密封小線源療法施行前内分泌療法による前立腺体積縮小効果

独立行政法人国立病院機構東京医療センター泌尿器科¹⁾, 同 放射線科²⁾水野 隆一¹⁾ 門間 哲雄¹⁾ 長谷川政徳¹⁾ 小杉 道男¹⁾
大橋 俊夫²⁾ 戸矢 和仁²⁾ 萬 篤憲²⁾ 斉藤 史郎¹⁾INFLUENCE OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY ON PROSTATE VOLUME
IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER UNDERGOING
PROSTATE BRACHYTHERAPY WITH PERMANENT SEED IMPLANTATIONRyuichi Mizuno¹⁾, Tetsuo Monma¹⁾, Masanori Hasegawa¹⁾, Michio Kosugi¹⁾
Toshio Ohashi²⁾, Kazuhito Toya²⁾, Atsunori Yorozu²⁾ and Shiro Saito¹⁾
Departments of Urology¹⁾ and Radiology²⁾, National Tokyo Medical Center

(Objective) Enlarged prostate often causes pubic arch interference during needle insertion on transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. Pre-treatment hormonal therapy is necessary for downsizing the prostate gland in such cases. The degree of prostate downsizing with antiandrogen treatment before iodine 125 permanent seed implant brachytherapy and its relation to clinical as well as pathological parameters were assessed.

(Methods) From September 2003 to March 2005, 110 patients underwent permanent seed implantation and 86 patients of all received antiandrogen deprivation prior to the treatment at our institute. Prostate volume was measured using transrectal ultrasound at the time of cancer diagnosis and before the seed implant. Correlations between prostate downsizing and clinical as well as pathological parameters were evaluated.

(Results) Mean percent volume of the prostate after the size reduction with average of 6.0 months antiandrogen monotherapy, 7.7 months LHRH agonist and 8.2 months maximum androgen blockage (MAB) was 83%, 63%, and 60%, respectively. Mann-Whitney U test revealed that the degree of prostate downsizing is significantly correlated with the prostate volume in patients with prostate cancer utilizing LHRH agonists.

(Conclusions) Antiandrogen monotherapy can be an alternative for prostate downsizing before interstitial brachytherapy. Utilizing LHRH agonists or MAB is recommended for cases with larger gland volume.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, prostate volume

要旨: (目的) 前立腺癌に対する I-125 密封小線源療法施行前の内分泌療法による前立腺体積の縮小率に関しての検討を行った。

(対象と方法) 当院において, 2003 年 9 月より 2005 年 3 月の間に I-125 密封小線源療法が施行された 110 例を対象とした。前立腺癌診断時および密封小線源療法施行前の前立腺体積を経直腸的超音波検査により測定し, それぞれの前立腺縮小率 (縮小後の縮小前の体積に対する割合) を計算した。さらに前立腺縮小率と病理組織学的因子, 臨床因子との関連について検討した。

(結果) 抗アンドロゲン剤単独群では縮小率は平均 83%, LHRH アゴニスト単独群では平均 63% であり, LHRH アゴニストと抗アンドロゲン剤の併用群では平均 60% であった。いずれも無治療群と比較すると縮小率に有意差が認められた。LHRH アゴニストを投与した 53 例において, Mann-Whitney U 検定では前立腺縮小率と前立腺体積との間に有意な相関が認められた ($p < 0.0001$)。単回帰分析においても前

立腺縮小率と内分泌療法前の前立腺体積との間にのみ有意な相関が認められた ($p=0.0016$).

(結論) 小線源療法施行前の抗アンドロゲン剤単独投与の前立腺体積縮小のための手段としての有効性が示された. 前立腺体積の大きな症例では LHRH アゴニストの単独投与あるいは抗アンドロゲン剤との併用によってより確実な前立腺体積の縮小が期待できると考えられた.

キーワード: 前立腺癌, 密封小線源療法, 前立腺体積

緒 言

前立腺癌に対するヨウ素 125 (I-125) シード線源永久挿入による密封小線源療法は, 患者にとって利点の多い優れた治療法であると考えられている¹⁾. 米国においては限局性前立腺癌の治療として根治的前立腺全摘除術の占める割合が減少し, それに伴い小線源療法が行われる頻度が増加してきている²⁾. 本邦においても 2003 年 9 月より本治療が開始され, 現在全国へ普及している^{3,4)}. 本治療法の施行に際し, 前立腺体積が大きい症例では, 恥骨弓による前立腺辺縁部へのシードの挿入困難や体内留置放射能の増大といった問題が生じる. そのため, 小線源療法に先立ち, 前立腺体積の縮小を目的とした内分泌療法が施行されることがある^{5,6)}. 前立腺肥大症に対する内分泌療法が前立腺体積を縮小させることは以前から知られており^{7,8)}, 同様に, 限局性前立腺癌に対する内分泌療法によっても前立腺体積の縮小が確認されている⁹⁾. これまでは前立腺体積の縮小率が限局性前立腺癌の治療に際して有用な情報を与えることは少ないと考えられてきた. しかしながら, 小線源療法の導入により, 前立腺体積によって治療の選択肢が変わることもあるため, 内分泌療法による前立腺縮小率が注目されるようになってきている. 本研究においては, 密封小線源療法施行前の内分泌療法による前立腺体積の縮小に関する検討を行った.

対象・方法

独立行政法人国立病院機構東京医療センターにおいて, 2003 年 9 月より 2005 年 3 月の間に前立腺癌に対して I-125 密封小線源療法が施行された 279 例のうち, 内分泌療法施行前後で前立腺体積の測定が可能であった 86 例と内分泌療法を施行しなかった 24 例の計 110 例を対象とした. 当院紹介受診時の経直腸の超音波検査に際し, 何らかの内分泌療法が行われている症例はすべて検討から除外した. 全例で経直腸的針生検が施行され, 認定病理医による病理診断が行われた. 前立腺体積 40ml 以上を内分泌療法の適応としたが, 治療待機期間中に病勢の進行が危惧される症例や患者からの希望がある場合には小線源療法予定日まで適宜施行した. 前立腺体積の測定は経直腸の超音波検査に

より行った. 「前立腺縮小率 = 小線源療法施行時の測定値 / 内分泌療法施行前の測定値」によって計算した. 内分泌療法の相違によるそれぞれの前立腺縮小率を計算し, 前立腺縮小率と病理組織学的因子, 臨床因子との関連について検討した. 統計学的検討には, Mann-Whitney U 検定と単回帰分析を用いた.

結 果

対象患者の背景因子を表 1 に示した. 平均年齢 67.5 歳, 診断時平均血清 PSA 値は 9.9ng/ml, 平均生検陽性コア率は 33.2%, Gleason score 7 未満が 78 例, 7 が 30 例, 8 以上が 2 例であった. 65 例が I-125 密封小線源療法単独によって治療され, 45 例が小線源療法と外照射の併用によって治療された.

内分泌療法の内訳を表 2 に示した. 無治療群が 24 例に対し, 抗アンドロゲン剤単独治療群は 33 例, 平均施行期間 6.0 カ月であり, LHRH アゴニスト単独治療群は 33 例, 平均施行期間 7.7 カ月であった. LHRH アゴニストと抗アンドロゲン剤の併用群は 20 例, 平均施行期間 8.2 カ月であった. 抗アンドロゲン剤としてフルタミド, ビカルタミドが投与され, LHRH アゴニストとして酢酸リユープロレリン, 酢酸ゴセレリンが投与された. 抗アンドロゲン剤投与群の 1 例において, 肝機能障害を認め, 薬剤の変更を必要とした.

