

前立腺癌の臨床的検討

—東海地方会腫瘍登録683例の集計と予後調査—

日本泌尿器科学会東海地方会腫瘍登録委員会 (委員長 : 三宅弘治)

小幡 浩司, 栗山 学, 藤田 公生, 酒井 俊助

置塩 則彦, 阪上 洋, 東野 一郎, 三宅 弘治

CLINICAL ANALYSIS OF 683 PROSTATIC CANCER PATIENTS
IN THE TOKAI UROLOGICAL CANCER REGISTRY

Koji OBATA, Manabu KURIYAMA, Kimio FUJITA, Shunsuke SAKAI

Norihiro OKISHIO, Hiroshi SAKAGAMI, Ichiro HIGASHINO and Koji MIYAKE

From the Tokai Urological Cancer Registry

Of 815 patients with prostatic carcinoma registered in Tokai Urological Cancer Registry between 1989 and 1991, 683 patients followed up until April to July 1992 were analyzed. The patients were between 48 and 94 years old (mean 73.2). The clinical stage was A in 96 (14.1%), B in 118 (17.3%), C in 117 (17.1%) and D in 352 (51.5%) patients. The histological study showed well differentiated adenocarcinoma in 150 (22%) patients, moderately differentiated adenocarcinoma in 305 (44.6%), and poorly differentiated adenocarcinoma in 194 (28.4%) patients. There were 12 undifferentiated adenocarcinomas and 22 were not classified. The incidence of patients with poorly differentiated adenocarcinoma increased with the progression of clinical stage.

Hormonal therapy was the main treatment (92.8%) and a variety of hormonal therapies with surgery or chemotherapy were attempted through out the clinical stages. Overall survival rate at 5 years was 48.6%. The 5-year survival rate for stage A, B, C and D carcinoma was 84.7, 93.1, 51.8 and 30.3%, respectively. Significant differences in the survival of patients were noted among stage A or B, stage C and stage D (Logrank test: $p < 0.0001$). The 5-year survival rate was 70.2% for well differentiated, 53.0% for moderately differentiated, and 32.6% for poorly differentiated adenocarcinoma (Logrank test: $p < 0.0001$). Disease-specific death was observed in 128 patients (66%), and cardio- or cerebrovascular death accounted for 16 (8%) deaths.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 503-507, 1996)

Key words: Prostatic cancer, Clinical analysis, Survival rate

緒 言

最近の人口の高齢化に伴い前立腺癌は増加が顕著であり, またその治療でも LHRH analogue, アンチアンドロゲン剤の開発など新しい進歩がみられるようになった。

日本泌尿器科学会東海地方会腫瘍登録委員会では1989年から前立腺癌の登録を開始しているが, 今回, 精巣摘除術とエストロゲン療法が主体であった1989年から1991年の3年間の登録症例について予後調査を行ったので, その結果を報告する。

対象および方法

1989年から1991年の3年間に39施設から既治療を含む815例の前立腺癌が日本泌尿器科学会東海腫瘍登録に登録された。今回の報告は1994年4月から5月に施行した追跡調査によって予後が判明した32施設からの

初回治療の前立腺癌683例を対象にした (Table 1)。施設当たりの平均登録件数は21.3件 (2~74件, 中央値16件) であり, 登録施設の半数を越える18施設の登録件数が20件以下であった。

前立腺癌の臨床病期分類と組織学的分類は日本泌尿器科学会前立腺癌取扱い規約に従った。生存率は

Table 1. 登録参加施設 (予後調査協力分, 順不同)

名古屋大学, 名古屋市立大学, 藤田保健衛生大学, 愛知医科大学, 国立名古屋病院, 社会保険中京病院, 名古屋第一赤十字病院, 名古屋第二赤十字病院, 名古屋掖済会病院, 市立城西病院, 市立半田病院, トヨタ記念病院, 豊橋市民病院, 一宮市民病院, 名古屋記念病院, 碧南市民病院, 安城更生病院, 岐阜大学, 県立岐阜病院, 大垣市民病院, 下呂温泉病院, 高山赤十字病院, 三重大学, 三重県立総合医療センター, 伊勢総合病院, 社会保険羽津病院, 浜松医科大学, 遠州総合病院, 磐田市立総合病院, 榛原総合病院, 静岡赤十字病院, 共立菊川総合病院

