

山口県の先端医療は 今…

「ヨウ素 125 シード線源永久挿入による前立腺癌密封小線源療法」

済生会下関総合病院泌尿器科 高井 公雄

近年、増加傾向にある前立腺癌。済生会下関総合病院では放射線療法の一つ、密封小線源療法を積極的に行っています。この治療を求めて中国・四国や、九州の一部からも多くの患者さんが受診しています。体への負担が小さく、治療効果が高いといわれる前立腺癌密封小線源療法についてご紹介いたします。

日本では放射線物質の取り扱いに伴う法律等の制約のため、この治療の施行が遅れていましたが、医療法、放射線障害防止法の法的な制約が緩和され、国内においても施行可能な治療法となり、2003 年 9 月に治療が開始されました。

済生会下関総合病院では、山口県内では初めて、日本では 111 番目の施設として前立腺癌に対する密封小線源治療を 2011 年 11 月より開始致しました。

本治療は手術に比べ、入院期間が短く（標準 3 泊 4 日）、身体的な負担や副作用も少なく、手術と比較しても良好な治療効果が期待できる治療法です。

日本に導入された初期には、線源の留置位置を決めるローディング法がまだ手探りの状態であったため、副作用を懸念し比較的低線量の放射線計画で施行されてきました。そのために、導入初期には低リスク前立腺癌が治療の中心とされてきました。

その後、外照射と比較し放射線障害の安全性が高いことが次第に明らかになり、ローディング法も工夫され、前立腺により高い BED（生物学的放射線効果線量）が得られるようになりました。

外照射では実施できない BED を前立腺癌密封小線源療法は照射できるため、中・高リスク前立

腺癌に対する前立腺癌密封小線源療法の適応が次第に拡大し、現在では高リスク前立腺癌に対する治療成績は、DaVinci を含めた手術療法を遙かに凌駕しています。

患者さんも次第に増加し、現在、年間 70 例の方が当院でこの治療を受けておられ、令和元年 7 月までに約 450 例の方に治療を行いました。

当院での小線源治療の現況と成績

2011 年 11 月～2019 年 7 月の間に、全症例 445 例：小線源単独療法 390 例、外照射併用 55 例の治療を行いました。リスク別の内訳を示します。

低リスク：134 例（全例単独療法）

中間リスク：166 例

（単独 165 例、外照射併用 1 例）

高リスク：145 例

（単独 91 例、外照射併用 54 例）

低リスク前立腺癌に対する小線源療法（134 症例）

低リスク症例は全例小線源単独療法（3 泊 4 日の入院のみ）で治療を行っております。内分泌療法は本人の希望により追加します（術前のみ LH-RH 単独）。PSA が段階的に上昇または 10ng/ml を超える場合、内分泌療法を開始（間欠療法とし LH-RH 単独で治療まで）します。

治療後の PSA の推移を示します。

診断時の PSA：3.3～9.99ng/ml

（中央値 5.0ng/ml）

術前：3.34 ± 2.77 ng/ml

3 ヶ月：1.14 ± 0.85 ng/ml

6 ヶ月：0.81 ± 0.64 ng/ml

平均観察期間が 46 ヶ月で、フェニックス定義

上の再発が 134 例中 1 例のみと手術療法を凌駕する成績を示しています。

中間リスク前立腺癌に対する小線源療法(166 例)

中間リスク症例は小線源単独療法 165 例、外照射併用 1 例で治療致しました。内分泌療法は術前 (LH-RH 単独) のみ全例併用しています。グリソンスコア (後に詳細を説明) において G4 + 3 のみ内分泌療法は術前 + 術後 3 カ月 (LH-RH 単独) を施行し、その他の症例では、小線源療法とともに内分泌療法は終了としています。

治療後の PSA の推移を示します。

診断時の PSA : 2.09 ~ 15.23ng/ml
(中央値 6.51ng/ml)

3 ヶ月 : 0.99 ± 1.20 ng/ml

6 ヶ月 : 0.76 ± 0.87 ng/ml

平均観察期間が 46 ヶ月で、フェニックス定義上の再発が 166 例中 1 例のみと低リスクと同様に手術療法を凌駕する成績を示しています。

高リスク前立腺癌に対する小線源療法

(単独療法 91 例)

高リスク前立腺癌に対する小線源療法は、密封小線源単独療法と外照射併用小線源療法を行っています。外照射併用に内分泌療法を加えた治療法はトリモダリティと呼ばれ、高リスク前立腺癌に対する局所療法としては最も強力に治療成績が良いことが、米国の Grimm らによって報告されています。

