

原 著

埼玉医科大学病院における前立腺癌に対する  
高線量率組織内照射の経験黒田 功<sup>1)</sup>, 塚本 拓司<sup>1)</sup>, 中平 洋子<sup>1)</sup>, 矢内原 仁<sup>1)</sup>, 吉村 一良<sup>1)</sup>  
上野 宗久<sup>1)</sup>, 出口 修宏<sup>1)</sup>, 内野 三菜子<sup>2)</sup>, 関根 広<sup>2)</sup>, 土器屋 卓志<sup>2)</sup>

## HDR Brachytherapy for Prostate Cancer at Saitama Medical University : A Preliminary Report

<sup>1)</sup>KURODA Isao, <sup>1)</sup>TSUKAMOTO Takuji, <sup>1)</sup>NAKAHIRA Youko, <sup>1)</sup>YANAIHARA Hitoshi, <sup>1)</sup>YOSHIMURA Ichirou,  
<sup>1)</sup>UENO Munehisa, <sup>1)</sup>DEGUCHI Nobuhiro, <sup>2)</sup>UCHINO Minako, <sup>2)</sup>SEKINE Hiroshi, <sup>2)</sup>DOKIYA Takushi (Department of  
Urology<sup>1)</sup>, Department of Radiology<sup>2)</sup>, Saitama Medical University, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

We started radical radiotherapy for prostatic carcinoma since October 2003 besides surgical prostatectomy. The modality of radiotherapy was high dose rate brachytherapy(HDR) with external beam radiation therapy(EBRT). Assessment of the outcomes of HDR with EBRT was compared with that of retropubic radical prostatectomy (RRP) by serum PSA measurement after 6 months of the treatment. Curative ratio of HDR with EBRT and RRP were 79.5 % and 62%, respectively. Definitely the efficacy of radiotherapy for prostatic carcinoma was equal to that of surgical therapy.

**Keywords:** prostate cancer, brachytherapy, HDR*J Saitama Medical University 2006;33:41-45*

(Received November 24, 2006)

## 緒 言

前立腺癌は他の固形癌とことなり信頼にたる腫瘍マーカーとしてPSAをもつことで、近年その患者数は検診などを通じて激増している<sup>1)</sup>。その早期前立腺癌に対する根治療法は従来外科的摘除のみであったが、低侵襲治療として腹腔鏡下前立腺摘除術や放射線治療が導入されつつある。腹腔鏡下前立腺摘除術は一般に5つの腹腔鏡ポートを置くため、計5cmは皮膚切開を必要とし、手術時間、出血量、失禁などの術後合併症において改善の余地がある<sup>2)</sup>。また本来、前立腺癌細胞は放射線に感受性が高く、放射線照射技術の向上に伴って三次元原体放射線治療 (three-dimensional conformal radiotherapy ; 3D-CRT), 強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy ; IMRT)などの放射線外部照射 (external beam radiation therapy ; EBRT), I<sup>125</sup>seed線源挿入による永久刺入, Ir<sup>192</sup>を利用した高線量率組織内照射 (high dose rate brachytherapy ; HDR)による一時刺入などによる内照

射療法などが本邦でも開始されるようになった。前立腺癌を根治するためには少なくとも72Gy照射する必要がある<sup>3)</sup>、3D-CRTでは直腸線量の問題から70Gyが耐容線量となり根治が期待できず、IMRTでは76~78Gy照射することができるが、直腸内の糞便の有無により前立腺が動いてしまい十分な照射量が得られない可能性が指摘されている<sup>4)</sup>。またI<sup>125</sup>seed線源挿入による永久刺入は完全組織内照射になるために被膜外に浸潤しているような症例では根治が難しい。そこで埼玉医科大学病院泌尿器科では、より広い適応範囲と確実な照射を目指して現在外科的摘除に加えてEBRT併用HDR療法を2003年10月から開始した。今回われわれはその治療成績について報告する。

## 対 象

腹部骨盤部CT, 骨盤部MRI, 骨シンチグラフィーを施行し、臨床病期Stage Cまでの39症例を対象とした。HDR治療可能症例であることを確認の後に、患者ならびにその家族に外科的摘除, EBRT単独, EBRT併用HDRそしてホルモン療法について十分な説明の上に、EBRT併用HDRを施行し、また同時期

1) 埼玉医科大学泌尿器科 2) 埼玉医科大学放射線腫瘍科  
〔平成18年11月24日受付〕

に恥骨後式根治的前立腺摘除術 (retropubic radical prostatectomy ; RRP) を施行した50症例を参考とした (Table 1).

