

## 特集 昭和大学での放射線治療の現状と今後

## 小線源治療

1) 昭和大学医学部放射線医学講座 (放射線治療学部門)

2) 昭和大学横浜市北部病院放射線治療科

3) 昭和大学藤が丘病院放射線治療科

4) 昭和大学江東豊洲病院放射線治療科

新城 秀典<sup>1,2)</sup> 加賀美芳和<sup>1)</sup> 伊藤 芳紀<sup>1)</sup>今井 敦<sup>1,3)</sup> 師田まどか<sup>1,4)</sup> 小澤由季子<sup>1,3)</sup>村上 幸三<sup>1)</sup> 加藤 正子<sup>1)</sup> 新谷 暁史<sup>1)</sup>小林 玲<sup>1)</sup> 豊福 康介<sup>1)</sup>

## はじめに

本項では小線源治療についての総論と昭和大学における小線源治療の実際 (前立腺癌, 子宮頸癌, 乳癌に対する小線源治療) について述べる。

## 小線源治療について

小線源治療は, 密封された放射性同位元素を腫瘍内部またはその近傍に挿入し治療を行う治療法である。単独治療または外照射と併用で用いられる。小線源治療の利点は腫瘍への優れた線量集中度と急峻な線量勾配による周囲正常組織への線量低減である。空間的線量配分の優位性により病巣に大線量を集中することが可能である一方, 病巣外の正常組織への線量を著明に低下させることも可能である。またもう一つの利点として呼吸や体動, 体内の病巣標的の移動が問題になりにくい点である。病巣標的に対して正確に線源を固定することで, 線源留置後の変化に対して線源が追従することにより治療計画通りに照射を行うことが可能となる点が外照射より優れている点である。

小線源治療の歴史は1988年キュリー夫妻によるラジウム発見の3年後, 1901年皮膚癌に対してラジウム ( $^{226}\text{Ra}$ ) 治療を行ったのが始まりである。1930年代にはPatersonらによる正確な線量測定に基づいた配列法と線量計算の標準化が行われ, マン

チェスタ法が完成した。この時期 $^{226}\text{Ra}$ 治療はがん治療の主流となり, 本邦には1934年に $^{226}\text{Ra}$ に輸入されたのが始まりである。1960年代以降から近年にかけて遠隔式後装填法 (remote afterloading system: RALS): 遠隔操作による小線源治療システムが開発され, 医療従事者の被ばく低減につながっている。アプリケーションや周辺器具の発達, 治療計画・線量計算のコンピュータ化による進化, 画像診断機器の進歩などにより, 高精度線源挿入および高度な線量評価が可能となった。

線量率 (用いる線源から1時間に放出される放射線量) によって, 0.4~2 Gy/hrの低線量率 (low dose rate: LDR) 治療, 2~12 Gy/hrの中線量率 (middle dose rate: MDR) 治療, 12 Gy/hrの高線量率 (high dose rate: HDR) 治療に分類される。本邦ではLDR, HDR治療が主流である。

小線源を病巣へ導く方法から, 組織内照射 (interstitial brachytherapy), 腔内照射 (intracavitary brachytherapy), 管腔内照射 (transluminal brachytherapy), モールド (mould) 治療に分類される。組織内照射は線源を直接病巣に挿入する治療法で舌癌や前立腺癌に用いられる。腔内照射は病巣部まで挿入したアプリケーションを通して線源を導く照射方法で子宮頸癌に最も多く行われている。照射線源を皮膚や粘膜の上に密着するモールド治療は口腔底癌や頬粘膜癌に用いられる。

線源を一時的 (temporary) に挿入して照射後に抜去する方法と、永久的 (permanent) に挿入する方法とに分類することも出来る。前者で最も多く行われているのが子宮頸癌で後者は前立腺癌である。

