

前立腺癌ヨウ素125密封小線源永久挿入療法の初期経験

(密封小線源治療 / 前立腺癌 / ヨウ素125線源)

内田伸恵*・森山正浩*・川口篤哉*・能谷雅文***・横川正樹*・池田 新*

北垣 一*・滋野和志***・洲村正裕***・井川幹夫***・宮原善徳****

Initial Experience of Iodine Permanent Implantation for Prostate Cancer

(brachytherapy / prostate cancer / iodine-125)

Nobue UCHIDA*, Masahiro MORIYAMA*, Atsuya KAWAGUCHI*, Masafumi NOTANI**

Masaki YOKOKAWA*, Shin IKEDA*, Hajime KITAGAKI*, Kazushi SHIGENO***

Masahiro SUMURA***, Mikio IGAWA*** and Yoshinori MIYAHARA****

Initial clinical experience of radioactive iodine-125 permanent interstitial implantation for prostate cancer was presented. We reviewed dose volume histogram (DVH) data and prostate specific antigen (PSA) data, and adverse events of 53 patients who were treated by brachytherapy from October 2005 to March 2007. Twelve patients were treated with combined therapy of external body radiotherapy of 45 Gy because of intermediate risk (EBRT group), and 41 were treated only with brachytherapy (monotherapy group). Mean V100 was 93.1 %, D90 was 158.2 Gy in the monotherapy group, and 91.6 %, 115.6 Gy in the EBRT group. Migration of iodine-125 occurred in 21 patients (39.6%). DVH data of patients with migration were lower than that without migration (V100: 90.8 %, D90: 149.4 Gy vs. V100: 94.0%, D90: 161.5 Gy, respectively) ($p < 0.05$). No severe early adverse event occurred. Serum PSA level in all patients began to decrease by 3 months after the implantation of the iodine. Our initial data of iodine-125 brachytherapy for prostate cancer is satisfactory, but longer follow up is required for further confirmation.

2005年10月, 当院は山陰で初めて前立腺癌のヨウ素125密封小線源永久挿入療法を導入した。2007年3月までに53例(単独治療41例, 外照射併用12例)を経験したので初期成績を報告する。Dose volume histogram (DVH)のうちV100, D90の平均値は単独治療群93.1% 158.2Gy, 併用治療群91.6%, 115.6Gyだった。21例(39.6%)で線源の前立腺外移動が見られた。線源移動群のDVHデータ(V100: 90.8%, D90: 149.4Gy)は移動なし群(V100: 94.0%, D90: 161.5Gy)に比べ不良であった($p < 0.05$)。重篤な急性期有害事象は認めず, 前立腺特異抗原は全例低下を認めた。DVHデータおよび臨床データは満足できる結果であった。今後, 線源移動の発生要因の検討に加え, さらに症例を重ねて長期成績を検討することが必要である。

緒言

密封小線源治療は100年以上の歴史を有する治療法であり, 1898年キュリー夫人がラジウムを発見した数年後には, 皮膚癌の治療にラジウムの利用が開始され

ている。前立腺癌に対するヨウ素125密封小線源永久挿入療法は1972年にWhitmoreらが開腹下の挿入を報告したのが最初とされる¹⁾。その後1983年にHolmが経直腸超音波(transrectal ultrasonography, TURS)によるガイド下で経会陰的に線源を留置する方法が報告されて以来, 急速に広まった²⁾。2005年に発表された米国 National Cancer Instituteの報告では前立腺癌患者の22%が密封小線源治療を受けている³⁾。

わが国ではヨウ素125線源の使用に関する法整備のために開始が遅れていたが, 2002年12月にヨウ素125線源の薬事認可, 2003年に線源を挿入した患者の放射線管理区域からの退出基準および線源の取扱いに関す

*島根大学医学部放射線科

Department of Radiology, Shimane University Faculty of Medicine

**現・松江市立病院放射線科

present affiliation: Department of Radiology, Matsue City Hospital

***島根大学医学部泌尿器科

Department of Urology, Shimane University Faculty of Medicine

****島根大学医学部附属病院中央放射線部

Department of Radiology, Shimane University Hospital

る法整備が行われた。同年9月に東京医療センターで第1例が施行され、以後急速に施行施設が増え、2007年6月現在約70施設となっている。

島根大学医学部附属病院では2005年10月に山陰で初めてヨウ素125密封小線源永久挿入療法を開始し、2007年3月末までに53例を治療した。当院におけるヨウ素125密封小線源永久挿入療法の初期治療成績を検討し報告する。

