

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 押金 智哉  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 979 号  
学位授与の日付 令和3年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 A comparative study of high-dose-rate brachytherapy boost combined with external beam radiation therapy versus external beam radiation therapy alone for high-risk prostate cancer.  
(高リスク前立腺癌に対する外照射併用高線量率組織内照射と外照射単独の比較検討)

論文審査委員 主査 教授 西條 康夫  
副査 教授 川島 寛之  
副査 准教授 森山 雅人

### 博士論文の要旨

#### 【背景】

最新のNCCN(The National Comprehensive Cancer Network)の前立腺癌診療ガイドラインにおいて、高リスク前立腺癌に対する治療方法は①外照射併用小線源治療+ホルモン療法、②外照射単独+ホルモン療法、③骨盤内リンパ節郭清をともなう前立腺全摘が併記されている。申請者らの施設では、①②のモダリティをともに有しており、患者毎にいずれかを選択して放射線治療を行っている。現在、申請者らは放射線治療法の選択にあたり高リスク群は②よりも①を薦める傾向があるが、両者を振り分ける明確な基準はない。過去の先行研究において、高リスク症例におけるホルモン療法併用の外照射の5年時点での生化学的再発生存率は70-88%程度と報告されている一方、高リスク前立腺癌においては78-89%程度とやや良好な治療成績を示している結果が多い。しかし従来の報告のほとんどが限られた施設における各群いずれかの治療成績を報告したものであり、単一施設で同時期に行われた両者の治療成績の比較は申請者らの検索においては見いだすことができなかった。

#### 【目的】

高リスク前立腺癌における外照射併用高線量率組織内照射と外照射単独の治療成績について遡及的に比較し、2つの照射方法に差があるかどうかを検討する。

#### 【方法】

2009年から2016年に新潟大学大学院医歯学総合病院で根治的放射線治療を受けたNCCN高リスクの局所限局もしくは局所進行前立腺癌の連続症例を対象とし、カプランマイヤー法を用いて5年時点での両群それぞれの全生存率、生化学的再発生存率、局所制御率、無遠隔転移生存率を比較検討した。また、CTCAE ver4.0におけるグレード2以上の尿路系および消化器系の晩期有害事象発生率を算出し、統計学的な有意差の有無について検討した。

経過観察期間は組織内照射治療日もしくは外照射終了日を起算日として計算した。生化学的再発はいわ

ゆるフェニックスの定義 (PSA 最低値から 2.0ng/ml 以上の上昇をもって再発日とする) もしくは何らかの薬物療法の開始または再開と定義した。遠隔転移再発は、画像所見で病変が指摘されたもの、局所再発は PSA 再発を確認した時点で明らかな遠隔・リンパ節転移が画像所見においてないものとした。統計解析は EZR v1.51 を用い、有意水準を 5%と設定した。

外照射併用高線量率組織内照射の線量分割は、全例で外照射 39Gy/13 回と組織内照射 18Gy/2 回/1 日を採用している。これは 1 回 2Gy 換算で 104Gy 相当となる。外照射単独の線量分割は 70Gy/28 回を基本とし、いくつかのバリエーションが存在するが 1 回 2Gy 換算で 80Gy 相当となる症例がほぼ全てを占める。

なお本研究は新潟大学の人を対象とする研究等倫理審査委員会の承認を受けたものである (第 2015-2056 番:前立腺癌に対する放射線治療 (HDR-BT および IMRT) の治療成績や QOL 評価の後ろ向き検討)。

#### 【結果】

外照射併用高線量率組織内照射を受けた 96 名と外照射単独治療を受けた 61 名が対象となった。経過観察期間の中央値は組織内照射群 5.04 年、外照射単独群 3.94 年で、全生存率、生化学的再発生存率、局所制御率、無遠隔転移生存率はそれぞれ 93.7%/90.6% ( $p = 0.88$ )、98.9%/90.7% ( $p = 0.04$ )、98.9%/94.0% ( $p = 0.22$ )、100%/96.5% ( $p = 0.07$ )であった。

尿路系の晩期有害事象ではグレード 3 がそれぞれ 10.4%/1.6%と組織内照射群で有意に多く認められた ( $p < 0.01$ )。消化器系の晩期有害事象の発生率は両群に差がなかった。

#### 【考察】

前立腺癌の LQ モデルにおける  $\alpha/\beta$  の値は 1.5 程度といわれており、放射線生物学的に 1 回に大線量を照射する高線量率組織内照射は、理論的に腫瘍制御の面で有利とされる。また、組織内に直接アプリーター針を刺入するという特性上、照射時の位置合わせの誤差が生じにくい。申請者らは全ての症例で治療前に MRI を撮像してステージングと病変位置を把握するよう努めている。手術室でのアプリーター刺入時には、なるべく病変部への刺入を心がけるとともに、線量分布作成時には病変部の線量が低くならないよう調整している。こうした組織内照射のメリットや工夫が、今回外照射と比較した際の組織内照射群の良好な腫瘍制御に結びついた可能性があると考えている。

有害事象の面では尿道狭窄の発生率が組織内照射群で有意に高かったが、放射線がほとんど照射されていない尿道遠位部での狭窄も多くみられたため、照射そのものの有害事象というよりは尿道カテーテル留置の影響が大きいと考えている。

今回得られた一連の結果をもとに、高リスク前立腺癌患者においては、より優れた腫瘍制御を得るため、外照射併用高線量率組織内照射が適応となる場合にはより積極的に患者に提示したいと考えている。その際には、尿道狭窄のリスクも事前に十分に説明することが望ましいだろう。

#### 【結果】

高リスク前立腺癌における 5 年時点での生化学的再発生存率は、外照射併用高線量率組織内照射群の方が外照射単独群よりも有意に高かった。全生存率や局所制御率、無遠隔転移生存率は両群に有意な差は認められなかった。有害事象に関しては、尿道狭窄が生じ尿道切開術を行った症例が外照射併用高線量率組織内照射群で有意に多くみられた。引き続き経過観察を行い、長期の治療成績を明らかにしていく。

#### 審査結果の要旨

高リスク前立腺癌に対する治療方法は①外照射併用小線源治療+ホルモン療法、②外照射単独+ホルモン療法、③骨盤内リンパ節郭清をとともう前立腺全摘がある。申請者らの施設では、①②を選択して放射線治療を行っている。そこで、高リスク前立腺癌における外照射併用高線量率組織内照射と外照射単独の治療成績について遡及的に比較した。2009 年から 2016 年に外照射併用高線量率組織内照射を受けた 96 名と

外照射単独治療を受けた 61 名が対象となった。全生存率、生化学的非再発生存率、局所制御率、無遠隔転移生存率はそれぞれ 93.7%/90.6% ( $p = 0.88$ )、98.9%/90.7% ( $p = 0.04$ )、98.9%/94.0% ( $p = 0.22$ )、100%/96.5% ( $p = 0.07$ ) であった。尿路系の晩期有害事象ではグレード 3 がそれぞれ 10.4%/1.6% と組織内照射群で有意に多く認められた ( $p < 0.01$ )。消化器系の晩期有害事象の発生率は両群に差がなかった。高リスク前立腺癌における 5 年時点での生化学的非再発生存率は、外照射併用高線量率組織内照射群の方が外照射単独群よりも有意に高かったことを占めた本論文は、学位論文として価値があると判断した。