

前立腺癌の化学療法

Peplomycin による前立腺癌の組織学的変化の検討

大阪府立成人病センター泌尿器科（部長：古武敏彦博士）

黒田 昌男・古武 敏彦・宇佐美道之・清原 久和

三木 恒治・吉田 光良・細木 茂

大阪府立成人病センター病理

谷 口 春 生

CHEMOTHERAPY OF CARCINOMA OF THE PROSTATE: HISTOLOGICAL EVALUATION OF EFFECTS OF CHEMOTHERAPY WITH PEPLOMYCIN

Masao KURODA, Toshihiko KOTAKE, Michiyuki USAMI, Hisakazu KIYOHARA,
Tsunecharu MIKI, Mitsuyoshi YOSHIDA and Shigeru SAIKI

From the Department of Urology, The Center for Adult Diseases, Osaka, Japan

Haruo TANIGUCHI

From the Department of Pathology, The Center for Adult Diseases, Osaka, Japan

Peplomycin was administered to 13 patients with advanced carcinoma of the prostate. Of 13 patients treated with peplomycin, 10 patients had had no treatment until they received peplomycin, and 3 patients had received antiandrogenic therapy previously. Of 10 patients without previous antiandrogenic therapy, 3 patients received peplomycin with castration and 7 patients received peplomycin without castration.

Of 13 patients, there were subjective and/or objective effects in 8 patients (62%). Three patients had partial regression.

The side effects caused by peplomycin were noted in 11 patients. They consisted of pulmonary fibrosis (7 patients), dermatitis (5 patients), fever (5 patients) and anemia (2 patients).

Key words: Prostatic carcinoma, Chemotherapy, Peplomycin

はじめに

前立腺癌の治療においては抗男性ホルモン療法が主流であり、化学療法は残念ながら他領域に比しきわめて貧困である。この化学療法の遅れの原因としては、前立腺癌患者は高齢者が多く化学療法に適していないこと、抗男性ホルモン療法によりかなりの治療成績がえられること、有効な薬剤、投与法の開発がまだなされていないこと、そして泌尿器科医の化学療法に対する消極性などがあげられよう。しかしながら前立腺癌の中には抗男性ホルモン療法に反応しないもの、お

よび初期にいちじるしい効果を示すが長期連用でホルモン抵抗性となり、癌が再燃してくるものがある。さらに女性ホルモン剤の副作用もあり反省期にきている。そこで、前立腺癌に対しても、最近、手術療法、放射線療法および化学療法などがおこなわれるようになってきた。なかでも前立腺癌患者の大多数は進行癌症例であることより化学療法の重要性が目されるようになった。

著者は13例の進行前立腺癌に対して、ペプロマイシンを用いた化学療法を施行し、良好な治療成績を得たので、これを報告する。なお、化学療法をおこなうに

際しもっとも困難であり重要な効果判定についても若干の考察を加え、組織学的変化を加味したひとつの効果判定の試みをおこなったのであわせ報告する。

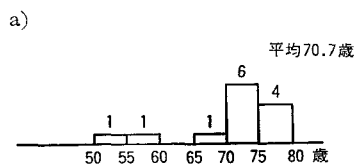
対象症例および治療成績

大阪府立成人病センターにおいて組織学的に前立腺癌と診断された患者13例を対象とし、ペプロマイシンを投与した。投与方法は、ペプロマイシンを1回5～10mg、1週間に2～3回投与した。筋注を原則としたが、点滴静注で投与した症例もあり、総投与量は200mgを目標とした。

対象症例13例の年齢分布は51～73歳で平均70.7歳であった。原発巣に対してUICCの臨床進展度分類を適用すると、T₃、9例、T₄、4例で、組織学的悪

Table 1. a) Age distribution

b) Clinical stage and histological grade



b)

Stage	Grade			計
	G 1	G 2	G 3	
T ₃ M ₀	1	3	2	6
T ₃ M ₁		2	1	3
T ₄ M ₁		3	1	4
計	1	8	4	13