## 方 法

事前に経直腸超音波検査 (Trans-Rectal Ultrasonography ; TRUS) にて前立腺予想重量が40cc以上の症例に対しては, 大きな前立腺肥大症を合併することで恥骨弓に拒まれHDRアプリケーションが会陰からまっすぐに前立腺に刺入出来ないためネオアジュバントホルモン療法を少なくとも3ヶ月施行し, 40cc以下になってからHDRを施行した. また治療前PSAが20以上や精嚢浸潤, 被膜外浸潤を予想される症例に対しては同様にホルモン療法を先行した. ホルモン療法は抗アンドロゲン剤とLHRHアゴニストを併用したMaximal Androgen Blockade (MAB) とした. また6ヶ月未満のネオアジュバントホルモン療法は5年治療成績に影響を与えないことが判明している<sup>5)</sup> ことより, 先行するMABの期間は3ヶ月, HDR施行後完全に中止し, HDRの治療効果判定の妨げにならないように配慮した.

EBRT併用HDR施行はTable 2のプロトコールに従い, 3D-CRTにて前立腺をターゲットとして40Gy外来通院にて外照射し, その後入院のうえHDRを行った. HDR施行にあたり入院当日より低残渣食, 下剤, 浣腸にて十分腸管処理を行った. 第4病日午前, 腰椎麻酔下にて大腿を手術台に対し90度, 両大腿の開きも90度になるように載石位をとり, 尿道にカテーテルを留置のうえ膀胱内に造影剤40cc注入し尿道カテーテルをクランプした. TRUSを挿入, 前立腺が全ての断面で見えるように固定のうえ, テンプレートをTRUSにセットした. TRUSガイド下でHDRアプリ

ケータを前立腺に挿入した (Fig. 1). アプリケータが前立腺に確実に挿入されていることを挿入中にX線透視を使用し, また挿入後軟性膀胱鏡で膀胱までアプリケーションが貫いていることを確認した後, 載石位のままベッドに移し, CTにてアプリケーションの位置を確認し, CT像を用いて放射線治療計画装置により線量分布を作成し適切な照射計画をたてた. 処方線量は外照射40Gy/20frののち組織内照射24Gy/4frとした. 線量評価は前立腺被膜で行った (Fig. 2). HDR線源はIr<sup>192</sup>を使用した. 照射は第4病日午後, 第5病日午前, 午後, 第6病日午前の計4回6Gy×4回照射し, アプリケータをその後抜去した. 第8病日退院とし外来で経過観察とした. 治療効果についてはHDR施行後, 1ヶ月, 3ヶ月, 6ヶ月その後3ヶ月ごとにPSAを測定し判定を行った.

治療効果は治療終了後6ヵ月後のPSAをもって検討した. HDRは術後一過性にPSAが上昇することが十分にありうるのでPSA上昇をもって判断するのではなく臨床的再発をきたさなかったものを, 治療奏効例として判断した. また現在本邦での標準治療は依然RRPであるので同時期に施行された50例を参考とした. ただしRRPはPSA感度以下 (< 0.05 ng/ml) となった症例を治療奏効例と判断するので参考に留めた.