対 象

2005年10月から2007年3月までに、画像診断上前立腺内に限局している前立腺癌 (T1-2, N0) に対してヨウ素125密封小線源永久挿入療法を施行し、ポストプラン (挿入治療1ヵ月後の評価) が終了した53例。当院における同治療の適応基準を表1に示す。単独治療は前立腺特異抗原 (prostate specific antigen PSA) の初期値が10ng/ml未満でかつ、組織検査における悪性度の指標であるGleason Score 7以下を適応とした。体外照射併用はPSA 10ng/ml以上あるいはGleason score 8以上である。前立腺体積の縮小を目的としたホルモン療法は行っていない。

表2に患者背景を示す。

表1 当院の前立腺癌ヨウ素125密封小線源永久挿入療法の適応基準

＜適応＞	
・臨床病期	T2以下N0M0
・前立腺体積	35ml以下
・年齢	85歳以下
・期待余命	10年以上

＜除外基準＞	
・経尿道的前立腺切除術	
・骨盤照射の既往	
・骨盤内手術の既往	
・強い石灰化のため穿刺や針の同定が困難な症例	
・pubic angle interference (PAI)	

表2 患者背景

	小線源単独	外照射併用
症例数	41例	12例
年齢 (中央値)	53-80 (71)	54-80 (67)
病期 T1c / T2a / T2b	24 / 15 / 2	4 / 7 / 1
GS; 6 / 7 / 8	30 / 11 / 0	2 / 7 / 3
PSA (ng/ml) (中央値)	2.9-10.3 (6.9)	11.8-20.7 (17.7)
線源数 (中央値)	55-85 (70)	45-65 (50)

GS: Gleason Score
PSA: prostate specific antigen

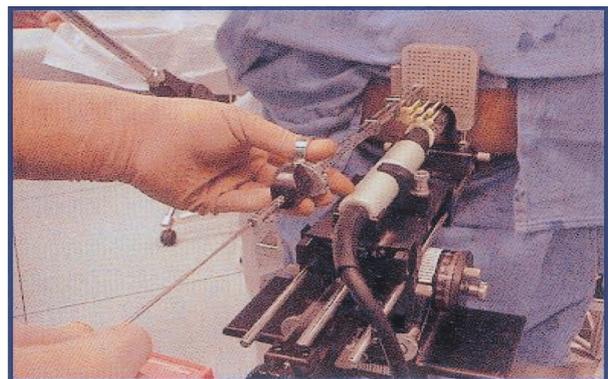
方 法

1. プレプラン

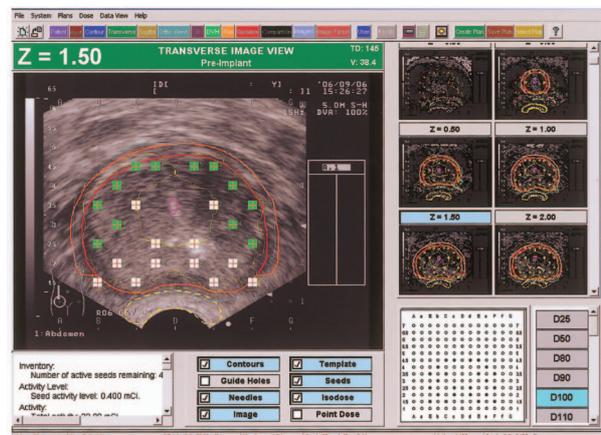
治療予定日の約3-4週間前に外来でTRUSを施行し、横断像をヨウ素125密封小線源治療用治療計画装置 (Interplant ver 3.3, CMS社, St. Louis, USA)に取り込む。前立腺や尿道、直腸の輪郭を描画し、最適な線源配置を検討して治療に必要な線源個数を決定する。ヨウ素125密封小線源治療による前立腺処方線量は、米國小線源治療学会の推奨線量に従い単独治療群 (41例) では145Gy, 体外照射併用群 (12例) では110Gyとした⁴⁻⁶⁾。同時に会陰部からの穿刺時に障害となりうる恥骨弓干渉 (pubic arch interference: PAI) や大きな石灰化などが無いことを確認する。

