

＝第4回泌尿器がん化学療法研究会学術集会＝

ホルモン非依存性前立腺癌の治療

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎教授）

塩見 努・吉田 克法・三馬 省二

駒田佐多男・佐々木憲二・丸山 良夫

平尾 佳彦・平松 侃・岡島英五郎

TREATMENT OF HORMONE-RESISTANT CARCINOMA
OF THE PROSTATE

Tsutomu SHIOMI, Katsunori YOSHIDA, Shoji SANMA, Sadao KOMADA,

Kenji SASAKI, Yoshio MARUYAMA, Yoshihiko HIRAO,

Tadashi HIRAMATSU and Eigoro OKAJIMA

*From the Department of Urology, Nara Medical University**(Director: Prof. E. Okajima M. D.)*

Ninety-three patients with prostatic carcinoma were treated at Nara Medical University between 1969, April and 1980, March. The average age of patients was 70.6 years old and the age range was between 50 and 87. Ninety-one patients of whom had histologically proved adenocarcinoma, and two patients had proved transitional cell carcinoma of the prostate.

Initial clinical stage was as follows: stage A 7 cases (7.5%), stage B 6 cases (6.5%), stage C 39 cases (41.9%) and stage D 41 cases (44.1%). Histological grade was determined as follows: well differentiated type 20 cases (21.5%), moderately differentiated type 53 cases (57.0%), poorly differentiated type 9 cases (9.7%) and unidentified 9 cases (9.7%).

Of ninety-three patients, 66 were treated with anti-androgen therapy, and 21 were treated with radiotherapy and/or chemotherapy because they had no response to initial hormonal manipulation, and remaining 6 cases underwent radical prostatectomy with adjuvant anti-androgen therapy.

Relapse was seen in 20 patients: 15 were in the group of anti-androgen therapy, 4 were in the group of radiotherapy and/or chemotherapy following anti-androgen therapy and one was in the group of radical prostatectomy. The interval to relapse was 2.2 years on the average (range: 8 months to 6 years).

Five years actuarial survival rates were 37.7% in the group of anti-androgen therapy, and 61.9% in the group of radiotherapy and/or chemotherapy, and the significant difference between these two groups was not seen.

The 5 patients diagnosed as stage D adenocarcinoma of the prostate, 4 of whom had multiple bone metastasis and 2 had liver metastasis in addition to bone metastasis, showed favorable response to the administration of Cis-DDP.

Huggins ら¹⁾の研究によりはじめられた抗男性ホルモン療法は前立腺癌の治療に広くもちいられているが、最近その限界も多く報じられてきている。われわ

れは抗男性ホルモン療法が無効であった前立腺癌症例に対して放射線療法、化学療法および免疫化学療法を行なったので、その成績を報告する。

対 象 症 例

1969年4月より1980年3月までの11年間に奈良県立医科大学泌尿器科において前立腺癌と診断した93症例を対象とした。年齢は50歳より87歳で平均年齢は70.6歳であった。

前立腺癌の stage は Whitmore²⁾ の clinical stage 分類にもとづいて分類した。病理組織学的分類は well differentiated type, moderately differentiated type および poorly differentiated type の3群に分類した^{3,4)}。

治療開始前の前立腺の組織分類は腺癌が91例 (97.8%), 移行上皮癌が2例 (2.2%) であった。

腺癌91例の grade と clinical stage についてみると Table 1 に示すごとく grade と clinical stage は相関する傾向がみられた。

方 法

治療方法はホルモン療法としてホンバン 250 ~ 500 mg/day の静脈内投与を30~60日間行ない、静脈内総

投与量 15000 mg 後は有効例には ホンバン錠 300 ~ 400 mg/day の内服投与にて継続治療を行なっている。除手術は93例中86例 (92.5%) に行なった (Table 2)。前立腺全摘出術は6例 (6.5%) に施行したが、そのうち1例には術前術後に、残る5例には術後にホルモン療法を併用した。

