前立腺癌初期治療における内分泌併用化学療法の検討

久留米大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 江藤耕作教授)

松岡 啓 吉武 信行 野口 正典

田中 英裕 野田 進士 江藤 耕作

CLINICAL EVALUATION OF THE USEFULNESS OF ENDOCRINE THERAPY COMBINED WITH CHEMOTHERAPY AS AN INITIAL TREATMENT FOR PROSTATIC CANCER

Kei Matsuoka, Nobuyuki Yoshitake, Masanori Noguti, Hidehiro Tanaka,
Sinsi Noda and Kosaku Eto

Department of Urology, School of Medicine Kurume University

(Director: Prof. K. Eto)

We evaluated the usefulness of endocrine therapy combined with chemotherapy as an initial treatment in comparison with endocrine therapy alone in 100 patients with prostatic cancer treated at the Department of Urology, Kurume University between 1978 and 1987.

The 5-year and 8-year survival rates in all patients were 46.4 and 24.1%, respectively.

The response rates (partial response and stable in NPCP criteria) 3 months after the initiation of the therapy were 93.3% in the group receiving endocrine therapy combined with chemotherapy and 92.6% in the group receiving endocrine therapy.

Though the survival rates within 3 and a half years were slightly higher in the group treated with endocrine therapy combined with chemotherapy, no significant difference was observed between the two groups during the entire period. However, the outcome was significantly better in the groups showing partial response 3 months after the initiation of the therapy ($p < 0.01$) and showing stable condition ($p < 0.05$) than in the group showing progression. These results suggest that the proximity effects affect the prognosis.

In the group treated by endocrine therapy combined with chemotherapy, cis-dichlorodiammine platinum, cyclophosphamide, or adriamycin, as the drug combined with diethylstilbestrol diphosphate, tended to produce better results than estracyt 1—3 years after the treatment.

要旨: 久留米大学病院泌尿器科において、1978年より1987年までの10年間に加療した新鮮前立腺癌症例100例について、初回治療としての内分泌併用化学療法の有用性について、内分泌療法と比較して検討した。

全症例の5年生存率は46.4%で、8年生存率は24.1%であった。

治療開始後3カ月における response rate (NPCP-stable 以上) は、内分泌併用化学療法群で93.3%、内分泌療法群で92.6%と、両群ともに良好な成績であった。

内分泌併用化学療法群の生存率においては、3年半までは内分泌療法群よりも若干良好な傾向であったが、全期間を通じて有意差は認められなかった。しかし、近接効果で progression であった群に比較して、partial response 群 ($p < 0.01$) と stable 群 ($p < 0.05$) では有意に予後が良く、近接効果は予後に反映されることが示唆された。

内分泌併用化学療法群において、diethylstilbestrol diphosphate に併用する薬剤としては、estracyt よりも cis-dichlorodiammine platinum, cyclophosphamide, adriamycin 等を使用した方が1—3年で予後が良い傾向にあった。

緒 言

前立腺癌の治療で困惑させられることは、初期には内分泌療法に良く反応しても、治療の経過と共に内分泌療法抵抗性となり、不幸な転帰をとる症例が多いことである。このような再燃癌に対する化学療法の試みについては、多くの報告があり有用性も認められている。

再燃は、前立腺癌細胞の多様性にも、その原因が求められているので、治療初期から内分泌療法に化学療法を併用すれば、混在する内分泌非依存性癌細胞を減少させ、予後を改善させることができると考えられる。今回著者は、前立腺癌初期治療における内分泌併用化学療法の意義について、同時に施行した内分泌単独療法を対照として検討したので報告する。

対象と方法

1978年より1987年6月までの約10年間に、久留米大学病院泌尿器科で入院加療を受けた前立腺癌109例の内、病理組織学的検索が十分に行なわれた再燃癌を除く初回治療の100例を対象とした。対象の年齢は46～92歳、平均70.1歳であった。臨床病期は、A：8例(A₁：4例、A₂：4例)、B：18例(B₁：3例、B₂：15例)、C：20例、D：54例(D₁：6例、D₂：48例)でCとDが74%を占めていた。組織学的には、高分化腺癌32例、中分化腺癌24例、低分化腺癌26例、分化度分類不明18例であった。

これら100例に対して施行した治療の内訳を表1に示した。治療の主体となったものは、治療1の除辜術に加えて diethylstilbestrol diphosphate (以下 DES) を投与した内分泌療法37例と、治療4に示した様に、これに、さらに化学療法を加えた内分泌併用化学療法46例であった。化学療法剤としては、cis-dichloro diammine platinum (以下 CDDP), cyclophosphamide (以下 CPM), adriamycin (以下 ADM), pepleomycin(以下 PLM), 5-fluorouracil(以下5-FU)等を単剤または併用で使用した。また、estramustine sodium phosphate(以下 ECT)は、取扱い規約に従い化学療法剤として扱った。表1に示す治療2と治療5

表1 当科で施行した治療法の内訳

治療1：除辜術＋内分泌療法	37例	42例
治療2：除辜術＋外科的内分泌療法＋内分泌療法	5例	
治療3：除辜術＋化学療法	6例	52例
治療4：除辜術＋内分泌療法＋化学療法	46例	
治療5：除辜術＋内分泌療法＋外科的内分泌療法＋化学療法	6例	

における外科的内分泌療法とは、左副腎静脈中結腸静脈吻合術と右副腎摘除術で、治療2の5例と、治療5の6例に施行している。今回は、内分泌療法群として治療1と治療2の42例、内分泌併用化学療法群として治療4と治療5の52例を比較検討した。

各薬剤は、投与量や投与間隔について統一した基準による使用はしなかったが、原則として以下に示すように投与した。基本となったDESは、500mg/dayを1～2週静注し、その後200～300mg/dayの内服にて維持した。併用した化学療法は、ECTでは560mg/dayの内服で、CDDP、CPM、ADM等のECT以外の化学療法剤は、単独または併用にてDESの導入時期または内服に変更した時期に、静注で1～3週毎、最低3コース使用した。

各治療の近接効果は、治療開始3ヵ月後に、NPCP criteria¹⁾に基づいて評価した。生存率の算出は、Kaplan-Meier法を、生存率曲線の有意性の検定は、generalized Wilcoxon testを用いた。尚、臨床病期や組織学的分類は、泌尿器科・病理前立腺癌取扱い規約²⁾に従った。

結 果

全症例の生存率を図1に示した。3年生存率は62.9%、5年生存率は46.4%、8年生存率は24.1%であった。

1. 臨床病期（以下 stage）と生存率

stage Aの5年生存率は64.3%、stage Bは55.9%、stage Cは31.1%、stage Dは44.8%であり、C、Dの予後は極めて悪かった。しかし、stage A～Dの各生存率曲線の間に有意差は認められなかった（図2）。

2. 分化度と生存率

分化度別の5年生存率は、高分化型71.9%、中分化

図1 全症例の生存率

図2 臨床病期別生存率

図3 組織型別生存率

図4 内分泌療法と内分泌併用化学療法

図5 臨床病期 ABにおける内分泌療法と内分泌併用化学療法の生存率

型33.6%, 低分化型53%と, 5年生存率においては高分化型に比較して中, 低分化型が予後が悪い傾向にあったが, 各生存率曲線の間に有意差は認められなかった (図3)。

3. 治療法と近接効果

治療開始3カ月後における近接効果が評価可能であったのは, 内分泌療法群27例, 内分泌併用化学療法群30例であった。前者では, partial response 8例, stable 17例, progression 2例, 後者では, それぞれ15例, 13例, 2例で, response rateは, 内分泌療法群92.6%, 内分泌併用化学療法群93.3%と, いずれも良好な成績で, 両群の差を認めなかった。

4. 治療法と生存率

内分泌療法群42例と, 内分泌併用化学療法群52例について生存率を検討した。内分泌療法群の5年生存率は49.3%, 内分泌併用化学療法群は37.9%と, 後者の方が悪い傾向にあったが, 両群の生存率曲線には有意差は認められなかった (図4)。

