再発は2年以内に起こっている場合が多かった。初診時の組織学的分化度と死亡時の分化度を比較してみると、死亡時には明らかに分化度が低下している場合が多く、初診時 wel.~mod. を示した4症例では死亡時 mod.~por. に変化していた。初診時 por. を示した4症例では組織学的な分化度の低下を断定できなかった。

9) 再燃時の対策とその効果 (Table 7)

再燃時の対策を前立腺部の局所病変に対するもの

Table 5. Analysis of the cause of death

Cause of death	No. of cases (%)
Advance of PC	18 (58.0)
Advance of other tumors	2 (6.5)
Cardiovascular disturbance	4 (12.9)
Renal insufficiency	1 (3.2)
Suicide	1 (3.2)
Aging	3 (9.7)
Unknown	2 (6.5)
Total	31 (100 %)

Table 6. Background of refractory cases

Case No.	Initial stage	Type	Interval (mo.)	Interval (mo.)	Histology
			Initial-React.	React.-Death	Initial-Death
1	B	Local	73	39	Wel.-Mod.
2	B	Systemic	77	28	Wel.-Por.
3	C	Local	27	31	Por.-Por.
4	C	Systemic	53	14	Wel.-Por.
5	D	Systemic	14	4	Mod.-Por.
6	D	Local	6		
		Systemic	19	2	Por.-Por.
7	D	Systemic	28	7	Por.-Por.
8	D	Local	5		
		Systemic	?	3	Por.-Por.

と、骨転移を含む全身的な病変に対するものに分けて Table 7 に示した。治療効果の判定は再燃後1年以上生存したか否かでおこなった。再燃をきたした8例中5例(63%)に1年以上の治療効果が認められた。前立腺局所病変に対する治療で最も有効であったのは

Linac を用いた放射線療法であり、小骨盤腔に照射を行った5例中4例(80%)に排尿困難の改善等の効果を認めた。全身的病変に対してはエストロゲン剤の増量や, futraful, cyclophosphamide などの化学療法剤の経口投与, adriamycin 徐放性カプセルの病変部

Table 7. Treatments and effects for refractory cases

Case	Type	Treatment	Effect
1	Local	TUR	
		Honvan	+
2	Systemic	Radiation (6,000 rad)	+
		TUR	
3	Systemic	Radiation (6,000 rad)	+
		Ureterocutaneostomy	
4	Systemic	Radiation (5,000 rad)	+
		Estramustine phosphate	
5	Systemic	Honvan	-
		ADR capsule insertion	
		Ureterocutaneostomy	
6	Local	TUR	
		Radiation (6,000 rad)	+
	Systemic	Cystectomy	
7	Systemic	Radiation (4,050 rad)	-
		Futraful	
		Cyclophosphamide	
8	Local	TUR	
	Systemic	Estramustine phosphate	-
		Futraful	

への挿入などが行われていたが、これらの化学療法剤では有効性は認められなかった。その他の治療としては排尿障害に対して姑息的な TUR や尿路変更を行った症例も認められた。

考 察

わが国における前立腺癌による死亡率は1978年では欧米諸国に比べると約10分の1以下の人口10万人あたり2.7人であった。しかし近年人口構成の高齢化、生活環境の欧米化に伴いその頻度は増加傾向にあると考えられる²⁾。

初診時の年齢分布は諸家の報告とほぼ同様で70歳代が41%と最も多く、次いで60歳代33%、80歳代12%の順であったが、今後血清マーカーや、超音波画像診断等の診断技術の向上とともに、発見年齢は低下する傾向にある事が予測される。

初診時の症状では前立腺に起因すると考えられる排尿障害が53%、頻尿、残尿感等の後部尿道に関連した症状が17%に認められたのは前立腺癌も進行する過程において前立腺部尿道の局所刺激症状を現わすという点で興味深い所見である。

