

総説

前立腺癌の陽子線治療

上野 彰久^{*1}, 相部 則博², 浮村 理¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学

²京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学

Proton Beam Therapy for Prostate Cancer

Akihisa Ueno¹, Norihiro Aibe² and Osamu Ukimura¹

¹Department of Urology,

Kyoto Prefetural University of Medicine Graduate School of Medical Science

²Department of Radiology,

Kyoto Prefetural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄録

前立腺癌患者の多くを占める限局性前立腺癌や局所進行性前立腺癌に対する根治的放射線治療では、ホルモン治療を併用した外部放射線治療や小線源治療が行われ、その有効性が示されている。小線源治療の併用、強度変調放射線治療や定位放射線治療の導入といった治療の高精度化により、放射線治療特有の有害事象（特に直腸出血や排尿障害などの晩期障害）の更なる低減が進められている。陽子線治療や炭素線治療といった粒子線治療もこの高精度治療の一種であり、近年、世界的に普及し、前立腺癌治療における外部放射線治療の有望な一治療法と考えられている。

当院に導入された陽子線治療は、動体追跡照射技術を搭載したスポットスキャンニング専用装置であり、その機器特性を活かして高い線量集中度を実現し、直腸や膀胱の被曝線量を低減できる。新規陽子線治療装置の導入により、更なる低侵襲治療の実践を行っていききたい。

キーワード：前立腺癌，根治的放射線治療，陽子線治療。

Abstract

Radical radiotherapy for localized prostate cancer and locally advanced prostate cancer, which accounts for the majority of prostate cancer patients, has been shown to be effective, with external radiotherapy and brachytherapy combined with hormonal treatment. The advance of radiotherapy as concomitant use of brachytherapy, introduction of intensity-modulated radiation therapy and stereotactic radiation therapy promises to reduce such radiation-induced toxicities. Particle beam therapy (proton beam therapy

令和元年5月31日受付 令和元年6月17日受理

*連絡先 上野彰久 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地

akihisa@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.07.483

and carbon ion beam therapy) is also considered as one of the promising high-precision radiotherapies, which has been steadily spread all over the world recently.

Our hospital installed a cutting-edge high-precision proton beam therapy equipment specializing in spot-scanning delivery with real-time-image gated system, which achieves highly conformal radiation therapy with minimizing the dose to rectum and bladder. We intend to offer the minimally invasive radiotherapy for prostate cancer with this novel proton beam therapy.

Key Words: Prostate cancer, Radical radiotherapy, Proton beam therapy.

前立腺癌に対する放射線治療

前立腺癌は、2012年がん統計白書によれば2020年には年間10万人を超えて男性のがん罹患率の第1位となり、2015年の死亡数は12200人で、2025年には生涯罹患リスクが15%、すなわち6-7人に一人が罹患するとされる¹⁾²⁾。米国で年間約20万人の発生と3万人弱の死亡原因となっているが、人口比を考えると日本人の前立腺がん死亡率は決して低くない³⁾。

前立腺癌患者の多くを占める限局性前立腺癌や局所進行性前立腺癌に対する根治的放射線治療では、ホルモン治療を併用した外部放射線治療や小線源治療が行われ、その有効性が示されている⁴⁾⁵⁾。放射線治療特有の有害事象（特に直腸出血や排尿障害などの晩期有害事象）の低減が課題である。根治的な放射線治療においては、前立腺癌の病勢制御に高い放射線量が必要であるため⁶⁾、病変周囲の正常組織へも高線量が照射され、一定の割合で有害事象が発生する。前立腺局所へ高線量を投与し、周囲臓器の線量を低減させるという相反する命題を解決すべく、小線治療の併用や強度変調放射線治療や定位放射線治療の導入といった治療の高精度化が進んでいる⁷⁾⁸⁾。陽子線治療や炭素線治療といった粒子線治療もこの高精度治療の一種であり、近年、世界的に普及してきている。

前立腺癌に対する陽子線治療

陽子線治療は、放射線の一種である陽子を用いた放射線治療のことであり、炭素線を用いた炭素線治療（本邦では重粒子線治療とも呼ばれる）と同様の粒子線治療である。陽子線治療は、

体表の近くでは比較的低線量であるが、深部に停止する直前に最大のエネルギーを放出する『ブラッグピーク』という物理学的特性を持っている。このブラッグピークを腫瘍の位置やサイズに合わせて拡大すると、腫瘍周囲の正常組織への線量は低く保ちつつ腫瘍には高線量を照射できる。これらの特徴を活かして、線量集中性を高めた照射が可能のため、前立腺癌治療における外部放射線治療の有望な一治療法と考えられている。従来から治療に用いられているX線は、照射方向（体内においては深部方向）における放射線の広がりを制御することができなかったが、陽子線治療においては、照射方向の放射線の広がりを制御することが可能であり、線量分布形成の自由度が増す。このため、正常組織の照射線量をより低減でき、従来のX線治療に比べて体に優しい治療を提供できる可能性を有している（図1, 2）。

この陽子線治療の特性を活かし、陽子線治療の有用性が検証されてきた。米国ロマリング大学から報告されたリンパ節転移のない前立腺癌に対する治療成績は、1991～1997年に911症例に対して74Gy (RBE)/37frの前立腺局所への陽子線治療により、5年無再発生存率が82%、Grade 2の尿路系障害、直腸障害はそれぞれ5.4%、3.5%であった⁹⁾。国内の多施設共同研究による前立腺癌に対する陽子線治療の有害事象解析では、2004～2007年に前立腺局所に対して陽子線治療を施行した151症例におけるGrade 2の尿路系障害および直腸障害はそれぞれ4.1%、2.0%とさらに良好な結果であった¹⁰⁾。近年、本邦における大規模な多施設共同研究が実施され、2008～2011年に施行された非転移性前立腺癌

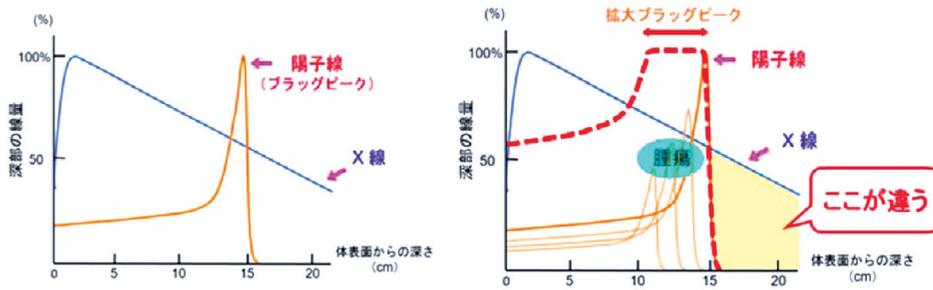


図1 X線と陽子線の線量分布の差
陽子線治療ではブラッグピークを利用して線量集中性を高めた治療を提供

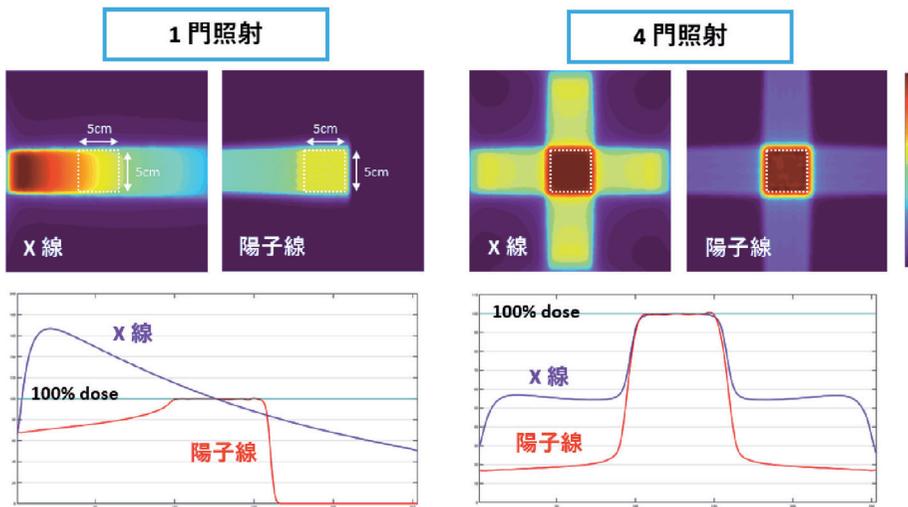


図2 X線治療と陽子線治療の比較：線量分布（上）と線量付与（下）

1291症例の陽子線治療成績が報告された（低リスク/中間リスク/高リスク：215症例/520症例/556症例;リスク分類はNCCN分類による，経過観察中央値69ヵ月）．5年の生化学的無再発生存率，全生存率は，リスク毎にそれぞれ，低リスクで97.0％と98.4％，中間リスクで91.1％と96.8％，高リスクで83.1％と95.2％と良好であった（ホルモン療法施行率は，低リスクで16.3％，中リスクで46.9％，高リスクでは88％）．これは諸家で報告されているIMRTにおける

データと比較しても遜色ないものであった¹¹⁾．

また，有害事象においても，Grade 2以上の尿路系障害および直腸障害は，それぞれ4.0％と4.1％と従来のX線治療に比較して良好なものであることが示唆されており，転移を有さない前立腺癌に対する陽子線治療の有効性が示されている¹¹⁾．

本邦においては，2018年度に転移を有さない限局性・局所進行性の前立腺癌に対して陽子線治療が保険収載された意義は大きく，前立腺癌

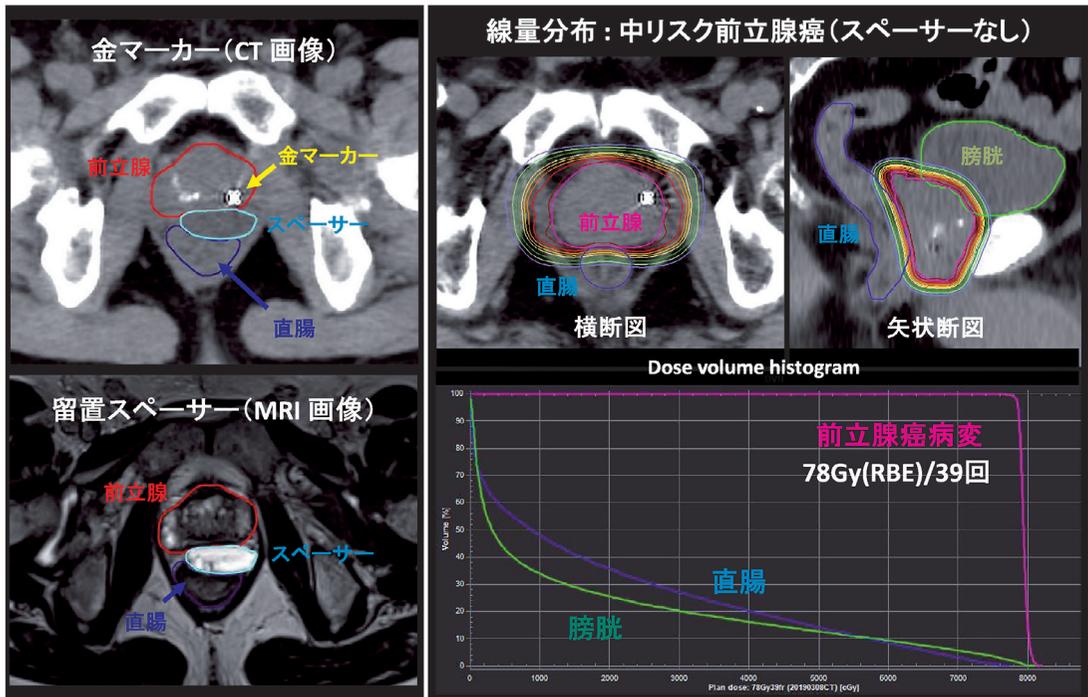


図3 前立腺癌陽子線治療の実症例における前立腺に留置した金マーカー・スペーサー画像 (左) および中リスク前立腺癌 (スペーサーなし) の線量分布 (右)

治療において、陽子線治療が今後、ますます普及することが期待される。

当院の実際の治療プロトコールについて

当院に導入された最新型小型陽子線治療装置 (日立製) は、スポットスキニング専用装置であり、病変を点画で描くように陽子線束のスポットを配列することで陽子線を病変形状に合わせて照射する。従来の散乱体法による陽子線治療よりも、より中性子被曝のリスクを抑え、高精細な治療が可能である。また、本治療装置には動体追跡照射装置 (北海道大学で開発) が搭載されており、体内の動体に対しても高精度は照射が可能である。

前立腺は呼吸、膀胱容量や直腸容積により体内で動くため、当院における前立腺癌治療においては、スポットスキニング法を用いた動体追跡照射を用いた高精度な治療を行い、有害事

象の発生リスクを最小限に抑え治療を患者さんへ提供したいと考えている。

また、寡分割照射 (60-63Gy (RBE)/20-21回/約4週間) による治療の短縮化¹²⁾ や直腸スペーサー留置による直腸障害リスクの最小化¹³⁾ にも積極的に取り組むつもりである。