ホルモン療法無効例20例とホルモン療法継続中再燃した症例4例、および前立腺全摘出術後のホルモン療法6年継続治療中に再燃転移のみられた1例の計25例について、放射線療法、化学療法および免疫化学療法を施行した。

ホルモン療法無効例20例については、ホンバン 7500 mg 投与後、および 15000 mg 投与後の時点で前立腺直腸内指診、尿道膀胱鏡、尿道膀胱造影などによる局所所見と前立腺生検による組織所見によって判定し、転移巣については X 線像、骨シンチ、肝シンチ、CT-scan などによる全身所見により判定した。

放射線療法としては ⁶⁰Co または linac を1回 200 rads を前立腺部に照射し、総線量は 6000 rads を目標とした。

Table 1. Histological classification and clinical stage of prostatic carcinoma at the first manifestation in the Urological Clinic of Nara Medical Univ. (1969, April~1980, March)

Histological Classification	Clinical Stage				Total
	A	B	C	D	
Adenocarcinoma					
Well differentiated type	3	3	8	6	20
Moderately differentiated type	4	3	20	26	53
Poorly differentiated type			4	5	9
Unidentified			7	2	9
Transitional cell carcinoma				2	2
Total	7	6	39	41	93

Table 2. Initial treatment of prostatic carcinoma

Treatment	Clinical Stage				Total
	A	B	C	D	
Anti-androgen therapy	7 (1)	1 (1)	32 (32)	26 (26)	66 (66)
Radical prostatectomy with anti-androgen therapy		4 (4)	2 (2)		6 (6)
For hormonally unresponsive cases					
Radiotherapy			2 (2)	4 (4)	6 (6)
Radiotherapy with chemotherapy		1 (1)	3 (3)	6* (6)*	10 (10)
Immuno-chemotherapy				4* (4)*	4 (4)
Chemotherapy				1** (0)	1 (0)
Total	7 (1)	6 (6)	39 (39)	41 (40)	93 (93)

* : including a case of transitional cell carcinoma

** : a case treated with antiandrogen therapy after chemotherapy

() : patients with bilateral orchiectomy

Table 3. Evaluation of Cis-DDP for prostatic carcinoma

case	age	histological differentiation	Karnofsky's classification	side effect
1. S. S. *	71	moderate	1-A	anemia, nausea, agranulocytosis
2. M. H.	74	well	0-A	anemia, nausea
3. N. N.	75	well	1-A	anemia
4. I. I.	81	moderate	1-A	anemia, vomiting
5. Y. N.	80	moderate	1-A	nausea

* : relapsing case in the maintenance antiandrogen therapy

Table 4. Clinical course of relapsing cases in the maintenanc anti-androgen therapy

case	age	clinical stage	prior treatment	period until relapse	treatment	prognosis
1. T. N.	69	C	Honvan & orchiectomy	2 years	CO ⁶⁰	—
2. S. S.	71	C	Honvan & orchiectomy	4 years	Futrafuf, Picibanil, Linac & Cis-DDP	died
3. S. M.	63	B	radical prostatectomy & orchiectomy	6 years	Futrafuf, Picibanil & Linac	died
4. T. K.	76	C	Honvan & orchiectomy	1 years	Futrafuf, Picibanil & Linac	alive
5. K. K.	66	D	Honvan & orchiectomy	2 years	Futrafuf, Picibanil & Linac	died

maintenance anti-androgen therapy : oral administration of Honvan (300~400mg/day)

化学療法としては薬剤には Futrafuf または cis-diamminedichloroplatinum (Cis-DDP) をもちいたが、Futrafuf は 800 ~ 1000 mg/day を静脈内または直腸内投与した。Cis-DDP は 20 mg/m²/day を5日間連続静脈内投与を 1 course として、3 週間の間隔で 2~4 courses の単独療法を施行した。

