

各種放射線療法の特徴と適応

溝 上 敦

金沢大学医学部泌尿器科学教室

はじめに

前立腺癌と診断した後に stage を決定する場合、局所浸潤の有無は日本ではおもに系直腸超音波検査 (TRUS), あるいは MRI で確認する。しかし、実際に浸潤が診断できるのは30~50%程度で、直腸診で異常がなければ、多くの症例が T1c に分類される。したがって、根治的前立腺全摘術を行うと understaging している症例が30%前後認められる。つまり、治療前に前立腺癌の stage 診断を正確に行うのは難しいのが現状である。幸いなことに前立腺癌には PSA という進行度合いをほぼ反映するすばらしいマーカーが存在しており、Gleason score と stage とをうまく組み合わせることによって前立腺癌の再発・予後の risk 分類を行うことができる。例えば、Partin nomogram はその良い例である¹⁾ この nomogram によれば、PSA 20以上、Gleason score 8 以上、stage T2c 以上のいずれの場合、capsular penetration の可能性はほとんど40%以上とかなりの確率で浸潤癌を疑わせる。したがって、多くの施設で前立腺癌の悪性度を low risk, intermediate risk, high risk の3つに分類して治療方針を決定している。施設によってその分類の仕方は若干異なるものの、high risk group の再発率・予後はやはり悪く、局所浸潤前立腺癌の多くは high risk group に属すると考えられる。事実、high risk group の前立腺癌に対して根治的前立腺全摘術を行っても、浸潤度は高く、単独療法ではその5年非再発率は60%以下と非常に悪い。

今回、局所浸潤前立腺癌に対する治療戦略を考えるにあたり、浸潤の有無は前述のように正確には判断できないため、局所浸潤が多いと予想される high risk group の前立腺癌を対象にした放射線による治療戦略

を中心に、各種放射線療法の特徴と適応を述べることにする。

各種放射線療法

外照射 (EBRT, external beam radiation therapy)

外照射を行う場合、前立腺周囲の臓器、例えば直腸、膀胱への過剰照射を極力減らすために4門照射、あるいは回転原体照射が行われる。この治療では、1回の照射時間が短く、患者は外来通院で行うことが可能で、身体的負担が比較的少ない。このため重篤な合併症を持った患者でも施行可能である。

外照射による合併症は数%から20%と報告されているが、とくに問題となるものは直腸障害による下痢直腸出血や、膀胱炎症状の排尿時痛 頻尿である。前立腺癌を根治しようと考え、80 Gy 近くあるいはそれ以上の照射線量が必要とされているが、外照射では周囲臓器への影響を考慮し、70 Gy 前後までしか線量を上げることができない。この不十分な照射線量のためどうしても high risk の前立腺癌に対する治療効果は低く、5年 PSA 非再発率は70 Gy 以上の照射線量でせいぜい前立腺全摘術と同等である。外照射の成績を上げるためにホルモン療法との併用療法が行われる。Bolla らの報告によれば、5年 PSA 非再発率は約30%から60%にまで改善するが、まだ成績が悪いのが現状である²⁾

LDR-Brachytherapy

2003年秋より日本でも認可された LDR-Brachytherapy は、経直腸の超音波ガイド下にヨウ素-125を密封したカプセルを前立腺組織内に50~100本程度永久留置し、前立腺の内部 近く (Brachy) から照射することによって周囲への被爆を少なくすることができ

Table 1. High risk prostate cancer patient characteristics (金沢大学1999年2月~2005年1月)

Adjuvant HTx (No. of Pts)	Mean Age	T-Stage	GS	PSA (ng/ml)	Neo-adjuvant period (months)	Median follow-up (months)
(-) 27	70.3	T1c: 4 T2a-b: 4 T2c: 16 T3a: 2 T3b: 1	≤6: 8 7: 14 8: 2 9: 3	Mean: 18.1 <10: 12 10-20: 7 20-40: 6 >40: 2	Mean 4.8	21.5
(+) 28	71.1	T1c: 2 T2a-b: 1 T2c: 6 T3a: 9 T3b: 10	≤6: 10 7: 7 8: 3 9: 8	Mean: 48.8 <10: 4 10-20: 5 20-40: 7 >40: 12	Mean 9.3	27.5

High risk group: GS ≥ 8, PSA > 20, or ≥ T2c, any one or more.

