

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総合 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究者分担者 萬 篤憲 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター放射線科

研究要旨

限局性前立腺癌の放射線治療のうち、もっとも治療期間が短縮できる方法が<sup>1</sup> 125シード療法である。当初は低リスクの前立腺癌のみがその適応であったが、米国では治療技術を向上させると同時に線量増加を行うことによりシード療法の適応を中間から高リスクに拡大している。当院において経験を積みながら中間・高リスクに対してシード療法ないし外照射併用の適応を拡大している。24年度は安全性の一つとして治療後の性機能をとりあげ、経時的評価を行った。25年度は治療法の有効性の指標として、治療後の生化学的再発に対する生検結果をとりあげ、治療の組織学的効果を検討した。

A. 研究目的

限局型前立腺癌の放射線治療の主力のひとつである外照射は70 - 80Gyを7 - 8週の期間で行う必要があり、長期間の通院あるいは入院生活が多く、患者に大きな負担をかける。一方、<sup>125</sup>シード線源永久挿入療法は1回の治療で同等の治療効果を得られ、2、3日の入院で治療が終了する。ただし、シード療法の適応はごく初期の低リスク前立腺癌に限られ、現在の日本の前立腺癌患者の多くを占める中間から高リスク限局型前立腺癌患者に対しては効果が不十分な可能性が高い。米国では外照射とシード療法の併用により中間から高リスクに対しても積極的に治療を行っている。当院では米国に倣い、低中間リスクにシード療法、高中間リスク群には併用療法を行ってきた。2年間にわたり、<sup>125</sup>シード治療後の勃起能と前立腺再発の組織学的検討を行った。

B. 研究方法

24年度

2003年から2007年にシード治療を施行した665名に治療前、6か月、1、2、3、4、5年後に勃起能維持について調査を行った。QOL質問票の一部にある勃起維持の項目を用い、冊子は主に郵送、一部は診察後の手渡しで行った。勃起能は4段階評価（Mount Sinai Erectile Sexual Function Score; MSEFS）を用いた。スコアは0：性的行為に十分な勃起が可能（挿入に十分な硬さがある）、1：性的行為は可能だが不十分（自慰や前戯で硬さが保てる）、2：勃起するが性的行為に不十分（あらゆる性的行為において硬さが不十分）、3：完全に勃起しない（まった

だめ）に分類した。スコア0-1を勃起可能、2-3を勃起不全（ED）と定義した。543名（82%）の患者が5年まで解答した。また、補助薬の効果は1名の医師による面談で調査した。面談による評価を加味して勃起維持の評価をCTCAEv4.0により行った。

25年度

2003から2010年までに1402名の前立腺癌患者にシード治療を施行した。NCCNリスクでは低リスク35%、中間リスク54%、高リスク11%であった。53%はシード単独、47%は外照射併用を行った。40%に術前内分泌療法を中央値7か月間投与した。治療後2年以上経過し、PSA値が3回以上連続上昇した場合は画像検査（CT、MRI、PETないし骨シンチ）を行い、転移再発を認めない場合にはテンプレート経会陰的mapping生検を行った。生検個数は中央値33か所（10-56）であった。救済内分泌療法は転移診断後ないしPSA>20 ng/mLで開始した。治療を要さない。

患者全員に対し治療前に当治療法に関する不利益、危険性、他の治療の選択肢を十分に説明し、患者の同意を書面にて記録した。再発後の生検においても同様に行った。定期的に米国の専門医と共同で治療を実地で行い、技術の更新を確認し、倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

治療前に勃起可能であった患者のみを対象とした場合、勃起可能患者の割合は半年後47%、1年後50%、2年後51%、3年後48%、4年後49%、5年後52%であった。補助薬を処方した107名の効果は良好55%、有効19%、無効17%、改善9%であった。

1375名について3-10年、中央値7年の経過観

察を行った。150名に3回以上連続PSA上昇を認められた。明らかな転移再発を認めない169名に対して71回の生検を行った。生検時期は治療後2から8年、中央値4年であった。生検時のPSAは中央値4.6ng/mLであった。69名のうち22名(32%)が最終的に生検陽性と判断された。Gleasonスコアは6-9、中央値7であり、14名は治療前よりも悪化した(64%)。累積生検陽性率は7年後に60%に達した。

#### D. 考察

5年後に52%が勃起可能であった。補助薬を加味した場合に5年後に勃起が維持された患者は60%であった。この結果は米国からの報告とほぼ同等ないし一部不良の結果と考えられた。性に対する夫婦関係や社会的背景が国により異なるため、術前内分泌療法の併用率が異なること、また、補助治療を希望する患者が日米で異なる可能性が考えられる。

