

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	劉 君陽
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 675 号
学位授与の日付	平成 28 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	Two-Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy within a Single Day Combined with External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer: Single Institution Experience and Outcomes. (当施設単独における前立腺癌に対する 1 日 2 回高線量率組織内照射療法の経験と結果の検討)
論文審査委員	主査 教授 西條 康夫 副査 教授 青山 英史 副査 教授 榎本 隆之

### 博士論文の要旨

背景と目的: 限局性前立腺癌に対して根治目的の標準治療方法を考慮する場合、病期や年齢、全身状態、合併症に応じて前立腺全摘出術と放射線治療のいずれかを選択する必要がある。放射線治療の方法としては外照射と組織内照射が存在し、外照射には、三次元原体照射 (3D-CRT)、強度変調放射線治療 (IMRT)、粒子線治療といった選択枝が存在する。侵襲的な処置が必要となる組織内照射には、低線量率組織内照射 (LDR-BT) と高線量率組織内照射 (HDR-BT) といった複数の選択枝がいずれも存在する。申請者らの教室では、2009 年 6 月より限局性前立腺癌に対して外照射を組み合わせた 1 日 2 回の短期間で終了する 192Ir HDR-BT を開始した。通常 HDR-BT は複数回の照射を 6 時間以上の間隔をあけて行う必要があるため、数日間の期間を要する施設が多く、その間の患者の苦痛感の問題となる。本研究は、この治療方法を用いた治療効果と安全性について調査を行い他施設の報告と比較して検討した。

方法: 2009 年 6 月から 2013 年 12 月の間に外照射を組み合わせ 192Ir HDR-BT を行った連続 156 例を対象とした。適応としては UICC の TNM 分類で T1c-3bN0M0、ECOG Performance status (PS) は 0-2 とした。年齢中央値は 67 歳、前立腺特異抗原 (PSA) 中央値は 9.7 ng/ml であった。前立腺に対し、外照射は 1 日 1 回 3Gy、合計 13 回、39Gy 週 5 回行い、その後 1 日 2 回の 192Ir 高線量率組織内照射をすべての症例に対して施行した。HDR-BT 当日朝患者は手術室へ入室し腰椎麻酔後、碎石位の体位で経直腸超音波で前立腺を描出し放射線治療医の指示のもとで泌尿器科医が超音波で描出されている前立腺に対して 14-22 本程度の applicator 針を適切な線量分布を作成できる配置となるよう穿刺を行った。その後患者を放射線治療計画 CT 室へ移送し治療体位である碎石位のまま CT を撮影した。治療計画 CT 撮影は 192Ir HDR-BT 前に朝夕 2 回行った。192Ir HDR-BT の治療計画においては治療計画装置上で治療体積として臨床的標的体積 (CTV) = 前立腺 + 左右頭尾 3 mm マージン + 精嚢浸潤部もしくは基部、計画標的体積 (PTV) = CTV で設定し、PTV に対して 1 回 9Gy を処方線量とした。線量制約は PTV-V100%  $\geq$  90%、直腸 - V75% < 1cc、尿道 - V100% < 1cc を

遵守し、直腸 - V100%と尿道 - V125%は極力低下するように努めた。これらの線量制約は線量分布作成時に事前にプログラミングされており、ほぼ自動で算出されるが、直腸や尿道といった危険臓器 (OAR) へ対する過剰線量は治療後の有害事象に、PTV への線量不足は局所再発リスクに影響を与えるため、放射線治療医が線量分布図を確認後、OAR の線量制約を超えず、PTV には十分な処方線量が投入されるようプログラムを微調整し治療計画を完成させた。患者は手術室でアプリケーター挿入時から HDR-BT 終了後まで碎石位を保持する必要があるが、その時間は約 10 時間程度であった。尚、前立腺癌のリスク分類について、申請者らは Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) 分類と D' Amico 分類を両者用いた。CAPRA 分類により中リスク以上と T3 の症例に対して放射線治療前 6 か月以上、放射線治療後 3 年の男性ホルモン抑制療法を併用した。治療結果の解析と検討には D' Amico のリスク分類を用いた。

結果：経過観察期間中央値は 38 か月、111 例において男性ホルモン抑制療法を併用した。3 年全生存率は 95.8%と 3 年非再発率は 97.8%であった。死亡例は 6 例あり、1 例は原病死 (骨転移)、5 例は他病死 (肺癌 1 例・胃癌 1 例・胆管癌 1 例・膵臓癌 1 例・喘息 1 例) であった。再発の 3 例はすべて D' Amico 高リスク群でありいずれも骨転移での再発であった。データ収集時点での再発例について 1 例は死亡し 2 例は生存していた。有害事象について急性期と晩期の Grade2 以上消化管障害と尿路障害を解析した。そのうち急性期障害は Grade2 尿路障害 27 例 (17.3%)、晩期障害は Grade2 尿路障害 27 例 (17.3%)、Grade2 消化管障害 7 例 (4.5%)、Grade3 尿路障害 5 例 (3.2%) であった。Grade3 尿路障害のうち、尿閉は 2 例、尿路閉塞は 2 例、血尿は 1 例を認めていた。

尚アプリケーター抜去時は Grade3 相当の血尿が必発するがこの有害事象はカウントしなかった。

考察・結論：申請者らの施設で行われている 1 日 2 回高線量率組織内照射と外照射併用療法を用いた前立腺癌に対する根治的放射線治療の結果と有害事象について報告した。他の施設の HDR-BT + 外照射併用療法および HDR-BT 単独療法と比較した場合、HDR-BT 施行に数日要している場合が多く、当教室で行われている HDR-BT は 1 日以内で終了する。この方法により患者が碎石位を保持する時間は他施設より大幅に短縮される。また、全生存率や非再発率と有害事象の発生率を比較した場合、大きな相違は認められないことが判明した。以上より申請者の教室で行われている HDR-BT においては、治療結果と有害事象において現時点では許容範囲内と思われた。しかし経過観察期間ははまだ十分ではなく、今後も長時的な観察を継続して行う必要がある。

#### 審査結果の要旨

2009～2013 年にかけて、限局性前立腺癌に対する外照射 + 高線量率組織内照射 (HDR-BT) を 156 例に行い、その治療効果と安全性を評価した。外照射を 1 日 1 回 3Gy/13fr/total 39Gy で、その後に HDR-BT を 18Gy/2fr/one day で治療した。111 例に男性ホルモン抑制療法が併用された。経過観察期間中央値 38 か月における 3 年生存率 95.8%、3 年非再発率 97.8%と良好な成績であった。死亡例 6 例中、再発死亡は 1 例のみであった。3 例に再発を認めたが、全て高リスク群であった。一方、急性期障害は G2 尿路障害が 17%に発生し、晩期障害は G2 尿路障害 27/17.3%G3/3.2%と消化管障害 G2/4.5%であった。本研究は、限局性前立腺癌に対して外照射 + 高線量率組織内照射 (1 日) における高い治療効果と他試験と同等の安全性を示した。特に 1 日で高線量率組織内照射を行うことにより、患者の苦痛の軽減が達成できている。患者の苦痛を軽減し、高い効果と安全性を明らかにした本研究は、学位論文に十分値すると判断される。