Kaplan-Meier 法により算出し、有意差検定は log-rank 法および一般化 Wilcoxon 法によった。

結 果

1. 年 齢

前立腺癌の初診時年齢は 48~94歳、平均73.18歳、中央値74歳であった。75~79歳が最も多く全体の23.6%を占めた (Fig. 1)。臨床病期および組織分化度の年齢分布に差を認めなかった。

2. 臨床病期と組織分化度

前立腺癌の病期は病期 A 96例 (14.1%)、病期 B 118例 (17.3%)、病期 C 117例 (17.1%)、病期 D 352例 (51.5%) であった。病期 D の中でリンパ節廓清により判定された D1 は37例であった。

組織分化度は高分化癌150例 (22%)、中分化癌305例 (44.6%)、低分化癌 (28.4%)、未分化癌12例 (1.8%)、分化度不明22例 (3.2%) であった (Table 2)。

年齢層別の病期 D の比率は50歳代 43.9%、60歳代 48.8%、70歳代 51.1%、80歳代 56.2% であった (Fig. 2)。

3. 治 療

前立腺癌の治療法は内分泌療法が683例 (92.8%) に行われていた。内分泌療法はエストロゲン剤 (diethyl stilberterol diphosphate: DES-P) が442例 (全体の 65%) に投与され、去勢は382例 (56%) に行われていた。去勢の方法は325例が外科的去勢で、LHRH analogue の使用は47例 (12%) であった。去勢と抗アンドロゲン (chlormadinone acetate: CMA) による total androgen blockade: TAB 療法

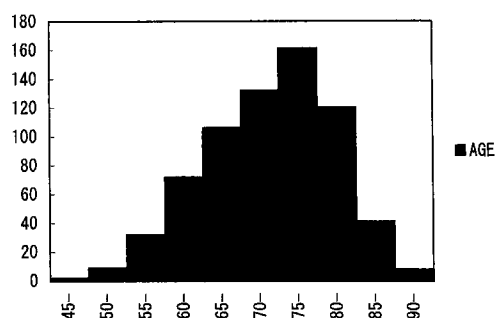


Fig. 1. Age distribution.

Table 2. Stage and cell differentiation

Stage	Well	Moderate	Poor	Undif.	Unknown	Total
A	64	18	7	0	7	96
B	28	59	27	2	2	118
C	24	53	38	1	1	117
D	34	175	122	9	12	352
Total	150	305	194	12	22	683

は90例 (13%) に行われていた (Table 3)。78例は前立腺全摘術を受け、73例に tegafur または fluorouracil 系薬剤が用いられていた。

4. 登録症例の追跡

追跡期間内に683例のうち196例が死亡した。生存487例の平均追跡期間は31.5カ月、その中央値は34カ月である。年齢層が高くなると追跡期間が短くなる傾向がみられる (Table 4)。病期別の平均追跡期間は28.5から32.4カ月であり病期による差はみられない (Table 5)。

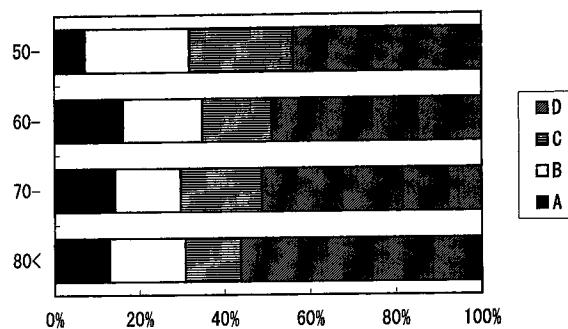


Fig. 2. Stage by age.

Table 3. Hormonal therapy

Hormone/Stage	A	B	C	D	Total
CMA	19	8	5	15	47
DES-P	8	16	23	66	113
DES-P+CMA	2	10	2	7	21
DES-P+Estramustine	3	8	8	27	46
DES-P+Estramustine+CMA	0	6	2	5	13
Estramustine	6	0	2	4	12
Cast	3	10	16	18	47
Cast.+CMA	10	10	8	21	49
Cast.+DES-P	1	25	25	113	164
Cast.+DES-P+CMA	6	2	8	18	34
Cast.+DES-P+Ectramustine	2	6	8	30	46
Cast.+DES-P+Estramustine+CMA	0	1	1	3	5
Cast.+Estramustine	0	7	7	21	35
Cast.+Estramustine+CMA	0	1	0	1	2
no	36	8	2	3	49
Total	96	118	117	352	683

