# 深く知りたい小線源療法
## ～低リスクがんから局所進行がんまで～

深貝隆志 先生　昭和大学江東豊洲病院 泌尿器科　教授

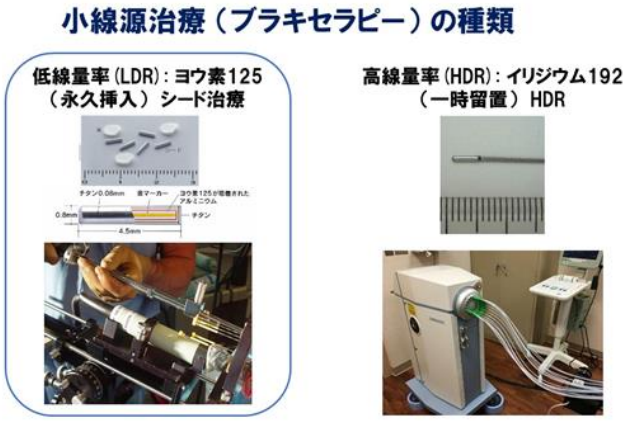
このたびは、私の一押しの治療である小線源治療についてお話をさせていただきます。小線源とはどんな治療法かという入門編から、最後のほうは少し専門的な話もしたいと思います。

・小線源治療とは？ 小線源治療の実際
・リスク別に見た小線源治療の適応と有効性
・高リスク前立腺がんに対するトリモダリティ治療
・小線源治療再発時の対応

### 小線源治療とは、小線源治療の実際

局所前立腺がんの治療は、基本的には手術と放射線治療に分かれており、放射線治療には外部照射と組織内照射があり、後者を小線源治療（ブラキセラピー）と呼んでいます。

小線源治療には次の２種類があります。



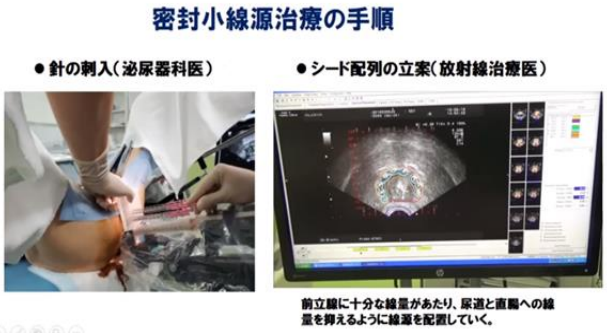

低線量率小線源療法（LDR　左側）：ヨウ素125を使って弱い放射線を出す。半減期が60日位で1年間放射線を出し続けて治療する。

高線量率小線源療法（HDR　右側）：イリジウム192を使って強い放射線を一時的に出す。

本日は時間の都合もあり、低線量率（LDR）いわゆるシード治療について話を進めます。

小線源治療は現在では、歴史のある治療になってきていますが、日本では2003年9月に東京医療センターで始まり、すでに3,000例以上を実施されています。昭和大でも、私が比較的早くから始め、現在までに1,500例ぐらい実施しています。全国的には112施設で行われておりますが、最近ではロボット手術の方が普及（全国で300施設）してきており、もし主治医の先生から小線源治療の話が出てこないようでしたら、「小線源治療はどうですか？」という話もしていただければと思います。

小線源治療は、私どもの施設では泌尿器科と放射線治療科が共同で行っています。3泊4日（一部２泊３日の施設も）で全身麻酔ですが、一般的には腰椎麻酔のほうが多いかもしれません。手術時間は1時間ぐらい、出血は少量でこれまで治療中にトラブルになったことは一例もありません。




患者さんには砕石位をとっていただき、前立腺に生検と同じような針を差し、50～100個のシードを埋め込むわけですが、その場で放射線治療医が、どれ位の放射線量が当たっているかをリアルタイムで計算し、前立腺にはできるだけ強く放射線を当て、真ん中の尿道と直腸にはできるだけ当たらないようプランニング（治療計画）をし、それに基づいてシードを埋めてい

くわけです。一晩だけ尿道にバルーンカテーテルを置いて、翌日抜いて、その次の日に普通に歩いて帰って頂くという内容です。

ただ、この治療には専用の部屋が必要になるのでこれがネックになる施設もありそうです。

治療後はすぐ通常の日常生活が可能で、すぐにゴルフに行く人も居るぐらいなので、比較的楽な治療だと思うのですが、やはり副作用はいくつかあります。

治療後3カ月ぐらいをピークに頻尿や切迫感、排尿痛、などの排尿関連症状が出てくることがありますが、これに対しては服薬で乗り切る。その後、1年ぐらいでゆっくり回復していきます。あと1年半～2年位で晩期障害という排尿痛や血便が出たりしますが、比較的軽度なことが多く、病状のコントロールは可能です。