外照射併用小線源療法は 3 泊 4 日の入院での小線源療法後 6 週間後から、一回 1.8Gy の外照射を 25 回、合計 45Gy の照射を行います。治療成績は良好ですが、治療期間が長いのが欠点です。

小線源単独療法は、その長所と欠点について本人に十分に説明し、納得と理解を得た上で治療を施行しています。具体的な方法は以下のようにしております。

- 内分泌療法は原則全例に併用
- 内分泌療法は術前
(LH-RH(初期は MAB))
+ 術後 0 ~ 24 ヶ月 (LH-RH)
- D90% を 190Gy 以上にする

- V100 を可能な限り 100% に近づける
- N.Stone の辺縁配置法の変法を用いて、直腸を避け、145Gy margin を 3 ~ 5mm 確保、精嚢腺の基部にも配置

高リスク前立腺癌に対する単独治療 91 例の治療成績を示します。

- 平均観察期間が 45.2 ヶ月、中央値 38.7 ヶ月
- PSA の推移

診断時 : 4.15 ~ 114.7ng/ml
(中央値 10.53ng/ml)

術 前 : 1.78 ± 3.66 ng/ml

6 ヶ月 : 0.34 ± 0.98 ng/ml

- 副作用
尿閉 5.2% (20/388)
LDR-BT 単独療法で、放射線性直腸炎はない
- 単独症例の再発は 91 例中 3 例

高リスク前立腺癌に対する小線源療法

(外照射併用 54 例)

高リスク前立腺癌に対する外照射 + 内分泌療法併用、いわゆるトリモダリティ治療は以下のような方法で行っています。

- 処方線量 105Gy
(D90 : 110 ~ 129Gy (平均 120.64Gy))
- 直腸を避け、可能なかぎり精嚢腺の基部にも配置
- 2018 年 8 月より Space OAR ハイドロゲルを直腸と前立腺間に留置
- 5 ~ 6 週間後より、外照射 1.8Gy × 25 回
計 45Gy の 3D-CRT



手術は直腸側から描出された超音波画像で確認しながら進められる

- ・照射範囲は精嚢腺基部を含めた前立腺部
- ・Risk により照射範囲に骨盤部を含めた
(上限 30Gy)
- ・内分泌療法は全例に併用
- ・内分泌療法は術前+術後 0～24 ヶ月
(LH-RH 単独)

高リスク前立腺癌に対するトリモダリティ治療 54 例の治療成績を示します。

- ・年齢：55～85 歳 (平均 71.1、中央値 72 歳)
- ・観察期間が最長 74 ヶ月
(平均 33.3、中央値 31.2)
- ・術前 PSA：5.31～175.6
(平均 21.2、中央値 14.7ng/ml)
- ・最終観察時での PSA：<0.008～1.76ng/ml
(中央値 0.01ng/ml)
- ・フェニックス定義上の再発症例 1 例のみ
- ・直腸出血を伴う放射線直腸炎が 5 例

前立腺癌密封小線源療法の合併症について

周術期合併症として、シード線源の挿入には若干の出血がみられますが輸血は通常不要です。術後、微熱がみられることもあります。

通常の手術として、腰椎麻酔下に行う手術と同程度の危険性を伴います。

早期合併症は排尿に関する症状が主体であり、術後から、8 割程度に排尿困難、尿意切迫感、夜間頻尿など軽度の症状が出現しますが、ほとんどが数週間から半年で自然に軽快します。

一時的に尿がつまってしまうこと (尿閉) が 4～5% 程度にみられますが、通常は自己導尿や尿道カテーテルを留置することなどにより 1～2 ヶ月程度で軽快します。

450 例で、尿閉の改善に 1 年かかった方が 1 名、半年かかった方が 1 名おられました。

晩期合併症としては、早期の排尿症状が継続するものがあり、原因としては放射線障害に由来した尿道炎や尿道狭窄によるものと言われています。

この治療の最大の欠点は頻尿で、1 年後に術前より悪化した頻尿を自覚される方が

2～3 割おられます。この治療によるものと加齢による影響が合わさったものと思われます。

直腸症状として肛門からの出血などを伴う直腸炎を発症することがあります。

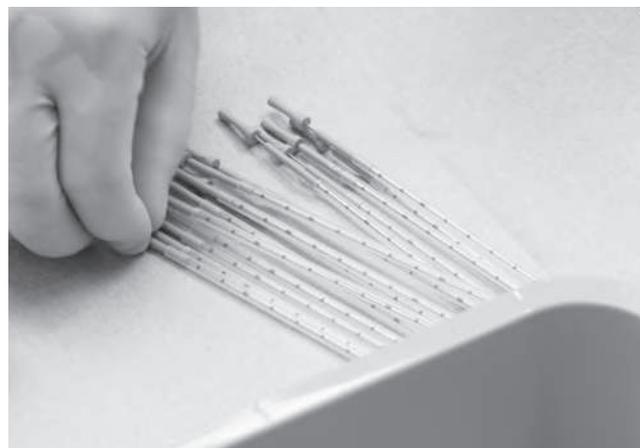
放射線性の直腸炎は、前立腺癌密封小線源療法単独療法では、令和元年 7 月末までには発生事例がありません。外照射併用で、5 名の方の出血が見られましたが、いずれも保存的に治療可能な範囲でした。

