

前立腺癌に対する術中照射術

埼玉県立がんセンター泌尿器科 (部長・田利清信)
 児島 真一, 佐竹 一郎, 辻井 俊彦, 田利 清信
 埼玉県立がんセンター放射線科 (部長: 砂倉瑞良)
 砂 倉 瑞 良

INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY (IORT) FOR PROSTATIC CANCER

Shinichi KOJIMA, Ichiro SATAKE, Toshihiko TUJII and Kiyonobu TARI

*From the Department of Urology, Saitama Cancer Center
 (Chief: Dr. K. Tani)*

Mizuyoshi SAKURA

*From the Department of Radiology, Saitama Cancer Center
 (Chief: Dr. M. Sakura)*

Between February 1982 and February 1986, 30 patients with prostatic cancer received intraoperative radiotherapy (IORT). First 10 cases were treated by the transperineal approach, and after April 1983, 20 cases were done by the retropubic approach. We chose the retropubic approach, because it has advantages over the transperineal approach, which has a risk of rectal damage, lymphadenectomy can not be performed and the patient can not sit down for a long time after the operation.

In the IORT procedure for prostatic cancer by the retropubic approach, a longitudinal lower abdominal incision is made, and pushing down the bladder, the treatment cone is inserted to the prostate. We performed lymphadenectomy at the same operation, if hard and large lymph-nodes were touched. Of 30 patients, 2 had stage B disease, 10 had stage C and 18 had stage D disease.

The overall 5-year survival rate (Kaplan-Meier method) after IORT was 42.6% where as that the 31 cases seen (stage C : 6 cases, stage D : 25 cases) since the Center was founded (October 1975) until the introduction of IORT was 3.2%.

Although no definite conclusion can be drawn because all cases received multidisciplinary therapy, IORT appears useful for the treatment of carcinoma of the prostate.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1397-1402, 1988)

Key words: Prostatic cancer, Intraoperative radiotherapy

は じ め に

現在, わが国における前立腺癌の治療法は, 抗男性ホルモン療法が主体である。しかし, estrogen 無効の症例の存在など, ホルモン療法には限界があるため, 抗癌剤療法や放射線療法が開発されつつある。

術中照射術 (intraoperative radiotherapy, 以下 IORT) は, 手術的に腫瘍を露出し, 直视下に放射線照射を行う方法¹⁾であり, 本邦では1964年の膀胱癌に対する報告例が最初である。泌尿器科領域では, 膀胱癌に対して最も症例数が多く, 当センターでも積極的に行っており, 良好な結果が得られている²⁾。われわれは前立腺癌に対しても, 転移のない症例には根治目的に, またすでに転移をきたしている症例には局所制御を主目的として, IORT を集学的治療の中に取り入

れているので, その結果を報告する。

対 象

1982年2月から1986年2月までに IORT を施行した, 組織学的に前立腺癌と確認されている30症例である。患者の初診時の年齢は53歳から80歳 (平均年齢70.2歳) であった。