昭和大学における小線源治療

昭和大学で現在行っている小線源治療を (表 1) に示す。

治療器はマイクロセレクトロン HDR (図 1), 治療計画装置は Oncentra® Brachy を使用している。

1. 前立腺癌

前立腺癌において局所治療の適応となるのは、原則として限局性および局所進行前立腺癌である。腫瘍マーカーである PSA 値, 腺癌組織の浸潤パターンや構造異型をスコア化したグリソンスコア (Gleason score : GS), 癌の広がりを示す TNM 分類によって低リスク群, 中リスク群, 高リスク群に分類され<sup>1)</sup>(表 2), リスクに応じて選択される根治治療に違いがある<sup>2)</sup>(図 2~5)。小線源治療は、どのリスクにおいても適応になり、低リスク群では単独治療, 中・高リスク群では外照射・ホルモン療法の併用が行われている。

1) 低線量率 (LDR) 前立腺小線源治療

放射性同位元素ヨウ素 125 (125I) を化学的に結合させた銀製の短線を、チタン製カプセルで密封した線源を使用。125I を前立腺内部に永久的に留置する方法で埋め込む数は 50~100 個程度である。低線量率照射は線量率効果が大きく、治療効果比が高いが高線量率照射と比較し優れている点で、低リスク群では標準治療の一つである。適応外となる症例は前立腺体積の非常に大きい又は小さい場合、排尿障害を伴っている場合、経尿道的前立腺切除術の既往がある場合、恥骨の干渉によって上手くアプリケータが刺入出来ない場合である。

手技は経直腸超音波検査で位置確認を行いながら会陰部よりアプリケータを前立腺の形状に併せて挿入し (図 6), 粒状の低エネルギー線源を埋め込む。治療計画はアプリケータを挿入した状態 (術中) で行う。処方線量は単独療法で 160 Gy, 外照射併用で 110 Gy である (図 7, 8, 表 3)。通常は 2 泊 3 日の入院で行い、治療後は線源の逸脱・排泄がないか確認が必要である。治療後 1 年以内の死亡時には前立腺摘出の必要性がある。2005 年の治療を開始か

表 1 昭和大学で現在行っている小線源治療

線量率	線源	臨床応用の方法	対象疾患
LDR	125I	組織内永久刺入	前立腺癌
HDR	192Ir	腔内, 組織内照射	子宮頸癌, 子宮体癌, 前立腺癌, 乳癌



図 1 マイクロセレクトロン HDR

表 2 D'Amico 分類

リスク群	項目
低リスク	PSA ≤ 10 GS ≤ 6 TNM 分類 : T1-T2a
中リスク	10 < PSA ≤ 20 GS = 7 TNM 分類 : T2b
高リスク	PSA ≥ 20 GS = 8-10 TNM 分類 : T2c 以上

ら現在まで 1,000 例以上の治療を行っている。

2) 高線量率 (HDR) 小線源治療

中リスク以上の限局性前立腺癌に対して外照射併用で行う治療選択枝の一つである。多数の報告はあるが殆どが単施設の報告であり治療スケジュールな

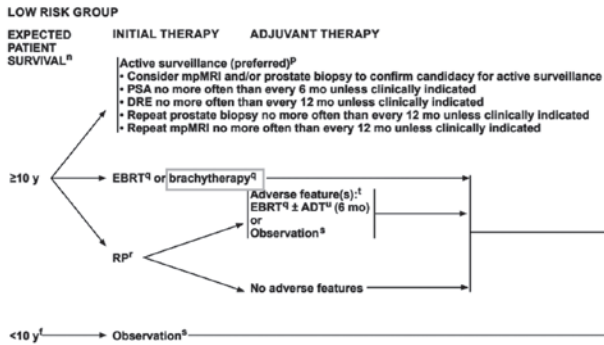


図 2 低リスク群

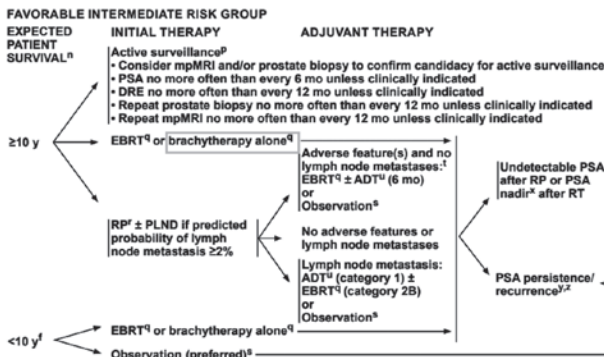


図 3 中リスク favorable 群

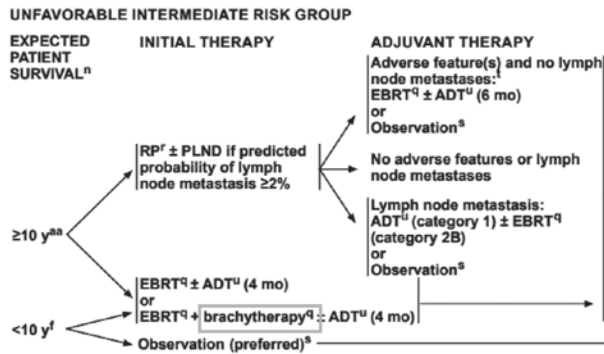


図 4 中リスク unfavorable 群

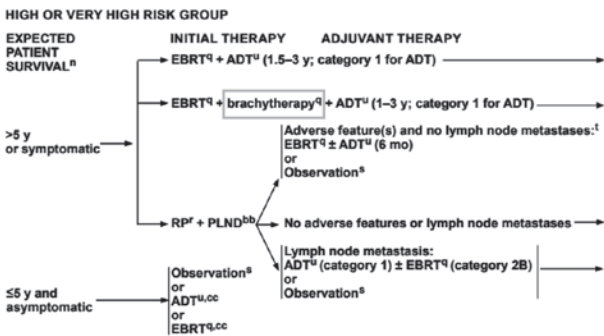


図 5 高リスク群

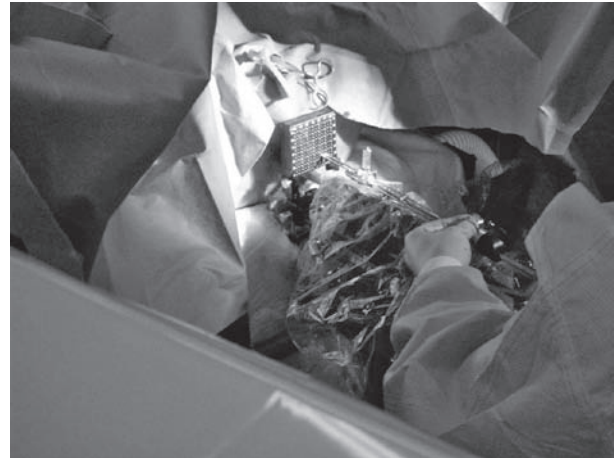


図 6 I-125 線源留置用アプリケータ挿入風景

どは定まっていない<sup>3)</sup>。HDR で複数回照射を行う場合には 6 時間以上の照射間隔が必要である。照射終了までの期間、アプリケータが会陰部から挿入された状態を維持しなければならず患者のみならず医療スタッフの大きな負担となる。時間経過とともにアプリケータの位置ずれも起こりやすくなり、アプリケータの再配置および治療計画の再計画が必要となる。このため当院では HDR 単回照射の報告<sup>4)</sup>を参考にして HDR 小線源治療 15 Gy の単回照射に外照射 45 Gy/25 回、高リスク群であれば 2 年のホルモン療法を加えたプロトコルで治療を行っている。2016 年 11 月から治療を開始し、現在まで 11 例の治療を行っている。

## 2. 子宮頸癌

臨床進行期分類 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 分類が用いられている。I, II 期の切除可能症例では手術 (+ 補助療法) または同時化学放射線療法、III, IVA 期では同時化学放射線治療が標準治療である。化学療法は CDDP 40 mg/m<sup>2</sup>, 週 1 回投与, 5~6 コースが標準である。

小線源治療は外照射と併用して根治照射を行う。当院における一般的な放射線治療のスケジュールを示す (表 4)。多くは全骨盤照射を 30 Gy 行った後、中央遮蔽を行い 20 Gy の照射を行う。中央遮蔽を始めた時期から週に 1 回の腔内照射を開始し 24 Gy/4 回の腔内照射を行う。腫瘍が大きく腔内照射で十分な線量が担保できない場合には中央遮蔽は行わず全骨



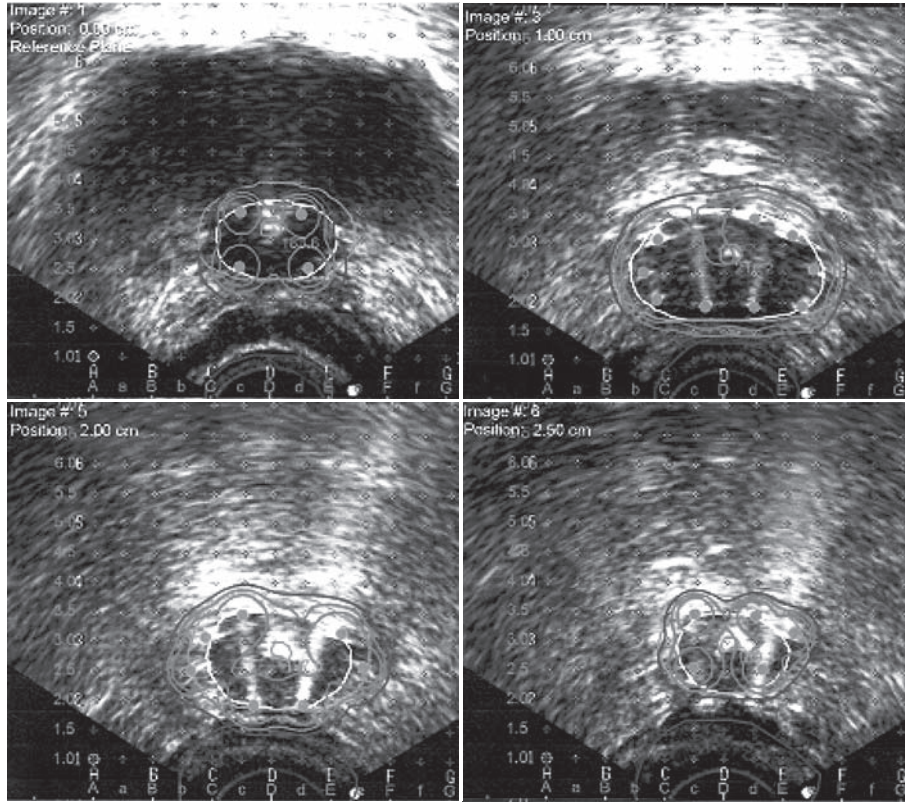


図 7 I-125 小線源治療線量分布図



図 8 I-125 小線源治療後 骨盤部単純撮影

表 3 I-125 小線源治療 線量制約

	単独療法	外照射併用
処方線量	160 Gy	110 Gy
前立腺 D90	180~195 Gy	120~130 Gy
V100	≥95 %	≥95 %
V150	≤60 % (≤50 % 目標)	≤60 % (≤50 % 目標)
尿道 V150	0 %	0 %
直腸 V100	<1 ml (0 ml 目標)	<1 ml (0 ml 目標)

表 4 当院子宮頸癌の放射線治療スケジュール

進行期	外部照射		腔内照射	EQD2
	全骨盤	中央遮蔽	(A点処方)	
I期, II期, III期(小)	30 Gy	20 Gy	24 Gy/4回	62 Gy
III期(大), IV期	50 Gy	0 Gy	24 Gy/4回	66 Gy