2. 線源挿入治療

腰椎麻酔後に得られる前立腺輪郭は、無麻酔のプレプランでの前立腺輪郭と合致しないことが多い。全例で術直前プランを施行して、線源配置の最終計画をおこなっている。会陰部の消毒後、線源配置計画に従っ



a



b

図1

- 経会陰的にアプリケータを挿入し、ヨウ素125密封小線源を留置する。
- 放射線治療計画装置で経直腸の超音波画像に、前立腺輪郭を描画し、線源配置を計算する。

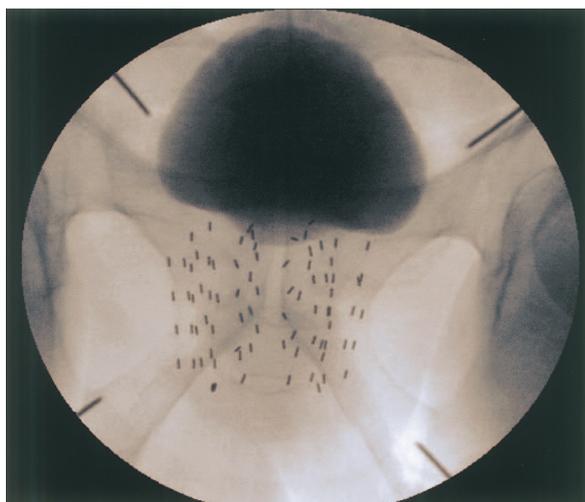


図2 線源挿入後の膀胱造影写真

て 泌尿器科医師が経会陰的に前立腺内にアプリケータを刺し、アプリケータを通して線源を留置する(図1-a,b)。線源挿入終了後、線源の脱落がないことを膀胱造影撮影およびガンマ線検出器で確認して治療終了する(図2)。

3. 挿入治療終了後

挿入治療当日は、線源の体外排泄の有無のチェックのために放射線管理区域内の個室に1泊する。翌日体内残存放射能及び線量等量率が退出基準をクリアして、周囲への影響が許容範囲内であることを確認してから、一般病室へ転棟する。胸部X線写真、骨盤部X線写真、CTを撮影後、尿道バルンカテーテルを抜去し、治療後3日目に退院となる。

4. ポストプラン

挿入治療1ヵ月後の来院時に胸部と骨盤のX線写真、骨盤部単純CTとMRIを施行し、線源移動の有無、前立腺内の線源位置を評価する。CT、MRIを放射線治療計画装置に取り込んで、CTにより線源を同定し、MRIとCTの融合画像により前立腺の輪郭を同定する。前立腺の線量容積ヒストグラム(Dose Volume Histogram: DVH)を作成し、V100(処方線量が投与される前立腺容積%:挿入の質を表すとされる)、D90(前立腺容積の90%に投与される線量Gy:挿入の正確性を表すとされる)を計算する(図3)。

5. 体外照射

表1の基準に当てはまるもののうち、PSA 20.1ng/ml以上あるいはGleason Score 9以上のいずれかの場合は上縁を仙骨上縁とする全骨盤照射(総線量45Gy/25回/5週間)を併用する。単独治療の適応および

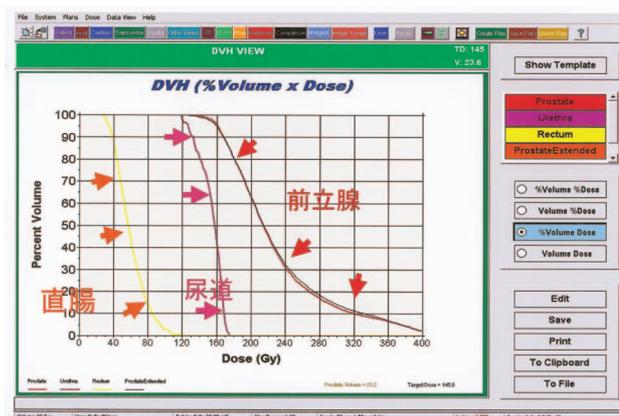


図3 ポストプラン時のDVH

横軸に線量、縦軸に前立腺、尿道、直腸の%体積で表示しており、各臓器の%体積に照射する線量がわかる。

全骨盤照射併用の適応以外の場合は前立腺と精嚢腺基部をターゲットとした局所照射(総線量45Gy/25回/5週間)を併用する。体外照射はヨウ素125密封小線源挿入後、4週間目から開始している。

