前立腺癌の放射線療法

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

秋元 晋 布施 秀樹 島崎 淳

放射線医学総合研究所 (所長: 寺島東洋三)

森 田 新 六 恒 元 博

RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CARCINOMA

Susumu Akimoto, Hideki Fuse and Jun Shimazaki

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

(Director: Prof J. Shimazaki)

Shinroku Morita and Hiroshi Tsunemoto

National Institute of Radiological Sciences

(Chief: T. Terashima)

During the period from 1976 to 1985, 28 cases with adenocarcinoma of the prostate localized in the pelvis (Stage A₂; 3, Stage B₁; 4, Stage B₂; 1, Stage C, Nx; 13, C, pN₀; 5, C, pN₁ (D₁) 2) underwent curative external radiotherapy. 21 patients were treated by 100~131 TDF of fast neutron combined with or without Lineac X-ray and 7 cases were treated by 6,000~7,000rad of Lineac X-ray. The radiation fields were prostate in 13, small pelvis and prostate in 13, and small pelvis in 2.

16 patients were well controlled by radiation therapy, but 12 patients relapsed and were followed by endocrine therapy. The types of relapse were local growth in 3, distant metastases in 7, both in 1 and unknown in 1. These relapses occurred in the cases of large prostate cancer, small radiation field in Nx patients or low radiation dose.

The three-year disease-free survival rates of Stage A₂, B, C were 100%, 53%, 52%, respectively, and the five-year overall survival rates were 100%, 100%, 59%, respectively. Since 64% of the patients who were added with endocrine therapy were controlled for more than 2 years, endocrine therapy seems to be effective in the case of failure after radiotherapy. Severe complication which needed surgical treatment was in 1 case of sacral decubitus.

It was concluded that external radiotherapy was a good modality for prostate cancer localized in the pelvis.

要旨: 千葉大学医学部泌尿器科において, 1976年から1985年までの間に, 放射線療法にて治療を開始した末治療前立腺癌のうち, 骨盤内に限局する病期 (Stage A₂ 3, Stage B 5, Stage C, Nx 13, Staging Operation 施行 C, pN₀ 5, D₁, pN₁, 2) のものの予後を検討した。速中性子線単独あるいはリニアック X 線との併用が21, リニアック X 線単独7であり, 照射線量は, 速中性子線では TDF 100~131, リニアック X 線では6,000~7,000radをおこなった。照射野は原発巣のみ13, 小骨盤と原発巣13, 小骨盤のみ2である。放射線療法で制癌中のものは16で, 再発し内分泌療法を追加したものは12であった。後者の再発様式は, 局所の制御不十分3, 遠隔転移+局所の制御不十分1, 遠隔転移のみ7, 転医により不明1である。制癌し得なかった原因は, 大きな原発巣, 照射野設定不良, 低線量に帰せられた。3年非再発率は, Stage A₂ 100%, Stage B 53%, Stage C 52%であり, 5年生存率は Stage A₂ 100%, Stage B 100%, Stage C 59%であった。内分泌療法追加により64%が有効であることより, 放射線療法後に再発した場合にも内分泌療法が有効であった。放射線障害で, 外科的処置が必要であったのは, 仙骨部褥瘡の1例のみであった。

以上より, 骨盤内に限局せる前立腺癌に対する放射線療法の有効性を確認した。

緒 言

欧米においては、Stage C 以下の前立腺癌に対する根治的治療法としての放射線療法は、有用性が認められ、約20年前より広く行なわれているが¹⁾、本邦においては、普及が遅れて実施されつつある²⁾。千葉大学においては、未治療前立腺癌に対し、速中性子線を用いた放射線療法が優れた制癌効果をみることを、すでに発表した³⁾。今回、放射線療法の第1適応である骨盤内限局癌に対する効果を、その後の症例を加えて検討した。

症例および治療方法

対象症例：1976年から1985年までに千葉大学医学部泌尿器科を受診した骨盤内に限局した未治療の前立腺癌28例（内訳は、Stage A₂ 3, Staging Operation 未施行の Stage B₁ 4, Stage B₂ 1, Stage C (C,Nx) 13, Staging Operation を施行し、pN₀のもの5 (C, pN₀), pN₁のもの2 (C,pN₁ (D₁)) の症例を対象とした。本論文では、C,Nx, C,pN₀および C,pN₁ (D₁) の3つを一括して Stage C とした。年齢は48歳から85歳までで、40歳台1例、50歳台1例、60歳台11例、70歳台13例、80歳台2例、平均70.0歳であった。病理組織分化度は Gleason score 分類⁴⁾、及び前立腺癌取扱い規約の組織学的分類法⁵⁾によった。なお、Stage C の予後を比較するために、歴史的対照として、1961年から1985年までの期間に初回治療として内分泌療法を行った46例を用いた。

治療方法：速中性子線は、放射線医学総合研究所の30MeV (d → Be) サイクロトロン装置を用い、一部の症例はリニアック X 線との混合照射を併用した。照射野が小骨盤の場合は、腸管の障害を少なくする目的で、リニアック X 線との混合照射を、照射野が原発巣のみのときには、速中性子線単独を原則とした。Staging Operation を実施した場合 pN₀および pN₁までを放射線療法の適応として、最初の3例は小骨盤及び原発巣、次の4例は原発巣のみの照射とした。放射線医学総合研究所のサイクロトロンが稼動していない期間に、放射線療法を開始した例に対し、リニアック X 線単独照射をした。照射方法は、速中性子線は前後2門、リニアック X 線単独は対向4門で行った。線量は、中性子線と X 線との算術加算では、線量を十分に表現できないため、time dose and fractionation (TDF) とした⁶⁾。TDF 115は、リニアック X 線、200rad×35回、7週間の線量に相当する。生存率、非再発率の算定は、Kaplan-Meier 法により、有意差の検定は、generalized Wilcoxon test によった。

結 果

A) 治療成績：対象症例28例の経過を表1に示した。観察期間は最短8カ月、最長114カ月、平均48カ月である。16（速中性子線21中11、リニアック X 線7中5）は、放射線治療のみで制癌されており、12（速中性子線21中10、リニアック X 線7中2）が再発し、内分泌療法（去勢、直後よりジエチルスチルベステロール2 磷酸250～500mg/日約1カ月投与後、ヘキサステロール30mg/日又はエチニールエステラジオール1.5 mg/日内服したもの10、去勢後酢酸クロルマジノン100 mg/日内服したもの1、転医により去勢+薬剤不明のもの1）を施行した。

再発様式は、局所の制御不十分3、遠隔転移+局所の制御不十分1、遠隔転移のみ7、転医により不明1である。局所の制御不十分例は、いずれも Stage C で、1例を除き前立腺の大半を占める大きな腫瘍であった。そのうち2例は速中性子線照射例であるが、TDF 100、101と低線量であった。遠隔転移例は、骨シンチにて骨転移が認められたもの4、頸部リンパ節転移1、酸性ホスファターゼ高値であるが、骨シンチにて骨集積像の認められないもの3であった。遠隔転移例の Stage 分布は B₁ 2例、C 6例であり、初期の Staging Operation 未施行にも拘らず照射野が前立腺部のみのものが3例あり、他の5例中3例は TDF 100、100、101と低線量であった。したがって制癌出来なかった原因として、大きな原発巣、照射野設定不良、または低線量に帰せられた。

内分泌療法追加12例で、追加直後の1例を除いた11例中、同療法で2年以上制癌されたものは7（64%）であった。他の4例は内分泌療法が無効であったが、いずれも Stage C であり、病理組織分化度にて Gleason score 8が3、Gleason score 3が1であった。この内分泌療法の反応性の悪かったものは内分泌療法において、高危険群と考えられるものであった⁷⁾。

