

前立腺癌の放射線療法

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 片山 喬教授)

布施 秀樹, 片山 喬

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

秋元 晋, 島崎 淳

RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CARCINOMA

Hideki Fuse and Takashi Katayama

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Susumu Akimoto and Jun Shimazaki

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

Forty-one patients with adenocarcinoma of the prostate localized in the pelvis (stage A2, NX; 3, A2, pN0; 5, B, NX; 5, B, pN0; 1, C, NX; 13, C, pN0; 7, C, pN1; 7) underwent curative external radiotherapy. Thirty-two cases were treated by fast neutron combined with or without Liniac X-ray and 9 cases were treated by Liniac X-ray.

Twenty-six cases were well controlled by radiotherapy, but 15 cases recurred and were followed by endocrine therapy. The types of recurrence were local growth in 3, distant metastases in 11, and both in 1. These recurrences occurred in the cases of large prostatic carcinoma, small radiation field in NX cases or low radiation dose.

The five-year disease-free survival rates of stage A2, B, C were 86, 66, and 47%, respectively and the five-year overall survival rates were 100, 100, and 53%, respectively. The cases with well differentiated carcinoma had better prognosis than those with poorly differentiated carcinoma ($p < 0.05$). As 58% of the cases which were given concomitant endocrine therapy were controlled for over 2 years, endocrine therapy seems to be effective in the cases of failure after radiotherapy. Most of the complications were slight and only one case with complication of sacral decubitus needed surgical treatment.

It was concluded that external radiotherapy was a good modality for prostatic carcinoma localized in the pelvis.

(Acta Urol. Jpn. 37: 801-808, 1991)

Key words: Prostatic carcinoma, Radiotherapy

緒 言

本邦における前立腺癌の治療の主体はエストロゲン療法であるが、それによる心血管障害などの副作用が警告されており、またその限界も指摘されている¹⁾。一方欧米においては、stage C 以下の前立腺癌に対する根治的治療法として放射線療法が広く行なわれており、本邦においても最近本療法を実施する施設が増えつつある²⁾。以前、著者の在任した千葉大学においては、骨盤内限局癌に対する放射線療法が優れた制癌効果をみることを報告した³⁾。今回その後の症例を加えて本療法の成績を検討した。

対象および方法

1976年より1989年9月までに千葉大学泌尿器科を受診した骨盤内に限局した未治療前立腺癌41例を対象とした。その内訳は staging operation 未施行の stage A2 (A2, NX) 3例, staging operation⁴⁾ を施行し, pN0 のもの (A2, pN0) 5例, stage B, NX 5例, stage B, pN0 1例, stage C, NX 13例, stage C, pN0 および stage C, pN1 (D1) それぞれ7例であった。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 として扱った。年齢は48歳より85歳までで、40歳代1例、50歳代2例、

60歳代15例, 70歳代21例および80歳代2例, 平均69.7歳であった。病理組織分化度は, Gleason 分類⁵⁾および前立腺癌取り扱い規約の組織学的分類法⁶⁾によった。

速中性子線は放射線医学総合研究所の30 MeV (d→Be) サイクロトロン装置を用いた。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線を併用した。照射野が原発巣のみのとき

には速中性子線単独とした。staging operationを施行した場合は, pN0 および pN1 までを放射線療法の適応とし, 最初の3例は小骨盤および原発巣, それ以後の17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はリニアックX線の単独照射を施行した。速中性子線単独照射, リニアックX線との混合照射は32例, リニアックX線単独照射

