前立腺がん放射線治療の副作用低減の試みについて

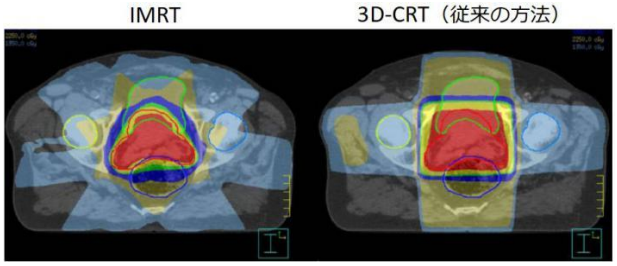
東京大学医学部付属病院　放射線科　扇田真美 先生

放射線治療の副作用について

前立腺がん放射線治療でどうして副作用がおきるのかという話から始めます。放射線をあてるときには、前立腺の動きや位置合わせの誤差などを加味して、前立腺に幅を持たせた範囲に照射します。前立腺の周囲には膀胱や直腸が接しているため、周辺臓器の一部にも放射線があたることにより、副作用がおきることがあります。放射線治療の副作用は、急性期(治療中～治療後３か月)と晩期(治療後３か月以降)に生じるものがあります。前者は治療後、時間の経過とともに軽快していくことが多いですが、後者は頻度は低いものの一度おきると治療に難渋することもあります。特に問題となるのは直腸出血で、写真は内視鏡でみた直腸の内壁ですが、放射線があたった部分に、新生血管が出てきてしまい（赤い部分）そこから出血しやすくなっています。出血がひどい場合は内視鏡でのレーザー治療や重篤な場合は輸血や人口肛門の手術が必要となる可能性も否定はできません。

写真：日本消化器内視鏡学会雑誌 vol.52(5),May.2010

これらの副作用を減らす試みとして、工夫がされてきたのは放射線のあて方です。従来の三次元照射（3D-CRT）に対して、IMRTと言う方法が考え出されました。強度変調放射線治療と言い、多方向から、しかも放射線の出る量をそれぞれ調整して照射することにより、ターゲットの形に沿う照射野を作ることができ、周囲への影響が少なくなります。

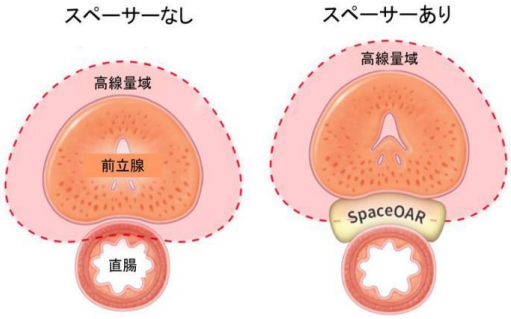


図：NgJ,Cancer Manag Res.2014;7:1-11.

他には小線源治療と言い、前立腺内にシードを埋め込み内側から放射線をあてる方法があります。これもやり方によっては直腸への影響を下げることが出来ると思われます。しかしどうしても幅を持たせて放射線をあてることには変わりがないので、直腸に一部高線量が当たってしまう事を完全には避けることができません。

ゲルスペーサーとは

そこで考えられた新しい副作用低減用のデバイスが、このハイドロ・ゲルスペーサーで、2018年６月から日本でも使えるようになりました。



図：Augmenix社資料　一部改変

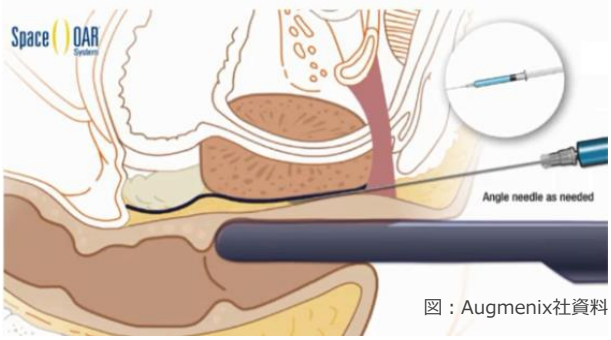
図のように、前立腺と直腸の間にゲルを挿入して、直腸を前立腺から遠ざけることにより、高線量域が直腸に照射されるのを防ぐ方法です。このゲルの主成分はポリエチレングリコールでパウダーになっており、これを水で溶いてもう一つの液体と混ざると、数秒でゲル化する仕組みとなっています。

図：Augmenix社資料

写真のような注射器を用います。２剤が混ざって針先から出てきた後、数秒でゲル状に変化します。硬さとしては柔らかいのですが他の臓器を傷つけることなく、かつ直腸を押しのける位の適度の弾力性を持っています。