免疫療法としては Picibanil 2~3 KE/1 回を筋肉内注射し、1 ~ 2 回/週で投与した。

放射線単独療法はホルモン療法無効例 6 例と、再燃例 1 例に対して行なった。

放射線療法と免疫化学療法 (Futrafuf+Picibanil) の併用療法はホルモン療法無効例 10 例および再燃例 4 例、計14例に施行した。

Cis-DDP 単独化学療法はホルモン療法無効例 3 例、ホルモン療法施行前の stage D の 1 例および再燃例 1 例の計 5 例に行なった (Table 2, 3, 4)。

なお原発性前立腺移行上皮癌の化学療法の 1 例については原著として報告した⁵⁾。

治療効果の判定は自覚症状の改善、他覚的所見の改善などについて検討した。

予後の判定は1980年3月31日現在で行ない、生存率は実測生存率で算定した⁶⁾。

治療成績

奈良医大泌尿器科における前立腺癌に対する治療法の年次的変遷についてみると、1974年以降はホルモ

ン療法無効例に対する放射線療法施行に際して、免疫化学療法の併用療法を行なったり、また Cis-DDP な

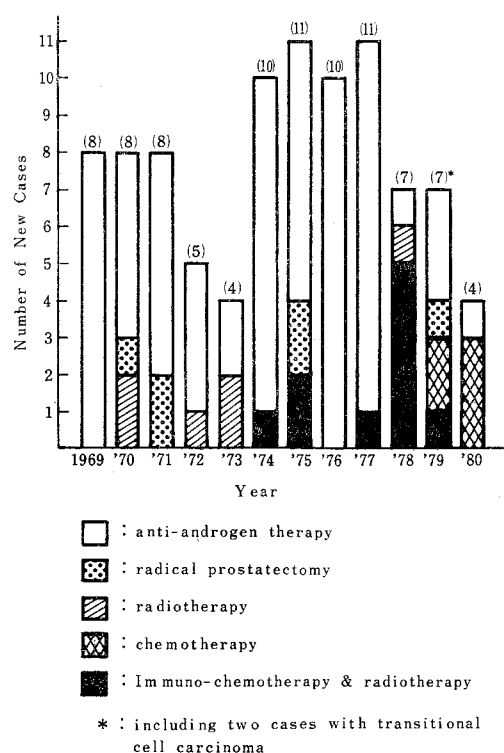


Fig. 1. Yearly distribution of initial treatment for prostatic carcinoma

Table 5. Subjective response of anti-androgen therapy, chemotherapy, immuno-chemotherapy and radiotherapy for prostatic carcinoma

Relief of Chief Complaint	Anti-androgen therapy	Radiotherapy	Radiotherapy with Immuno-chemotherapy	Chemotherapy
Urinary retention	17/21 (81.0%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)
Dysuria	22/24 (91.7%)	3/4 (75.0%)	4/5 (80.0%)	1/1 (100%)
Pollakisuria	10/15 (66.7%)	0/1 (0.0%)	1/2 (50.0%)	
Hematuria	1/2 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)
Miction pain	2/2 (100%)			
Neuralgia	1/2 (50.0%)	1/1 (100%)	0/1 (0.0%)	2/2 (100%)

Table 6. Objective response of anti-androgen therapy, chemotherapy and radiotherapy for primary and metastatic lesions of prostatic adenocarcinoma

Treatment	No. of cases	Regression		Stable	Progression	Unknown
		Complete	Partial			
Anti-androgen therapy	66	1	43	9(4)	2 (1)	11(10)
Cis-DDP	4+1*		3(5)	2		
Futraful, Picibanil & Radiation	9+4*	1	9(1)	1(6)	1 (2)	
Radiation	6+1*		7	(3)		(3)
Total	85+6*	2	62(6)	12(3)	3 (3)	11(10)

* : relapsing cases in the maintenance anti-androgen therapy

() : metastatic lesion

どによる化学療法も施行するようになってきている (Fig. 1).

前立腺腺癌91例とその再燃加療5症例に対する各治療方法別の治療効果についてみると、主訴の改善に関してはいずれの治療方法においても排尿障害は改善されているが、頻尿の改善は約半数にみられるのみであった (Table 5). 他覚的所見に対する効果は原発巣に関してはホルモン療法有効例や放射線療法施行例に有効性がみられたが、転移巣に対しては免疫化学療法と骨盤リンパ節に放射線療法を併用した症例と、Cis-DDPによる化学療法を施行した5例をのぞいて効果は認められなかった (Table 6).

Cis-DDPの単独投与における効果についてみると (Table 3, 5, 6), 症例1はホルモン療法後4年で再燃し、骨と肝に多発性転移がみられた症例であり、再燃後はlinac, Futraful, Picibanilも効果なく悪液質に陥ったが、Cis-DDPの2 courses 施行後肝転移が縮小し食欲も増進し歩行も可能となり外泊するまでに全身状態も改善した.

しかし3rd course 施行前に agranulocytosis の併発により死亡した. 症例2は多発性骨転移があり、骨転移による疼痛にて歩行不能であったが Cis-DDP の3 courses の単独投与にて疼痛が消失し歩行可能とな

り、骨シンチにて骨転移巣の縮小と一部消失がみられた. しかし原発巣に対しては病理組織学的にも効果なく、s-AcP 値、s-PAP 値、s-AIP 値は改善されなかったが、Cis-DDP 3 courses 後ホルモン療法を施行したところ、原発巣の縮小と s-AcP 値、s-PAP 値、s-AIP 値の著明な改善がみられた. 現在ホンバン錠内服と Futraful 坐剤の併用療法による維持療法で外来にて経過観察中である. 症例3, 4, 5はホルモン療法が骨転移巣に無効であったため Cis-DDP による化学療法を3~4 courses 行なった症例で、原発巣の病理組織学的所見の改善、骨シンチ上骨転移巣の縮小などの改善をみた.

再燃症例20例の再燃までの期間は8か月から6年で平均2.2年であった. 再燃例5例に対して化学療法、放射線療法および免疫化学療法を行なったが、その予後は悪く3例は癌死し、1例は追跡不能であり、1例のみが再燃加療後2年を経過するも生存し、外来にて観察中である (Table 4).

前立腺腺癌の死亡例のうち死因の明らかであったものは23例で、ホルモン療法中死亡したものは5例 (癌死3例、心血管障害による死亡2例) であった. ホルモン療法有効例で再燃による癌死は14例、ホルモン療法無効例で放射線療法または免疫化学療法施行後に再

