

前立腺癌密封小線源永久挿入療法の 初期経験

しげ 滋	の 野	かず 和	し ¹⁾ 志	す 洲	むら 村	まさ 正	ひろ ¹⁾ 裕	よね 米	だ 田	たつ 達	あき ¹⁾ 明
しい 椎	な 名	ひろ 浩	あき ¹⁾ 昭	い 井	がわ 川	みき 幹	お ¹⁾ 夫	よこ 横	かわ 川	まさ 正	き ²⁾ 樹
の 能	たに 谷	まさ 雅	ふみ ²⁾ 文	かわ 川	ぐち 口	あつ 篤	や ²⁾ 哉	うち 内	だ 田	のぶ 伸	え ²⁾ 恵
きた 北	がき 垣		はじめ — ²⁾	みや 宮	はら 原	よし 善	のり ³⁾ 徳				

要 旨

早期前立腺癌に対する根治治療法の1つである密封小線源永久挿入療法（小線源療法）は欧米では15年以上の治療実績があり，その長期成績は前立腺全摘術に匹敵することが報告されている。また，その安全性が高いことから世界的に増加傾向にある治療法である。本邦では2003年9月よりヨウ素125線源を用いた小線源療法が可能となり，当院でも2005年10月より山陰で初めて本療法を導入した。2006年7月までの期間に小線源療法を36例に施行したが，全例で適切な線量分布が得られ，重篤な合併症も無く順調に経過している。

緒 言

従来，前立腺癌の発生頻度は欧米人で高くアジア人では低いとされてきたが，我が国においても食生活の変化や前立腺特異抗原（prostate specific antigen: PSA）検査の普及などにより，患者数，中でも早期癌の患者数が急増している。早期前立腺癌の治療法としては根治的前立腺全摘除術がこれまで第1選択であったが，尿失禁・勃起障害などの合併症を生じる場合もあり，さらに侵

襲度の低い治療を望む患者が増加し，放射線療法の役割が注目されている。

前立腺癌に対するヨウ素125線源の永久挿入療法は1972年に Whitmore らが報告した開腹による治療手技が最初であるが¹⁾，線源を目的とする位置に正確に留置することが困難であったため線量分布は不良となり，期待通りの治療効果は得られなかった。その後，デンマークの Holm らにより経直腸的超音波（transrectal ultrasonography: TRUS）ガイド下に行う経会陰的線源留置法が報告された²⁾。米国ではこの線源留置法を用いて Ragde らが優れた治療成績を示し³⁾，1990年代後半には米国において，限局性前立腺癌の有効な治療法として定着するに至った。10年以上の良好な

Kazushi SHIGENO et al.

1) 島根大学医学部泌尿器科 2) 同放射線科

3) 同附属病院中央放射線部

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

長期成績も報告され⁴⁻⁵⁾、一方、手術に伴う尿失禁や性機能障害あるいは外照射治療 (EBRT) による直腸障害といった有害事象が少ないため⁶⁾、密封小線源永久挿入療法 (小線源療法) の需要は世界的に拡大傾向にある。これまで本邦においては、小線源療法は法的に未整備であったため実施出来なかったが、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月には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月からヨウ素125線源を用いた小線源療法が可能となった。2006年8月現在、全国の55施設で治療が行われており拡大傾向になる。

当院では2005年10月より泌尿器科と放射線科が共同して、山陰で初めて小線源療法を開始した。今回、当院における小線源療法の短期治療成績と課題を報告する。

対 象

2005年10月から2006年7月までの期間に36例の早期前立腺癌に対して小線源療法を施行した。治療の適応は表1に示す適応基準および相対的禁忌に準じて決定した。さらに、PSA値およびGleason scoreを基に小線源療法単独あるいはEBRT併用療法のいずれかに決定した。年齢は55-80歳 (中央値70)、治療前PSA値は2.9-98.6 ng/ml (中央値8.0)、臨床病期はT1cが20例、T2aが13例、T2bが3例であった (表2)。

方 法

処方線量は小線源療法単独 (29例) では145 Gy、EBRT併用療法 (7例) では小線源療法110 Gy + EBRT 45 Gyとした。小線源の挿入は全例腰椎麻酔下で行った。

