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

兵庫県立成人病センター泌尿器科

藤井 昭男 岡 伸俊 宮崎 茂典 樋口 彰宏

姫路赤十字病院泌尿器科

富岡 収 森下 真一 山中 邦人

社会保険神戸中央病院泌尿器科

伊藤 登 岡本 恭行 田中 浩之

兵庫県立淡路病院泌尿器科

安 野 博 彦 岡 本 雅 之

加西市民病院泌尿器科

泉 武 寛 山 田 裕 二

兵庫県立柏原病院泌尿器科

松 下 全 巳 岩 本 孝 弘

赤穂市民病院泌尿器科

中 西 健 夫 上 野 康 一

西脇市民病院泌尿器科

中 村 一 郎

TREATMENT FOR NEWLY DIAGNOSED STAGE D2 PROSTATIC CARCINOMA WITH HORMONAL THERAPY ALONE, OR CHEMOTHERAPY AGENTS IN COMBINATION WITH HORMONES

Akio Fujii, Nobutoshi Oka, Shigenori Miyasaki and Akihiro Higuchi

Department of Urology, Hyogo Medical Center for Adult Disease

Osamu Tomioka, Shin-ichi Morishita and Kunihiro Yamanaka

Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital

Noboru Itoh, Yasuyuki Okamoto and Hiroyuki Tanaka

Department of Urology, Kobe Shokaihoen Chuo Hospital

Takehiro Izumi and Yuji Yamada

Department of Urology, Kasai City Hospital

Osami Matsushita and Takahiro Iwamoto

Department of Urology, Hyogo Prefectural Kaibara Hospital

Hirohiko Yasuno and Masayuki Okamoto

Department of Urology, Hyogo Prefectural Awaji Hospital

Tateo Nakanishi and Koh-ichi Ueno

Department of Urology, Ako City Hospital

Ichiro Nakamura

Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

From June 1984 to March 1988, patients with newly diagnosed stage D2 prostate cancer were treated with protocol 1. This comprised oral hormonal agents either diethylstilbestrol diphosphate

(Honvan: 300 mg/day) or estramustine phosphate (Estracyt: 560 mg/day), or chlormadinone acetate (Prostal: 100 mg/day), plus intravenous cyclophosphamide (CPM, 0.5—1 g/m²) every 3—4 weeks. From May 1988, protocol 2 was used in a randomized study of castration alone versus castration plus intravenous methotrexate (MTX, 20 mg/m²) every 2 weeks. Forty-nine of 53 patients who underwent the two protocols were evaluable for the response. The response rates according to the NPCP criteria were 92% (11/12) for Honvan, 100% (9/9) for Estracyt, 78% (7/9) for Prostal and castration plus MTX, and 80% (8/10) for castration alone. There were no significant differences among these treatments. The median response duration and survival time (months) were 16 and 44, respectively, for Honvan, 19 and 37 for Estracyt, 12 and 43 for Prostal, 11 and 15 for castration plus MTX, and 13 and 13 for castration alone. The short survival times of the castration alone and castration plus MTX groups were due to a short follow-up period. There were no statistical differences among the oral hormonal agent plus CPM groups. However, the 2-year survival rate (Kaplan-Meier method) was higher in the CPM and MTX groups than in the castration alone group. Survival was longer in the good performance status (P.S.) group than the poor P.S. group ($p < 0.05$ by Wilcoxon test) and in the responders than the non-responders ($p < 0.01$). Side effects were not excessive in the chemotherapy groups and patient compliance was good.