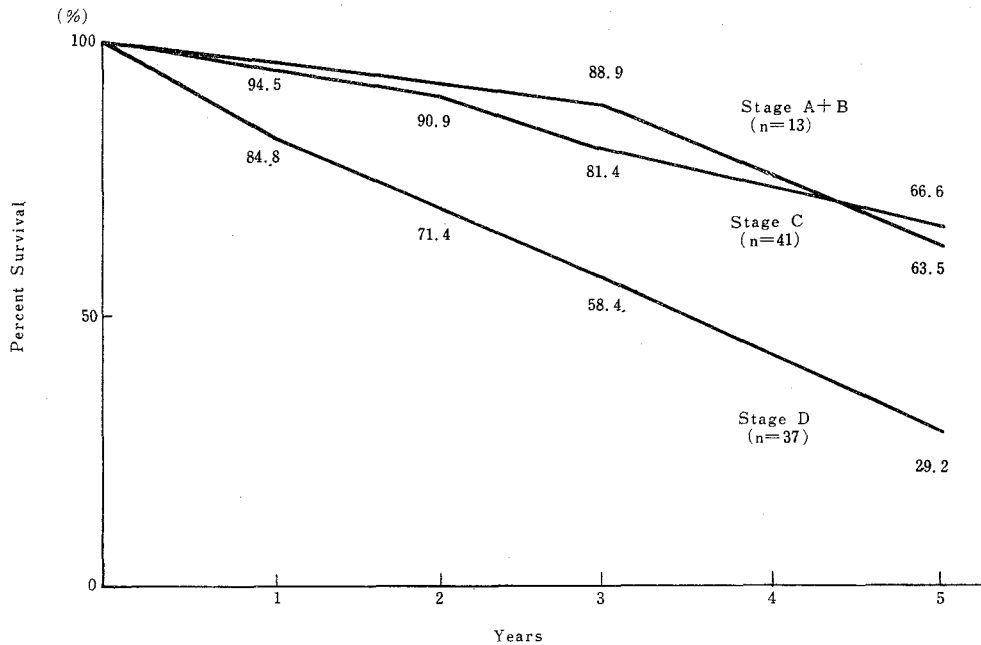


Fig. 2. Actuarial survival rate according to clinical stage

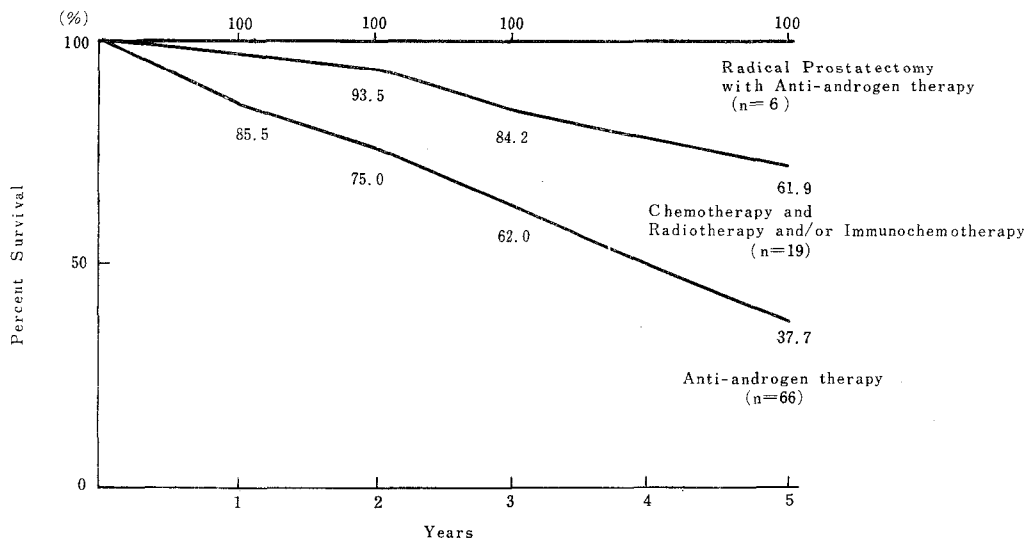


Fig. 3. Actuarial survival rate according to treatment

燃癌死したものは4例あった。

前立腺腺癌91例の clinical stage 別および治療方法の実測生存率は Fig. 2, 3 に示すごとくで, stage A + B および stage C の5年実測生存率はそれぞれ63.5%および66.6%で stage D の29.2%よりも良い傾向がみられたが有意差はなかった。ホルモン療法単独施行例の5年実測生存率は37.7%であり、ホルモン

療法が無効で放射線療法, 免疫化学療法, または化学療法などの治療を行なった19例の5年実測生存率は, 61.9%とホルモン療法単独施行例よりもよい傾向がみられたが有意差はみとめられなかった。なお stage B または stage C で前立腺全摘出術とホルモン療法併用例6例の5年実測生存率は, low stage であるため100%と良い成績であり, 他の2つの治療群との間に

は有意差がみとめられた ($P<0.05$).