表1 当施設での前立腺癌密封小線源永久挿入療法の適応基準

適応基準	
前立腺容積	35 mL以下
年齢	85歳以下
病期	T2以下 M0N0
相対的禁忌	
骨盤部への照射の既往	
高度の排尿症状	
骨盤手術の既往	
重症糖尿病	
経尿道的前立腺切除術の既往	
前立腺内の強い石灰化	
膀胱腔内に突出した中葉肥大	
単独治療	PSA 10 ng/mL未滿かつ Gleason score 7以下
外照射併用	PSA 10 ng/mL以上あるいは Gleason score 8以上

表2 患者背景

年齢 (歳)	55-80 (中央値70)
PSA値 (ng/ml)	2.9-98.6 (中央値8.0)
前立腺体積 (ml)	12.8-38.8 (中央値23.3)
Gleason score (人)	
5, 6	24
7	11
8	1
治療前内分泌療法 (人)	2
臨床病期 (人)	
T1c	20
T2a	13
T2b	3

1. プレプラン

治療の約3週間前に外来で治療計画装置 Interplant (CMS, St. Louis, Missouri) を用いて、5 mm 間隔で TRUS の横断像をコンピュータに取り込み、前立腺、尿道、直腸の輪郭を描出し、この輪郭を基に必要な線源数と配置を決定した (図1)。超音波画像の取込み直前に、尿道の視認性を高めるために尿道内へ泡立てたゼリーを注入した。尿道と直腸の線量は小線源療法単独では200 Gy以下、EBRT併用治療では150 Gy以下となるように計画した。また、会陰部からの穿刺の障害となる恥骨弓干渉 (pubic arch interference: PAI) や他の治療に支障となるものが無い

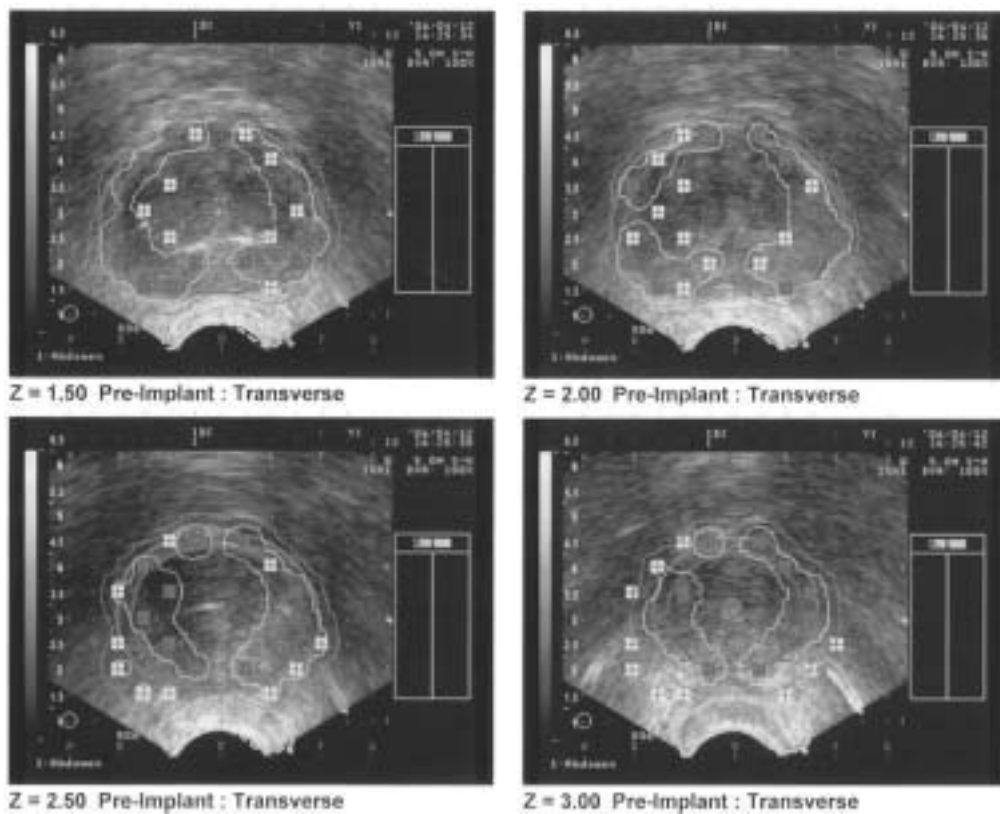


図1 プレプラン

経直腸的超音波断層像を使用して前立腺、尿道および直腸の輪郭を描き、 applicata 針を挿入する位置（十字）と線源を留置する部位（四角）を決定すると、100%の処方線量でカバーできる範囲や150%の処方線量が照射される範囲が瞬時に計算されて表示される。