Key words: prostate cancer, chemotherapy, hormonal therapy

要旨: 新鮮 stage D2前立腺癌49例に対し、1984年5月より1988年4月までは diethylstilbestrol diphosphate(honvan)300mg/day, estramustine phosphate(estracyt)560mg/day, あるいは chlormadinone acetate (prostal) 100mg/dayを経口投与し、これに cyclophosphamide (CPM) 0.5~1g/m²を3~4週間ごとに点滴投与する併用療法を行い、1988年5月より castrationと methotrexate (MTX) 20mg/m²を2週間ごとに点滴投与する hormone・MTX 併用療法と、castrationのみ行う hormone療法との randomized studyを行った。NPCP 効果判定基準による治療群別有効率は honvan・CPM 群92% (11/12), Estracyt・CPM 群100% (9/9), Prostal・CPM 群と castration・MTX 群が78% (7/9), castration 群80% (8/10)であった。Kaplan-Meier 法による生存率では有効群は無効群に比較し($p < 0.01$), Karnofsky performance status 良好群は不良群に比較し ($p < 0.05$), また2年生存率では hormone・制癌剤併用群が castration 群に比較し ($p < 0.01$) 予後良好であったが、hormone・制癌剤併用群間には統計学的有意差は認められなかった。治療群別生存期間中央値は経口薬剤・CPM 群39ヵ月(9~75ヵ月), castration・MTX 群15ヵ月(4~29ヵ月), castration 群13ヵ月(4~26ヵ月)であった。本療法の副作用については全て一過性のものであり、生命に危険が及ぶ重篤なものは認められなかった。

キーワード: 前立腺癌, ホルモン療法, 癌化学療法

1. 緒 言

1941年 Huggins ら¹⁾が前立腺癌は hormone 依存性の腫瘍であると報告して以来約50年経過するも、stage D2前立腺癌に対する治療の根幹は依然として hormone 療法に変わりはない。

しかしながら、1960年代 veterans administration cooperative urological research group²⁾が diethylstilbestrol (DES) による治療が必ずしも本腫瘍の予後の改善に寄与しないことを明らかにして以後、1970年代に入り米国においては National Prostatic Cancer Project (NPCP) が、またヨーロッパにおいては1980年代に入り European Organization on Research and Treatment of Cancer が中心となり stage D2前立腺

癌に対し、hormone 療法や制癌剤による癌化学療法、あるいは両者を組み合わせた併用療法の randomized study が共同研究として始められ、数多くの貴重な成績が報告されている。

著者らも多施設共同研究として、hormone 療法や癌化学療法の既往のない進行期前立腺癌を対象に初回治療としての hormone・制癌剤併用療法、および hormone 療法としての castration 単独療法の臨床的有用性について検討を行ったので、その成績を報告する。

2. 対象ならびに方法

著者らの治療 protocol を Fig. 1 に示す。1984年5月から1988年4月までは初回治療として castration を行わずに、diethylstilbestrol diphosphate(honvan)

Fig. 1 Treatment schema

300mg/day を分3投与,あるいは estramustine phosphate (estracyt) 560mg/day を分2投与,または chlormadinone acetate (prostal) 100mg/day を分2投与する3種類の経口薬剤に cyclophosphamide (CPM) 0.5~1g/m² (最小投与量700mg;最大投与量1,500mg)を3~4週間ごとに点滴投与する経口薬剤・CPM 併用療法を行い,1988年5月からは castrationのみ行う hormone 単独療法と castration 施行後1週間目より methotrexate (MTX) 20mg/m²を2週間ごとに点滴投与する hormone・MTX 併用療法との randomized study を行った.

これらの protocol についての臨床評価は NPCP 効果判定基準³⁾に準じて,治療開始12週後に CR・PR・

stable・progression の4段階で評価し,CR・PR・stable を有効, progression を無効とし,治療は無効と診断されるまで継続することを原則とした.無効と診断された症例に対する以後の治療に関しては,経口薬剤・CPM 併用療法の場合は各施設の独自判断で治療を行い, randomized study においては Fig. 1 に示す crossover 治療を行った.

治療対象とした患者条件は,原発巣あるは転移巣の病理組織診断が前立腺腺癌であること,X線学的あるいは核医学的検査で stage D2であること,少なくとも3カ月以上の生存が期待でき,Karmofsky performance status(KPS)が30%以上であること,hormone 療法や制癌剤による治療の既往がないこと,CPM あ

Table 1 Patient characteristics

	Honvan CPM	Estracyt CPM	Prostal CPM	Castration MTX	Castration	Total (%)
Evaluable patient	12	9	9	9	10	49
Median age (range)	69 (52-77)	68 (55-87)	77 (71-82)	73 (60-82)	74 (63-81)	73
Histology						
well	1	2	2	1	2	8 (16)
moderate	3	0	6	3	6	18 (37)
poor	8	7	1	5	2	23 (47)
Karnofsky P.S.						
30-60 %	2	4	3	2	4	15 (31)
70-90 %	10	5	6	7	6	34 (69)

P.S.: performance status, CPM: cyclophosphamide, MTX: methotrexate

るいは MTX 投与に耐え得る腎・肝・骨髓機能を有することとし、年齢についての上限は設けなかった。

1984年4月より1990年8月までに stage D2前立腺癌53例が登録されたが、この内49例(92%)が適格症例で、NPCP 効果判定が可能であり、これら49例について臨床的検討を行った。

なお、累積生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、その有意差検定は generalized Wilcoxon 法で、2 群間の有意差検定は t 検定で行った。

49例の治療群別患者背景因子を Table 1 に示す。49例の年齢中央値は73歳(52~87歳)で、prostal・CPM 群の年齢中央値が77歳と他の群に比較し高い傾向にあった。原発巣病理組織は低分化型が23例(47%)と約半数を占め、治療群別に低分化型が占める割合は estracyt・CPM 群が78%, honvan・CPM 群が67%, castration・MTX 群が56%, castration 群が20%, prostal・CPM 群が11%の順であった。転移部位については49例中48例(98%)が骨転移を有し、内2例は肺転移も認められ、リンパ節のみ転移を有したのは1例であった。KPS は30~60%のもの(KPS 不良群)が15

例(31%), 70~90%のもの(KPS 良好群)が34例(69%)で、治療群別に KPS 良好群の構成比をみると honvan・CPM 群が83%, castration・MTX 群が78%, prostal・CPM 群が67%, castration 群が60%, estracyt・CPM 群が56%であった。

3. 成績

治療群別臨床効果を Table 2 に示す。その有効率は estracyt・CPM 群(100%), honvan・CPM 群(92%), castration 群(80%), prostal・CPM 群と castration・MTX 群(78%)の順に高く、経口薬剤・CPM 併用群全体では90%の有効率で、CPM あるいは MTX などの hormone・制癌剤併用群全体では39例中34例が有効で、87%の有効率であった。

有効症例における各群の有効持続期間と制癌剤投与回数の中央値を Table 3 に示すが、経口薬剤・CPM 併用群の中では estracyt・CPM 群19ヵ月と21回、honvan・CPM 群16ヵ月と17回、prostal・CPM 群12ヵ月と13回の順であり、castration・MTX 群が11ヵ月と22回、castration 群が13ヵ月であった。

累積生存曲線を治療群別に Fig. 2、臨床効果別に

Table 2 Responses according to treatment

	Honvan CPM (%)	Estracyt CPM (%)	Prostal CPM (%)	Castration MTX (%)	Castration (%)
CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PR	1 (8)	4 (44)	2 (22)	4 (44)	0 (0)
Stable	10 (83)	5 (55)	5 (55)	3 (33)	8 (80)
Progression	1 (8)	0 (0)	2 (22)	2 (22)	2 (20)

CPM: cyclophosphamide, MTX: methotrexate

Table 3 Response durations and cycles according to treatment

	Honvan CPM	Estracyt CPM	Prostal CPM	Castration MTX	Castration
Median response duration; month (range)	16 (5-39)	19 (5-40)	12 (4-43)	11 (4-27)	13 (4-26)
Median treatment cycle (range)	17 (4-38)	21 (4-37)	13 (4-57)	22 (8-46)	

CPM: cyclophosphamide, MTX: methotrexate

Fig. 2 Probabilities of survival according to treatment

Fig. 3 Probabilities of survival according to response

Fig. 4 Probabilities of survival according to Karnofsky performance status

Fig. 5

Fig. 3, KPS 別に Fig. 4, および組織分化度別に Fig. 5 に示す。1, 3 および 5 年累積生存率は全体では 91%, 63%, 28%, 経口薬剤・CPM 併用群全体では 97%, 69%, 31%, また castration・MTX 群および castration 治療群の 1, 2 年累積生存率は 86%, 86%, および 75%, 25% であり, 臨床効果別に有効群は無効群に比較し ($p < 0.01$), KPS 良好群は KPS 不良群に比較し ($p < 0.05$), また 2 年生存に限れば hormone・制癌剤作用群が castration 単独治療群に比較し ($p < 0.01$) 予後良好であったが, 組織分化度別あるいは経口薬剤・CPM 併用の各群間に統計学的有意差は認められなかった。