Cast.: castration, DES-P: diethylstilbestrol diphosphate, CMA: chlormadinone acetate

Table 4. Followed periods by age

Stage	Case no.	Range month	Mean month	Median month
50-59	28	2-60	39.6	42
60-69	131	2-71	37.5	36
70-79	210	1-74	30.6	34
80-	117	1-64	29.0	23

Table 5. Followed periods by stage

Stage	Case no.	Range month	Mean month	Median month
A	88	1-74	28.5	29
B	107	2-72	34.2	35
C	90	1-63	32.4	34
D	202	1-65	30.9	34

5. 生存期間

全体の5年実測生存率は48.6%であった。50歳代の5年生存率は45.4% (N=41), 以下同じく, 60歳代54.1% (N=178), 70歳代49.7% (N=293), 80歳代46.7% (N=169) で年齢層別では差はない。

病期別の5年生存率は病期A 84.7%, 病期Bは93.1%, 病期Cは51.8%, 病期Dは30.3%であった(病期D1は44.2%) (Fig. 3)。

病期別の5年非癌死亡率は病期A 92.2%, 病期B 96.3%, 病期C 72.4%, 病期D 39.2%であった。

病理組織分類の5年実測生存率は, 高分化癌70.2%, 中分化癌53.0%, 低分化癌32.6%である (Fig. 4)。

6. 死 因

死亡194例の死因はその128例 (66%) が癌死である。心臓死は4例 (2%), 脳血管死は12例 (6%) であるが, 他癌死が7例 (3.7%), 36例 (18.6%) はその他の原因で死亡し, 7例 (3.7%) の死因は不明である。

考 察

日本泌尿器科学会東海地方会では1989年から尿路癌の登録に加えて前立腺癌の登録を開始した。前立腺癌の登録開始時点では, 前立腺癌に対する治療は去勢術とエストロゲン剤の投与がおもであった。しかし, 1992年から去勢術に代わる LHRH analogue が一般に使用されるようになり, また1995年からは非ステロイド性のアンチアンドロゲンが用いられるようになり, 前立腺癌の治療の選択は大きく変わろうとしている。

こうした前立腺癌治療の環境の変化を考慮してエストロゲン療法がおもに採用されていた1989年から1991年の3年間に登録された前立腺癌について集計を行

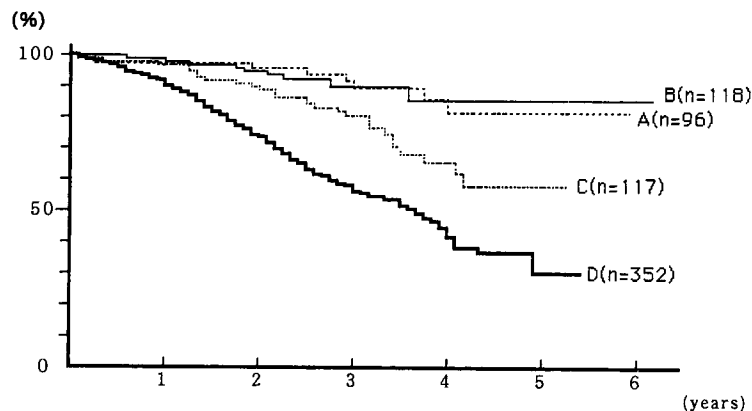


Fig. 3. Kaplan-Meier survival by clinical stage (log-rank test: $p < 0.0001$) generalized Wilcoxon test: between stage B and stage C; $p = 0.018$, between stage C and stage D; $p < 0.0001$.

