前立腺癌220症例の治療成績

東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 阿曾佳郎教授)

阿 曾 佳 郎

浜松医科大学泌尿器科学教室 (本研究施行時主任: 阿曾佳郎教授)

神林 知幸	田島 惇	鈴木 和雄	大田原佳久
大見 嘉郎	太田 信隆	畑 昌宏	牛山 知己
増田 宏昭	鈴木 俊秀	北川 元昭	中原 正男
鈴木 明彦	塚田 隆	中野 優	

RESULTS OF THE TREATMENT OF PROSTATIC CANCER

Yoshio Aso

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

(Chairman: Prof. Yoshio Aso, M.D.)

Tomoyuki Kambayashi, Atsushi Tajima, Kazuo Suzuki, Yoshihisa Ohtawara,

Yoshio Ohmi, Nobutaka Ohta, Masahiro Hata, Tomomi Ushiyama,

Hiroaki Masuda, Toshihide Suzuki, Motoaki Kitagawa,

Masao Nakahara, Akihiko Suzuki, Takashi Tsukada

and Masaru Nakano

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

(Chairman at the time of the study: Prof. Yoshio Aso, M.D.)

Two hundred and twenty patients with prostatic cancer were treated in our clinic during the past ten years between April, 1977 and March, 1987. The age distribution was from 45 to 91 years old and more than half of patients were in seventies. Stages A, B, C and D were 3.5%, 19.7%, 21.2% and 55.6%, respectively. Hormonal therapy was given in 175 cases (79.5%) as an initial treatment. The first therapy showed effectiveness in 181 (83.8%) of 216 cases; in 153 (87.4%) of 175 cases treated by hormonal therapy. Reactivation after the initial treatment was observed in 59 (32.6%) of 181 cases; in 48 (31.4%) of 153 cases treated by hormonal therapy.

The interval between the start of treatment and reactivation for the stage D was significantly shorter than that for the other stages. Elevation of serum alkaline-phosphatase levels, accelerated erythrocyte sedimentation rate and hydronephrosis were significant risk factors for reactivation. Of the 220 cases, 51 (23.2%) died of advanced cancer. The overall 5-year survival rate was 41.2%. High grade and high stage were significantly related to the poor prognosis. In our studies, as hormonal therapy, maintenance on 100 mg of diethylstilbestrol diphosphate daily was found effective for the treatment of prostatic cancer.

Key words: prostatic cancer, statistics, hormonal therapy

要旨: 浜松医大泌尿器科及び関連病院で1977年4月より1987年3月までの10年間に経験した前立腺癌は、220症例であった。

年齢は45歳から91歳までで70歳代が過半数を占めた。

Stage Aが3.5%, stage Bが19.7%, stage Cが21.2%, stage Dが55.6%であった。

初回治療としてホルモン剤投与が175例(79.5%)におこなわれた。

初回治療効果は、216例中181例(83.8%)にみられた。ホルモン剤投与群では175例中153例(87.4%)

であった。

再燃は181例中59例 (32.6%) に確認された。ホルモン剤投与群では153例中48例 (31.4%) であった。再燃までの期間は stage D 群が他の群より有意に短かった。血中アルカリ性フォスファターゼ値の高値、血沈の亢進、水腎を伴う症例が有意に再燃率が高かった。

220症例のうち51例 (23.2%) が前立腺癌で死亡し、全症例の5年生存率は41.2%であった。

High stage, high grade 群では有意に予後不良であった。

治療成績・心血管系の合併頻度よりホルモン療法としてジエチルスチルベストロール・2 磷酸100mg の連日経口投与は有効と考えられた。

キーワード：前立腺癌・統計・ホルモン療法

結 言

1977年4月1日、浜松医科大学泌尿器科学教室が開講された。

今回、教室が開講されてから1987年3月31日までの10年間に浜松医科大学泌尿器科および関連病院で入院治療した前立腺癌の臨床統計をおこなったので報告する。

対象および方法

1977年4月1日浜松医科大学泌尿器科学教室が開設して以来、1987年3月31日までの10年間に浜松医科大学泌尿器科および関連病院10施設で前立腺癌と診断され加療を受けた220症例を対象とした。

臨床病期分類、組織分類は、前立腺癌取り扱い規約¹⁾に従い、治療効果判定は、米国 National Prostatic Cancer Project²⁾に準じておこなった。

生存率は、Kaplan-Meier 法により求めた。症例構成の有意差は χ^2 検定により、生存率の有意差検定は Welch 法によりおこなった。

結 果

1) 年齢分布

初診時の年齢分布 (図1) は、最年少45歳最年長91歳であり、平均年齢は74歳であった。70歳代が115症例 (52.2%) と全体の過半数を占めた。

図1 初診時年齢分布

2) Stage と Grade

220症例中、Stage と Grade が共に判明している198症例の内訳を示す (表1)。Stage D が110症例 (55.6%) と全体の過半数を占めた。