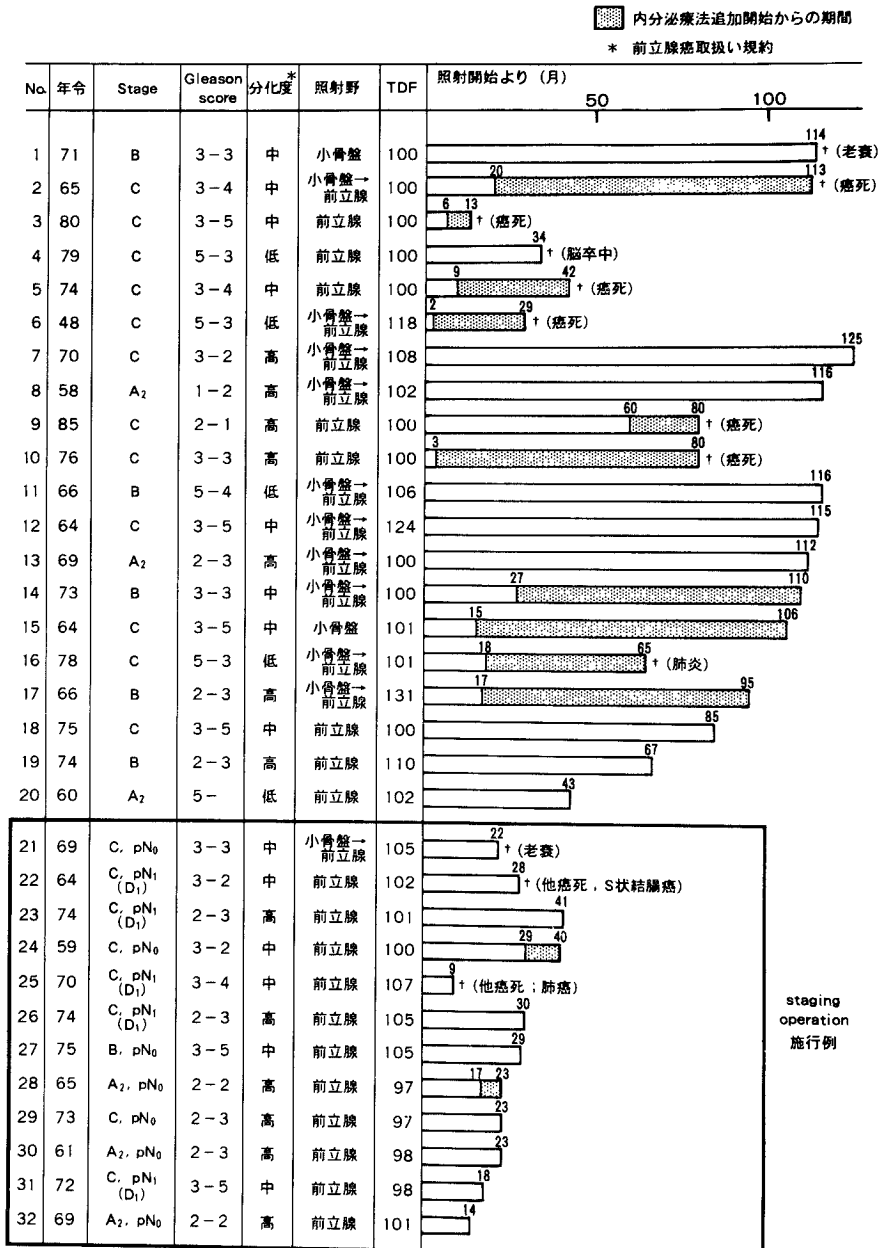


Fig. 1. 速中性子線施行例

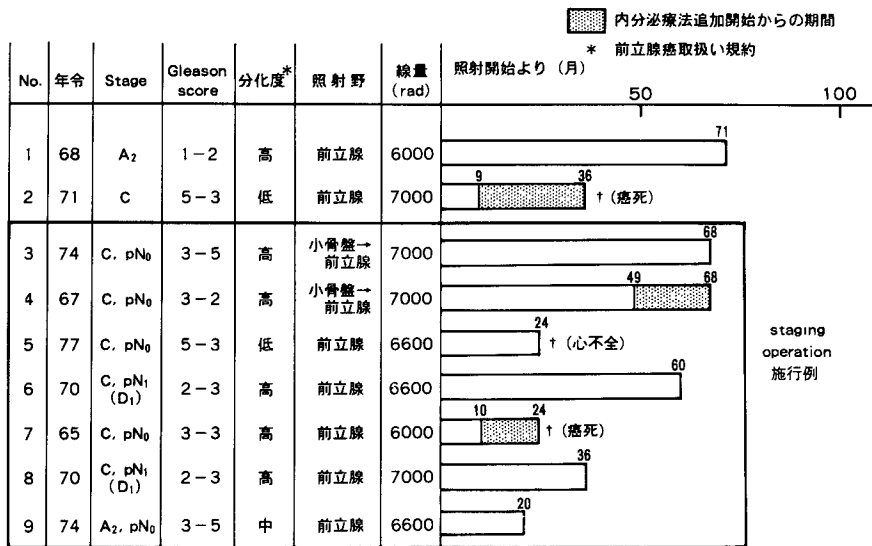


Fig. 2. リニアックX線施行例

9例であった。照射方法は速中性子線は前後2門, リニアックX線は対向4門でおこなった。線量は, 速中性子線と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) の概念を導入した⁷⁾。TDF 115 はリニアックX線, 200 rad×35回, 7週間の線量に相当する。