Stage は, stage B 2例, stage C 10例, stage D 18例であり, 進行前立腺癌が多い。

組織学的にはすべて腺癌で, その分化度は, 高分化3例, 中分化10例, 低分化13例, 不明4例であった。

IORT は, 前述の期間中に前立腺癌として来院した症例のすべてに施行しており, 特に適応条件は設けなかった。

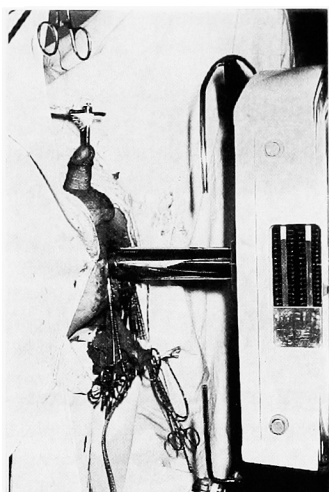


Fig. 1. Transperineal prostatic IORT

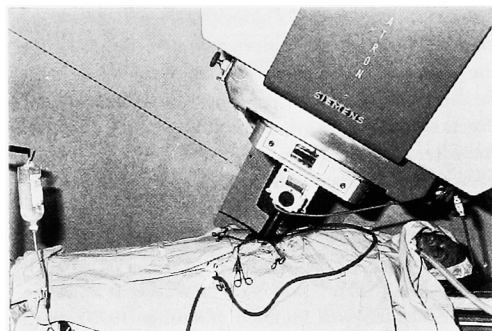


Fig. 2. Retropubic prostatic IORT

方 法

30症例中、初期の10症例は経会陰的に術中照射した。すなわち、腰椎麻酔下に患者を砕石位にし、前立腺後面を露出させ、トラクターで前立腺を押し出し、照射筒を挿入して照射する (Fig. 1)。しかし、この到達方法では、後腹膜リンパ節の検索が不可能であり、また直腸損傷の危険性・術後長期間坐位が不可能な点が問題であった。そのため、より簡便でかつこれらの経会陰式の欠点を補う方法として、恥骨後式前立腺術中照射術を1983年4月以降の20症例に適用した。すなわち、患者を仰臥位にし、下腹部正中切開にて前立腺前面に到達する。そして膀胱を下方に圧排しつつ照射筒を挿入し、術中照射する (Fig. 2)。普通、腰椎麻酔下に実施している。恥骨後式では、全例に対して同時に後腹膜リンパ節、特に最も転移の頻度が高いといわれる閉鎖一腸骨リンパ節³⁾を検索し、触診上転移が疑われる場合にはこれを切除した。なお、リンパ節転移の程度によっては全身麻酔にきりかえ、上腹部

Table 1. Dead cases after IORT

	meta(+)	meta(-)
Transperineal approach	4 cases	4 cases
Retropubic approach	3cases	1 case

まで切開を延ばしてリンパ節を廓清した。

放射線は、ベータトロンを用い、線量は 3,000 rad とした。照射筒の内径は 4~5 cm のものを使用しており、術前に触診や CT などでもかなり大きいと思われる症例には、先に抗男性ホルモン療法を行い、縮小させてから IORT を実施した。

手術は、特にリンパ節転移が認められない場合、照射時間も含め約 1 時間で終了する。

術中照射後、前立腺局所に外照射 3,000 rad を追加している。骨盤リンパ節への外照射はその効果が疑問視されているため⁴⁾、普通は行っていない。

なお、当科では前立腺癌に対して集学的治療を取り入れており、これらの症例にも IORT の他に抗男性ホルモン療法 (両側除睾・女性ホルモン剤投与) や抗癌剤療法 (Tegafur 内服⁵⁾・Peplomycin 持続皮下注入⁶⁾など) を併用している。

結 果

1. 治療成績

IORT を施行した症例で、1987年2月末までに死亡したのは12例であり、内訳は Table 1 のごとくである。その死因は、患者のほとんどが高齢者のため脳血管障害などの非癌死が6例と多く、また死因がはっきりしない症例もあったが、治療成績上では癌死と特に区別はしなかった。

1987年2月28日まで経過観察したその成績を以下に述べる。

①前立腺 IORT 全体としての成績

初期の経会陰式も含めた前立腺 IORT 30例の生存率を、Kaplan-Meier 法により算出し、historical control としての非 IORT 群と比較検討した (Fig. 3)。非 IORT 群には、当センター開院後、術中照射開始以前の前立腺癌31例 (stage C 6例, stage D 25例) を用いた。IORT 群では IORT 施行後の生存期間を、一方、非 IORT 群では初診時からの生存期間を評価対象とした。IORT 群の3年生存率・5年生存率は、それぞれ59.7%、42.6%であった。これに対し、非 IORT 群では、3年生存率12.9%、5年生存率3.2%の結果が得られた。非 IORT 群の成績が非常に悪いが、これは、がんセンター開院後しばらくの間は治療抵抗性になって受診した症例が多かったことと、いまだ集学的治療がなされていなかったためと

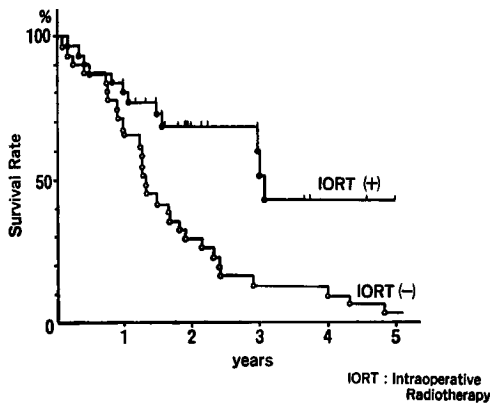


Fig. 3. Survival rates of prostatic cancer patients

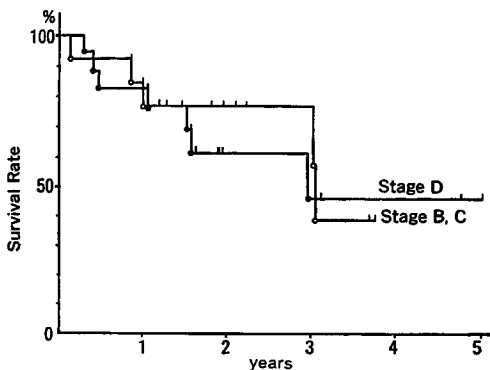


Fig. 4. Survival rates after IORT in relation to stage

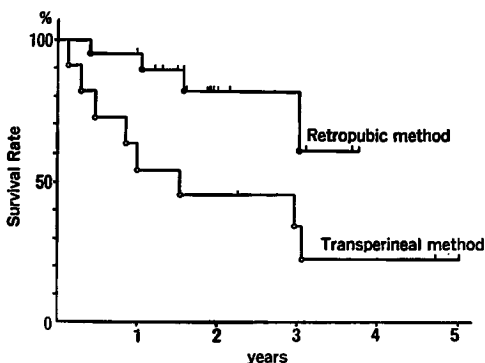


Fig. 5. Survival rates after IORT in relation to method

思われる。統計学的には、3年の時点で危険率0.1%、5年の時点では危険率1%で有意差を認めた。

② stage 別の IORT 全体の成績

局所コントロールを主目的として IORT を施行した stage D 18例と、いわゆる根治を目的として

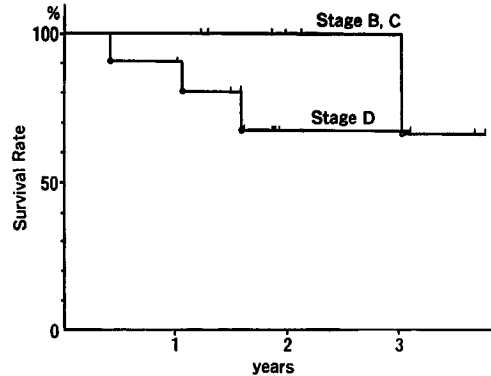


Fig. 6. Survival rates after IORT (retropubic method) in relation to stage

IORT した stage B, C の12例との間で、その生存率を比較した (Fig. 4)。Kaplan-Meier 法による3年生存率は、stage D が47.9%、stage B および stage C が75.0%であった。統計学的には転移の有無にかかわらず、その生存率に有意差は認められなかった。なお、局所コントロールは良好であり、全例において自尿が可能であった。

③ 恥骨後式と経会陰式の比較成績

Fig. 5 に恥骨後式19例と経会陰式11例の生存曲線を示す。症例の病期は、恥骨後式が stage B 11% (2例)、stage C 26% (5例)、stage D 63% (12例)であり、経会陰式が stage C 45% (5例)、stage D 55% (6例)であって、stage D の占める割合はやや恥骨後式の方が多いが、顕著な差はなかった。なお、経会陰式の場合、staging operation は施行していないので、その病期は画像診断のみによるものである。Kaplan-Meier 法による3年生存率は、恥骨後式が81.7%、経会陰式が34.1%であり、統計学的にも有意差が認められた。