## 結 果

EBRT併用HDRを施行した症例は39例, 平均年齢69.6 ± 5.4歳, 平均PSA22.08 ± 18.29 ng/mlであった. 一方, RRPを施行した症例は50例で平均年齢66.0 ± 5.4歳, 平均PSA11.97 ± 10.19 ng/mlで, EBRT併用HDR施行群が高齢でかつPSA高値であった. 治療奏効率はEBRT併用HDR症例が79.5%であった. 一方, RRP症

Table 1. 治療対象

	症例数	年齢	治療前 PSA	治療奏効例 (%)
HDR	39	69.6 ± 5.4 (58-79)	22.08 ± 18.29 (5.50-83.90)	31 (79.5)
RRP	50	66.0 ± 5.4 (49-75)	11.97 ± 10.19 (3.60-46.90)	31 (62.0)

Table 2. EBRT併用HDRプロトコール

	EBRT 外来		HDR 入院				
	Day1	Day2・3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day8
2Gy/day × 20days	入院	腸管処理継続	AM: アプリケータ挿入	AM: 照射 6Gy	AM: 照射 6Gy	尿道カテーテル抜去	退院
			↓		↓		
	腸管処理開始		照射プランニング設計		アプリケーション抜去		
			↓				
			PM: 照射 6Gy	PM: 照射 6Gy			

例は奏効率62%であった(Table 1).

EBRT 併用 HDRにおける治療非奏功症例は8例であった(Table 3). それぞれGleason Scoreは2 + 2から5 + 5まで, 治療前 PSAは28.89 ~ 83.90, 前立腺被膜内限局率7 ~ 43%であり, 症例2, 3, 7のように前立腺被膜外浸潤が予想されるため明らかにRRPでは治療対象とはならないような症例に対してもEBRT 併用 HDRがなされていた. しかし一方では限局率が低く, PSAが高値であっても症例11-14のようにEBRT 併用 HDRが奏効した症例も認められた(Table 4).

## 考 察

前立腺癌に対する $\text{Ir}^{192}$  HDR療法は1986年ドイツのKiel大学で開始された<sup>6,7)</sup>. 医療従事者の被曝軽減と最適化計算による線量分布の改善がはかられた. 臨床試験の結果, 限局性前立腺癌の治療方法としてはRRPと遜色のない治療成績であることが判明し, 1994年本邦でもHDRが開始された. 当初HDR単独療法で1回6Gy, 1日2回合計9回照射している<sup>8,9)</sup>. そのため患者は5日間載石位で過ごさなければならず, 当院では患者のQuality of life(QOL)を勘案してEBRTを40Gy併用することでHDR 6Gy × 4回とし載石位での体位固定を3日間に短縮している.

今回治療対象がEBRT 併用 HDRではRRPに比べ高齢でかつPSA高値であったことは, RRPでは精嚢や膀胱頸部への浸潤が予想され腫瘍残存の可能性がある高PSA症例や外科的治療に耐えられるか不安がある高齢患者を担当医が選択している可能性が示唆さ

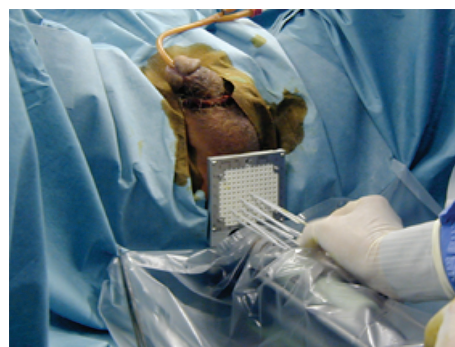


Fig. 1. HDR アプリケーターの挿入. 腰椎麻酔下, 載石位で TRUS ガイドの下アプリケーターを挿入している.

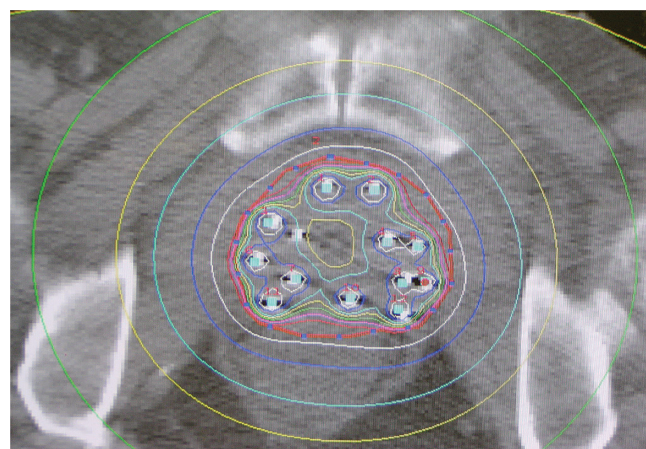


Fig. 2. 照射プランニングの設計. 赤色実線が 100%線量 (1 回 6Gy), 直腸と尿道線量の低減を考慮した線量分布を処方する.