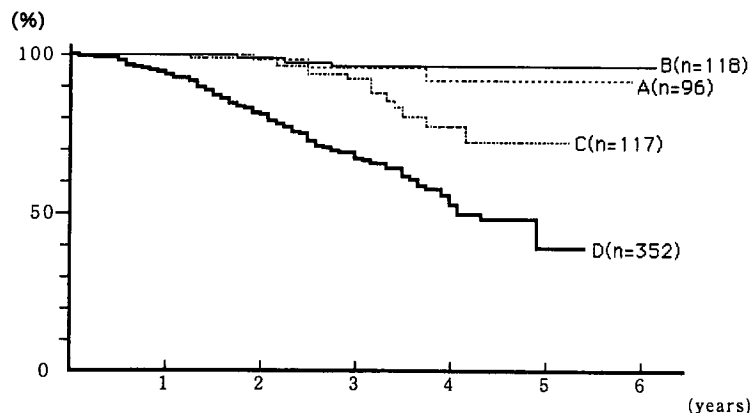


Fig. 4. Kaplan-Meier cause-specific survival by clinical stage (log-rank test: $p < 0.0001$) generalized Wilcoxon test: between stage B and stage C; $p = 0.0071$, between stage C and stage D; $p < 0.0001$.

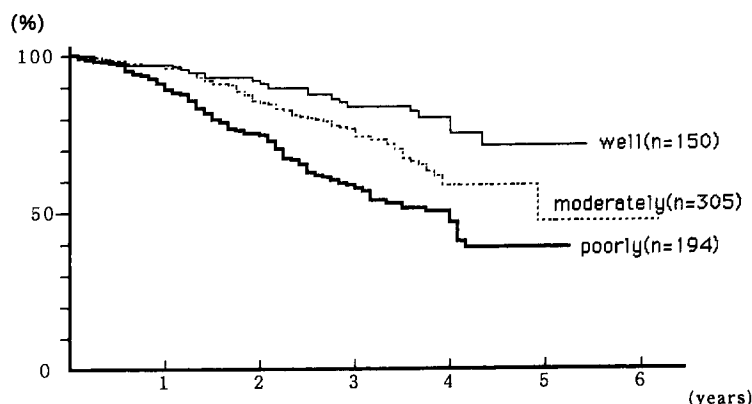


Fig. 5. Kaplan-Meier survival by histology (log-rank test: $p < 0.0001$) generalized Wilcoxon test: between well and moderately differentiated; $p = 0.045$, between moderately and poorly differentiated; $p < 0.0001$.

い、あわせて予後を調査した。

初診時の病期Dの割合は51.5%であり、前立腺癌の半数が初診時転移しているのは1988年の厚生省研究班の統計と同じである¹⁾ 1990年以降の各施設からの報告では病期Dは31.3%から55.6%までなので、ほぼ平均的な割合である²⁻¹⁰⁾ 病期Dについては、リンパ節の検索によって病期D1となる症例があるが、リンパ節生検や前立腺全摘はすべての施設で行われているわけではないので、本集計では5%を占めるにすぎない。

組織分類では病期Aを除いて、中分化癌がいずれの病期でも約50%を占めるが病期が進むにつれ高分化癌が減少し、低分化癌が増加している。

年齢層が高いほど病期Dの占める割合が高くなる傾向があるが、10歳区分の年齢層別の生存率には差はない。平均追跡期間も追跡期間の中央値が高年齢層ほど短くなっていて80歳以上では50歳代に比べて約10カ月短いことが、年齢層による生存率に影響がある可能性がある。

病期Aと病期Bの生存率には差はなく、病期C、Dと病期が進むと有意に生存率は減少する。生存例の病期別の追跡期間に差はないので病期が予後に関与しているといえる。病期Aと病期Bでは時間が経過すると生存曲線に逆転がみられる。複数の著者によって同じようなKaplan-Meier曲線が示されているが^{1,7,8,13)}、この現象は十分に説明されておらず今後の課題である。

前立腺癌の治療は92.8%に内分泌療法が行われている。その内容はすべての病期にわたって多彩であり、前立腺癌の内分泌療法には広く認められた一定の治療指針がないことが示されている。去勢術は47.6%に施行されているが、今後LHRH analogueの採用によって外科的去勢は減少すると推測される。

病期C、Dの5年実測生存率は病期C51.6%、病

期D30.3%で、1980年代前半の厚生省研究班の調査時¹⁾の病期C51.0%、病期D28%に比べて変りがない。1984年以降に内分泌療法の内容に変化がみられても5年生存率には変化がないとの報告もあり¹¹⁾、1990年の5大学の前立腺癌内分泌療法の成績も病期C45.9%、病期D30.6%であった¹²⁾ 熊本¹²⁾は症例数の少ない前立腺癌の予後の検討には多施設での症例を集めた統計が必要であると述べているが、多施設集計の結果では前立腺癌の予後の改善はみられていない。早川¹³⁾は、去勢術後にDES-Pを静注、その後はDES-P、Estramustine phosphateまたはCMAの内服で経過をみるプロトコールでの内分泌療法の成績を5年生存率で病期C74%、病期D61.1%と報告しており、一定治療方針を定めることによって治療成績が向上する可能性を示しているが、高分化癌症例が多く、再検討すべき課題である。