照射後再発したものは, 内分泌療法 (去勢および直後よりジエチルステロイド 250~500 mg/日, 約1カ月投与後, ヘキサステロイド 30 mg/日またはエチニルエストラジオール 1.5 mg/日投与; または去勢後酢酸クロルマジノン 100 mg/日の投与) を施行した。

生存率および非再発率の算定は Kaplan-Meier 法, 有意差検定は generalized Wilcoxon test によった。

結 果

1) 症例経過: 速中性子線施行例32例およびリニアックX線施行例9例の経過を Fig. 1 および Fig. 2 に示した (Fig. 1, 2)。速中性子線施行例では, stage A₂, B, C それぞれ6例, 6例, 20例のうち staging operation を施行して pN₀ および pN₁ のものが12例, 本手術を施行しなかったものが20例であった。病理組織分化度は高分化型13例, 中分化型14例, 低分化型5例であった。観察期間は9カ月~125カ月であった。一方リニアックX線施行例では, stage A₂ 2例, 他は stage C であり, 大部分の例は, staging operation が施行された。高分化型のものが6例と多かった。観察期間は20~68カ月であった。

41例のうち26例 (61%) は放射線療法のみで制癌されており 15例 (39%) が再発した。再発した15例を Table 1 に一括した。再発様式は局所増悪3例, 遠隔転移および局所増悪1例, 遠隔転移のみ11例であった。

局所増悪したものは, いずれも stage C であり, 1例を除き, 前立腺の大半を占める大きな腫瘍であった。これらの照射線量は, 速中性子線施行例は TDF 100, 101 といずれも低線量, リニアックX線施行例は 6,000 rad, 7,000 rad, と前者が低線量であった。

遠隔転移例は, 骨転移が8例, 頸部リンパ節転移1例, 骨シンチグラフィーでは異常集積をみとめなかったが, 酸性フォスファターゼ (酵素法) の高値のもの3例であった。これらの再発原因としては, staging operation 未施行にもかかわらず前立腺部のみに照射 (4例), understaging (照射中に骨転移判明) (1例), 低線量 (97~101 TDF) (5例) などが考えられる。

以上より再発した例は, stage C のなかでも大きな原発巣のもの, 照射野設定不良および低線量といえた。

照射後再発した例に内分泌療法を施行し, 2年以上制癌されたものは7例 (58%) で, 5例は2年以内に再燃し癌死した。なお他3例は内分泌療法後, 6カ月, 10カ月, 19カ月経過するが制癌中である。

2) 予後: stage A₂, B, C の5年生存率はそれぞれ100%, 100%および53%であった (Fig. 3)。放射線療法開始から再発までの期間を求め非再発期間を算定した。その結果, 5年非再発率は stage A₂ 86%, stage

Table 1. 照射後再発例

* 前立腺癌取り扱い規約

	stage	分化度*	照射野	線量 (TDF)	内分泌療法までの 期 間 (月)	再発様式	内分泌療法の 反応性 (2年以上制癌)
速中性子線	1. B, NX	高	小骨盤→ 前立腺	131	17	PAP 高値	+
	2. B, NX	中	小骨盤→ 前立腺	100	27	PAP 高値	+
	3. C, NX	低	小骨盤→ 前立腺	118	2	照射中骨転移	- (癌死)
	4. C, NX	中	前立腺	100	9	PAP 高値	+ (癌死)
	5. C, NX	中	前立腺	100	6	骨 転 移	- (癌死)
	6. C, NX	低	小骨盤→ 前立腺	101	19	骨 転 移	+
	7. C, NX	中	小骨盤→ 前立腺	100	20	頸部リンパ節 転移	+
	8. C, NX	高	前立腺	100	3	局所増悪	+ (癌死)
	9. C, NX	中	小骨盤	101	15	局所増悪	+
	10. C, NX	高	前立腺	100	60	骨 転 移	- (癌死)
	11. C, pN ₀	中	前立腺	100	29	骨 転 移	
	12. A ₂ , pN ₀	高	前立腺	97	17	骨 転 移	
リニアックX線	1. C, NX	低	前立腺	7000rad	9	骨転移および 局所増悪	- (癌死)
	2. C, pN ₀	高	前立腺	6000rad	10	局所増悪	- (癌死)
	3. C, pN ₀	高	小骨盤→ 前立腺	7000rad	49	骨 転 移	

