

17-10 がんの小線源放射線治療の評価と品質管理に関する研究

主任研究者 埼玉医科大学

土器屋 卓志

研究成果の要旨

本年度の研究成果は①物理面での安全性の保証と精度の保障・改善を目的とした物理的QAガイドライン作成のアウトラインを定めた。②、中リスク前立腺癌に対する外照射併用高線量率イリジウム組織内照射の臨床第Ⅱ相試験プロトコール作成を検討中である。③前立腺癌に対するI-125シード線源永久挿入治療（以下シード療法）実施施設が35施設以上となり、さらに広がりつつある。治療計画法も当初の術前プランニングから手技の向上に伴い、術直前または術中プランニング法に移行する施設が増加した。これら各種プランニング法における有用性、問題点について現状調査と今後の教育・訓練制度への取り組みのための検討を行った。④、内分泌先行前立腺癌シード療法の現状分析を行い、前向きの研究の資料とした。⑤、術後線量計算の評価に関する検討を行った。

研究者氏名および所属施設

研究者氏名	所属施設および地位	分担研究課題
土器屋 卓志	埼玉医科大	がんの小線源治療における安全性と品質管理に関する研究
山下 孝	癌研病院	ヨウ素 125 挿入療法における品質管理の研究
築山 巖	栃木がんセンター	前立腺癌に対する高線量率組織内照射の臨床的研究
斉藤史郎	東京医療センター	前立腺癌小線源治療の治療計画法に関する比較研究
那須保友	岡山大学医学部	内分泌療法を先行した前立腺癌密封小線源治療の有用性に 関する研究
青木学	慈恵医科大学	前立腺癌小線源放射線治療における術後計算の至適 Modality および術後計算の最適化に関する研究
西山典明*	北海道がんセンター	前立腺癌の永久組織内照射における刺入時の線量分布評価に 関する研究
橋根勝義*	四国がんセンター	前立腺癌に対するヨウ素125密封小線源治療について ーポストプランでの評価について
立花 弘之*	愛知県がんセンター	肺門部早期肺癌に対する根治治療としての気管支腔 内照射の有効性と安全性に関する研究

*： 班友

1 研究目的

本研究の目的は急速に増加した前立腺癌に対するヨウ素-125（以下 I-125）線源の永久挿入療法と高線量率イリジウム-192（以下 Ir-192）照射の有用性と安全性を検証し、診療ガイドラインを作ることである。

I-125 シード永久挿入療法は国内の法令整備を待たず、2020 年には 78500 人と推定されている。2003 年 9 月より実施可能となった新しい医療技術（2003 年 厚労省 津熊班研究報告）。2003 年よりわが国で開始された I-125 永久挿入療法は 2003 年：55 症例／2 施設、2004 年：723 症例／23 施設、2005 年：1750 例／38 施設と増加している。

線源取り扱いの安全性は担保されている。順調に増加している。

線源取り扱いの安全性に関する講習会は 2004 年までに 6 回行われ、各回とも約 200 名の参加者があった。この間 線源取り扱いに

関する法令の追加改正が 2 回行われたが、速明らかなにする。さらにわが国の線源取り扱いの法規やかに実施施設への伝達と講習会での説明が

行われた。また技術講習会も別途実施されて与える影響を検証して日本と欧米との適応基準のあり、技術の標準化が図られている。課題で

差異を研究する。また永久挿入療法の有用性を QOL 評価の標準化は技術講習会で別途病理医に対して行われて

保持と向上の観点から評価する。これらの実績をもとに。さらに線源供給メーカーは 2 社となっ

たとにわが国における密封線源の前立腺の物理的お。よび

臨床的診療ガイドラインを作る。さらに中リスク群 医療法と放射線障害防止法の二重規制によ

り適応があるとされる高線量率 Ir-192 照射の有用性で線源取り扱いの安全性が要請されるシー

ド療法の法令上の問題はほぼ解消されたが、今後さらに検討してゆかねばならない問題は、

線源挿入後の早期死亡（1 年以内）例の扱いである。2005 年末までの施行症例 2528 例中 7

例（0.3%）が一年以内に他病死した。それぞれガイドラインによって適切に処理されたが

今後病理解剖が困難な地域における死亡例などへの対処が問題として残る。また摘出された

線源を含む臓器の回収については協議中である。シード線源永久挿入症例の早期死亡例

の扱いについては、発刊準備中の ICRP（国際放射線防護機構）勧告のドラフトにおいても

言及されているが、土葬が多い欧米と異なり火葬が義務付けられているわが国の事情が

紹介されているにとどまる。（3）医療経済的考察

シード療法が適切に行われるためには診療報酬上の適切な評価がおこなわれ、実施施設

での正当な経済基盤に立脚して行われなければならない。（a）シード永久挿入療法のコストの原価計

算を外保連方式によって算出した。人件費：440,380 円（医師 3 名、技師 1

2 研究方法

1) 小線源治療に精通する医学物理士を中心とした WG で、シード療法に関する物理的ガイドラインの作成作業を行い、その成果を班会議で検討した。

2) シード療法実施施設へのアンケート調査により現状調査を実施し、結果の分析から今後の対応を検討した。

3) 単施設におけるシード療法の後ろ向き研究から、有害事象の分析と QOL の評価を行い、前向きの臨床研究の基礎資料とした。

4) 単施設における内分泌先行シード療法の後ろ向き研究から、その有用性の検討を行い、前向き臨床研究の基礎資料とした。

5) 複数施設における術後線量計算方式の調査とモデル症例の線量計算を行い、施設間の差異とその原因について見当

名、看護師1名、他線量計算要員、1.5時間)
機器使用料：100,000円(超音波装置、
線量計算ソフト、刺入器具など)
特殊器具・消耗品等：67,620円(テン
プレートなど)
線源代：48万円(6000円/個×80
個)

入院費用(1泊2日)：57,000円(2,758
円/日×2日、医療機関係数中央値1.035)
以上より合計 1,145,000円である。

(b)既存技術(前立腺精嚢悪性腫瘍手術)のコ
スト計算

手術関連費用：534,010円(手技料、
麻酔料、薬剤費、医療材料費他)
入院費用：723,486円(DPC平均入
院日数29日間、医療機関係数中央値1.035)
以上より 合計 1,259,486円である。

(c)国民医療費に対する影響額

上記試算よりシード療法と既存技術
(手術療法)との差額 11万2千円に
年間実施件数 2,500件を乗じて年
間の影響額(減少する医療費)を算出
すれば約2億3千万円の医療費減額と
なる。

さらに早期の社会復帰が可能であり、
合併症も少ないので手術費用との差額
は実際にはさらに大きいと考えられる。

2) 物理QAガイドラインの作成

わが国の多くのシード療法実施施設には医
学物理士が不在であるという現実に対処するた
めに、シード療法の物

理的精度の保証(QA)のために、わが国で初の
物理QAガイドラインの作成を検討した。米国
医学物理士協会(

AAPM)にはガイドライン(AAPM TG64)が存
在しているが、総論的な内容にとどまり、実践
的使用は困難である。

小線源治療の臨床に携わってきた医学物理士
で物理QAワーキンググループ(WG)を結成し、
臨床現場で即実施可

能な分かりやすいガイドラインの作成の検討
作業をおこなった。

欧米の複数のガイドラインを調査し、I-125
永久挿入治療で必要と考えられるQA項目を考
案し、それらを癌研有

明病院などで実践し、問題点などを検討した。
また、線源管理上の不明な点を明らかにするた
めに、全国8施設を

対象にアンケート調査を実施した。

ガイドラインの内容(案)は次のとおりであ
る。まず、序文に注意すべき物理的なpitfallを
記載し、本ガイドラ

インの目的を示す。また、用語集を設け、専
門用語について解説する。第2章では実際にQA
を行うために必要な

知識(線源、線源強度、線量計算)について
記載する。第3章では実施すべきQAの項目を
挙げ、2段階のランク

(A, B)をつける。Aを事故防止のために最低
限行うべき項目、Bを精度向上と維持のため
に行うことが望ましい項

目とした。第4章では第3章の具体的な方法
を図解でわかりやすく説明する。第5章では患
者退出基準の測定法や、サーベ

メータの校正について説明する。第6章では
アンケート調査の結果をもとに、線源管理で重
要となる法律につい

てQ&A方式で記載する。最後に、付録とし
て、QAの実施のための例題を挙げ、より分か
りやすいものとする。

今後さらにQAの重要な要素となる線源強度
の測定法の研究を行い、その基盤をつくる。
本ガイドラインは過去の欧米のものより分か
りやすく、医学物理士の不足するわが国でも
容易に安全性と精度の保証ができると考えら
れる。2006年7月の完成を目指す。

3) 前立腺癌小線源放射線治療における術
後計算の至適Modalityおよび術後計算の最適
化

(1) 前立腺癌シード療法における術後計
算の現状について

術後計算に関する現状を知る目的でアンケ
ート調査を26施設に対して施行した。線源の
同定においては80%の施設においてコンピ
ュータによる自動計算と手動による確認作業
が行われており、概ね正確な線源同定が行わ
れていると考えられ、術後計算の線量計算時
期についてはすべての施設で治療後30日に
施行されていた。

(2) 前立腺がん小線源放射線治療におけ
る術後計算の問題点について

実際の症例を用いて術後計算の比較を行
った結果では、前立腺体積は施設間で1.72~
2.25倍であり、これに相応する各パラメ
ータの施設間比はそれぞれD90:1.94~2.0、
V100:1.25~1.3、U-D30:1.1~1.3であ
った。これらの結果から、前立腺体積の相違
が最も影響する因子はD90>V100>U-D30
であった。

次に個々の症例におけるすべての施設の線量分布を検討した結果では、Apex 領域の相違や Mid-gland の相違は Base 領域に比べ比較的少なかった。一方、前立腺体積の最も大きな相違は Base 領域の輪郭の相違であった。Base 領域において前立腺体積を過大評価してしまう主な原因としては、前立腺 base と接線方向で接する膀胱壁および前立腺 base の直腸側に存在する精嚢を含めてしまっていることによる。

(3) 前立腺がん小線源放射線治療における術後計算の至適 modality について

CT と MRI による fusion image を併用していたのは 26 施設中 3 施設のみで、89%の施設では CT 単独で行われていた。術後計算における至適 modality を決定する目的で CT/MRI による fusion image の有用性について検討した。CT と fusion image との V100 および D90 の差はそれぞれ $0.43\% \pm 5.31\%$ 、 $1.02\% \pm 14.6\%$ であった。今後はコンピュータ上で CT 画像と MRI 画像を効率よく fusion する方法について検討する。

(4) 前立腺がん小線源放射線治療における術後計算の最適化に関する研究

前立腺体積は V100 や D90 といった術後計算パラメーターに大きく影響を及ぼすことから、通常用いられる CT の撮像条件による前立腺体積への影響に関して検討した。3mm スライス (32 人) と 5mm スライス (225 人) で撮像された CT による前立腺体積と TRUS (257 人) による前立腺体積の比較によると、3mm スライス vs. TRUS では有意差を認めなかった ($P=0.882$) が、5mm スライス vs. TRUS では有意差を認めた ($P=0.042$)。以上の結果から CT のスライス間隔が前立腺体積に影響することが示唆された。我々におけるアンケート調査の結果では、術後計算に用いられる CT の撮像条件に関し、すべての施設で 3mm 以下のスライス間隔で撮像が行われていたことから、本邦においては撮像条件による前立腺体積に及ぼす影響は最小限に抑えられていると考えられた。

(5) 限局性前立腺癌に対するシード療法の安全性と QOL の評価

東京医療センターでは 2005 年 9 月までに I-125 永久挿入治療を実施した 394 例の有害事象と治療後の QOL 評価を行った。低リスク群 ($PSA \leq 10ng/ml$ かつ Gleason score ≤ 6) はシード療法単独、高リスク群 ($PSA > 10$ または Gleason Score ≥ 7) は外照射にシ-

ード療法を併用した。QOL については SE-36、UCLA-PCI、EPIC などの QOL 調査表を用いた。

治療後の有害事象として最も頻繁だった症状は排尿困難であり、中でも尿量低下症状はシード線源挿入 1 ヶ月目においては全症例の 40%に見られた。治療直後はシード療法単独の方が多く見られた (シード療法: 48%、外照射併用: 33%)。これらの症状は 6 ヶ月目に 18%、12 ヶ月目に 10%以下にまで下がって、21 ヶ月までにすべての症状はすべて消失している。

その他の排尿に関する有害事象としては頻尿、尿意切迫感、排尿痛、尿失禁などが出現している。これらは線源挿入 1 ヶ月目に 30%にみられ、シード単独では漸次減少していくが、外照射併用では 12 ヶ月目以降に症状の再出現が 10%にみられた。尿閉のためにカテーテル留置を必要とした症例は 4%にみられた。尿意切迫感はシード単独群で優位に多く、16%の症例に現れている。排尿痛の出現は 10%以下の低率であった。