ことを確認した。

2. 術直前プレプラン

腰椎麻酔下では、外来で行うプレプラン時（無麻酔）とは前立腺の形状が異なり、前立腺の輪郭を描出する際に再現性が低いため、術直前に最終的な線源配置の計画を行った。腰椎麻酔後、碎石位をとり 18 Fr 尿道バルーンカテーテルを留置し、超音波による尿道の描出が良好となるようにカテーテル内に泡立てたゼリーを注入した後、術直前プレプランを行った。

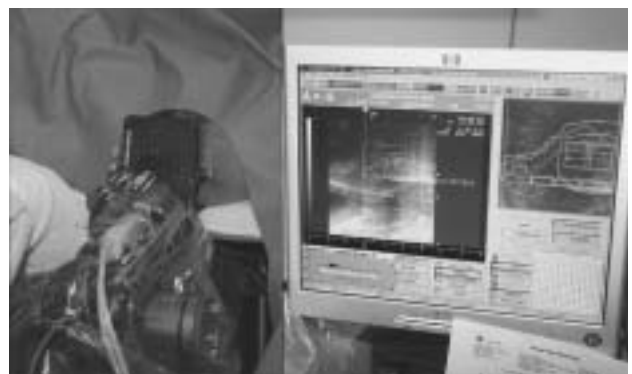


図2

テンプレートを通して穿刺した applicata 針からヨウ素125線源を留置しているところ。コンピュータ画面は経直腸的超音波縦断像で、緑色の四角で示された線源の配置予定部位に、超音波監視下に線源を配置する場面。



図3 治療1ヵ月後の単純X線写真

前立腺部にほぼ均等に留置された線源が観察できる。尿道周囲は避けているため中央部分はやや疎となっている。

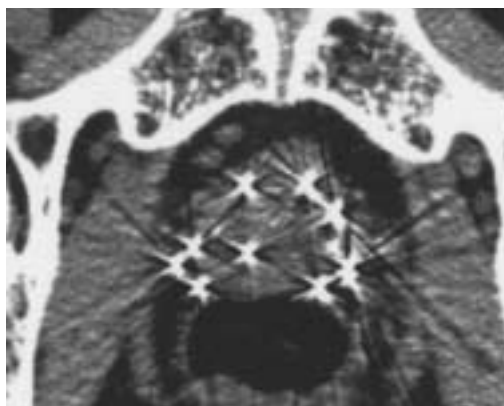


図4 治療1ヵ月後の単純CT

前立腺内の周辺部分に線源が配置されていることが確認できる。この thin slice CT を用いて前立腺内の全ての線源配置を立体的に確認し、治療の質を評価する。

3. 線源挿入

術直前プレプラン後、会陰部を消毒し、治療計画に従ってテンプレートを紹介してアプリケータ針の刺入を行い、線源を留置した(図2)。穿刺時にPAIを認めた場合、術中プランで穿刺部位と線源の配置を変更して対応した。線源の挿入終了後、膀胱造影で線源の配置および逸脱線源がないことを確認して治療を終了した。

4. 治療後

治療当日は、放射線管理区域に指定された個室で1泊し、治療翌朝に周囲への放射線量が退室基準(適用量または体内残存放射能が1,300 Mbq以下、あるいは患者の体表面から1メートル離れた地点における1センチメートル線量当量率が1.8 μSV/h以下)に適合していることを確認して一般病室へ移動した。その後、CT、胸部レ線、KUBを撮影し、尿道バルーンカテーテルを抜去した。治療後は全例にα₁ブロッカーを投与し、治療後2日目に退院とした。