欧米では各臨床病期がほぼ均等に分布しているが、本邦では stage C 以上の進行癌が大部分を占めている。われわれの施設でも stage D が45%、stage C が39%を占めており、stage C 以上の進行癌が84%を

占め本邦における諸家の報告と一致するところである³⁻⁵⁾。分化度と臨床病期との関係についてみると、低分化癌では96% (26/27例) が stage C 以上の進行癌であったのに対して、中分化癌では80% (12/15) が、高分化癌では56% (5/9) が stage C 以上の進行癌であり、分化度が低い程進行癌が多くなる傾向が認められた。

また逆にわれわれの統計では84%の症例が進行癌であったこと、低中分化症例が全体の82% (42/51) を占めた事を考え併せると、前立腺局所の癌の進展に伴って、より未分化な癌が selection されてきているとも推定できる。しかしながら初診時の年齢と分化度の間には一定の関係は見出せなかった。進展度別の諸家の5年生存率の報告は stage A & B の low stage 群で75~89%、stage C 51~68%、stage D 26~46%と報告されている。われわれの症例では各群間で統計学的有意差はなかったものの、stage D 群の5年生存率は60%となりやや良好な予後成績を示した³⁻⁵⁾。

また stage A & B の low stage 群では tumor volume の多い進行群に比較して、9年目で60%の高い生存率を示し、同じホルモン療法を施行しても良好な予後を示した。今後当科における根治的前立腺摘除術症例と対比して早期癌の予後を検討するつもりである。

分化度別の5年生存率、および10年生存率で差をみとめたとする報告もあるが、われわれの症例では高分化癌が少なかったせいか分化度による予後の差は認められなかった。心血管系に対する合併症は欧米諸国に比べて本邦では一般に少ないとされているが、われわれの場合は癌死以外では死因の第一位を占め、13%に認められた。DES による cardiotoxicity は投与開始後1年以内の比較的早期に現われる場合が多いとされているが、死亡までは至らなくて薬剤の投与量減少や投与変更を余儀なくされる症例を含めると心血管系の合併症は外国と同程度になるのではないかと推定される。しかしながら抗腫瘍効果という観点から見ると、われわれの進行癌の5年生存率は先に述べたごとく60%と諸家の報告よりもやや優れていたのは DES の大量導入療法の効果に起因する可能性も考えられる。

大塚⁶⁾は初診より再燃までの期間は stage C で平均39カ月、stage D で27カ月と有意差を認めたが、再燃より死亡までの期間はCとDで差がなかったとしている。われわれの症例では初診より再燃までの期間は stage C で平均40±18カ月、stage D 20±7カ月となり有意差を認めなかったが、再燃より死亡までの期間については stage B で33±7カ月、stage C で22±

12カ月, stage D で4±2カ月となり進行癌では再燃したあとと死亡までの期間が短くなる傾向が認められた。島崎⁷⁾は再燃癌の43%において初診時に比べて組織像の変化を認めており, そのなかの92%は初期に中分化癌であったものが低分化癌に変化したと報告している。この傾向はわれわれの再燃癌症例についても同様であり, 初診時の分化度に比べて死亡時の分化度が低下する傾向にあり, これはホルモン治療に対して不反応性で未分化の細胞がふえたためと推定される。

Heterogeneity のある細胞集団の中のアンドロゲン依存細胞の割合は組織内のジヒドロテストステロン濃度, 5 α 還元酵素活性, アンドロゲンレセプターの量などによく相関する事が知られている。われわれは生検標本の生物学的 heterogeneity を H.E. 染色のみならず, フローサイトメトリーによる ploidy の検討 PSA 染色による染色性の差異等で検討を進めているが, その結果 aneuploidy の出現するような症例では diploidy 症例に比べ再燃率も高く予後不良の傾向が認められた⁸⁾。また PSA 抗原に対する染色性は高分化な組織の方が未分化な症例に比べて染色性が良好であり, 同一症例の組織内にも PSA に対する染色性の差異がある事より, 細胞酵素的にも heterogeneity があることがわかる⁹⁾。

