



Title	短半減期小線源 ¹⁹⁸ Auグレインの臨床的評価-口腔領域腫瘍への応用-
Author(s)	堀内, 淳一; 奥山, 武雄; 渋谷, 均 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(2), p. 124-130
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18946
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

短半減期小線源 ^{198}Au グレインの臨床的評価

—口腔領域腫瘍への応用—

東京医科歯科大学医学部放射線医学教室 (主任 鈴木宗治教授)

堀内 淳一 奥山 武雄 渋谷 均

同歯学部放射線学教室 (主任 中村 正教授)

竹 田 正 宗

九州大学歯学部放射線学教室 (主任 神田重信教授)

小 西 圭 介

(昭和54年6月11日受付)

(昭和54年7月26日最終原稿受付)

Clinical evaluation of short-life radioactive source Au-198 grain

—The Use in Brachytherapy for Tumors of Oral Cavity—

Junichi Horiuchi, Takeo Okuyama and Hitoshi Shibuya

Department of Radiology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

(Director: Prof. S. Suzuki)

Masamune Takeda

Department of Oral Radiology, School of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University

(Director: Prof. T. Nakamura)

Keisuke Konishi

Department of Oral Radiology, School of Dentistry, Kyushu University

(Director: Prof. S. Kanda)

Research Code No.: 601

Key Words: Au-198 grain, Oral tumor, Brachytherapy

Au-198 grain has been used as a new source in brachytherapy instead of Rn-seed since September 1975 in Japan. A total of 60 cases with malignant tumors of the oral cavity treated with Au-198 grain during the period of September 1975 to November 1978 were analyzed. Nineteen cases were treated with Au-198 grain alone, twenty-nine were with combined external beam therapy and the other twelve were treated as a boost implant for Radium needles or as a recurrent disease.

Two-year local recurrence free rates were 78% (7/9) by Au-198 grain alone and 67% (10/15) by Au-198 grain combined with external beam therapy. The frequency of local necrosis following the combined therapy was inevitably higher than Au-198 grain alone. However, these results were somewhat better than the results obtained from treatment of tongue cancer using Rn seed with or without external beam which reported previously.

An analysis was also made of the local condition of the treated area applying with the TDF values. A suitable permanent implant dose of Au-198 grain might be slightly lower than Rn seed considering from the TDF value analysis.

The Au-198 grain technique seemed to be an excellent choice of treatment as far as the lesion was small or superficial enough, or the lesion was locating in the sites anatomically to be not able to apply Radium needles. The technique has also an advantage to be applicable without severe discomfort to the patient and less exposure to the operator compared to the Radium needle technique.

^{198}Au グレインが短半減期線源として ^{222}Rn シードに代って供給されるようになって既に3年以上経過した。 ^{198}Au グレインも ^{222}Rn シード同様に患者に対する苦痛が少なく高齢者や小範囲の刺入には用いやすいこと、解剖学的に Ra 針刺入困難な部位には適した線源であり、また Ra 針に比し術者らの被曝線量が少い利点もあることなどを前に述べた¹⁾。その際、 ^{198}Au グレインの物理学的並びに生物学的特性（線量・時間因子）から ^{222}Rn シードと全く同等に使用することには若干問題があることを指摘したが、臨床的経験からは未だ、結論を得るに至らなかった。今回、症例も約60例に達し、一定期間観察例も得られるようになったので、局所制御率及び後障害発生率などについて検討し、併せて線量時間的因子についても分析を試みた。

対象及び治療方法

1975年9月、 ^{198}Au グレイン（以下 Au）がわが国で供給可能になって以来、1978年11月までに取

扱った口腔領域の悪性腫瘍60例が対象である。口腔領域の部位及び Au の使用方法別（単独、外部照射併用、Ra 針への追加刺入など）に分けると Table 1 のようになる。殆どが扁平上皮癌であるが中咽頭部6例のうち2例は当初の診断で紅色肥厚症（Erythroplasia）、口蓋2例はともに悪性黒色腫である。口蓋1例及び口唇1例では刺入でなくモールドを作製して間隔照射を行なった。