Case study

図3 (左) に実症例における前立腺に留置した金マーカー、スペーサーをCT画像とMRI画像で提示する。また、中リスク前立腺癌に対するスペーサー留置なしでの線量分布を図3 (右) に提示する。陽子線治療を用いることにより、前立腺癌病変の線量を担保しながら、リスク臓器である直腸と膀胱の線量を低く抑えることが可能である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*, 44: 388-396, 2014.
- 2) 厚生労働省, 悪性新生物の主な部位別に見た性・年次別死亡数及び率 (人口10万対), 2013.
- 3) Siegel, R., Ma, J., Zou, Z. & Jemal, A. Cancer statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin*, 64: 9-29, 2014.
- 4) Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol*, 20: 3376-3385, 2002.
- 5) Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*, 109 Suppl 1: 22-29, 2012.
- 6) Hou Z1, Li G, Bai S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer: a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*, 141: 1063-1071, 2015.
- 7) Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 53: 1111-1116, 2002.
- 8) Okamoto M, Ishikawa H, Ebara T, et al. Rectal bleeding after high-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiotherapy for localized prostate cancer: the relationship between dose-volume histogram parameters and the occurrence rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82: e211-217, 2012.
- 9) Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ Jr, Slater JM. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther. Onkol*, 176: 3-8, 2000.
- 10) Nihei K, Ogino T, Onozawa M, et al. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81: 390-396, 2011.
- 11) Iwata H, Ishikawa H, Takagi M, et al. Long-term outcomes of proton therapy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group. *Cancer Med*, 7: 677-689, 2018.
- 12) Datta NR, Stutz E, Rogers S, Bodis S. Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized or Locally Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis along with Therapeutic Implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 99: 573-589, 2017.
- 13) Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92: 971-977, 2015.

著者プロフィール



上野 彰久 Akihisa Ueno

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・病院助教

略歴：2007年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2007年4月 近江八幡市立総合医療センター 研修医

2009年4月 京都府立医科大学附属病院泌尿器科 前期専攻医

2010年4月 大阪府済生会吹田病院泌尿器科 レジデント

2011年4月 京都第一赤十字病院泌尿器科 専攻医

2011年7月 近江八幡市立総合医療センター泌尿器科 レジデント

2012年4月 京都府立医科大学大学院

2015年4月 京都山城総合医療センター泌尿器科 医員

2017年2月 国立病院機構舞鶴医療センター泌尿器科 医長

2018年4月 京都府立医科大学がんプロフェッショナル養成センター
特任助教

2019年4月～現職

専門分野：泌尿器悪性腫瘍（特に前立腺癌）

- 主な業績：1. Takashi Ueda, Saya Ito, Takumi Shiraiishi, Prakash Kulkarni, Akihisa Ueno, Hideo Nakagawa, Yasunori Kimura, Fumiya Hongo, Kazumi Kamoi, Akihiro Kawauchi, Tsuneharu Miki. Hyper-expression of PAX2 in human metastatic prostate tumors and its role as a cancer promoter in an in vitro invasion model. *Prostate*, **73**: 1403-1412, 2013.
2. Saya Ito, Takashi Ueda, Akihisa Ueno, Hideo Nakagawa, Hidefumi Taniguchi, Fumiya Hongo, Kazumi Kamoi, Koji Okihara, Akihiro Kawauchi and Tsuneharu Miki. Paired box 2 upregulates androgen receptor gene expression in androgen-independent prostate cancer. *The FEBS Journal*, **281**: 4506-4518, 2014.
3. Saya Ito, Takashi Ueda, Akihisa Ueno, Hideo Nakagawa, Hidehumi Taniguchi, Naruhiro Kayukawa, Tsuneharu Miki. A genetic screen in *Drosophila* for regulators of human prostate cancer progression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **451**: 548-555, 2014.
4. Hidefumi Taniguchi, Saya Ito, Takashi Ueda, Yukako Morioka, Naruhiro Kayukawa, Akihisa Ueno, Hideo Nakagawa, Atsuko Fujihara, So Ushijima, Motohiro Kanazawa, Fumiya Hongo, Osamu Ukimura. CNPY2 promoted the proliferation of renal cell carcinoma cells and increased the expression of TP53. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **485**: 267-271, 2017.
5. Saya Ito*, Akihisa Ueno*, Takashi Ueda, Hideo Nakagawa, Hidefumi Taniguchi, Naruhiro Kayukawa, Atsuko Fujihara-Iwata, Fumiya Hongo, Koji Okihara and Osamu Ukimura. CNPY2 inhibits MYLIP-mediated AR protein degradation in prostate cancer cells. *These authors equally contributed to this work. *Oncotarget*, **9**: 17645-17655, 2018.