Table 3. 治療非奏功例

症例	年齢	Gleason	術前	PSA			ノモグラム 前立腺被膜内限局率 (%)
		Score		1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	
1	72	2 + 2	48.00	0.15	0.79	1.52	43
2	71	5 + 4	67.72		6.58	10.17	7
3	66	5 + 5	30.10	0.31	0.25	4.37	7
4	72	3 + 3	43.00	1.05	2.67	5.94	33
5	62	3 + 4	28.77	2.73	3.11	4.95	14
6	65	3 + 4	30.00	2.21	3.04	3.96	14
7	79	4 + 5	28.89	5.67	2.75	2.53	7
8	68	3 + 4	83.90	1.14	4.88	11.53	14

Table 4. 治療奏功例

症例	年齢	Gleason	術前	PSA			ノモグラム 前立腺被膜内限局率 (%)
		Score		1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	
11	76	3 + 4	38.16	0.50	0.35	0.44	14
12	73	3 + 4	25.90	5.70	4.57	3.51	14
13	69	3 + 4	56.51	33.83	28.60	16.98	14
14	66	4 + 3	28.75	0.22	4.41	0.96	9



れ, 同一の治療対象患者を母集団としているわけではなかった. そのような厳しい条件の下であったが, 治療奏効率は79.5%と我々の予想以上の良好な成績であった. 生化学的再発をもって治療効果判定を行うRRPの治療奏効率は62%であったが, HDR群は臨床的再発をもって治療効果判定を行っており, 本当に有意差をもって優れていると判断するのは早急で, 長期成績の比較検討が重要と考える. HDRでの治療の非奏効例はTable 3の通りであった. 治療前PSAが83.9ng/mlのように高く微小リンパ節転移が疑われる症例, Gleason Scoreが5+5のように悪性度が高く放射線抵抗性があるような症例があげられる. RRPと同様にEBRT併用HDRも限局性前立腺癌症例がその治療対象となる. しかし一方でTable 4のように前立腺被膜内限局率が9~14%の症例でもEBRT併用HDRで腫瘍を制御できているものも見られ, RRPでは腫瘍残存する可能性のある症例でもEBRT併用HDRでは根治できる可能性を示唆していた.

治療前の前立腺限局性を推測する指標としてPartin's Nomogram<sup>10)</sup>を今回我々は使用した. Partin's Nomogramとは1994年以降に前立腺摘除術を施行されたアメリカでの5079例の病理学的診断をベースにした, 被膜内限局癌, 被膜外進展, 精嚢浸潤, リンパ節転移の可能性を予測することをめざして作成された臨床データベースである. 今回得られたデータからは被膜内限局性前立腺癌が治療対象であれば, その治療成績は6ヶ月という短期治療成績ではRRPと遜色はなく, またTable 4のようにRRPの対象外となるような症例でも一部EBRT併用HDRは腫瘍制御できる可能性が示された. 今後治療方針を決定していく上でNomogramに基づき患者に十分説明, 理解の上治療に当たればより良い治療成績につながるものと考えられた.

またHDRは頻尿, 会陰部痛, 尿閉など生じる可能性があるが, 放射線障害が1~2年かけての生じる晩期障害を経験していないため, 今回我々はHDRの合併症について検討を加えてなかった. 今後RRPとの比較検討をする上で, 長期治療成績のほか長期におよぶ合併症やQOLの検討を今後の課題とするべきと考える. またQOLの検討にあたりFunctional Living Index-Cancer (FLIC)<sup>11)</sup>, 36-Item Short Form Health Survey (SF36)<sup>12)</sup>, Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)<sup>13)</sup>などのQOL調査票が適切なものか今後の課題と考える.

前立腺癌にたいするHDRと類似の治療方法としてI<sup>125</sup>seed永久挿入方法が本邦でも30施設以上で施行開始されている. I<sup>125</sup>seedの密封小線源が2003年12月25日国内で医療用具として認可されて以来, その症例数も急増している. HDRは外来通院期間4週間と入院期間が1週間と比較的治療機間が長く, 3日間は載石位

でベッド上安静を強いられる. それにくらべI<sup>125</sup>seedは3~5日間の入院で載石位を強いるのは挿入時のみで患者自身の負担が非常に少なく, 注目されている.

しかしI<sup>125</sup>seedをTRUSガイド下で挿入しても必ずしも100%的確に留置できるとは限らず, また再留置できない. もし的確な留置が出来なかった場合外照射を併用する必要性が生じる. seedが血中にはいり, 肺に移動して塞栓を10-18%で生じることも報告されている<sup>14, 15)</sup>. また日本国内では医政指令0715002号通知にて1年以内に死亡した場合前立腺を摘出する必要がある<sup>16)</sup>. さらに放射線量が非常に弱いI<sup>125</sup>seedは前立腺組織内に留置することより臨床病期StageC症例において被膜外に十分な線量を照射することが出来ないことは自明である. EBRT併用HDRはそれに比較して挿入後に照射プランニングをたてることで確実に前立腺を照射し, 直腸を避けて前立腺の被膜外まで含む線量分布が作成できるので, 前立腺被膜外浸潤症例まで対象にできる点において優位であると考えられる. HDRではseedによる肺塞栓はおこりえないこと, 摘出する必要もないことがHDRの特徴と考えることもできる.

さらにRALS (Remotely-controlled Afterloading System)で治療を行うため, 医療従事者の被曝が皆無である. HDRとI<sup>125</sup>seed永久挿入治療の使い分けについてはまだコンセンサスは得られていないが, low risk群ではI<sup>125</sup>seedが有利であり, intermediate群以上ではHDRが有利ではないかというのが現状の大方の推測である.

来年度からは埼玉医大でもI<sup>125</sup>seed永久挿入治療を導入し, それぞれの臨床病期Stageの前立腺癌にもっとも効果的な治療方法を確認していく計画である.

## 参考文献

- 1) 津熊秀明, 味木和喜子, 大島明. わが国のがん罹患動向. 癌と化学療法 2004;31:840-6
- 2) Namiki S, Egawa S, Baba S, Terachi T, Usui Y, Terai A, et al. Recovery of quality of life in year after laparoscopic or retropubic radical prostatectomy: a multi-institutional longitudinal study. Urology 2005; 65:517-23.
- 3) Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy<72Gy, external radiotherapy>or=72Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiation therapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;581:25-33.
- 4) Shimizu S, Shirato H, Kitamura K, Shinohara N, Harabayashi T, Tsukamoto T, et al. Use of an implanted marker and real-time tracking of the

- marker for the positioning of prostate and bladder cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1591-7.
- 5) Martinez A, Galalae R, Gonzalez J, Mitchell C, Gustafson G, Kovacs G. No apparent benefit at 5 years from a course of neoadjuvant/concurrent androgen deprivation for patients with prostate cancer treated with a high total radiation dose. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2296-301.
  - 6) Kovacs G, Galalae R, Wirth B, Kimmig BN. Improvement of interstitial brachytherapy for localized prostate neoplasms with a new implantation technique. *German Strahlenther Onkol* 1995 Dec; 171:685-8.
  - 7) Kovacs G, Galalae R, Loch T, Bertermann H, Kohr P, Schneider R, et al. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 1999;175 Suppl 2:87-8.
  - 8) Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I / II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:675-81.
  - 9) Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Oh RJ, Yamada Y, Tanaka E, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: A retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:213-20.
  - 10) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 1997;58:843-8.
  - 11) Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. *J Clin Oncol* 1984;2:472-83.
  - 12) Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
  - 13) Cella DF, Wiklund I, Shumaker SA, Aaronson NK. Integrating health-related quality of life into cross-national clinical trials. *Qual Life Res* 1993;2:433-40.
  - 14) Tapen EM, Blasko JC, Grimm PD, Ragde H, Luse R, Clifford S, et al. Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy. *Int. J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;42:1063-7.
  - 15) Nag S, Vivekanandam S, Martinez-Monge R. Pulmonary embolization of permanently implanted radioactive palladium-103 seeds for carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;39:667-70.
  - 16) 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 第四版; 2005.