表2は、Gleason score の Stage 別分布および前立腺癌取扱い規約の組織学的分類における分化度の Stage 別分布であるが、Stage が進むにつれ、前者の増点と後者の低分化傾向が認められた。これも、一般に認められていることである⁸⁾。表3は、Gleason score と追加療法の有無との関係であるが、内分泌療法追加のものは、Gleason score 2～4では、33%、5～7では43%、8～10では46%と Gleason score の増点にともない内分泌療法追加の比率が増加した。前立腺癌取扱い規約の組織学的分類における分化度との場合も、

表 1
放射線照射後再発をみない例

放射線照射後内分泌療法追加例

■ 内分泌療法追加開始からの期間

1) 前立腺癌取扱規約の組織学的分類法
2) TDF : time dose and fractionation

ほぼ同様の傾向をみた。

Stage Cにおいて、高分化型は低分化型よりも有意に良い治療成績を示した(図1)。放射線治療開始から再発までの期間を求め、非再発期間を算定した(図2)。Stage A₂ B, Cで再発したものは、おのおの0, 2, 10であり、3年非再発率は、Stage A₂ 100%, Stage B 53%, Stage C 52%であった。Stage Cにおいては

Gleason scoreの増点と前立腺癌取扱規約の組織学的分類における分化度の低分化傾向にともない、3年非再発率は低下した。すなわち、Gleason score 2~4が1例のみのため、Gleason score 2~7とGleason score 8~10に分けると、それぞれ54%, 48%であり、又、高分化型71%, 中分化型44%, 低分化型30%であった。

表 2

Gleason score と Stage

Gleason score	2~4	5~7	8~10	計
Stage A ₂	2	1		3
B		4	1	5
C (Dを含む)	1	9	10	20
計	3	14	11	28

前立腺癌取り扱い規約組織学的分類と Stage

分化度	高分化型	中分化型	低分化型	計
Stage A ₂	3			3
B	2	2	1	5
C (Dを含む)	7	8	5	20
計	12	10	6	28

表 3 Gleason score と追加療法の有無

Gleason score	2~4	5~7	8~10	計
放射線療法 単独	2	8 (2)	6 (1)	16 (3)
内分泌療法 追加群	1 (1)	6 (1)	5 (4)	12 (6)
計	3 (1)	14 (3)	11 (5)	28 (9)

() 死亡例

Stage A₂, B, C の実測 5 年生存率はそれぞれ 100%, 100%, 59% であった (図は示さず)。Stage C を放射線照射単独例 (A 群), 内分泌療法追加例 (B 群) に分け, 1961 年から 1985 年までの期間に初回治療として去勢およびジェチルスチルベステロール 2 磷酸 250~500 mg/日以降ヘキセストロール 30mg/日あるいはエチニールエストラジオール 1.5mg/日又は酢酸クロルマジノン 100mg/日を内服した 46 例 (C 群) と比較すると, 生存曲線が A 群は B, C 群と比し良い傾向をみたが, 統計的な有意差はなかった (図 3)。

B) 死因: 全 28 例のうち, 死亡は 9 例である。このうち癌死は 5 例 (56%) で, Stage A₂, B では癌死はなく, 全て Stage C であった。他病死は, 老衰 2 例, 肺炎 1 例, 脳卒中 1 例であった。

C) 放射線障害: 膀胱刺激症状, 皮膚糜爛などの早期放射線障害は, 治療の継続を妨げるものではなく, 晚期放射線障害は, 尿失禁 3 (2 は TUR 後の障害, 1 は原因不明), 仙骨部褥瘡 2, 陰茎屈曲 2, 血便 2, 尿道狭窄 1, 持続する下痢 1, 計 11 例に認められたが, 外科的処置が必要であったものは, 仙骨部褥瘡の 1 例のみであった。

図 1 放射線療法 Stage C 組織分化度別予後

図 2 非再発期間

Stage A₂ (n=3)
Stage B (n=5)
Stage C (n=20)