また、恥骨後式前立腺 IORT で同時に施行しているリンパ節検索により、術前の CT やリンパ管造影では転移なしと診断されている stage C 7例の中で、2例で macroscopic に認められるリンパ節転移がみつかり、stage D に訂正された。

④ 恥骨後式 IORT における stage 別の成績

1986年2月までに恥骨後式は19例、うち12例が stage D で、1987年2月末までに3例死亡、一方、転移の認められなかった7症例では stage B が1例、術後3年1カ月目に非癌死をしている。Kaplan-Meier 法による3年生存率は、stage D が70.7%、無転移症例群が100%であった (Fig. 6)。

2. 副作用

今回 IORT を施行した30症例における副作用は

Table 2. Complication associated with IORT

	Acute symptoms of the bladder	Acute symptoms of the rectum	No symptom
Transperineal approach (10cases)	4 cases(40%)	3 cases(30%)	5 cases(50%)
Retropubic approach (20cases)	6 cases(30%)	11cases(55%)	5 cases(25%)

Table 2 に示したように、膀胱刺激症状と直腸刺激症状の2つに大きく分けられた。いずれも保存的治療で軽快しており、特に問題となるものはなかった。

また、全症例中7例において、何らかの理由でIORT後の外照射を施行しなかったが、その中で副作用が認められたのは経会陰式1例、恥骨後式2例の計3例(43%)だけであり、外照射を加えた場合の副作用出現率(67%, 30例中20例)よりも少なかった。

考 察

前立腺癌は、診断確定時にはすでに根治的手術が不可能である症例が多い。そのため、抗男性ホルモン療法が主体となるが、これに最初から抵抗性のもの、あるいは途中から無効となった再燃例におけるもの予後は非常に悪い⁷⁾。大また、心血管系の副作用も最近では欧米ほどではないが増えつつある。以上の理由などにより、抗癌剤療法とともに、放射線療法が発展してきた。

体外照射の場合、体内の深部にある臓器の場所を正確に把握することが重要である。最近では、CTや超音波を用い、かなり正確に前立腺の位置を捉えられるようになった^{4,8,9)}。しかし、ここで clinical stage B, C に対する、放射線療法の場合のリンパ節転移の診断が問題になってきた⁴⁾。病期決定のために行う骨盤内リンパ節廓清術(staging operation)が欧米を中心として広く施行されており^{3,12,13)}、その結果、術前のリンパ管造影やCTでみつけれなかった転移がかなりの頻度で存在することがわかった。すなわち、stage B で19%、また stage C では56%¹⁴⁾と高率に転移が認められている。特に低分化型の stage C の場合にはその転移率は93%にも達すると Smith¹⁵⁾は報告している。前立腺癌における治療成績も、実際の転移率の差を象徴するかのようになり、多くの報告例で、stage Cの方がstage A, Bに比較して有意に悪い¹⁶⁾。リンパ節転移があった場合、放射線療法によるその10年生存率は、Bagshaw¹⁷⁾によると20%であり、転移のないものの75%に比べるとかなり悪い。clinical stage B, Cにおけるリンパ節転移への対処がこのように体外放射線治療の今後の課題と言える。

一方、IORTは、本邦においては1964年に阿部ら¹⁰⁾

が最初に発表した。これは手術中に癌巣を露出した後、可視下に照射野を照準し、可能な限り正常臓器を照射野から外すとともに大線量の電子線を1回で照射する方法である¹¹⁾。体外照射と比較すると、照射野を容易に決定できる利点を持つ反面で、「切る」という患者の精神的・肉体的な苦痛を伴うものと言えよう。しかし、恥骨後式前立腺IORTでは同時にリンパ節転移の切除が可能であるため、体外照射の問題点を解決し得る。また、もちろん「切る」のであるが、手術手技自体は簡易であり侵襲も少ないと言える。