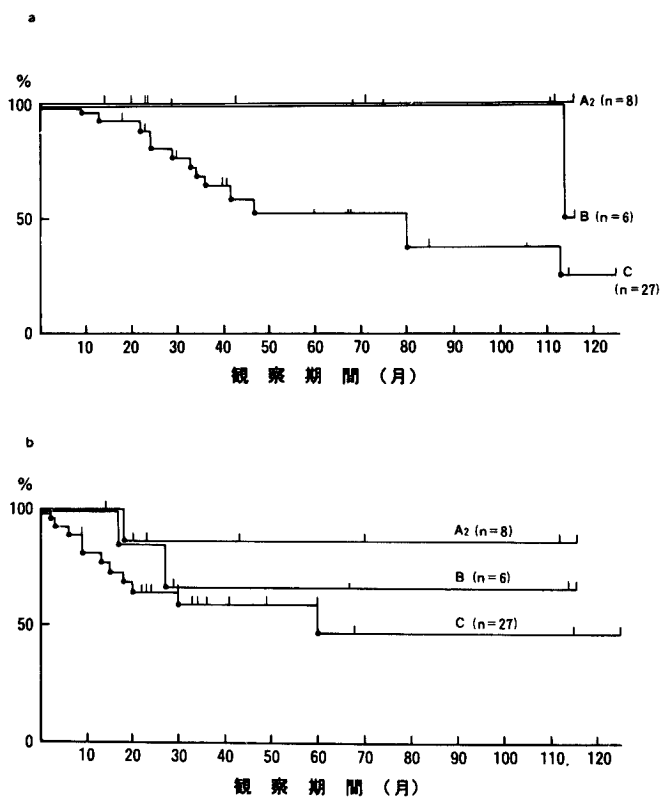


Fig. 3. stage 別の予後 (a) および非再発期間 (b)

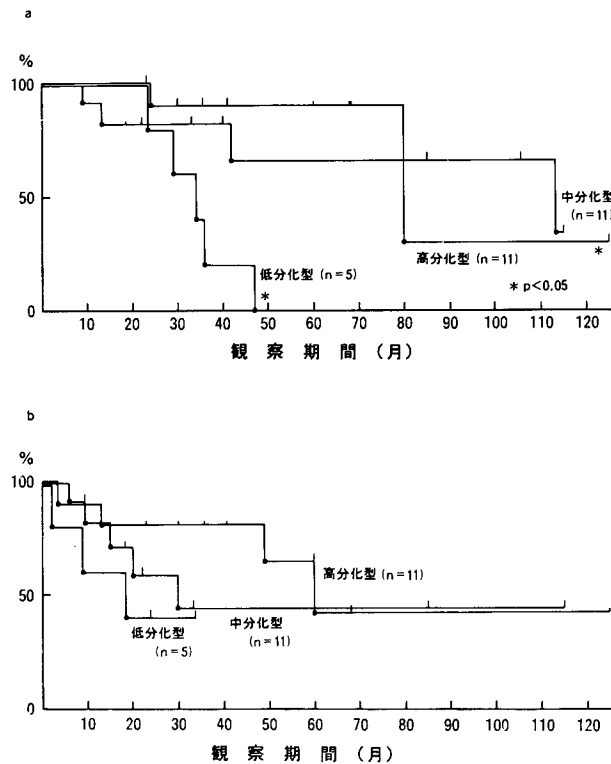


Fig. 4. 病理組織分化度別 (stage C) の予後 (a) および非再発期間 (b)