6. 評価

治療患者のDVHデータ、線源移動や脱落の頻度とDVHへの影響、急性期有害事象、治療前後のPSAの変化について検討した。

7. 統計処理

DVHデータは平均値±標準偏差で表記した。

2群間の比較は、un-paired スチューデント t 検定(両側検定)で確認した。前立腺体積と線源個数の関連の検討はピアソンの相関係数検定で検討した。

$P < 0.05$ を統計的に有意であると判断した。

結 果

1. 挿入した線源数は単独治療群では53個から85個(中央値70個)、体外照射併用群では45個から60個(中央値50個)であった。

2. DVH

単独治療群のV100は $93.1 \pm 4.5\%$ 、D90は 158.2 ± 16.4 Gyであった。体外照射併用群のV100は $91.6 \pm 4.8\%$ 、D90は 115.6 ± 12.2 Gyであった。

3. 線源移動と脱落

線源挿入後の体外への線源脱落は、現在まで経験していない。体内での前立腺外への線源移動は53例中21例(39.6%)に認めた。線源挿入翌日の胸部骨盤部X

線写真による評価では、移動部位は骨盤内19例、肺4例で、1症例での最多移動個数は5個であった。線源移動による臨床症状は認めていない。挿入後1ヶ月目では肺への線源移動を11例で認め、7例で挿入治療翌日からポストプランまでの1ヶ月間に、線源が体内を移動していた。

単独治療群において、線源移動がDVHに及ぼす影響を検討した。線源移動の有無でDVHを比較すると、V100（線源移動あり：90.8±3.7、移動なし：94.0±4.6%）D90（線源移動あり：149.4±10.9Gy、移動なし：161.5±17.7Gy）ともに線源移動ありの症例が、線源移動なしに比べ低下していた（ $p < 0.05$ ）。

4. 有害事象

術中の合併症は無かった。肉眼的血尿は5例（9.4%）で認めしたが、術直後から翌日までの一過性のもので、特別な処置は必要としなかった。National Cancer InstituteのCommon Terminology Terminology for Adverse Events (CTCAE) ver.3.0におけるGrade2の頻尿は16例（30%）、Grade3は4例（7.5%）であった。Grade2の不完全尿閉は28例（52.8%）でみられたが、Grade3以上はなかった。直腸出血は見られなかった。

5. PSAの変化

治療前と小線源挿入後6ヶ月目、12ヶ月目のPSA値を表3に示す。小線源単独治療、外照射併用いずれも、全例でPSA値は順調に低下している。2007年10月現在、PSA再上昇を示した症例はない。

表3 PSA値の変化 (ng/ml)

	治療前	小線源後 6ヶ月	小線源後 12ヶ月
小線源単独 (n=41)	6.90±1.96	1.94±1.18	1.77±0.81
外照射併用 (n=12)	17.7±5.84	1.63±0.91	0.89±0.37

6. 治療線源個数と前立腺体積との関係

図4はプレプラン時に計測した前立腺体積と、実際に使用した線源個数の関係をグラフにしたもので、ほぼ直線性を示している（近似直線 $Y = 1.62x$ 前立腺体積 +31.9, 相関係数 $r = 0.76$ ）。前立腺体積と治療に必要な線源個数の関係はメモリアルスローンケタリング癌センターのAnderson Nomogramの式（ $Y = 1.4x$ 前立腺体積 +38.4）が有名である⁷⁾。図4中に破線でAnderson Nomogramの式のグラフを挿入したが、当院の前立腺体積と線源個数の近似直線とほぼ一致した。図5はX軸に当院で実際に使用した線源個数、Y軸にプ

レプラン時に測定した前立腺体積をAnderson Nomogramの式に当てはめて算出した線源個数を表示したものである。近似直線は $Y = 0.66x$ X+25.1 ($r = 0.76$) であった。