Au 単独は19例のうち T1, 4 T2, 15であり外部照射併用は29例で T1, 2 T2, 20 T3, 7である。Ra 針刺入後残存硬結に対して追加刺入を行なったものは9例あるが T2, 3 T3, 6例、再発例に対するもの3例、合計60例である。部位別では舌が26例で最も多く、次で口腔底14例、頬粘膜、中咽頭各7例となる。なお、TNM 分類は、1974年 UICC 版によった。

予定線量はわれわれの施設での Rn シードにおける経験^{2),3)}から単独の治療の場合、原則として永久線量（ ^{222}Rn 、および ^{198}Au が完全崩壊し

Table 1 Application of ^{198}Au grain for oral tumors (Sept. 1975—Nov. 1978 60 cases)

	Au alone	with ext. beam	boost for Ra needle	recur. ca.	total
tongue	13	2	9	2	26
floor or mouth	5	9			14
buccal mucosa	0	7			7
lower gum	0	3			3
oropharynx	0	6*		1	7
palate	1°	1°			2
lip	0	1			1
	19	29	9	3	60
total	{ T 1 4 T 2 15	{ T 1 2 T 2 20 T 3 7	{ T 2 3 T 3 6		

* erythroplasia

° malignant melanoma

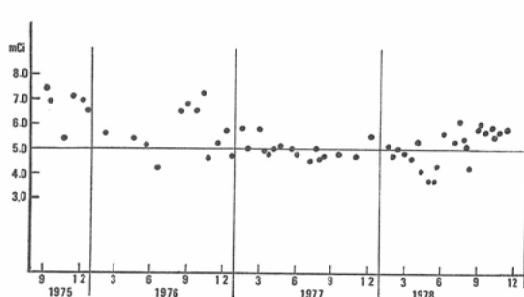


Fig. 1 Variation of radioactivity at the date of assay for ^{198}Au grain

た時の線量：以下同様）を9,500~10,000rad (Rn シードでは初めの7日間の蓄積線量が約7,000 rad) としているが既報¹⁾の如く Au 1粒 (5mCi) を Rn 1粒 (1mCi) と等しく使用できるという考えに立って Au 単独刺入ではRnと同じく9,000~10,000rad 目標としたものが多い。外部照射を先行した例並びに Ra 針刺入例での残存病巣に対する追加ではそれらの線量に応じて適宜、10~30%永久線量を少なくしている。

なお、線量計算は Rn シードの場合と同じ方法、すなわち Paterson-Parker の表から治療面積に必要なラジウムの mg.h/1,000R を求めて永久線量に相当する mg.h 数を Rn の全崩壊 mCi.h 数133で除し、必要な本数を求めている。また Au 供給開始以来の使用時における放射能の変動（日本アイソトープ協会添付の数値による）は Fig. 1 のようであり、最近はかなり安定を示しているが計算に当っては変動に従って補正を加えている。

結 果

2年以上経過した例について局所非再発率及び後障害の発生率を示したのが Table 2, 3 及び 4 である。Table 2 は Au 単独によるもの、Table 3 は外部照射を先行させた後に Au 刺入を施行したもの、Table 4 は Ra 針刺入後の残存硬結に対して追加した結果を表わしている。

(1) 腫瘍に対する効果：

一次効果すなわち腫瘍の消失については既報¹⁾のように Au 単独刺入の場合は早くて2週目位から縮小をみるものもあるが多くは4~6週で消失するか、軽度の硬結を残すに過ぎない。今回の

Table 2 Recurrence free rate (2 years) and the complication: ^{198}Au grain alone

	recurrence free>2 y. complication			
	T 1	T 2	total	mucosal ulcer
tongue	2/2	2/4	4/6	0
floor of mouth	1/1	2/2	3/3	2
total	3/3 100%	4/6 67%	7/9 78%	2