次に, この2群を背景因子別に検討した。

i) 臨床病期

stage Aは8例であり, 内分泌療法群 (6例) の1年および3年生存率は, それぞれ75%, 37.5%であり, 内分泌併用化学療法群 (2例) のそれはいずれも100%であった。3年から4年の時期における生存率においては, 内分泌併用化学療法群の方が有意 ($p < 0.05$) に予後が良かったが, 生存率曲線の検定においては有意差を認めなかった。stage Bにおける, 内分泌療法群 (7例) の1年生存率, 3年生存率はいずれも100%であり, 内分泌併用化学療法群 (10例) では100%と34.3%であった。3年の時点では, 内分泌療法群の方が有意 ($p < 0.05$) に生存率が良かったが, 両群の生存率曲線の検定において有意差を認めなかった (図5)。stage Cにおける内分泌療法群 (13例) と内分泌併用化学療法群 (7例) では, 2年から2年半の間においては内分

図6 臨床病期 C, D における内分泌療法と内分泌併用化学療法の生存率

図7 各分化型腺癌における内分泌療法と内分泌併用化学療法の生存率

併用化学療法群の方が有意 ($p<0.05$) に生存率が良かったが、5年生存率では、内分泌療法群36.9%、内分泌併用化学療法群0%と内分泌療法群が良好な傾向にあった。しかし、生存率曲線の検定では両群間に有意差を認めなかった。stage Dにおける内分泌療法群(16例)と内分泌併用化学療法群(27例)の5年生存率は、40.38%、31.38%であり、生存率曲線の検定においても有意差を認めなかった(図6)。

ii) 分化度

高分化型においては、1年から3年において内分泌併用化学療法群(18例)の方が内分泌療法群(13例)より予後が良い傾向にあったが、5年生存率では68.6%、69.4%で、両群の生存率曲線においても有意差が認められなかった。中分化型においても、2年から3年までは、内分泌併用化学療法群(14例)の方が内分泌療法群(7例)より良い傾向にあったが、生存率曲線の検定においては有意差を認めなかった。低分化型においては、1年から3年までは内分泌併用化学療法群(14例)が内分泌療法群(10例)に比較し、予後が良い傾向にあったが、生存率曲線の間には有意差は認められなかった(図7)。

4. 内分泌併用化学療法群における近接効果と生存

図8 近接効果別生存率

率

治療開始から3ヵ月後における近接効果が判明した30例について、効果別に生存率を検討してみた。partial responseを示した15例の1年生存率は100%で、3年生存率は50%であり、stable 13例では、92.3%、79.1%で、progression 2例では50%、0%であった。各生存率曲線の検定では、partial response群と、stable群の間には有意差は認められなかったが、progression群に比較して、partial response群($p<0.01$)とstable群($p<0.05$)では有意に予後が良かった(図

図9 内分泌併用化学療法群における薬剤別生存率

8).

5. 薬剤と生存率

内分泌併用化学療法群における併用薬剤について、ECT (22例) と ECT 以外 (24例) に分け予後を検討してみた。ECT 群の1年生存率は100%、3年生存率は46.4%で、ECT 以外群のそれらは87.1%と60.7%であった。1年半以後においてはECT 以外群の予後が良い傾向にあったが、生存率曲線の検定においては有意差は認められなかった (図9)。

考 察

前立腺癌患者の初診時での臨床病期を、本邦報告例においてみると、C と D の症例が52.5%~77%^{3)~7)}と、初診時すでに進行した患者が大部分を占めている。著者らの成績も同様であり、これが前立腺癌患者の予後を悪くしている原因の一つであろう。しかし、臨床病期別の5年生存率(すべて実測生存率)では、Aで68%~100%、Bで36.1%~67%、Cで41.9%~69%、Dで24.3%~36%と報告^{3)~7)}され、Dは明らかに予後が悪いが、BはCと同じく予後が悪く、またAの生存率にも、BやCと同様に大きな差が認められている。われわれの成績においても、A: 64.3%、B: 55.9%、C: 31.1%、D: 44.8%と各病期別の生存率曲線の間にはgeneralized Wilcoxon testによる有意差は認められなかった。このように諸家の報告において、とくにA、B、Cの5年生存率に大きな差が認められる理由として、明らかに予後が違うA₁、A₂のsubstagingの方法や、両者の比率の問題、さらにstaging pelvic lymphadenectomyの試み^{8)~10)}により明らかにされつつあるstaging errorが主要因であろうと考えられた。

分化度別の5年生存率では、高分化型54.7%~56%、中分化型53.4%~64%、低分化型12.7%~44%と報告^{3)~7)}され、低分化型の予後は悪い。われわれの成績で

は、高分化型: 71.9%、中分化型: 33.6%、低分化型: 53%と中、低分化型の予後は、有意ではないが悪い傾向にあった。

このように臨床病期や分化型は、前立腺癌の予後を左右する大きな因子であろうと考えられるが、再燃もまた治療効果に大きな影響を与えている。すなわち、自験例でもそうであったが、殆どの前立腺癌は初回内分泌療法によく反応し、内分泌療法は前立腺癌に対する治療の中心的役割を担ってきている。しかしながら、治療の継続とともに内分泌療法に抵抗を示し、再燃する癌はしばしば経験される。再燃の機序は、前立腺癌構成細胞のheterogeneity¹¹⁾¹²⁾により説明されている。このような再燃癌に対しては、もはや内分泌療法の効果は期待できないということで、CPM、5-FU、ADM、MTX、CDDP等の化学療法剤の有効性が報告されている^{13)~16)}。また、これら化学療法剤の併用に関する検討も多く、薬剤の組合せとしては、CPM+ADM¹⁷⁾、CPM+MTX+5-FU¹⁵⁾、Ifosfamide+VCR+PEP¹⁹⁾、CPM+ADM+CDDP¹⁸⁾²⁰⁾などがある。化学療法の多剤併用は単剤使用よりは若干効果が勝っているようであるが、組合せによっては併用による利点がないとする報告もあるので注意が必要である。例えば、Tortiら²¹⁾は、37例の転移を有するホルモン抵抗性前立腺癌にADM単独とADMとCDDPの組合せのランダムイズドスタディから、ADMとCDDPの併用はADM単独に比較し、有効性、有効期間、生存率において、なんら勝ることはなかったと報告している。さらにSolowayら²²⁾は、ECTとvincristineの併用では、ECT単独投与よりも効果が悪いと報告しているように、併用による効果は必ずしも期待できるわけではない。

化学療法剤による諸種治療は、現状ではまだ再燃癌を十分コントロールできるまでには至っていない。また、再燃は内分泌療法に抵抗性となったと考えられるにもかかわらず、化学療法剤を単独で使用したときよりも内分泌療法を併用した方が効果がある場合もある²³⁾。再燃はアンドロゲン依存性からの脱出として、再燃の原因としての副腎性アンドロゲンの増加の概念には否定的な意見²⁴⁾もあるが、外科的副腎摘除²⁵⁾や我々の行なっている外科的内分泌療法²⁶⁾²⁷⁾、下垂体摘除²⁸⁾もしくは、aminoglutethimide²⁹⁾やfulutamide³⁰⁾により効果が著明に認められる症例も多く経験されており、副腎性アンドロゲンは再燃因子の1つであろうという考えを捨てきれないでいる。今回は前立腺癌の多

