



Title	前立腺癌の小線源治療
Author(s)	萬, 篤憲
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2005, 65(2), p. 87-91
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16652
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

前立腺癌の小線源治療

萬 篤憲

国立病院機構東京医療センター放射線科

Brachytherapy for Prostate Carcinoma

Atsunori Yorozu

This review aims to provide an overview of prostate brachytherapy and disseminate consensus guidelines formed by the American Brachytherapy Society. In Japan, permanent transperineal prostate brachytherapy with I-125 started in September 2003. Patients with high probability of organ-confined disease are appropriately treated with brachytherapy. Brachytherapy candidates with a significant risk of extraprostatic extension should be treated with supplemental external beam radiation therapy. The recommended prescription doses for monotherapy are 145 Gy. The corresponding boost doses after 40–50 Gy of external beam are 100–110 Gy. Dosimetric planning of the implant should be carried out for all patients before seed insertion. Post-implant dosimetry and evaluation must be performed on all patients. A dose-volume histogram of the prostate should be performed. The dose that covers 90% of the prostate volume, the percentage of prostate volume receiving 100%, 150%, and 200% of the prescribed dose, and the rectal dose and urethral dose should be reported. ABS recommends standardization of the reporting of brachytherapy-related prostate morbidity, including urinary, rectal, and sexual function. These morbidities should be correlated with the doses to normal tissues. High-dose-rate (HDR) brachytherapy with Ir-192 has preceded seed implants in Japan. HDR has some theoretical advantages. We should develop techniques of both types of brachytherapy in Japan.

Research Code No.: 608

Key words: Prostate carcinoma, Brachytherapy, Iodine-125 seed implant, High-dose-rate (HDR)

Received Jan. 26, 2005

Department of Radiology, Tokyo Medical Center, National Hospital Organization

本論文は、第63回日本医学放射線学会(2004年4月)の教育講演において、「教育講演9『小線源治療』」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会編集委員会より執筆依頼した。

別刷請求先
〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
国立病院機構東京医療センター放射線科
萬 篤憲

はじめに

前立腺癌は、英米の男性では最も発生頻度が高い癌である(皮膚癌を除く)。米国では前立腺特異抗原(PSA)を用いたスクリーニングが普及し、限局性前立腺癌として診断される患者数が急増した。これに対応して1980年代から前立腺全摘術や外照射が普及してきたが、手術では尿失禁や勃起不全などの問題が生じ、当時の照射技術では成績も合併症も十分満足できるとはいえず、効果的で侵襲の少ない治療が求められていた。I-125シード線源を永久的に前立腺内に埋め込む小線源治療は、1972年にWhitmoreらにより報告された¹⁾。これは開腹して恥骨後から手術的に埋め込む手技であり、線源を正確に目的の位置に挿入することは困難なため、線源分布は不良となり、治療効果が期待どおりではなかった。その後、経直腸超音波装置(TRUS)が開発され、HolmらはTRUSガイド下に経会陰的に前立腺にシードを挿入する方法を考案した²⁾。デンマークで開発された手法をRagdeらが米国に持ち帰り、優れた治療成績を報告した³⁾。1990年代後半には米国においてI-125シード線源による永久挿入治療は限局性前立腺癌の有効な治療手段として定着し、米国全土に普及した。現在、米国では限局性前立腺癌の治療として小線源治療の占める割合は増加し、年間6万件の治療が行われている。10年以上の長期成績が報告され、生化学的再発率は前立腺全摘術に匹敵するとされ、性機能障害や尿失禁の有害事象が少なく、日帰り(わが国では2,3日の入院)で治療可能であるため、小線源治療の需要は米国のみならず世界的に増加傾向にある。

米国の長期的成績が報告され、わが国でもシード永久挿入治療の施行が望まれていた。2003年3月に厚生労働省より線源を挿入した患者の退出基準が定められ、同年7月に文部科学省および厚生労働省より患者に挿入された線源の取り扱いが医療法に一元化され、2003年9月からI-125シード線源を用いた永久挿入治療が開始された。

一方、わが国では1991年から普及している高線量率Ir-192照射装置による組織内照射がシード永久挿入に先行して開始された。これは前立腺に留置したカテーテルを通して線源を後から一時的に挿入する方法であり、治療後は周囲へ