Table 2. Cases of prostatic carcinoma treated with peplomycin

症例	年齢	進展度	組織学的悪性度	投与量	効果		副作用	前治療
					Karnofsky	組織学的		
1	78	T ₃ NxM ₁	G 3	120mg	1-A	+	十 皮 → 中止	—
2	75	T ₃ NxM ₀	G 2	100mg	0-A	—	十 呼 → 中止	—
3	77	T ₃ NxM ₀	G 1	190mg	1-A	+	十 呼 → 中止	—
4	72	T ₃ NxM ₀	G 2	50mg	0-O	不明	十呼・熱 → 中止	—
5	73	T ₄ NxM ₁	G 2	90mg	0-O	+	十呼・貧 → 中止	—
6	67	T ₃ NxM ₀	G 2	195mg	1-A	+	十呼・皮・熱 → 中止	—
7	77	T ₃ NxM ₀	G 3	200mg	1-A	+	—	—
8	58	T ₄ N ₂ M ₁	G 3	200mg	1-B	+	十呼・皮・貧・熱	—(除率術併用)
9	51	T ₄ N ₂ M ₁	G 2	200mg	1-B	+	十呼・皮・熱	—(除率術併用)
10	73	T ₃ NxM ₁	G 2	150mg	1-B	+	十 呼 → 中止	—(除率術併用)
11	73	T ₄ NxM ₁	G 2	120mg	0-O	—	十 熱 → 中止	内分泌・放射線
12	74	T ₃ NxM ₁	G 2	200mg	0-B	—	—	内分泌
13	71	T ₃ NxM ₀	G 3	10mg	0-O	不明	十 皮 → 中止	内分泌

呼：呼吸器障害 熱：発熱
皮：皮膚障害 貧：貧血

性度は、G 1、1例、G 2、8例、G 3、4例であった (Table 1)。

13例のうち初回治療としてペプロマイシンを単独で投与したのは7例であり、ペプロマイシン投与と除率術を併用したものが3例、残りの3例はホルモン抵抗性の再燃癌症例であり、これに対してはペプロマイシンを単独で投与した (Table 2)。

総投与量は、目標の200mgまで投与できたのは4例のみであり、6例は100～195mg投与したが、副作用のため中止し、ほかの3例は100mg未満で中止した。

Table 3. Effect of peplomycin

治療効果	症例数
I-B	3例
I-A	4例
O-B	1例
O-A	1例
O-O	4例

Karnofsky の判定基準¹⁾で治療効果を判定すると、I-B、3例、I-A、4例、O-B、1例、O-A、1例、O-O、4例であった (Table 3)。

初回単独投与群7例の治療効果は、Karnofsky の

Table 4. Effect of peplomycin (single drug administration, fresh cases)

症例	投与量	効果 (Karnofsky)	組織学的 効果	排尿状態の 改善	前立腺の 縮小	転移巣	ACP
1	120 mg	1-A	+	+	+	不変	↓(正常化)
3	190 mg	1-A	+	+	正常大	無	正常
6	195 mg	1-A	+	+	+	無	→
7	200 mg	1-A	+	+	+	無	正常
2	100 mg	0-A	-	+	-	無	→
4	50 mg	0-O	不明	-	-	無	正常
5	90 mg	0-O	+	-	-	減少	正常

判定基準によると、1-A、4例、0-A、1例、0-O、2例であった。0-Oの2例はともに総投与量が100 mg未満の症例であり、100 mg以上投与した症例に限ると、5例中4例で有効と考えられた (Table 4)。

初回治療としてペプロマイシン投与に除手術を併用した3例では、3例ともKarnofskyの判定基準で1-Bであり、50%以上の前立腺の縮小を認めた。排尿障害も、3例ともに改善を示しており、転移巣も全例で縮小し、血清酸性およびアルカリ性フォスファターゼ値も低下を示した (Table 5)。