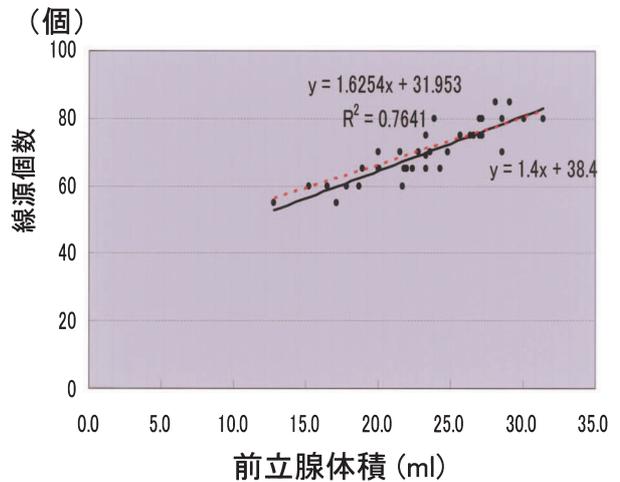


図4 プレプラン時の前立腺体積と実際に挿入した線源個数 実線は近似直線 $Y = (1.62 \times \text{prostate volume}) + 31.9$ ($R^2 = 0.76$) 破線はAnderson Nomogramの近似直線 $Y = (1.4 \times \text{prostate volume}) + 38.4$

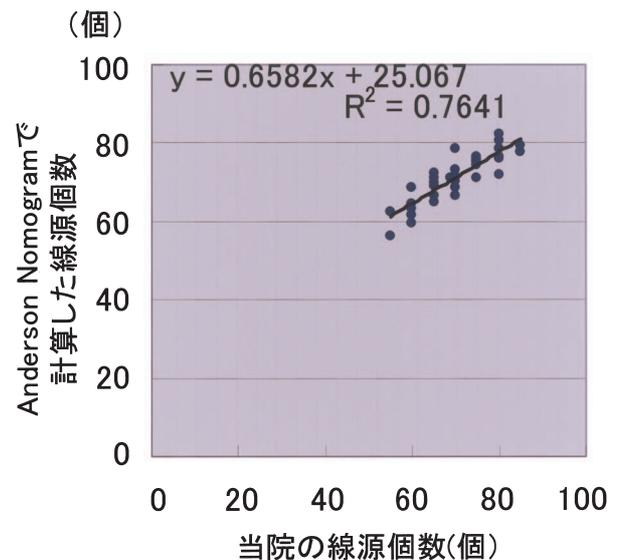


図5 当院の使用線源個数とAnderson Nomogramで算出した線源個数 X軸に当院で実際に使用した線源個数、Y軸にプレプラン時に測定した前立腺体積をAnderson Nomogramの式に当てはめて算出した線源個数を表示したものの

考 察

前立腺癌に対する密封小線源永久挿入療法の適応は、腫瘍が前立腺内に限局性でPSAが低く、細胞学的悪性度すなわちGleason Scoreが高くない低リスク症例とされている。根治的前立腺摘出術や体外照射と直接比較した研究は今のところないが、同等の長期成績も報告

されている^{8,9)}。わが国でも2003年に本治療が可能となって以来急速に普及しつつあるが、施設基準が厳しく、現在山陰地方では当院のみがおこなっている。

良好なDVHが治療成績に影響することが知られており、V100が80%以上が望ましい。V100が90%以上、D90は密封小線源単独例では140Gy以上の場合、腫瘍制御が良好と報告されている^{5,10)}。当院の検討では、多少のばらつきがあるものの、大多数の症例でこれらの基準に達していた。しかしながら、前立腺外への線源移動の頻度が39.6%と比較的多く、線源移動のあった症例ではDVHが低下していた。線源の移動個数が多いほど、DVHデータが低下するとの報告があり、より良いDVHを確実に得るためには線源移動がない事が望ましい¹¹⁾。一方、前立腺全体を処方線量でカバーするためには、できるだけ前立腺被膜直下に線源を配置するのが望ましく、一部の線源が前立腺外に留置されてしまうものと考えられる。前立腺被膜直下まで十分に線源を留置し、なおかつ線源移動を少なくするためには刺入技術の向上のほか、刺入をガイドするTRUS画像の向上、テンプレート等刺入器具の改善が必要と考えられるが、一定の割合の線源移動は避けられないというのが多くの意見である。米国では線源を繋いだstrand型の線源が導入されており、バラの線源を1個ずつ挿入するよりも線源移動が少ないと報告されている¹¹⁾。わが国で使用可能なのはバラ線源だけであり、strand型線源の認可が遅れているが、早期の導入を期待する。