の放射能の影響はなく、理論的に優れた治療法である。

小線源治療の利点は、肉眼的病変のある前立腺への線量を最大限に集中させ、周囲臓器である直腸、尿道、膀胱への線量を安全な範囲に抑えることが外照射に比較して容易な点である。前立腺の固定が可能であり、治療が短期間で終了する。反面、小線源のアプリケータが挿入・照射される高線量域外への効果は期待できない。

I-125シード永久挿入治療

1. 治療適応

米国小線源学会(ABS)による患者選択基準を示す⁴⁾。低リスク群(cT1-T2aN0M0かつPSA値が10ng/ml以下かつGleasonスコアが6以下)はシード治療単独の良好な適応である。cT2b-c, Gleasonスコアが8~10, PSA値が20ng/mlより高い場合には外照射併用の治療適応である。Gleasonスコアが7の場合や、PSA値が10~20ng/mlの場合には施設により適応基準が異なる。その他、外照射併用を考慮する場合として、生検で多数力所ないし両葉の陽性、神経周囲浸潤、MRIによる被膜浸潤陽性を挙げている。日本の退出基準(後述)を考慮すると40ccを超えるような前立腺には小線源治療単独の適応になりにくく、ホルモン治療により前立腺容積を減少させるか、外照射を併用する必要性が生じる。除外基準として、余命が5年未満と考えられる患者、転移を有する患者、経尿道的前立腺切除術により大きな欠損がある患者、手術による危険が許容できない患者が挙げられている。相対的禁忌(初心者に勧められない場合)として、中葉の大きな患者、骨盤への外照射の既往がある患者、国際前立腺症状スコア(IPSS)の高い患者、骨盤内手術の既往が多数ある患者、創傷治癒に問題がある重度の糖尿病、精嚢の生検が陽性の患者が挙げられている。

2. 処方線量と術前治療計画

小線源単独の処方線量は144Gy、外照射併用時は100~110Gyと外照射40~50Gy(4~5週間)をABSは推奨している。処方線量とは別に、前立腺容積の90%をカバーする線量(D90)および、処方線量の100%が照射される前立腺容積の割合(V100)を報告するように勧告している。これらは治療成績に関係し、治療の質を評価するために必須である⁵⁾。

通常、シード挿入の位置を決定するための治療計画を挿入術の1カ月前に行う。患者は外来を受診し、挿入術のときと同じ体位で尿道カテーテルを留置し、TRUSにより前立腺の容積と形態を撮像する。前立腺底部から尖部まで5mm間隔でTRUSの横断面像を線量計画コンピュータに取り込む。各画像の前立腺辺縁、尿道、直腸の輪郭をとる。これらを3次的に解析し、線源の挿入位置を計画する。等線量分布曲線が前立腺を十分にカバーし、尿道の線量が必要範囲であり、直腸の線量が最小限になるように計画する。前立腺の肉眼的標的容積に治療マージン2~5mmを加え、臨床的標的容積とする。直腸側のマージンは0~3mmとし、線

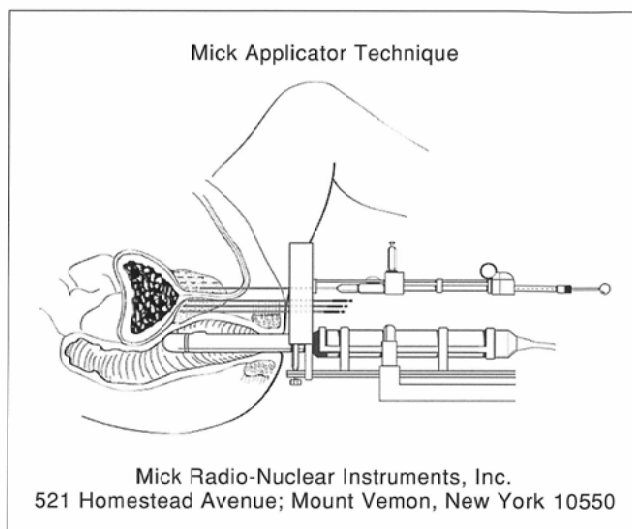


Fig. 1 The Mick technique: an ultrasound-guided transperineal approach with the Mick applicator, quoted from Mick Radio-Nuclear Instruments, Inc., through the courtesy of Mr. Felix Mick.

源は直腸壁から5mm程度離す。線源配置を均一に行うと尿道線量が高くなり過ぎ、尿道の障害が頻発することが知られている。なるべく辺縁や底部、尖部に線源を多めに配置する。前立腺のV100が95%以上、D90が100~130%となるように線源の配置と強度、個数を選択する。尿道・直腸の線量評価は未だに研究段階であるが、術前計画の目安として、尿道の最大線量は200Gy以下、直腸の最大線量は100Gy以下を目標とする。

3. 挿入術と術中計画

米国で製造されたシードは滅菌された状態で治療の数日前に届けられる。

麻酔は腰椎麻酔ないし全身麻酔を行う。大腿を手術台に対して90度、両大腿の開きも90度になるような碎石位をとる。TRUSプローベをスタビライザーに固定し、テンプレートを装着したうえで直腸内に挿入する(Fig. 1)。治療計画時と一致した前立腺画像がすべての断面で得られるようにプローベの位置や角度を調節する。アプリケータ針刺入の際、前立腺の移動やねじれを少なくするために、先に支持固定針を留置する。治療計画どおりにアプリケータ針を穿刺し、Mickアプリケータを用いてシードを挿入する。挿入中はTRUSおよびX線透視によりモニターを行う。

術前計画と挿入術中のTRUS画像は必ずしも一致するとは限らない。術中に前立腺の浮腫や出血による変化が伴う。そのため、術中計画を行う施設も少なくない。術中計画にはいくつかの手法がある⁶⁾。一つは挿入術直前のTRUS画像を元に治療計画を立てる方法である(術直前計画)。また、術前計画を行わず、術前の前立腺容積から表計算により線源個数を決定し、術中に一定の方法で挿入する方法(interactive method)をMount Sinaiのグループが推奨している⁷⁾。Sloan-Ketteringの術中計画法では、術中のアプリケ

タ針の位置や線源の位置から線量計算を行い、適宜治療を修正しながら残りの線源を挿入していく⁸⁾。一方、術前計画を簡易に行ったうえで術中の前立腺の形態に合わせて丁寧に修正するhybrid法もある⁹⁾。

4. 術後管理と術後線量評価

放射線器具使用室内や器具台をサーベイし、線源の脱落や紛失がないことを確認する。術後1日間は脱落線源の管理のために線源を挿入された患者を管理区域とした病室に収容する。

術後は胸腹部のX線写真を撮り、前立腺部の線源個数を計測する。術後1日ないし1カ月後に前立腺部のCT(スライス厚は5mm以下)を撮像し、術後線量評価を行うことがABSより勧められている⁵⁾。治療計画装置を用いて、前立腺の線量容積ヒストグラム(DVH)を解析し、D90、V100のほかに処方線量の150%、200%が照射される前立腺容積の割合であるV150、V200や尿道・直腸の線量を報告するべきである。1カ月後の術後評価であるD90が140Gy以上であると治療成績が良好であることが報告されている。V100はD90とよく相関し、90%以上(術後1カ月目)が好ましい。尿道線量は最大線量が400Gy以下、D90が140~180Gyが一つの指標である⁵⁾、¹⁰⁾。直腸線量は最大線量200Gy以下を目標とする¹¹⁾。

5. 経過観察と合併症¹²⁾

術後の経過観察はPSA値測定と排尿・排便の状態を2年間は3~4カ月ごと、その後は6カ月ごとに見ていく。PSA値は数年かけて低下し、一般に0.5ng/ml以下に低下していく。1~3年後にPSA値の一過性の上昇が20~41%の患者に見られることが報告されている。この時期のPSAの上昇を再発と安易に判断しないように注意する必要がある。

シード線源は前立腺辺縁の静脈叢を経由して肺動脈に小塞栓を形成するとされている。米国の報告では治療患者の18~55%において、肺内シード塞栓が生じると報告されている。また、膀胱や尿道からのシードの脱落が患者の1%程度に存在すると報告されている。

退院後、2週目あたりから尿路症状が出現する。頻尿、尿線狭小化、夜間多尿などの急性尿路症状は多くの患者に認められる。少数の患者に排尿痛や尿失禁を生じることがある。これらの症状は半年前後で改善していく。IPSSが治療前の状態に戻るのには1年かかる。5~20%の患者には挿入術後数日して尿閉が生じ、尿道カテーテルを必要とすることがある。直腸の急性合併症は少ないが、便通逼迫、直腸・肛門痛を生じることがある。晩期合併症として、放射線膀胱炎、尿失禁、尿道狭窄が稀にある。直腸潰瘍は少数の患者に生じる。

シード治療は外照射や手術に比較して勃起能の温存が有利とされている¹³⁾。しかし、治療前の勃起能や年齢によることも多く、治療後に徐々に進みやすい。性機能障害の原因として、神経血管束の障害によるという考えと尿道球

