

13-16 高精度小線源治療の開発および評価に関する研究

主任研究者 癌研有明病院 山下 孝

研究成果の要旨

コンピュータ技術の進歩により、放射性物質である小線源を癌病巣部に挿入する小線源治療は有害事象が少なく局所効果の高い治療法として進歩してきた。まず、限局性前立腺癌に対する外部照射と高線量率組織内照射との組み合わせ治療方法の標準化のために、施設共同臨床研究プロトコールを作成した。次に、わが国の小線源治療の現状をアンケート調査し、食道癌、肺癌の腔内照射が減少し、前立腺癌の組織内照射が増加していることを確認した。限局性前立腺癌に対する組織内照射については線量計算技術の進歩により可能となった種々の線量計算法を用いてがん病巣に的確に必要な線量を投与できるプログラムを完成しつつある。また、小線源治療により起こった医療事故について全国アンケート調査を行い、この分野の医療事故の実態を把握して、今後の対策の資料を作った。すでに過去、40 年以上にわたりわが国で行われている甲状腺癌に対するヨウ素 131 による内用療法については全国レベルで治療患者の予後調査を行い、今後の前向き研究の資料とした。

研究者名および所属施設

分担研究課題

研究者名 所属施設および職名

山下 孝	癌研有明病院	部長
築山 巖	栃木がんセンター	部長
西村 哲夫	静岡がんセンター	部長
井上 武宏	大阪大学大学院	助教授
広川 裕	順天堂大学医学部	教授
日下部きよ子	東京女子医科大学	教授
片岡 正明	四国がんセンター	医長

高精度小線源治療の開発および評価に関する研究
前立腺悪性腫瘍の治療
高精度小線源治療における最適化治療計画の研究
前立腺、骨盤内臓器の悪性腫瘍の治療
骨盤内臓器悪性腫瘍の治療
非密封アイソトープを利用した甲状腺悪性腫瘍の治療
前立腺癌に対する Ir RALS 用いた高線量率組織内照射法
臨床応用に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、高精度放射線治療機器の普及の実態を調査し、治療方法の開発ならびに新しい治療法をプロトコールに従った臨床研究として標準的治療法の確立を目指すものである。今年度は今までの治療成績の解析と臨床研究の開始に向けての検討も報告する。実態調査

に付随して小線源治療の全国事故調査をはじめて行った。一方、甲状腺癌に対するヨウ素 131 治療の現状調査を行い、標準的治療に向けた検討を進める。項目に分けて述べる。

1.1 限局性前立腺癌に対する根治的治療は、前立腺全摘術、放射線外照射治療、小線源治療のいずれでも同様な

成績が得られるとされている。2000年4月から、Ir-RALS治療を開始した国立病院機構四国がんセンターの初期成績を報告する。

1.2 外部照射併用高線量率イリジウム組織内照射が限局性前立腺癌に対して有効かつ安全であるかを検討することを目的に多施設共同臨床プロトコルを作成した。

1.3 小線源治療の実態調査を実施したので報告する。

1.4 実態調査と同時に事故調査を実施したので報告する。

1.5 小線源治療の治療法の改善を目指して、治療計画上で線源配置の最適化の研究を行った。

1.6 我が国の甲状腺癌に対する放射性ヨード (I-131) 療法のEBMを確立するために、全国調査し長期経過観察されている症例の結果を把握すると共に、甲状腺癌のI-131治療におけるガイドラインを作成する。

2 研究成果

2.1 限局性前立腺癌に対する外部照射併用イリジウム高線量率照射法の初期経験

2.1.1 【対象・方法】

2000年4月～2003年4月の間に前立腺癌に対してIr-RALSを用いて組織内照射を行ったのは50例であったが、そのうち組織内照射単独の5症例を除き、外照射＋組織内照射を行った45例(50Gy＋15Gy(5GyX3回)：23例、50Gy＋18Gy(6GyX3回)：4例、40Gy＋24Gy(8GyX3回)：18例)について検討した。年齢は59～86歳(中央値74歳)、グリソン分類(以下GS)では6以下11例、7：13例、8以上11例、病期分類ではII期23例、III期20例、IV期2例、初診時PSA値は4.8～215ng/ml(10以下：10例、10～20：17例、20以上：18例)であった。

