前立腺癌の経尿道的腔内照射療法

秋田大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 土田正義教授)

木暮 輝明 原田 忠 西沢 理 宮形 滋
高 大輔 下田 次郎 吉田 公基 佐藤 良延
塚田 大星 土田 正義

同 放射線科学教室 (主任: 加藤敏郎教授)

小 林 満 加 藤 敏 郎

同 第1病理学教室 (主任: 綿貫 勤教授)

齊 藤 謙

TRANSURETHRAL INTRACAVITARY IRRADIATION FOR CARCINOMA OF THE PROSTATE

Teruaki Kigure, Tadashi Harada, Osamu Nishizawa, Shigeru Miyagata, Daisuke Koh,
Jiro Shimoda, Kouki Yoshida, Yoshinobu Satoh,
Taisei Tsukada and Seigi Tsuchida

Department of Urology, Akita University School of Medicine
(Director: Prof. S. Tsuchida)

Mitsuru Kobayashi and Toshio Kato
Department of Radiology, Akita University School of Medicine
(Director: Prof. T. Kato)

Ken Saito
First Department of Pathology, Akita University School of Medicine
(Director: Prof. T. Watanuki)

This paper describes a new technique and preliminary clinical results of remote after-loading transurethral irradiation for cancer of the prostate. As of January 1986, twelve patients with adenocarcinoma of the prostate have been treated by our radiotherapy technique. Clinically, 3 patients were in stage B2, 3 in stage C, 3 in stage D1 and 3 in stage D2. These patients have been followed up for 13 to 33 months with a median follow-up period of 20.6 months. The dose of transurethral irradiation was 9~10 Gy. to the prostatic capsule and about 2 Gy. to the rectum in one procedure. We repeated this radiotherapy 3 to 4 times within an about 1-month period. Three patients in stage D1 and one patient in stage C received an additional external beam radiation (40 Gy.) to the entire pelvis. A needle biopsy was also performed every 4~6 months after irradiation.

Local tumor response proved rapid and satisfactory as verified by a rectal examination and ultrasonography. The biopsies revealed a 70% negative rate within one year. The most common side effect was transient frequency observed in 7 patients. Severe complications such as incontinence, urethral stricture, or proctitis were not evident. This study suggests that intracavitary irradiation of cancer of the prostate is effective and safe. This method may have wider application.

Key words: prostatic cancer, remote after-loading, transurethral radiotherapy

要旨: 前立腺癌に対して遠隔操作による経尿道的コバルト照射を施行し, その局所効果, 副作用などについて検討した。対象症例は12例で, うち8例は再燃例, 4例は初回治療例であった。前立腺癌取扱い規約による病期分類は Stage B2, 3例, stage C, 3例, stage D1, 3例, stage D2, 3例であり, 観察期間は13カ月から33カ月 (平均20.6カ月) であった。経尿道的照射療法による前立腺被膜部の総照射

線量は、平均41.2Gyであった。また、Stage D1の3例およびStage Cの1例には骨盤内に外照射40Gyを追加した。照射後の前立腺触診、超音波検査では、前立腺の縮小効果が認められた。また、経時的生検から本法の制癌効果が病理組織学的にも確認された。副作用としては一過性の頻尿が7例に認められたが、重篤な合併症は認められなかった。

キーワード：前立腺癌，遠隔操作式，経尿道的照射療法

緒 言

前立腺癌に対する放射線療法は、現在、手術療法と並び根治性という点からも主要な位置を占めている。しかし、放射線治療による合併症、特に隣接臓器である膀胱、直腸障害の発現を極力抑えることが重要な課題といえる。著者ら¹⁾は、この点を考慮し前立腺癌に対する新しい放射線療法のひとつとして、遠隔操作による経尿道的腔内コバルト照射療法を導入し、その治療手技や特徴について既に報告した。今回は、本法の治療効果を前立腺触診、超音波検査に加え、生検による経時的病理組織所見などを踏まえ検討したので報告する。