部の障害によるという考え方がある。

6. 治療成績

現代的手法によるシード治療の成績をPSA再発に基づき、長期的に観察した結果はまだ少ない。低リスク群に対するI-125シード単独治療による10年生化学的非再発率(PSAの2回連続上昇を再発と定義)が2001年に報告された³⁾。PSA<10、Gleason Sum 2~6、T1-2bの低リスク群125名の10年生化学的非再発率は87%であった。局所再発、遠隔転移はそれぞれ3%であり、前立腺癌による死亡はなかった。81%の患者はPSAが0.2ng/ml未満に達した。対象患者は1988年から1990年までに治療されており、それ以前の治療患者に比較して優位に治療成績が向上しており、手技の成熟が示唆されたとしている。

同施設から外照射とシード(I-125ないしPd-103)の併用治療による10年の治療成績が報告された¹⁴⁾。232名の患者全体の10年生化学的非再発率は70%であった。低リスク群(同上)では85%、中リスク群(PSA>10、Gleason sumが7以上、T2cのうち一因子)では77%、高リスク群(中リスク因子の2個以上を有する)では45%となった。局所再発は6.9%、遠隔転移は10.9%、前立腺癌による死亡は1%であった。

上記の報告は、いずれもホルモン治療は照射前後に行われていない。リスク分類を行い、局所病変である可能性が高い患者群を対象とすれば、シードを主体とした局所治療を丁寧に行うことにより十分な治療成績が得られることを示している。中リスク群については外照射が必要か否かの前向き比較試験が米国で進行中である。

7. 安全管理に関するガイドライン¹⁵⁾の概略

I-125線源は0.8×4.5mmの純チタン製のカプセルにI-125を密封してある。半減期は59.4日であり、平均28.5keV(27.4~35.5KeV)のエネルギー光子であるX線およびγ線を放出する。日本で使用可能な線源は1個当たり11.0~15.3MBqである。体外への漏洩線量が少なく、ガイドラインを遵守する限り、周囲の人々への影響はほとんどない。

本治療は医療法および放射線障害防止法の基準を満たし、許可申請をして認可された施設でのみ治療が可能である。治療室は診療用放射線照射器具使用室ないしIr-192高線量率照射装置使用室を用いる。本治療を安全に行うために学会が定めた施設基準があり、この治療に携わるスタッフは放射線源安全取扱いに関する国内における教育・講習を受講していること、そして日本泌尿器科学会の専門医と日本放射線腫瘍学会の認定医もしくは日本医学放射線学会専門医(治療の二次試験合格者)が常勤していることを条件としている。

I-125線源を前立腺内に挿入した場合、体内残存放射能が1,300MBq以下、もしくは患者の体表面から1m離れた地点における1cm線量当量率が1.8μSv/hr以下のときに放射線管理区域から退出できる。公衆および介護者、患者を訪問する子供について抑制すべき線量の基準が定められており、

職場の人や通勤時に接する公衆は1年間に1mSv以下、妻などの介護者は1人の介護に5mSv以下、子供は1mSv以下とされている。退院の際に患者の生活様式から周囲の被曝量を算出し、生活において第三者への許容量を超えないように教育指導を行う。

高線量率 Ir-192組織内照射

高線量率 Ir-192による組織内照射の特徴は物理的に高い精度を有することのみならず、極めて高い線量率と hypofractionationにより得られる放射線生物学的なものである。舌や子宮頸部の癌の生物学的特性(α/β 比が10程度と推定される)ではhypofractionationは必ずしも有利とは考えられなかった。しかし、近年の臨床データの検討により、前立腺癌の α/β 比が1.5程度と低く推定されるようになり¹⁶⁾、 α/β 比が3程度である直腸を十分安全な線量に維持しながら癌を根絶するという理論武装が可能となった。臓器の固定が可能となえ、直腸の照射容積を極めて小さくできるという小線源特有の物理的利点と相まって、小線源プーストの優位性は高い。

これまでのわが国や諸外国の施設から、限られた経験ながら良好な成績が報告されている。しかし治療適応のみならず、照射のスケジュールや線量評価についてはまだコンセンサスが得られていない。一般的には被膜外や精嚢浸潤の可能性が高い病変(T1b-3, Gleasonスコアが7以上, PSAが10ng/ml以上)に対する外照射併用が良い適応と考えられる。一部の施設では低リスク群に対する Ir-192単独治療の試みが開始されている。

