

—早期前立腺癌に対する密封小線源療法について—

説明文書

日本医科大学付属病院

泌尿器科 ・ 放射線科

〒113-8603

東京都文京区千駄木 1-1-5

電話 03-3822-2131

前立腺癌の最近の動向

前立腺癌は、欧米の男性癌において、罹患率、死亡率ともに非常に高く、重要な医療問題となっています。本邦においても近年、高齢化社会、食生活の欧米化に伴う前立腺癌発生率の増加により、罹患者数、死亡者数ともに増加の一途をたどっており、医療関係者のみならず、一般の人々においても関心の高い疾患の1つになっています。今後も進む超高齢化社会の中、壮年期以降の男性の癌の代表ともいえる前立腺癌は、さらに重要度を増していくものと思われます。

前立腺癌は30歳代から発生するとされ、その後、ゆっくりと成長を続け、50歳代くらいから臨床的に問題となる癌として認識されるようになり、60から70歳代に診断のピークを迎えます。診断が早期であれば、手術、放射線療法などの根治術により完治可能ですが、進行してしまうとホルモン療法という治療法はあるものの、完治は不可能で、ホルモン非依存癌への進展により、前立腺癌に特徴的な骨転移による癌性疼痛に苦しみながら終末期を迎えることとなります。

最近では、PSA 検診の普及、生検法の進歩により、前立腺癌患者数の増加とともに(図1)、PSA が低値の段階で発見される症例の増加が目立ちます(図2)。即ち、前立腺癌全体に占める早期癌(限局癌)の割合が増加しているということです(図2, 3)。一方、平均寿命は年々延び続けており、前立腺癌治療に占める根治術の割合は増加していくことが予想されます。実際、当科における根治的前立腺全摘除術の症例数は年々増加しております(図4)。

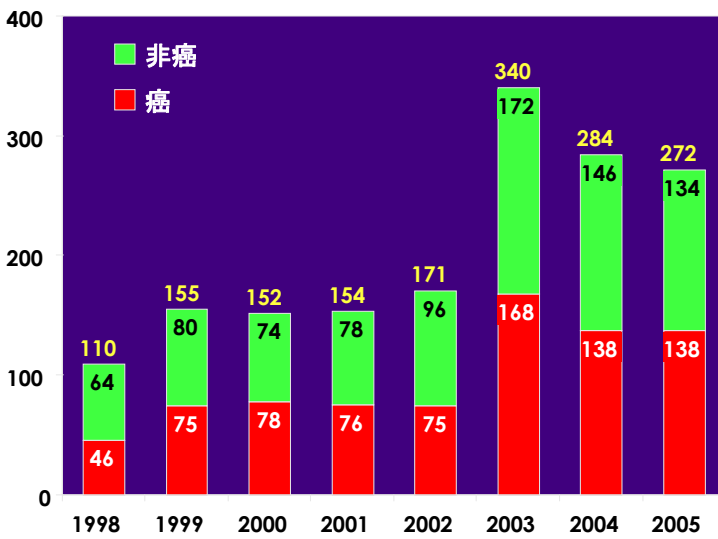


図1. 当科における前立腺生検数、癌症例数の年次推移

前立腺生検数及び検出された癌症例数の年次推移を示す。2003年に両者ともに飛躍的に増加している。生検数が増加したのは、天皇陛下が前立腺癌の手術を受けられた影響で、前立腺癌に対する認識が一挙に高まり、PSA 測定を受ける患者数が顕著に増加したためと思われる。一方、生検対象のPSA 値が低くなったにも拘わらず、癌陽性率が約50%と変わらないのは、当科における高い生検技術によるものと考えられる。