前立腺癌の治療法は内分泌療法が主体であるが、判明しただけでも、内分泌療法には14種の組み合わせがあり、これに去勢術かLHRH analogueかの別、手術、化学療法、放射線療法を合わせると整理できないほど多彩である。本調査の結果は各施設がそれぞれに努力を重ねても、現状では前立腺癌の予後の改善には結びつかないことを示している。

結 語

精巣摘除術とエストロゲン療法がおもに採用されていた1989年から1991年の3年間に登録された前立腺癌について集計を行い、あわせて予後を調査した。

病期C、Dの5年実測生存率は病期C51.6%、病期D30.3%で、1980年代前半の厚生省研究班の調査時と比べて変りなかった。

前立腺癌の治療は内分泌療法が基礎であるが、現状ではその内容はまとまりがない。今後、前立腺癌患者の予後を改善するためには、より優れた内分泌療法の

組合わせを多くの症例について前向きに検討すること
が必要がある。

本論文では東海地方会腫瘍登録の前立腺癌の概要について
報告した。前立腺全摘症例, 病期 A 症例, 病期 D 症例, お
よび腫瘍マーカーについての検討は別に報告される。

文 献

- 1) 赤倉功一郎, 井坂茂夫, 布施秀樹, 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
- 2) 柳沢良三, 徳田 拓, 国武 剛, ほか: 前立腺癌
の治療成績. 泌尿器外科 **4**: 703-707, 1991
- 3) 阿曾佳郎, 神林知幸, 田島 惇, ほか: 前立腺癌
220 症例の治療成績. 日泌尿会誌 **80**: 1316-
1320, 1991
- 4) 笹川 亨, 富田善彦, 照沼正博, ほか: 前立腺癌
の臨床的検討. 西日泌尿 **53**: 17-20, 1991
- 5) 鈴木和浩, 中村敏之, 加藤宣雄: 前立腺癌の臨床
的観察. 西日泌尿 **53**: 181-185, 1991
- 6) 山本憲男, 島袋智之, 松山豪泰, ほか: 前立腺癌
—この10年間の臨床的研究—. 泌尿紀要 **37**:
705-710, 1991
- 7) 竹前克朗, 浅利豊紀, 天野俊康, ほか: 前立腺癌
の臨床統計観察. 西日泌尿 **54**: 163-167, 1992
- 8) 天野俊康, 押野谷幸之輔, 宮崎公臣, ほか: 前立
腺癌の臨床的検討. 西日泌尿 **54**: 1521-1525,
1992
- 9) 林 祐太郎, 多和田俊保, 安藤 裕: 前立腺癌の
臨床的検討. 西日泌尿 **54**: 1682-1686, 1992
- 10) 金丸洋史, 白波瀬敏明, 五十川義晃, ほか: 前立
腺癌の臨床統計: 臨床病期, Gleason score, 年齢
と予後に関する検討. 泌尿紀要 **40**: 387-392,
1994
- 11) 平沢 潔, 本間之夫, 押 正也, ほか: 進行前立
腺癌の治療成績—16年間の変遷—. 日泌尿会誌
85: 1610-1615, 1994
- 12) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, ほか: 前立腺癌
内分泌療法臨床的検討 (第 2 報): 前立腺癌治療
症例の予後—特に内分泌療法施行例の予後の検討
と死因. 副作用の分析. 泌尿紀要 **36**: 285-293,
1990
- 13) 早川邦弘, 木村 哲, 池内幸一: 前立腺癌治療に
おける内分泌療法の有用性—単一施設の160症例.
12年間の臨床統計. 日泌尿会誌 **85**: 1256-1262,
1994
- 14) Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE, et al.: The
national survey of prostate cancer in the United
States by the American College of Surgeons. J
Urol **127**: 928-994, 1982

(Received on November 14, 1995)

(Accepted on March 13, 1996)