盤 50 Gy の照射を行った後に腔内照射を 12 Gy/2 回行っている。

腔内照射は原則としてタンデム (tandem) とオボイド (ovoid) アプリケータを用いる (図 9)。タンデムを子宮口から子宮底部に挿入し、オボイドを外子宮口左右に留置して行う。癌の腔壁浸潤が高度な場合にはタンデム・シリンドラを用いる。線量評価は A 点で行う。A 点は外子宮口を基準として子宮腔長軸に沿って上方 2 cm, 側方左右 2 cm の点と定義される<sup>5)</sup>(図 10)。X 線写真を用いた 2 次元治療計画を行っていた際はこの A 点の線量を計算し処方していた。2014 年頃より当院では CT を用いた



図 9 タンデム・オボイドアプリーケータ

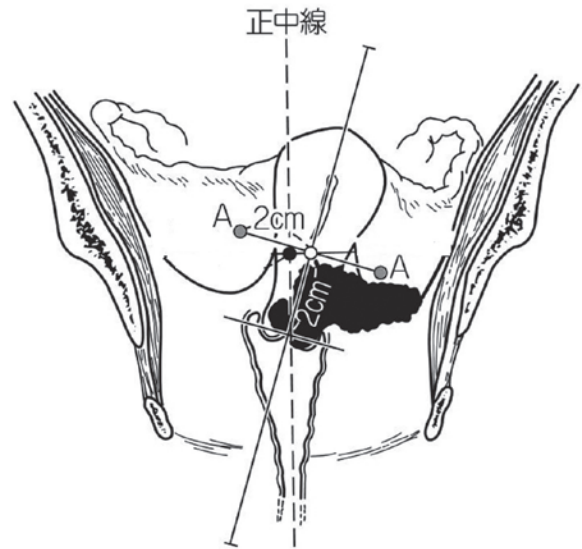


図 10 線量評価 A 点

3次元画像誘導小線源治療（3D-IGBT：Image-guided brachytherapy）を行っている。タンデム・オボイドアプリーケータを挿入した状態でCT検査を行い、治療計画装置上で標的臓器（子宮、腫瘍）、危険臓器（膀胱・直腸）の輪郭を作成し、処方線量の線量分布図と併せて評価が可能である。腫瘍および正常組織の線量を3次元の線量部分布によって正確に評価することが出来、DVH（dose-volume histogram）解析を用いることで腫瘍および正常組織の体積・線量評価を行うことが可能となった（図11）。しかしながら、傍子宮組織や腔壁、子宮体部浸潤が強い腫瘍に対してタンデム・オボイドアプリーケータによる腔内照射のみでは十分な線量を照射する事が困難なことが起こりうる（腫瘍への線量を担保しようとすると正常組織の耐容線量を超過してしまう）。その場合は組織内照射を追加することで腫瘍への線量集中性を高めることが可能となる。腔内照射と組織内照射を併せて行う治療を当院でも数例行っている。

### 3. 乳癌

乳癌における術後照射の標準は外照射による全乳房照射で50 Gy/5週間程度照射し、手術標本で断端陽性または近接の場合に腫瘍床へ10~16 Gy程度の追加照射を行うことが一般的である。乳房温存療法における放射線治療の有用性を示した臨床試験の結

果から乳房温存療法後の温存乳房内再発の約7割が腫瘍床から生じるとされ<sup>6,7)</sup>、腫瘍床のみを標的とした照射法が試みられている。照射範囲を全乳房からその一部に絞ることにより、1回分割線量を増加させて放射線治療に要する全治療期間を短縮することが可能である。加速乳房部分照射（APBI：Accelerated partial breast irradiation）の有用性が臨床試験にて検討されている。APBIの方法としてSAVI（strut-adjusted volume implant）アプリーケータ以外に術中照射、外照射、ニードル型アプリーケータによる組織内照射がある。システムティックレビュー<sup>8)</sup>や大規模ランダム化比較試験<sup>9,10)</sup>において全生存期間、乳癌による原病死、遠隔再発の割合は有意差が見られていない。局所再発の割合は、全乳房照射に比べ劣っているとの報告もあるが、観察期間が十分と言えずまだ定まっていない。