また Stage が進むにつれて、high grade の占める割合が有意に多くなった ($p < 0.05$)。

3) 初診時転移部位

初診時、臨床的に明らかな転移が認められた臓器を示す (表2)。同一症例で転移が複数臓器に認められた場合は、それぞれ別個に扱った。

骨転移は、110症例中103症例 (94%)、リンパ節転移は (19%)、肝転移は8症例 (7%) であった。

4) 重複癌

220症例中、13症例に重複癌を認めた。13症例の内訳は、胃癌3例、食道癌2例、結腸癌2例、肺癌1例、膀胱癌3例、その他2例であった。

5) 初回治療

初回治療の内訳を示す (表3)。内分泌療法 (ホルモン剤の単独投与、ホルモン剤の投与+除睾術、除睾術

表1 進展度および悪性度分類

Stage \ Grade	A	B	C	D	Total
Well	6	17	15	24	62
Moderate	1	13	20	40	74
Poor		9	7	46	62
Total	7	39	42	110	198

表2 転移臓器

骨	103 (94%)
リンパ節	21 (19%)
肝 臓	8 (7%)
肺 臓	6 (5%)
そ の 他	2 (2%)

表 3 初回治療法

ホルモン剤投与	16
ホルモン剤投与＋除瘤術	129
除瘤術	6
LH-RH analogue	23
ホルモン剤投与＋除瘤術＋化学療法	6
ホルモン剤投与＋除瘤術＋化学療法	
＋放射線療法	1
除瘤術＋化学療法	16
化学療法	16
その他	3
無治療	4
	220

表 4 初回治療効果

	effective	non-effective	Total
Hormone	153	22	175
Other	28	13	41
Total	181 (83.8%)	35 (16.2%)	216

単独)は220症例中174症例(79.1%)になされた。また、ホルモン剤の投与はLH-RH analogue 単独投与23症例も含め、220症例中175症例(79.5%)におこなわれた。ホルモン剤は、原則的にジエチルスチルベストロール・2 磷酸100mg を連日経口投与とした。症例により酢酸クロルマジノン、ヘキセストロールの投与をおこなった。除瘤術＋ホルモン剤投与群は129症例(58.6%)になされた。

化学療法には、エストラサイト、UFT、VP-16、シスプラチン、ペブレオマイシンなどが投与された。

放射線療法が併用されたのは1症例のみであり、前立腺全摘除術症例はなかった。

無治療の4症例とは、末期の状態で補液、除痛などの対症療法しか行いえなかった症例である。

6) 治療効果

無治療の4症例を除いた216症例中、初回治療効果はObjectively stable を含めて181例(83.8%)にみられた(表4)。

ホルモン剤の投与群では175例中153例(87.4%)であり、ホルモン剤が投与されなかった群では、41例中28例(68.3%)であった。

7) 再燃癌

初回治療効果のみられた181例中59例(32.6%)に再燃が確認された。ホルモン剤投与群では、153例中48例

表 5 Stage 別の再燃までの期間

	No. Pts	Interval (months)
Stage A	0	
B	6	29.8±11.2
C	13	21.8±14.2
D	39	17.2±10.4

表 6 死因分析

前立腺癌の進展	51例(65)
その他の癌	2例(3)
心血管障害	8例(10)
肺炎・呼吸不全	11例(14)
老衰・不明	6例(8)
	78例(%)

(31.4%)であった。

Stage、Grade が不明な1例を除く58症例中 Stage A は1例もなく、Stage B 6例、Stage C 13例、Stage D 39例であった。

それぞれの再燃までの期間は Stage B 29.8±11.2 カ月、Stage C 21.8±14.2 カ月、Stage D 17.2±10.4 カ月であった(表5)。Stage B と Stage C 間には有意差は認められないが Stage B と Stage D、Stage C と Stage D 間には、それぞれ再燃までの期間に有意差を認めた(p<0.05)。

Grade 別では、高分化腺癌11例、中分化腺癌20例、低分化腺癌27例であった。

それぞれの再燃までの期間は高分化腺癌21.8±11.1 カ月、中分化腺癌21.9±15.7 カ月、低分化腺癌16.3±10.5 カ月であった。低分化腺癌で再燃までの期間が短い傾向がみられたが、各 Grade と再燃までの期間には有意差は認められなかった。