再燃癌3例では、100 mg以上投与できた症例は2例であり、このうちの1例でKarnofskyの判定基準で0-Bの効果が認められた (Table 6)。

これらの3群の治療効果をまとめると、100 mg以上投与した症例にかぎると、初回単独投与群では5例中4例、除手術併用群で3例中3例がKarnofskyの判定基準でI群であった。再燃群では、I群に属する症例は認められなかった (Table 7)。

投与量別に治療効果をみると、190~200 mg投与した症例では6例中5例、100~150 mg投与した症例では4例中2例がKarnofskyの判定基準でI群であった。100 mg未満しか投与していない症例では3例全例で0-Oであった (Table 8)。

組織学的悪性度別に治療効果をみると、G3の3例はすべてKarnofskyの判定基準でI群に属していた (Table 9)。

副作用はかなり高頻度に認められた (Table 10)。とくに呼吸器系および皮膚に対する副作用が重篤になりやすく、投与を中止した9例中8例は、これらのいずれかの障害によるものであった。呼吸器障害としての肺線維症の頻度をもっとも高く、13例中8例(62%)に認められ、そのうち3例が肺炎を併発して重篤になったが、抗生剤および副腎皮質ホルモンの投与により軽快した。投与終了後1カ月を経てから肺炎を併発し

Table 5. Effect of peplomycin (fresh cases, PEP+orchiectomy)

症例	投与量	効果 (Karnofsky)	組織学的 効果	排尿状態の 改善	前立腺の 縮小	転移巣	ACP	ALP
8	200 mg	1-B	+	+	+	減少	↓	正常
9	200 mg	1-B	+	+	+	減少	↓	↓(正常化)
10	150 mg	1-B	+	+	+	減少	正常	↓

Table 6. Effect of peplomycin (hormone retractor cases)

症例	投与量	効果 (Karnofsky)	組織学的 効果	排尿状態の 改善	前立腺の 縮小	転移巣	ACP	ALP
12	200mg	0-B	-	-	+	増加	↑	↓
11	120mg	0-O	-	尿路変更後	-	不変	↓	↑
13	10mg	0-O	不明	-	-	無	正常	正常

Table 7. Effect of peplomycin (administrated more than 100 mg)

群	効果	1-B	1-A	0-B	0-A	0-O
初回単独投与群			4		1	
除手術併用群	3					
再燃群				1		1

Table 8. Effect of peplomycin

投与量	効果	1-B	1-A	0-B	0-A	0-O
190~200mg		2	3	1		
100~150mg		1	1		1	1
100mg未満						3

Table 9. Effect of peplomycin (histological grade)