Stage A₂, Stage B, Stage C の間に有意差なし

図 3 Stage C の生存曲線

A 群 放射線照射単独 (n=10)
B 群 放射線照射その後の内分泌療法追加 (n=10)
C 群 内分泌療法 (n=46)

A 群, B 群, C 群の間に有意差なし

考 案

骨盤内限局前立腺癌の治療法として, 根治的前立腺全摘除術が行なわれているが, 同施行例においては 0~5% の術後死亡と 10~60% の尿失禁の合併症の危険

があり⁹⁾、合併症の多い高齢者の癌である本疾患に対する実施は、未だ問題が多く、本邦においては一般的な治療法に至っていない。一方、放射線療法は、手術療法にみる合併症がないうえに、制癌効果が強く、ほぼ手術療法と同じ生存率のため欧米では広く普及してきた¹⁰⁾。

局所の制御不十分なものについて自験例は14%であったが、これはCuppsらの報告¹¹⁾14%と同じである。Aristizabalら¹²⁾はStage Cの局所の再発率を3施設で比較しており、Stage Cでは、局所の再発はそれぞれ25%、13%、12%であったという。自験例の局所制御不十分例は、いずれもStage Cであり、同Stageの20%であった。照射方法の改善が必要なことである。高橋ら¹³⁾は、あらかじめエストロゲンなどにより原発巣を縮小してのち照射することを主張しており、これも一つの方法と考えられる。

非再発期間は、前立腺癌の制御についての放射線療法の有効性をそのまま反映するために重要である。Stage、Gradeと放射線療法後再発するまでの期間は良く相関するという報告もあるが、自験例でも同様の傾向をみた。

骨盤リンパ節転移は、Stage A₂の23%、Stage B₁の15~20%、Stage B₂の35%、Stage Cの50%にみられるとされ¹⁴⁾、当教室ではStage Cで71%の陽性率をみた¹⁵⁾。Stage Cにおいて、前立腺部のみの照射と全骨盤+前立腺照射を比較した場合、5年生存率、3年非再発率とも後者の成績がよかったという¹⁶⁾。自験例においても、Staging Operation未施行のStage Cで、照射野が前立腺部のみである初期例7例5例が再発しており、Staging Operation未施行にてリンパ節転移の有無が不明な場合には、骨盤部に照射野を広げる必要性は当然であろう。しかし、Smithら¹⁷⁾は、N(+)の骨盤内照射をした72%は5年以内に再発(局所、全身)をし、5年で再発のない生存例は、わずか17%であったとしており、N(+)の予後は不良である。N(+)に対して、照射野を傍大動脈リンパ節を含む領域まで拡大しても、生存にはほとんど影響をおよぼさないという¹⁸⁾。以上のことから、N(+)例には、放射線療法のみでは、根治できないといえる。しかし、本報告の2例はいずれもpN₁であり、観察期間は8カ月、18カ月と短い、再発をみていない。

放射線療法にて再発しても、その64%が内分泌療法にて2年以上制癌し得たので、一般に約80%の前立腺癌が内分泌療法に反応するとされている⁷⁾ことを考え

ると、放射線療法を先行させ、無効例に対しての内分泌療法の治療効果は期待出来るといえる。

放射線療法による5年生存率をStage Cのそれと比較すると、Harisiadisら¹⁹⁾58%、高橋ら¹³⁾59%、Aristizabalら¹²⁾60%、Bagshaw¹⁰⁾60%、Rosenら²⁰⁾61%と約60%が多く、自験例でも59%であった。しかしKurupら²¹⁾74%、Ploysongsangら¹⁶⁾81%と更に良好な成績も近年みられているので、照射方法の改善が必要なことである。多くの報告は、Staging Operation未施行例であり、約半数のN(+)が含まれているので、C、pN₀の放射線療法の治療成績は、更に向上すると考えられ、適応の選択が必要であろう。

放射線療法の治療成績は、内分泌療法の本邦報告例における5年生存率である高安ら²²⁾51%、竹内ら²³⁾45%、丸岡ら²⁴⁾50%と比較すると、幾分良好であり、これは照射による局所の制癌効果が、内分泌療法とくらべ、同程度以上に強力であることを示している。アメリカでは、ここ10年間でStage Cにおける放射線療法の割合が著増しており、根治的前立腺摘出術は減少している²⁵⁾。後者の良好な治療成績の報告²⁶⁾²⁷⁾もあるが、本邦においても、Stage C以下の前立腺癌における放射線療法は、今後一層一般的なものになるであろう。

速中性子線は、低酸素細胞に与える効果が強く、腫瘍細胞の致死障害からの回復を遅らせることが特徴である。Laramoreら²⁸⁾によれば、局所の制御や生存率について、速中性子線とリニアックX線との混合照射術は、リニアックX線単独照射例よりも良好な成績であったという。今回の報告ではリニアックX線のみの施行例は、観察期間が短かく、症例数も少ないため速中性子線施行例との治療成績の比較検討が出来なかった。しかし、両方法とも現時点では同様の制癌効果をみた。

速中性子線は、脂肪組織に、X線よりも14%多く吸収されるとされ、皮膚及び皮下組織の放射線損傷が懸念されたが、外科的処置を必要としたものは1例のみであった。

結 語

1976年から1985年までに、千葉大学医学部泌尿器科を受診した骨盤内限局の未治療前立腺癌28例に対して、速中性子線又はリニアックX線による放射線療法を施行し、以下の結論を得た。

1. 放射線療法で制癌16例、再発し内分泌療法を追加したもの12例であり、制癌し得なかった原因は、大きな原発巣、照射野設定不良、低線量に帰せられた。

2. Stage A₂, B₁, C の 3 年非再発率はそれぞれ 100%, 53%, 52%, 5 年生存率は 100%, 100%, 59% であった。

3. 内分泌療法を追加したものの 64% が有効であることより、放射線療法後に再発した場合でも内分泌療法は有効なことが示唆された。

4. 放射線障害で、外科的処置が必要であったのは仙骨部褥瘡の 1 例のみであった。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金による。

