

## がん治療の新たな展開

## 12. 小線源放射線療法

札幌医科大学 医学部 放射線医学講座 教授

晴山 雅人

## 1. はじめに

小線源治療(brachytherapy：ブラキセラピー)は、放射線同位元素を適切な金属の中に密封した放射性同位元素(ラジオアイソトープ)を、病変に可能な限り近接させて照射する放射線治療法である。治療方法は2つあり、病巣の内に線源を刺入する組織内照射と病巣がある管腔臓器に留置する腔内照射である。これらの小線源治療は病巣が大きな場合には、外部照射と併用して用いられることもある。

小線源治療の利点は、第一に空間的線量配分に優れ、病巣局所に大線量を集中し与えることができ、病巣以外への正常組織では距離の逆二乗の法則で線量が低下するので空間的線量配分が優位である。第二に病巣標的の範囲に線源を確実に留置させることができるために、外部照射時の臓器の動きやセットアップエラーを生じさせない。欠点としては病巣へ直接線源を留置させるための手術的処置が必要なことである。

小線源治療は、1898年キュリー夫妻によってRa-226の発見後、すぐにラジウム線源による放射線治療が行われたが、ラジウムによる被曝防護と破損時のラドンガスによる放射線汚染が問題となり、コバルトからセシウムさらにイリジウム線源へと新しい核種が用いられるようになった。また、コンピューターの進歩により線量計算が正確かつ迅速となった。さらにわが国では、2003年からヨウ素-125シード線源による前立腺癌の治療が認可され、多くの患者が小線源治療で治療されるようになった。

## 2. 線量率および刺入法

わが国で用いられている小線源治療は、線源の線量率(強さ)により主に2つに分類される。低線量率(low dose-rate：LDR)は時間当たり2Gy以下で、高線量率(high dose-rate：HDR)は時間当たり12Gy以上で治療される。

線源を一時的に挿入する方法(一時刺入)と永久的に挿入する方法(永久刺入)に分類される。前者は挿入した小線源を適切な線量を与えた後に抜去し治療を終了するが、後者は線源を永久に挿入した状

表1 主な線源核種の特性

線源	平均エネルギー(MeV)	半減期	半価層(鉛)(mm)	形状	臨床反応
Cs-137 セシウム	0.662	30年	6.5	針、管、RALS	LDR:腔内、組織内
Ir-192 イリジウム	0.397	73.8日	6	ワイヤ、シード、ピン、RALS	LDR:組織内、一時装着、腔内 HDR:組織内、腔内
Au-198 ゴールド	0.412	2.7日	6	グレイン	LDR:永久挿入
I-125 ヨウ素	0.028	59.6日	0.025	シード	LDR:永久挿入
Co-60 コバルト	1.25	5.2年	11	RALS	HDR:腔内

態となる。

表1に小線源核種とその特性を示した。セシウム-137は半減期が30年で針あるいは管の形状である。製造はすでに終了しているので新たな購入はできない。イリジウム-192は $\gamma$ 線エネルギーが、セシウム-137よりも低く、防護は容易で半減期は74日である。線源は柔軟性があり、ヘアピン、シングルピン、ワイヤー、シードなどの形状で国産化されている。ピンは外径0.65mmで頭頸部癌に用いられる。ワイヤーは0.3mmと細く、軟部組織腫瘍や胆道腫瘍に用いられる。また、イリジウムは直線線源を留置する方法から医療従事者の被曝を軽減するために開発された後充填法(アフターローディング法：RALS)のための線源として使用されている。

Auグレイン(Au-198)は半減期が2.7日と極めて短く、白金で被曝されている。外径0.8mm、長さ2.5mmの粒子である。主に病巣が小さな表在性の口腔内腫瘍に対して、永久刺入線源として用いられることが多い。

ヨウ素-125は、外径0.8mm、長さ4.5mmのチタンカプセル内に封入されているシード線源である。 $\gamma$ 線のエネルギーは極めて低く、半減期は60日と超低線量率シード線源である。前立腺癌組織内刺入に用いられ、年々使用量が増加している。

## 3. 代表的疾患

## 1) 子宮頸癌(腔内照射)

外部照射と腔内照射の併用が標準的治療である。通常、外部照射を先行させ、腫瘍を縮小させた後に腔内照射を開始する。近年の高精度外部照射の進歩により外部照射のみで治療する試みもあるが、いまだ臨床研究段階である。外部照射は、10MVX線程度のエネルギーを用い、通常全骨盤照射((子宮、子宮傍組織、腔上部、骨盤リンパ節領域(上方は第5腰椎上縁))を行う。従来は二次元的照射野設定が行われてきた。前後対向二門から左右方向の照射を加えた、四門照射で全骨盤照射がなされている。近年はCT画像を用い、三次元的治療が行われるようになってきた。

