

Stage D2 前立腺癌に対する内分泌化学療法： 化学療法開始時期からみた有用性の検討

東京医科歯科大学泌尿器科学教室（主任：大島博幸教授）

塚本 哲郎*, 福井 巖, 木原 和徳, 後藤 修一

北原 聡史, 小林 剛, 児島 真一, 大島 博幸

COMBINED HORMONE-CHEMOTHERAPY FOR STAGE D2 PROSTATIC CANCER : STARTING TIME OF CHEMOTHERAPY IN RELATION TO HORMONE THERAPY

Tetsuro TSUKAMOTO, Iwao FUKUI, Kazunori KIHARA, Syuichi GOTO,

Satoshi KITAHARA, Tsuyoshi KOBAYASHI, Shinichi KOJIMA and Hiroyuki OSHIMA

From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

We retrospectively analyzed 29 patients with stage D2 prostatic cancer who had been treated with chemotherapy at the urological clinic of Tokyo Medical and Dental University Hospital between 1983 and 1992 to evaluate the efficacy of chemotherapy for advanced prostatic cancer. The patients were divided into three groups according to the starting time of chemotherapy in relation to hormone therapy; 9 patients who received chemotherapy more than four weeks after the initial hormone therapy (group H), 9 patients who received chemotherapy only or in combination with the hormone therapy more than four weeks previously (group C), and 11 patients in whom both therapies were started within four weeks (group HC). Follow-up period ranged from four to 108 months averaging 35. Combination chemotherapy including cisplatin was administered one to 17 times with the median of five. The five-year survival rates estimated by Kaplan-Meier method were 18% in group H, 28% in group C, and 78% in group HC, respectively (HC vs. C: $p < 0.05$, HC vs. H: $p = 0.059$). These findings indicate that a combination chemotherapy including cisplatin may improve the prognosis of patients with advanced prostatic cancer when it is started with the initial hormone therapy simultaneously.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 351-356, 1996)

Key words: Advanced prostatic cancer, Chemotherapy, Hormone therapy

緒 言

前立腺癌に対するホルモン療法の有用性が認められて以来すでに半世紀が経過するが、進行前立腺癌治療の第一選択は今でもホルモン療法とするのが一般的である。事実、治療初期には約80%の患者がホルモン療法に良好な反応を示す。しかし、そのうちの半数以上が数カ月から数年のうちに抵抗性を呈し治療に難渋するのが現状であり、ステージ D2 前立腺癌患者の5年生存率は約30%にすぎない¹⁾。そこで、前立腺癌に対するもう一つの治療法として化学療法の有効性を探るためにいくつかの臨床的研究が行われてきたが、化学療法を有用とするもの²⁻⁷⁾と、一般的には勧められないとするもの⁸⁻¹³⁾の両者がある。有用とする報告でも、有意に長期予後を改善していると言及するには至っておらず、現状では前立腺癌に対する化学療法の

評価は確立していない。

一方、前立腺癌のホルモン抵抗性獲得についてはいくつかの機序が考えられているが、1つには前立腺癌がそもそもホルモン感受性細胞とホルモン非感受性細胞とからなり、当初は少数をしめるにすぎないホルモン非感受性細胞の増殖が経過中に起こるという考えがある¹⁴⁾。そこでわれわれは、治療早期から化学療法を行いホルモン非感受性細胞を数の少ないうちに取り除くことができれば治療効果が上がると想定し、10年前より進行前立腺癌患者に対し化学療法を行ってきた。化学療法の内容は年代とともに多少の変化はあるが、シスプラチンを中心としたものである。その成績を適時的に検討した結果、ホルモン療法と化学療法の相対的な施行時期の差によって治療成績が異なるという興味深い結果をえたのでその成績を報告する。

対 象 と 方 法

対象は1983年から1992年の間に当施設を受診したス

*現：春日部市立病院

ページ D2 前立腺癌患者のうち年齢が80歳未満で PS が0～2の29例である。これら29例を以下のように併用したホルモン療法に対する化学療法施行時期の違いにより3群に分けてその生存率と腫瘍マーカーの推移を週的に検討した。ホルモン療法先行群 (H群): ホルモン療法が化学療法より4週を越えて先行したもの。化学療法先行群 (C群): 化学療法がホルモン療法より4週を越えて先行したもの、または化学療法しか行わなかったもの。ホルモン療法化学療法併用群 (HC群): 化学療法とホルモン療法の開始時期の差が4週以内のもの。それぞれの症例数はH群9例, C群9例 (化学療法単独1例), HC群11例であった。H群におけるホルモン療法と化学療法の開始時期の差は2～33カ月, 平均11カ月で, ホルモン療法に不応となつてから化学療法を開始したものが6例を占めた。C群における化学療法とホルモン療法の開始時期の差は1.5～10カ月, 平均4.1カ月 (ホルモン療法を行わなかった1例を除く) であった。観察期間は4～108カ月, 平均35カ月であった。

著者らの施行した化学療法は Table 1 に示した IFP¹⁵⁾ と CF α 療法がおもなもので, 初回化学療法として IFP を行ったもの18例, CF α を行ったもの6例, CDDP を含むその他の化学療法を行ったもの5例であった。初回治療が無効であった症例や副作用が強かった症例では適宜内容を変更して投与し, 最終的に IFP を29例中21例 (H群6例, C群6例, HC群9例) に, CF α を15例 (H群5例, C群7例, HC群3例) にそれぞれ投与した。投与サイクル数は一人あたりH群で3～12コース (中央値5), C群で2～17コース (中央値5), HC群で1～17コース (中央値5) であった。ホルモン療法としては去勢術, 酢酸クロルマジノンおよびリン酸ジエチルスチルベストロールを単独または併用で用いた。また, 放射線療法を局所もしくは骨転移巣に対して施行した症例がH群で2例, C群で1例, HC群で3例存在した。

1988年以後の症例では腫瘍マーカーとして PSA (Markit F; 正常値 ≤ 3.6 ng/ml) を測定している。

生存率は Kaplan-Meier 法を用いて計算し, log-rank test により有意差を検定した。患者背景因子の

比較は χ^2 検定と Mann-Whitney's U test によった。

結 果

3群の背景因子を Table 2 に示す。いずれの因子においても3群間で統計的有意差を認めないが, H群では, 組織学的分化度が他群に比べて若干低い傾向にあり, 治療前の PSA 値は高い傾向にあった。骨転移のないH群の2例は局所進展がT4のものと傍大動脈リンパ節転移のあるものがそれぞれ1例, C群の2例は傍大動脈リンパ節転移のあるものと総腸骨リンパ節転移のあるものがそれぞれ1例, 同じくHC群の3例は傍大動脈リンパ節転移のあるもの, 肝転移のあるもの, および肺転移のあるものがそれぞれ1例であった。

各群における治療前後の PSA の推移を Fig. 1～3 に示す。Fig. 1 はH群の9例中経時的 PSA の測定を行った6例を示した。治療初期には全例が比較的良好な PSA の低下を呈するが早期に再上昇を呈す例が多く, その後追加した化学療法への反応は不良であった。骨転移がなく傍大動脈リンパ節転移のみであった1例は62カ月たった現在完全寛解を維持している。Fig. 2 はC群の9例中 PSA を測定した7例を示した。そのうち1例は化学療法のみでホルモン療法は施行していない。初回治療として施行した化学療法のみで4例が PSA の低下を呈したが, 3例は反応不良であった。また, いずれも化学療法後に追加したホルモン療法に対する反応期間が短く, 比較的早期に再燃がみられた。骨転移のなかった2例のうち, 1例はCRとなり53カ月たった現在生存中であり, もう1例はPRとなり19カ月たった現在生存中である。その他の7例は全例死亡している。化学療法のみでホルモン療法を施行しなかった1例はPRとなったが腎不全のため治療開始18カ月目に死亡した。Fig. 3 はHC群11例のうち PSA の推移を追跡しえた8例について示す。全例において PSA の正常化が早期にみられ, マーカー上完全寛解している期間も持続的である。ここではわずか1例のみが再燃した。

PSA を測定できなかった例を含めて全症例の近接治療効果判定を Table 3 に示す。効果判定は園田ら¹⁶⁾の治療効果判定基準によった。CR+PR を有効とすると各群の有効率はそれぞれH群56%, C群33%, HC群82%で統計学的有意差を認めなかったがHC群が高かった。

3群の生存率を Fig. 4 に示した。HC群の生存率曲線が他の2群に比べて良好であり, 5年生存率はH群が18%, C群が28%, HC群が78%であった (H-HC: $p=0.0590$, C-HC: $p=0.0236$)。この傾向は中分化型腺癌よりも低分化型腺癌に強く認められるようであった。化学療法の副作用は, 消化器症状, 腎機能

Table 1. Regimens of chemotherapy

IFP	IFM 1.5–2.0 g: Day 1–3 CDDP 20–30 mg: Days 1–5 5-FU 250–500 mg: Days 1–5
CF α	CDDP 100–150 mg: Day 1 5-FU 1,250–1,500 mg: Days 2–6 allopurinol 600 mg P.O.: Days 1–7
others	CDDP $\pm$ 5FU $\pm$ ADM $\pm$ CPM $\pm$ IFM

※IFM: ifosfamide CDDP: cisplatin

5-FU: 5-fluorouracil ADM: adriamycin

CPM: cyclophosphamide

障害, 骨髄抑制がおもなものであった。嘔気, 嘔吐, 食欲不振などの消化器症状はほぼ全例に認められたが, それにより化学療法を継続できなかったものは HC 群の 1 例のみであった。腎機能障害のために化学

Table 2. Patient characteristics

	ホルモン先行群 [H] (9 例)	化学療法先行群 [C] (9 例)	同時併用群 [HC] (11 例)	P
年 齢 [平均値] (中央値)	55~72 [65.0] (68)	52~77 [63.7] (63)	55~78 [64.1] (63)	N.S.
PS (0:1:2)	4:4:1	5:3:1	9:0:2	N.S.
組織学的分化度 (高:中:低)	0:2:6 (不明 1 例)	1:5:3	0:7:3 (不明 1 例)	N.S.
骨転移 (no:yes)	2#:7	2*:7	3※:8	N.S.
治療前 PSA 値 (ng/ml) [平均値] (中央値)	51~6,560 (未計測 4 例) [1.532] (282)	7.7~1,440 (未計測 2 例) [379] (130)	8.8~607 (未計測 3 例) [126] (42)	N.S.
化学療法施行回数 (中央値)	3~12 (5)	2~17 (5)	1~17 (5)	N.S.

骨転移のない症例における局所伸展度または骨以外の転移部位

T4, 傍大動脈リンパ節各 1 例

* 傍大動脈リンパ節, 総腸骨リンパ節各 1 例

※傍大動脈リンパ節, 肝, 肺各 1 例

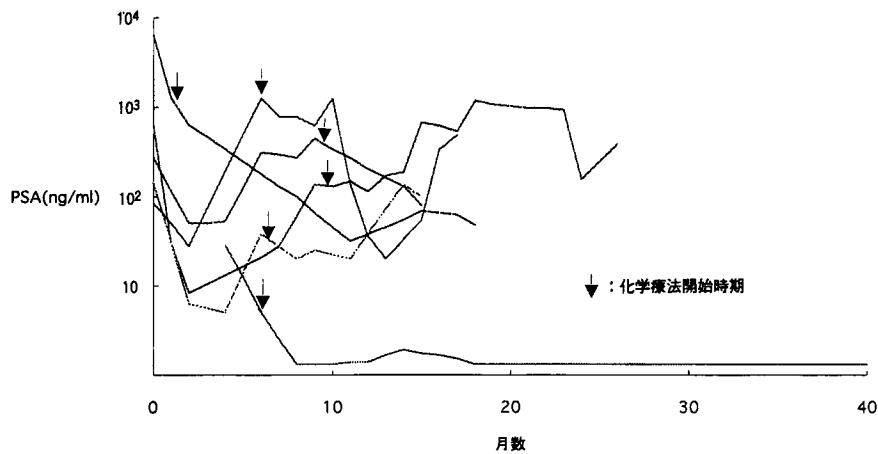


Fig. 1. Changes of PSA levels in group H.

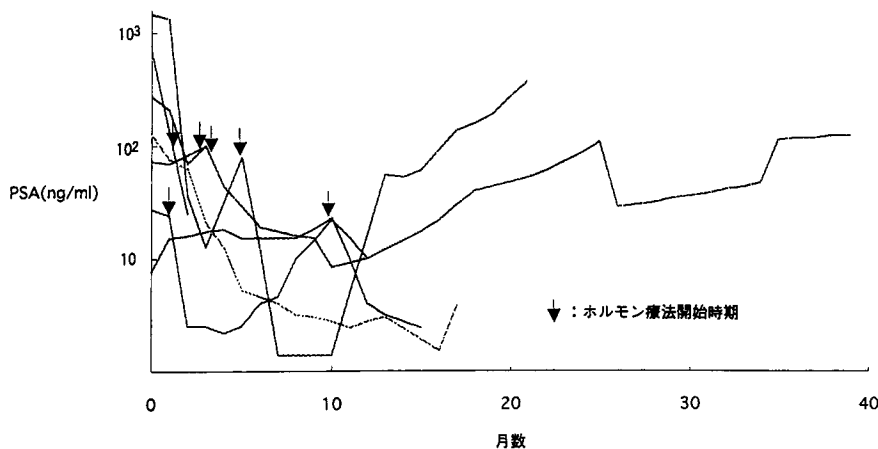


Fig. 2. Changes of PSA levels in group C.

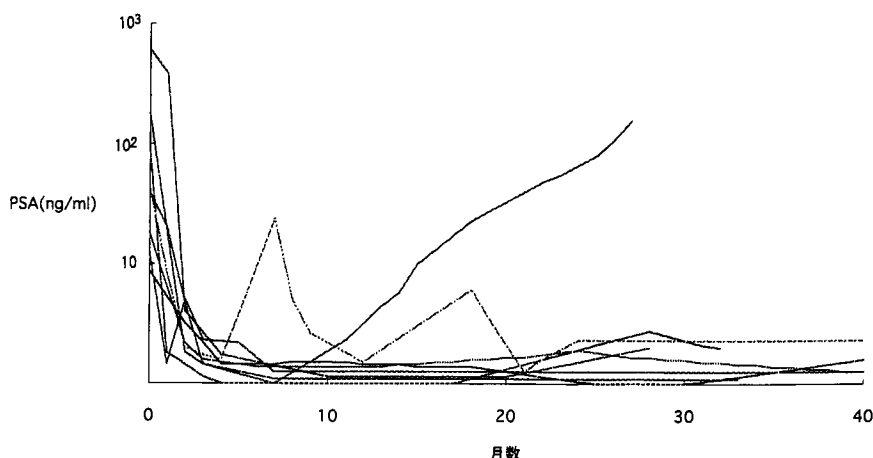


Fig. 3. Changes of PSA levels in group HC.

Table 3. Close response of each treatment group

	ホルモン先行群 [H]	化学療法先行群 [C]	同時併用群 [HC]	計
CR	1 (11 %)	0 (0 %)	2 (18 %)	3 (10 %)
PR	4 (44.5 %)	3 (33 %)	7 (64 %)	14 (49 %)
NC	4 (44.5 %)	24 (45 %)	2 (18 %)	10 (34 %)
PD	0 (0 %)	2 (22 %)	0 (0 %)	2 (7 %)
計	9	9	11	29

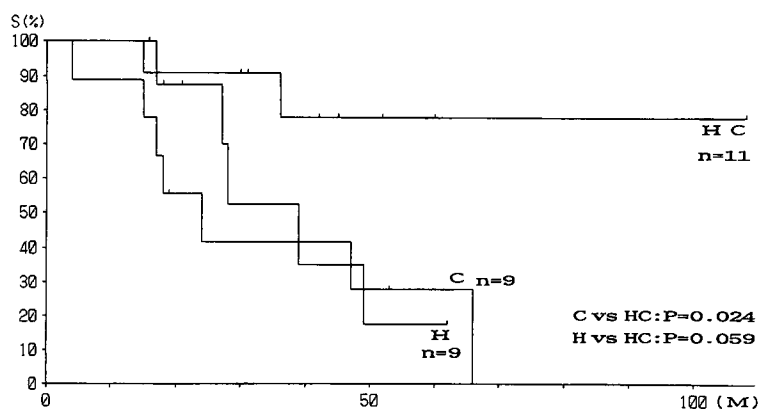


Fig. 4. The survival rates in the three groups.

療法を中止せざるをえなかったものが29例中5例(17%)に認められた。骨髄抑制のために化学療法を中止せざるをえなかったものがHC群で1例認められた。

考 察

進行前立腺癌に対する化学療法の有用性の有無についてはいまだに意見の一致をみていない。ホルモン抵抗性進行前立腺癌の症例に化学療法を施行し、病変の縮小、疼痛の寛解などを認めたという報告もあるが、いずれも一時的な効果であり、生存率の改善には至っていない^{6,8)}。また、ホルモン非感受性細胞数の少ない治療初期に化学療法をホルモン療法に併用し治療効果をあげようとする試みもいくつか行われており、若干の近接効果の改善を認めているようであるが、生存

率の改善を証明している報告は稀である^{2-7,17)}。

今回のわれわれの研究におけるホルモン療法先行群では、PSAは治療初期にはよく反応するものの、その後徐々に再上昇を始め、治療抵抗性となっているものが多く、一旦ホルモン療法抵抗性となると化学療法の効果は一過性であり、むしろ副作用により患者の quality of life (QOL) を悪化させることが懸念された。しかし、ホルモン抵抗性となった症例の癌性疼痛に対し化学療法が有効であった症例も経験している。Murphyら²⁾も、有痛症例では化学療法が対症的治療法として良好な印象があると述べている。一方、化学療法先行群は、治療初期には局所病巣の縮小やPSAの低下を認めるものの、PSAの低下は緩徐で正常化しがたく、なおかつ比較的早期に再燃が認められた。そこに追加したホルモン療法に対する反応は良好では

あるが、多くは持続性に乏しく、化学療法先行という治療法は奨められないようである。これら2群に対しホルモン化学療法併用群では治療初期のPSAの反応性が非常に良好で治療効果の持続期間も長くなっている。3群の生存率曲線を比較してみても併用群がもっとも良好な結果を示している。このことは化学療法は、進行前立腺癌の治療初期にホルモン療法と併用することによって近接効果のみならず生命予後をも改善する可能性のあることを示唆しているものと思われる。

ただし、本研究における3群間の背景因子には有意差はないものの若干の偏りを認めている。しかし、ステージD2前立腺癌では原発巣の組織学的分化度や治療前PSA値は治療効果や生存率に影響しないという報告^{2,3,18)}も見受けられ、これらの背景因子の若干のかたよりを考慮しても、われわれのえた結果はホルモン化学併用療法の有用性を示唆しているものと考えられる。

このように治療早期におけるホルモン療法と化学療法の同時併用が有用な理由として次のようなことが考えられる。ホルモン療法はそもそも cytocidal ではなく cytostatic である一方、化学療法は cytocidal に働くが前立腺癌細胞の感受性が低いこともあり単独では有効な殺細胞効果が生じにくい。しかし、両者を併用することによって何らかの相乗効果が生じ、有効な殺細胞効果が発揮されるということである。また、すでに述べたようにホルモン不応性細胞の数が少ないうちにより cytocidal な治療を開始した方が治療効果が上がるということは容易に推定できる。

一方、中分化型腺癌にかぎって生存率を比較してみるとホルモン療法先行群とホルモン化学療法併用群との間に差を認めないが、低分化型腺癌にかぎると併用群が良好な傾向にある。つまり組織学的分化度が低くホルモン療法の効果が上がりにくいものほど化学療法の有用性が大きくなる傾向が認められた。今後は特に低分化癌でのホルモン化学療法の検討が望まれる。

一方、化学療法はその副作用も無視しがたく、嘔気、嘔吐、脱毛、入院加療の必要性などが患者のQOLを損なうのも事実である。多少の延命とQOLとどちらが重要かは簡単に解決する問題ではないが、今回の研究結果のような良好な生存率が5コース前後の化学療法によりえられるのであれば医師にとっても患者にとっても大きな福音であるのは間違いない。今後、投与薬剤や投与方法の工夫、副作用の予防と早期治療など、さらなる工夫が必要と考えられるが、ホルモン化学療法（シスプラチンを含む多剤併用化学療法）については今後さらに症例を重ねて検討すべき課題と思われた。現在、われわれは前立腺癌に対するシスプラチンを含む多剤併用化学療法の有用性をさらに