Table 3 Recurrence free rate (2 years) and the complication: ^{198}Au grain combined with external beam

	Recurrence free>2 y.				complication ^{*)}	
	T 1	T 2	T 3	total	mucosal ulcer	bone necrosis
tongue	—	—	—	—	—	—
floor of mouth	—	2/2	1/1	3/3	2	—
buccal mucosa	—	3/3	1/2	4/5	—	2
lower gum	—	0/1	1/1	1/2	—	—
oropharynx	1/2	0/1	0/1	1/4	1	—
palate	—	1/1	—	1/1	—	—
Total	1/2	6/8 75%	3/5 60%	10/15 67%	3	2

Table 4 Recurrence free rate (2 years) and the complication: ^{198}Au grain boost for Radium needle

	recurrence free>2 y.		
	T 2	T 3	total
tongue	2/3	1/5	3/8 38%

長期観察についてみると2年以上非再発生存例は Au 単独で T1 3/3, T2 4/6, 計 7/9 (78%) であり、部位別には舌癌 4/6, 口腔底癌 3/3 となっている。2年以内に死亡した2例はいずれも頸部リンパ節転移悪化によるもので局所については完全に制御されていた。

一方、外部照射 (2,500~3,000rad/2.5~3Wk) を先行した後に Au 刺入を行なったものでは2年以上非再発生存例は合計10/15 (67%) である。それらの内訳は T1 1/2 で再発の1例は中咽頭の紅色肥厚症で再発後に根治手術を行ない救命され

ている。T2 6/8 (75%), T3 3/5 (60%) で部位別には口腔底 3/3, 頬粘膜 4/5 と勝れているのに対して下顎歯肉 1/2, 中咽頭 1/4 で骨に浸潤を示した症例の予後は不良であった。

また Ra 針に対する追加刺入 (Table 4) は舌のみで T2 2/3 に対して T3 では 1/5 のみ制御し得たに留まった。

(2) 正常組織に対する後障害:

早期反応についても既報¹⁾のように Rn シードによるものとの間に差を認め難く第2~3週で粘膜に厚い線維素性偽膜を形成し、個人差はあるものの次第に薄くなる。その後、粘膜に潰瘍を形成したものは単独例の場合、2例に認められたが2例とも耐容性の低い口腔底癌であった。いづれも一過性で局所清掃、軟膏塗布などにより軽快した。尚2例とも Au 製造初期の例で1粒当り7.2 mCi~7.4mCi と標準の放射能を50%近く上廻るものであったので実際には15,000rad (永久線量) に近くなるものと思われる。

外部照射を先行した群では粘膜潰瘍3例(口腔底2, 中咽頭1例)と骨障害2例がみられた。骨障害の2例は頬粘膜の臼後部に骨露出を生じたもので、うち1例は下顎部分切除を施行した。Ra 針刺入の追加例では1例に骨露出をみたが保存的療法で上皮化を示した。

(3) 線量・時間的因子

1年以上経過した例について局所制御の得られたもの、再発または制御不能のもの、潰瘍や骨障害など後障害を生じた例について、Orton⁴⁾ による TDF 値を用いて示したのが Fig. 2, 3 である。Fig. 2 は、縦軸に外部照射による TDF 値、横軸に Au による TDF 値を表わしている。Au 単独例は図の右下方に一括してみられる。Fig. 3 は部位別に Au 単独群と外部照射併用群に分けて外部照射併用群では便宜上、両者の TDF 値を加算してある。Orton⁴⁾ の TDF 値の表には Au の永久刺入の場合、155までしか記されていないので外挿することによって推定した。Au 単独の場合は永久線量9,000~10,000rad で TDF 値が155~180 となる。外部照射併用では外部照射線量が多く