面性、すなわち内分泌療法依存性細胞と非依存性細胞の混在を前提として、著者らは初回治療より、内分泌療法に化学療法を併用すれば、予後の改善が期待できるのではないかと考え、種々の化学療法を併用してきた。このような試みは最近になり散見されるようになった。Mukamel ら³¹⁾は、除 辜 術+DES+5-FU+CPM にて25例の stage D の84%に原発巣が50%以上縮小し、骨スキャンで64%に改善を認めたことを報告している。Servadio ら³²⁾は、同様の症例で、さらに生存率を検討したところ5年生存率は63.4%で、除 辜 術やDES 単独使用の成績より優れていることを報告した。神田³³⁾は ECT を化学内分泌療法として使用し、藤井³⁴⁾は DES, ECT, prosta1 のそれぞれに CPM を併用し、碓井³⁵⁾は除 辜 術に CDDP か ADM を併用、倉本³⁶⁾は DES と ECT, DES と CDDP にて検討し、初回治療における内分泌併用化学療法の有用性が報告されている。しかし、これらは近接効果のみの結果であり、本法が生存に対してどれだけの効果を及ぼしているのか明確にされていないのが現状である。生存率の比較においては、竹内³⁷⁾の報告がある。これによると gestagen と5-FU の連日投与群は、hexestrol 連日投与群よりも、有意差はないが生存率では常にすぐれていたと報告している。また、NPCP-プロトコール500¹¹⁾における検討においては、DES+CPM や ECT+CPM の組合せと、DES や除 辜 術単独のものと比較し、12W 後の objective response は両者似たようなものであったが、化学療法を併用したものは内分泌単独よりも全体的に生存率が改善したことを報告している。われわれの検討における、内分泌療法群、内分泌併用化学療法群の近接効果は両者とも90%以上で良好であった。しかし、生存率についてみると、5年生存率では内分泌併用化学療法群の方が悪い傾向にあったが、全期間を通じて両群間に有意差は認められなかった。また各臨床病期や分化型における検討においても、ある期間においては内分泌併用化学療法群の方が良い時期もあるが、これも全体を通して両群の間には有意差は認められなかった。このように、今回得られた結果は当初予想していた期待どおりのものではなかった。この理由として、併用薬剤や投与量の問題、ならびに投与対象因子の関与、すなわち retrospective な検討であったことも原因の一つではないかと考えられたが、NPCP の prospective study においても、両群の生存率に顕著な差が認められていない事実より、前立腺癌初回治療における併用化学療法の意義については、今

後さらに、種々の試みによって解決されるべき問題であろうと考えられた。

内分泌併用化学療法群の治療開始後3ヵ月における近接効果と生存率の関係においては、progression 群に比較して partial response 群と stable 群では有意に予後が良い結果であった。今回は、検討した症例数が少なく、また基準となる薬剤の組合せを選択していないので結論を出すには、さらに検討が必要と考えられるにしても、近接効果の上がる薬剤の組合せを検討し、選択していくことが予後の改善につながるが示唆され、今後は統一した基準において検討する予定である。また、内分泌併用化学療法群における併用薬剤の種類については、症例数の関係から ECT と ECT 以外に分け、予後を検討した。この結果、生存率の比較において有意ではなかったが、ECT 併用群よりも ECT 以外の薬剤を併用した方が予後が良い傾向にあったが、これについてもさらに検討が必要と考えられた。

結 語

当科にて入院加療し、病理組織学的検索が十分行なわれた前立腺癌100例において、初回より施行した内分泌併用化学療法が生存にどのような影響を与えるか、同時に施行した内分泌療法群と比較検討した。

内分泌併用化学療法群の生存率は、3年までは内分泌療法群よりも若干良好な傾向を示したが、全期間を通じて有意差を認めなかった。しかし、近接効果は予後を反映していることが示唆され、今後は近接効果のある薬剤の組合せにより予後を改善することが重要なことと考えられた。

文 献

- 1) Schmidt, J.D., Scott, W.W., Gibbons, R., Johnson, D.E., Prout, G.R. Jr., Loening, S., Soloway, M., deKernion, J., Pontes, J.E., Slack, N.H. and Murphy, G.P.: Chemotherapy programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). *Cancer*, 45, 1937—1946, 1980.
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理前立腺癌取扱規約. 第1版. 金原出版, 東京, 1985.
- 3) 内田豊昭, 本田直康, 横田真二, 青 輝昭, 池田滋, 小田島邦男, 真下節夫, 遠藤忠雄, 石橋 晃, 小柴 健: 前立腺癌の臨床統計的観察. 泌尿紀要, 33, 869—876, 1987.
- 4) 山本 明, 湯浅 誠, 今川章夫, 香川 征, 黒川一男: 前立腺癌の臨床的検討. 泌尿紀要, 33, 2050—2054, 1987.

