

# 前立腺癌の化学療法と放射線治療

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

岡 田 謙 一 郎

## CHEMOTHERAPY AND RADIATION THERAPY OF CARCINOMA OF THE PROSTATE

Kenichiro OKADA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

*(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)*

The interest of many urologists in chemotherapy of carcinoma of the prostate has gradually arisen in the treatment of intractable cases to the anti-androgen therapy. The author have tried testing several anti-tumor agents using nude mice with tumors resulting from inoculation of cultured cells EB 33 which had been derived from human prostatic carcinoma tissue. The growth curve of the tumors in the tested group usually composed of 5 animals was compared to that of the control group. Three different kind of agents were tested. Twenty mg/kg/day of 5-fluorouracil (5-FU), 60 and 100 mg/kg/day of Futraful, a masked compound of 5-FU, and 10 mg/kg/day of cyclophosphamide (CP) were injected intraperitoneally for 14 consecutive days. Vincristine (VCR) was given at the dose of 0.45 mg/kg/day 7 times once per 3 days. CP showed the significant reduction of the tumor growth with minimal decrease of the body weight and VCR did the comparable effect with a little severer complication, but no significant changes were resulted in 5-FU or Futraful, although this compound had been reported as clinically effective. Three patients who had been refractory to the proceeding hormone therapy were treated with a combination of Futraful, CP and VCR, based upon the obtained experimental results. The clinical result was evaluated as 0-0, 0-A<sup>5</sup> and I-B<sup>3</sup>, respectively, according to Karnowsky's criteria. The improvement of the mode of administration will be a further subject.

The radiation therapy has greatly progressed in recent years. However, it has been documented that over 7,000 rad of irradiation would be necessary for a complete remission of the prostatic cancer, because of its low sensitivity to irradiation. In order to minimize the complications caused by such a high dose radiation, the author have continued to study experimentally and clinically in different two ways, i.e. a combination of 5-FU with radiation and intra-operative irradiation. After being proven synergic in the cell culture work and the nude mouse experiment, 6,000 rad was irradiated to 3 stage C patients with administration of Futraful. All but one have been well controlled. The complications were minimal. The other 4 stage B and C patients up to date have been irradiated 3,000 rad on the average through open perineal approach. The clinical result is to be satisfied, and the trial is being carried on.

### I. 前立腺癌の化学療法

前立腺癌に対する化学療法は貧困であり、例えば Carter & Wasserman<sup>1)</sup> (1975) は、広汎な文献的考

察を行なって、適切な方法で試験された薬剤のうち有効性が確められたものはないと結論しているが、たしかに化学療法の効きにくい、また対象が高齢であることもあって、薬剤の選択に困難な腫瘍である。しか

しこれまで泌尿器科医の関心が低かったことも事実で、上述の理由もあるが、おもな原因は抗男性ホルモン療法が依然大多数に施行され、且つそれなりの効果をあげているという事実であろう。ところがその副作用もさることながら、抗男性ホルモン療法に反応しない症例や、経過中に再燃する症例があることもわれわれはしばしば経験しており、ことに stage D のこのような症例に対しては、現状では化学療法のみが残された治療であるといえよう。欧米でも、近年ようやく本格的な臨床研究が開始されるなど、前立腺癌化学療法に対する機運が高まってき、少しずつではあるが有効な薬剤が明らかにされつつある<sup>2,3)</sup>。

このような現状の下で、私はかねてより前立腺癌の *in vitro* 細胞培養実験、およびヌードマウスへの移植実験を通じて、各種治療剤の効果判定を試みてきた。しかし両方の実験系にはそれぞれ長短あり、ことに直接に個々の癌組織を target とするヌードマウス実験は現状では不可能に近い。そこで両実験系を補い合せて、私はヒト前立腺癌由来の永久細胞株<sup>4)</sup> EB 33 をヌードマウスに接種して生じた腫瘍（以下 EB 33 腫瘍と略す）を対象として放射線や各種治療薬剤の効果を検討し、得られた結果をもとに臨床例に応用したのでそれらをまとめてみた。この実験系の是非についての考察は別の機会に譲り、また実験方法の詳細についてはすでに幾つかの機会に発表してきたので概略を述べるにとどめる。

ヌードマウス背部に EB 33 約  $10^6/0.1\text{ml}$  の細胞浮遊液を接種し、形成された腫瘍が増殖期に入り一定の大きさになったときに各群を5～6匹として薬剤の投与を開始する。隔日に腫瘍を計測して体積を求め、各群の平均値を対照群の腫瘍増殖曲線と比較して効果を検討した。また、副作用のチェック、薬剤間の濃度バランスを較べるため各群の体重の変動を調べた。

検討した種々の薬剤のうち、今回は代謝拮抗剤、アルキル化剤および分裂阻害剤としてそれぞれ代表的な 5-FU, cyclophosphamide (CP) および vincristine (VCR) 3 剤の単剤効果と、これらの組み合わせによる併用効果を検討した。このうち、5-FU については、臨床に応用する場合を考慮してより副作用の少ない masked compound である futraful を実験に用いた。Fig. 1 は、有効と認められた CP 10mg/kg 14日間投与の成績であるが、投与開始1週目から腫瘍は対照にくらべ有効に縮小し、ことに10日以降は顕著である ( $p < 0.05$ )。また体重の減少も軽度で、実験では有効と認められた。VCR は 0.45mg/kg、3日ごと7回注射により1週後に有意の縮小を示したが、副作用は CP

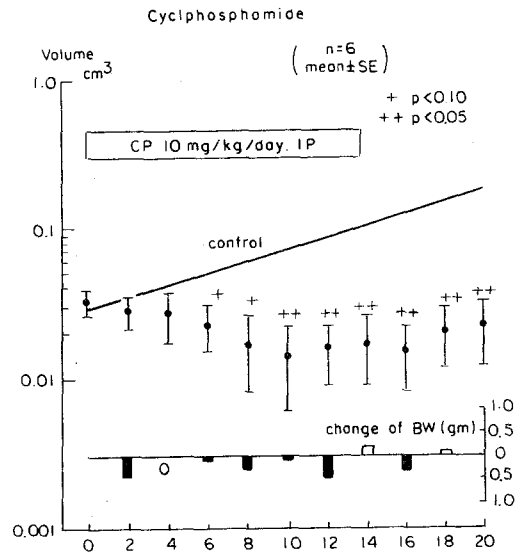


Fig. 1. cyclophosphamide 10mg/kg/day 14日間腹腔内連続投与。投与開始1週目から腫瘍は対照にくらべて有意に縮小する。

にくらべてやや大きく、また 5-FU, futraful はともに有意の差が認められなかった。これら3剤およびいずれかの組み合わせによる相乗効果は、CP と VCR の併用時のみに見られた。

これらの結果を参考にして Table 1 に示す投与処方により、ホルモン治療に再燃した stage D 3 症例に投与した。

Table 1. 3 者併用療法の概要

|                  |              |        |
|------------------|--------------|--------|
| Futraful         | 400～800 mg/日 | 連日     |
| Cyclophosphamide | 100mg/日      | 3～5日/週 |
| Vincristine      | 0.75～1mg/日   | 週1回    |

結果は Table 2 に示すとうり、かなりの効果を得られたものと信ずるが、効果が短期間で、副作用による投与中止後症状の急激な増悪をきたした症例（症例3）もあり、投与開始時期を失しないことが必要である。

投与方法の改善、新しい有効な薬剤の選択も今後の課題で、現在、基礎的、臨床的に研究中である。

## II. 前立腺癌の放射線治療

前立腺癌に対する放射線治療は、近年にわかに脚光を浴びるに至ったが、前立腺癌組織の放射感受性は低く、文献的には治療線量は 7,000 r. 以上とされてい

Table 2. 臨床例の一覧表  
前立腺癌化学療法 (3者併用)

| 症 例    | 投与期間       | 副作用 | 自覚症状 | 他 覚 所 見                                                   | 予 後                           | 効果判定<br>(カルノフ<br>スキー) |
|--------|------------|-----|------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 1. 76歳 | 11W<br>6 W | 0   | 疼痛軽減 | (一)                                                       | 14M後死亡                        | O-A <sup>5</sup>      |
| 2. 73歳 | (8 W)      | 3 + | (一)  | 下肢浮腫↓<br>ACP↓<br>骨シンチ Up-<br>tate↓                        | 3者併用終了<br>7 W後より悪<br>化 4 M後死亡 | I-B <sup>3</sup>      |
| 3. 60歳 | 3 W        | 4 + | (一)  | Virchow node<br>8.5×5.5cm<br>→5.5×5.0cm<br>ACP↓<br>[√2 W] | 開始後 4 W目<br>腎不全にて死<br>亡       | O-O                   |

- 1) カルノフスキー効果判定基準のアルファベット肩数字は寛解の得られた月数を示す。
- 2) 症例2は、6週間の3者併用の後、futrafal 800 mg/day 内服を2週間施行した。
- 3) 症例3の腎不全は、細小動脈硬化性萎縮腎に、癌の進展による腎後性障害が併発したためである。

る<sup>5)</sup>。このような大量線量照射による直腸・膀胱障害は、われわれの経験では報告されている以上に重篤なものであった。照射線量を節減するため、また癌組織により効果的に照射を行なうため、私はかねてより、1) 化学療法剤併用、2) 術中照射、の2点について、基礎的な研究を行なうとともに、臨床的な応用を試みてきたのでその結果を要約する。

化学療法との併用では、in vitro 細胞培養、およびヌードマウス大腿部皮下移植による EB 33 腫瘍を用いた実験で、5-FU (in vivo では futrafal) が放射線と協調的に作用することが明らかとなり、ことにヌ

ードマウス実験では、futrafal との併用により同線量のおよそ1.2倍の効果が得られることが分った。この結果をもとに、Table 3 に示すように、現在まで3例の Stage C 症例に対して 6,000 rad 照射と futrafal 内服によって、副作用なくしかも良好な成績を得ており、現在追試中である。

また、術中照射は、放射線科との協力のもとに、会陰式に病巣へ到達した後、4 cm あるいは 5 cm φ の全属筒を挿入して癌組織に密着させ、ベータトロンを照射している。ヌードマウス実験による放射線量反応曲線 (Fig. 2) から、治癒線量は 3,000 rad 以上と考

### Results of the clinical case treated with irradiation and Futrafal

| Case      | Combined therapy                                | Total dose of radiation & FT              | Clinical response                                                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. UH 74y | orchiectomy (O)<br>local inj. of<br>2.0 gm BUdR | 6000 rads<br>22.8 gm (po)<br>(400mg×57d.) | —marked shrinkage<br>—disappearance of cancer cells                                                                                |
| 2. AM 74y | none<br>(exacerbation<br>on hormone<br>therapy) | 6000 rads<br>72.8 gm (po)<br>(800mg×91d.) | —reduction in size<br>—markedly degenerated<br>cancer cells<br>—relief from catheter life<br>—improvement of r-hydro-<br>nephrosis |
| 3. YN 60y | O + estrogen                                    | 6000 rads<br>11.2 gm (po)<br>(800mg×14d.) | —remained degenerated<br>cancer cells                                                                                              |

Table 3. futrafal 併用による <sup>60</sup>Co 6,000 rad 照射の効果

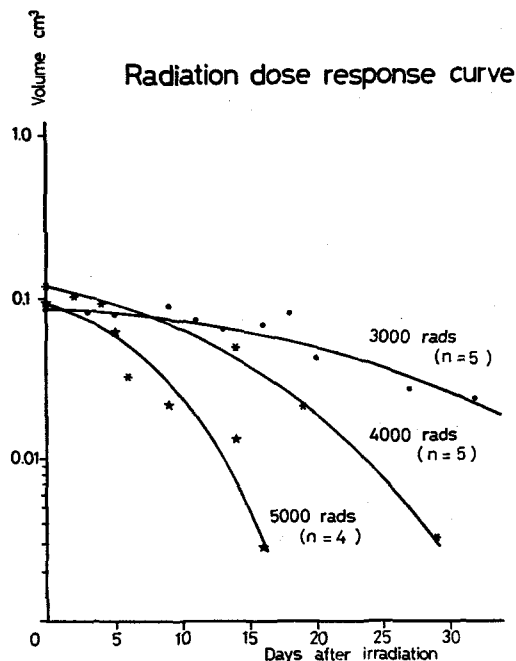


Fig. 2. ノードマウス大腿部 EB 33 腫瘍の各線量ベータロン1回照射後の変化

えられ、現在は 3,500 rad を照射している。現在までに 4 例（うち初期の 2 例は 2,600~3,000 rad 照射）にこのような治療を行ない追跡中であるが、さらに追試の予定である。術後 1 カ月近い頻尿を訴えた者があ

る以外、副作用はほとんどない。

## 文 献

- 1) Carter, S. K. and Wasserman, T. H.: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer*, **36**: 729~747, 1975.
- 2) Scott, W. W. et al.: 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.
- 3) Chlebowski, R. T. et al.: Cyclophosphamide (NSC-26271) versus the combination of adriamycin (NSC-12317), 5-fluorouracil (NSC 19893), and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic cancer, A randomized trial. *Cancer*, **42**: 2546~2552, 1978.
- 4) Okada, K. and Schroeder, F. H.: Human prostatic carcinoma in cell culture: Preliminary report on the development and characterization of an epithelial cell line (EB 33). *Urol. Res.*, **2**: 111~121, 1974.
- 5) Culp, D. A.: Radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Prostatic disease*, pp. 235~241, Alan R. Liss, Inc., New York, 1976.

(1979年3月1日受付)