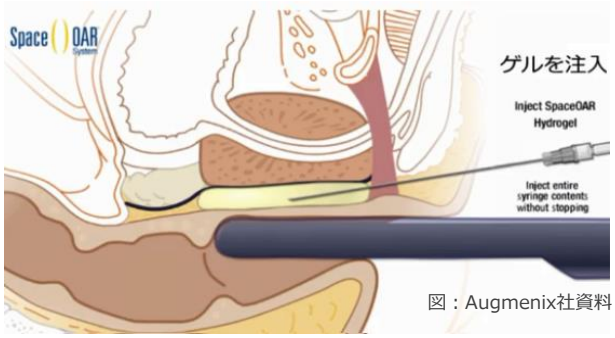
ゲルスペーサーの挿入方法

ゲルスペーサーの挿入は、当院では局所麻酔と鎮静薬を使用し、外来で可能です。手技にかかる時間は準備時間も含めて１時間以内です。その方法を順を追って説明します。



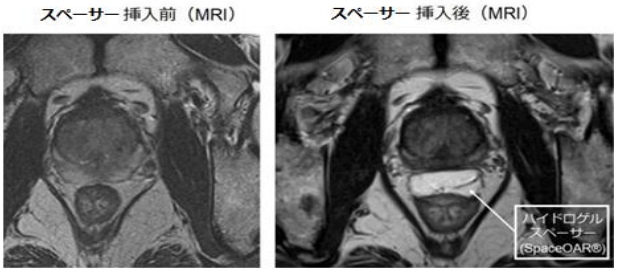
図：Augmenix社資料

まず直腸に超音波プローブを入れ、超音波画像を見ながら局所麻酔を行い、注入箇所(直腸と前立腺の間に脂肪がある狭いスペース)に向けて針を刺します。肛門と陰嚢の間の皮膚から経会陰的に、超音波画像を見ながら、他の臓器を傷つけないように慎重に針を挿入します。針が目標の位置に到達したら、まずは生理食塩水を入れ、前立腺と直腸の間にしっかりスペースが開くか確認します。確認後、ハイドロスペーサーのキットに付け替えてゲルを注入します。



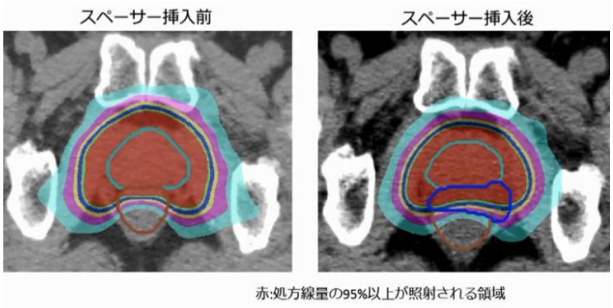
図：Augmenix社資料

ゲルの位置を確認して手技を終えます。とくに問題がなければ、ゲル挿入に要する時間は10～15分です。



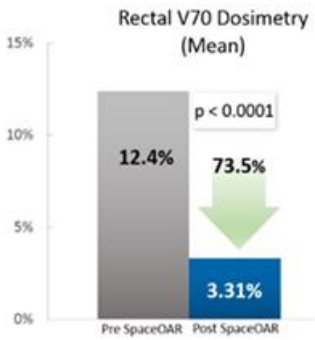
スペーサーを入れる前と後の比較をMRI画像で比べてみました。白く映っている部分がハイドロゲルで、直腸と前立腺の間にゲルが入っているのがわかります。

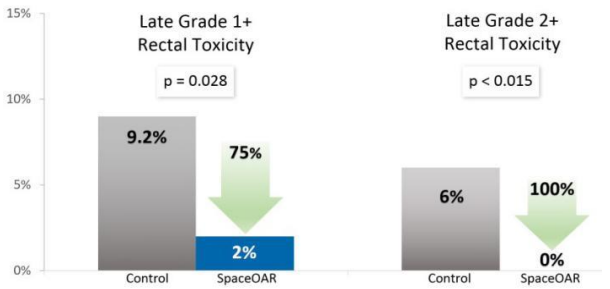
ゲルスペーサーの効果について



この画像は放射線照射計画の線量分布です。水色線枠内の部分が前立腺、茶色線枠内の部分が直腸です。赤い部分が処方線量の95%以上の高線量があたる領域です。左図、スペーサーを入れてない場合は、直腸に高線量が当たってしまうのですが、右図、青線枠で描かれるスペーサーを入れた場合は、直腸にあたる高線量領域が減らせることがわかります。

スペーサーの効果を調べるための臨床試験がアメリカで行なわれました。この図に示したように高線量(70Gy以上)を照射された直腸体積が、スペーサーを 入れることによって、照射体積は12.4%から3.3%に減少したことが分かりました。この臨床試験の際の手技の成功率は99%でした。

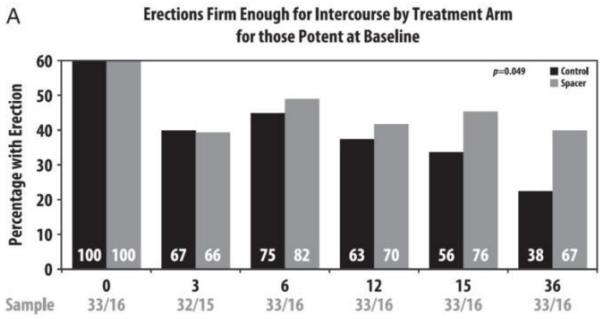




N Mariados et al.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Aug 1;92(5):971-7 Augmenics社資料

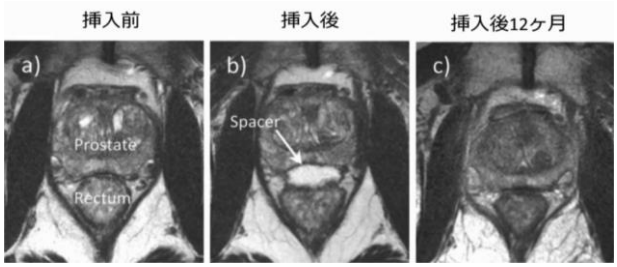
また、照射による晩期の副作用についてもこのような

報告がなされています。軽度な副作用に関しては(左図)　スペーサーを入れることによって、副作用が9.2%から2%に減り、治療の必要となる副作用に関しては(右図) 6%であったものが0%、すなわち「出現しなかった」という結果がでました。



Hamstra,Daniel A,et.Practical radiation oncology 8.1(2018):e7-e15.

これは「放射線照射によって３年後に性機能がどれだけ保たれていたか」という事を調べた結果です。照射前に性機能を保たれていた人を対象とした場合、スペーサーを使わなかった群(黒の棒グラフ)の勃起機能保持率は３年後38%に落ちていますが、一方スペーサーを使って照射した群（グレーの棒グラフ）は68%までの減少にとどまっています。



N Mariados et al.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Aug 1;92(5):971-7.

さて注入したゲルはその後どうなるかを調べた画像が上図です。注入後３か月は体内に保持されていますが、半年から１年の間に体の中にゆっくりと吸収され、そして尿として体外に排出されます。つまり、ゲルの留置は一時的なもので、一生体の中に残るものではないという事です。

ゲルスペーサーの副作用

ゲルスペーサー挿入に伴い起こりうる症状は、過去の報告によると、約10%に一時的な疼痛・不快感があります。ただ、当院での経験上ですと、痛みに関してはほとんどありません。また翌日から数日間位「便意はあるが排便はない」という症状が起きることがあります。この症状は２～３日以内で治まることが多いです。なお重篤な合併症の危険性は極めて低いと言われています。

ゲルスペーサーの適用について

一般的にこのゲルスペーサーは前立腺癌放射線治療を受ける患者さん全てに適用できます。すなわち、外部照射・小線源(HDR・LDR)のいずれの治療法でも使用可能です。ただ過去の手術等で、前立腺と直腸の間に強い癒着が認められる場合や、前立腺癌が前立腺背側の被膜外浸潤・直腸浸潤がある場合には使用できません。その他個々の症例によってできない場合もありますので、ご希望の場合は担当の医師にご相談ください。

ハイドロゲルスペーサーの実施施設は、2018年11月現在、全国で34施設、国内では900例以上の患者さんにこのゲルの挿入が行われました。また東大病院では、このスペーサーの設置に加え、通常の外照射(38～40回)だけでなく、定位照射（５回で完了）も行っています。定位照射が保険適用となって以来、約160例の方をこの定位照射で治療してきました。ご興味のある方はホームページに書いてある外来の直通電話番号からお問い合わせください。

質疑が届いているのでお答えします。

● **スペーサーの埋め込みは、泌尿器科医と放射線治療医のどちらがやっているのでしょうか。**

⇒ 東大では放射線治療医が行っていますが、全体的には泌尿器科医のほうが多いかと思います。

● **スペーサーを使用している病院を知りたいのですが、また費用はどれぐらいでしょう。」**

⇒ スペーサーを使用している施設は、メーカーに問い合わせていただければ教えていただけると思います。費用は20数万ぐらいに、保険負担率をかけてもらえれば良いでしょう。

以上です、ご清聴ありがとうございました。