昭和大学ではSAVIアプリーケータ（図12）を用いたAPBIを2014年2月より開始し、現在63例の治療を行っている。多施設共同研究グループ（WASAVIs：Working Group of APBI with SAVIs in Japan）での観察研究にも参加し9例の症例登録を行っている。

SAVIアプリーケータは複数のカテーテルが束ねられた形状のアプリーケータで、乳癌摘出後の切除腔に密着させる様に拡張して固定する。複数のアプリ

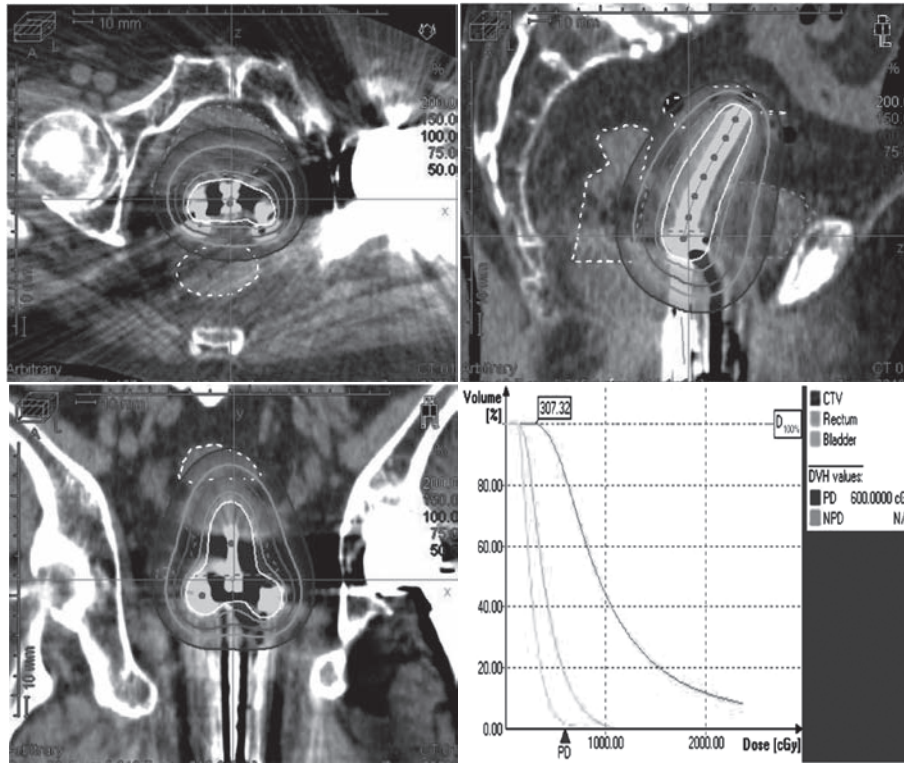


図 11 子宮頸癌に対する小線源治療の線量分布図



図 12 SAVI アプリケーター

ケーターを挿入する組織内照射の特徴をもちながら、刺入部が一か所であることが特徴である。乳房部分切除術から切除腔にスペーサーを挿入し、病理結果が判明後すみやかにSAVIアプリケーターに入れ替えて治療計画、照射を行う一連の連続した照射スケジュールを当院では行っている（図13）。手術後いったん閉創し、病理の結果を待ってからSAVIアプリケーターを挿入するスケジュールも可能である。照射線量はPTVに対して1回3.4Gyを1日2回（6時間以上間隔開けて）照射し、5日間、計10回、総線量34Gyを処方している。（SAVIアプリケーター全体の輪郭を作成、CTVと設定し、CTVに1cmの3Dマージンを加えてPTVを作成する。）線量分布は皮膚、胸壁、PTVに対して制約をかけ