る治療法である。患者に対する侵襲が比較的少なく、low risk の患者には十分適応となる。問題点は、手技をマスターするのに時間がかかり、手技を行う医療従事者がわずかではあるが被爆する可能性がある。また、手技的に前立腺の大きさは50g以下しかできず、TUR-P後の患者にも施行しにくい。さらに線源が血流に乗って肺などに迷入することもしばしば認められる。基本的には線源は前立腺内に留置するため（前立腺の両サイドはわずかに皮膜外に留置するが）、線源から出るエネルギーの到達距離が短いこともあり、局所浸潤性前立腺癌に対する適応とならない。このため、intermediate risk や high risk の患者に対しては骨盤腔内の外照射を併用することが多い。それにより high risk の患者の5年非再発率は55%から70%となっている³⁾

HDR-Brachytherapy

日本では1990年代から開始され、現在12施設がこの治療法を単独、あるいはEBRTと併用で行っている。この治療法の欠点は、まず装置が高価であり、この治療法はどこでもできないことがあげられる。また、多くの場合、アプリケータ刺入中に患者はほとんどベッドから起き上がることができないため、腰痛を訴えることが多く、アプリケータ抜去時にも疼痛がある。その他にEBRTと併用することが多いため、その期間が長いことが患者の負担となる。治療後に比較的尿意切迫感を訴えることも多いが、たいてい一過性である。LDR-Brachytherapyと同様に手技的に前立腺の大きさは50g以下しか適応とならない

一方、HDR-Brachytherapyの長所は、精嚢などの前立腺皮膜外にも照射することが可能なため、転移のないstage T3、Gleason score 8以上、PSA 20以上のどれかに該当するような high risk group の症例にも適応となることである。これまでにわれわれの施設では2005年1月までにstage T3までの初発前立腺癌症例125名に対し (Table 1), Fig. 1 に示すようなプロト

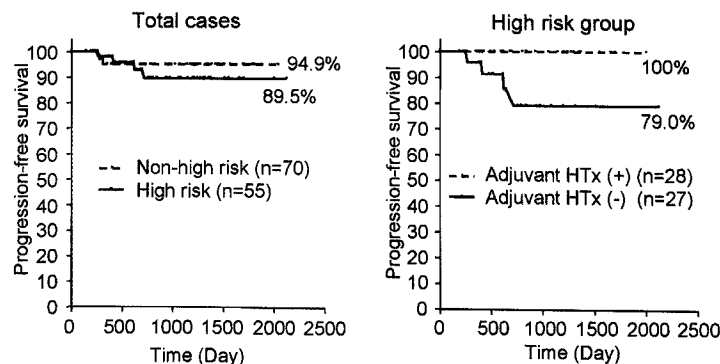
- Brachytherapy 施行前
 - * Neoadjuvant HTx の有無は問わない (75%に施行)
 - * 骨盤内リンパ節郭清術 (22例/125例 17.6%)
 - リンパ節転移の可能性が5%をこえる場合
 - ¹⁹²Ir HDR brachytherapy
 - * 18 Gy/3 fractions/24 hrs
 - 外照射療法
 - * 44 Gy/22 fractions
 - 計 62 Gy
 - * Biologically equivalent dose: 81 Gy
 - Adjuvant 療法
- * $\geq T3a$, PSA ≥ 20 , GS ≥ 7 の2つ以上を満たす場合。
* 患者の希望する場合

Fig. 1. 金沢大学附属病院での HDR-Brachytherapy プロトコル

コルでこの治療法を行ってきた。high risk 群の約半数にはアジュバントホルモン療法も行っているが、Fig. 2のように、アジュバントホルモン療法なしの群、ありの群での5年非再発率は、それぞれ約80、100%と良好である。HDR-Brachytherapy のもう1つの良い点は、線量を状況に応じて変更できる点である。Martinez AらはHDR-Brachytherapyの1回線量を8.25 Gy以上に増加させることによって、生物学的効果線量を増加させ、high risk 群に対しても5年非再発率を90%にまで改善させた⁴⁾ 合併症においても、生物学的効果線量が非常に高いにもかかわらず、EDの頻度が比較的少なく、また尿失禁の程度も軽いのが特徴である。われわれの施設でもアジュバントホルモン療法を行わなければEDの頻度は20%と良好である。排尿に関する訴えもIPSSのアンケート結果を見る限り、治療前と治療後1年以降の有意差は認められない。

IMRT (Intensity-modulated radiation therapy)

IMRTはコンピュータを駆使して、前立腺および精嚢を含む領域を集中的に正確に照射する方法であ



High risk group: GS ≥ 8 , PSA > 20 , or $\geq T2c$, any one or more

Fig. 2. HDR-Brachytherapy の治療成績 (金沢大学1999年2月~2005年1月)

る。日本でも2000年からこの装置が導入され、治療が行われている。従来の EBRT では、前立腺周囲の臓器への被爆が問題となったが、この IMRT では HDR-Brachytherapy と同様に多臓器への被爆を最小にすることができる。従来の EBRT では日本では約 70 Gy までしか前立腺に照射できなかったが、IMRT により 80 Gy を超える線量も照射が可能となる。また、50 g を超えるような大きな前立腺や、精囊にも照射が可能であるので、HDR-Brachytherapy と同様に局所浸潤性前立腺癌でも適応となる可能性がある。問題点は、装置がやはり高価であること、計画に時間がかかること、また、前立腺は易可動性であることから、より正確な計画が必要となる。また、まだ経験が少ないことから、どこまで線量を増加させることが可能か問題である。IMRT による長期間の治療成績は、まだほとんど報告されていないが、Zelevsky らは最高 86.4 Gy まで照射し、unfavorable risk 群での 4 年非再発率が 80% と報告した⁵⁾

ま と め

以上の放射線治療に加えて、最近では重粒子線治療、陽子線治療なども局所浸潤前立腺癌に対して行われているが、それらの成績はアジュバントホルモン療法との併用の成績が多く、単独での効果はまだはっきり

Table 2. 局所浸潤前立腺癌に推奨される放射線治療

Strategy	Low risk	Intermediate risk	High risk
EBRT	○	×	×
Seeds	○	×	×
Seeds+EBRT	△	○	×
HDR+EBRT	○	○	○
IMRT	○	○	△ or ○
Prostatectomy	○	△	×

※Hormone therapy を併用した方が効果あり。

りしていない。また、どの放射線治療においてもその成績を向上させるためにはアジュバントホルモン療法も有効であろう。

局所浸潤前立腺癌に対する放射線治療を考える場合、非再発率という成績だけに限って考えれば、文献的には HDR-Brachytherapy, あるいは IMRT が現在最も効果的かもしれないが (Table 2), 患者の合併症のリスク、病気に対する考え方、治療後の QOL など様々な視点に立ってそれら適応を考え、十分に患者に説明した上で治療を行うべきである。

文 献

- 1) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized cancer: a multi-institutional update. *Jama* **277**: 1445-1451, 1997
- 2) Bolla M, Collette L, Blank L, et al.: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* **360**: 103-106, 2002
- 3) Peschel RE and Colberg JW: Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol* **4**: 233-241, 2003
- 4) Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, et al.: Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **53**: 316-327, 2002
- 5) Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al.: High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **53**: 1111-1116, 2002

(Received on March 13, 2006)

(Accepted on March 20, 2006)