5. ポストプラン

1ヵ月後に胸部レ線、KUB、CT、MRIの撮像を行い、線源移動の有無、前立腺部の線源配置を確認した(図3、図4)。前立腺内の線源は全てCTで同定し、前立腺の線量容積ヒストグラム(dose volume histogram: DVH)を作製してポストプラン(線量評価)を行い、V100(処方線量以上の線量を投与された前立腺の容積の割合。80%以上が標準的、90%以上が望ましい。)とD90(前立腺容積の90%をカバーできた線量。小線源療法単独では140 Gy以上が望ましい。)を用いて治療の質を評価した。

結 果

挿入した線源数は45個数から85個、中央値は単独治療70個、EBRT併用治療55個で、麻酔時間は94分から275分、中央値は単独150分、併用133分、線源挿入時間は35分から175分、中央値は単独78分、併用52分(表3)で、挿入時間と挿入線源数は相関がみられた(r=0.58, p<0.001)。線源1個あたりの挿入時間は症例によるばらつきが

表3 治療結果

	単独治療(n=29)	EBRT 併用治療(n=7)
挿入線源数	70 (55-85)	55 (45-65)
麻酔時間(分)	150 (94-275)	133 (94-180)
線源挿入時間(分)	78 (35-175)	52 (35-65)
挿入線源時間/挿入線源数	1.0 (0.6-2.4)	0.9 (0.7-1.2)
線源移動(人)*	8	3
V100(%)*	91.9 (82.2-98.6)	91.6 (87.0-95.4)
D90(Gy)*	154.1 (114.3-188.8)	115.4 (105.1-125.3)

* 評価できた単独23例, EBRT 併用5例が対象

大きいですが、全体的に経験症例数の増加とともに短縮傾向にあり、最近では1分程度となった(図5)。時間を要した症例は初回の患者を除き、機器のトラブルがあった場合や腸管ガスが多く超音波画像が不良な例などであった。術者は3人で、各術者におけるラーニングカーブは明瞭ではなかった。術直前プレプランに要する時間が大半である“麻酔時間-挿入時間”は、症例毎のばらつきはあるものの、症例数の増加とともに短縮してきた(図6)。

PAIは8例で経験した。PAIを認めた症例の

前立腺容積は12.8-31.4 ml (中央値27.0)で、PAIがみられなかった症例の13.9-38.8 ml (中央値23.3)と比較してやや大きい傾向がみられたが、統計学的有意差はなかった。PAIがあった症例では、術中プランにより穿刺位置や線源の配置を変更して適切な線量分布を得ることができた。

線源の移動は1ヵ月後の判定で28例中11例(39.2%)に1-4個みられ、全例とも最終的には肺に達した。これらの線源の移動に伴った塞栓症状等は全くなく、4個の線源移動があった症例

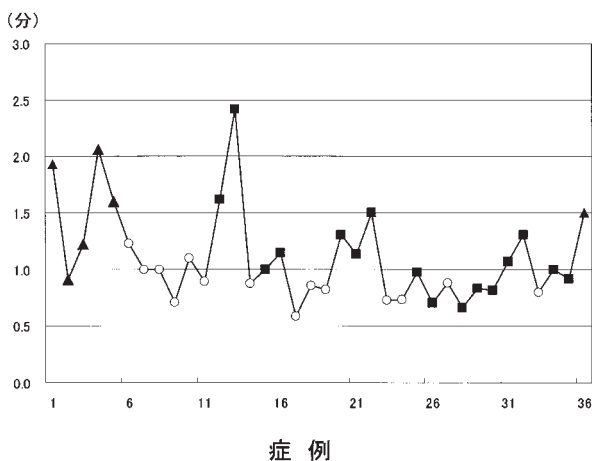


図5 線源1個当たりの挿入時間
(▲, ○, ■は3人の術者を表している)