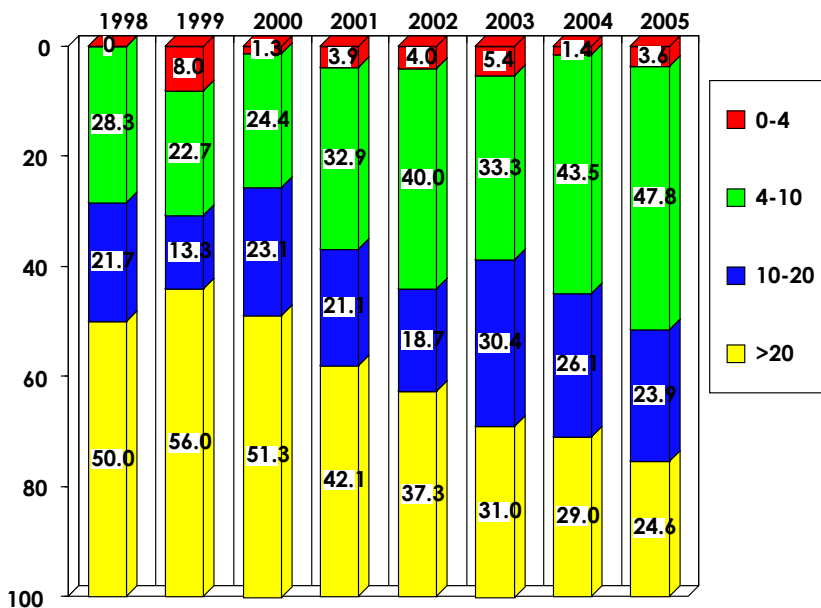


図2. 当科における前立腺癌症例のPSA 別割合の年次推移

前立腺生検で検出された癌症例のうち、年々、限局癌が多いPSA が10以下の症例が増加し2005年では、全体の50%を占めるに至っている。逆に、進行癌の多い、PSA が20を超える症例の占める割合は、年々低下している。

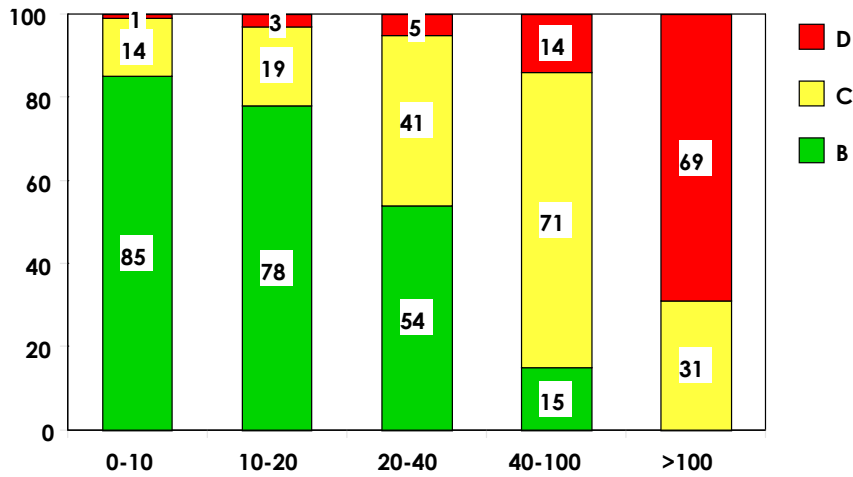


図3. PSA と臨床病期との関係

PSA が 10 以下の場合、限局癌である病期Bが 85%を占めるが、PSA の上昇に伴い病期は進行し、40-100 では局所進行癌である病期Cが、100 を越えると転移癌である病期Dが約 70%を占めるようになる。

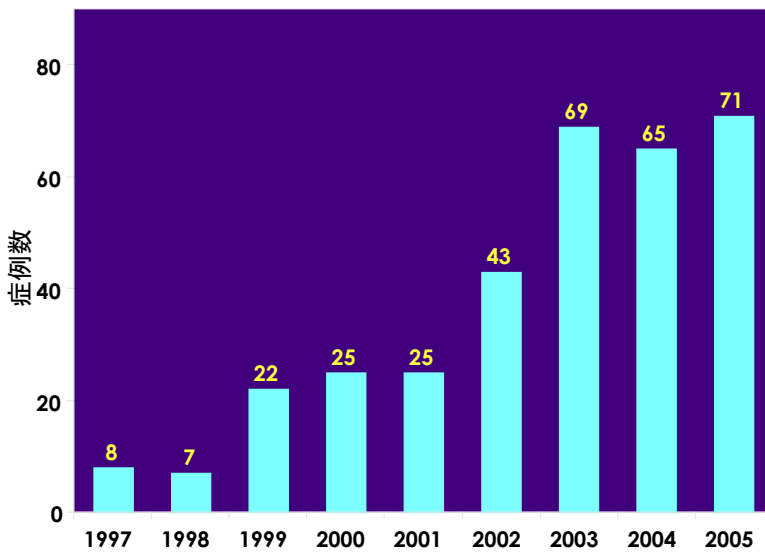


図4. 当科における前立腺全摘除術症例数の年次推移

生検症例数の増加及び PSA 値の低い前立腺癌症例の増加に伴い、根治的前立腺全摘除術症例が年々増加している。2003年度は、全国15位。2004年度は、全国20位であった(週刊朝日調べ)。

