

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791211

研究課題名(和文)

前立腺癌に対する妊孕性保持可能な放射線療法の開発

研究課題名(英文) Development of radiotherapy for prostate cancer which can preserve fertility

研究代表者

菅原 章友 (SUGAWARA AKITOMO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：80317239

研究成果の概要(和文):

挙児希望の前立腺癌患者に対する妊孕性保持可能な放射線療法の研究開発を行った。前立腺照射用ファントムを作成し、強度変調放射線治療(IMRT)計画を行った。得られた計画にしたがって、ファントムに対する放射線照射を行った。ガラス線量計を用いて、精巣ファントムの線量を測定した。結果、78Gy/39Fr.の照射では、精巣ファントムの線量は0.34Gyと算出された。したがって、一時的不妊を来すと考えられるが、永久不妊は避けられる値であった。

研究成果の概要(英文):

The purpose of the present study was to develop the radiotherapy for prostate cancer which can preserve fertility. A phantom of testis was made. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for the prostate cancer was planned. Irradiation for the phantom was undertaken. As a result, a mean dose of the phantom of the testis was 0.34Gy. It was concluded that our developed radiation method could preserve fertility.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：放射線治療

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：前立腺癌、放射線治療

1. 研究開始当初の背景

(1)前立腺癌は米国では男性の癌罹患率第1位である。本邦でも近年、前立腺特異抗原(pPSA)検診の普及や前立腺針生検技術の向上などにより、前立腺癌に罹患する患者数が右肩上がりに増加している。今後も、高齢化や生活様式の欧米化などにより、本邦における前立腺癌罹患率は増加し続けると予測される。2020年には78,000人と肺癌に次いで男性癌の2番目になると予測されている。

(2)前立腺癌の治療方法として、従来は手術療法が基本であった。しかし、放射線治療

方法の進歩により、3次元照射、強度変調放射線治療(IMRT)、重粒子線治療、ヨウ素125、イリジウム192、パラジウム103などを用いた密封小線源療法などが行えるようになり、従来の放射線治療よりも高い線量の放射線を前立腺に照射し、かつ周囲の臓器への線量を抑えることが可能となった。その結果、前立腺癌に対する放射線治療の成績は以前と比べて向上した。また、局所進行前立腺癌に対しても内分泌療法と放射線治療を併用することにより、治療成績が向上することが明らかとなった。そのため、放射線治療を受ける前立腺癌患者の数が増加傾向を示した。また、手術と比べて放射線治療は尿漏れや男性

機能低下などの合併症が少なく、Quality of Life (QOL)が高いことも放射線治療を選択する患者が増加している理由と考えられている。

(3) 一方、晩婚化が進んだ現代社会において50代でも挙児を希望される男性は増えている。挙児希望の50代男性が前立腺癌に罹患した場合など、治療方法の選択には妊孕性保持の可否が重要となる。

しかし、前立腺癌に対する妊孕性保持可能な治療方法は確立されていない。これまで、前立腺癌に罹患する患者が比較的高齢であることもあり、前立腺癌治療後の妊孕性の問題についてあまり検討されてこなかった背景がある。しかし、現在は社会背景が多様化してきており、離婚・再婚の頻度も増えている。再婚したパートナーに挙児を希望する男性も増えてきており、また、その男性が前立腺癌に罹患することも決して稀とはいえない。したがって、前立腺癌治療後の妊孕性問題を解決することは社会的にも要望されている。

妊孕性保持の点において放射線療法は有利である。一般的に放射線療法は、手術療法やホルモン療法と比較して高い男性機能保持率が期待できることが報告されている。したがって、自然生殖が可能となる。

(4) 前立腺癌に対する放射線治療において、精巣への被曝により妊孕性を失う危険性がある。通常、前立腺癌に対する放射線治療の際、精巣は照射範囲外であるが、散乱線の影響が問題となる。