対象および方法

対象：1986年1月より当科において経尿道的照射療法を行った前立腺癌12症例を対象とした。患者の内訳はTable 1に示した。年齢は54歳から78歳、平均71.4歳であった。前立腺癌取扱い規約(日本泌尿器科学会、日本病理学会編)による分類ではStage B2(3例)、C(3例)、D1(3例)、D2(3例)であった。組織学的には全例が腺癌であり、低分化型7例、中分化型と低分化型の混合4例、中分化型1例であった。また、今回が初回治療例であったものは4例、再燃による治

療例が8例であり、前治療としては除手術を始めとした内分泌療法が主体となっていた。

治療方法：線源であるコバルト60の誘導には、遠隔操作式後充填装置、島津製 Ralstron 20-Bを用いた。また、経尿道的腔内照射用アプリケーションは、バルン容量100ccの3腔バルンカテーテル内に挿入した先端の閉じた太さ4mm、長さ40cmのステンレス製誘導管から成るユニット(Fig. 1)を用いた。

照射時のシェーマをFig. 2に示す。本法は尿道粘膜麻酔あるいは硬膜外麻酔下に患者を砕石位に固定して行った。まず、先のユニットを経尿道的に膀胱まで挿入し、100ccの空気でもバルンを拡張させ膀胱内に固定する。ステンレス製誘導管の他端より擬似線源を前立腺部尿道の目標部位まで進め、正面像、側面像のX線撮影を行っておき線量分布図の作製に利用する。次に擬似線源を抜き誘導管を後充填装置に連結した後、支持器で固定して照射準備を完了する。患者を治療室に残し、スタッフは放射線より遮蔽された観察室に移動し、この時点でコバルト60線源を遠隔操作によって前立腺部尿道まで誘導して照射を開始する。その際、線源の固定位置や照射時間は、予め超音波検査で得られた前立腺の大きさや浸潤程度を参考にして設定した。

Table 1 Patient characteristics

Case	Age	Histology	Grade	Stage	Chief complaint	Previous treatment
1	78	AC	Por	D2	Dysuria	Cast. Chemo.
2	66	AC	Por	B2	Hematuria	Cast. Hor. TUR-P
3	77	AC	Mod/Por	B2	Dysuria	Cast. TUR-P
4	73	AC	Por	C	Dysuria	(-)
5	78	AC	Por	D1	Dysuria	(-)
6	72	AC	Por	D2	Dysuria	Cast. Hor. Chemo.
7	69	AC	Por	C	Dysuria	Cast. Hor.
8	54	AC	Mod	D1	Dysuria	(-)
9	74	AC	Por	D2	Dysuria	Cast. Hor. TUR-P
10	77	AC	Mod/Por	D1	Dysuria	Cast. Hor.
11	65	AC	Mod/Por	B2	Dysuria	Cast. Hor.
12	74	AC	Mod/Por	C	Dysuria	(-)

AC : adenocarcinoma, Por : poorly differentiated, Mod : moderately differentiated, Cast : castration, Chemo : chemotherapy, Hor : hormone therapy, TUR-P : transurethral resection of the prostate

尚, 照射中は, 患者の状態や線源の位置をモニターで随時観察した. 本法の照射線量率は線源から離れるにしたがい指数関数的に減少する性質があり, 今回の照射線量としては, 線源から最も離れた前立腺被膜部の線量で表示した. 直腸被曝線量は, 直腸造影を行い線量分布曲線に組み合わせて求めたが, 一部の症例では直腸内に5点線量モニタ(島津製 ICD-5)を留置して測定した.

照射は週1回, 前立腺被膜部線量10Gy程度を目安とし, 合計3ないし4回施行した. また, 骨盤内リン

パ節郭清術の結果, Stage D₁と判明した3例と Stage Cの1例には骨盤内に外照射を併用した. その際, 外照射の総線量は40Gyとしたが, 前立腺部は20Gy照射終了後から遮弊した.

治療効果の判定には, 前立腺触診, 超音波検査, 腫瘍マーカー(PAあるいはPAP)測定に加え, 経会陰式前立腺針生検を4ないし6カ月毎に施行した. 生検に際しては, 疑わしい部位があればそこを中心に行い, 原則として最低4箇所以上から組織標本を採取した. 組織学的効果の判定は, 前立腺癌取り扱い規約(日本泌尿器科学会, 日本病理学会編)に準じて行った. また, 治療後の自覚症状改善の有無, 副作用発現状況についても検討した.

結 果

本法を施行した12症例の結果を Table 2 に示す. 治療期間中に副作用などにより照射を中断した症例はなく, 全例で予定線量を安全に照射できた. 本法の線量分布図を Fig. 3 に示す. 前立腺被膜部線量は26Gy から48Gy, 平均41.2Gyであった. また, 1回の腔内照射において線源に最も近い直腸粘膜の被曝線量は, 線量分布曲線で平均2.2Gyであったのに対し, 5点線量モニタによる実測値は平均2.0Gyであった. 観察期間は13月から33カ月, 平均20.6カ月であった. 死亡例は3例で, 照射前に既に骨転移が認められた癌死2例と, 他病死1例であった.

自覚的には, 照射前に認められた排尿困難(11例)と血尿(1例)は照射後全例で改善した. しかし, 総照射線量の少なかった1例(Case No. 2)では, 約1

Fig. 1 Photograph of a loading tube with a balloon catheter used for transurethral intracavitary irradiation.

Fig. 2 Schema of transurethral intracavitary irradiation for prostatic cancer.

Table 2 Treatment and Results

Case	Transurethral irradiation		Combined therapy	Examination			Status (Mos.)
	Treatment	Capsule Dose (Gy)		P. size	Biopsy	PA (before/after)	
1	(3.7 Ci, 240 sec) × 3	36	(-)	Dec	Ef2	Nor/Nor	Alive (33)
2	(3.7 Ci, 240 sec) × 2	26	(-)	Dec	Ef2	Nor/Nor	Alive (32)
3	(3.7 Ci, 240 sec) × 4	48	(-)	Dec	Ef2	Nor/Nor	Dead (28)
4	(3.7 Ci, 240 sec) × 4	48	(-)	Dec	Ef2	Nor/Nor	Alive (28)
5	(3.6 Ci, 240 sec) × 3	30	Ext irradi*.	Dec	Ef2	Ab/Nor	Alive (19)
6	(3.8 Ci, 240 sec) × 3	37	Chemo.	Dec	Unc	Ab/Ab	Dead (18)
7	(3.6 Ci, 240 sec) × 3	30	Ext irradi*.	Dec	Ef2	Ab/Nor	Alive (18)
8	(3.6 Ci, 240 sec) × 3	30	Ext irradi*.	Dec	Ef2	Nor/Nor	Alive (16)
9	(3.8 Ci, 240 sec) × 3	39	Chemo.	Dec	Ef0	Ab/Ab	Dead (14)
10	(3.6 Ci, 240 sec) × 3	30	Ext irradi*.	Dec	Unc	Ab/Nor	Alive (14)
11	(3.6 Ci, 240 sec) × 3	30	(-)	Dec	Ef1	Ab/Nor	Alive (14)
12	(3.6 Ci, 240 sec) × 3	30	(-)	Dec	Ef1	Nor/Nor	Alive (13)

P. size : prostatic size Dec : decrease Nor : normal Ab : abnormal Ext irradi* : external irradiation (40 Gy)

Chemo : chemotherapy

Fig. 3 Isodose distribution obtained by computer analysis (lateral view).

年後に再び排尿困難が出現し、TUR-Pを施行した。前立腺触診上は照射後3カ月頃より改善が認められ、6カ月以内には全例で前立腺は縮小したが、このことは超音波検査上の改善 (Fig. 4) と時期的にはほぼ一致していた。

腫瘍マーカーの検索では、照射前に異常値を示していた6例についてみると、Stage D2の2例では照射後に一時正常化あるいは下降したが、やがて再び高値となった。Stage D2以外の4例では、照射後には正常値に復した。また、照射前に正常値を示していた6例はすべて照射後も正常値を維持していた。

前立腺生検により組織学的に照射効果を判定し得た10例についてみると、Ef2, 7例, Ef1, 2例, Ef0, 1例であった。ここで代表的生検組織像を呈示する。

Case No. 3, K.I. 77歳。本症例の照射前の前立腺針生検像を Fig. 5 に示す。病理組織学的には中分化型腺癌 (Fig. 5a) と低分化型腺癌 (Fig. 5b) の混合型と診断された。照射8カ月後の生検像では、上皮の空胞化を伴う腺管がみられる。これは既存の腺管に放射線照射の影響が加わったものとみられる。間質には浮腫、リンパ球浸潤、線維芽細胞の増殖がみられる。明かな癌細胞は認められず、Ef2と判定された (Fig. 6)。また、照射15カ月後の生検標本でも同様の所見であった。

Case No. 5, S.K., 78歳。照射前の針生検像では低分化型腺癌と診断された (Fig. 7)。照射3カ月後の生検像では、腺上皮の核に軽度の大小不同、腺管の一部

Fig. 4 Ultrasonograms of the prostate. Upper; before treatment, Lower; three months after completion of transurethral radiotherapy.

に移行上皮化生、間質にリンパ球、好酸球の浸潤がみられた。しかし、明かな癌細胞は認められず Ef2と判定された (Fig. 8)。照射6カ月後のTURによる標本では、大部分が平滑筋を主とする間質成分で、ごく一部に萎縮した腺管を認めたが、癌細胞は認められなかった。

副作用としては、一過性の頻尿が7例、尿道痛が1例に認められたが、下痢、血便などを含め消化管障害や尿道狭窄あるいは放射線膀胱炎といった合併症は認められなかった。

考 察

前立腺癌に対する放射線療法は、欧米を中心に盛んに行われている。その治療成績は、5年生存率でみると Stage B では Bagshaw ら²⁾, 70%, Pilepich ら³⁾, 80%を始め80%前後の報告が多く、Stage C では Gibbons ら⁴⁾, 59%, Pilepich ら³⁾, 56%, Aristizabal ら⁵⁾, 60%と約60%となっている。また、最近では Stage C に対する5年生存率70~80%という良好な成績も報告

Fig. 5 Histological findings of the prostate before treatment. ($\times 64$)
a; moderately differentiated adenocarcinoma, b; poorly differentiated adenocarcinoma

Fig. 6 Histological findings of the prostate 8 months after transurethral radiotherapy. ($\times 64$)

Fig. 7 Histological findings of the prostate before treatment. Poorly differentiated adenocarcinoma. ($\times 64$)

されており⁶⁾⁷⁾, 放射線療法の制癌効果が裏付けられている。

一方、前立腺癌は放射線感受性が低いため、従来より行われてきた外照射法では十分な制癌効果を得るには、比較的大線量が必要である。施設により多少の違いはあるが、総線量としては、60~70Gy/6~7週が必要と考えられている⁵⁾⁸⁾。そこで問題となってくるのは、大線量照射による皮膚障害や、隣接臓器である膀

胱、直腸障害の発生である。これら放射線照射による合併症の出現を抑え、かつ根治性を高めるため、最近では、4門照射、振子照射、回転照射などが試みられてきている。私たち⁹⁾も、上述の問題を極力抑える目的で、外照射とは趣を異にする高線量率腔内照射を経尿道的に施行する方法を導入した。本法は、組織内照射法に近い方法といえるが、使用する線源の放射活性が大きく治療時間が短縮できる点、手術操作を必要とせ

Fig. 8 Histological findings of the prostate 3 months after transurethral radiotherapy. ($\times 64$)

ず簡単に施行できる点などで異なっている。さらに、本法は遠隔操作による照射のため、スタッフに被曝の恐れがないことや、総量分布の把握が容易なことなどの特徴を有している。

今回の臨床効果についてみると、自覚的には照射量の少なかった1例に排尿困難が再燃したものの、Stage D2も含め排尿障害は改善しており、高線量率腔内照射法の局所効果が確認された。また、放射線照射後の前立腺局所所見の改善は、約8割の症例に認められたとする報告⁹⁾¹⁰⁾が多いが、私たちの成績も充分これらに匹敵した。経時的な前立腺生検による検討では、腺管の萎縮像や腺上皮の変性像、間質成分の相対的増加および癌細胞の陰性化などが認められ、組織学的にも本法の有用性が示唆された。しかし、慎重に採取部位を選択したとはいえ、生検標本ではサンプリングエラーに基づく偽陰性の頻度が無視できないとの指摘もある¹¹⁾¹²⁾。この点も考慮し今後も前立腺触診、超音波検査、腫瘍マーカーの検索などを含め総合的に判定していく必要があろう。

今回、副作用として認められたのは一過性の頻尿が主なものであった。これは、放射線照射による直接的影響、および治療に際して留置したアプリータによる尿道刺激が原因と思われた。しかし、出血性膀胱炎や著しい膀胱刺激症状を呈した症例がなかったことから、照射時に膀胱内のバルンを100ccほど拡張させることにより膀胱への余分な被曝は充分抑えられると考えられた。また、下痢、血便、出血など直腸肛門炎症状も認められなかった。このことは、線量分布図あるいは線量モニタによる実測値が示すごとく直腸被曝量が少なく済むという本法の利点の一つを現してい

た。

症例数、観察期間は充分ではないが、これまでの局所制癌効果、副作用発現状況などから考え、本法は前立腺癌に対する有用な放射線療法のひとつと思われた。今後は、有効な分割照射方法、あるいは他の治療法との併用効果などについても検討していきたい。

結 語

前立腺癌に対して、遠隔操作による経尿道的腔内コバルト照射療法を導入し、その治療効果を前立腺触診、超音波検査、生検による経時的病理組織所見などから検討した。その結果、本法の局所制癌効果が示唆された。また、隣接臓器である膀胱、直腸への被曝線量が少ないため、副作用発現防止の点からも本法は有用な放射線療法のひとつと思われた。

稿を終えるにあたり、多大な御協力を頂いた放射線治療室、加賀谷晨作氏、小松 斉氏に深く感謝致します。

尚、本論文の要旨は第27回日本癌治療学会総会(名古屋)で発表した。

文 献

- 1) 木暮輝明, 原田 忠, 餌取和美, 西沢 理, 宮形滋, 熊崎 匠, 高 大輔, 下田次郎, 本郷隆二, 土田正義, 加藤敏郎: 前立腺癌に対する遠隔操作式経尿道的照射療法の試み, 日癌治, 23, 16—21, 1988.
- 2) Bagshaw, M.A., Gordon, R.R., Pistenma, D.A., Castellino, R.A. and Meares, E.D. Jr.: External beam radiation therapy of primary carcinoma of the prostate. *Cancer*, 36, 723—728, 1975.
- 3) Pilepich, M.V., Perez, C.A. and Bauer, W.: Prognostic parameters in radiotherapeutic management of localized carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 124, 485—487, 1980.
- 4) Gibbons, R.P., Mason, J.T., Correa, R.J. Jr, Cummings, K.B., Taylor, W.J., Hafermann, M. D. and Richardson, R.G.: Carcinoma of the prostate: Local control with external beam radiation therapy. *J. Urol.*, 121, 310—312, 1979.
- 5) Aristizabal, S.A., Steinbronn, D. and Heusinkveld, R.S.: External beam radiotherapy in cancer of the prostate, The university of Arizona Experience. *Radiotherapy and Oncology*, 1, 309—315, 1984.
- 6) Kurup, P., Kramer, T.S., Lee, M.S. and Phillips, R.: External beam irradiation of prostate cancer, Experience in 163 patients. *Cancer*, 53, 37—43, 1984.
- 7) Ploysongsang, S., Scott, R.A., 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.
- 8) 河合恒雄, 武田 尚, 津屋 旭, 金田浩一, 福島修司: 前立腺癌の放射線療法. *臨泌*, 31, 761—772, 1977.
- 9) McGowan, D.G.: Radiation therapy in the management of localized carcinoma of the prostate, A preliminary report. *Cancer*, 39, 98—103, 1977.
- 10) 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.
- 11) 武田 尚: 前立腺癌の放射線治療に関する研究. *横浜医学*, 32, 391—410, 1981.
- 12) Sewell, R.A., Braren, V., Wilson, S.K. and Rhamy, R.K.: Extended biopsy followup after full course radiation for resectable prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 113, 382—373, 1975.

(1990年11月12日受理)