挿入治療後1ヶ月目のX線写真で骨盤内から肺への線源移動を7例で認めた。恐らく、挿入術直後には前立腺周囲の骨盤内静脈叢に存在したものが、その後の1ヶ月間に右心系を経由して肺動脈末梢にウェッジしたものと考えられた。欧米の報告では治療患者の18-55%の頻度で報告されている^{12,13)}。従来、線源移動による有害事象はほとんどないとされていたが、先天性右左短絡を有していた症例で線源が冠動脈に迷入して急性心筋梗塞を発症したという事例が報告されている¹⁴⁾。右左短絡の有無を本治療を受ける前立腺癌患者全員で検討する必要性には疑問がある。しかし、先天性心疾患患者に本治療を考慮する場合は、シャントの有無のチェック等を検討する必要があると考えられる。

本治療に起因する重篤な有害事象は認められず、PSAの低下も現在のところ良好で、本院の前立腺癌に対する密封小線源永久挿入療法の初期成績は満足すべきものであった。前立腺癌は倍加時間が長いこと、治療成績を評価するには今後長期間の経過観察が必要である。

プレプランにおける前立腺体積と実際に挿入した線

源個数の関係は、ほぼ直線性を示し、良好な相関を得た。当院で実際に使用した線源個数とプレプラン時に測定した前立腺体積をAnderson Nomogramの式に当てはめて算出した線源個数の相関は良好で、当院での方法の妥当性が示された。現状では、プレプラン時に治療計画をおこなって必要線源個数を決定したのちに発注している。図5の近似直線の傾きが1ではない原因は、欧米人と日本人の前立腺の形状が異なる可能性があること、プレプラン時の前立腺境界の設定により体積計測に差異が出る可能性があることなどの要因が推測される。これらの要因を究明後、将来的にはプレプラン時は前立腺体積の測定とPAIや大きな石灰化のチェックのみをおこない、必要線源個数は前立腺体積からの予測が可能となりうることを示唆された。プレプラン時の時間短縮、業務量軽減につながることを期待される。

結 語

本院における前立腺癌のヨウ素125密封小線源治療の初期経験を報告した。本院の初期成績は満足すべきものであった。本治療は患者負担が手術に比べて少なく、積極的におこなっていく意義がある。

文 献

- 1) Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H (1972) Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urol* 108: 918-920.
- 2) Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I (1983) Transperineal 125 iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 130: 283-286.
- 3) Copeland L, Elshaiikh M, Jackson J, Penner LA, Underwood W 3rd (2005) Impact of brachytherapy on regional, racial, marital status, and age-related patterns of definitive treatment for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 104: 1372-1380.
- 4) Nag S (1999) American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 789-799.
- 5) Nag S, Bice W (2000) American brachytherapy society (ABS) recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *J Clin Oncol* 46: 221-230.
- 6) Stock RG, Stone NN, Dahlal M, Lo YC (2002)

- 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.
- 7) Cohen GN, Amols HI, Zelefsky MJ (2002) The Anderson Nomograms for permanent interstitial prostate implants: a briefing for practitioners. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 504-511.
- 8) Kupelian PA, Potters L (2004) Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72Gy, external beam radiotherapy>=72Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 25-33.
- 9) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280: 969-974.
- 10) Stock RG, Stone NN, Kao J (2000) The effect of disease and treatment-related factors on biopsy results after prostate brachytherapy: implications for treatment optimization. *Cancer* 89: 1829-1834.
- 11) Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, Arthurs S, Mueller A, Cavanagh W, Butler WB, Ford E, Sutlief SG (2007) A prospective randomized comparison of stranded vs. loose ^{125}I seeds for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 6: 129-134.
- 12) Ankem MK, Decarvalho VS, Harangozo AM, Hartanto VH, Perrotti M (2002) Implications of radioactive seed migration to the lungs after prostate brachytherapy. *Urology* 59: 555-559.
- 13) Nag S, Vivekanandam S, Marinez-Monge R (1997) Pulmonary embolization of permanently implanted radioactive palladium-103 seeds for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 667-670.
- 14) Zhu AX (2006) Prostate brachytherapy seed migration to the right coronary artery associated with an acute myocardial infarction. *Brachytherapy* 5: 262-265.

(受付 2007年 9月 6日)