症例により大きなばらつきがあるが、全体としてみると症例数の増加とともに挿入時間は短縮してきている。

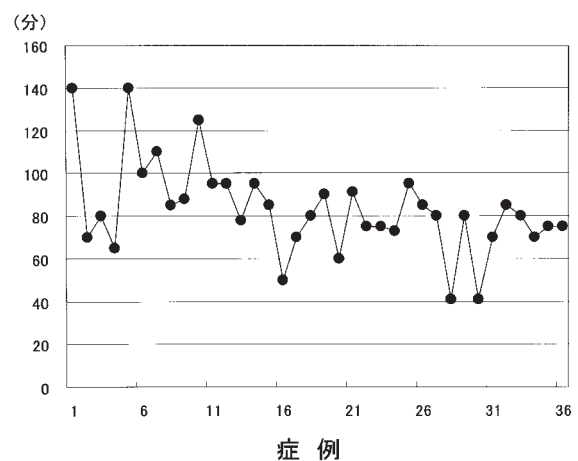


図6 (麻酔時間)-(線源挿入時間)

術直前プレプランに要した時間が大半を占めている。症例毎でばらつきはあるが、症例数の増加とともに短縮してきている。

を含め、ポストプラン上全例で適切な線量分布が確認できた。これまでに尿中への逸脱は入院中、外来いずれでも1例もなかった。

術中の合併症は特にみられず、術直後から翌日の間に肉眼的血尿を5例(13.9%)に認めたと、特別な処置は必要としなかった。また、治療当日に18例(50.0%)が鎮痛剤を内服した以外には疼痛に対する処置は必要としなかった。排尿症状に関しては、治療後に頻尿や軽度の排尿困難はあったが、尿閉は1例もなかった。入院期間は患者の個人的理由で3日間と5日間の症例が1例ずつあったが、他は全て予定通りの4日間であった。

これまでにポストプランを評価できた症例は28例あり、V100は平均93.0%で、90%以上が19例、全例が80%以上であった。D90は単独治療での平均が154.1 Gyで23例中4例が140 Gy以下であった(表3)。経時的にみると、V100は初期のころにはやや低い症例もあったが、最近の症例では90%以上となり、D90も症例数が増加するに従い、徐々に高値となってきた(図7)。

治療前に内分泌療法を施行していた2例を除いて、PSA値は1ヵ月後には治療前より高値となる症例も多いが、治療2、3ヵ月後には全例治療前値以下に低下していた(図8)。

考 察

早期前立腺癌、特にPSA値や悪性度が低い低リスク症例に対する小線源治療の長期成績は前立腺全摘術に匹敵することが示され、現在米国では年間約5万人以上に施行されている。わが国では法的な問題から導入が遅れたが、現在急速に拡大しつつある。ただし、施設基準が厳しいため、治療可能な施設は限られているのが現状である。

治療手技はほぼ確立されており、使用するコン

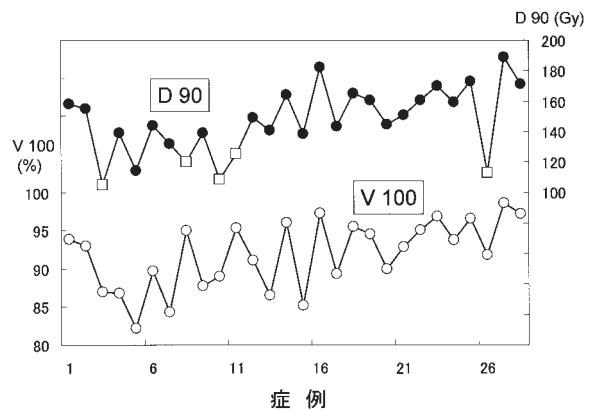


図7 治療1ヵ月後に評価したV100とD90

V100, D90ともに症例毎のばらつきはあるが、いずれも症例数の増加とともに高値となっている。望ましいとされる指標V100が90%以上は19例目以降、D90が140 Gy以上は17例目以降、全例が到達している。(D90の●は小線源単独治療、□は外照射併用)

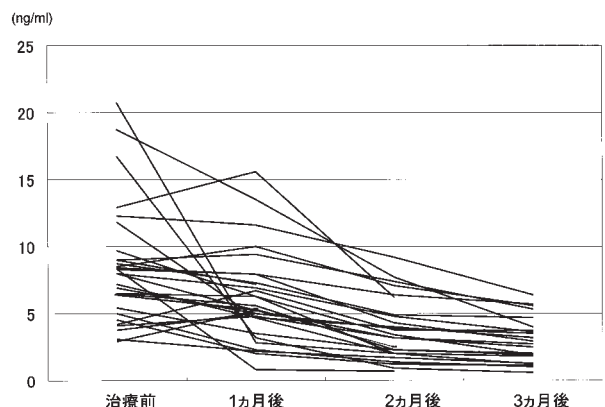


図8 治療後のPSA値の変化

治療前と比較して、1ヵ月後には軽度上昇している症例もあるが、2ヵ月後、3ヵ月後には徐々に低下している。

ピュータソフトウェア(現在わが国では3社から発売)により手順に若干の差異はあるが、機能的には大差ない。良好な治療成績を得るためには、適切な治療計画と計画通りの線源配置が必要である。適切な治療計画であることはアプリケーションの刺入や線源留置の位置をコンピュータで計算し、DVHにより前立腺、直腸、尿道それぞれの放射線量を検討することが可能である。十分な治

療効果あるいは合併症を軽減するために推奨される指標が示されているので、治療導入初期でも時間をかければ最終的にこれらの基準を満たすように適宜計画を修正することが可能であり、当院でも当初から一定の水準を保つことができた。麻酔時間から線源挿入時間を差し引いた時間は計画に要する時間に近似すると思われるが、経験症例数が増加するに従い短縮されてきており、計画に携わっている放射線科医の技術の向上によるものと思われる。

短期的な技術評価は前立腺の浮腫が軽減した治療1ヵ月後にCTを撮像して線源の挿入位置を確認してDVHを算出し、V100とD90で評価するのが一般的である。この結果は治療計画と線源留置の両者が適切に行われたか否かを表す指標となる。V100が80%以上あれば標準的で、90%以上が望ましいとされている⁷⁻⁸⁾。当院の検討では19例目以降は全例が90%以上となり、技術的に確立したと考えている。D90は小線源単独治療であれば140 Gyより高い場合に腫瘍制御が良好であると報告されている⁹⁻¹⁰⁾。当院の検討では、V100と同様に症例数の増加とともに高くなる傾向があり、16例目以降は単独治療が140 Gy以上と良好であった。

線源の配置は線量分布に大きな影響を与えるが、治療中に経験する線量分布を規定する大きな因子としてPAIと線源移動がある。PAIの要因は1) 前立腺体積、2) 恥骨弓の形態、3) 体位、4) 治療計画などがある。これまでの経験により、治療計画前に、正確に超音波画像上で恥骨弓と前立腺の位置関係を把握することにより、無理のない計画が可能であると考えている。治療中にPAIがあっても、治療計画を変更することにより対応は可能であったが、不要な治療時間の延長や

V100, D90の低下につながる可能性があるので、放射線科医との綿密な連携のもとに治療計画を立てることにより可能な限り避けるようにしたい。

線源の移動は前立腺周囲の静脈叢を經由して肺動脈に小塞栓を形成するとされており¹¹⁾、米国では治療患者の18-55%の頻度で報告されている¹²⁻¹⁴⁾。以前は線源の移動は前立腺被膜外に線源留置を行った場合に起こりやすいと考えられていたが、被膜外に線源を留置しても通常移動しないと報告されてきている¹⁵⁻¹⁶⁾。線源を被膜外に置く目的は、処方線量でカバーできる範囲は線源から5 mm以内であることから、前立腺被膜外への線量カバーを広げることであるが、現在のところ、我々は治療前の診断で被膜外浸潤を疑う症例は小線源療法単独治療の対象外とし、最外側の線源は被膜直下に留置している。

早期合併症としては、ほとんどの患者で治療1-2週間後に頻尿、尿線狭小化、夜間頻尿が見られる。速やかに症状が軽快していく患者がある一方で、半年以上持続する場合もあるが、全体的に症状がそれほど強いものではなく、患者のQOLを大きく損なうことはないと推測される。報告では5-14.5%の患者に治療後尿閉が生じているが¹⁷⁻¹⁸⁾、当科ではこれまでのところ経験していない。

晩期合併症としては、稀ではあるが放射線膀胱炎、尿失禁、尿道狭窄、直腸潰瘍が報告されているので注意が必要である。性機能に関しては、小線源治療では前立腺全摘除術、EBRTと比較して高率に保たれ、20-30%にみられる勃起障害も、シルデナフィル等の治療に対する反応性は良好であると報告されている⁶⁾。

治療成績については、放射線治療による細胞死が誘導されるまでには数年かかるため、PSAを

中心とした長期の経過観察が必要である。低リスク群 (PSA 10>, Gleason score 6以下, T1-2b) では, 81%の患者が PSA 値は0.2以下まで低下し, 10年 PSA 非再発率は87%と良好な成績が報告されている⁴⁾。当科では長期治療成績に関するデータを有していないが, これまでに施行した症例における PSA 値の低下は予測通りであり, 引き続き注意深く経過観察を行う予定である。

以上, 当院における小線源療法の短期治療成績と課題を報告した。今回の小線源療法の導入により, 当科では手術療法, 化学療法を含め, 全ての病期の前立腺癌に対する治療オプションを提供で

きる体制が整ったと考えている。

結 語

密封小線源永久挿入療法は適応のある早期前立腺癌に対して, 治療効果, 治療期間, そして合併症のいずれにおいても, 全摘術や放射線外照射に匹敵あるいは凌駕する治療法である。高齢者の多い前立腺癌の治療法に, 患者への負担が少ない根治的治療法が選択肢の1つとして加わった意義は大きい。今後も, 病期や悪性度, 年齢, 合併症および本人の意志等を全て考慮した上で, それぞれの患者に最も適した治療法を提供していきたい。

文 献

- 1) Whitmore WF, Jr., Hilaris B and Grabstald H: Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urol.* 108: 918-20, 1972.
- 2) Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H and Stroyer I: Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol.* 130: 283-6, 1983.
- 3) Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL and Nadir BS: Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer.* 89: 135-41, 2000.
- 4) Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM and Cavanagh W: 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125) I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 51: 31-40, 2001.
- 5) Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, Klein EA and Reddy CA: Higher than standard radiation doses (≥ 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 46: 567-74, 2000.
- 6) Robinson JW, Moritz S and Fung T: Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 54: 1063-8, 2002.
- 7) Bice WS, Jr., Prestidge BR, Grimm PD, Friedland JL, Feygelman V, Roach M, 3rd, Prete JJ, Dubois DF and Blasko JC: Centralized multiinstitutional postimplant analysis for interstitial prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 41: 921-7, 1998.
- 8) Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R and Yu Y: The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 46: 221-30, 2000.
- 9) Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C and DeWyngaert JK: A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 41: 101-8, 1998.
- 10) Stock RG, Stone NN, Kao J, Iannuzzi C and Unger P: The effect of disease and treatment-related factors on biopsy results after prostate brachytherapy: implications for treatment optimization. *Cancer.* 89: 1829-34, 2000.
- 11) Tapen EM, Blasko JC, Grimm PD, Ragde H, Luse R, Clifford S, Sylvester J and Griffin TW: Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 42: 1063-7, 1998.

- 12) Nag S, Vivekanandam S and Martinez-Monge R: Pulmonary embolization of permanently implanted radioactive palladium-103 seeds for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 39: 667-70, 1997.
- 13) Ankem MK, Decarvalho VS, Harangozo AM, Hartanto VH, Perrotti M, Han K, Shih WJ, Malka E, White EC, Maggio R et al.: Implications of radioactive seed migration to the lungs after prostate brachytherapy. *Urology.* 59: 555-9, 2002.
- 14) Eshleman JS, Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Haddock MG, King BF, Darby CH, Lajoie WN and Oberg AL: Radioactive seed migration to the chest after transperineal interstitial prostate brachytherapy: extraprostatic seed placement correlates with migration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 59: 419-25, 2004.
- 15) Willins J and Wallner K: Time-dependent changes in CT-based dosimetry of I-125 prostate brachytherapy. *Radiat Oncol Investig.* 6: 157-60, 1998.
- 16) Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lieg JH and Benson ML: Seed fixity in the prostate/periprostatic region following brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 46: 215-20, 2000.
- 17) Benoit RM, Naslund MJ and Cohen JK: Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population. *Urology.* 55: 91-6, 2000.
- 18) Kaye KW, Olson DJ and Payne JT: Detailed preliminary analysis of I-125 iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. *J Urol.* 153: 1020-5, 1995.