



前立腺がん、知ってほしい放射線治療の今

青木昌彦 先生 弘前大学 放射線腫瘍学講座 教授

今日は前立腺がんの放射線治療について、外部照射、密封小線源治療、オリゴ転移の放射線治療、主にこの3つに絞ってお話をしたいと思います。

外部照射の概要

外部照射とは高エネルギーの放射線を体外からがん病巣に向けて照射する方法で、このように様々な装置があります。

外部照射の概要

- 外部照射とは、放射線治療の一種で、体の外から高エネルギーの放射線をがん病巣に向けて照射する方法
 - 高エネルギーの放射線：X線、ガンマ線、陽子線、重粒子線（炭素イオン）
 - 治療の頻度：通常、週5回（月～金）
 - 治療期間：1～8週間
 - 画像誘導放射線治療の併用：X線、赤外線、MRIを用いて照準を定める
- 高精度放射線装置のラインナップ

Hiroaki University Graduate School of Medicine, Department of Radiation Oncology

放射線治療の流れとしては、治療方法（治療装置）について患者さんの理解を得てから、CTを取り治療計画（線量分布）を作成します。技師さんが線量分布の検証を行い、位置合わせを行ってから照射開始という流れになります。

照射線量：線量増加の歩み

前立腺がんを治すのに適切な照射線量を知るため、次のような試験が行われ、線量が増加するほどがんが消えやすいということが判明しました。

前立腺癌を治すための線量は？

- 外部照射の線量増加試験
 - MSKCC：1988-1998
 - 前立腺癌、T1c-T3, n=103
 - 総線量：64.8-81 Gy
 - 術式：3次元原体照射
 - 線量と生検結果を比較
- 線量増加で腫瘍制御率が改善

All patients
TCD₅₀=70.5 Gy
T₅₀=2.9
Model fit
Data (103 pat)

Levegrun S, et al. *Radiother Oncol* 2002;63:11-26.

Hiroaki University Graduate School of Medicine, Department of Radiation Oncology

その後、各国でも同様の試験が行われ、いずれの結果も直腸出血などの有害事象はやや増えるものの、線量を増やすほど生化学的再発率が改善する（ただし生存率は優位差なし）ということが示されました。

しかし、前立腺は直腸のガスや便・尿の量によって移動するので、放射線を広めに当てる必要があります。そうすると直腸、膀胱にも放射線があたるため、線量は一定以上増やすのは難しく、古い照射法（対向4門照射）では、70Gy（35回）ぐらいが限界でした。

1990年、ビームの形を3次的に制御する**3次元原体照射**が登場し、線量も増やせるようになりましたが、直腸線量がやや多めなことが懸念され、複雑な形状への対応は不十分でした。

2008年保険適用となった**IMRT（強度変調放射線治療）**は、コンピューターの最適化プログラム（逆方向計算）を用いて最適な線量分布を実現するもので、直腸線量を抑えながら、病巣に十分な線量を与えることができ、複雑な形状にも対応が可能となりました。ただ、1回の治療時間が長い（20～30分）のが欠点でした。

2010年代には、**VMAT（強度変調回転照射法）**が開発され、治療時間がこれまでの約1/10（2～3分）に短縮されました。

強度変調回転照射

Volumetric-modulated arc therapy (VMAT)

2010年代～

従来型IMRT（固定7方向）

■ 照射時間：1回20～30分

VMAT（回転）

■ 照射時間：1回2～3分

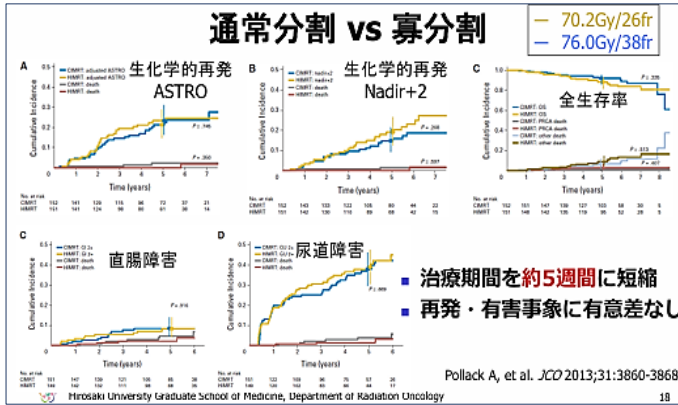
■ **回転型IMRTにより照射時間が1/10に短縮**

Hiroaki University Graduate School of Medicine, Department of Radiation Oncology

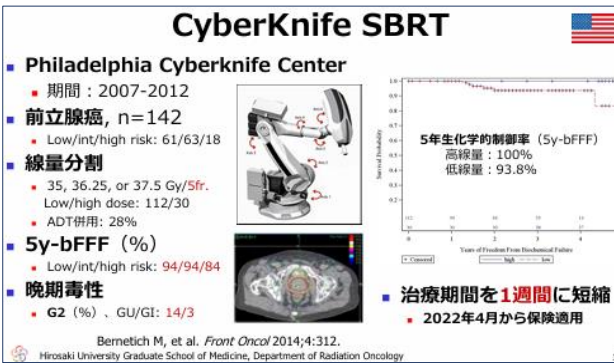
照射回数：寡分割照射

8週間ほどかかっていた治療期間を、もっと短くできないかということで、限局がん（低・中・高リスク）を

対象に、通常分割（38回）と中程度寡分割（26回）の比較試験が行われ、その結果、治療期間を5週間に短縮しても、有害事象（全生存率、直腸障害、尿道障害）には差がなく、治療効果もなら問題がないということが分かったわけです。



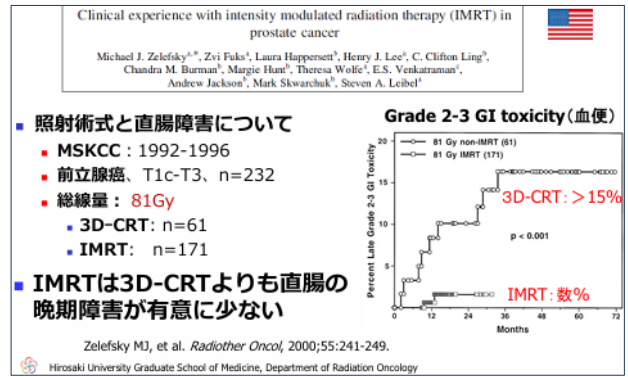
治療期間はもっと短くならないかと言われれば、実は可能です。サイバーナイフという装置を用いると、5回の照射（超寡分割照射）で、尿路系の晩期毒性がやや強いものの、生化学的再発率は非常に良好であり、これも2022年から保険適用になっています。



外部照射の有害事象

外部照射の有害事象には、治療中から発症し一過性の急性期反応（直腸炎、尿道炎、膀胱炎）と、治療後半年から数年経って発症する晩期反応（直腸潰瘍、血便、頻尿、血尿など）があります。臨床的に問題となる晩期反応の頻度は5%程度です。

IMRTと3次元原体照射で（線量はいずれも81Gy）直腸の有害事象を比較した試験によると、IMRTのほうが圧倒的に優勢で、血便の発生確率はわずか数パーセントでした。



2017年、直腸の放射線障害を無くすことを目標に、前立腺と直腸の隙間にジェルを注入する「ハイドロゲルSpacer」が認可され、挿入が比較的簡単なこともあり、その後普及が進んできました。

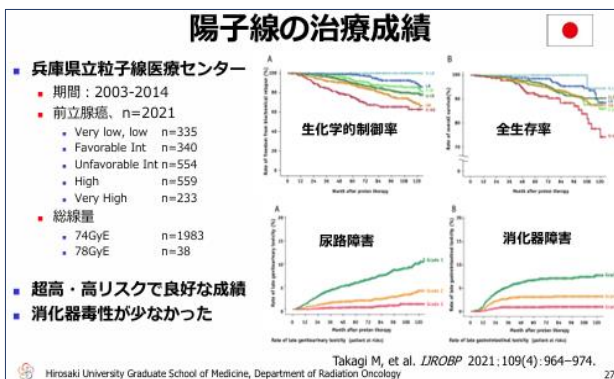


粒子線治療

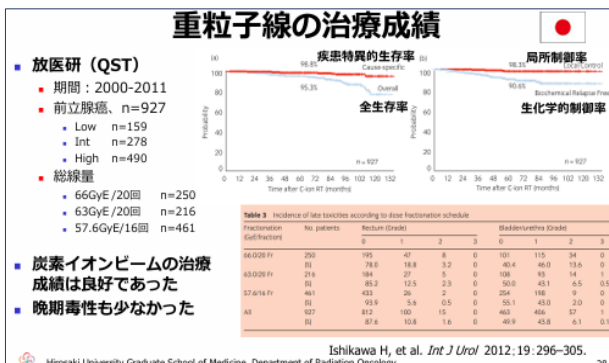
粒子線治療には、陽子線と重粒子線（炭素イオン）があり、2020年から前立腺がんに対して保険適用となりました。X線は体の中を突き進んでしまうのですが、粒子線はブラッグピークを作るという特徴があり、あてたくない正常臓器の手前でビームを止めることができます。現在、国内には陽子線の治療施設が19、重粒子線が9施設あり、人口当たりの粒子線治療施設数は、日本が圧倒的に多くなっています。