次に各群の生存期間中央値をみると, 全体では 26 か

Table 4 Toxic effects according to treatment

	Honvan CPM (%)	Estracyt CPM (%)	Prostal CPM (%)	Castration MTX (%)	Castration (%)
Gastro-intestinal symptom	7 (58)	8 (89)	5 (56)	2 (22)	0 (0)
Gynecomastia	12 (100)	5 (56)	1 (11)	0 (0)	0 (0)
Leucopenia (WBC<4000/mm ³)	3 (25)	4 (44)	1 (11)	4 (44)	0 (0)
Liver dysfunction	0 (0)	2 (22)	0 (0)	1 (22)	0 (0)

CPM: Cyclophosphamide, MTX: methotrexate

月(4~75カ月), 治療群別では honvan・CPM 群44カ月(9~75カ月), prostal・CPM 群43カ月(18~68カ月), estracyt・CPM 群37カ月(13~63カ月), castration・MTX 群15カ月(4~29カ月), castration 群13カ月(4~26カ月)の順で, 経口薬剤・CPM 併用群全体では39カ月であり, 経口薬剤・CPM 群間には各群に統計学的有意差はなく, また castration・MTX 群および castration 群の生存期間中央値が短い原因は経過観察期間が短いためである。組織分化度別では高分化型群37カ月(4~68カ月), 中分化型群21カ月(5~55カ月), 低分化型群28カ月(4~75カ月)で, 3群間に有意差は認められず, 有効群の中で PR 群は29カ月(4~49カ月), stable 群は26カ月(4~75カ月)であり, この2群間にも有意差は認められなかった。

治療群別副作用を Table 4 に示す。消化器症状発現頻度は estracyt・CPM 群89%, honvan・CPM 群58%, prostal・CPM 群56%, castration・MTX 群22%で, gynecomastia 発現頻度は honvan・CPM 群100%, estracyt・CPM 群56%, prostal・CPM 群11%, 白血球減少(白血球数4,000/mm³未満)発現頻度は estracyt・CPM および castration・MTX 群44%, honvan・CPM 群25%, prostal・CPM 群11%, 肝機能障害発現頻度は estracyt・CPM 群22%, castration・MTX 群11%で, estracyt・CPM 群の1例に黄疸が出現し約1カ月の治療中断が余儀なくされた以外, 副作用は全て軽度のものであり, 出現した副作用により生命に危険が及ぶものは認められなかった。

4. 考 察

stage D 前立腺癌に対して初回治療から hormone 療法と制癌剤による癌化学療法を併用することの是非については意見の一致をみていない。

初回からの hormone・制癌剤併用療法を有用とする意見として, Murphy ら⁵⁾は NPCP protocol 500で, Huben ら⁶⁾は NPCP protocol 1700で, および Akaza ら⁷⁾は peplomycin を用いた randomized study で部分的に有用であるとする成績を報告し, 沼沢⁸⁾, 内藤⁹⁾は hormone・cisplatin 併用療法における予後と, 吉本¹⁰⁾は hormone・vincristine・ifosfamide・peplomycin 併用療法における予後と, 各施設での hormone 療法を行った時の予後を histological control として比較し, hormone・制癌剤併用療法において予後の延長が認められたことからその有用性を論じている。

一方逆の意見として, NPCP protocol 1300¹¹⁾における DES あるいは castration 単独療法, estracyt 単独療法, DES と CPM・5-FU 併用療法の randomized study で各治療群間に有効率, 有効持続期間, および生存期間に統計学的有意差はなく, 副作用のみ hormone・制癌剤併用療法に多く認められたことから, 初回治療としての hormone・制癌剤併用療法の有用性を否定する報告がある。

このような賛否両論が存する中, 熊本ら⁴⁾は本邦での多施設集計で14%の症例が初回治療から hormone 療法と癌化学療法あるいは放射線療法の併用療法を受けていることを報告しているが, hormone・制癌剤併用療法が stage D 前立腺癌の初回治療として選択される機会が今後ますます増加するのではないかと推測される。その理由として, castration や estrogen 剤などを用いた最も古典的な治療と, 最近開発された estrogen と nitrogen mustard の合剤 (estracyt), あるいは estrogen 剤に比較し副作用が少ないとされる anti-androgen 剤や LH-RH analogue 剤を用いた新