排便症状として肛門痛、肛門出血、便意頻回がみられた。

(6) 内分泌療法を先行した前立腺癌シード療法の有用性

わが国のシード療法実施上で欧米と大きく異なる点は退出基準で投与する放射エネルギーの上限が定められているところである。従って投与時の前立腺体積が約 40ml 以上の場合は処方放射エネルギーが上限を上回る場合がでてくるために、實際上実施が制限されることとなる。そのために内分泌療法を先行したシード療法の有用性について研究した。

まず内分泌療法による体積の縮小率を 27 例について検討した。内分泌療法は LHRH アゴニストを月一回、原則として 3 回投与 (22 症例) したが、前立腺体積が 45ml を超えるものに対しては 6 回投与 (5 症例) した。内分泌療法前後の体積の変化は投与前平均 35.07ml、投与後 23.34ml であり、縮小率は 33.4%であった。

これらの結果から内分泌療法で 30%の縮小率が得られることが明らかとなり、前立腺容積が大きい症例でも体積が 60ml 未満であれば内分泌療法を先行させたシード療法が有効であると考えられた。

次年度よりこれらの結果をもとに前向き臨床研究を実施する予定である。

4、倫理面への配慮

臨床研究実施に関しては各施設の倫理委員会の所定の承認を得ることにしているが、本年度はプロトコール準備中のため承認申請までにいたっていない。

各種のアンケート調査については個人情報に関する個人情報保護法を遵守した。

放射線源扱いに関しては所定の法令を遵守し、倫理面での配慮に十分な配慮をおこなった。

研究成果の刊行発表

外国語論文

- ① Takahashi Y, Yamashita T, et al., Preliminary study of correction of original metal artifacts

due to I-125 seeds in postimplant dosimetry for prostate permanent implant brachytherapy.

Radiation Medicine 24 (2):2005. (In Press)

- ② Takahashi Y, Yamashita T, Individual measurement of source strength from Amersham

Model 6711 I-125 seeds for permanent prostate implant brachytherapy. -Large-scale comparison study of measured with nominal value -. *Med Phys*. (In submission).

- ③ Hachiya T, Saito S, et al., A retrospective study of the treatment of locally advanced

prostate cancer by six institutions in eastern and north-eastern Japan. *British J. Urol. Int.*, 95: 534-540, 2005.

- ④ Ohashi T, Saito S, et al., Acute urinary morbidity following I-125 prostate brachytherapy.

Int J Clinical Oncol, 10: 262-268, 2005.

- ⑤ Hashine K, et al: Long-term Outcomes of 60 Gy Conventional Radiotherapy Combined with Androgen Deprivation for Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 35 : 655-659, 2005.

- ⑥ Hashine K, et al: Health-related quality of life and treatment outcomes for men with prostate cancer treated by combined external beam radiotherapy and hormone therapy. *Int J Clin Oncol* 10 : 45-50, 2005.

日本語論文

- ① 萬 篤憲、斉藤史郎 他、小線源治療. *Mebio Oncol.*, 2: 16-22, 2005

- ② 門間哲雄、斉藤史郎、手術によらない限局性前立腺癌の治療:前立腺小線源療法. *臨床泌尿器科*, 59; 7: 449-455, 2005.

- ③ 斉藤史郎、土器屋卓志 他、Brachytherapyの早期前立腺癌治療における位置付け. *泌尿器外科*, 18 臨増: 439-441, 2005.

- ④ 萬 篤憲、斉藤史郎、他 ¹²⁵Iシード永久挿入小線源治療. *臨床放射線*, 50: 619-624, 2005.

- ⑤ 斉藤史郎、前立腺癌に対する小線源療法の進歩. *Cancer Frontier*, 7: 175-185, 2005.

- ⑥ 橋根勝義、他: 内分泌併用放射線治療を受けた前立腺癌患者の内分泌治療中止後のPSA値とテストステロン値の変動について. *日泌尿会誌* 96 : 678-684, 2005.

- ⑦ 橋根勝義、他: 前立腺癌患者に対する手術および放射線治療後のQOLの評価. *日泌尿会誌*

96 : 495-502, 2005.