性機能に関して小線源治療は手術、外照射、内分泌療法のいずれの治療法よりも勃起機能の温存については有効な治療法とされています。また、勃起に関する神経は手術の場合と異なり放射線障害をあまり受けないためにバイアグラ[®]、レビトラ[®]等の内服薬により比較的良好に反応するとされています。

この治療法では約 1～2% の患者さんに、放射



管を挿入し前立腺内にカプセルを一つずつ埋め込む



密封小線源を前立腺に挿入するための穿刺針

線治療の直腸障害のために直腸出血が起こりません。当院では 2019 年 8 月より、直腸障害低減のためのハイドロゲル直腸周囲スパーサの留置を行っています。

前立腺に放射線療法を行うと、直腸にも放射線の一部があたり、副作用として放射線性の直腸炎を起こすことがあります。これを予防するために、直腸と前立腺の間に「Space OAR ハイドロゲル」を挿入すると、直腸障害が低減します。

挿入は、前立腺癌密封小線源療法の手術時に行いますので、別途の入院は必要ありません。副作用として、時に尿勢の低下が見られますが軽度です。

このハイドロゲルは 3 ヶ月目より吸収されはじめ、6 ヶ月で体内から吸収消失しますので、後々に何らの障害を起こすことはありません。

前立腺癌密封小線源療法単独療法の適応

当院では、PSA 値が 10ng/ml 以下、かつ臨床病期が T2c 以下、かつグリソンスコアが 6 以下、あるいは G3 + 4 で生検時の陽性コア率（生検の陽性本数の占める割合）が 34%未満の場合を前立腺小線源療法の単独治療の良い適応としています。

これらの定義に入る方で治療された 100 名強の方では現在（2019 年 7 月）まで再発はありません。

中間リスクと呼ばれる前立腺癌にも積極的に密封小線源療法を単独で試行しています。具体的には、以下のようなものを指します。

PSA 値が 20ng/ml 以下、かつ臨床病期が T2b 以下、かつグリソンスコアが 6 以下、あるいは G3 + 4 で生検時の陽性コア率（生検の陽性本数の占める割合）が 34%未満の場合には、通常より再発リスクが高いことを患者さんに承知していただければ、前立腺小線源療法の単独治療の適応としています。

また、もう一つの例外として、PSA 値が 10ng/ml 以下、かつ臨床病期が T2b 以下、かつグリソンスコアが G4 + 3 で生検時の陽性コア率（生検の陽性本数の占める割合）が 34%未満の場合には、通常より再発リスクが高いことを患者さんに承知していただければ、前立腺小線源療法の単

独治療の適応としています。

以上 2 つの例外は北里大学など多くの日本の施設で小線源療法の単独療法の適応として施行されており、成績も良い適応のものと同色ないとの報告が散見されるようになってきています。ただし、出来る限り術前の内分泌療法の併用をおすすめしています。

これらの定義に入る方で治療された 100 名余の方では、再発は 1 名の方に認められました（2019 年 7 月）。

高リスク群に対する密封小線源療法の単独治療は、成績が手術と比較して全く遜色ないか、手術よりも優れていることが数多く報告されるようになってきました。

当院では、比較的予後良好と考えられる高リスクに対して、当院では積極的に前立腺小線源療法の単独治療を行っています。具体的に以下にお示しします。

PSA 値が 20 ~ 40ng/ml、かつ臨床病期が T1c、かつグリソンスコアが 3 + 3 で陽性コア率（生検の陽性本数の占める割合）が 50%未満

PSA 値が 10 ~ 25ng/ml、かつ臨床病期が T1c、かつグリソンスコアが 3 + 4 で陽性コア率が 34%未満

PSA 値が 10 ~ 20ng/ml、かつ臨床病期が T1c、かつグリソンスコアが 4 + 3 で陽性コア率が 34%未満かつ陽性コアが片側のみ

PSA 値が 10ng/ml 以下、かつ臨床病期が T2a 以下、かつグリソンスコアが 4 + 4 で陽性コアが 2 本まで

以上の場合には通常より再発リスクが高いことを患者さんに承知していただき、なお且つご本人の希望で本治療を希望された場合には前立腺小線源療法の単独治療を行います。この場合、術前 3 ヶ月と術後 3 ~ 6 ヶ月の内分泌療法の併用を必ず行います。

