

## 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の標準化のために、施設共同臨床研究プロトコルを作成した。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。15年度からわが国でも始められたヨウ素 125 シード線源永久挿入療法については安全性を確保する目的と治療方法の標準化のために観察研究を開始することになった。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が行われ、今後継続して研究が行われることが決まった。

### 研究者名および所属施設

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 <sup>*1</sup>	広島大学大学院 助教授
	<sup>*2</sup> 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

門間 哲雄<sup>\*3</sup> 東京医療センター 医員

\* 1 : ~平成15年12月31日

\* 2 : 平成16年1月1日~

\* 3 : 平成15年4月1日~平成16年3月31日

### 分担研究課題

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-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  
前立腺癌小線源療法の治療効果の検討

### 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、プロトコルに従った臨床研究の推進を図り、標準的治療法の確立を目指すものである。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を報告する。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。また、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た。項目に分けて述べる。

1.1 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。

1.2 小線源治療の実態調査を実施したので報告する。

1.3 実態調査と同時に事故調査を実施したので報告する。

1.4 治療法の改善を目的とした研究

1.5 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のようにになった。

### 2.1.1 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 T1c, T2a, T2b, T2c, T3a, PSA 20ng/ml, Gleason score 7、PS 0-1、80 歳未満であること。

### 2.1.2 治療方法:

外部照射の方法として、外部照射を先行し引き続き組織内照射を行う。線量、分割法では外部照射として 1 日 1 回 2 Gy、週 5 回法で総線量 40 Gy 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 6 Gy、1 日 2 回、2 日 3 日間に 4 分割で 24 Gy 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。

### 2.1.3 有効性と安全性の評価指標:

Primary endpoint として、局所制御率 (5 年 PSA failure free rate) とし、Secondary 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。

### 2.1.4 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: 5 5 例、登録機関: 2 年間、研究期間: 4 年間とした。

## 2.2 小線源治療に関する実態調査

### 2.2.1 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・薬学部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。調査の内容は、「治療用密封線源の保管・所持と治療実施状況の調査」、「RALS 装置の使用状況の調査」、「密封小線源治療における事故に関する調査」とした。平成 13 年に行った調査で判明している 254 施設に宛てて日本アイソトープ協会学術課から調査用紙を発送した。

### 2.2.2 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。

#### 2.2.2.1 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。

#### 2.2.2.2 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。

#### 2.2.2.3 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。

#### 2.2.2.4 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。

### 2.3 小線源治療の事故調査報告

2.3.1 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。

2.3.2 調査結果：報告された事例の主な発生要因を整理すると、治療計画時のエラー5件、操作・手順のエラー4件、装置の故障4件、不明1件となった。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。

### 2.4 治療法の改善を目指した研究

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。また、既存の治療計画装置と全く異なるアプローチの最適化法の開発に関する研究「引力、斥力(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)」を行い、低線量率組織内照射への応用について検討した。

### 2.5 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
- (4) 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

#### 2.5.1 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。

#### 2.5.2 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年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。

### 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した。