Grade	効果	1-B	1-A	0-B	0-A	0-O
G1			1			
G2		2	1	1	1	1
G3		1	2			

Table 10. Side effect of peplomycin

呼吸器障害	8例
皮膚障害	5例
発熱	5例
貧血	2例

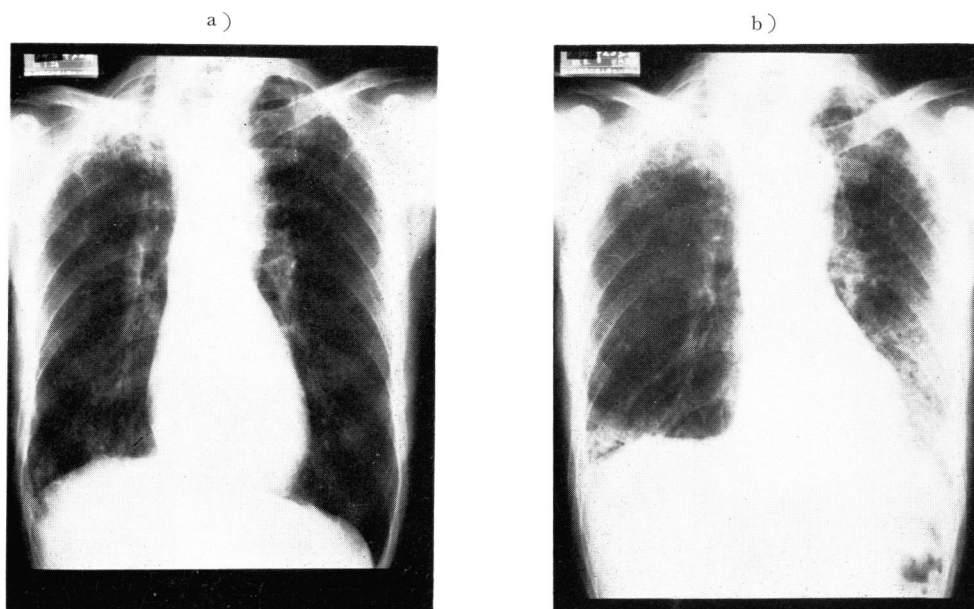


Fig. 1 Chest X-ray film (case 3)
a) pretreatment b) posttreatment



Fig. 2 Erythema due to peplomycin

Table 11. Treatment after peplomycin therapy

群 \ 治療法	内分泌療法	放射線療法	化学療法
初回単独投与群	7		
除手術併用群	3		
再燃群		1	2

た症例もあった。Fig. 1 は症例3の投与前と投与後の胸部レ線像であるが、投与後に左下肺野を中心として肺線維症が認められた。

皮膚に対する副作用は、皮膚の硬化および掻痒感を伴う紅斑などが主であり、13例中5例(38%)に認め

られ、投与中止により全例で皮膚症状は改善した。

Fig. 2 は 10 mg で投与を中止した症例13で、全身に掻痒感をともなう皮疹が認められ、投与を中止すると次第に軽快し消失した。

ほかの副作用として、発熱が5例(38%)、貧血が2例(15%)に認められた。

なお10症例に対しては投与終了後の補助もしくは追加療法として、内分泌療法、放射線療法、あるいはほかの化学療法のいずれかをおこなった (Table 11)。

組織学的変化の検討

化学療法の治療効果判定の基準のひとつとして、治

Table 12. Histological evaluation (9 cases)

症例	細胞に対する効果	組織構築に対する効果	組織反応としての効果	総合判定
1 初回単独投与群	1	0	0	1
3 初回単独投与群	1	0	0	1
5 初回単独投与群	2	1	0	1
6 初回単独投与群	2	1	2	2
7 初回単独投与群	2	1	1	2
8 除瘤術併用群	2	1	1	2
9 除瘤術併用群	2	3	2	3
10 除瘤術併用群	2	2	2	2
12 再燃群	0	0	0	0
合計点	0点	総合判定	0	
	1-3点		1	
	4-6点		2	
	7点以上		3	

療前と治療後の癌組織の組織学的変化があげられる。著者は、ペプロマイシンの治療効果について、投与前と投与後の前立腺癌組織を組織学的に検討した。組織学的検査をおこなった癌組織は、すべて経直腸式あるいは経会陰式の針生検で得られたものであり、投与前と 100 mg 投与時および投与終了後に生検をおこなうことを原則とした。針生検で得た組織はホルマリン固定後、H E 染色により検討した。

ペプロマイシンの組織学的効果を、1)癌細胞に対する効果、2)癌組織構築に対する効果、3)組織反応としての効果の3つの面より検討した。癌細胞に対する効果とは、細胞の空胞化、細胞質の好酸性の増加、細胞の扁平化、核の濃縮、核の空胞化、核融解、巨大核の出現、ghost cell の出現などである。癌組織構築に対する効果とは、癌巣内の物質欠損、癌巣と周囲組織との解離、腺腔の拡張などである。組織反応としての効果とは、組織球の出現、ヘモジデリンの沈着、間質の粗鬆化、線維化、肉芽形成、リンパ球・好中球の浸潤などである。これらの3つの組織学的効果に投与前を基準にして、投与後を0点（変化なし）、1点（軽度の変化）、2点（中等度の変化）、3点（高度の変化）、に分け、1)~3)のそれぞれについて点数をつけ、3つの組織学的効果の合計点数により総合判定をおこなった（Table 12）。