根治術においては、手術療法、外照射療法が一般的に行われてきましたが、最近、放射線療法の1つである密封小線源療法が脚光を浴びています。この治療法の最大のメリットは、根治術の中で、治療期間が最も短く、治療成績も手術療法と遜色なく、さらに低侵襲な方法である点です。そのため、2003年7月から本邦でもI-125による密封小線源療法が施行可能となって以降、根治術において、患者様の希望も手術療法からこの治療にシフトし、密封小線源療法の施行件数が加速度的に増加しています。

当院における密封小線源療法について、次項から説明いたします。

密封小線源療法(Brachytherapy)

密封小線源療法とは

「Brachy」とは、近接したという意味を持つギリシャ語で、その由来から、治療対象となる臓器の近傍あるいは内部へ放射線源を挿入する方法を「Brachytherapy」と呼ばれるようになりました。前立腺癌に対する密封小線源療法では、ヨウ素(I-125)を密封したカプセル状の線源(シード線源)を前立腺の中に刺入し(図5)、前立腺内に局限した高線量の放射線を内照射する方法が一般的です。米国において最も早くこの方法が試みられていましたが、初期の成績は思わしいものではありませんでした。しかし、経直腸の超音波断層装置が開発され、超音波画像を見ながら前立腺内の正確な位置に線源を刺入できるようになってからは、治療成績が向上し、1990年頃からはさかんに行われるようになりました。その後、米国において、密封小線源療法をうける前立腺患者は増加の一途をたどり、現在では、早期前立腺癌の治療において、手術とほぼ同数の症例に対し行われるようになってきました。一方、本邦においては、法律の規制のために、長い間行うことができませんでした。2003年7月、法的基盤が整い、I-125 シード線源による永久挿入密封小線源療法が認可され、その年の9月から治療が開始されました。



図5. ヨウ素 125 シード線源

① 純チタン性カプセル、② I-125 を化学的に結合させた銀製短線
半減期: 約 60 日
平均エネルギー: 28 keV
治療法: 永久挿入
線源強度 11.0, 13.1, 15.3 MBq/個
光子エネルギーが低いため 2-5mm 外方までしか届かない。

治療の特徴

早期前立腺癌に対する根治療法の1つで、他には、同じ放射線療法の1つである外照射療法、手術療法などがあります。手術療法に比べると、低侵襲(体への負担が少ない)であり、外照射療法と比べると、周囲臓器への放射線障害の影響が少ないという特徴があります。また、治療日数も、手術では、2-3週間の入院が必要で、外照射では、6-7週間の外来通院が必要ですが、密封小線源療法では、原則的に1泊入院で治療可能です(当科においては、安全性の配慮から4泊5日で行っています)。

治療成績は、術後10年において、手術療法、外照射療法と全く同等です。前立腺癌治療の課題に、いかに性功能(勃起機能)、尿禁制を維持し、生活の質(QOL)を低下させないようにするかということがあります。手術療法では、勃起神経温存手術を行ったとしても、勃起機能は約半数で失われますが、放射線治療は前立腺癌治療の中で、最も性功能が維持されやすく、特に、密封小線源療法でその率が高く、5年後に性功能が維持されている率は7-8割と報告されています。また、勃起機能が失われたケースでも、バイアグラ等に対し、ほとんどで反応が見られるとされています。尿失禁に関しては、手術療法での大きな問題ですが、密封小線源療法では、治療直後に起こることはまずなく、長期の間に生じることはありますが、その率は低いとされています。

治療の欠点

外照射療法と比較すると放射線障害は生じにくいのですが、尿道、直腸、膀胱への影響がないわけではありません。合併症の項で述べますが、放射線性の尿道炎、直腸炎は、程度の差はあれ、必ず生じるものとお考え下さい。症状としては、排尿時痛、排便痛、下血などです。ほとんどの場合一過性ですが、ひどい場合は、尿道狭窄、直腸潰瘍が発生する場合も希にあります。

どの根治療法を選んだとしても、必ず治癒すると言うことではなく、治療後、再発する可能性があります。手術療法後に再発した場合には、局所への放射線療法、ホルモン療法という2つの選択肢がありますが、放射線療法後に再発した場合には、さらに放射線療法を追加することは、放射線障害という観点からできず、ホルモン療法を行うという選択肢しかありません。

治療後の特殊性

後で詳しく述べますが、密封小線源療法治療後、小線源からの放射線は、ほとんど前立腺で吸収され、体外に放出されるのは微量ですが、一定期間は、周囲に配慮が必要になります。また、術後1年以内に何らかの原因で死亡された場合には、法律上、病理解剖により小線源の入った前立腺を摘出する必要があります。

治療の適応

密封小線源療法は、すべての前立腺癌に有効なわけではありません。以下に、密封小線源療法の治療が適する条件をお示します。

1. 臨床病期

刺入した線源により、前立腺内部には十分な量の照射が行われますが、前立腺周囲の組織への照射量が少ないため、癌が前立腺内に限局していることが必要となります。図6に、前立腺癌の臨床病期(癌の拡がりの程度)を示しますが、臨床病期B(特に、B0とB1)が密封小線源療法の適応となります。

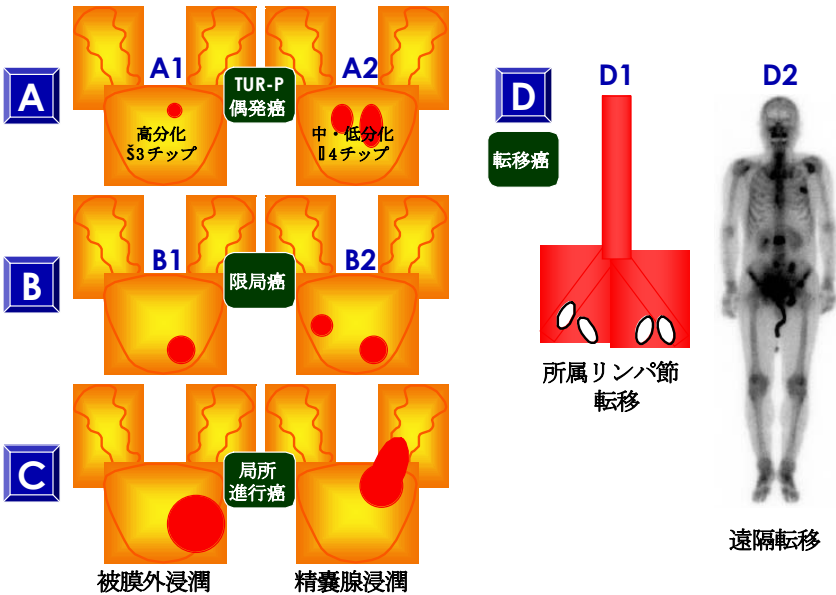


図6. 前立腺癌の臨床病期

前立腺癌の臨床病期を示す。病期 A は、臨床的に癌を疑わずに、前立腺肥大症に対して行った経尿道的前立腺切除術(TUR-P)にて偶然に癌が検出された場合で、偶発癌とも呼ばれる。病期 B は、前立腺内に癌が限局している場合で、限局癌と呼ばれる。図で示した他に、直腸診や画像上癌が疑われず、PSA 高値を示したため生検を行い、癌が検出された場合を病期 B0 と呼びます。病期 C は、癌が被膜外へ進展していたり、精嚢腺へ浸潤している場合で、局所進行癌と呼ばれます。病期 D は、転移癌であり、好発転移部位は、リンパ節や骨です。

2. 癌の悪性度(グリーンスコア)

癌の悪性度が高い場合には、臨床的に癌が限局していると考えられても、実際には、手術してみると、前立腺周囲に進展している可能性が高いため、このような場合も治療の適応とはなりません。図7に、前立腺癌の悪性度の指標であるグリーンスコアを示しましたが、グリーンスコア 6 以下が最も良い適応となります。グリーンスコア 7 のケースの一部も適応となります。詳しくは、担当医にお聞き下さい。

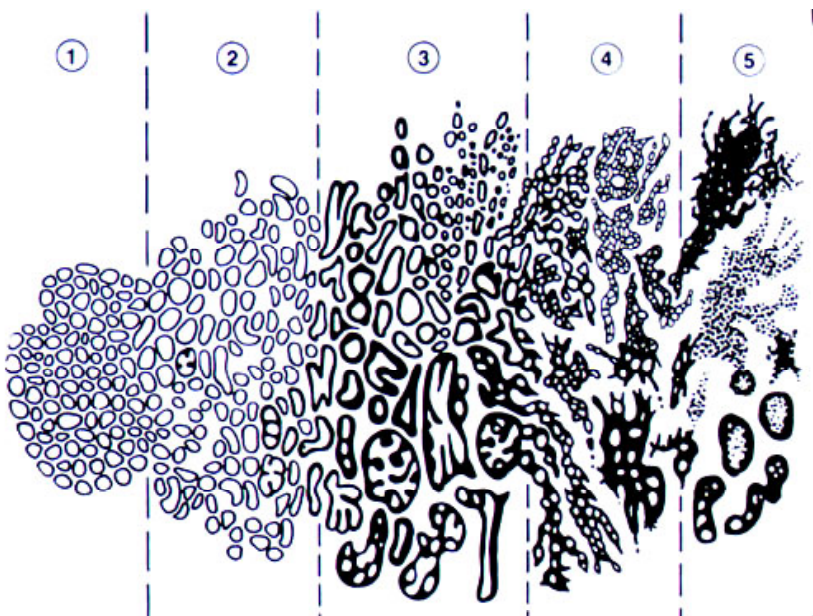


図7. グリーソンパターン

前立腺癌の組織構築と浸潤様式を左図のごとく、1 ~ 5のパターンに分類したものをグリーソンパターンと呼びます。数字が低いものほど高分化型で、進行がゆっくりしています。数字が大きいほど低分化型で、悪性度が高く、進行が早い。

グリーンスコアとは、1番多くの面積を占めるパターンと2番目のパターンを和したもので、2 ~ 10点からなります。

グリーンスコア	癌の分化度
2 ~ 4	高分化
5 ~ 7	中分化
8 ~ 10	低分化

3. PSA 値

血清 PSA 値が高いほど、手術後再発率が高くなることが知られています。図8に、当科で行った前立腺全摘除術後の PSA 非再発生存率曲線を示します。前立腺全摘除術後、PSA の値は、一般的に、0.01 未満に低下しますが、癌が再発すると、徐々に PSA が上昇してきます。当科では 0.2 を越えた段階で、PSA 再発(生化学的再発)とし、救済療法を行うことにしています。図に示したように、同じ手術を行っても、PSA が高いほど再発率が高いことがわかります。

密封小線源療法単独で治療を行う場合、PSA が 10 以下であることが適当と考えられます。

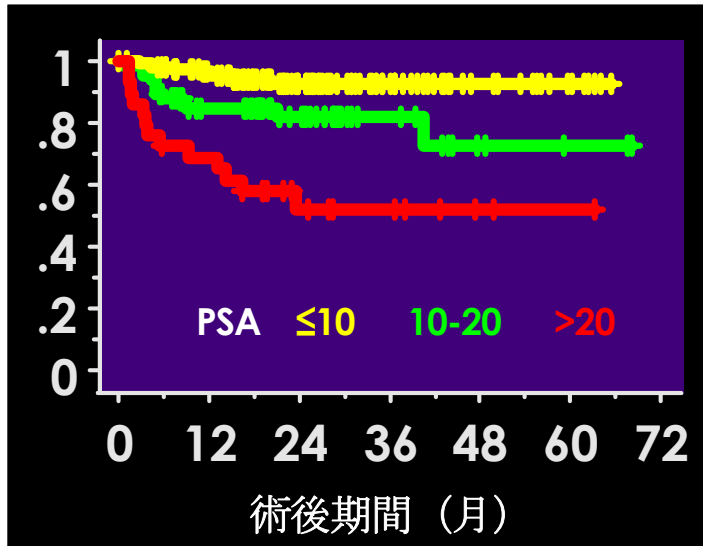


図8. 前立腺全摘除術後PSA非再発生存率 (PSA別)

手術から5年後に PSA 再発なしで生存している確率は、PSA が 10 以下、10-20、20 以上で、それぞれ、93%、73%、52%と PSA が高くなると再発率が高くなることがわかります。

4. 前立腺体積

密封小線源療法では、数十個の線源を前立腺内に刺入し、前立腺全体にまんべんなく放射線が照射されるように線源数を設定します。刺入できる最大放射線量は、法律で一定値に規制されており、前立腺が大きすぎると線源数が不足し、前立腺の一部の照射が不十分になってしまいます。そのため、前立腺体積が 40 cc 以下であることが理想といえます。しかし、前立腺体積が 40 cc を越えている場合でも、術前にホルモン療法を 3-6ヶ月行うことにより、元の大きさの 60-70% にすることができるため、ホルモン療法を併用する場合は、60 cc が最大許容範囲と考えられます。

また、前立腺が大きいと、線源の刺入時、前立腺前方が恥骨弓の陰となり、同部に刺入困難な場合があります。このような場合は、この治療が施行可能かどうか主治医の判断が必要となります。

前立腺肥大の中には、肥大部がこぶ状に膀胱内に突き出ている場合があります。これを中葉肥大と呼びますが、このような場合も適応として難しくなります。

前立腺の体積とは無関係ですが、前立腺内に過度に結石がある場合は、超音波での観察が十分にできないため施行するのは困難と考えます。

5. 年齢, 全身状態, 合併症

前立腺癌に対する根治療法は、生命予後が 10 年以上ある場合に適応と考えられています。75 歳の日本人男性の平均余命は約 10 年ですので、75 歳以下の方は適応考えられます。しかし、75 歳以下の場合でも、合併症があり、主要臓器に大きな問題をかかえている方は、生命予後が前立腺癌よりもそちらの病気により決まると考えられるため適応外となってしまいます。一方、76 歳以上の方でも、全身状態良好で、10 年以上の生命予後が期待される場合は、適応となります。

心臓や脳血管等の病気のため、アスピリンやワーファリンなどの出血傾向をまねく薬剤を内服されている方は、一時的にその内服を中止する必要があります。その中止が不可能な場合は、この治療を受けることはできません。また、そのような薬剤を、休薬するという事は、狭心症、心筋梗塞、脳血栓等が再発する危険性が高くなります。内科の先生とよく相談した上で、慎重に決定する必要があります。

6. 既往歴

前立腺肥大症に対し、経尿道的前立腺切除術(TUR-P)を行ったことがあり、前立腺に空洞がある場合は、術後の尿失禁の発生率が高くなるためお勧めできません。

過去に下肢の関節の病気をされている方で、下肢の挙上や開脚ができない方は、線源を挿入する際に必要な体位がとれないためこの治療は受けられません。

過去に、骨盤部への放射線を照射されている方は、放射線障害の危険が高まるため、適応となりません。

尿閉の既往がある方は、術後に難治性の尿閉の危険性が高くなるため、慎重な判断が必要です。

治療の方法

放射線治療室(RALS室)において、麻酔科の先生に全身麻酔をかけていただいた後、尿道に排尿のためのバルンカテーテルという管を入れます。これは、翌日まで留置します。次に、砕石位という足を挙上した形の体位をとります。

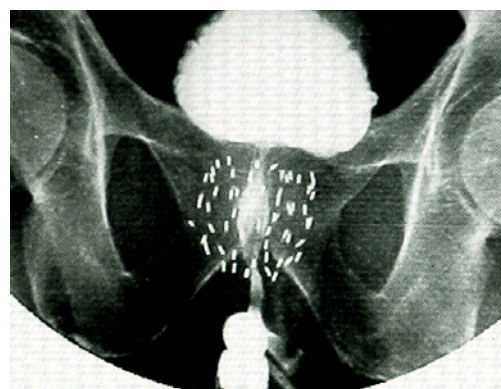
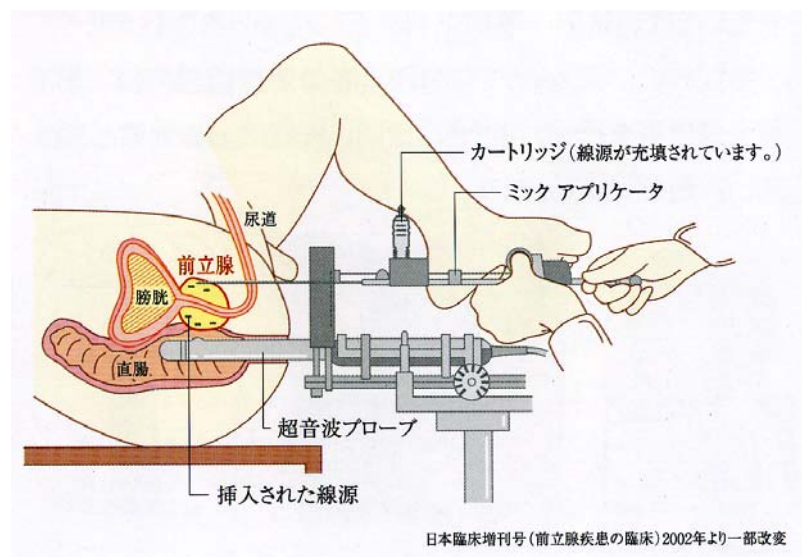
肛門から図9Aのように超音波のプロブを挿入し、前立腺の画像を見ながら、会陰部(肛門と陰囊の間の部位)から前立腺内にアプリーケーター針と呼ばれる長い針を20本ほど刺入します。コンピュータで計算された通りに、それぞれの針から前立腺内に数個ずつ線源を留置します。実際の留置後のレントゲン像を、図Bに示しました。