以上の条件を満たさない場合には、原則、外照射の併用にて小線源療法を施行いたしますが、105Gy 処方線量に 45Gy の外照射を併用する方法では、治療期間が 2 ヶ月近くかかることや、長期合併症（直腸出血の頻度が単独療法に比較し

て高い) があります。

密封小線源療法に外照射と内分泌療法を併用する治療法は、トリモダリティと呼ばれ、現在のところ、前立腺の限局癌に対する治療法としては最も強力で成績の良い治療法です。

グリソンスコアは、前立腺癌を顕微鏡で観察した時の、腺の構造異型をその形に応じて点数化したものです。予後(成績)と密接に関連していることから、現在では、広く使用されています。10点満点で10点が最も悪く、点数が低いほど良好です。低リスク前立腺癌は6点以下でなければなりません。

このグリソンスコアは標準化されていますが、やはり診断する病理医によって微妙に判断が異なることがあります。グリソンスコアは、成績や治療法を判断する際には、とても重要な指標ですので、当院では、東京慈恵会医科大学と連携し、小線源療法を希望される全ての患者さんの標本を再検討しており、それに基づいて最善の治療法を選択いただくようにしています。

最後に

男性の癌である前立腺癌に罹る人の数は胃癌、肺癌に続いて3番目に多くなっています。男性では40歳以上で消化器系の癌が多くを占めますが、70歳以上ではその割合は少なくなり、前立腺癌の割合が多くなります(2017年、国立がん研究センターの調べ)。

前立腺は膀胱の出口あたりで、尿道を取り囲むように存在する臓器です。主な働きは、生殖に不可欠な前立腺液を分泌し、排尿にも関わっています。前立腺癌は増殖・進行が緩やかで、初期には自覚症状がほとんどないため、他の臓器に転移するまで気が付かないことがあります。前立腺癌以外の病因で亡くなった80歳の2人に1人は解剖結果で前立腺癌が見つかっています。

前立腺癌の治療法は、主にホルモン療法、手術、放射線療法の3つです。密封小線源療法は前立腺内から放射線を癌に照射する方法で、液体状のヨウ素125を詰めた、4.5ミリ×0.8ミリのチタン製小線源が使われます。

手術は、放射線科の医師が小線源を前立腺のどこにどれぐらい入れるかをあらかじめ決めてから

行います。前立腺癌は画像診断が困難で、癌のある場所が特定しにくいのが特徴です。そのため、ある程度狙いを定めたうえで、前立腺全体を照射できるように、平均50～80個の小線源を埋め込みます。当然、前立腺が大きい人は小さい人より小線源の数は多くなります。

体外から照射する通常の放射線治療と同療法が大きく異なるのは、同療法は前立腺内だけを照射できるので、隣接する直腸や尿道などへの影響を最小限に抑えられることです。米国では年間約7万人が同療法を受けているといわれており、治療成績はロボット手術や他の放射線療法と比べて同等以上で、今最も根治性の高い治療法と評価されています。

当院では2011年から密封小線源療法を開始し、これまでに約450例に行っています。インターネットなどでこの治療法を知った患者さんが受診し、現在、年間70例以上という治療実績は中国・四国では随一です。手術は、半年待ちの状況で、手術までの間はホルモン療法で進行を抑えます。前立腺自体が小さくなれば、使用する小線源の数も少なくすみ、排尿などへの影響もより小さくなるというメリットがあります。

手術は下半身麻酔で行われます。肛門からプローベを挿入、超音波画像で前立腺内の様子を確認しながら小線源を挿入します。手術時間は約90分で、入院は3泊4日です。

小線源の放射線は2、3ミリ四方を照射され、そのエネルギーは弱く、ほとんどが前立腺内に吸収されます。半減期(効果が半分になるまでの期間)は約2カ月で、1年も経てば放射線量はほとんどなくなります。

前立腺癌は数多くの癌種の中で最も予後は良好で、高齢者に多い癌です。高齢者の癌は根治とともに治療侵襲が少ないことが求められます。手術によって根治させても尿失禁などの合併症をきたしては治療の意味が半減します。

前立腺癌密封小線源療法は、高齢者に優しい前立腺癌の根治治療で、当院では水曜日の午後入院、木曜日に治療、翌日には歩行も食事もできます。土曜日に退院、ゴルフも仕事もすぐに可能な治療法なのです。