13例中9例について組織学的治療効果を判定したところ、3（7点以上）が1例、2（4~6点）が4例、1（1~3点）が3例、0（0点）が1例であった。

Fig. 3, 4 は、症例6の投与前と投与後の組織像であるが、投与後の組織では、核の濃縮、細胞質の空胞化がみられ、ghost cell も認められる。また、癌巣が周囲組織と解離しており、ヘモジデリン沈着も認め

られる。

Fig. 5, 6 は、症例7の投与前と投与後の組織像であるが、投与後には核の大小不同があり、核の空胞化、核の濃縮、ghost cell も認められる。

考 察

ペプロマイシンは、プレオマイシンの末端アミンの異なる誘導体であり、その制癌作用はプレオマイシンと同様で、DNA 鎖を切断し核酸塩基を遊離することにより発揮されると考えられている²⁾。

著者は、13例の進行前立腺癌患者にペプロマイシンを投与し、前述したような治療効果を Karnofsky の効果判定基準により判定すると、I-B 3例、I-A 4例、O-B 1例、O-A 1例、O-O 4例であった（Table 3）。I群およびO-C、O-Bを有効とすると、有効率は62%であった。初回単独投与群の7例では、I-A 4例、O-A 1例、O-O 2例であり、有効率は57%であった（Table 4）。除瘤術併用群の3例では、3例ともにI-Bであり（Table 5）、有効率は100%であるが、Huggins and Hodges の報告³⁾にあるように、除瘤術のみで高率に前立腺の縮小および自覚症状の改善がみられることから、ペプロマイシンの効果のみとは考えられない。再燃群の3例では、O-B 1例、O-O 2例であり、有効率は33%と低く、ほかの抗癌剤と同様に、再燃癌に対しては有効率が低い（Table 6）。

投与量別にみると、190~200 mg 投与した6例中5例（83%）、100~150 mg 投与した4例中2例（50%）が Karnofsky の判定基準のI群に属しており、総投与量の多い症例の方が有効率が高くなっている（Table 8）。しかし、有効である症例はほとんどの場

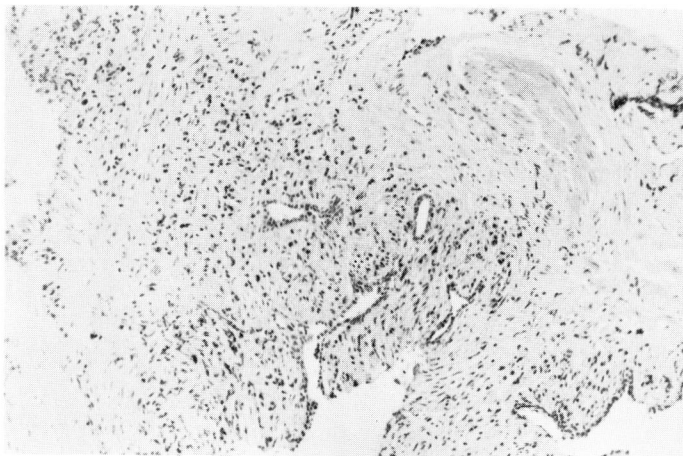


Fig. 3 Histological finding (HE staining)
(Case 6.) pretreatment

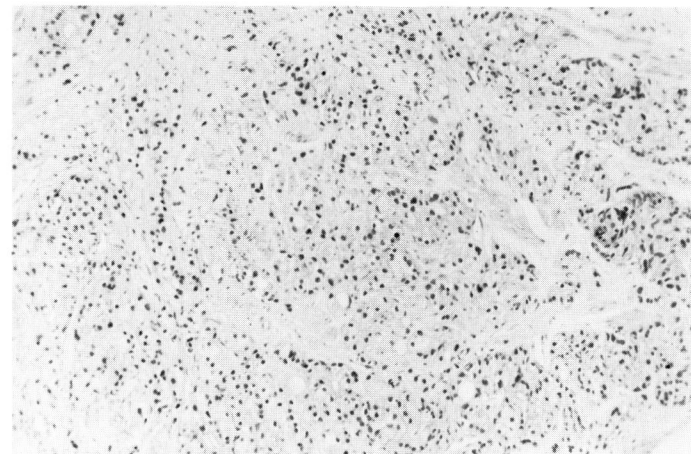
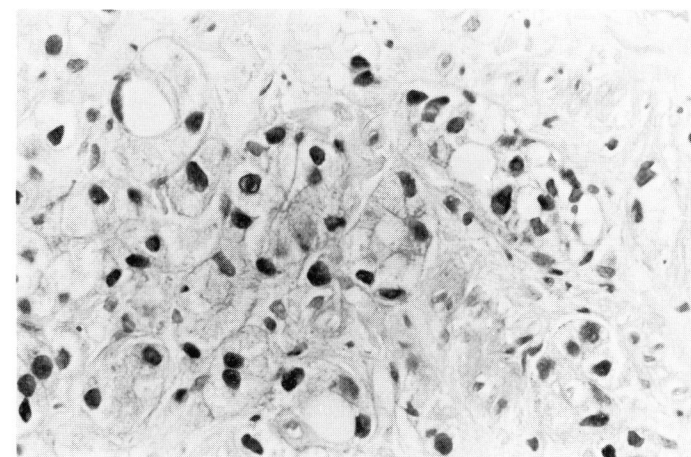
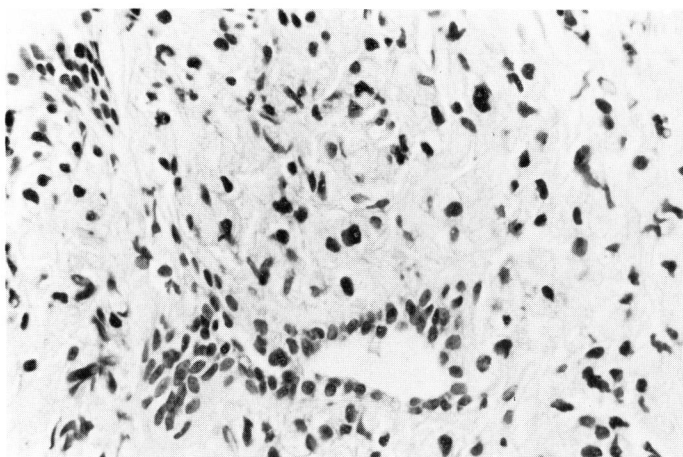


Fig. 4 Histological finding (HE staining)
(Case 6) posttreatment



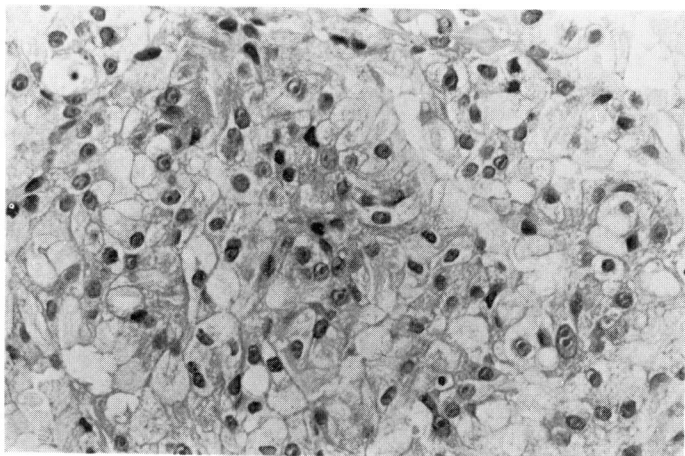
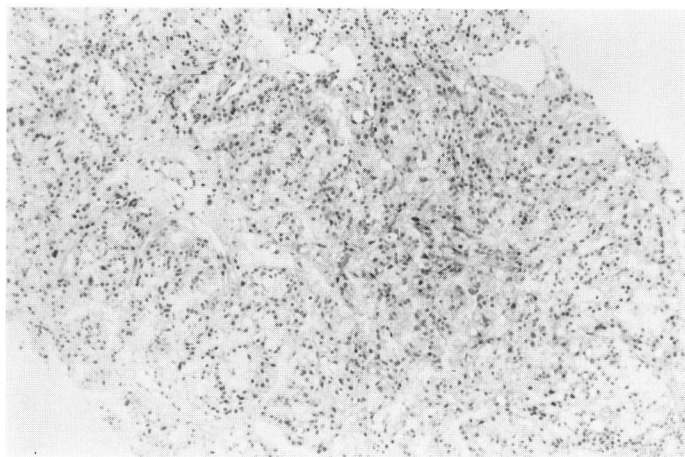