Inverse Planningで行う。線量制約、線量分布図を示す（表5、図14）。照射前に毎回SAVIアプリケーターの位置をCTにて確認、アプリケーターの位置移動が無ければ最初の治療計画を用いて照射を行う。移動があれば必要に応じて治療計画を再実行し照射を行う。

早期有害事象はアプリケーター直上の皮膚の発赤、乳房の腫脹、内出血、疼痛である。当院で施行した51例における急性期有害事象を表に示す（表6）。最も重い有害事象でGrade 2の皮膚炎であり、安全な治療法である。SAVIアプリケーターによるAPBIにより、外照射による術後照射（全乳房照射）と比較して手術から照射終了まで約2か月短縮出来ることが利点である（図15）。



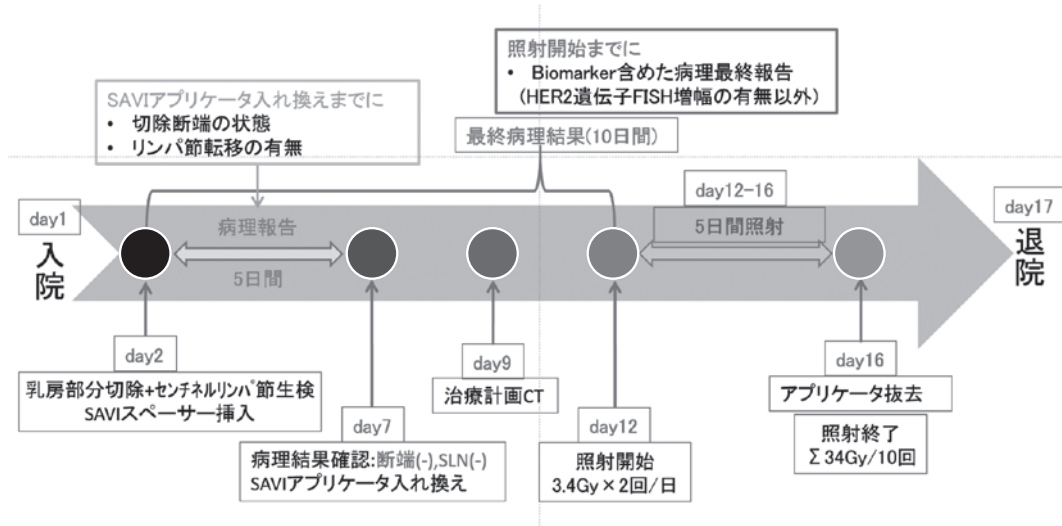


図 13 治療スケジュール

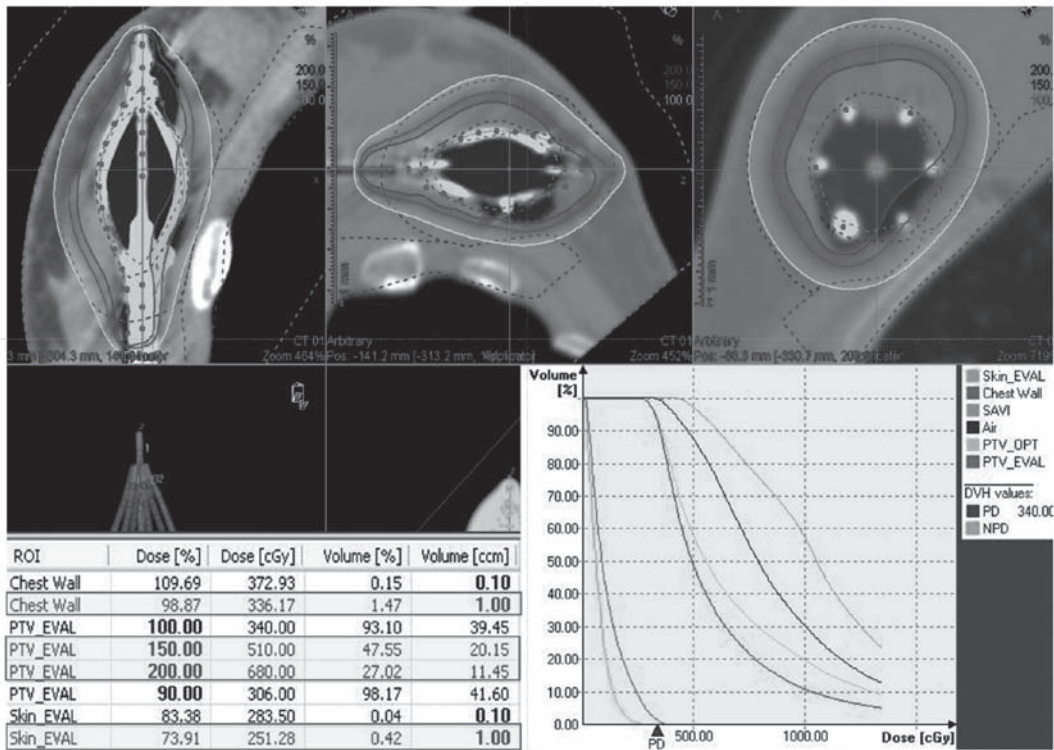


図 14 線量分布図

表 5 線量制約

Target	Constraint	Limit
PTV	V90%	≥90%
	V150%	≤50 cc
	V200%	≤20 cc
Skin	D1cc	≤110%
	Chest Wall	D1cc

表 6 急性期有害事象

	Grade 1	Grade 2
皮膚炎	31	2
乳房痛	7	0
食欲低下	2	0
倦怠感	2	0

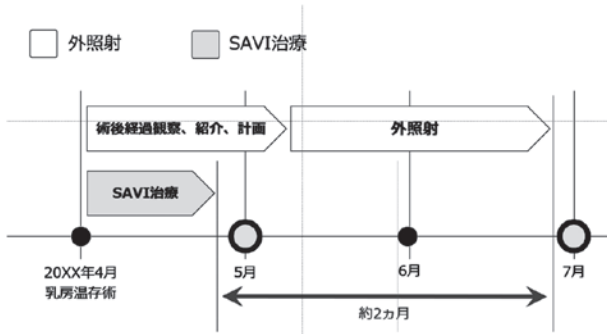


図 15 SAVI 治療と外照射との治療期間の違い

### 終わりに

昭和大学における小線源治療についてまとめた。

急速な進歩を遂げた外照射と比較すると小線源治療の変化の速度は遅く感じるが、治療の特性から今後も存続していく分野と考える。

手技者間、施設間の習熟度に伴うばらつきの改善が今後の課題で、教育体制や簡便な方法を確立し標準化を進めていく必要がある。

### 文 献

- 1) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-974.
- 2) National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer. Guidelines Version 1. 2019. (accessed 2019 Apr 15) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
- 3) Galalae RM, Martinez A, Mate T, *et al.* Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen sup-

pression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1048-1055.

- 4) Morton G, Loblaw A, Cheung P, *et al.* Is single fraction 15 Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? *Radiother Oncol*. 2011;100:463-467.
- 5) 日本婦人科腫瘍学会. 子宮頸癌治療ガイドライン. 2017年版. 東京: 金原出版; 2017.
- 6) Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, *et al.* Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: national surgical adjuvant breast and bowel project protocol-06. *Cancer*. 2001;91(8 Suppl):1679-1687.
- 7) Veronesi U, Marubini E, Mariani L, *et al.* Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol*. 2001;12:997-1003.
- 8) Hickey BE, Lehman M, Francis DP, *et al.* Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD007077. (accessed 2019 Apr 15) <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007077.pub3/full>
- 9) Polgar C, Ott OJ, Hildebrandt G, *et al.* Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:259-268.
- 10) Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, *et al.* 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:229-238.