

前立腺癌に対する温熱療法

遠州総合病院泌尿器科 (医長: 増田宏昭)

平 井 正 孝

THERMOCHEMOTHERAPY FOR PROSTATIC CANCER

Masataka Hirai

From the Department of Urology, Ensyu General Hospital

We performed hyperthermia concomitantly with the use of anticancer agents (etoposide and peplomycin) for the treatment of 13 patients with prostatic cancer. Seven of them were new cases and the others were recurrent ones. After intravenous administration of etoposide and peplomycin, hyperthermia was applied twice a week for 10 times in total. Clinical efficiency was evaluated by CT, ultrasound, prostatic biopsy. Tumor regression were observed in 12 cases. According to the General Rule for Clinical and Pathological Studies on Prostatic Cancer by Japanese Urological Association and the Japanese Pathological Society, one case of Ef_2 and 5 cases of Ef_1 were obtained with this treatment. Side effects caused by hyperthermia were urethral pain (1 case) and skin burning (1 case) noted

(Acta Urol. Jpn. 37: 833-836, 1991)

Key words: Prostatic cancer, Hyperthermia

緒 言 方 法

1960年代後半から、各種の電気加温法が研究され、局所温熱療法に用いられるようになった¹⁾。しかし、これらの加温法は、深在性腫瘍に対して、どの程度の治療効果が期待できるかは不明であり、特に従来より加温が困難であるとされていた領域に関しては、ほとんどその報告がない¹⁾。われわれは、呉羽化学工業の協力を得て、1987年1月より前立腺癌症例に対し温熱療法を行ってきた²⁾。今回、治療を施行した13症例の成績について検討を行ったので報告する。

対 象

対象は、新鮮例7例、再燃例6例の前立腺癌症例で、その年齢は、52~87歳、平均71.1歳であった。stageの内訳は、stage B 1例、stage C 8例、stage D 3例であった。組織型は、高分化腺癌が2例、中分化腺癌が5例、低分化腺癌が5例、扁平上皮癌が1例であった (Table 2)。再燃例は、LHRH-analogueを投与されていた1例を除き、前治療として去勢術および diethyl-stilbesterol (DES) の投与を受けていた。

直腸内に腔式アプリーターを挿入し、体外電極として長方形の体外式アプリーターを患者の下腹部に装着した。この両電極間に 13.56 MHz の RF 波を発生させ、前立腺を加温した。また、加熱を防止するために冷却水を循環させている。なお、各温熱療法の直前に etoposide を 100 mg, peplomycin を 5 mg 経静脈的に投与した。温熱療法は、加温時間を1回30分とし、各症例につき週2回、合計10回を目標とした (ただし、初期の3症例は、20回施行している)。腫瘍内温度は、42~44°C と設定した (Table 1)。腫瘍内温度測定は、経会陰的に腫瘍を直接穿刺して熱電対で測定した。1症例につき2回の腫瘍内温度測定を目標とした。また、同時に尿道留置カテーテルに装備した熱電対により前立腺部尿道温度の測定も行い腫瘍内温度を測定しないときは、前立腺部尿道温度の上昇を指標として加温を行った (Fig. 1)。

本症法の前後で自覚症状の変化、CT、超音波断層法などによる腫瘍の測定、経会陰部超音波ガイド下による前立腺生検を行い³⁾、臨床成績を検討した。

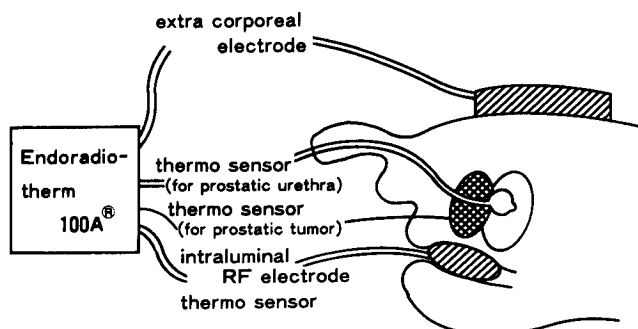


Fig. 1. Block diagram of RF-heating system

結 果

新鮮例治療の概略を Table 1 に示す。CT, 超音波断層法などによる腫瘍の計測では, 12~73%の縮小が得られ, 平均縮小率は, $40.0 \pm 18.7\%$ であった。この評価の後, 新鮮例は, 全例が去勢術を施行され DES の投与を受けている。平均観察期間は, 12.5ヵ月と短い, 肺炎で死亡した1例を除き全例再燃の徴候なく

Table 1. Heating apparatus and method

加温装置	Endoradiotherm 100A® (呉羽化学工業)
方 法	加温温度 42~44°C
	加温時間 30分
	加温回数 10回
併用化学療法剤	etoposide 100 mg peplomycin 5 mg