前立腺の大きさにより線源の個数は決まり、全部で40-100個ほどの線源が留置されることになります。

治療には、麻酔に要する時間を含め、2-3時間を要します。

図9A. 密封小線源の刺入方法

9B. 刺入後のレントゲン像



治療の合併症

早期合併症

治療後早い時期に出現する急性合併症で、軽度のものが多く、長くは続きません。

1. 血尿, 血精液症, 会陰部皮下出血:ほとんどの場合に見られますが、一過性です。
2. 排尿障害:前立腺が穿刺や放射線の影響でむくむため、尿が一時的に出にくくなることは多かれ少なかれあります。そのため、治療後、前立腺部尿道を広げる作用のあるお薬を内服していただきます。
3. 尿閉:治療後すぐに尿閉をきたす場合もまれにあり、その場合は、排尿の管を留置して退院となります。管の先に着いているふたを開閉して排尿することとなりますが、長く留置することはありません。また、退院した後に尿閉をきたすこともあり、その場合にはご連絡下さい。治療後に尿閉をきたす人は4-5%です。
4. 排尿時痛, 頻尿, 会陰部痛, 便意頻回:よく見られますが、軽度のことが多く、じきに改善します。
5. 肛門部痛, 肛門出血, 直腸出血なども見られることがあります。

晚期合併症

放射線による組織障害により起こる合併症です。

1. 性機能障害:低率ですが、20-30%程度で出現します。しかし、治療後の勃起力の低下には、バイアグラやレビトラなどが有効であると報告されています。心臓や血圧、前立腺肥大症の薬を服用しているとこれらの薬が服用できない場合がありますが、薬を希望される方は担当医に申し出て下さい。
2. 尿道狭窄:尿道への放射線の影響は少なからずあります。そのため、まれに、尿道が狭くなり、拡張術が必要な場合があります。
3. 直腸障害:直腸への放射線の影響は少なからずあります。直腸粘膜は放射線に弱い性質があり、障害が生じると、痛みや出血といった症状が出ます。ステロイド含有座薬、まれに高圧酸素療法の使用にて、徐々に回復することが多いですが、ごくまれには、一時的な人工肛門が必要となることもあります。

日本医科大学付属病院での密封小線源療法の流れ

1. 初診から治療の決定まで

当院で前立腺生検を受けられ、前立腺癌と診断された場合には、密封小線源療法の適応があるかについて、上述した「密封小線源療法の適応」をよくお読みになり、主治医とよくご相談下さい。

他院で前立腺癌の診断を受けられて当院へ受診される方は、前担当医からの紹介状、生検の病理標本、臨床病期決定のために撮られたレントゲン写真(CT, MRI, 骨シンチ)をお持ち下さい。お借りしたものは、当院でチェック後、必ずご返却いたします。

臨床病期, グリーソンスコア, PSA値, 前立腺体積, 年齢, 全身状態, 合併症, 既往歴等をチェック後, 密封小線源療法を含めた適応のある各治療選択肢について, その利点, 欠点をご説明いたします。密封小線源療法の適応があり, 本治療を希望された場合, 治療の日程を, その時点での待機患者数などの状況をふまえ, 相談させていただきます。

2. 治療の決定から入院まで

1. 前立腺体積が40 cc以上の場合には, ある期間, ホルモン療法を行います。
2. 全身麻酔や治療に耐えられる全身状態か, 採血, 凝固能検査, 心電図, レントゲン検査等の術前検査を行います。
3. 治療日, 術前・プレプラン外来日, ポストプラン外来日を決定します。

- ご自身とご家族から同意書, 承諾書の署名をいただきます。
- 今後の外来受診日や入院日などのおおまかな流れが書いてあるしおりをお渡しします。
- 調査票をお渡ししますので, 術前・プレプラン外来日にお持ち下さい。
 - ◇ 現在の生活の質, 即ち, 排尿・排便状態, 性功能などをうかがうための調査票
 - ◇ 普段の生活において, 長時間接する人との過ごし方や通勤に関する調査票

4. 術前・プレプラン外来日

- 治療日から逆算して3-4週間前の午前中に泌尿器科の術前外来へ, 午後にプレプラン外来に来ていただきます。
- 当日は, 朝から食事を摂らないようにして下さい。水分は摂ってもかまいません。プレプラン外来までに, 排便はしっかりと済ませて下さい。便が直腸内にあると, 検査に支障がでる場合があります。便秘症の方は, 前の夜に下剤を内服下さい。
- 術前外来では, 先に行った術前検査の結果を術前検査担当医にチェックしてもらいます。万が一, 心電図等に異常が発見された場合は, 内科や麻酔科に受診していただく都合上, 治療日程が変更になる可能性があります。この点に関しては, あらかじめご了承ください。
- 術前外来後, 看護師より, 入院生活のしおりや入院中の詳しい流れの書いたパンフレットをお渡しします。入院生活について不明な点があればご質問下さい。
- ワーファリン, アスピリン(バイアスピリン, バファリン81), パナルジン等の出血に影響する薬剤は, 入院の1週間前から中止してください。
- プレプラン外来では, 放射線治療室(RALS室)で, 治療時と同じ体位をとり, バルンカテーテルを挿入後, 経直腸エコーにて前立腺の断層像をコンピュータに取り込み, ポリュームスタディを行います。この結果により, シード線源の使用本数や配置を決定します。