Fig. 5 Histological finding (H staining)
(Case 7) pretreatment

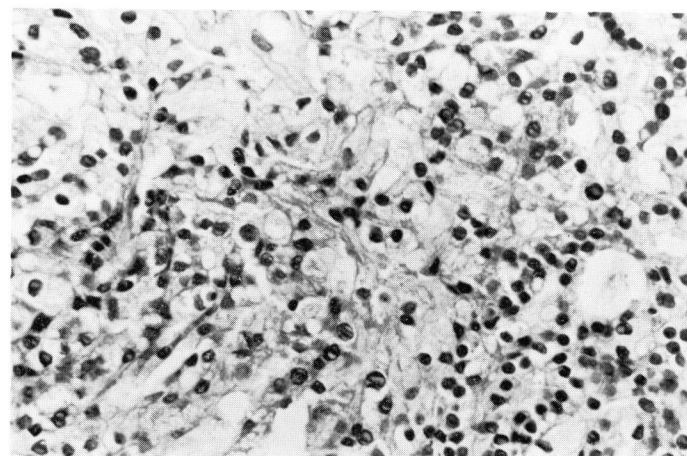
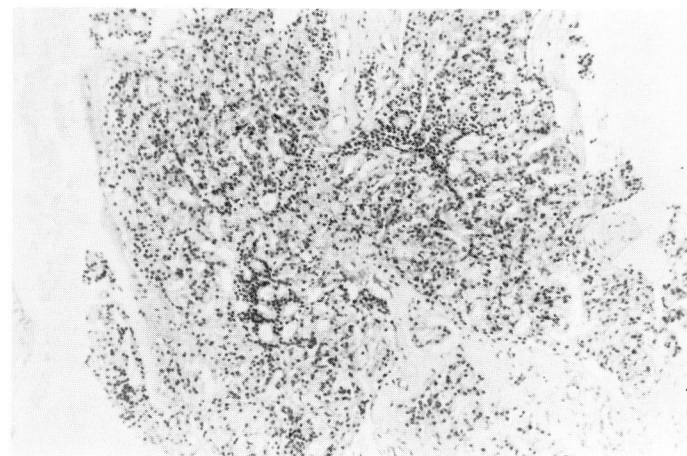


Fig. 6 Histological finding (HE staining)
(Case 7) posttreatment

合、50~100 mg 投与時にかなりの効果が認められており、投与量が少ないと効果がないとはいえない。著者は、副作用の点から考え、最近の症例では、総投与量の目標を 150 mg においている。

副作用は、かなり高頻度に認められ、その中でも、肺線維症がもっとも重篤になりやすく、注意を要する。総投与量が 100 mg 未満でも肺線維症が発症することがあり、投与を開始したときから、肺活量、動脈血酸素分圧、胸部レ線などの十分な検査をおこない、肺線維症に対する注意を怠ってはならない。そして、肺線維症の徴候が発見されれば、ただちに投与を中止すべきである。また投与終了後、しばらくしてから肺線維症が進行することがあるので、投与中はもちろんのこと、投与後も数カ月にわたって厳重に経過観察をおこなうことが必要である。著者は、最近の症例においては、副腎皮質ホルモンを併用しているが、肺線維症の発症率が低下したという印象をもっている。