2.1.2 【結果】

PSA再発は6例に認められ、そのうち2例は後に臨床的再発(いずれも骨転移)が明らかとなったが、他の4例は臨床的再発が明らかではなく現在ホルモン治療中である。また死亡例は2例認められ、胃癌死1例、老衰1例であった。3年全生存率、臨床的無再発率、PSA制御率はそれぞれ97.6%、94.7%、76.5%であった。

初診時(治療前)PSA値別では、PSA再発率は10ng/ml以下：0/10、10～20ng/ml：1/17、20ng/ml以上：5/18であった。PSA値別のPSA制御率はそれぞれ100%、92.9%、52.5%($p=0.0615$)で有意差はなかったものの20ng/ml以上で悪い傾向があった。

リスク群別のPSA制御率は、低および中リスク群では3年制御率はともに100%、高リスク群では62.7%($P=0.1223$)であった。

有害事象の検討では、急性期に問題となるものはなかった。晩期有害事象は、I度の直腸出血を5例(11.1%)に認めた。また晩期の尿路合併症(膀胱出血、尿道狭窄)は認めなかった。

2.1.3 【結論および考察】

今回の報告ではT3以上が21例(46.7%)を占めた。低リスク群は低線量率照射単独治療の適応とすれば、Ir-RALSの適応はPSA20ng/ml以下の中リスク群、あるいは少し適応を広げるならT3aの一部たとえばGS7、PSA20ng/ml以下のような限局性前立腺癌症例ではないか考えられる。

2.2 限局性前立腺癌に対する高線量率イリジウム192線源挿入治療のプロトコルを検討した結果以下になった。

2.2.1 対象症例：

組織診断で前立腺癌の確診の得られている症例であり、かつ適格症例は①T1c,T2a,T2b,T2c,T3a、②PSA $\leq$ 20ng/ml、③Gleason score $\leq$ 7、④PS 0-1、⑤80歳未満であること。

2.2.2 治療方法：

外部照射の方法として、①外部照射を先行し引き続き組織内照射を行う。②線量、分割法では外部照射として1日1回2Gy、週5回法で総線量40Gyを4週間で照射し、組織内照射として前立腺皮膜部で1回6Gy、1日2回、2日～3日間に4分割で24Gyを照射する。なお、ホルモン療法の扱いは放射線治療開始前のホルモン療法は可とし、放射線治療開始後のホルモン療法は明らかな再発例を除いて不可とする。

2.2.3 有効性と安全性の評価指標：

①Primary endpointとして、局所制御率(5年PSA failure free rate)とし、②Secondary endpointとして、放射線治療完遂率、急性有害事象の頻度、治療中止率、遅発性放射線反応の頻度とした。

2.2.4 予定症例数と研究期間：

組織内照射単独群、外部照射併用群各々の目標症例数：55例、登録機関：2年間、研究期間：4年間とした。

2.3 小線源治療に関する実態調査

2.3.1 現在までの取り組み

平成13年に行った調査では、最終的に調査票を送付したすべての施設から回答を得ることができ、254施設が小線源を保有していることが判明した。今回の調査内容は、前回の調査をほぼ踏襲する形で小線源治療実態調査の内容を確定した。調査の母体は日本放射線腫瘍学会小線源治療部会とし、日本放射線腫瘍学会会長辻井博彦・小線源

治療部会長渋谷均(実務担当広川裕)の名前でお願いした。また、日本アイソトープ協会医学・薬学会放射線治療委員会と厚生労働省がん研究助成金山下班(高精度小線源治療の開発及び評価に関する研究)の協力という形にした。

2.3.2 調査結果

保有する密封小線源に関して調査した 254 施設のうち、平成 16 年 11 月 30 日現在、244 施設(96%)の施設から回答が得られた。

2.3.2.1 保有する密封小線源に関して

リモートアフターローディング装置(RALS)は 195 施設で保有しており、保有していないのは、29 施設であった。そのうち、Ir-192 RALS が 113 施設で、Co-60 RALS が 82 施設で、Cs-137 RALS が 7 施設であった。

装置に装備されない低線量率密封小線源の保有状況は、Cs-137 線源が 37 施設、Co-60 線源が 11 施設、Ra-226 線源が 15 施設、Sr-90 眼科用線源が 19 施設、Ir-192 線源 33 施設、Au-198 線源 50 施設、I-125 線源 25 施設であった。

2.3.2.2 小線源治療の実施状況について

平成 14 年に治療した腔内照射(子宮頸癌、食道癌など)の実人数は、RALS 治療で 3215 例(178 施設)、低線量率小線源治療で 96 例(11 施設)であり、組織内照射(舌癌など)の実人数は、RALS 治療で 612 例(38 施設)、低線量率小線源治療で 289(30 施設)であった。その他の小線源治療(モールドなど)の実人数は、RALS 治療で 18 例(11 施設)、低線量率小線源治療で 36 例(9 施設)であった。

2.3.2.3 I-125 シード線源による前立腺癌組織内照射について

すでに開始したと回答したのは 19 施設であり、平成 16 年 8 月末までの実施症例数は 16 施設で 373 例であった。できるだけ早く(1 年以内)に使用開始したいと回答したのが 21 施設、1-2 年後の開始を考えていると回答したのが 21 施設、はっきりしないが様子を見ながら検討すると回答したのが 43 施設、今のところ予定なしと回答したのが 102 施設であった。

2.3.2.4 RALS を用いた小線源治療の症例数

前回と今回の調査結果を統合して、平成 13 年、14 年、15 年の年次別 RALS 症例数を集計した。最も多いのは子宮頸癌であり、症例数の増減は明らかではないが、その他の小線源治療では、種類ごとに症例数に増減の傾向があった。すなわち肺癌の腔内照射、食道癌の腔内照射、胆道癌の腔内照射はそれぞれ 3 分の 2 程度に減少しているが、前立腺癌では、2 倍以上に増加している。

2.4 小線源治療の事故調査報告

2.4.1 調査方法:密封小線源を保有する国内の 254 施設に調査用紙を送付し 2004 年 8 月までの 2 年間に発生または判明した事例の報告を依頼した。回答は二重封筒方式として匿名化を図り、報告内容には患者や施設が特定できないように配慮を求めた。

2.4.2 報告基準:①総線量が指示線量から 20%以上異なる場合、②分割照射の場合 1 回線量が指示線量の 50%以上異なる場合、③間違った線源の使用、④間違った患者への照射、⑤間違った治療方法での照射、⑥間違った部位の照射、⑦密封線源の漏洩、⑧治療部位以外の照射、⑨作業者の予期せぬ被曝、⑩その他回答者の判断。

2.4.3 1)回収状況:224 施設より返信があり 13 施設 14 件の事故の報告があった。

2)事故の内容:①投与線量の過剰・過少 6 件、②アプリケーション装着後の治療実施不能 3 件、③線源移送のトラブル 2 件、④低線量率線源体内残留 1 件、⑤職員の予期せぬ被曝 1 件、⑥操作の誤りだった。

2.4.4 報告された事例の主な発生要因:①治療計画時のエラー 5、②操作・手順のエラー 4、③装置の故障 4、④不明 1 となった。特に治療計画でのエラーが最も多く、この際医師と技師の連絡不足がその発生要因として挙げられた。また治療直前の装置の故障や線源移送のトラブルなど機器の保守の問題点も判明した。これら 14 件の発生要因にはヒューマンエラーの直接関与が多かった。また装置の不具合も点検不足が要因となるなど、広い意味では人的なエラーに相当するものと考えられた。これらの事例は治療のプロセスの特定の箇所に好発しており今後の事故発生予防対策に示唆を与えるものであった。

2.5 治療法の改善を目指した研究

2.5.1 従来、高線量率(HDR)組織内照射の治療計画における最適化法として用いられてきた Geometric optimization(GO)や Dose point optimization(DO)に比べて、新しい計画法である Inverse optimization(IO)の有用性を前立腺癌の組織内照射をモデルに検討した。