あと、放射線治療に共通することですが、長期的には膀胱がんや大腸がんなど、二次がんの発生リスクが高くなるという報告もありますが、必ずしも明確になっているわけではありません。

## リスク別に見た小線源治療の適応と有効性

**局所限局前立腺がんのリスク分類** （NCCN）

| Parameter / リスクグループ | 治療前PSA（ng/ml） | Gleason score | T stage（触診、画像診断） |
|---|---|---|---|
| 低リスク | ≦10 | 2～6 | T1c～T2a |
| 中リスク*1 | 10～20 | 7 | T2b～T2c*2 |
| 高リスク | >20 | 8～10 | T3a |
| 超高リスク | | | T3b-T4 |

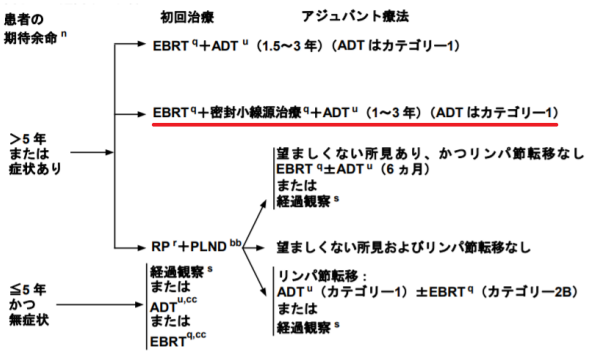
*1中リスクは予測される予後により以下の2つに分けられている。
良好群:PSA<10～20ng/ml, T2b～T2c, GS 7の3項目のうち1項目かつGS≦3+4かつ生検の陽性core<50%）
不良群:PSA<10～20ng/ml, T2b～T2c, GS 7のうち2項目以上またはGS4+3=7または生検の陽性core≧50%）

前立腺がんはリスク分類によって治療法が変わってきます。NCCNのガイドラインにはリスク別の小線源治療法が詳細に書かれています。

・低リスクでは「小線源治療単独」
・中リスクは予後良好群と予後不良群に分けられ、
予後良好群では「小線源治療単独」
予後不良群では「小線源治療＋外部照射＋短期ホルモン療法（4ヶ月）」
・高・超高リスクでは「小線源治療＋外部照射＋長期ホルモン療法（1-3年）」が標準とされています。

**リスク分類別にみた小線源治療の役割**

**高または超高リスク群:** PSA≧20ng/mlまたはT3a以上またはGS≧8

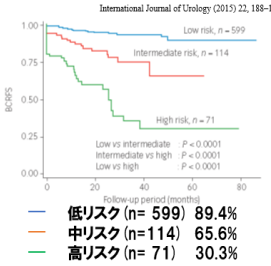



各治療法よって治療成績に違いがあります。

日本の代表的な施設での5年PSA非再発率を比較すると（下図）、ロボット手術では東京医大の事例で高リスクでは30.3%（左側）、小線源治療では東京医療センターの事例で高リスクで86.9%（右側）という数字が報告されています。

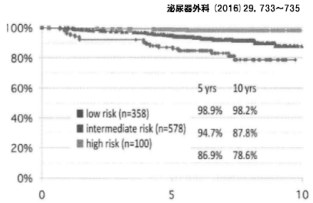
**小線源治療の治療成績**
**リスク別に見た小線源治療と手術の成績の比較（5年PSA非再発率）**
**日本の代表施設**

**ロボット支援手術　東京医大784例**




低リスク（n= 599）89.4%
中リスク（n=114）65.6%
高リスク（n= 71）30.3%

**小線源治療　東京医療センター1036例**

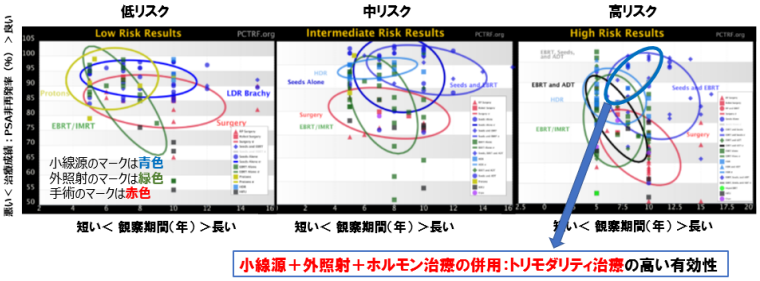



低リスク（n= 358）98.9%
中リスク（n=578）94.7%
高リスク（n= 100）86.9%

どのリスクにおいても、非再発率は小線源治療のほうが良い結果となっています。ただ、施設ごとの比較になるので、どういった患者さんをその治療に適用するかによって、結果が大きく変わってくることもあるので、このような結果は当てにならないという話もあります。

**限局性前立腺癌に対する各種治療後のPSA再発率の比較**

2000～2015年12月の間に前立腺癌の治療評価として発表され質の高い論文を比較した研究
https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/seed/pdf/pcrsg.pdfから作成




小線源＋外照射＋ホルモン治療の併用:トリモダリティ治療の高い有効性

最新情報は https://prostatecancerfree.org/prostate-cancer-results-study-group/をご参照ください。

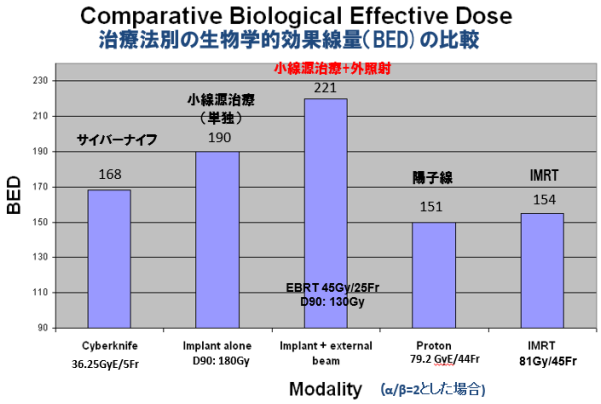
これに対して、Prostate Cancer Results Study Groupという研究グループがあり、欧米の著名な泌尿器科医、放射線治療医、病理医等が集まって、世界中の前立腺がんの治療後再発率の論文のうち質の良いものだけを選んで、再発するまでの確率と再発するまでの期間をリスク別にプロットしたものがあります。（前図）

これによると、特に高リスクの方には、「小線源＋外照射＋ホルモン治療（トリモダリティ治療）」がPSA再発率が非常に低くて良好な結果が出ているということになります。

## 高リスク前立腺がんに対する トリモダリティ治療

高リスク前立腺がんに対するトリモダリティ治療が有効であるという理論的背景としては、小線源療法と外照射を併用することにより、生物学的等価線量（BED）が非常に高くなり、悪性度の高いがんも殺しやすくなること。また、放射線治療全般に言えることですが、ホルモン療法との併用によって治療効果が増幅されるという報告があり、全身に存在しているかもしれない微小転移を抑制する効果も期待できると言われています。

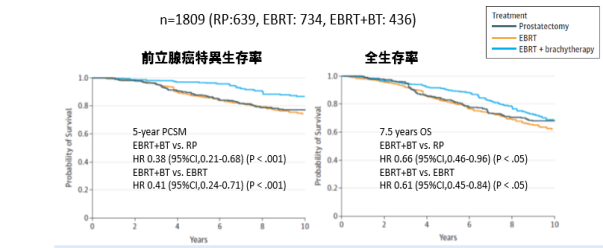
**前立腺癌にたいする各種放射線治療の効果の比較**




前立腺癌に対する各種放射線治療効果をBED（Biological Effective Dose：生物学的等価線量）を指標として比較した結果がありますが、それによると「小線源治療＋外照射」は最も高い効果が得られておりますが、これはα／β（アルファベータ）比を２とした場合の比較であり、本当にこういう数字が正しいのかいろいろな意見もあります。

**高リスク癌に対するたいするトリモダリティ治療**

Gleason Group 5（Gleason score 9,10）症例に対する
手術 vs.小線源治療+外照射+ホルモン療法 vs. 外照射+ホルモン療法の比較




**トリモダリティ治療は悪性度の高い前立腺癌に対して他の治療と比較して生存期間の延長が期待できる**

Kishan AU, et al, 2018[8]より引用改変

トリモダリティ治療は、他の治療法に比べて生存率に関してはあまり差がないという報告もありますが、この図のように、GS９または10（グリソングループ5）の症例では、手術（紺色）や外照射（黄色）に比べて、トリモダリティ（水色）のほうが、特異的生存率（左側）、全生存率（右側）共に高くなっており、悪性度の高いがんに対してはトリモダリティ治療は非常に有効ではないかという報告が出ていることを付け加えておきます。

## 小線源治療再発時の対応

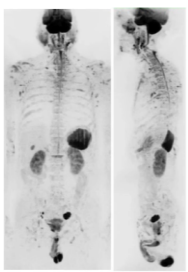
小線源治療を行っても再発する症例もあります。小線源治療も含めた放射線治療の再発の定義は、治療をしてPSAが最も下がった値から2上がるとしたフェニックスの定義があります。

PSAがこのように上がった時はどうするかというと、一応、画像診断によって遠隔転移の有無を確認し、転移がなければ、局所再発の有無を確認するわけですが、MRIでははっきりしないことが多く、前立腺生検をして確認することになります。こんな手順で、PSAが上がっている原因がどこにあるのかを調べるわけですが、問題は、通常行われているCTや骨シンチではなかなかがんを特定しにくいということです。

**小線源治療　PSA再発時(≧治療後PSA最低値+2ng/ml)の対応：診断**

**1. 画像診断による遠隔転移の有無の確認**
**（CT、骨シンチグラフィー、MRI、DWIBS）**
**2. 局所再発の有無の確認**
**（MRI，前立腺生検）**

**PSA再発時の問題点**
**1. CT、骨シンチグラフィーでは転移の検出力が弱い**
**欧米ではPSMA-PETが普及、日本では未認可**
**DWIBSの検出力が強いが施行できる施設が少ない**
**2. 局所再発の頻度は少なく前立腺生検で陽性に頻度は少ない。**
**ただ放射線の影響で病理学的にがん細胞残存の判断が難しい**



Whole Body MRI
(DWIBS MIP画像)

欧米では既にPSMA-PETが普及しており、転移の検出が容易にできるわけですが、日本では、PSMA-PETが使えなくて、その代わりに、CTや骨シンチよりも検出力が高いDWIBS（ドゥイブス：全身MRI画像）が使われるようになってきました。2020年の春から保険適用となっていますが、手間がかかるなどの理由により、まだ実施している施設は少ないようです。リンパ節転移と骨転移の両方が分かる優れもので、当病院でも最近撮りはじめました。

本当の局所再発というのはかなり少なくて、生検でも陽性の判断は難しいと言われています。放射線の影響を受けた場合、がん細胞の判定は、病理の先生にとっても非常に難しく、放射線治療の再発時の現在の課題となっています。

**小線源治療　PSA再発時の対応：　治療**

1. **前立腺生検で癌の局在が判断できた場合**
   1. **救済前立腺全摘術**
   2. **癌陽性部位へ再度の小線源治療**
   3. **他のデバイスによる再度の局所治療（凍結手術、HIFU?）**
   4. **ホルモン療法**
   5. **可能な限り無治療で経過観察（PSAの上昇速度がゆっくりの時）**
2. **転移巣が確認できた場合**
   1. **ホルモン療法**
   2. **転移巣に対する放射線治療**

ただPSAが上昇してくる場合には何かの治療が必要で、現実的には局所に転移巣が見つからなくても、ホルモン療法が行われているケースが多いと思います。PSAの上昇が遅いとか、病理の結果によっては、少々再発の定義を越えても何もしないで様子を見るという患者さんはよくいらっしゃいます。

昔は、放射線治療の後では手術ができないという話が多くありましたが、最近はロボット手術の発達で、ダヴィンチで切除することも始まっており、私も２例ほど実施しました。今後は、もっと増えていくものと考えています。

また、組織検査で、明らかにがんがどこかに再発したことが分かっている場合は、インプラントといってその場所に小線源治療を行う方法もあります。

その他、保険対象ではない凍結手術（慈恵医大の三木先生らが実施）もあります。

転移巣が確認できれば、やはり薬物療法ということになるわけですが、これもいろんな薬が出てきていますが、後ほどお話になる上村先生におまかせしたいと思います。

転移巣に対する放射線治療というのも近年始まっております。

**小線源治療の特徴　まとめ**

- **小線源治療は緻密な計算と精密な手技による精度の高い治療**
- **低侵襲であり高齢者にも実施可能**
- **短期間で治療可能なため仕事で多忙な方などに適している。**
- **低リスク～高リスクまですべてのリスクで単独もしくは他治療との併用で良好な治療成績。特に高リスクに対するトリモダリティ治療では他の治療と比較して高い治療成績が報告されている。**
- **臓器が温存されるため手術で見られる尿失禁のリスクがない。また特に単独治療では射精も含めた性機能の温存が可能である。**

以上をまとめるとこのようになります。
私の話が、少しでも治療法に悩んでいる人の一助になれば幸いです。

Q：高線量率小線源療法（HDR）についても、簡単に触れていただけませんでしょうか。

多くの事例を経験しているわけではありませんが、一度に高線量をあてるHDRも効果の高い治療法だと思っています。

精嚢まで浸潤しているような場合には、低線量率LDRでも連結シードを用いれば可能ではありますが、HDRであればダイレクトに放射線をあてることもできるので、リスクの高い症例に対しては、十分選択肢に入れて良い治療法ではないでしょうか。ただ、会陰に針を刺したまま、1～２日同じ姿勢で寝ていなければならないのが、患者さんには辛いようですが、近年は治療を１回で済ませる施設もでてきているので、今後この有効性と安全性が立証できれば、さらに普及する可能性があると思っています。

（要約：大鳥　巌）