わが国における標準化を意図して作成された厚生労働省がん研究助成金山下班のプロトコールでは、対象症例T1a-3aに外照射40Gyと組織内照射24Gy/4回/2日の併用を提唱している。 $\alpha/\beta = 1.5$ としてこれをBiological effective dose (BED)に換算してみる。外照射のBEDは93.3、小線源のBEDは120となり、合計213.3である。通常わが国で行われている外照射単独70Gy/35回のBEDは163.3であり、組織内

照射併用効果は70Gyの外照射に比較して30%の線量増加が得られることになる。BED210を外照射で達成するには90Gy/45回が必要となり、高度な外照射技術でも不可能な線量域と考えられる。直腸については通常 α/β を3と仮定して計算される。外照射70GyのBEDは116.7となる。外照射40GyのBEDは66.7であり、小線源治療による直腸線量を前立腺辺縁線量の80%に抑えれば直腸のBEDは49.9となり、外照射70Gyと同等になる。直腸線量を前立腺辺縁線量の80%以下とすることは現在の小線源の線量計算装置を用いればリアルタイムに可能である。以上より、高線量率組織内照射の優位は理論的に明らかである。平塚らは上に似たプロトコールである外照射41.8Gy/19回と小線源22Gy/4回の併用療法($\alpha/\beta = 1.5$ としてBEDの合計205.7)を71名に施行し、5年生化学的再発率93%という良好な成績を報告している¹⁷⁾。

永久挿入法と同様に、テンプレートとTURSガイド下に前立腺に経会陰的に外套針アプリーケータを留置する。これに挿入した模擬線源のX線写真ないしCT画像から線量計算を行う。治療域内での線源の治療位置と停留時間を決定する。シード永久挿入法に比較して、線量設定の自由度が高く、高い精度で均等性の高い線量分布を作成することが可能である。また、前立腺外や精嚢へのアプリーケータ挿入が容易であり、被膜外浸潤にも安定した対応が可能である。医療従事者や第三者の被曝は全くない。一方、実用的な問題として、患者に外套管を挿入した状態で碎石体位を数日間維持することに伴う患者の負担がある。

おわりに

前立腺のシード小線源治療は画像診断の進歩および米国の放射線腫瘍医の努力により、一躍前立腺癌治療の最先端に躍り出たものである。特に初期癌に対しては、治療効果、治療期間、合併症、便利さのいずれにおいても、手術や外照射を凌駕する治療方法である。わが国にも前立腺の小線源治療が根付き発展するように、関係者の熱意と努力が期待される。

文 献

- 1) Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H, et al: Restropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urol* 108: 918-920, 1972
- 2) Holm HH, Juul N, Pedersen JF, et al: Transperineal 125 iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 130: 283-286, 1983
- 3) Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al: 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125) I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 31-40, 2001
- 4) Nag S, Beyer D, Friedland J, et al: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 789-799, 1999
- 5) Nag S, Bice W, DeWyngaert K, et al: The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 221-230, 2000
- 6) Nag S, Ciezki JP, Cormack R, et al: Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: report of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 1422-1430, 2001
- 7) Stock RG, Stone NN, Wesson MF, et al: A modified technique allowing interactive ultrasound-guided three-dimensional transperineal prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 219-225, 1995
- 8) Zelefsky MJ, Yamada Y, Marion C, et al: Improved conformality and decreased toxicity with intraoperative computer-optimized transperineal ultrasound-guided prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 956-963, 2003
- 9) Shanahan TG, Nanavati PJ, Mueller PW, et al: A comparison of permanent prostate brachytherapy techniques: preplan vs. hybrid interactive planning with postimplant analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 490-496, 2002
- 10) Stock RG, Stone NN, Dahlal M, et al: What is the optimal dose for 125-I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, posttreatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms. *Brachytherapy* 1: 83-89, 2002
- 11) Waterman FM, Dicker AP: Is it necessary to eliminate the posterior dose margin in prostate brachytherapy to achieve an acceptably low risk of late rectal morbidity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 293-299, 2003
- 12) Nag S, Ellis RJ, Merrick GS, et al: American Brachytherapy Society recommendations for reporting morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 462-470, 2002
- 13) Robinson JW, Moritz S, Fung T: Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1063-1068, 2002
- 14) Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, et al: Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 944-952, 2003
- 15) 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: 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3版, 2004
- 16) Brenner DJ, Hall EJ: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 1095-1101, 1999
- 17) Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K, et al: Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 684-690, 2004