文 献

- 1) Bagshaw, M.A., Kaplan, H.S. and Sagerman, R. H.: Linear accelerator supervoltage radiotherapy. VII. Carcinoma of the prostate. Radiotherapy, 85, 121—129, 1965.
- 2) Tsuya, A., Kawai, T., Fukushima, S., Shida, K., Shimazaki, J., Matsumoto, K. and Seto, T.: Radiotherapy combined with hormone therapy for prostate cancer. Strahlentherapie, 148, 24—34, 1974.
- 3) 丸岡正幸, 安藤 研, 野積邦義, 伊藤晴夫, 島崎 淳, 松寄 理, 森田新六, 恒元 博: 前立腺癌の速中性子線療法. 日泌尿会誌, 74, 409—417, 1983.
- 4) Gleason, D.F. and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. in Urological Pathology: The Prostate, p. 171—197, Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
- 5) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌取り扱い規約, 第 1 版, 66—79, 1985.
- 6) Orton, C.G. and Ellis, F.: A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Brit. J. Radiol., 46, 529—537, 1973.
- 7) 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.
- 8) 島崎 淳, 布施秀樹, 座間秀一: 前立腺癌. 癌の臨床, 31, 1195—1201, 1985.
- 9) Nichols, R.T., Barry, J.M. and Hodges, C.V.: The morbidity of radical prostatectomy for multifocal stage I prostatic adenocarcinoma. J. Urol., 117, 83—84, 1977.
- 10) Bagshaw, M.A.: Potential for radiotherapy alone in prostatic cancer. Cancer, 55, 2079—2085, 1985.
- 11) Cupps, R.E., Utz, D.C., Fleming, T.R., Carson, C. C., Zincke, H. and Myers, R.P.: Definitive radiation therapy for prostatic carcinoma: Mayo Clinic Experience. J. Urol., 124, 855—859, 1980.
- 12) Aristizabal, S.A., Steinbronn, D. and Heusinkveid, R.S.: External beam radiotherapy in cancer of the prostate. Radiother. Oncol., 1, 309—315, 1984.
- 13) 高橋 卓, 河合恒雄, 鷲塚 誠, 楠山弘之: 前立腺癌 Stage C におけるエストロゲン先行・放射線治療の試み. 臨泌, 40, 225—229, 1986.
- 14) Donohue, R.E., Fauver, H.E., Whitesel, J.A., Augspurger, R.R. and Pfister, R.R.: Prostatic carcinoma. Influence of tumor grade on results of pelvic lymphadenectomy. Urology, 17, 435—440, 1981.
- 15) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, 島崎 淳, 松寄理, 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.
- 16) Ploysongsang, S., Scott, R.M., Aron, B.S., Ho, P.Y., Shehata, W.M., Morand, T.M. and Jazy, F.K.: Comparison of whole pelvis versus small-field radiation therapy for carcinoma of prostate. Urology, 27, 10—16, 1986.
- 17) Smith, J.A., Haynes, T.H. and Middleton, R.G.: Impact of external irradiation on local symptoms and survival free of disease in patients with pelvic lymph node metastasis from adenocarcinoma of the prostate. J. Urol., 131, 705—707, 1984.
- 18) Sause, W.T., Richards, R.S. and Plenk, H.P.: Prostatic carcinoma: 5-year follow up of patients with surgically staged disease undergoing extended field radiation. J. Urol., 135, 517—519, 1986.
- 19) Harisiadis, L., Veenema, R.J., Senyszyn, J.J., Puchner, P.J., Tretter, P., Romas, N.A., Chang, C.H., Lattimer, J.K. and Tannenbaum, M.: Carcinoma of the prostate: Treatment with external radiotherapy. Cancer, 41, 2131—2142, 1978.
- 20) Rosen, E.M., Cassady, J.R., Connolly, J. and Chaffey, J.T.: Radiotherapy for localized prostatic carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 10, 2201—2210, 1984.
- 21) Kurup, P., Kramer, T.S., Lee, M.S. and Phillips, R.: External beam irradiation of prostate cancer. Cancer, 53, 37—43, 1984.
- 22) 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.
- 23) 竹内弘幸, 山内昭正: 前立腺癌の hormone 療法における継続的 estrogen 投与の意義に関する臨床的研究. 日泌尿会誌, 69, 1552—1561, 1978.
- 24) 丸岡正幸, 安藤 研, 野積邦義, 安田耕作, 伊藤晴

- 夫, 島崎 淳, 松峯 理, 村上信乃: 前立腺癌の内
分泌療法. 日泌尿会誌, 73, 432—437, 1982.
- 25) Schmidt, J.D., Mettlin, C.J., Natarajan, N.,
Peace, B.B., Beart, R.W. Jr., Winchester, D.P.
and Murphy, G.P.: Trends in patterns of care
for prostatic cancer, 1974—1983: Results of
surveys by the American College of Surgeons. J.
Urol., 136, 416—421, 1986.
- 26) 千葉隆一, 石井延久, 常盤峻士, 目時利林也: 前立
腺癌に対する経恥骨式前立腺全摘出術症例の術後
成績とその予後. 日泌尿会誌, 72, 407—415, 1981.
- 27) Schroeder, F.H. and Belt, E.: Carcinoma of
the prostate: A study of 213 patients with stage
C tumors treated by total perineal pros-
tatectomy. J. Urol., 114, 257—260, 1975.
- 28) Laramore, G.E., Krall, J.M., Thomas, F.J.,
Griffin, T.W., Maor, M.H. and Hendrickson, F.
R.: Fast neutron radiotherapy for locally
advanced prostate cancer: Results of an RTOG
randomized study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol.
Phys., 11, 1621—1627, 1985.

(1987年2月16日受理)