内分泌療法別による前立腺縮小率を図 1 に示した. 無治療群の平均前立腺縮小率 98% に対し, 抗アンドロゲン剤単独群では 83% で, 無治療群との間に有意差が認められた ($p=0.0183$). LHRH アゴニスト単独群では平均縮小率 63% であり, 無治療群との間に有意差が認められた ($p<0.0001$). 抗アンドロゲン剤単独群との間においても有意差が認められた ($p<0.0001$). LHRH アゴニストと抗アンドロゲン剤の併用群では平均縮小率 60% であり, 無治療群と比較して有意差が認められた ($p<0.0001$). 抗アンドロゲン剤単独群との間においても有意差が認められた ($p<0.0001$). しかしながら LHRH アゴニスト単独群との間には縮小率に有意差は認められなかった.

LHRH アゴニストを投与した 53 例において, 前立腺縮小率と病理組織学的因子, 臨床因子との関連につ

表1 患者背景

PSA (ng/ml)	9.9±5.7 (1.1 ~ 30.0)
年齢	67.5±7.0 (50 ~ 85)
生検陽性コア率 (%)	33.2±21.1 (7.1 ~ 100.0)
Gleason score	< 7 78 ≥ 7 32

表2 内分泌療法の内訳

内分泌療法	症例	施行期間 (月)
無治療	24	
抗アンドロゲン剤	33	6.0±2.5
LHRH アゴニスト	33	7.7±7.1
LHRH アゴニスト+ 抗アンドロゲン剤	20	8.2±2.3

図1 内分泌療法による前立腺縮小率

* not significant ** p = 0.0183
*** p < 0.0001

いて検討した (表3)。Mann-Whitney U 検定では前立腺縮小率と内分泌療法施行前前立腺体積との間に有意な相関が認められた ($p<0.0001$)。前立腺縮小率と身長、体重、BMI、年齢、PSA 値、内分泌療法施行期間、Gleason score、生検陽性コア率との間には有意な相関は認められなかった。単回帰分析においても前立腺縮小率と内分泌療法前前立腺体積との間にのみ有意な相関が認められた ($p=0.0016$) (図2)。

表3 LHRH アゴニスト投与群における前立腺縮小率と病理組織学的因子、臨床因子との関連

検討項目	correlation analysis (p value)	simple regression analysis (p value)
身長	N.S.	
体重	N.S.	
BMI	N.S.	
年齢	N.S.	
内分泌療法前前立腺体積	$p < 0.0001$	$p = 0.0016$
PSA	N.S.	
内分泌療法施行期間	N.S.	
Gleason score	N.S.	
生検陽性コア率	N.S.	

図2 前立腺体積と前立腺縮小率

考 察

日本泌尿器科学会、日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会の定める「シード線源による前立腺永久挿入密封小線源治療の安全管理に関するガイドライン」では、I-125 シード線源を前立腺内に挿入した場合、体内残存放射能が1,300MBq、もしくは患者の体表面から1m離れた位置における1cm線量当量率が1.8 μ Sv/h 以下のときに放射線管理区域から退出でき、退院も可能となる、とされている¹⁰⁾。現在までの経験から、小線源単独治療の場合、前立腺体積が38mlを越える必要とする線源が多くなるため、1,300MBqを超える可能性があり、その場合には外照射を併用するか

内分泌療法で体積を縮小させる必要が生じる³⁾⁴⁾。また、前立腺体積が40mlを越える場合には恥骨弓に阻まれてシードの挿入が困難となる場合が多いため、前立腺体積の大きな症例に対する永久挿入密封小線源療法の施行に際しては、体積の縮小を目的として内分泌療法を先行させる必要がある。

本研究においては、抗アンドロゲン剤単独投与で前立腺体積は約83%に縮小され、LHRH アゴニスト単独投与あるいは抗アンドロゲン剤との併用で前立腺体積は約60%程度に縮小された。この結果から、前立腺体積が45cc程度であれば、抗アンドロゲン剤単独投与によっても小線源単独治療が可能となる程度までの体積の縮小が期待できるが、それより大きな症例ではLHRH アゴニストの投与が必要となると考えられた。内分泌療法施行前の前立腺体積が65ml以上の症例では、LHRH アゴニストと抗アンドロゲン剤との併用によっても小線源単独治療は困難であると考えられた。抗アンドロゲン剤単独投与はテストステロン産生を抑制しないため男性性機能の温存が可能で、ホットフラッシュや体重増加などの副作用が少ないなどの報告があり¹¹⁾、患者のQOLを良好に維持できると考えられる。内分泌療法ごとの患者のQOLの確認は今後の検討課題と思われた。

本研究においては、また、LHRH アゴニスト投与群における前立腺縮小率と内分泌療法施行前の前立腺体積との間に有意な相関が認められた。回帰分析の結果から、内分泌療法施行前の前立腺体積が大きな症例ほど、LHRH アゴニスト投与による前立腺縮小率が大きいと考えられた。前立腺体積縮小率に関する現在の報告では、前立腺体積に加えて施行期間が前立腺縮小率の有意な予測因子であるといわれている⁶⁾¹²⁾。これらの報告では内分泌療法施行期間が平均3カ月だったのに対し、本研究の対象症例は治療待機期間の関係で平均施行期間が6~8カ月と長い症例だったため、施行期間が予測因子として残らなかったと思われる。今後は内分泌療法の適正な継続期間内の検討も必要と考えられた。

結 論

小線源療法施行前の抗アンドロゲン剤単独投与は前立腺体積縮小のための手段となりうる事が示された。前立腺体積の大きな症例ではLHRH アゴニストの単独投与あるいは抗アンドロゲン剤との併用によってより確実な前立腺体積の縮小が期待できることが合わせて示された。

文 献

- 1) Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bar-tolucci AA, Nadir BS, Korb LJ : Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer*, **83**, 989—1001, 1998.
- 2) Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR : The changing face of low-risk prostate cancer : trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol*, **22**, 2141—2149, 2004.
- 3) 斉藤史郎 : 永久挿入密封小線源療法 (brachytherapy). カレントセラピー, **22**(9), 908—914, 2004.
- 4) 斉藤史郎 : 前立腺癌永久挿入密封小線源療法の実際. 泌尿器外科, **17** (4), 285—291, 2004.
- 5) Wang H, Wallner K, Sutlief S, Blasko J, Russell K, Ellis W. : Transperineal brachytherapy in patients with large prostate glands. *Int J Cancer*, **90**, 199—205, 2000.
- 6) Kucway R, Vicini F, Huang R, Stromberg J, Gonzalez J, Martinez A. : Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol*, **167**, 2443—2447, 2002.
- 7) McConnell JD. : Androgen ablation and blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, **17**, 661—670, 1990.
- 8) Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR and Tenover JS. : The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, **327**, 1185—1191, 1992.
- 9) Nishiyama T, Tomita Y, Takahashi K. : Influence of androgen deprivation therapy on volume of anatomic zones of prostate in patients with prostate cancer using magnetic resonance imaging. *Urology*, **63**, 917—921, 2004.
- 10) シード線源による前立腺永久挿入密封小線源治療の安全管理に関するガイドライン 第三版 日本放射線腫瘍学会, 日本泌尿器科学会, 日本医学放射線学会 平成 16 年 5 月 12 日改定.
- 11) Miyamoto H, Messing EM, Chang C. : Androgen deprivation therapy for prostate cancer : current status and future prospects. *Prostate*, **61**, 332—353, 2004.
- 12) Whittington R, Broderick GA, Arger P, Malkowicz SB, Epperson RD, Arjomandy B, Kassaei A : The effect of androgen deprivation on the early changes in prostate volume following transperineal ultrasound guided interstitial therapy for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **44**, 1107—1110, 1999.

(2005 年 10 月 25 日受付, 2006 年 3 月 15 日受理)