男性の場合、精巣における精子生産能は生涯を通じて停止することはないといわれる。精巣を構成している精細管では未分化の精原細胞は有糸分裂を重ねて精母細胞となり、精母細胞は2回の細胞分裂から成る減数分裂を経て4個の精細胞となり、多量に生産された精細胞が精子に分化する。分裂期細胞が放射線に感受性であることは、「ベルゴニー・トリボンドーの法則」として古くから知られている。したがって、精細管内で精子形成を目的に起こる精原細胞および精母細胞の活発な細胞分裂は放射線の影響を特に強く受け直ちに停止する。そのため、精細管の精子生産能は被曝線量に依存して一時的にまたは永久に停止する。精巣が極めて放射線感受性である理由はここにある。これに対して生産された成熟精子は分化した非分裂細胞なので放射線耐性である。照射直後はこの生残した精子によって生殖能力は保持されるが、被曝による精細管内の精子の生産が停止すると精子が枯渇してその結果不妊が誘発される。また、感受性の高い精原細胞や精母細胞に死が起こると精細管は永久に不妊とな

り、多くの精細管に不妊がおこると精巣が精子生産能を失い、個体は不妊化する。急性照射の場合、永久不妊はラットでは5~6Gyの線量域で起こり、一時的な不妊(最長12ヶ月間)は2.5Gyで起こると報告され、ヒトでは前者が4~5Gy、後者が0.1~2.0Gyといわれている。

諸家の報告では、前立腺癌に対して放射線外照射療法あるいは密封小線源療法を施行した後に挙児を得た症例がある[1,2]。Grocelaらは、42歳~60歳の3例が、前立腺癌に対する密封小線源療法後に、挙児に成功したと報告している[1]。また、Eivindらは、56歳~57歳の2例が、前立腺癌に対する放射線外照射療法併用密封小線源療法、放射線外照射療法を行った後に挙児に成功したと報告している[2]。密封小線源療法は精巣への散乱線が比較的少なく、精巣への被曝線量を抑えることができるため、挙児に成功することは十分可能と考えられる。しかし、放射線外照射療法のみを行った後、挙児に成功した症例は極めて稀である。したがって、前立腺癌に対する放射線外照射療法後に挙児が可能かどうか十分検討されているとはいえない状況である。

これまでは精巣への線量抑制は十分考慮されていなかった。しかし、精巣への照射線量を抑制する手法を開発すれば、妊孕性保持が十分期待できると考えられる。

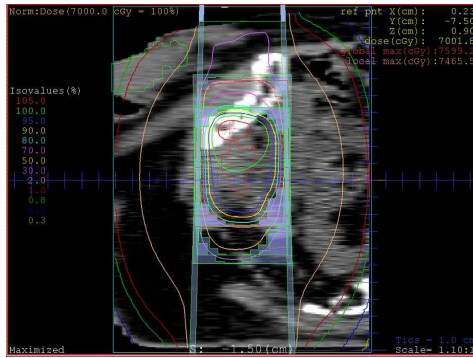
2. 研究の目的

挙児希望の前立腺癌患者に対する妊孕性保持可能な放射線外照射療法、特に強度変調放射線治療(IMRT)の研究開発を行う。われわれが開発する照射方法により、前立腺癌に対する放射線治療後に妊孕性が保持できる可能性があるかどうかをファントム実験で調べる。