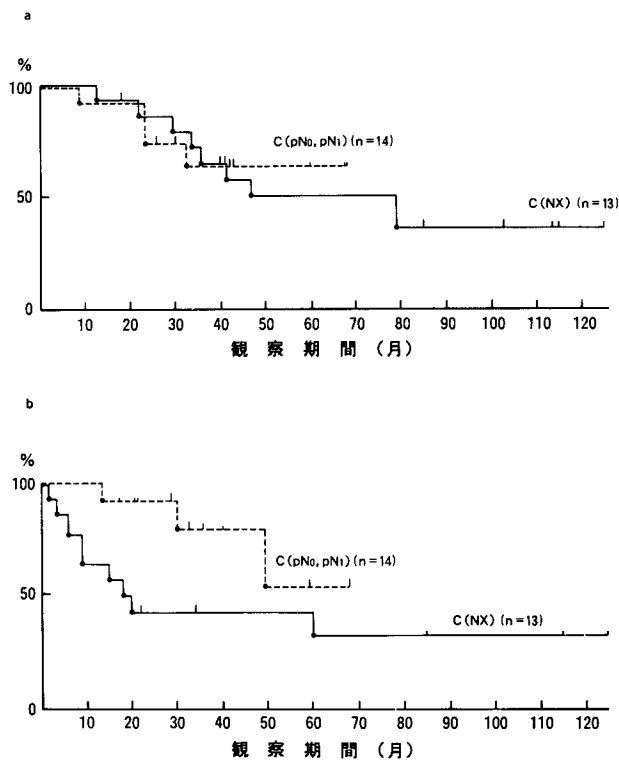


Fig. 5. staging operation 施行例 (pN0, pN1) と未施行例における予後 (a) および非再発期間 (b)

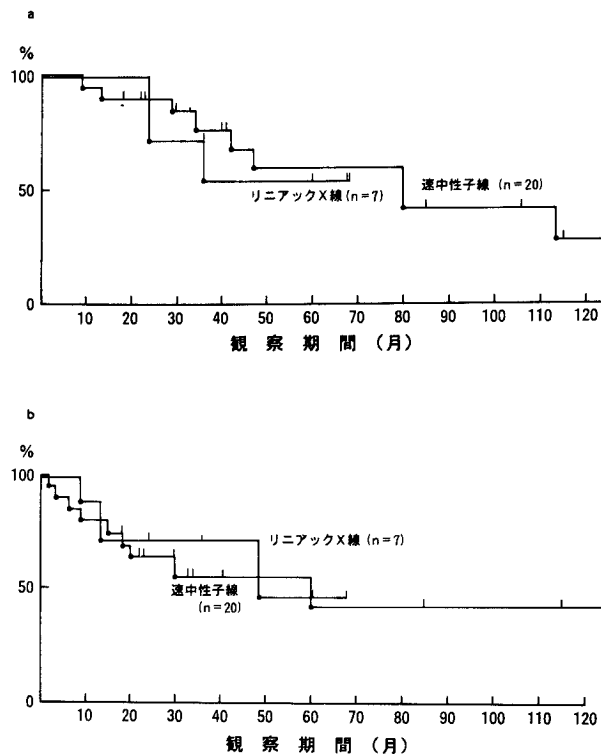


Fig. 6. 線種別 (stage C) の予後 (a) および非再発期間 (b)

B 66%, stage C 47%であった。

stage C において病理組織分化度による生存率と非再発率をみると分化度の低下とともに両者とも低下した。高分化型のものの生存率と低分化型のもののそれとは統計的に有意の差をみとめた ($P < 0.05$) (Fig. 4)。

つぎに stage C で staging operation を施行し pN0, pN1 のものと staging operation 未施行例で予後および非再発期間を比較すると生存率では両者に差をみなかったが、5年非再発率は前者が52%, 後者38%と統計的に有意差はなかったが前者が高い傾向を示した。ちなみに前者では他因死が多かった (Fig. 5)。

速中性子線とリニアックX線とでは生存率, 非再発率ともに差をみなかった (Fig. 6)。

3) 副作用: 膀胱刺激症状, 皮膚腐爛などの早期放射線障害はいずれも軽度であり, 治療の継続を妨げるものではなかった。晩期放射線障害は, 速中性子線施行例では尿失禁3例 (2例は経尿道的前立腺切除術後, 1例は原因不明), 仙骨部褥瘡2例, 陰茎屈曲2例, 血便2例, 尿道狭窄2例, 持続する下痢1例, 計10例 (31%) に認めた。リニアックX線施行例では, 血便を2例 (22%) にみとめた。なお外科的処置を要