その結果、CT に基づく小線源治療計画では、ABDP 法が高い conformity を維持し周囲の正常組織の線量を下げるのに有用だった。仮定の検討ではあるが前立腺癌の HDR 組織内照射の治療計画においては ABDP により線源停留位置を定めた Inverse optimization が推奨される。

2.5.2 「ARM を用いた前立腺癌高線量率組織内照射の線量分布最適化(GO との比較)」

引力斥力モデル(ARM)を用いて前立腺癌高線量率組織内照射の線量分布最適化を行い、Geometric

optimization(G0)との比較を行った。その結果、正常組織への線量を最小限にとどめ、腫瘍内の線量均一性の点で、ARMはG0より優れることが分かった。

2.6 非密封アイソトープを利用した甲状腺悪性腫瘍の治療の研究結果

以下の項目について検討した。

(1) 甲状腺癌の I-131 治療の状況

(2) 甲状腺癌の I-131 治療効果

—長期経過観察に関する全国調査—

(3) 甲状腺癌の I-131 治療におけるガイドラインの作成

甲状腺癌の I-131 治療施設の登録システムに関するアンケート調査と登録制度の確立

2.6.1 治療状況：

毎年集計されている日本アイソトープ協会の治療用の I-131 カプセル（大包装）の使用状況をみると、治療施設数はこの5年間、70前後と大きな変化が見られない。2003年の我が国の治療件数は約1800件で5年前より約28%増加しており、I-131の使用量は約6700GBqと5年前より約20%増加していた。年間治療数は1病室あたり20件前後で、I-131治療時の1回投与量は100～200mCiと回答した施設が多かった。

2.6.2 治療効果：

1990年以前にI-131治療が施行され、長期経過観察のなされている全国427名の患者の治療効果について、Kaplan-Meierの生存曲線より解析した。初回のI-131治療時の年齢は、45歳以下の若年者群で中高齢者群に比し有意に生存期間が長く($P<0.0001$)、25年後の生存率はそれぞれ80%と38%であった。甲状腺癌の病理組織型は乳頭癌($n=280$)で25年後の生存率が56%と濾胞癌($n=147$)の40%に比して有意に生存率が高かった($P<0.0001$)。また、遠隔転移の無い群($n=192$)では25年後の生存率が60%と、遠隔転移有り群($n=235$)の35%に比し有意($P<0.0001$)に高かった。これら成績については、さらに甲状腺外科研究会により集計されているI-131非施行群と比較解析中である。

2.6.3 今後の対策：

I-131治療病室を備えている施設は、我が国では約70施設と限られている。そこで、患者にとってI-131治療が将来的に有効であることが判明している甲状腺癌にもかかわらず、適切な治療計画を立てられないという臨床系からの意見も多い。I-131治療の受け入れ状況に関する登録システムを構築することに関して全国にアンケート調査を行った結果、治療までの待ち時間が3～6ヶ月前後という状況であった。登録制度の確立を希望する意見が

多く、46施設より受け入れ可能という返答が得られた。そこで、治療施設の有効利用に向けて、「甲状腺癌のI-131治療の登録施設」に関する情報公開の対策が検討されている。

比較的発育速度の遅い甲状腺癌では、肺などに遠隔転移があっても、10年以上支障なく日常生活に携われることが多い。I-131治療は、甲状腺を全摘して残存甲状腺を破壊しておくだけで将来的に再発・転移の発生が少なく、特に若年者に有効であることが欧米の長期経過観察結果から判明しつつある。I-131治療のEBMを確立する上で、我が国においてもI-131治療後20年以上経過した長期経過観察症例の解析が求められ、全国実態調査が施行された。その結果、欧米と同様に、45歳以下の若年者群、乳頭癌の群、遠隔転移なしの群でそれぞれ有意に予後が良いことが確認された。さらに、非I-131治療群との比較解析が現在、行われている。

3 倫理面への配慮

臨床試験の参加は各施設の倫理委員会で承認を得た。患者様へは、臨床研究、臨床試験で用いる治療法の安全性、期待される効果について他の治療選択肢も示した上で十分な説明を行い、インフォームドコンセントを書面で得た。又、個人名等のプライバシーが外部にもれないように注意した。特に、I-131治療の施行された長期経過観察例の経過および結果の調査についてレトロスペクティブに解析する研究であり、患者個人の情報については公開しないことを原則とする。

研究成果の刊行発表

外国語論文

①Onishi, H., Yamashita, T., et al., Stereotactic Hypofractionated High-Dose Irradiation for Stage 1 Nonsmall Lung Carcinoma, Clinical Outcome in 245 Subjects in a Japanese Multiinstitutional Study, Cancer, 101 (7): 1623-1631, 2004.

