

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591848

研究課題名(和文) 前立腺癌に対するヨウ素125密封小線源療法後のPSAバウンスを予測する研究

研究課題名(英文) Prediction of PSA bounce after I-125 prostate brachytherapy

研究代表者

菅原 章友 (SUGAWARA, AKITOMO)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：80317239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌に対するヨウ素125密封小線源療法後のPSAバウンスを予測する研究を行った。前立腺癌患者にヨウ素125密封小線源療法を行い、術後の血清PSA値を定期的に測定した。血清PSA値がnadirより0.1ng/mL以上上昇した後、下降した場合をPSAバウンスと定義した。結果、32%の症例にPSAバウンスが認められた。若年患者(67歳以下)にPSAバウンスが有意に多く認められた。多変量解析にて、年齢が統計的に有意な因子であった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to determine factors that were associated with PSA bounce after I-125 prostate brachytherapy for patients with prostate cancer. After I-125 prostate brachytherapy, PSA was examined periodically. PSA bounce was defined as a rise of at least 0.1 ng/ml greater than a previous PSA level with a subsequent decline equal to, or less than, the initial nadir. As a result, PSA bounce occurred in 32% of patients. The incidence of PSA bounce was significantly higher in younger patients (≤ 67 years). In multivariate analysis, age was significantly associated with PSA bounce.

研究分野：医歯薬学

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

近年、欧米における前立腺癌患者は増加している。米国では皮膚癌以外の男性における癌の罹患率1位となっており、2012年には年間約24万人が新たに前立腺癌と診断され、年間約2万8千人が前立腺癌で死亡している。

本邦においても近年、前立腺癌患者が急激に増加している。その原因として、平均寿命の増加、食事などの生活様式の洋風化、PSA検診の普及などがあげられる。

前立腺癌に対する主な治療法として、手術療法、放射線療法、内分泌療法があげられる。以前は手術療法が主たる治療法であり、現在でも内視鏡的手術やロボット手術などが開発され、標準的治療の一つとして確立されている。

一方、以前の放射線療法は手術療法と比べて治療成績が劣り、標準的な治療としては確立されていなかった。手術が不可能な症例に対して、姑息的に放射線療法がおこなわれていた。その主な理由として、以前の放射線治療技術では前立腺に十分な線量を投与しつつ、直腸への線量を抑えることが困難であったのである。

しかし、近年放射線治療技術が目覚ましく進歩した。放射線治療計画装置では、CT画像を基にした3次元治療計画が可能となった。また、放射線治療装置ではマルチリーフコリメータが開発され、照射範囲を自在に制御することが可能となり、3次元原体照射や強度変調放射線治療が開発された。さらに、オンボードイメージャーがコンビームCTを搭載した放射線治療装置が開発され、画像誘導を用いた高精度な放射線治療が可能となった。これらの放射線治療技術の進歩により、放射線療法は手術療法と同等の治療成績を得ることができ、かつ、直腸の有害事象発生も減らすことが可能となった。

その結果、現在では放射線療法を受ける前立腺癌患者の数が急激に増加している。米国では前立腺癌患者の半数以上が放射線療法を受けている。

放射線療法として、放射線外照射療法(3次元原体照射や強度変調放射線治療)、粒子線治療(重粒子線治療や陽子線治療)、小線源療法(低線量率組織内照射や高線量率組織内照射)がある。なかでも低線量率組織内照射のひとつであるヨウ素125密封小線源療法が普及しつつある。米国では1990年代に広まり、現在では年間約8万件以上行われており、標準的治療のひとつとなっている。本邦では2003年より前立腺癌に対するヨウ素125密封小線源療法が開始された。その後、急速に普及しており、現在100施設以上で行われている。この治療の長所は手術と比較して侵襲が少なく、また、有害事象が比較的軽度なことである。

ヨウ素125密封小線源療法後は血清前

立腺特異抗原(PSA)値を測定し、その推移をみて治療効果を判定している。治療後に血清PSA値が低値である状態が継続していれば再発なしと判定される。一方、血清PSA値が上昇傾向であれば生化学的再発と診断され、内分泌療法などの救済療法の導入が検討される。しかし、血清PSA値が一過性に上昇した後、低下する現象がしばしば観察される。これをPSAバウンス現象と呼び、生化学的再発との鑑別がしばしば困難となり、患者や臨床医を悩ませている。

血清PSA値の上昇は患者に大きな心理的不安を与え、また、臨床医は救済療法の導入も考慮しなくてはならない。しかし、PSAバウンス現象であることが分かれば患者も安心し、また、余計な救済療法をしないで済む。したがって、PSAバウンスと生化学的再発を正確に鑑別することは臨床的意義が非常に高いと考えられる。申請者らのこれまでの研究では、ヨウ素125密封小線源療法を施行した症例の33%にPSAバウンス現象が認められた(Kanai, Sugawara, et al. Int J Clin Oncol 2009)。PSAバウンス現象の原因や関連因子について、海外では様々な研究が行われている。しかしながら、日本人におけるPSAバウンス現象について調べた研究は少なく、十分確立されていない。

このような背景のもと、申請者らは早い時期からPSAバウンスを予測する因子を調べる研究に取り組んできた。そして、2009年に早期前立腺癌に対するヨウ素125密封小線源療法後にPSAバウンスを予測する因子を明らかにした(Kanai, Sugawara, et al. Int J Clin Oncol 2009)。申請者らの研究の結果、年齢が67歳以下の症例や前立腺体積の90%に照射された線量が180グレイ(Gy)以上の症例は、そうでない症例と比べてPSAバウンス現象が有意に多く認められることが明らかとなった。この申請者らのオリジナル論文は既に海外のトップジャーナルに引用されている(Pieter et al. AJR 2010)。