詳細に検討するため prospective study を施行中である。

結 語

1983年から1992年10年間に当施設でシスプラチンを含む全身化学療法を用いて治療したステージD2前立腺癌患者29例を3群に分けてその生存率を週及的に検討した。

H群：ホルモン療法が化学療法より4週を越えて先行したもの（9例）。

C群：化学療法がホルモン療法より4週を越えて先行したもの、または化学療法単独治療例（9例）。

HC群：ホルモン療法と化学療法の開始時期の差が4週以内のもの（11例）。

Kalan-Meier法による5年生存率は、H群が18%、C群が28%、HC群が78%で、HC群が他の2群に比べ良好であった（HC vs C: $p < 0.05$, HC vs H: $p = 0.059$ ）。

文 献

- 1) 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). 泌尿紀要 **36**: 285-293, 1990
- 2) Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al.: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. Cancer **51**: 1264-1272, 1983
- 3) Servadio C, Savion M and Mukanel E: Combined hormone-chemotherapy for metastatic prostatic carcinoma. Urology **30**: 352-355, 1987
- 4) 湯下芳明, 酒井英樹, 野俣浩一郎, ほか: CDDPとADMによる前立腺癌 Stage Dの初期治療とその臨床効果について. 泌尿紀要 **38**: 1415-1421, 1990
- 5) 藤井昭男, 岡 伸俊, 宮崎茂典, ほか: 新鮮 Stage D2 前立腺癌に対する Hormone 単独療法あるいは Hormone・制癌剤併用療法. 日泌尿会誌 **82**: 1656-1663, 1991
- 6) Hansen R, Libnoch J, Moynihan T, et al.: Continuous systemic 5-fluorouracil infusion in refractory prostatic cancer. Urology **37**: 358-361, 1991
- 7) 前川たかし, 柏原 昇, 辻田正昭, ほか: 前立腺癌に対する内分泌化学療法の検討. 泌尿紀要 **40**: 555-561, 1994
- 8) Tannock IF: Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate. J Clin Oncol **3**: 1013-1021, 1985
- 9) Seifter EJ, Bunn PA, Cohen MH, et al.: A trial of combination chemotherapy followed by hormonal therapy for previously untreated metastatic carcinoma of the prostate. J Clin Oncol **4**: 1365-

- 1373, 1986
- 10) Murphy GP, Huben RP and Priore R: Results of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Urology* **28**: 36-40, 1986
 - 11) Eisenberger MA, Kennedy P and Abrams J: How effective is cytotoxic chemotherapy for disseminated prostatic carcinoma? *Oncology* **1**: 59-69, 1987
 - 12) 藤田民夫, 名出頼男, 大島伸一, ほか: 進行性前立腺癌に対する cisplatin, peplomycin, adriamycin の三剤併用の臨床的効果. *日泌尿会誌* **81**: 1225-1231, 1990
 - 13) Blumenstein B, Crawford ED, Sayers JH, et al.: Doxorubicin, mitomycin C and 5-fluorouracil in the treatment of hormone refractory adenocarcinoma of the prostate: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* **150**: 411-413, 1993
 - 14) Issacs JT, Heston WPW, Weissman RM, et al.: Animal models of the hormone-sensitive and insensitive prostatic adenocarcinoma, Dunning R-3327-H, R-3327-H1, and R-3327-AT. *Cancer Res* **38**: 4353-4359, 1978
 - 15) 竹内信一, 福井 巖, 東 四雄, ほか: Stage D2 前立腺癌に対する Ifosfamide, 5-fluorouracil, Cisplatin 併用化学療法. *泌尿紀要* **35**: 1513-1517, 1989
 - 16) 園田孝夫, 島崎 淳, 熊本悦明, ほか: 前立腺癌の治療効果判定基準. *日泌尿会誌* **83**: 462-467, 1992
 - 17) Slack NH and Murphy GP: A decade of experience with chemotherapy for prostate cancer. *Urology* **22**: 1-7, 1983
 - 18) Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al.: Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* **11**: 607-615, 1993
- (Received on November 8, 1995)
(Accepted on January 12, 1996)