したのは仙骨部褥瘡の1例のみであった。

考 察

骨盤内限局性前立腺癌の根治的治療法としては, 前立腺全摘除術および放射線療法がある。前者は合併症の多い高齢者の占める本疾患に対する治療法として未だ問題が多く, 術後の尿失禁や陰萎等の合併症も本手術の欠点といえる⁸⁾。一方後者は, これら合併症がなく制癌効果も手術療法とほぼ同等である⁹⁾。放射線療法の治療成績を Bagshaw¹⁰⁾ は, 5年, 10年, 15年生存率で stage A, B がそれぞれ79%, 58%, 37%, stage C ではおのおの60%, 36%, 22%と報告しており, 自験例でも stage A, B の5年生存率が100%, stage C のそれが53%とほぼ同様の成績を示した。すなわち stage A, B はほぼ満足のいくものといえるが, stage C の成績は十分とはいえず改善の余地があるといえる。ちなみに stage C について5年生存率をみると Harisiadis ら¹¹⁾ 58%, 高橋ら²⁾ 59%, Rosen ら¹²⁾ 61%とおおよそ60%前後といえる。本邦での内分泌療法による stage C の5年生存率は45~51%であることより^{14, 15)}, 放射線療法による治療成績はこれより良好といえる。一方, Sagerman ら¹⁶⁾ は67%,

Kurup ら¹⁷⁾, Ploysongsang ら¹⁸⁾は70~80%とさらに高い5年生存率を報告しており, 照射方法の工夫などによりさらに成績の向上が期待できるだろう。ちなみに高橋¹²⁾, Green ら¹⁹⁾は, あらかじめエストロゲンにより原発巣を縮小してから照射を施行し, stage C の5年生存率を75%と報告している。自験例で局所の大きな例は照射の効果が少なかったことより, このような例には試みてよい方法かもしれない。高橋¹²⁾は, エストロゲンの使用は将来再発した時, エストロゲンの有効性を保つため, 短期間の使用としているが, 自験例でも照射後再発時, 内分泌療法にて60%の例が2年以上制癌されており, 再発後の内分泌療法の効果は期待できることより, このことは妥当なことであろう。

骨盤内リンパ節転移は, stage A2 10~20%, stage B 30%, stage C 60~70%とされており^{4,20,21)}, 特にstage C の例でのリンパ節転移は高率といえる。したがって staging operation を施行していないNX 例では照射野を骨盤部まで含めることが望まれ, Ploysongsang ら¹⁸⁾は, 前立腺部のみの照射と骨盤部を含めた照射とでは, 後者の5年生存率が良好としている。一方, Smith ら²²⁾は, リンパ節転移例に骨盤内照射を施行しても, 高率に再発をみとめたとしており, リンパ節への照射効果は期待できないとしている。自験例でも stage C でNX 例に対して前立腺部のみの照射例と骨盤部を含めた照射例とで再発に差をみとめず, Smith ら²²⁾の報告と同様であった。つぎに staging operation を施行した場合はどうであろうか。本法が単に診断のみなのか治療となるかについては議論の多いところであるが, 後者については多くの報告は否定的である^{23,24)}。したがって私どもは staging operation によりリンパ節転移をみとめた例は放射線療法では根治性が期待できないと考え, pN0 あるいはせいぜい pN1 までを放射線療法の適応としている。その結果 C, pN0, C, pN1 と C, NX とで前2者の非再発率が高いことが示された。このように適応の選択により今後放射線療法の成績がさらに向上するものと思われる。

速中性子線とリニアックX線では前者は低酸素細胞に与える効果が後者より大きく腫瘍細胞の致死障害からの回復を遅らせるとされる。Krieger ら²⁵⁾は非再発率および生存率において速中性子線とリニアックX線の混合照射はリニアックX線単独照射よりも良好な成績としている。自験例では, リニアックX線単独例の観察期間が短く一概にはいえないが, 速中性子線は, 局所制御という点でリニアックX線よりやや優つ

ている結果であった。

速中性子線は脂肪組織への吸収がリニアックX線より多く, 皮下組織の損傷をきたす可能性があり, 自験例でも2例に仙骨部褥創をみたが外科的処置を要したものは1例のみであった。その他の副作用も比較的軽微であり, 治療上問題にならないと思われた。