8) 転帰

220症例中生存124症例(56.4%)、死亡78症例(35.5%)、追跡不能18症例(8.2%)であった。死亡が確認された78症例中前立腺癌による死亡は51症例であり、他病死は27症例であった。他病死のうち心血管障害による死亡は8症例であり、このうち5症例はホルモン剤投与中であった(表6)。

9) 予後

220症例の5年生存率は、41.2%であった。Stage 別生存率を示す(図2)。5年生存率は、Stage A 100%、Stage B 84.7%、Stage C 62.3%、Stage D 32.6%で

図2 Stage 別生存率

あった。Stage A, B, CはStage Dと比較して有意に予後良好であった ($p < 0.01$)。

Grade 別の5年生存率は、高分化腺癌68.2%、中分化腺癌48.8%、低分化腺癌34.2%であった。高分化腺癌と中分化腺癌、中分化腺癌と低分化腺癌とは生存率に有意差を認めた ($p < 0.05$)。

考 察

1941年, Huggins²⁾により前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法すなわちエストロゲン投与ないし除睾術の併用が報告された。以来ホルモン剤投与が前立腺癌に対する一般的な治療法として選択されるようになった。

しかし, Veterans-Administration Cooperative Urological Research Group⁴⁾⁵⁾により1967年以後エストロゲン剤の副作用の重篤性が報告されるようになった。すなわちエストロゲン投与により心血管系による死亡が増加し、結局は前立腺癌の予後を改善しないというものであった。

最近の米国の前立腺癌に対する治療は、1982年のMurphy⁶⁾の報告では、初回ホルモン剤投与が選択される比率が1974年以前と以後とでは49.4%から34.2%に減少し、放射線療法や前立腺全摘手術例が増加してきたとしている。

しかし、わが国では米国と異なりホルモン剤投与が主流になっているのが現状である。

これは、米国と異なり進行癌症例が多いこと、心血管系の合併症が少ないことが主因と考えられる。

Stage D症例の全症例に対する割合を検討すると、Murphy⁶⁾の報告では全症例中25.9%であるのに対し、高安ら⁷⁾は46.3%、熊本ら⁸⁾は29.4%、内田ら⁹⁾は31.3%、小浜ら¹⁰⁾は34.1%と報告している。自験例では55.6%と高率であった。なお1959年市川¹¹⁾によって行われたが国最初の前立腺癌の臨床集計では、15.9%と

報告されている。

ホルモン剤投与による合併症と考えられる心血管系による死亡は、ホルモン剤投与症例中、高安ら⁷⁾は3%、内田ら⁹⁾は5%、大塚¹²⁾は8%と報告している。自験例では、3%であった。

わが国で初回治療にホルモン剤投与が選択される比率は、大塚¹²⁾は74.3%、熊本ら⁸⁾は95.4%、藤目ら¹³⁾は71.3%、小浜ら¹⁰⁾は98.7%と報告している。自験例では79.5%であった。

ホルモン剤投与群の有効率は、藤目ら¹³⁾は74.7%、小浜ら¹⁰⁾は90.3%と報告している。自験例では87.4%であった。なお、自験例では、非内分泌療法群の有効率が68.3%と内分泌療法群より不良であった。これは、比較的若年の低分化腺癌・進行癌症例に対し初回より化学療法が選択されたのが一因と考えられた。

ホルモン剤投与群の再燃率は、藤目ら¹³⁾はホルモン療法が有効であった65症例中27症例41.5%と報告している。観察期間の問題もあるが、自験例では31.4%であった。

なお全症例に対する再燃率は、小浜ら¹⁰⁾は522例中41例15.3%、大塚¹²⁾は152例中41例30.0%とし自験例では220症例中59例26.8%であった。

前立腺癌の再燃は、一般に high grade, high stage に多いとされている。その他、血中アルカリ性フォスファターゼ値、貧血、水腎症の有無、血中酸性フォスファターゼ値が関係すると報告されている⁷⁾¹³⁾。我々の症例では、3年以上制癌されている非再燃群と再燃群との治療開始前のDataを比較検討したところ、血中アルカリ性フォスファターゼ値の高値 ($p < 0.05$)、血沈の亢進(30mm/H以上) ($p < 0.01$)、水腎を伴う症例 ($p < 0.05$) が再燃が多く、貧血(血色素10g/dl以下)、血中酸性フォスファターゼの高値、前立腺酸性フォスファターゼの高値では有意差はみられなかった(表7)。

前立腺癌全体の5年生存率は市川¹¹⁾は30.8%、大塚¹²⁾は40.0%、熊本ら⁸⁾は45.2%、内田ら⁹⁾は55.0%、小浜ら¹⁰⁾は65.2%と報告している。自験例では41.2%であった。