肺線維症以外には皮膚に対する副作用がかなり高頻度にみられる。全身性の皮疹が起り投与を中止した症例もあるが、投与を中止すれば、いずれの症例も皮膚症状は改善している。ほかに、発熱、貧血が副作用として認められたが、白血球減少は認められなかった。

前立腺癌組織に対する化学療法の効果判定基準には、志田らの案⁴⁾があるが、一般化した基準はない。下里ら⁹⁾は化学療法の組織学的効果判定基準を提唱しているが前立腺癌の場合は組織構築が多様であり、少量の組織標本しか得られないので下里分類の適用に問題が残る。著者は、前述のごとく、癌細胞、癌組織構築、組織反応の変化から、化学療法の組織学的効果判定を試みた。改善する余地は多く残されているが、著者は、3つの変化の総合で効果を判定するのが、もっとも良い方法ではないかと考えている。

前立腺癌の化学療法は、最近報告が増えてきているが、いまだ確立されたものはない。Yagoda (1973)⁶⁾は、nitrogen mustard、5-fluorouracil (5-FU)、cyclophosphamide (CPM) が有効な薬剤として報告している。多剤併用療法では、Merrin ら (1976)⁷⁾は、5-FU + CPM で 69.3%、adriamycin (ADM) + CPM で 65% の有効率であったとしている。最近では、Ihde ら (1980)⁸⁾が、ADM + CPM を用いて、32% の有効率であったと報告している。ほかに、Neocarzinostatin⁹⁾、cis-platinum^{10,11)}なども用いられているが、いずれも満足すべき結果は得られていない。著者は、ペブロマイシンを用いたが、62% の症例で有効であり、前立腺癌の治療に今後も広く用いられるべき薬剤であると考えている。

ま と め

13例の進行前立腺癌に対して、ペブロマイシンを投与し、8例(62%)で有効であった。これらの症例の検討および副作用とともに、治療効果判定のひとつの指標として、組織学的変化について検討した。

(本研究の一部は、厚生省がん研究助成による前立腺癌研究より補助を受けたものである。)

文 献

- 1) Karnofsky DA: Meaningfull clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. *Clin. Pharmacol. Therap* 2: 709~712, 1961
- 2) 黒田昌男・三木恒治・清原久和・宇佐美道之・中村隆幸・古武敏彦・谷口春生: ペブレオマイシンによる前立腺癌の治療. *泌尿紀要* 26: 1163~1168, 1980
- 3) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. *Cancer Res* 1: 293~297, 1941
- 4) 志田圭三・松本恵一・島崎 淳・西村隆一・竹内弘幸・瀬戸輝一: 前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準の提唱. *西日泌尿* 40: 869~877, 1978
- 5) Shimosato Y, Oboshi S and Baba K: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jap J Clin Oncol* 1: 19~35, 1971
- 6) Yagoda A: Non-hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 32: 1131~1140, 1973
- 7) Merrin C, Etra W, Wajsman Z, Baumgartner G and Murphy G: Chemotherapy of advanced carcinoma of the prostate with 5-fluorouracil, cyclophosphamide and adriamycin. *J Urol* 115: 86~88, 1976
- 8) Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, Dunnick ND, Eddy JL and Minna JD: Effective treatment of hormonally-unresponsive metastatic carcinoma of the prostate with adriamycin and cyclophosphamide. *Cancer* 45: 1300~1310, 1980
- 9) Natale RB, Yagoda A, Watson RC and Stover DE: Phase II trial of Neocarzinosta-

- tin in patients with bladder and prostatic cancer. *Cancer* **45**: 2836~2842, 1980
- 10) Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): a pilot study. *J Urol* **119**: 522~524, 1978
- 11) Yagoda A, Watson RC, Natale RB, Barzell W, Sogani P, Grabstald H and Whitmore WF: A critical analysis of response criteria in patients with prostatic cancer treated with cis-diammine-dichloride platinum II. *Cancer* **44**: 1553~1562, 1979

(1982年6月29日迅速掲載受付)