結 語

stage C, pN1 までの前立腺癌に速中性子線で32例, リニアックX線で9例の放射線療法を施行し, 以下の結果をえた。

1) stage A2, B, C (D1 を含む) の5年生存率は, それぞれ100%, 100%および53%であった。

2) 局所制御は, 速中性子線94% (30/32), リニアックX線 78% (7/9) であり, 前者が良好であった。制御不十分例は, いずれも原発巣の大きな stage C であった。

3) 前立腺癌死は, リニアックX線例を除き, すべて staging operation 未施行例であり, 照射野設定不良および低線量が原因と思われた。

4) 放射線療法後, 再発した時, 内分泌療法は, 2年後の判定で58%に有効であった。

5) 副作用は速中性子線の方が若干リニアックX線よりも多かったが, 一過性であった。

以上より適応を選べば放射線療法は根治性の治療法となると結論した。

文 献

- 1) 島崎 淳, 布施秀樹, 秋元 晋, ほか: 前立腺癌の内分泌療法とその問題点. 外科治療 59: 239-245, 1988
- 2) Bagshaw MA, Kaplans HS and Sagerman RH: Linear accelerator supervoltage radiotherapy. VII. Carcinoma of the prostate. Radiotherapy 85: 121-129, 1965
- 3) 秋元 晋, 布施秀樹, 島崎 淳, ほか: 前立腺癌の放射線療法. 日泌尿会誌 78: 1584-1590, 1987
- 4) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, ほか: 前立腺癌の staging pelvic lymphadenectomy. 泌尿紀要 32: 1465-1470, 1986
- 5) Gleason DF and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Urological Pathology: The prostate, pp. 171-197, Lea & Febiger, Philadelphia, 1977
- 6) 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
- 7) Orton CG and Ellis F: A simplification in the use of the NSD concept in practical

- radiotherapy. *Br J Radiol* **46**: 529-537, 1973
- 8) Nichols RT, Barry JM and Hodges CV: The morbidity of radical prostatectomy for multifocal stage I prostatic adenocarcinoma. *J Urol* **117**: 83-84, 1977
- 9) Bagshaw MA: Potential for radiotherapy alone in prostatic cancer. *Cancer* **55**: 2079-2085, 1985
- 10) Bagshaw MA: Radiotherapy of prostatic cancer: Stanford university experience. *Progress and Controversies in Oncological Urology* pp. 493-512, Alan R Liss, NY, 1984
- 11) Harisiadis L, Veenema RJ, Senyszyn JJ, et al.: Carcinoma of the prostate: Treatment with external radiotherapy. *Cancer* **41**: 2131-2142, 1978
- 12) 高橋 卓, 河合恒雄, 鷲塚 誠, ほか: 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
- 13) Rosen EM, Cassady JR, Connolly J, et al.: Radiotherapy for localized prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **10**: 2201-2210, 1984
- 14) 高安久雄, 小川秋実, 小磯謙吉, ほか: 前立腺癌の治療成績. *日泌尿会誌* **69**: 426-435, 1978
- 15) 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
- 16) Sagerman RH, Chu HC, King GA, et al.: External beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Cancer* **63**: 2468-2474, 1989
- 17) Kurup P, Kramer TS, Lee MS, et al.: External beam irradiation of prostate cancer. *Cancer* **53**: 37-43, 1984
- 18) Ploysongsang S, Scott RM, Aron BS, et al.: Comparison of whole pelvis versus small-field radiation therapy for carcinoma of prostate. *Urology* **27**: 10-16, 1986
- 19) Green N, Bonder H and Broth E: Improved control of bulky prostatic carcinoma with sequential estrogen and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **10**: 971-976, 1984
- 20) Brendler CB, Cleeve LK, Anderson EE, et al.: Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate: Risk versus benefit. *J Urol* **124**: 849-850, 1980
- 21) Catalona WJ and Stein AJ: Staging errors in clinically localized prostatic cancer. *J Urol* **127**: 452-456, 1982
- 22) Smith JA, Haynes TH and 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
- 23) Donohue RE, Biber RJ, Mani JH, et al.: Stage D1 adenocarcinoma of prostate. *Urology* **23**: 118-121, 1984
- 24) Walsh PC and Lepor H: The role of radical prostatectomy in the management of prostatic cancer. *Cancer* **60**: 526-537, 1987
- 25) Krieger JN, Thomas FS, Krall JM, et al.: Fast neutron radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *Urology* **34**: 1-9, 1989

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