考 察

前立腺癌のホルモン療法は1941年 Huggins ら¹⁾により提唱され、1950年に Nesbit と Baum²⁾によりその成績が報告された。本邦においても1959年に市川³⁾によりホルモン療法の集計が行なわれ、その後も諸家により多くの報告⁴⁻¹²⁾があり前立腺癌のホルモン療法に対する評価も確立されてきた。しかし前立腺癌に対してホルモン療法が広く行なわれ、多くの症例が治療されるようになるとともに、Veterans Administration Cooperative Urological Research Group の前立腺癌のホルモン療法による心血管系の副作用に対する報告¹⁴⁻¹⁶⁾、ホルモン療法が有効であっても再燃する症例やホルモン療法無効例など前立腺癌に対するホルモンの限界が明らかにされてきており^{17,18)}、最近では前立腺癌に対する放射線療法¹⁹⁻²¹⁾、化学療法²²⁻²⁶⁾などの有用性も報告されている。

一般にホルモン療法無効前立腺癌は尿道周囲前立腺腺管から発生する腺癌や移行上皮癌といわれているが²⁷⁾、さらに最近では前立腺 steroid 受容体の存在がホルモン療法の有効性に関与しているとされており²⁸⁻³¹⁾、前立腺癌の治療に際して steroid hormone receptor の測定によって治療方法の適応を選択する必要があると考える。

前立腺癌の化学療法として Cis-DDP が有効であるという報告³²⁻³⁴⁾があるが、われわれも Cis-DDP は進行性前立腺癌に対して期待できる化学療法剤と考えており、今後も症例をかさねて検討したい。

以上、われわれの教室における11年間の前立腺癌の治療成績を retrospective に観察した結果、ホルモン非依存性前立腺癌は原発巣に対しては放射線療法と免疫化学療法が有効であり、転移巣に対しては化学療法、ことに Cis-DDP などによる多剤併用療法が有用性があると考ええる。

文 献

- 1) Huggins C, Hodges CV: *Cancer Res* 1: 293, 1941
- 2) Whitmore WF Jr: *Cancer* 32: 1104, 1973

- 3) Epstein NA, Fatti LP: *Cancer* 37: 2455, 1976
- 4) Gibbons RP et al: *Urology* 8: 222, 1976
- 5) 佐々木憲二・ほか: 泌尿紀要に投稿中
- 6) 栗原 登・ほか: 癌の臨床 11: 628, 1965
- 7) Nesbit RM, Baum WC: *JAMA* 143: 1317, 1950
- 8) 市川篤二: 日泌尿会誌 50: 633, 1959
- 9) 落合京一郎: 第6回日本癌治療学会報告 1969
- 10) 熊本悦明・ほか: 癌の臨床 19: 445, 1973
- 11) 竹内弘幸: ホルモンと臨床 21: 383, 1973
- 12) 碓井 亜: 泌尿紀要 24: 263, 1978
- 13) 高安久雄・ほか: 日泌尿会誌 69: 426, 1978
- 14) The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: *Surg Gynec Obst* 124: 1011, 1967
- 15) The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: *J Urol* 100: 59, 1968
- 16) The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: *Cancer* 26: 257, 1970
- 17) 竹内弘幸・ほか: 日泌尿会誌 69: 1552, 1978
- 18) 大塚 薫: 日泌尿会誌 70: 1210, 1979
- 19) Bagshaw MA et al: *Radiology* 85: 121, 1965
- 20) Perez CA et al: *Cancer* 34: 1059, 1974
- 21) 河合恒雄・ほか: 臨泌 31: 761, 1977
- 22) Schmidt JD et al: *Urology* 8: 602, 1976
- 23) Kane RD et al: *J Urol* 117: 467, 1977
- 24) Ihde DC et al: *Cancer* 45: 1300, 1980
- 25) Fossa SD, Miller A: *J Urol* 115: 406, 1976
- 26) Benson RC et al: *J Urol* 121: 452, 1979
- 27) Dube VE et al: *Cancer* 32: 402, 1973
- 28) Harper ME et al: *Acta Endocr* 81: 409, 1976
- 29) Hawkins EF et al: *Biochem Biophys Res Comm* 70: 854, 1976
- 30) Hawkins EF et al: *Clin Chim Acta* 75: 303, 1977
- 31) Karr JP et al: *J Urol* 122: 170, 1979
- 32) Merrin CE: *J Urol* 119: 522, 1978
- 33) Merrin CE, Beckley S: *Urology* 8: 267, 1979
- 34) Merrin CE: *Urology* 15: 123, 1980