②Yoshimoto, M., Yamashita, T., et al., Improvement in the Prognosis of Japanese Breast Cancer Patients from 1946 to 2001-an Institutional Review, Jpn J Clin Oncol, 34(8): 457-462, 2004.

③Kondo, C., Kusakabe, K., Myocardial perfusion imaging in pediatric cardiology. Annals of Nuclear Medicine, 18: 551-561, 2004.

④Yamazaki, H., Inoue, T., et al., Lymph Node Metastasis of early oral tongue cancer after interstitial radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol

Phys, 58(1): 139-146, 2004.

⑤Sumida, I., Inoue, T., et al., An optimization algorithm of dose distribution using attraction-repulsion model (application to low-dose-rate interstitial brachytherapy), Int J Radiat Oncol Biol Phys, 59(4): 1217-1223, 2004.

⑥Inoue, T., High dose rate brachytherapy, Urology View, 2(4): 69-72, 2004.

日本語論文

① 山下 孝、井上武宏、他、前立腺がんの 125I 永久挿入による小線源治療、臨床放射線 49(6): 757-773, 2004

② 高橋 豊、山下 孝、125I シード線源永久挿入による前立腺がん治療、RADIOISOTOPES 53(12), 19 -29, 2004

③ 蒔田益次郎、山下 孝、他、異常乳頭分泌を呈する乳癌に対する乳房温存手術、乳癌の臨床 19:142-149. 2004

④ 築山 巖、他、限局性前立腺癌に対する C T 透視下挿入による高線量率イリジウム組織内照射、臨床放射線 49: 739-746 2004

⑤ 山下 孝、築山 巖、他、前立腺癌の¹²⁵I 永久挿入による小線源治療、臨床放射線 49: 757-773. 2004

⑥ 日下部きよ子、核医学における被ばくと防護、Radiology Frontier 7: 43-46, 2005.

⑦ 日下部きよ子、PET施設での放射線被ばく管理、新医療 3: 67-69, 2005.

⑧ 森 豊、日下部きよ子、甲状腺癌およびバセドウ病の放射性ヨード治療におけるガイドライン、核医学 42: 17-31, 2005.

⑨ 井上武宏、前立腺癌永久挿入密封小線源治療の日本における法的規制、泌尿器外科 17(4): 277-283, 2004.

⑩ 西村哲夫、他、密封小線源治療における安全管理」密封小線源治療の安全対策（医師の立場から）、医療放射線防護ニュースレター 40: 22-25, 2004.

⑪ 西村哲夫、他、米国における小線源治療の事故報告システム；原子力規制委員会（NRC）の事故報告システムから今後の我が国の事故報告のあり方を考える、医療放射線防護ニュースレター 40: 70-73, 2004.

⑫ 西村哲夫、他、放射線治療における事故防止と対策 新設病院における安全対策、臨床放射線 49:

1083-1092, 2004.

⑬ 西村哲夫、他、米国の小線源治療の事故報告システム原子力規制委員会のデータベースの解析、臨床放射線 49: 1121-1124, 2004.

⑭ 濱本泰、片岡正明、他、三次元原体照射による放射線白質障害軽減の可能性、日医放会誌 64: 132-138, 2004.

⑭ 濱本泰、片岡正明、I 期食道癌の放射線治療経験、臨床放射線 49: 1236-1240, 2004.

⑮ 片岡正明、他、限局性前立腺癌に対する Ir-RALS を用いた組織内照射の初期成績、

臨床放射線 (2005, in press)

⑯ 片岡正明、他、前立腺がんの小線源療法、月刊ナーシング (2005, in press)