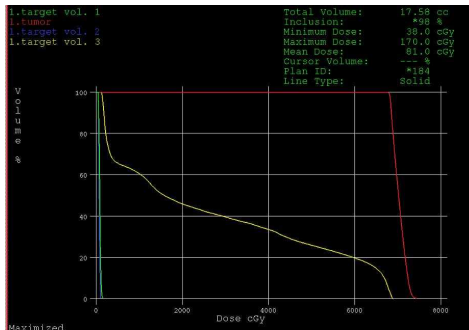
3. 研究の方法

(1) 申請者らの施設で前立腺癌に対して放射線外照射療法を行った症例を任意に3例抽出した。選んだ症例の骨盤X線コンピュータ断層画像を放射線治療計画装置に転送し、前立腺癌に対する放射線治療計画シミュレーションを行った(図1)。前立腺、直腸、膀胱、精囊、左右精巣の輪郭を描画した。前立腺に対して1cm前後のマージンを加えたものを、治療計画体積とした。治療計画体積に対して、1回2Gy×35回の治療計画を行った。各ビーム方向やエネルギーなどをいろいろ変えて、前立腺の良好な線量分布を保持しつつ、散乱線による左右精巣の線量をなるべく抑えることができる治療計画方法を作成した。得られた治療計画の線量容積曲線を作成して、精

線量を評価した(図2)。



(図1) 前立腺照射の線量分布



(図2) 線量容積曲線

(2) 精巣ファントムの図案を設計し、精巣ファントムを製作した(図3)。精巣ファントムを人体ファントムに装着し、人体ファントムの骨盤部位におけるX線コンピュータ断層画像を取得した(図4)。得られたX線コンピュータ断層画像を放射線治療計画装置にデータ転送を行った。得られた画像データをもとにして、前立腺ファントムに対する強度変調放射線治療(IMRT)計画を行った。ファントムにおける前立腺、精嚢、膀胱、直腸、精巣の輪郭を描画した。前立腺に1cm前後のマージンを加えたものを治療計画標的体積とした。治療計画標的体積に対して、処方線量78Gy/39Fr.とした。ビーム方向、X線エネルギーの選択、良好な線量分布およびそのパラメータの設定をいろいろ変えて、治療計画標的体積の線量が良好に保持され、かつ精巣ファントム線量がなるべく低くなるような放射線治療計画を行った。

(3) 得られた強度変調放射線治療(IMRT)計画シミュレーションにしたがって、前立腺照射用ファントムに対して1回2Gyの放射線照射を行った。放射線のエネルギーは10MVをとした。左右の精巣ファントム内にそれぞれ

ガラス線量計を挿入して、精巣ファントム内の中心線量を測定した。



(図3) 精巣ファントム



(図4) ファントムのX線コンピュータ断層画像撮影

4. 研究成果

(1) 申請者らの施設で前立腺癌に対して放射線治療シミュレーション計画を行った症例を任意に抽出した3例について、精巣の最大線量の計算値は平均で約0.8Gyであった。

(2) 前立腺照射用ファントムに対して、強度変調放射線治療シミュレーション計画を行った結果、7方向からの照射計画で前立腺の線量は良好に保持されつつ、精巣ファントムの線量が抑制できることが分かった。申請者らが開発した治療計画シミュレーションにて、精巣の最大線量の計算値が約0.5Gyに抑えることができた。

(3) 前立腺照射用ファントムに対して、強度変調放射線治療計画に基づいて、照射実験を行った結果、精巣ファントムの平均中心線量は8.75mGyであった。したがって、総線量

78Gy/39Fr.の強度変調放射線治療(IMRT)治療を行った場合、精巣の中心線量は0.34Gyに相当することがわかった。

(4)申請者らが開発した前立腺癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)計画シミュレーションは、精巣線量の値を抑制することができた。計算上、精巣の中心線量0.34Gyという値が得られたが、この値は一時的不妊を来すと考えられるが、永久不妊は避けられると考えられた。

以上より、申請者らが考案した照射方法により精巣線量が抑制され、不妊を避けられる可能性が示唆された。

参考文献：

[1] Grocela, J., T. Mauceri, and A. Zietman, New life after prostate brachytherapy? Considering the fertile female partner of the brachytherapy patient. *BJU Int*, 2005. 96(6): p.781-2.

[2] Steinsvik, E.A., et al., Fertility issues in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102(7): p. 793-5.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

菅原 章友 (SUGAWARA AKITOMO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：80317239

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし