



## 小線源療法の現状と今後の展望について

福森知治先生 徳島市民病院 副院長、泌尿器科 総括部長

### 小線源療法とは

小線源療法は、限局性前立腺がんに対して、手術と同等の有用性があります。また、前立腺被膜外に浸潤している局所進行がんに対しては、手術で治癒を狙うのはかなり難しいのですが、小線源療法は他治療との併用でそのあたりも得意としており、これが手術と違うところです。

低～中リスクの限局性がんに対しては、小線源療法単独でも対応が可能ですが、高リスク群や被膜外に浸潤している局所進行がんに対しては、外照射やホルモン療法の併用で、優れた成績が出ています。

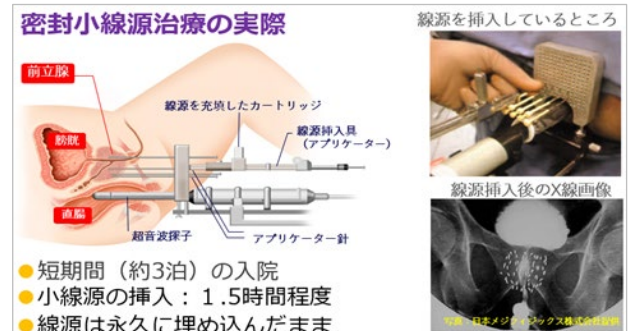
小線源療法は泌尿器科医と放射線治療医が協力して行いますが、その方式は2種類あります。ヨウ素125という低線量の放射性物質が入っているチタン製のカプセルを前立腺に綺麗に埋め込むLDR（低線量率小線源療法）と、前立腺に針を刺し、その中に高線量の線源を一時的に挿入し、それを移動させながらコンピュータ制御で照射を行うHDR（高線量率小線源療法）です。今日はこのうち前者のLDRについて詳しくお話したいと思います。

### LDR（低線量率小線源療法）の概要

LDRはアメリカで1983年頃から始まり、日本で認可されたのが2003年なので、約20年の治療実績があります。放射線の線源を挿入しますが、放射線が出続けるわけではありません。ヨウ素125の半減期は59.4日なので、2ヶ月たてば半分、もう2ヶ月たてばさらに半分になっていくので、4ヶ月で4分の1、半年で8分の1と、放射線量はどんどん下がっていき、1年でほとんど放射線は出ない状態になります。

LDRは、仰向けに寝て両下肢を広げる砕石位の手術体位で、肛門から超音波装置（プローブ）を入れ、画像をみながらアプリケータを用いて針（細い中空管）を刺し、その針を通してヨウ素125線源が入ったカプ

セルを綺麗に埋め込んでいく方法で、1時間半から2時間もあれば治療が終わります。



### LDRの利点

#### 1) がんの制御率が非常に良い

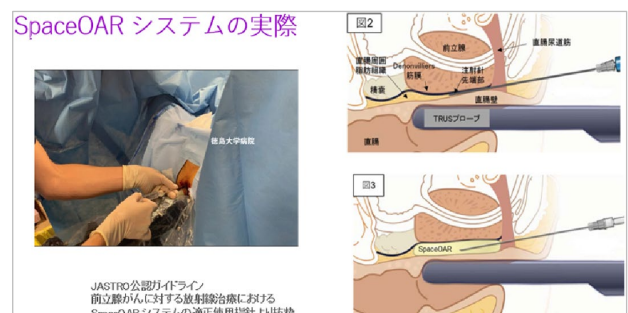
前立腺の被膜外に浸潤している局所進行がんに対しても、しっかり放射線を当てることのできるのが最大のメリットです。手術では、前立腺の被膜を前立腺と一緒に摘出することはできませんが、被膜の外5mmの組織に切り込んで摘出することはなかなかできません。

#### 2) 低侵襲で入院期間が短い

大体3泊4日ぐらいの入院期間で、身体のダメージも少ないので、すぐに通常の生活に戻れます。

#### 3) 直腸障害の懸念が解消

以前は、放射線性直腸炎を起こす方が数%いて、放射線治療による直腸障害が問題視されていましたが、前立腺と直腸の間にハイドロゲルスプレーサー(SpaceOAR®)を注入することによって約1cmの間隔を確保できるようになり、直腸障害の懸念はなくなりました。このスプレーサーは自然吸収されて無くなります。



ハイドロゲルスパーサーの導入は、放射線から直腸を守るための最大のブレイクスルーと言えるでしょう。

#### 4) 性功能低下、尿漏れが少ない

手術で勃起に関係する神経と一緒に摘出してしまうと機能が大幅に低下しますが、小線源療法ではそれがありません。また、手術後によく見られる尿失禁や尿漏れもほとんどありません。

### LDRの欠点

#### 1) リンパ節転移の評価、治療ができない

手術ではリンパ節郭清ができますが、LDRではそれができず、ホルモン療法や外照射を併用してその欠点を補っています。

#### 2) 排尿障害がやすい

治療後1~3ヶ月は前立腺がむくんでしまうので、排尿スコアが悪くなります。しかし、約1年後にはかなり落ち着いてきてほとんど元の状態に戻ります。

#### 3) 2次がんの恐れ?

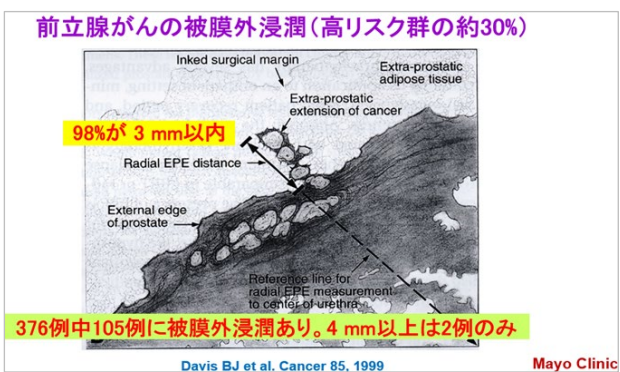
エビデンス評価は微妙ですが、放射線を当てることによってその周囲の臓器、特に膀胱にがんができやすいという報告が散見されています。

### 高リスク前立腺がんに対する有用性

高リスク群とは、PSA20以上、臨床病期T2c以上（前立腺の両葉に広がるがん）、グリソンスコア8以上、このいずれかに該当するものです。

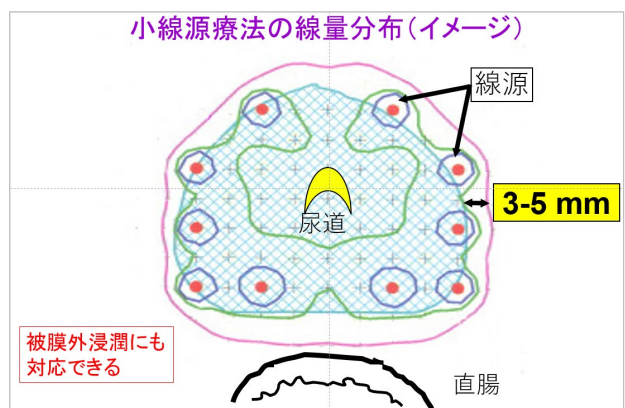
高リスク前立腺がんでは、顕微鏡で見ると約4人に1人の割合で被膜外浸潤があります。

グリソンスコアの高い場合は、前立腺に近い精嚢基部に概ね8人の1人の割合で浸潤があり、リンパ節転移も20人に1人の割合で見つかります。



メイヨークリニック(米国)の論文によると、顕微鏡下で、前立腺境界を超える浸潤がんは、98%が3mm以内に留まっており、1cm以上も外に浸潤しているような症例はほぼありません。

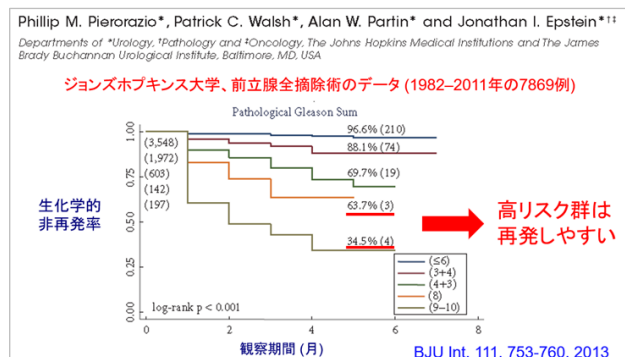
したがって、浸潤の可能性のある3~5mmの組織にしっかり放射線を当てると、がんを治すことができるわけで、これが、高リスク群に対するLDRの治療成績が非常に良い理由の一つです。



小線源療法はLDR、HDRに関わらず、前立腺の周囲3~5mmの組織に浸潤したがんを死滅させるように放射線を当てることが可能となります。

### リスク分類別の治療成績

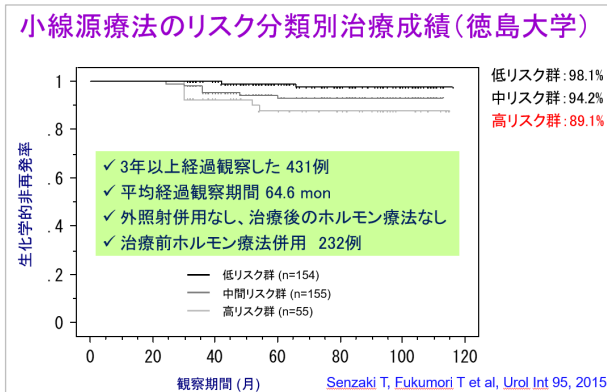
#### 1) 手術の治療成績



この図は、ジョンズ・ホプキンス大学の全摘術の治療成績です。少し古いですが7800例という大規模な調査データとなっています。

グリソンスコア毎に色分けがされていますが、被膜外に浸潤している可能性の高い、グリソンスコア(GS) 8以上の高リスクがんの治療成績を見てみると、再発しているのは、GS 8では36% (3人に1人)、GS 9~10では65% (3人に2人) になります。

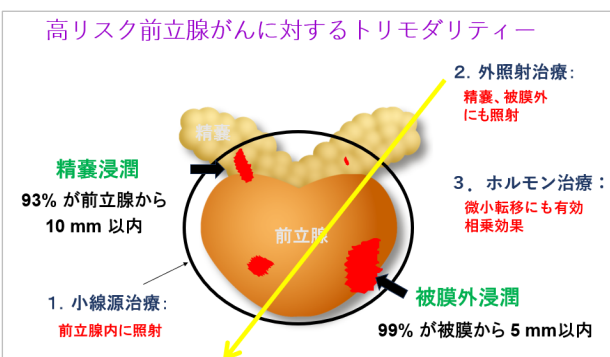
## 2) 小線源療法の治療成績



徳島大学の小線源療法(LDR)の成績は、高リスク群では非再発率は89.1%、つまり再発率は約10%です。ホルモン療法を6ヶ月併用している治療成績ですが、小線源療法のハイボリューム施設等では、前立腺に放射線を過不足なく当てているので、概ねこのような治療成績がでています。10年以上の長期のデータでも、高リスク群の再発率は約13%程度、全生存率は82%程度となっています。

## トリモダリティ

トリ・モダリティとは三つ(トリ)の治療を併用した治療法という意味で、小線源療法、外照射、ホルモン療法をひとまとめに行なう治療法のことです。



ホルモン療法は、一般的に、LDRの約3ヶ月前から始めて、外照射中も行い、場合によっては外照射の後も少しの期間行うことがあります。

高リスク群では、被膜外の組織や精嚢に浸潤している可能性があります。小線源療法でしっかり前立腺に放射線を当て、外照射でも前立腺はもちろんのこと、被膜外の組織や精嚢にもしっかり当てることが重要です。

## ホルモン療法の併用期間

ホルモン療法は放射線治療との相加・相乗効果により、微小転移にも一定の効果があると言われています。

放射線治療にホルモン療法を併用した時の効果を探るため、次のような試験が行われました。

①外照射(線量大)、②外照射(線量小)、③外照射(線量小)+ホルモン療法の3群で、死滅しているがん細胞の量を比較したところ、一番多かったのは③ホルモン療法併用グループでした。放射線量を上げるだけではがん細胞は十分死滅しないけれども、放射線量を上げなくともホルモン療法を併用すれば、治療成績が上がったという結果です。

## 高リスク前立腺がんのトリモダリティの治療成績

平均観察期間 5年 (徳島大学)	観察期間中央値 9.2年 (TRIP試験)
全生存率(OS): 97.0%	87.2% (短期) vs 85.9% (長期) (9年)
癌特異生存率(CSS): 100%	
生化学的再発率(BRFS): 98.5%	89.6% (短期) vs 90.5% (長期) (9年)

福森ら 日本がん治療学会発表, 2021      Yoroza A, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2023

上表の左側は徳島大学の高リスクがんに対するトリモダリティ5年間の観察データですが、再発症例はわずか2%、ほとんどないと言っても良いでしょう。

上表の右側は日本国内で行われた小線源療法のTRIP試験です。高リスク群332例、治療後9年間の大規模試験データで、最近発表されたものですが、非再発率は、短期(6ヶ月)ホルモン療法と長期(30ヶ月)ホルモン療法のいずれも約90%で有意差がなく、10%程度しか再発していないことになります。

ホルモン療法の併用期間はどのぐらいが妥当かということですが、高リスク群に対する外部照射のように2年間もホルモン療法をする必要はありません。照射線量(生物学的等価線量)の大きいトリモダリティでは、6ヵ月程度で十分と言えるのではないのでしょうか。

小線源は高リスク群には使えないという説明を受けることがあるかも知れませんが、それは遠い昔の話であり、高リスク群の治療にこそ小線源の利点があると言っても良いでしょう。

(要約: 水太郎)