このように申請者らはPSAバウンス現象の解明について一定の成果を出しているが、まだ、十分解明されてなく、日常診療で役に立つものにするためにはさらなる研究が必要と考えている。申請者らがこれまでに報告した研究では対象人数が86例と少なく、結果の普遍性を証明するために多くの症例について検討する必要がある。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究はPSAバウンス現象のまだ解明されていない予測因子を解明し、日常診療で役に立つものにするための基盤を確立する。

3. 研究の方法

前立腺癌に対するヨウ素 125 密封小線源療法を施行し、治療後に認められる P S A バウンス現象を予測する因子を明らかにする。

1) 治療前評価

治療前の血清 P S A 値測定、前立腺直腸診、前立腺経直腸超音波検査、前立腺 M R 検査、腹部骨盤 C T 検査、骨シンチグラム検査を行う。

ヨウ素 125 密封小線源療法の約 1 か月前に経直腸超音波検査による Volume study を行う。患者は砕石位をとり、フォーリーカテールを留置する。超音波検査画像にて、尿道位置が同定しやすいように、気泡化させたキシロカインゼリーをフォーリーカテール内に満たす。

超音波検査による前立腺横断画像を 5 m m 間隔で撮像して、前立腺体積を計測する。恥骨弓と前立腺輪郭との重なりを評価し、会陰部より、ニードルが干渉なく穿刺できることを確認する。さらに治療計画装置 (VariSeed) に得られた前立腺横断画像を取り込んで、各臓器 (前立腺、尿道、直腸、精囊) のコンツリーングを行う。前立腺辺縁にマージン 3 - 5 m m を加えたものを計画標的体積 (P T V) とする。処方線量はヨウ素 125 密封小線源治療単独療法の場合、145 Gy とする。続いて、線源配置計画を行う。 P T V が処方線量で囲まれていることを確認し、直腸および尿道が過線量とならないようにする。線量分布図作成および容積線量曲線の作成を行う。術前の各治療パラメータ (前立腺 D90、前立腺 V100、前立腺 V150、前立腺 V200、尿道 D90、尿道 V100、尿道 V150、尿道 V200、直腸 V100、直腸 V150、直腸 V200) を計算する。

2) 線源留置術

患者は砕石位をとり、全身麻酔を行う。フォーリーカテールより、ヨード造影剤を膀胱内に注入し、その後、気泡化キシロカインゼリーをカテール内に満たす。X線透視下、経直腸超音波ガイド下にて、テンプレートより外套針を穿刺する。その後、ミックアプリーケータを用いて、線源を留置する。手技終了後、骨盤 X 線写真を撮影し、線源位置を確認する。

3) 治療後

線源留置術後約 1 か月目に骨盤 C T 検査を行い、術後線量評価を行う。前立腺 C T 画像を治療計画装置 (VariSeed) に取り込んで、各臓器 (前立腺、尿道、直腸、精囊) のコンツリーングや線源位置同定を行う。線量分布図作成および容積線量曲線の作成を行う。術後の各治療パラメータ (前立腺 D90、前立腺 V100、前立腺 V150、前立腺 V200、尿道 D90、尿道 V100、尿道 V150、尿道 V200、直腸 V100、

直腸 V150、直腸 V200) を計算する。

線源留置術後、3 か月毎に定期的に血清 P S A 値を測定する。

4) 対象症例の登録

申請者らはこれまで P S A バウンス現象を予測する因子の解明する研究を進めてきており、論文報告を行った (Kanai, Sugawara, et al. Int J Clin Oncol 2009)。しかし、対象症例が 86 例とまだ少なく、さらなる患者登録が必要である。申請者らの施設で前立腺癌に対するヨウ素 125 密封小線源療法を施行した症例のうち治療後 2 年以上経過した 250 症例を対象とする。

5) P S A バウンス現象の抽出

登録症例を、P S A バウンス現象を来した症例とそうでない症例とに分ける。登録症例はすべて術後定期的に血清 P S A 値を測定している。術後血清 P S A 値の推移をグラフ化して、術後に血清 P S A 値が一過性に上昇し、やがて下降した症例を P S A バウンス現象有りの症例と定義する。血清 P S A 値が上昇する閾値レベルを、0.1ng/ml とし、P S A バウンス現象有りの症例を抽出する。

6) P S A バウンス現象を予測する独立因子の解明

P S A バウンス現象を予測する独立因子として、患者背景因子 (年齢、術前血清 P S A 値、術前前立腺体積、グリソンスコア値、臨床病期)、術前および術後の各治療パラメータ (前立腺 D90、前立腺 V100、前立腺 V150、前立腺 V200、尿道 D90、尿道 V100、尿道 V150、尿道 V200、直腸 V100、直腸 V150、直腸 V200) を予測モデルに含める。

統計解析を行い、P S A バウンス現象と統計的に有意に相関する独立因子を同定する。

4. 研究成果

患者の平均年齢は 68.7 歳、治療前の血清 P S A 値の平均は 7.2 ng/mL、治療前の平均前立腺体積は 26.4 ml であった。P S A バウンスは 80 症例 (32%) に認められた。P S A バウンスが起こった時期の平均は治療後 15 か月であった。多変量解析にて、年齢 (67 歳以下 vs. 68 歳以上) のみが統計的に有意な予測因子であった。

以上の結果より、若年患者 (67 歳以下) に P S A バウンスが多いことが明らかとなった。したがって、若年患者 (67 歳以下) の場合、小線源治療後の P S A 値上昇は P S A バウンスの可能性があるので、すぐに救済療法を行うのではなく、しばらく経過観察することが重要であることが示唆された。

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)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：80317239

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし