

前立腺癌 15 症例の検討

川崎医科大学 泌尿器科教室（主任：大森弘之教授）

天野正道，田中啓幹

大田修平，鈴木学

（昭和53年1月5日受付）

Fifteen Cases of Prostatic Cancer

Masamichi Amano, Hiroyoshi Tanaka

Shuhei Oota and Manabu Suzuki

Department of Urology (Director: Prof. H. Oomori)

Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

(Accepted on Jan. 5, 1978)

1974年8月より1977年11月までの3年3カ月の間に経験した前立腺癌15例について、年齢分布、主訴、初発より来院までの期間、前立腺触診所見、検査成績、転移と浸潤、Stage分類、病理診断、治療法、予後について検討を加え報告した。

病理組織学的診断では、未分化腺癌が9例、分化腺癌5例、未分化癌1例であった。2例で酸性フォスファターゼの高値を認め、1例で精索への転移を認めた。

治療は除睾術とエストロゲン療法が主体となされ、予後は9例が転移を有する事なく生存し、2例が転移を有し生存、4例が癌死した。

Clinical and statistical studies were done on the 15 cases of prostatic cancer, collected during 3.25 years from 1974 to 1977, including age distributions, signs, symptoms, period from onset of signs and symptoms till consultations, findings of palpation, laboratory data, metastasis, infiltration, stage, types of carcinoma, treatment, follow-up and prognosis.

Histopathological diagnosis were poorly differentiated adenocarcinoma in 9 cases, well differentiated adenocarcinoma in 5 and anaplastic cancer in 1.

All the patients received orchiectomy and estrogen therapy, two patients received radiotherapy, three patients received chemotherapy.

Nine patients survive without metastasis, two patients have developed metastasis, and four patients died of cancer.

In one patient with diffuse bony metastasis, unusual high level of serum phosphatase was shown, total acid phosphatase was 529 KAU and prostatic acid phosphatase was 518 KAU.

Another patient had metastasis of the spermatic cord and such a metastatic

lesion is a rare.

Transrectal ultrasonotomography was done in order to review the diagnosis and therapeutic course to the prostatic cancer.

はじめに

川崎医科大学泌尿器科教室に於て、昭和49年8月より昭和52年11月までの3年3カ月の間に経験し、初回治療を当教室で受けた前立腺癌症例15例について統計的観察をしたので報告する。尚、本論文中の患者経過に関する観察は、昭和52年11月30日までのものである。

I 初回入院時の統計

1) 年齢：最小54歳，最高80歳で，年齢分布では15例中11例が70歳台であった (Table 1)。

Table 1 Age distribution

Age Distribution	No. of Cases
50-59	2
60-69	1
70-79	11
80-	1

2) 主訴：頻尿8例，排尿困難7例，血尿4例の順で多かった (Table 2)。

Table 2 Signs and symptoms

Signs and Symptoms	No. of Cases
Pollakisuria	8
Dysuria	7
Hematuria	4
Urinary retention	1
Miction pain	1
Small stream	1
Lumbago	1

3) 初発より来院までの期間：全体として長期間放置して来院が遅れている。これは患者自身が頻尿，排尿困難は加齢によるものと考え放置していた点と，近医を受診しても前立腺肥大症の診断で加療を受けていた点の2点が原因

であると思われる。15例中7例が前立腺肥大症の診断の下に加療を受けており，その期間の最高は7カ月であった (Table 3)。

Table 3 Period from onset of signs and symptoms till consultation

Period	No. of Cases
-1 M	1
1 M-3 M	2
3 M-6 M	2
6 M-1 Y	2
1 Y-2 Y	5
2 Y-	3

4) 前立腺所見：来院が遅れたためか前立腺の腫大の目立つ症例が多く，鶏卵大が8例で，鶏卵大以上が10例と全症例の $\frac{2}{3}$ を占めた。硬結として認められたものは5例であった (Table 4)。

Table 4 Palpation of prostate

Findings	No. of Cases
Size	
Pigeonegg	2
Walnut	3
Henegg	8
Gooseegg	2
Induration	
Palpable	5
Not palpable	10

5) 検査成績：前立腺癌に関係深い検査項目として，total acid-P-ase, prostatic acid-P-ase, Al-P-ase, LDH, ESR, 細胞診について，上昇ないし陽性を示した症例の割合を%で求めた。全症例の検討及び転移の有無による検討も加えた。全症例で上昇を示した症例の割合が高かったのは，total acid-P-ase, prostatic acid-P-ase で66.7%であった。転移を有する症例では，prostatic acid-P-ase, LDH が全例

Table 5 Laboratory data

Percentage of elevation or positive

	No. of Cases	Acid-P-ase		Al-P-ase	LDH	ESR	Cytology
		Total	Prostate				
All cases	15	66.7	66.7	26.7	37.5	46.4	50
with metastasis	5	60	100	40	100	60	50
without metastasis	10	80	50	20	0	50	50

で上昇を示した. LDH isozyme では LDH₃ の上昇を示した. 細胞診は前立腺マッサージ後の尿について検討したが, 50%の陽性率であった (Table 5).

6) 転移と浸潤: 骨転移を 4 例で認め, その像は osteoblastic 3 例, osteolytic 1 例であった. 他に傍大動脈リンパ腺, 精索各 1 例を認めた. 膀胱への浸潤を 2 例に, 精囊腺への浸潤を 6 例で認めた (Table 6).

7) Stage 分類: Veterans Administration Hospital Group の方法により I~IV に分類. 15 例中 8 例が Stage IV と, 病勢の進んだ症例が多数を占めた (Table 7).

Table 6 Metastasis and infiltration

Region	No. of Cases
Bone	4
Osteoblastic	3
Osteolytic	1
Lymph node	1
Spermatoc cord	1
Bladder	2
Seminal vesicle	6

Table 7 Stage

Stage	No. of Cases
I	1
II	5
III	1
IV	8

Veterans Administration Co-operative Urological Group

II 病理診断と治療

1) 病理診断: 15 例全例で生検にて診断が確定された. その病理組織像は, poorly differentiated adenocarcinoma 9 例, well differentiated adenocarcinoma 5 例, anaplastic cancer 1 例であった. この内 occult cancer, double cancer 各 1 例を含み, double cancer 症例は結腸癌の術後 1 年目に前立腺癌と診断さ

れたものである (Table 8).

Table 8 Types of carcinoma

Histopathology	No. of Cases
Poorly differentiated adenocarcinoma	9
Well differentiated adenocarcinoma	5
Anaplastic cancer	1

(Occult cancer, 1 case
(Double cancer, colon 1 case)

2) 治療法: 前立腺癌に対する当教室の治療方針は, 入院後早い時期に除腺術を施行し, ついで estrogen 療法を実施するものである. Estrogen 療法中に, 臨床症状の増強, 転移病巣の拡大, 出現を認め hormon independent と考えられた時, 放射線療法, 化学療法の単独ないし合併療法を実施している. 化学療法の際の使用薬剤と 1 日使用量は, 5 FU 500 mg, MMC4 mg, Cycloxyde 40 mg であり, 3 者併用を週 1 回ないし 2 回実施している. 自験例の全例で, 除腺術と estrogen 療法がなされ, 両者のみ 10 例, 放射線療法が加えられたもの 1 例, 合併療法のなされたもの 2 例, TURP が加えられたもの 1 例であった (Table 9).

Table 9 Treatment

1. O + E	10 Cases
2. O + E + Ra	1 Case
3. O + E + Ra + C	2 Cases
4. O + E + C	1 Case
5. O + E + Re	1 Case

O : Orchiectomy E : Estrogen therapy
Ra : Radiotherapy C : Chemotherapy
Re : Resection of prostate

III 観察期間と予後

1) 観察期間：最長3年2ヵ月とまだ観察期間が短い。1年以上経過した症例中2例が癌死している (Table 10).

Table 10 Follow up

Follow up	Alive	Died
-6 M	4	2
6 M - 1 Y		
1 Y - 2 Y	1	1
2 Y - 3 Y	4	
3 Y - 4 Y	2	1
Total	11	4

2) 予後：9例が転移を有する事なく生存し、2例が転移を有し(肺、骨各1例)生存し、4例が癌死し、その内2例が初診より6ヵ月以内の死亡であった (Table 11).

Table 11 Prognosis

Alive without metastasis	9 Cases
Alive with metastasis	2 Cases
Died of cancer	4 Cases

IV 症例報告

症例1 70歳。昭和49年8月初診で、入院時膀胱浸潤を認めるも転移はなかった。病理診断は未分化癌であった。除手術後、estrogen療法を約2年間受けたが、その間

acid-P-ase, Al-P-ase, LDH 共に正常範囲であった。昭和51年11月左下肢の疼痛を訴えレ線にて骨盤、両下肢への骨転移が確認された。その時点より acid-P-ase, Al-P-ase 共に上昇を認めた。Fig. 1 に以後の治療と臨床検査成績の推移を示した。便宜上 acid-P-ase は prostatic acid-P-ase のみ表示した。MMC, 5FU, Cyclocyde の化学療法と、両下肢、前立腺部への放射線療法を開始した。下肢の疼痛の軽減と共に、最高 total acid-P-ase 320 KA.U, prostatic acid-P-ase 310 KA.U まで上昇したものが Al-P-ase, LDH と共に下降した。一時寛解が得られ患者の希望で退院した。8月7日全身衰弱にて再入院し、3項目共に再上昇を示し、10月25日癌死した。本症例では病勢と臨床検査成績がよく一致した。

症例2 71歳。昭和51年3月初診で、入院時骨盤への転移を認めた。病理診断は未分化腺癌

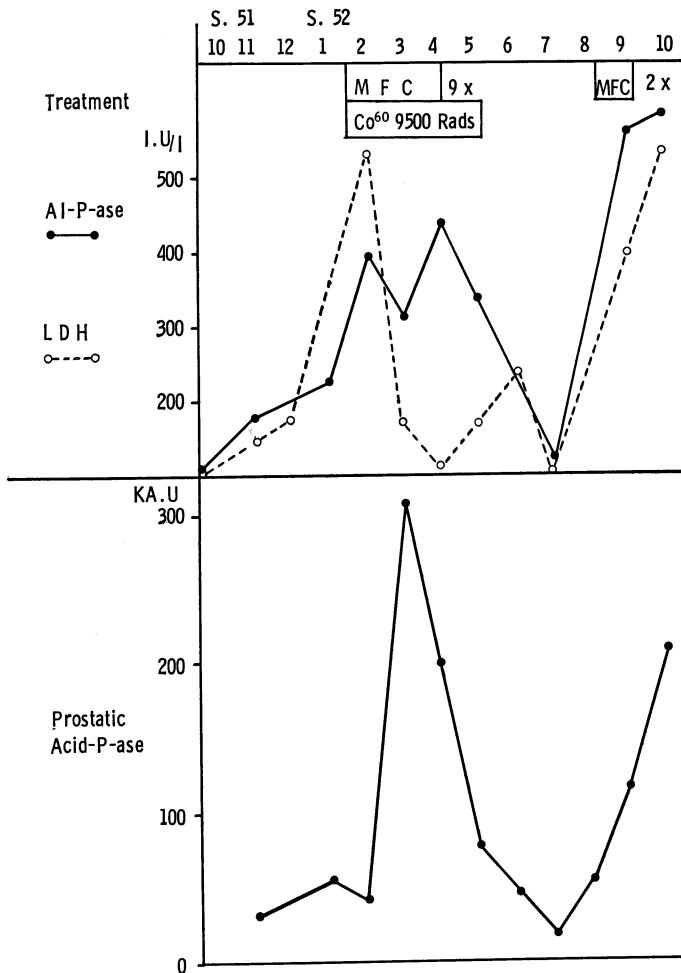


Fig. 1. Case 1. Treatment and laboratory data

であった。入院時、total acid-P-ase 52.5 KAU, prostatic acid-P-ase 39.3 KAU, Al-P-ase 201 I. U./1, LDH 218 I. U./1 であった。Estrogen 療法にて total acid-P-ase 4.0 KAU, prostatic acid-P-ase 1.7 KAU と下降し前立腺触診所見は改善したが、Al-P-ase 455 I. U./1, LDH 218 I. U./1 となり、骨転移部位は拡大した (Fig. 2)。昭和52年7月11日 acid-P-ase が異常高値を示した。その時、total acid-P-ase 529 KAU, prostatic acid-P-ase 518 KAU であった。約1ヵ月後の8月17日癌死した。

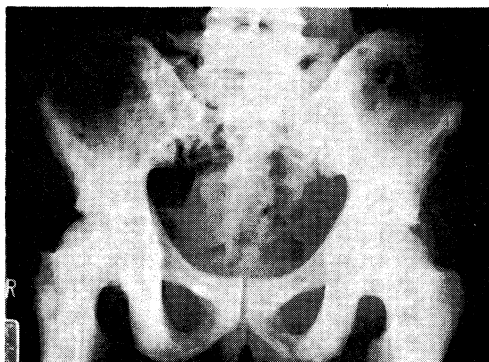


Fig. 2. Case 2. Bony metastasis

症例3 74歳。昭和49年9月10日初診で、入院時膀胱への浸潤を認めた。除睪術を施行、摘出標本中精索への転移を認めた。Estrogen 療

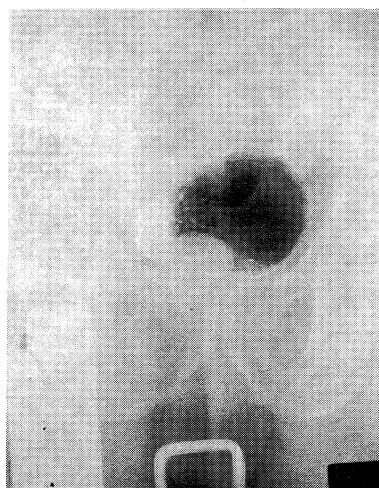


Fig. 3. Case 3. Double contrast cystogram at the pre-treatment

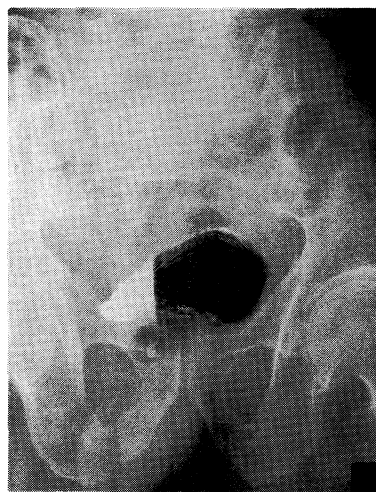


Fig. 4. Case 3. Double contrast cystogram at the post-treatment

法を実施するも膀胱内腫瘍は増大し、症状も増強したので、膀胱部と膀胱浸潤部に Co^{60} 4000 Rads 照射した。Fig. 3 に double contrast cystogram で治療前を、Fig. 4 に治療後の腫瘍を示したが、著明に縮小すると共に症状も軽快し、放射線療法が著効を示した。

考 按

前立腺癌は、1941年 Huggins¹⁾ により提唱された抗アンドロゲン療法によく反応する点で悪性腫瘍の中において特異な存在である。現在前立腺癌に対する抗アンドロゲン療法の効果は、化学的除睪術と呼ばれる feed back 現象を介した間接的な制癌作用と、前立腺レベルで癌細胞への直接的な制癌作用という二つの機序が考えられ、後者の意義が強調されている。前立腺癌の病理組織像は、その後97%が腺癌とされている。しかしその像は同一症例でも多彩で、分化度の異なった組織像より成り立っている事が多い。そして分化度の高いものはアンドロゲン依存性が強く抗アンドロゲン療法によく反応し、分化度の低いものはアンドロゲン依存性も弱くなり抗アンドロゲン療法は無効とされている²⁾。臨床抗アンドロゲン療法が有効であったものが、ある時期より無効となる症例を

経験するが、これは前立腺癌組織中、分化度の高いものと低いものが共存し、前者が抗アンドロゲン療法に奏効し前立腺は縮小する。しかしある時期を経過すると分化度が低く抗アンドロゲン療法に無効な癌細胞が増殖し前立腺は腫大すると言われている。

除腫術と estrogen 療法による予後について、八木²⁾ は 80 症例の検討で 5 年生存率は全体として 46.0%，有転移例 37.3%，無転移例 47.0%であったと報告している。落合³⁾ による全国調査で、症例は Stage C と D が主体であったが、除腫術と estrogen 療法 35.3%，除腫術ないし estrogen 療法単独では 4 年以内に全例死亡している。市川⁴⁾ は、同様な集計で Stage C と D が中心の症例で、転移を有していないもので 33.5%，転移を有するもの 16.5%と報告し、Nesbit⁵⁾ は 587 例についての検討で転移を有しないもの 44%，転移を有するもの 21%と報告している。加藤⁶⁾ の 91 例に対する検討では 34.2%となっている。以上、各発表者共 35%前後の成績を示しており、抗アンドロゲン療法の限界を示しているといえよう。

1970年 Veterans Administration グループ⁷⁾ が、Stage C を対象に検討し placebo 投与で 5 年生存率 65%，除腫術のみ 60%，diethylstilbestrol 投与 50%，除腫術と diethylstilbestrol 投与で 40%の成績を示し、進行症例においてのみ diethylstilbestrol 投与が有意の延命効果をもたらすに過ぎなかったと estrogen 療法の効果を疑問視すると共に、脂質代謝をみだし、心血管系障害をきたす副作用について延命効果にマイナスの作用をするのではないかと警告している。

放射線療法として Co⁶⁰, linear accelerators により前立腺部への集中照射が可能となり、Bagshaw⁸⁾ は Stage B, C の患者に linear accelerators にて加療し 5 年生存率 58%，10 年生存率 40%との良好なる成績を報告している。また Ray ら⁹⁾ は Stage B 160 例で 10 年生存率 48%，Stage C 150 例で 10 年生存率 30%とし、両者合わせて 310 例で 5 年生存率 60%，10 年生存率 39%であったと報告し、超高压

放射線療法が進行性前立腺癌に対する強力なる治療法となる事が期待される所である。

化学療法は、文献上検討された症例も少なく、又その著明な効果を得たとの報告も見出せない。Persky ら¹⁰⁾ は 8 例の Stage D 症例に Mithramycin を投与し全例に疼痛の寛解、活力の増強、食欲増進を認めている。Murph¹¹⁾ は、5 FU, Endoxan, 従来の内分泌療法の 2 者の効果の比較を Stage D の患者 34 例で実施し、12 週間以上の観察で、他覚的改善度は、5 FU 11%, Endoxan 21%, 内分泌療法 0%とし、自覚的改善度は 5 FU 56%, Endoxan 57%, 内分泌療法 27%であったと報告している。

in vitro での前立腺癌に対する各種抗癌剤の効果判定が検討されているが、臨床応用までの結論に達していない¹²⁾。

自験例で特に興味深い症例は、精索転移を有する症例と、acid-P-ase が高値を示した症例である。北川¹³⁾ は、1959年から 1973年までの 15年間の日本病理剖検輯報より集計した前立腺癌 677 例の転移について報告しているが、精索転移は 2 例にすぎず稀なものと考えている。Acid-P-ase の異常高値として藤村¹⁴⁾ は、40 BL 単位 (正常: 0~1.0 BL 単位) と上昇した腸間膜リンパ腺転移を有する症例を報告し、除腫術にて 4 BL まで下降したとしている。橋本¹⁵⁾ は、total acid-P-ase 136 KAU と上昇した骨転移を有する症例を報告しているが、除腫術と estrogen 療法で 1.4 KAU まで下降している。又 Sullivan¹⁶⁾ は骨転移を有し total acid-P-ase 6,020 KAU と高値を示した症例を報告し、除腫術とホルモン療法により 10日後に 2.4 KAU と著明な低下を認めたとしている。自験例では症例 1 で骨転移を有し、最高 total acid-P-ase 320 KAU, prostatic acid-P-ase 310 KAU と高値を認め化学療法と放射線療法の合併療法で各値は 23.1 KAU, 16.1 KAU まで下降した。症例 2 も骨転移を有し、最高 total acid-P-ase 529 KAU, prostatic acid-P-ase 518 KAU と異常高値を示した。この値は死亡直前の値であった。