Stage, Grade 別の生存率では、報告者により stage, grade の判定基準が統一されていないため単純に比較することはできないが high grade, high stage 群の予後が不良とされている⁷⁾¹⁰⁾。自験例でも high grade, high stage 群の予後が有意に不良であった。

自験例では、進行癌症例が多く主に内分泌療法が選

表7 諸検査における異常データの率

	再燃群 (n=41)	非再燃群 (n=22)
アルカリフォスファターゼ・上昇	46%	18%
赤沈・亢進	61%	22%
貧血・有	24%	9%
水腎・有	33%	9%
酸性フォスファターゼ・上昇	62%	70%
前立腺性酸性フォスファターゼ・上昇	81%	72%

択された。内分泌療法は原則として除手術+ホルモン剤の投与とした。ホルモン剤の投与は原則としてジェチルスチルベストロール・2 磷酸を100mg と比較的少量連日経口投与としたが治療効果は、諸家の報告にはば一致する成績であった。心血管系の合併症の頻度は、比較的少なくジェチルスチルベストロール・2 磷酸100mg の連日投与は有効であると考えられた。

結 語

浜松医大泌尿器科及び関連病院で10年間に経験した前立腺癌220症例の臨床統計をおこなった。その結果、

1) Stage D 群が110例 (55.6%) と高率にみられた。
2) 初回治療としてホルモン剤投与が175例 (79.5%) におこなわれた。

3) 初期治療効果は、216例中181例 (83.8%) にみられた。

4) 再燃は181例中59例 (32.6%) に確認された。ホルモン剤投与群では153例中48例 (31.4%) であった。

5) 再燃までの期間は high stage 群が有意に短かった。

6) 血中アルカリ性フォスファターゼ値の高値、血沈の亢進、水腎を伴う症例が有意に再燃率が高かった。

7) 220症例のうち51症例が癌死し、全症例の5年生存率は41.2%であった。

8) High stage, high grade 群では有意に予後不良であった。

9) 治療成績、心血管系の合併症頻度よりホルモン療法としてジェチルスチルベストロール・2 磷酸100m の連日投与は有効であると考えられた。

なお本論文の要旨は著者の一人神林知幸が第25回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編：前立腺癌取

扱い規約, p. 40, 金原出版, 東京, 1985.

- 2) Schmidt, J.D., Scott, W.W., Gibbons, R., Johnson, D.E., Prout, G.R., 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.
- 3) Huggins, C. and Hodges, C.V.: Studies on prostatic cancer. Cancer Research, 1, 293—297, 1941.
- 4) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patient's with cancer of the prostate. Surg. Gynec. & Obst., 124, 1011—1017, 1967.
- 5) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Factors in the prognosis of carcinoma of the prostate. J. Urol., 100, 59—65, 1968.
- 6) Murphy, G.P., Natarajan, N., Pontes, J.E., Schmitz, R.L., Smart, C.R., Schmidt, J.D. and Mettlin, C.: The national survey of prostate cancer in the United States by the American College of Surgeons. J. Urol., 127, 928—934, 1982.
- 7) 高安久雄, 小川秋実, 小磯謙吉, 小峰志訓, 石井泰憲: 前立腺癌の治療成績. 日泌尿会誌, 69, 426—435, 1978.
- 8) 熊本悦明, 塚本泰司: 前立腺癌の遠隔成績. 最新医学, 34, 827—833, 1979.
- 9) 内田豊明, 本田直康, 横田真二, 青 輝明, 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.
- 10) 小浜常昭, 三枝道尚, 越智惇三, 原 雅弘, 赤木隆文, 吉本 純, 松村陽右, 大森弘之, 大北健逸, 朝日俊彦, 武田克治, 難波克一, 棚橋豊子, 白神健志, 城仙泰一郎, 石戸則孝, 那須保友, 荒木 徹, 石 正臣, 尾崎雄治郎, 光畑直喜, 赤枝輝明, 高木 均, 陶山文三, 赤澤信幸, 津島知靖: 前立腺癌の臨床統計. 西日泌尿, 49, 1039—1046, 1987.
- 11) 市川篤二: 前立腺癌の統計的観察. 日泌尿会誌, 50, 633—640, 1959.
- 12) 大塚 薫: 前立腺癌の抗男性ホルモン療法と再燃. 日泌尿会誌, 70, 1210—1220, 1979.
- 13) 藤目 真, 鈴木 明, 星野 十, 中村晃一郎, 岩動孝一郎, 新島靖夫: 前立腺癌の治療成績. 日泌尿会誌, 77, 711—715, 1986.

(1989年4月10日受理)