線量分布を、通常のIMRTと陽子線で比較してみると、直腸尿路障害では有意な違いはないのですが、IMRTはほぼ全周に低線量領域ができているのに対し、粒子線の低線量領域は、IMRTよりも狭いことが報告されております。

陽子線の治療成績ですが、兵庫県立粒子線医療センターでは、2000名を超える患者さん（超低リスク～高リスク）が対象ですが、かなりいい治療成績で、尿路障害、特に消化器障害が少なかったという報告がなされています。



重粒子線でも、放医研（現在のQST病院）の報告によると、900例（約半数が高リスク）を超える治療例があり、分割回数も当初20回でしたが、途中から16回となっており（現在は12回）、有害事象は尿路系、直腸系とも非常に少ないということでした。



粒子線の弱点は、照射方向のコントロールがしにくいということで、人工骨頭置換術で骨頭に金属が入っているような場合には、左右方向からのビームを避けて照射ができるVMATのほうが有利となります。

診療ガイドラインによると、限局がん、局所進行がんに対する粒子線治療は良好という臨床報告があるが、既存の治療に対して明確な優位性を示すためには、さらなる臨床試験が必要であると記載されています。

小線源治療

小線源治療はLDR（低線量率）とHDR（高線量率）に大別されますが、今回は時間の都合もありLDRに絞ってお話します。

LDRというのは、ヨウ素（I-125）が封入された小さなシードを、60~80個程度、前立腺に永久的に埋め込む治療法で、密封小線源療法とかシード治療とも呼ばれています。短期間で高い線量を照射できるので治療効果が高く、高リスクの前立腺がんには、外部照

射、ホルモン療法を組み合わせる3者併用療法（トリモダリティ）として行われています。

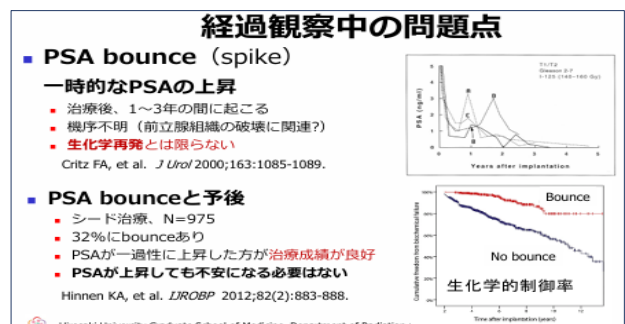
小線源治療は、日本では2003年に始まり、超音波を使って正確に前立腺の形に添ってシードを埋め込むことが可能になっています。ヨウ素125の半減期は約2ヶ月で、エネルギーが弱く、射程距離も短いので（2~5mm）、外部に漏れる線量は小さく、直腸障害が少ないのが特徴です。性機能・勃起神経についても概ね良好に維持されます。

シード治療を行う際には、あらかじめ前立腺の体積に応じ、適切な個数のシードを発注します。当日は腰椎麻酔（または全身麻酔）で術直前計画をやって針を挿入します。終わった後は1ヶ月後に、CT撮影と線量計算を行います。シード治療は他の治療法と比べて総線量が非常に高く、がんが好発する辺縁部には320 Gyが照射され、なおかつ直腸の線量が抑えられます。

欠点としては、嚴重な線源管理が必要で、もし1年以内に死亡した場合には、前立腺からシードを摘出する必要があります。適応にも制限があり、生命予後が5年未満、前立腺肥大、出血リスク、遠隔転移、あるいはTURP等で前立腺内を削っている場合などです。

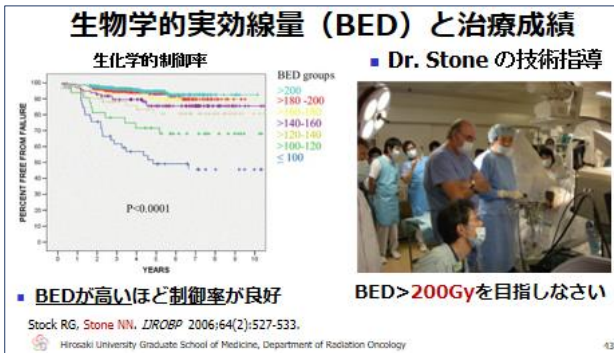
配偶者や家族にも0.1~0.07ミリシーベルトぐらいが1年間で照射されますが、これは東京-ニューヨーク間を飛行機で移動した場合の被曝量とほぼ同じで、さほど気にするほどでもないのですが、術後2ヶ月間は妊婦や幼児にはなるべく近づかない、術後半年間は幼児を膝上に座らせないなどの注意は必要となります。

経過観察中の問題点として、一時的にPSAが上がるPSAバウンスという現象があります。



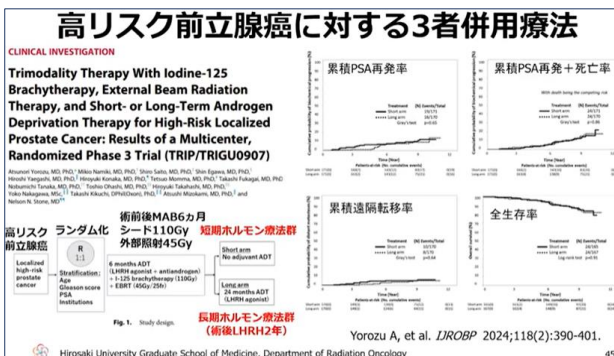
何度も上がる人もいますが、生化学的再発とは限りません。PSAバウンスのあった人の予後を調べた報告によると、その後の経過は、むしろなかった人

より良好だという報告があります。



Stone先生（米国）によると、生物学的実効線量（BED）を上げるほど治療成績が良くなると言われています。IMRTだとおおよそ160Gyが限界ですが、小線源療法に外部照射（45Gy）を加えるとBEDは200Gyに届きます。これにホルモンを追加すればトリモダリティとなるわけです。

高リスクの前立腺がんに対するトリモダリティのホルモン療法について、長期（2年）のホルモン療法と短期のホルモン療法を比較する臨床試験が行われ、その結果が最近発表されました。



その結果、PSA再発率、累積再発+死亡率、遠隔転移率、全生存率とも全く差がなかったのです。つまり、BED200を超えるような高線量を投与すれば、高リスクの前立腺がんであっても、長期のホルモン療法は必要ない可能性が示唆されたわけです。

小線源治療の実施施設は全国で120施設ほどありましたが、現在はその7割ぐらいとなっています。

オリゴ転移に対する放射線治療

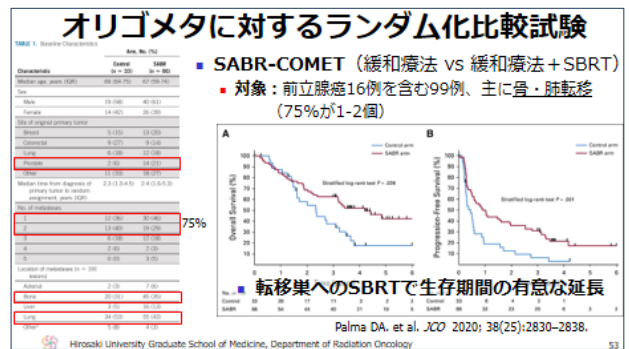
オリゴ転移とは、少数(5個以内)の転移に限られている状態で、原発巣と転移が同時に存在する（診断時に転移があった）同時性オリゴ転移と、原発巣の治療

後に転移が出てくる異時性オリゴ転移とに分けることができます。

オリゴ転移の治療に良く用いられるのは、体幹部定位放射線治療（SABR or SBRT）で、2023年から保険適用となりました。

骨転移巣に対する放射線治療は疼痛緩和でよく用いられていましたが、高精度治療の一つである定位照射では局所制御を狙います。脊髄など隣接臓器の線量を減らすことが可能で、副作用が少なく、治療期間も短くて済みます。局所制御率については70から90%と非常に良好な治療成績が発表されています。

オリゴ転移に対して、緩和照射のだけの場合と、転移巣へも照射を行った場合の比較試験の結果を示します。転移巣に照射を加えたほうが、緩和照射だけより生存期間が優位に延長されています。



PSMAリガンド療法

これは近い将来承認が期待されている治療法です。前立腺がんの細胞膜に存在するPSMAと言うタンパク質を標的とするリガンドに放射性同位元素をくっつけて投与すれば、前立腺がん細胞に直接放射線をあてて破壊することができるというものです。放射線同位元素は診断用のガリウムを用いれば、PSMA-PET検査となり、かなり小さい転移巣でも発見が可能となります。治療用としては、β線を放出するルテチウムやα線を放出するアスタチンを用いた臨床試験が現在行われているところでは。

*

さまざまなお話をしましたが、ご自身に合った治療を主治医の先生と共に考えて、適切な治療選択を行っていただければ幸いです。

（要約：玉川吾郎）