(温熱療法施行前に経静脈投与)

Table 2. Results

No.	症例	年齢	Stage	病理	温熱療法回数	etoposide (mg)	PEP (mg)	組織学的治療効果	前立腺縮小率	転 帰
1	S.T.	83	C	高	20	500	15	Ef ₁	54 (%)	2年1月生
2	M.Y.	87	C	低	10	600	0	Ef ₁	12	1年8月生
3	I.I.	71	D	中	10	950	45	Ef ₁	45	1年1月生
4	T.S.	64	C	低	10	700	0	Ef ₀	73	6月死:肺炎
5	Y.I.	55	D	中	10	550	50	Ef ₀	23	1年生
6	H.K.	77	B	中	10	900	15	Ef ₂	35	6月生
7	S.S.	65	C	高	10	900	10	Ef ₀	33	5月生
8	M.D.	68	C	中	20	1,000	85	Ef ₀	0 (%)	9月癌死
9	J.S.	76	C	扁	20	700	60	Ef ₁	30	2年3月生
10	Y.S.	52	C	中	10	1,000	50	Ef ₀	30	1年8月生
11	H.H.	70	D	低	10	1,000	50	生検不可	38	1年6月癌死
12	T.U.	76	C	低	11	900	0	Ef ₀	31	1年4月生
13	K.S.	80	C	低	10	700	50	Ef ₁	34	3月死(心筋梗塞)

症例1~7: 新鮮例, 症例8~13: 再燃例。病理: 低…低分化腺癌, 中…中分化腺癌, 高…高分化腺癌, 扁…扁平上皮癌。組織学的治療効果: 前立腺癌取扱規約による

1989年8月

良好に経過している。

再燃例では, 腫瘍縮小効果は, 5例にみられ, 平均 $27.2 \pm 12.5\%$ の縮小率が得られた。心筋梗塞で1例が死亡, 2例は, 癌性悪液質により死亡している。他の3例も, 5~6ヵ月の間にふたたび再燃している。

治療の直後に施行した前立腺生検で評価可能であったのは, 12例であった。間質の浮腫は, 全症例で確認され, 間質の線維化は, 10症例で観察された。核凝集, 壊死などは半数以上の症例で観察された。前立腺

癌取扱規約によれば, 組織学的治療効果は⁹⁾, Ef₂ 1例, Ef₁ 5例であった (Table 2)。

腫瘍マーカーである前立腺酸性フォスファターゼが治療前高値を示した症例は, 新鮮例で5例, 再燃例で3例存在した。治療後は, 全例で低下を示した。しかし, 正常値まで復した症例は, 新鮮例で1例, 再燃例で2例のみであった。

Table 3. Complications of thermochemotherapy

	Cases
Bone marrow suppression	11 (84.6%)
Decrease of PaO ₂	2 (15.4%)
Appetite loss	7 (53.8%)
Hair loss	6 (46.2%)
Diarrhea	4 (30.8%)
Urethral pain	1 (7.6%)
Skin burning	1 (7.6%)

副 作 用

本療法により認められた副作用を Table 3 に示す。骨髄抑制、PaO₂ の減少、食欲不振、脱毛、下痢は、抗癌剤によるものと考えられた。抗癌剤の減量により軽快した。尿道痛、第1度の熱傷がそれぞれ1例ずつみられたが、これらの副作用は、温熱療法によるものと考えられた。いずれの副作用も重篤なものではなく、治療の継続は可能であった。

考 察

近年、電気式加温法の発達とともに各種癌に対する温熱療法の有用性が報告されている⁵⁾。しかし、前立腺癌に対する温熱療法の報告は少なく、マイクロウェーブを用いた Yerushalmi ら⁷⁾、Szmigielski ら⁸⁾、RF 波を用いた中嶋ら⁹⁾の報告が散見されるに過ぎない。この理由の1つとして、特に RF 波の場合、前立腺が直腸と恥骨の間に位置するため、加温電流が直腸内ガスおよび恥骨によって妨げられ前立腺に十分流れないことが考えられている⁹⁾。われわれは、直腸内にアプリケーションを装着することにより加温を行ってきた^{2,6)}。その結果、ほとんどの症例で温熱至適温度とされる 42°C 以上の前立腺内を加温することが比較的短時間かつ低出力で可能であった²⁾。

温熱療法単独による治療成績はそれほど良好のものとはいえないとする報告が多く、実際の臨床では放射線あるいは抗癌剤と併用して施行されている¹⁰⁾。Hahn ら¹¹⁾によれば、温熱療法により抗癌剤の細胞致死効果が増強される機序として、①修復機序の抑制、②細胞膜への薬剤透過性の増大、③共通の作用標的での温熱と抗癌剤の相互作用などを挙げている。われわれは、従来より単剤でもある程度、前立腺癌に有効であり、温熱による作用増強効果が報告されている peplomycin¹²⁾ と、その作用機序から温熱療法との併用が十分期待できる etoposide を併用化学療法剤とした¹³⁾。また、温熱療法と化学療法の治療順序に関しては、一致した意見は見あたらない¹²⁾。われわれは、

高い血中濃度が、長時間持続する peplomycin¹⁴⁾ を温熱療法の数時間前より点滴静注を行い、これに比して速やかに血中より消失する etoposide¹⁵⁾ は温熱療法直前に点滴静注で投与を行った。その結果、治療成績に関しては、13例中12例で治療直後の画像診断で前立腺の縮小を見た。組織学的治療効果でも E_{f2}, E_{f1}を示した症例が評価可能であった12例中6例をしめた。なお、これらの治療成績は補助療法施行前に判定したものなので本療法の直接的効果と考えられた。総じて、National Prostatic Cancer Project (NPCP) の治療効果判定基準¹⁶⁾で complete response と判定されるもの1例、partial response となるもの2例、objective progression を示す症例は存在しなかった。

副作用に関しては、温熱療法に由来する重篤なものは観察されず、全症例で安全に治療を行い得た。

以上のごとく、本療法による治療は、加温能力、効果の点で評価しうるものと考えられた。しかし、温熱療法単独群、化学療法単独群との比較がなされていないため正確な評価は現段階では不可能と考えられる。

結 語

内腔式アプリケーションを用いた 13.56 MHz RF 波による温熱療法を13例の前立腺癌症例に対し施行した。化学療法を併用した温熱療法は、前立腺癌に対し有用であると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導頂いた浜松医大 河辺香月教授、田島偉助教授、太田信隆講師、太田原佳久助手ならびに増田宏昭医長に深謝致します。

文 献

- 菅原 努 温熱療法の史的展望。癌の臨床、別集 14。癌・温熱療法。第1版, pp. 3-9, 篠原出版, 東京, 1987
- 平井正孝, 中野 優, 牛山知己, ほか: 前立腺癌に対する温熱療法の試み。日泌尿会誌 79: 1761-1764, 1988
- 神林知幸, 牛山知己, 鈴木和雄, ほか: 超音波穿刺術の応用。前立腺生検・精嚢穿刺。泌尿紀要 31: 1293-1296, 1985
- 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 前立腺癌取扱規約。第1版, pp. 98-101, 金原出版, 東京, 1985
- 菅原 努: がんとは何か? それをなおすには, がん闘闘ハイパーサーミア。第1版, pp. 27-47, 金芳堂, 京都, 1986
- 中野 優, 阿曾佳郎, 田島 惇, ほか: 前立腺癌に対する温熱療法の試み。日本ハイパーサーミア誌 3: 287, 1987
- Yerushalmi A, Servadio C, Leib Z, et al.:

- Local hyperthermia for treatment of carcinoma of the prostate: *Prostate* **3**: 623-630, 1982
- 8) Szmigielski S, Zielinski H, Stawarz B, et al.: Local microwave hyperthermia in treatment of advanced prostatic adenocarcinoma. *Urol Res* **16**: 1-7, 1988
- 9) 中嶋和喜, 久住治男, 山本 肇, ほか: 手術不能の進行泌尿器悪性腫瘍に対する 8 MHz-RF 加温療法の研究 (第2報). *日泌尿会誌* **77**: 304-309, 1986
- 10) 阿部光幸: 現状の外観と問題点, 図説臨床〔癌〕シリーズ18, 癌と温熱療法. pp. 6-10, メジカルビュー社, 東京, 1987
- 11) Hahn GM, Braun J and Harkedar I: Thermochemotherapy; Synergism between hyperthermia (42~43°C) and adriamycin (or bleomycin) in mammalian cell inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* **72**: 937-940, 1975
- 12) 水野左敏: 化学療法剤と温熱効果. 癌の臨床別集 14. 癌・温熱療法, 第1版, pp. 145-153, 篠原出版, 東京, 1987
- 13) 阿曾佳郎: 共同研究による Etoposide (NK171) の尿路性器悪性腫瘍に対すだ phase II study. 癌の臨床 **31**: 944-952, 1985
- 14) 藤田 浩, 島田 徹, 小川カツイ, ほか: Peplomycin (NK-631) の生体内動態について. *Tph J Antibiotics* **40**: 664-671, 1978
- 15) 中井由実, 夏目則男, 入江 毅, ほか: イヌおよびラットにおける Etoposide の吸収・排泄. 薬物動態 **1**: 123-142, 1986
- 16) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, et al: Chemotherapy programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). *Cancer* **45**: 1937-1964, 1980

(Received on April 26, 1991)
(Accepted on May 8, 1991)