- 5) 藤目 真, 鈴木 明, 星野 十, 中村晃一郎, 岩動孝一郎, 新島端夫: 前立腺癌の治療成績. 日泌尿会誌, 77, 711—715, 1986.
- 6) 横関秀明, 滝川 浩, 香川 征, 黒川一男: 前立腺癌の臨床的検討. 西日泌尿, 48, 336—344, 1986.
- 7) 福谷恵子, 三方律治, 武内 巧, 河邊香月, 横山正夫: 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.
- 8) Brendler, C.B. Cleeve, L.K., Anderson, E.E. and Paulson, D.F.: Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate: Risk versus benefit. J. Urol., 124, 849—850, 1980.
- 9) Catalona, W.J. and Stein, A.J.: Staging errors in clinically localized prostatic cancer. J. Urol., 127, 452—456, 1982.
- 10) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, 島崎 淳, 松壽理, 村上信乃, 五十嵐辰男: 前立腺癌の staging pelvic lymphadenectomy. 泌尿紀要, 32, 1465—1470, 1986.
- 11) Murphy, G.P., Beckley, S., Brady, M.F., Chu, T. M., deKernion, J.B., Dhabuwala, C., Gaeta, J.F., Gibbons, R.P., Loneing, S.A., Mckiel, C.F., McLeod, D.G., Pontes, J.E., Prout, G.R., Scardino, P.T., Schlegel, J.U., Schmidt, J.D., Scott, W.W., Slack, N.H. and Soloway, M.S.: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. Cancer, 51, 1264—1272, 1983.
- 12) 島崎 淳, 布施秀樹, 座間秀一: 前立腺癌. 癌の臨床, 31, 1195—1201, 1985.
- 13) Scott, W.W., Gibbons, R.P., Johnson, D.E., Prout, G.R., Schmidt, J.D., Chu, T.M., Gaeta, J. F., Joiner, J.R., Saroff, J. and Murphy, G.P.: Comparison of 5-fluorouracil (NSC-19893) and cyclophosphamide (NSC-26271) in patients with advanced carcinoma of the prostate. Cancer Chemother. Rep., 59, 195—201, 1975.
- 14) Schmidt, J.D., Scott, W.W., Gibbons, R.P., Johnson, D.E., Prout, G.R. Jr., Loening, S.A., Soloway, M.S., Chu, T.M., Gaeta, J.F., Slack, N.H., Saroff, J. and Murphy, G.P.: Comparison of procarbazine, imidazole-carboxamide and cyclophosphamide in relapsing patients with advanced carcinoma of the prostate. J. Urol., 121, 185—189, 1979.
- 15) Herr, H.W.: Cyclophosphamide, methotrexate and 5-Fluorouracil combination chemotherapy versus chloroethylcyclohexy-Nitrosourea in the treatment of metastatic prostatic cancer. J. Urol., 127, 462—465, 1982.
- 16) Loening, S.A., Beckley, S., Brady, M.F., Chu, T. M., DeKernion, J.B., Dhabuwala, C., Gaeta, J.F., Gibbons, R.P., Mckiel, C.F., McLeod, D.G., Pontes, J.E., Prout, G.R., Scardino, P.T., Schlegel, J.U., Schmidt, J.D., Scott, W.W., Slack, N.H., Soloway, M.S. and Murphy, G.P.: Comparison of estramustine phosphate, methotrexate and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. J. Urol., 129, 1001—1006, 1983.
- 17) Ihde, D.C., Bunn, P.A., Cohen, M.H., Dunnick, N.R., Eddy, J.L. and Minna, J.D.: Effective treatment of hormonal ly-unresponsive metastatic carcinoma of the prostate with adriamycin and cyclophosphamide. Cancer, 45, 1300—1310, 1980.
- 18) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, 島崎 淳: 前立腺癌再燃例に対する cyclophosphamide, adriamycin, cis-platinum 併用療法. 西日泌尿, 48, 1553—1556, 1986.
- 19) 吉本 純: 再燃 Stage D 前立腺癌に対する Vincristine, Ifosfamide, peplomycin 併用療法. 西日泌尿, 44, 418—421, 1982.
- 20) Al-Sarraf, M.: Combination of cytoxan, adriamycin and cis-platinum(CAP) in patients with advanced prostatic cancer. A.A.C.R. Abstracts, 198, 1980.
- 21) Torti, F.M., Shortliffe, L.D., Carter, S.K., Hanigan, J.F. Jr., Aston, D., Lum, B.L., Williams, R.D., Spaulding, J.T. and Freiha, F.S.: A randomized study of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in endocrine-unresponsive metastatic prostatic carcinoma. Cancer, 56, 2580—2586, 1985.
- 22) Soloway, M.S., deKernion, J.B., Gibbons, R.P., et al.: Comparison of estramustine phosphate and vincristine alone or in combination for patients with advanced, hormone refractory, previously irradiated carcinoma of the prostate. J. Urol., 125, 664—667, 1981.
- 23) 齊藤 泰: 前立腺癌—再燃癌の治療上の問題点. 治療, 67, 1809—1814, 1985.
- 24) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 宮内大成, 布施秀樹, 井坂茂夫: 前立腺癌の内分泌療法. Oncologia, 10, 82—98, 1984.
- 25) Huggins, C. and Scott, W.W.: Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogens. Ann. Surg., 122, 1031—1041, 1945.
- 26) 江藤耕作, 野田進士, 薬師寺道則: 前立腺癌の外科的内分泌療法について. (1) 左副腎静脈に結腸静脈