腔内照射はHDRあるいはLDR腔内照射がある。最近では、ほとんどの施設ではHDRで行われてい

表2 子宮頸癌標準治療

照射方法 癌期 (癌の大きさ)	外部照射		腔内照射	
	全骨盤	中央遮蔽	高線量率治療の 場合(A点線量)	低線量率治療の 場合(A点線量)
I	0	40~50Gy	29Gy/5分割	50Gy/4分割
II (小)	0	同上	同上	同上
(大)	20Gy	30(外部照射合計50)	23/4	40/3
III (小~中)	20~30	20~30(合計50~55)	同上	30/2~40/3
(大)	30~40	20~25(合計50~55)	15/3~20/4	同上
IV a	30~50	10~20(合計50~60)	15/3~20/4	20/2~40/3
b	対症的	対症的	対症的	対症的

る。治療時間は、前者では処置開始から治療終了まで約1時間程度であるが、後者は約24時間となる。腔内照射は手技的要素が大きい。通常、子宮腔内に留置するタンデムアプリケータと腔内に留置するオボイドアプリケータの組み合わせで行う。A点を基準として線量計算を行い、A点は外子宮口より子宮上方へ2cm、それに垂線を引いた2cm外側となる。解剖学的イメージでは、子宮の外側で尿管と子宮動脈がクロスする部位である。

わが国では1984年に荒居らにより標準的放射線治療スケジュールが発表され、現在も標準となされている(表2)。ポイントは進行期が早いほど病巣は子宮頸部に極限しているため、腔内照射のウエイトが高く、病巣の進行が進むほど外部照射の役割が大きくなる。腔内照射は、通常2~4回行われる。同時化学放射線療法は、放射線単独治療と比較して優位に生存を改善することが報告され、局所進行癌に対する標準的治療とされている。

種々の薬剤が用いられているが、CDDP40mg/m<sup>2</sup>、週1回投与、5~6コースが標準的である。FIGO臨床病期別5年生存率は、I期:80~90%、II期:60~80%、III期:40~60%、IVA期:10~20%と報告されている。早期癌において放射線治療は広汎子宮全摘出術と治療成績に差はないと言われ、また手術不能なIII期においても5年生存率は50%前後であることを強調したい。

副作用は、放射線治療中に生じる急性期症状は、悪心、倦怠感、下痢などであるが、一過性である。化学療法を併用すると白血球減少は著明となる。照射後1年以上経ってから生じる晩発性副作用は、下血を伴う直腸炎、膀胱炎、小腸障害が主であるが、これらの3度以上の頻度はおのおの5~10%、2~5%、2~10%程度と報告されている。

## 2) 前立腺癌(シード治療)

経直腸超音波装置(TRUS)が開発され、1990年代後半に米国でI-125シード線源永久挿入療法は、限局性前立腺癌に対する治療法として確立した。日本では2003年3月に厚生労働省により線源を挿入した場合の退出基準が定められ、同年7月に患者に挿入された線源の取り扱いが医療法で一元化され、2003年9月から同治療法が可能となった。

治療前には、骨シンチグラフィとCT検査を行い、遠隔転移の有無を確認しなければならない。低リスク群(転移(-)、PSA≤10、Gleason Score≤6)がI-125シード線源単独治療の適応となる。われわれの施設では、Gleason Score 7症例の一部においても単独治療を行っている。また、前立腺体積が40cc以上の場合、刺入する時、恥骨が邪魔となり適切に刺入することができないことや、線源が多くなり後述する退出基準を超える可能性があるために、3~6ヵ月のホルモン療法により前立腺肥大を縮小させてから本治療が行われる。I-125シード単独治療の入院期間は、1週間以内である。

中リスク(10<PSA≤20、8≤Gleason Score)では外照射併用I-125シード治療も報告されてきているが、わが国においては外照射単独治療が一般的である。ホルモン治療が併用されている割合も多くなる。I-125シード治療によるLDRに変わってHDRで治療を行っている施設もある。通常2日前後にわたり、前立腺にアプリケータを刺入した状態で、数回にわたり治療がなされる。一回の治療手技に費やす時間は、準備や処置も含めて1時間以下である。

治療後の急性期副作用は、頻尿、尿勢の低下、尿切迫感である。3ヵ月をめぐりに症状の改善を認めるが、さらに持続する場合もある。一般的に強い排尿障害は生じない。治療後1~2年してからの晩発性副作用の代表は直腸炎で1~5%に生じるが、ほとんどは便に血が付く程度で重篤度は低い。精液量は減少するが、性機能温存率は比較的高く、治療後5年で50~70%前後と報告されている。また、薬物療法に良好に反応するとされている。