しい治療との臨床比較検討試験において、新しい薬剤による hormone 治療が古典的 hormone 治療に比較し決定的有用性を示し得ないこと¹²⁾¹³⁾や、作用機序の異なる hormone 療法を組み合わせた hormone 強化療法を行っても単一の hormone 療法と臨床成績に差が認められないこと^{14)~16)}など、hormone 療法のみで stage D 前立腺癌の治療成績を向上させるには限界に達していることが明確になった。さらに付け加えるならば、初回治療から制癌剤を hormone 療法と併用する利点として、十分量の制癌剤投与がより安全にでき、より一層の殺癌細胞効果が期待できるからである。なぜならば、hormone 抵抗性になった時点では初回治療開始時点よりも病状が進行し全身状態の悪化、あるいは高齢化していることが考えられ、このような状況下での癌化学療法はより多くの制約を受け、その遂行も困難になっている場合が多いと推測されるからである。

著者らが最初の protocol で用いた honvan, estracyt, prosta1 の3種類の経口剤はいずれも本邦で前立腺癌に用いられる代表的薬剤で、その併用薬剤とした CPM の stage D2 hormone 抵抗性前立腺癌に対する有効率は41%¹⁷⁾であり、CPM も前立腺癌に有用性の高い制癌剤の一つである。著者らの経口薬剤・CPM 併用療法は randomization されておらず、各群の臨床的有用性を比較検討するには危険を伴うと考えるが、有効率と有効持続期間は相関しており、estracyt・CPM 群、honvan・CPM 群、prosta1・CPM 群の順に良く、自験例での estracyt・CPM 群および honvan・CPM 群の有効持続期間19カ月および16カ月は NPCP protocol 500⁹⁾での成績とほぼ同じであった。しかしながら、生存期間に関しては honvan・CPM 群44カ月、prosta1・CPM 群43カ月、estracyt・CPM 群37カ月の順であり、有効持続期間と生存期間の間に若干の不一致が認められた。自験例では若年者で転移が進行した KPS 不良症例に estracyt・CPM 療法が、高齢者で転移が少ない KPS 良好症例に prosta1・CPM 療法が選択された傾向にあり、また honvan・CPM 群に KPS 良好群が最も多かったことが、有効持続期間と生存期間の間に不一致を生じせしめた最大原因ではないかと考えている。

この経口薬剤・CPM 併用療法の結果から以下の事柄が反省させられた。即ち、この protocol は randomization されておらず、治療あるいは患者背景因子の相違による再現性の高い分析ができなかったこと。全て

の治療群に CPM を採用したため、初回治療からの hormone・制癌剤併用療法の是非について検討できなかったこと。治療経過中の血清 testosterone 値を調べた時、数例において変動が認められ、castration することで testosterone 値が一定となり、なおかつ臨床効果が認められた症例があったことから、医師の指示通りに薬剤を服用していなかったのではと考えられる症例があったことなどである。

以上の反省点を踏まえ、hormone 療法として castration を行い、併用する制癌剤として MTX を用いた hormone 単独療法と hormone・MTX 併用療法の randomized study を新たに開始した。

castration を hormone 療法の第1次選択治療とすることの問題点は、stage D2症例に対する本療法と DES あるいは LH-RH analogue 剤による単独療法との比較において臨床的差が認められないとする報告⁵⁾¹³⁾があることから医学上の問題より、むしろ患者側の cosmetic な問題であろうと考えられた。そこで患者側の castration に対する抵抗感を和らげる目的で、castration は精巣上体を残し、両側精巣のみ摘除する術式を採用した。

一方、MTX は NPCP protocol 1100¹⁸⁾での hormone 抵抗性 stage D2前立腺癌に対する MTX, estracyt, cisplatin の比較で最も勝れた有効率41%を示し、NPCP protocol 1700⁹⁾での新鮮 stage D2前立腺癌に対しては hormone・MTX 併用療法が hormone 単独療法よりも勝れた有効持続期間を示した。従って、MTX は cisplatin や estracyt, あるいは CPM と同等か、それ以上の臨床効果が期待できる薬剤であると考えられる。