最近著者らは、渡辺¹⁷⁾ によって開発された

経直腸的超音波断層法を使って、前立腺癌の診断と経過観察の一助としている。渡辺は本法により得られたエコー像により前立腺癌、前立腺肥大症、前立腺炎の3者を鑑別し80%の診断率であったとしている。Fig. 5に前立腺癌症例を、Fig. 6に前立腺肥大症を示している。中

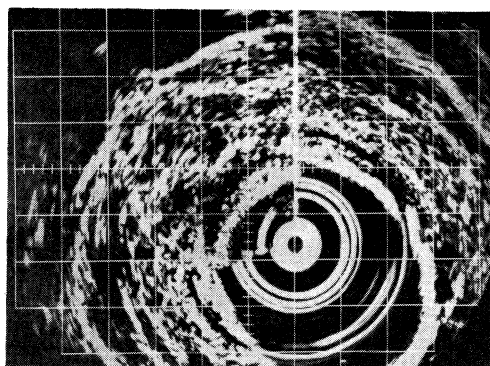


Fig. 5. Transrectal ultrasonotomogram of prostatic cancer

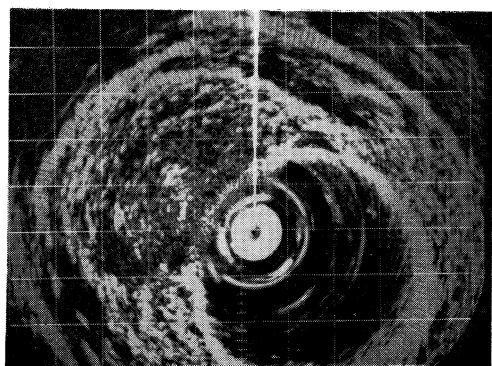


Fig. 6. Transrectal ultrasonotomogram of prostatic hypertrophy

央の円が直腸で、向って左上方の半円ないし釣鐘型の像が前立腺である。前立腺癌のエコー像の特徴は、断面の大きさは拡大する事が多く、断面の形状は不整で、断面は非対称であり、断面での前後径/左右径比は0.20~0.73で釣鐘型を示す事が多く、被膜エコー像は非連続で、内部エコー像は乱れが強いと言われている。又、同時に精囊エコー像が得られ浸潤の有無が診断可能である。肛門より5mm間隔のエコー像を得、各レベルでの前立腺エコー像からプランメータで面積を求め、積分する事で前立腺重量も計算出来、形状が立体的に構築し得、経過観

察においても定量的になしうる利点を有している。同一症例の治療前をFig. 7に、治療後を、Fig. 8に前立腺のエコー像で示した。治療と

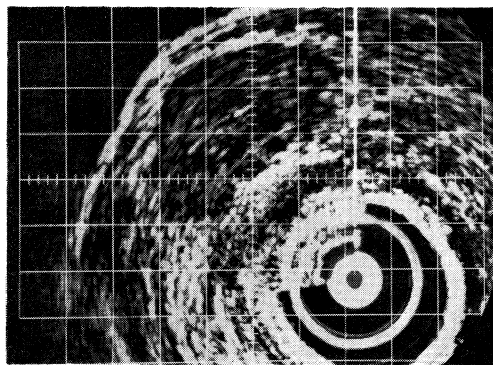


Fig. 7. Pretreatment

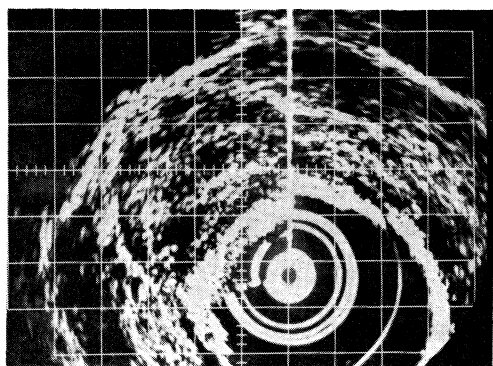


Fig. 8. Posttreatment

して除腺術とestrogen療法(Honvan 500mg, 14日間投与)がなされている。治療前のエコー像は内部エコーが減少し、前立腺全体が暗い感じである。治療後の前立腺エコー像は縮小を認め、治療効果が明らかである。今後症例を重ねて検討してゆくつもりである。

結 語

昭和49年8月より昭和52年11月までに経験した前立腺癌15症例について統計的観察を報告した。

(稿を終えるにあたり、御校閲を賜った大森弘之教授に厚く感謝の意を表します。本論文の要旨は、第23回日本泌尿器科学会山口地方会にて口演した。)

文 献

- 1) Huggins, C. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research*, 1: 293—297, 1941.
- 2) 八木拓朗, 尾本徹男, 百瀬俊郎: 前立腺癌の予後規制因子に関する検討. *西日泌尿*. 37: 562—567, 1975.
- 3) 落合京一郎: 第6回日本癌治療学会(竹内弘幸: 進行性前立腺癌の抗男性ホルモン療法とその延命効果. 癌の臨床, 19: 456—463, 1973より引図)
- 4) 市川篤二: 前立腺癌の統計的観察. *日泌*. 50: 633—640, 1959.
- 5) Nesbit, R. M. and Baum, W. C.: Endocrine control of prostatic carcinoma, clinical and statistical survey of 1,818 cases. *J. A. M. A.* 143: 1317, 1950.
- 6) 加藤篤二, 岡田謙一郎: 前立腺癌の臨床統計. *日本臨床*, 32: 2309—2314, 1974.
- 7) V. A. H. Group: Estrogen treatment for cancer of the prostate. Early result with 3 doses of the diethylstilbestrol and placebos. *Cancer*, 26: 257—261, 1970.
- 8) Bagshaw, M. A., Kaplar, H. S. and Sagerman, M. A.: Linear accelerators supervoltage radiotherapy VII. carcinoma of the prostate. *Radiol.* 85: 121—129, 1965.
- 9) Ray, G. R., Cassady, J. R. and Bagshaw, M. A.: Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. *Radiol.*, 106: 407—418, 1973.
- 10) Persky, L., Guerrier, K., Rabin, R. and Alberr, D. J.: Mithramycin and metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 104: 884—887, 1970.
- 11) Murphy, G. P.: Cancer of the prostate. *Cancer*, 32: 1089—1091, 1973.
- 12) Sandberg, A. A., Kirdan, R. Y., Yamanaka, H., Varkarakis, M. J. and Murphy, G. P.: Potential test systems for drugs against prostatic cancer. *Cancer Chemotherapy Res.*, 59: 175—184, 1975.
- 13) 北川清隆, 萩中隆博: 特異な転移を示した前立腺癌長期生存例(付本邦剖検例集計) *泌尿紀要*, 22: 121—129, 1976.
- 14) 藤村宣夫, 中島幹夫: 血清酸ホスファターゼが異常高値を示した前立腺癌の1例. *西日泌尿*. 34: 425—428, 1972.
- 15) 橋本博之, 飯星元博, 川野四郎: 血清フォスファターゼの異常高値を来たした前立腺癌の1例. *西日泌尿*. 34: 642—644, 1972.
- 16) Sullivan, H. and Murthy, N. R.: A case report of a high serum acid phosphatase level in metastatic prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.*, 106: 404—406, 1971.
- 17) 渡辺 洸: 経直腸の超音波断層法の開発と応用. *日泌*. 65: 613—631, 1974.