ヒト前立腺癌においては約80%の細胞は内分泌療法に反応するが時間の経過とともにアンドロゲン依存性をなくして再燃するともいわれているので, 組織型の出来るだけ詳細な検討とともに, 副作用をきたさない適切な量のホルモン療法を選ぶ事により, quality of life を考慮し, 再燃までの期間をできるだけ延長させるような努力が必要である。しかしながら再燃してきた前立腺癌の治療には困難をきわめる。アンドロゲン依存性が消失しているので化学療法が主体となるが奏効率はきわめて不良である。再燃前立腺癌に対する単剤の抗癌剤治療成績としては CDDP で56%¹⁰⁾, CPM 0.7~1.0 g 投与にて5~33%¹¹⁾, 併用化学療法である VIP 療法 (vincristine, ifosfamide, peplomycin) では26%¹²⁾ の PR がそれぞれ得られたと報告されている。

われわれの再燃癌の症例においては Table 7 に示

すような治療が行われているが, 軽度の延命治療効果は認めるものの, 全体としての効果は満足すべきものではなかった。唯一, 放射線照射のみは局所のコントロールに有効であったので再燃癌の骨転移には積極的に応用すべきと考えられる。骨転移に対する化学療法剤の効果は一般的に悲観的であり, 今後有望な抗癌剤の開発が望まれる。

文 献

- 1) 園田孝夫, 志田圭三, 熊本悦明, ほか: 前立腺癌取り扱い規約. 日本泌尿器科学会日本病理学会. 第1版, 40, 66, 金原出版株式会社, 東京, 1985
- 2) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al.: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 29: 611-616, 1982
- 3) 赤倉功一郎, 井坂茂男, 布施英樹, ほか: 本邦における前立腺癌の治療動向: 最近5年間における9施設の統計. *泌尿紀要* 34: 123-129, 1988
- 4) 丸岡正幸, 宮内武彦, 長山忠男: 前立腺癌の治療成績. *泌尿紀要* 35: 57-63, 1989
- 5) 福谷恵子, 三方律治, 竹内 功, ほか: 前立腺癌の治療成績 —ホルモン療法を中心として—. *日泌尿会誌* 78: 1821-1826, 1987
- 6) 大塚 薫: 前立腺癌の抗男性ホルモン療法と再燃. *日泌尿会誌* 70: 1210-1220, 1987
- 7) 島崎 淳, 宮内大成: 前立腺癌再燃の機序. 再燃前立腺癌の治療. 片山 喬, 岡田謙一郎, 吉田 修. 13, 蟹書房, 東京, 1986
- 8) 山本憲男, 松山豪泰, 吉弘 悟, ほか: 第78回日本泌尿器科学会予稿集, 161, 1990
- 9) 松山豪泰, 山本憲男, 吉弘 悟, ほか: 前立腺吸引細胞診による PSA 染色の価値. *日癌治会誌* 26: 559-568, 1991
- 10) 平尾佳彦, 窪田一男, 吉川元祥, ほか: 再燃前立腺癌に対する化学療法. 再燃前立腺癌の治療, 片山 喬, 岡田謙一郎, 吉田 修, 43, 蟹書房, 東京, 1986
- 11) 藤井昭男, 安野博彦, 川井田徳之, ほか: 再燃前立腺癌に対する cyclophosphamide 大量間歇投与療法. 再燃前立腺癌の治療, 片山 喬, 岡田謙一郎, 吉田 修, 71, 蟹書房, 東京, 1986
- 12) 松村陽右: Stage D 前立腺癌に対する VIP 療法. 再燃前立腺癌の治療, 片山 喬, 岡田謙一郎, 吉田 修, 92, 蟹書房, 東京, 1986

(Received on August 2, 1990)

(Accepted on October 25, 1990)