米国における低リスク群I-125シード単独治療成績は、10年PSA relapse free survivalで90%前後と極めて良好である。

I-125線源は国内では3種類の強度が利用できるが、1,300MBq以下を退出基準としており、40~110個が挿入されるが、一般的には80個前後である。線源配置は辺縁に75%以上留置し、尿道線量が過剰にならないように挿入される。処方線量は144Gyである。シード挿入の位置と個数を決定するために治療の1ヵ月くらい前に、挿入術の時と同じポジションにてTRUSにより前立腺体積と形態を確認し、治療計画を立てる。線量発注から届けられるまで約2週間が必要である。

シード挿入時は、腰椎麻酔のもと碎石位で行われる。TRUSプローブをスタビライザーに固定し、テンプレートを装置後に直腸内に挿入する。治療計画に基づきアプリケータ針を穿刺し、Mickアプリケータを用いてシードを挿入する(図1)。挿入はTRUSとX線透視によるモニターで確認しながら行う。さらに術前計画法では、実際に線源



図1 I-125シード線源刺入

を挿入する時のTRUS画像と一致するとは限らないので、刺入術時のTRUS画像を参考にして治療計画を微調整する。

シード挿入後のポストプランは、術後線量計算のためになされる。実際に留置されたシードをX線撮影、CT、MRI画像で確認し線量評価を行う。刺入術の翌日、2週間後および1ヵ月後に撮影が行われている。

われわれの施設では月曜日入院し、金曜日に退院する。刺入当日は、管理区域として特定の個室に1日の入室が必要である。退出基準は、体内残存放射能1,300MBqあるいは体表面から1m離れた1cm線量等量率が $1.8\mu\text{Sv/h}$ 以下である。また患者が一年以内に死亡した場合には、剖検により前立腺ごと線源を除去することが厚生労働省より勧告されている。

### 3) 頭頸部癌の小線源治療(組織内照射)

舌癌が最も代表的な疾患である。早期例に対しては形態と機能保存の優れる点から、放射線治療の中でも小線源治療による組織内照射が主に用いられてきた。しかし、最近では再建外科の進歩によって、ある程度の嚥下・構音機能障害の軽減が可能となり、小線源治療患者は減少傾向となっている。われわれは経鼻的全身麻酔下で組織内照射を行っているが、局所麻酔下にて行う施設もある。道内ではセシウム針による1面刺入が主体で、腫瘍の厚さが2cm程度の場合には2面刺入、さらにそれ以上の厚さがある場合には、立体刺入がなされている。放射線従事者の被曝減少を目的としてアフターローディング法を用い、よりエネルギーの低いIr-192線源のヘアピン型やリボン型を用い治療している施設もある。1週間程度の放射線管理病室への入院が必要で、その間鼻腔からの経管栄養あるいは補液栄養がなされる。線量は70Gy/7日間程度である。

線量計画は簡便的なPaterson & Parker法で行ったり、線量計算装置が用いられている。近年Ir-192マイクロ線源を用いた遠隔操作式高線量率組織内密封小線源治療装置での高線量率治療が報告され、1日2回多分割照射で60Gy/10分割/5~7

日で治療を行っている施設があるが、その期間中病室に何本かのチューブを挿入した状態でいなければならない、また従来の組織内照射技術よりもチューピングの範囲が大きくなることなどから普及が遅れている。しかし、放射線管理病室がなくても治療が可能である利点がある。

表在性の腫瘍には、Au-198(ゴールドグレイン)線源の永久刺入が行なわれている。2年局所制御率は、T1:90%、T2:80%である。

経過観察中に頸部リンパ節転移はN0症例の約40%に生じるので、2年以内の定期的なフォローアップが重要となり、出現時には速やかなリンパ節郭清術が必要となる。

T1およびT2の5年生存率は、約85%および75%前後と報告されている。急性期の副作用は、病巣部を主体とした粘膜炎が生じるが鎮痛剤や含嗽剤で対処される。晩発性副作用としては、粘膜潰瘍や下顎骨壊死であるが高圧酵素療法で改善することが多い。

### 文 献

1. 萬篤憲. 小線源治療 低線量率. がん・放射線療法2010、430-37. 2010、篠原出版新社.
2. 能勢隆之. 小線源治療 高線量率. がん・放射線療法2010、438-49. 2010、篠原出版新社.
3. 青木学. 低線量率および高線量率前立腺小線源治療. がん・放射線療法2010、953-61. 2010、篠原出版新社.
4. 戸板孝文. 子宮頸癌. がん・放射線療法2010、997-1004. 2010、篠原出版新社.
5. wallner K, Blasho JC, Dattoli M. 前立腺小線源照射法. 青木学(訳). 監訳 土器屋卓志, 山下孝. 2003, 篠原出版新社.