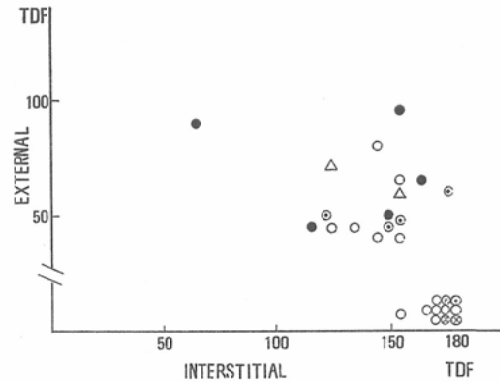


Fig. 2 Correlation of TDF value between external dose and interstitial dose of ¹⁹⁸Au grain

- recurrence free
- ⊗ recurrence free, dead with lymphnode metastasis
- ⊙ mucosal ulcer
- △ osteoradionecrosis
- recurrence

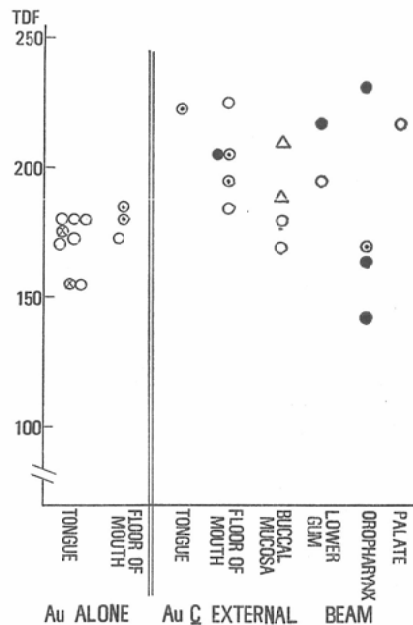


Fig. 3 Correlation between TDF value and local tumor status

- recurrence free
- ⊗ recurrence free, dead with lymphnode metastasis
- ⊙ mucosal ulcer
- △ osteoradionecrosis
- recurrence

場合、2,5000~3,000rad/2.5~3wk で TDF 値として45~55であるが一部の進行例では4,000rad/16回/28日~5,000rad/20回/50日 (TDF 値70~90) のものもある。外部照射併用の場合の Au の永久線量は1例 (4,500rad ; TDF60) を除き 7,500 rad から 9,000rad (TDF120~155) とかなりの幅がある。Au 単独の場合、局所制御は得られたものの頸部リンパ節転移悪化のため死亡した2例 (Fig. 2 の⊗印) を含めて、TDF 155以上180 (推定) で全例局所制御が得られている。TDF 180の2例で粘膜潰瘍を生じているが、これは前述の如く実質的には200を越えていると思われる。外部照射併用では TDF 値を単純に加算すると殆どの例で170以上で200を越えるものも少くない。骨障害を生じた2例はともに頬粘膜で臼後部の歯肉が露出して骨障害の誘因となったものであり TDF 値は215 (60+155), 190 (65+125) を示した。粘膜潰瘍を生じた例はいずれも一過性のものであったが TDF 値は170 (50+120) から225 (55+170) に及んだ。

考 案

¹⁹⁸Au-グレインが Rn シード同様に小範囲の刺入や解剖学的にラジウム針刺入の困難な部位に適していること、また多少1粒当りの放射能が高くても刺入容積が小さい場合は耐容性が十分あり、極端な不均等刺入にならない限りは重大な後障害を生じないであろうということを前に述べた¹⁾。

今回、2年以上長期観察例が得られるようになった時点で過去の教室における Rn シードによる舌癌治療例の結果のうち³⁾ 最も新しい1969~1973年の群と比較すると (Table 5), まず単独刺入の場合、T1 3/3 (100%), T2 4/6 (67%) は Rn シードによる T1 8/9 (89%), T2 6/11 (55%) と比し遜色はみられない。また外部照射併用については治療部位が一定でないので直接比較は難しいが、T2 6/8 (75%), T3 3/5 (60%) は舌癌での Rn シード・外部照射併用の最新の群 (1969~1973) での T2 2/5 (40%), T3 3/8 (38%) 及び全体の期間 (1960~1973) での T2 9/13 (69%), T3 5/17 (29%) と比較しても劣るものではないこ