自験例での castration と castration・MTX 併用療法の randomized study は経過観察期間の最長が27カ月、および各群の症例数が約10例と現在進行中であり、現時点で決論を出すには時期尚早かと考えるが、著者らの成績では castration・MTX 併用群は経口 hormone 剤・CPM 併用群とほぼ同程度の臨床効果が期待でき、2年生存率でみる限り castration・MTX 併用群は castration 単独治療群より良好な結果が得られている。

今後さらに症例数ならびに経過観察期間を増加させ、stage D2症例に対する初回治療としての castration・MTX 併用療法の臨床的有用性を検討したいと考えている。

文 献

- 1) Huggins, C. and Hodges, C.V.: Studies on prostatic cancer. 1. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1, 293—297, 1941.
- 2) Byar, D.P.: Treatment of prostatic cancer: Studies by the veterans administration cooperative urological research group. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 48, 751—766, 1972.
- 3) Slack, N.H., Brady, M.F. and Murphy, G.P.: A reexamination of the stable category for evaluating response in patients with advanced prostate cancer. *Cancer*, 54, 564—574, 1984.
- 4) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, 島崎 淳, 布施秀樹, 大島博幸, 竹内弘幸, 吉田 修, 岡田謙一郎, 斎藤 泰, 金武 洋, 原田昌興, 田宮高宏: 前立腺癌内分泌療法の臨床的検討(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.
- 5) Murphy, G.P., Beckley, S., Brady, M.F., Chu, T. M., deKernion, J.B., Dhabuwala, C., Gaeta, J.F., Gibbons, R.P., Loening, 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.
- 6) Huben, R.P., Murphy, G.P. and The investigators of the national prostatic cancer project. A comparison of diethylstilbestrol or orchiectomy with buserelin and with methotrexate plus diethylstilbestrol or orchiectomy in newly diagnosed patients with clinical stage D₂ cancer of the prostate. *Cancer*, 62, 1881—1887, 1988.
- 7) Akaza, H., Isurugi, K., Oishi, Y., Kitajima, K., Sawamura, Y., Baba, S., Yoshida, K., Otani, M., Harada, M., Gunji, A., Aso, Y. and Niiijima, T.: A prospective, randomized controlled study on the treatment of stage C and stage D prostatic cancer with estracyt in combination with other chemotherapeutic agents. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 18, 343—355, 1988.
- 8) 沼沢和夫, 久保田洋子, 鈴木 仁, 柿崎 弘, 高見沢昭彦, 斎藤雅昭, 鈴木麒一, 加藤弘彰, 平野順治, 平野和彦: 進行性前立腺癌新鮮例に対する内分泌化学療法. *日泌尿会誌*, 80, 39—47, 1989.
- 9) 内藤誠二, 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, 森田一喜朗, 中州 肇: 臓器転移を有する新鮮前立腺癌に対するホルモン・化学併用療法. *西日泌尿*, 51, 440—444, 1989.
- 10) 吉本 純: Stage D₂前立腺癌の化学療法. *西日泌尿*, 51, 445—448, 1989.
- 11) Murphy, G.P., Huben, R.P. 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.
- 12) The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 311, 1281—1286, 1984.
- 13) Parmar, H., Edwards, L., Phillips, R.H., Allen, L. and Lightman, S.L.: Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br. J. Urol.*, 59, 248—254, 1987.
- 14) 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.
- 15) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, 島崎 淳, 矢谷隆一: Stage D₂前立腺癌の内分泌療法. *日泌尿会誌*, 79, 1—10, 1988.
- 16) 北島直登, 穂坂正彦, 藤井 浩, 西村隆一: 前立腺癌の内分泌療法における黄体ホルモン(chlormadinone acetate)の意義. *ホルモンと臨床*, 33, 157—163, 1985.
- 17) Scott, W.W., Johnson, D.E., Schmidt, J.E., Gibbons, R.P., Prout, G.R., Joiner, J.R., Saroff, J. and Murphy, G.P.: Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma with cyclophosphamide or 5-fluorouracil: Results first national randomized study. *J. Urol.*, 114, 909—911, 1975.
- 18) 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.

(1991年7月11日受理)