3. 入院から退院まで

- 入院病室は, 東館4階の個室1428号室です。入院は, 4泊5日となります。
- 木曜: 入院し, 午後に麻酔科回診があります。21時以降禁食となり, 下剤を内服します。
- 金曜: 放射線治療室で密封小線源療法を行います。
- 土曜: 朝から食事が開始となります。バルンカテーテルを抜去します。胸腹部レントゲンを撮ります。
- 月曜: 退院となります。外来受診日を確認し, 患者カードを受け取ってからお帰り下さい。

4. ポストプラン外来

- 治療後約1ヶ月目の木曜日に, 泌尿器科外来と, 放射線科のポストプラン外来を受診していただきます。
- 泌尿器科外来では, 副作用のチェックやPSAの採血を行います。その後の外来受診日をお知らせします。
- 放射線科のポストプラン外来では, 前立腺のCTを撮影し, 前立腺の腫れがなくなった最終的な線源の配置を評価します。

退院後の生活の注意事項

シード線源は永久に入ったままとなります。体外へ出る放射能は初めから非常に弱いものですが、さらに、放射線の量は60日ごとに半量に減少していくため、1年後にはほとんど無視できる量になります。また、体自体が放射能を持つわけではないので、尿、便、汗、唾液などの分泌物には放射能は全くありません。周囲の方へ与える放射線量は、人が自然界から受けている放射線量よりも低いことがわかっていますので、通常通り周囲の人達と接することができます。しかし、一定期間は周囲の人への配慮が必要となります。以下の注意点をお守り下さい。

1. 妊娠されている方と同室にいることは問題ありませんが、隣に長く座ることはしばらく避けて下さい。
2. 小さなお子さんと同室で遊ぶことは問題ありませんが、膝の上に乗せることはしばらく避けて下さい。
3. **尿や精液から線源が排泄された時の対応**
 - ごく希に、排尿時に線源が排出されることがあります。1個の線源から出る放射線は微量であり、実際には問題を生じませんが、スプーンや箸なので拾い、専用容器またはビンなどの容器に入れ、子供の手の届かないところへ置いて下さい。その後、あわてずに下記連絡先へご連絡下さい。
 - 治療後4週間したら性行為を行うことは問題ありませんが、精液中に線源が排泄されることがありますので、1年間はコンドームを使用して下さい。もしも、線源を発見したら、上記手順に従って下さい。
4. **治療後1年間**は、退院の時にお渡しする「**患者カード**」を**所持・携帯**して下さい。
5. **治療後1年以内に何らかの手術を受けられる場合**には、手術を担当する医師から下記連絡先に連絡をするようお願いして下さい。
6. **治療後1年以内に何らかの原因で死亡された場合**には、前立腺を摘出する必要がありますので、家族の方は、下記連絡先へ必ずご連絡下さい。
7. 体内に入っている金属はチタン製であり、**空港**などの金属探知器には反応しません。しかし、最近、米国などで放射線の探知を行っている空港があり、これに反応する場合があります。治療後1年以内に海外へ行かれる方は英文の治療証明書の持参をお勧めします。治療証明書が必要の方は、担当医へ申し出て下さい。

連絡先

平日 8:00-16:30	泌尿器科外来
土曜 8:00-15:30	泌尿器科外来
上記時間以外の平日、日曜・祝日	泌尿器科当直

泌尿器科外来、当直への連絡は、日本医科大学付属病院の代表に電話していただき、交換に取り次いでもらうようにして下さい。

日本医科大学付属病院
〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5
電話:03-3822-2131

経過観察と再発時の治療

密封小線源治療後、癌細胞は1-2年をかけてゆっくりと死んでいきます。しかし、放射線治療が有効でない癌細胞が存在した場合や、照射が十分に行きわたらない場所に癌細胞があった場合には再発となります。

再発があるかどうかは、定期的に来来て、PSAを測定して見ていきます。PSAにより判定された再発を生化学的再発と呼びますが、生化学的再発から画像上ははっきりとした臨床的再発となるまでには、さらに長い時間がかかることがわかっています。

生化学的再発と判定された場合には、ホルモン療法を開始し、経過を見ていきます。多くの場合、長期間の効果が期待できると思われます。