Table 5 Comparison of recurrence free rate (2 years) between ¹⁹⁸Au grain for various sites of oral tumor and ²²²Rn seed for tongue cancer

	T 1	T 2	T 3
¹⁹⁸ Au grain alone	3/3 100%	4/6 67%	—
Rn seed alone (tongue ca. 1969—'73)	8/9 89%	6/11 55%	—
¹⁹⁸ Au with ext. beam	1/2	6/8 75%	3/5 60%
Rn with ext. beam (tongue ca. 1969—'73)	—	2/5 40%	3/8 38%
Rn with ext. beam (tongue ca. 1960—'73)	6/7 86%	9/13 69%	5/17 29%

とは明らかである。

つぎに線量・時間因子についてみると、既に Konishi ら⁵⁾が述べたように Ra 針と生物学的に同一効果を得るための Ra 168時間 (1週間) の線量に対する Rn や Au の永久線量の比は orton のそれとほぼ一致をみている。しかし Ra 針の刺入期間である7日間を単位として考えると Au や Rn のような短半減期小線源では更に永久線量を増した方がよいというのがわれわれの臨床経験から得られた結果³⁾で、この場合 Rn の永久線量は Ra 針の約1.4倍が望ましく、また Konishi ら⁵⁾の理論的考察からも初めの7日間の蓄積線量のみを問題として漸減する7日以後の線量を全く無視すると Rn の永久線量は Ra 針の1.36倍となる。すなわち Ra 針7,000rad/7日間に対して同一の効果を得るためには Rn 9,500~10,000rad を用いる根拠となっている (Table 6)。一方、Au については同じ理論的考察⁵⁾からは Table 6 に示すように永久線量として1.14倍でよいことになるが、

Table 6 Doses required to achieve the same biological effect at seven days

	dose in initial 7 days	ratio	permanent dose*	ratio
Ra	7,000 rad	1.00	(7,000 rad)	1.00
Rn	6,860 rad	0.98	9,520 rad	1.36
Au	6,580 rad	0.94	7,980 rad	1.14

* permanent dose to obtain same effect at initial 7 days

Rn シードの代替品として全く同様に取扱った場合は前述のように永久線量を9,500~10,000radとすれば、TDF 値は推定170—180となり同じ永久線量の Rn の TDF 値150—160をかなり上廻ることになる。TDF 値を Rn シードと等しくするには Au の永久線量として8,500~9,000rad で良いことになるので最近はこの程度の線量を用いるようにしているが適当か否かはまだ症例も少く結論を得るに至っていない。一方、われわれが適量と考えている Ra 針7,00rad/7日間の TDF 値は123, Rn の永久線量9,520rad は150であるから、Au の場合、Konishi らの指摘する Ra の1.14倍(7,980rad)を Orton⁴⁾ の表から TDF を求める

Table 7 TDF value from Orton's table

permanent dose*	TDF	Orton's** TDF 123	ratio
Ra (7,000 rad/168hrs.)	123	(7,000 rad/168hrs.)	1.00
Rn 9,520rad/∞	150	8,260rad/∞	1.18
Au 7,980rad/∞	135	7,490rad/∞	1.07

* permanent dose to obtain same effect at initial 7 days

** permanent dose to obtain same TDF value(123) by Rn seed or ¹⁹⁸Au-grain

と135となる (Table 7)。逆に Orton の表でTDF を123と同一にするための Rn 及び Au の永久線量はTable 7のようにそれぞれ8,260rad, 7,490radとなり Ra 針の1.18倍, 1.07倍となる。われわれの臨床的経験からは Au 単独の場合、TDF 155-180で全例局所制御を得ており、口腔底癌の2例(推定 TDF 200以上)を除いて全く後障害を認めていないことから、さらに線量を低減させる可能性はあると考えるが結論は今後の問題である。外部照射併用の際は TDF は、170~200にも及ぶが井上⁶⁾は、Ra 針単独群の平均 TDF が133に対して外部照射併用では186であり外部照射の併用は局所再発の減少を期することができず、むしろ後障害を惹起する危険性が高いとしている。われわれの結果も外部照射併用では進行例が多いためもあり TDF が高値にも拘らず治癒率は低く、逆に後障害が増している。TDF 値には治療容積