シード治療後の生化学的再発は過去の報告では1-3割に認められるが、局所再発率が正確に示されることはない。これは局所再発の確認が生検以外では困難であり不確実であること、再発形式にかかわらず、内分泌療法による救済治療が普及しており、再発形式を確認する習慣がないためである。今回、生化学的再発の患者のうち、遠隔転移がなく、局所再発が疑われた患者を対象に前立腺生検を施行した。生検陽性率は32%であったが、全体から見れば1.6%にすぎない。また、局所再発は5年以降に増加しており、再発形式を知るために長期の経過観察が重要である。

#### E. 結論

限局型前立腺癌に対するシード療法後の勃起能は5割の患者で維持され、積極的な補助薬の使用の有効性が示唆された。また、シード治療後のPSA再発において局所再発が疑われた患者の生検陽性は治療患者全体の1.6%にすぎず、局所制御がきわめて高い治療であることが示唆された。

前立腺癌に対してシード療法を主体とすることにより、放射線治療の期間短縮が可能になることが期待される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 矢木康人、萬 篤憲、戸矢和仁、西山徹、斉藤史郎、波止亮、香野友帆 前立腺癌永久挿入小線源療法後における性機能の長期成績 日本泌尿器科学会雑誌 103:599-603, 2012
2. Yoshida K, Ohashi T, Yorozu A, Toya, Nishiyama T, Saito S, Hanada T, Shiraishi Y, Shigematsu N. Comparison of preplanning and intraoperative planning for I-125 prostate brachytherapy. Japanese Journal of Clinical Oncology 43:383-389, 2013
3. Shiraishi Y, Hanada T, Ohashi T, Yorozu A, Shigematsu N. Novel parameter predicting grade 2 rectal bleeding after I-125 prostate brachytherapy combined with external beam radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 87:182-187, 2013
4. Ohashi T, Yorozu A. Saito S, Momma T, Toya

K, Nishiyama T, Yamashita S, Shiraishi Y, Shigematsu N. Outcomes following iodine-125 prostate brachytherapy with or without neoadjuvant androgen deprivation. Radiother Oncol 109:241-245, 2013

5. Ohashi T, Yorozu A. Saito S, Momma T, Nishiyama T, Yamashita S, Shiraishi Y, Shigematsu N. Combined brachytherapy and external beam radiotherapy without adjuvant androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer. Radiation Oncology 9:13, 2014
  6. Nishimura S, Yorozu A, Ohashi T, Sakayori M, Yagi Y, Nishiyama T, Saito S, Shiraishi Y, Yoshida K, Toya K, Shigematsu N. Five-year potency preservation after iodine-125 prostate brachytherapy. Int J Clin Oncol 2013
- ##### 2. 学会発表
1. 矢木康人、斉藤史郎、西山徹、中村憲、玉城光由、戸矢和仁、萬 篤憲 日本における前立腺癌永久挿入密封小線源治療の長期成績 第51回癌治療学会 2013/10/26 京都
  2. Yorozu A, Saito S, Toya K, Yoshida K, Takahashi A, Nishiyama T. D90s predicting biochemical tumor control after I-125 prostate brachytherapy: Effects of day 1 and day 30 dosimetry and a prostate margin. 34th ABS, 2013/4/19, New Orleans, USA
  3. Yorozu A, Saito S, Toya K, Yoshida K, Takahashi A, Tanaka N, Kuroiwa N, Shiraishi Y, Ohashi T. Dose escalation impacts biochemical outcomes of inadequate PSA nadir during neoadjuvant hormone therapy before brachytherapy for intermediate-risk prostate cancer. 55th ASTRO, 2013/9/23, Atlanta GA, USA
  4. Yorozu A, Saito S, Toya K. Dose-response relationship in I-125 prostate brachytherapy: 10-year experience at Tokyo Medical Center. International Symposium on 10th anniversary of permanent prostate brachytherapy in Japan 2014/1/17, Tokyo
  5. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Tanaka N, Katayama N, Koima S, Maruo S, Dokiya T, Fukushima M, Yamanaka H. Preliminary report of urinary and rectal toxicity profiles after permanent iodine-125 implant brachytherapy in Japanese men: J-POPS multi-institutional cohort study. 55th ASTRO, 2013/9/23, Atlanta GA, USA
  6. Shiraishi Y, Hanada T, Ohashi T, Yorozu A. Toya K, Shigematsu N. A novel parameter predicting grade 2 rectal bleeding after I-125 prostate brachytherapy combined with external beam radiation therapy. 55th ASTRO, 2013/9/23, Atlanta GA, USA
  7. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Toya K, Shiraishi Y, Outcomes following I-125 prostate brachytherapy as monotherapy. 55th ASTRO, 2013/9/23, Atlanta GA, USA

8. 萬 篤憲、齊藤史郎、矢木康人、西山徹、戸矢和仁、吉田佳代、高橋茜、田中智樹、黒岩信子、新谷幸子 放射線治療の術前内分泌療法に反応不良の中リスク前立腺癌をどうするか？  
第51回癌治療学会 2013/10/26 京都

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得  
現在のところありません。
2. 実用新案登録  
現在のところありません。
3. その他  
現在のところありません。