われわれが、恥骨後式前立腺IORTで同時に施行している骨盤内リンパ節の検索は、動脈周囲組織を完全に取り除く、いわゆる「廓清術」ではない。触診上、硬く腫大したリンパ節のみを切除するだけである。これは、micro-metastasis に対しては術後の抗男性ホルモン療法、あるいは抗癌剤療法が期待できるが、実際に腫瘍として存在する macro-metastasis に対してはその効果が落ちると思われるからである。また、骨盤リンパ節への外照射は副作用が大きいだけで、その利益は不明であるという報告^{18,19)}もある。そのため、肉眼的に認められる腫瘍は可能な限り切除する。したがって、その切除範囲は症例によりさまざまである。なお、術前には画像診断上でリンパ節転移が認められず、stage Cとされていた7例のうち、このリンパ節検索により肉眼的に腫瘍として認められる転移が2例において証明、切除された。

恥骨後式前立腺IORTと経会陰式前立腺IORTとでは、実施した時期が異なり、ホルモン療法や抗癌剤療法の内容も、当然時代とともに違ってきている。そのため、われわれの行っているリンパ節検索法を取り入れた恥骨後式前立腺IORTの正確な成績の比較はわからない。しかし、3年生存率からみると、リンパ節検索を施行したものが81.7%であり、施行しない場合の34.1%に比べ有意に高く、予後の改善に貢献していると思われた。

本来、前立腺癌 stage D に対する治療法は、薬物療法が主体であり、放射線療法は骨転移の疼痛除去などにその役割が求められてきた。5年生存率は15~40%¹⁷⁾と言われるように stage D の治療法は改善をはからねばならないが、一方、前立腺癌がその性質上、長く宿主と共存し得るという点から、患者の生活の質

が問われるようになってきた。すなわち、尿路確保の問題でも。放射線療法は、この局所制御に関して良好であったと高橋ら⁹⁾は報告している。われわれもまた、局所制御を主眼として IORT を適用した。その結果、局所制御は良好であり、また、生存率を無転移例と比較してみたところ、もちろん転移のある症例のほうが予後が悪かったが、それほど顕著な差は認められなかった。

前立腺癌 stage D に対する恥骨後式 IORT は、reductive surgery である。すなわち、IORT と同時にリンパ節転移を可能なかぎり切除し、大きな腫瘍として存在する原発巣を放射線照射により不活化する。reductive surgery は、癌としての容量を減らして術後治療の効果を高めるものであり、進行癌に応用されている²⁰⁾。前立腺癌に関しても、ホルモン療法・抗癌剤療法などと IORT を組み合わせることにより、stage D の延命をはかれる可能性がある。今後とも症例数を増やして検討していきたい。

われわれの行っている恥骨後式前立腺 IORT は、いまだ症例数が少なく、また種々の治療法との併用であるため、その明確な意義はわからない。リンパ節検索をしたうえで転移の認められない症例に関しては、放射線のみで根治が望めるため、ホルモン治療なしで経過観察するのも良いと思う。現在は、除睾および女性ホルモン剤投与を拒否した stage C が1例おり、1年4カ月間再発は認められていない。また、stage D に関しても reductive surgery の観点から、今後とも施行の予定である。

ま と め

- 1) 前立腺癌30症例に対して術中照射術を行い、検討した。
- 2) 5年生存率は42.6%であり、非術中照射群の3.2%に比べ、良好であった。
- 3) リンパ節検索を同時に行った恥骨後式術中照射術の方が、経会陰式術中照射術よりも予後が良好であった。
- 4) Stage D に対しても術中照射術により延命が期待できる可能性があると思われた。
- 5) 副作用として軽度の膀胱・直腸刺激症状が認められた。