- 吸合術. 西日泌尿, 37, 347—355, 1975.
- 27) 江藤耕作, 野田進士, 薬師寺道則: 前立腺癌の外科的内分泌療法. (2)臨床統計的観察. 西日泌尿, 37, 356—362, 1975.
 - 28) Maddy, J.A., Winternitz, W.W. and Norrell, H.: Cryohypophysectomy in the management of advanced prostatic cancer. *Cancer*, 28, 322—328, 1971.
 - 29) Worgul, T.J., Santen, R.J., Samojlik, E., Veldhuis, J.D., Lipton, A., Harvey, H.A., Drago, J.R. and Rohner, T.J.: Clinical and biochemical effect of aminoglutethiamide in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 129, 51—55, 1983.
 - 30) Labrie, F., Dupont, A., Emond, J. and Monfette, G.: Combination therapy in prostate cancer. *Lancet*, 8515, 1095—1096, 1986.
 - 31) Mukamel, E., Nissenkorn, I. and Servadio, C.: Early combined hormonal and chemotherapy for metastatic carcinoma of prostate. *Urology*, 16, 257—260, 1980.
 - 32) Servadio, C., Mukamel, E., Lurie, H. and Nissenkorn, I.: Early combined hormonal and chemotherapy for metastatic prostatic carcinoma. *Urology*, 21, 493—495, 1983.
 - 33) 神田英憲, 若林 昭, 加藤良成, 片岡喜代徳, 秋山隆弘, 栗田 孝: 前立腺癌の化学内分泌療法47例の検討. 西日泌尿, 48, 123—127, 1986.
 - 34) 藤井昭男, 安野博彦, 川井田徳之, 中村一郎: 新鮮 stage D 前立腺癌に対する hormone, cyclophosphamide 併用療法. 第1報. 泌尿紀要, 32, 1713—1717, 1986.
 - 35) 碓井 亜, 長藤達生, 大隅 泰, 中村浩二, 石部知行: 前立腺癌の治療経験—ホルモン化学併用療法および手術療法—. 西日泌尿, 48, 378—381, 1986.
 - 36) 倉本 博, 上田豊史, 熊澤浄一, 有吉朝美, 真崎善二郎, 長田幸夫, 尾本徹男, 森田一喜郎, 中州 肇: 前立腺癌に対する化学療法とホルモン療法の併用療法の近接効果. 西日泌尿, 48, 382—387, 1986.
 - 37) 竹内弘幸: 前立腺癌治療における基調療法としてのホルモン剤と5-fluorouracil 併用長期継続投与の効果に関する臨床的研究. 泌尿紀要, 30, 1703—1709, 1984.

(1988年3月28日受理)