の因子が含まれていないため、単純に小線源と外部照射の TDF 値を加算することの是非はあるが、Ra 針適用の難しい部位、頬粘膜・歯肉移行部、臼後三角、中咽頭部などには外部照射の追加刺入として Au は絶好の適応と思われる。Seydel⁷⁾からも上記の部位に外部照射と Rn シードの併用を行なって外部照射単独より高い制御率と低い後障害発生を認めており、また舌癌でも Elbrønd⁸⁾は Au グレインを主とした治療で60%の制御率を得ている。

小線源治療において術者らの被曝軽減の問題は最重要であり、口腔領域に対しても既に Pierquin⁹⁾や我が国でも池田¹⁰⁾が ¹⁹²Ir を用いて after-loading 法を行なっているが、われわれの Au グレインの場合、線源装填と刺入を含めて5—35mR, 平均15mR で既報¹⁾の如く Ra 針に比し1/4~1/5に軽減される利点がある。

結 語

1975年9月以降、1978年11月末までに60例の口腔悪性腫瘍に Rn シードに代って登場した短半減期小線源 Au グレインを使用した。Au 単独治療19例、外部照射併用29例、その他12例で2年局所制御率単独群78% (7/9)、外部照射併用群67% (10/15)を得た。この結果は Rn シードを用いた舌癌の成績よりもむしろ勝っており、また小範囲の病巣では Ra 針に代って用いることも可能である。さらに Ra 針刺入困難な部位、高齢者への刺入には適していると思われる。TDF 値を考慮した場合に Au の永久線量を軽減し得るかが今後の問題として残されている。

本研究は厚生省がん研究助成金〔研究課題番号53—21〕(班長重松康教授)の援助を受けた。

文 献

- 1) 堀内淳一他5名: ¹⁹⁸Au-grain 組織内照射による口腔癌の治療。臨放 23: 649—654, 1978
- 2) 猪俣宏史, 堀内淳一, 奥山武雄, 足立 忠: 舌癌に対するラドンシード治療。日本医放会誌 28: 344—354, 1968
- 3) 堀内淳一他4名: 舌癌の放射線治療—15年間の治療成績の分析—日本医放会誌 37: 1041—1051, 1977
- 4) Orton, C.G.: Time-dose factors (TDFs) in

- brachytherapy *Brit. J. Radiology*, 47: 603—607, 1974
- 5) Konishi, K., Horiuchi, J.: An evaluation of protracted low dose rate irradiation from an acute dose survival curve. *Cancer*, 42: 2211—2215, 1978
- 6) 井上俊彦, 大田光重, 重松 康: 舌癌放射線治療における外部照射と Ra 組織内照射併用に関する再検討. *癌の臨床* 22: 505—508, 1976
- 7) Seydel, H.G. and Scholl, H.: Permanent implants in the management of head and neck cancer by radiotherapy. *Amer. J. Roentgenol.*, 117: 565—574, 1973
- 8) Elbrønd, O., Andersen, A.P. and Jørgensen, K.: Carcinoma linguae. *Acta Radiol.*, 12: 465—477, 1973
- 9) Pierquin, B., Chassagne, D., Baillet, F. and Paine, C.H.: Clinical observation on the time factor in interstitial radiotherapy using Iridium-192. *Clin. Radiol.*, 24: 506—509, 1973
- 10) 池田 恢他 9 名: ^{192}I ワイヤ組織内照射による口腔癌の治療成績. *日本医放会誌* 38: 23—27, 1978
-