本論文の要旨は第24回日本癌治療学会総会にて発表した。

なお、本研究の一部は厚生省がん研究助成金 (60-40) によるものである。

文 献

- 1) 御厨修一, 間宮敏雄, 椎名大城, 川井三郎, 織田敏次, 松本恵一: 術中照射. 臨床麻酔 9: 137-

- 144, 1985
- 2) 田利清信, 佐竹一郎, 竹内信一, 砂倉瑞良: 膀胱全摘除術不能の進行膀胱癌に対する術中照射術. 臨泌 39: 415-419, 1985
- 3) 荒井陽一, 谷口隆信, 郭 俊逸, 木原裕次, 岡田謙一郎, 川村寿一: 前立腺癌に対する Staging pelvic lymphadenectomy の検討. 泌尿紀要 32: 401-406, 1986
- 4) 河合恒雄, 木原和徳, 鷺塚 誠, 武田 尚, 桜本敏夫, 津屋 旭, 金田浩一: 前立腺癌の放射線治療成績. 臨放 28: 601-606, 1983
- 5) 吉田謙一郎, 根岸壮治, 小林信幸, 斎藤 隆, 大和田文雄, 安島純一, 佐竹一郎, 田利清信: 前立腺再燃癌 Stage D に対する Tegafur の長期投与効果について. 泌尿紀要 29: 105-111, 1983
- 6) 佐竹一郎, 田利清信: 進行前立腺癌に対する peplomycin の持続皮下注入療法. 泌尿紀要 31: 875-883, 1985
- 7) 斎藤 泰: 再燃前立腺癌の治療. 臨泌 38: 841-851, 1984
- 8) 河合恒雄, 高橋 卓, 鷺塚 誠, 楠山弘之, 金田浩一: 前立腺癌—放射線療法と予後. 治療 67: 1803-1807, 1985
- 9) 高橋 育, 須藤久男, 池田 一, 野崎美和子, 原富夫, 新部英男, 山中英寿, 登丸行雄: 前立腺癌の放射線治療. 日癌治 19: 2117-2121, 1984
- 10) 阿部光幸, 山野 究: 術中照射の経験例. 日癌治 2: 130-131, 1967
- 11) 高橋正治: 術中照射療法について. 癌と化学療法 13: 922-930, 1986
- 12) McCullough DL: Surgical staging of carcinoma of the prostate. Cancer 45: 1902-1905, 1980
- 13) Grossman IC, Carpinello V, Greenberg SH, Malloy TR and Wein AJ: Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate: review of 91 cases. J Urol 124: 635-638, 1980
- 14) Pistenma DA: Extended-field radiation therapy for prostatic adenocarcinoma: status report of a limited prospective trial. In: Cancer of the Genitourinary Tract, Johnson DE, and Samuels ML (Eds) New York, Raven Press, 1979, p. 229
- 15) Smith Jr JA, Seaman JP, Gleidman JB and Middleton RG: Pelvic lymphnode metastasis from prostatic cancer: influence of tumor grade and stage in 452 consecutive patients. J Urol 130: 290-292, 1983
- 16) 河合恒雄, 鷺塚 誠, 木原和徳, 楠山弘之, 金田浩一: 泌尿器・男性性器癌. 総合臨床 32: 1615-1622, 1983
- 17) Bagshaw MA: Radiotherapy of prostatic carcinoma: long- or short-term efficacy (Stanford University Experience). Urology Supplement 25: 17-23, 1985
- 18) Hill DR, Crews QE Jr and Walsh PC:

- Prostate carcinoma radiation treatment of the primary and regional lymphatics, *Cancer* **34**: 156-160, 1974
- 19) Smith JA Jr, Haynes TH, Middleton RG : 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
- 20) Rizel S, Biran S, Anteby SO et al. Combined modality treatment for stage III ovarian carcinoma, *Radiother Oncol* **3**: 237-244, 1985

(1987年8月10日受付)