

前立腺癌に対する強度変調放射線治療における 晩期直腸有害事象の発生予測因子

神事 優香¹⁾ 深澤 歩^{2)*} 酒井阿裕美¹⁾
小岩井慶一郎²⁾ 藤永康成²⁾

1) 諏訪赤十字病院放射線治療科

2) 信州大学医学部画像医学教室

Predictive Factors for Late Rectal Toxicity in Prostate Cancer Patients after Intensity Modulated Radiation Therapy

Yuka JINJI¹⁾, Ayumu FUKAZAWA^{2)*}, Ayumi SAKAI¹⁾

Keiichiro KOIWA²⁾ and Yasunari FUJINAGA²⁾

1) *Department of Radiation Oncology, Suwa Red Cross Hospital*

2) *Department of Radiology, Shinshu University, School of Medicine*

Purpose : To identify predictive factors for late rectal toxicity in prostate cancer patient who underwent intensity-modulated radiation therapy (IMRT).

Methods : 415 prostate cancer patients who underwent IMRT between November 2008 and September 2019 were included. All patients underwent definitive radiation therapy with a total prescribed dose of 78 Gy, and 2 Gy per fraction. We analyzed the relationship between late rectal toxicity and the following factors: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk classification, use of anticoagulants, radiation methods and various dose-volume histogram parameters.

Results : Median follow-up period was 46 months (3-133). Grade ≥ 2 late rectal adverse events occurred in 8.0 % (n=33). Univariate analysis revealed that NCCN high-risk group ($P=0.026$) and low percentage of bladder wall volume irradiated 70 Gy or more to total bladder wall volume (BW V70Gy%) were significantly associated with increased rate of Grade ≥ 2 late rectal toxicity ($P=0.026$ and 0.036, respectively). Multivariate analysis showed that both of them were independently associated with the rate of the toxicity ($P=0.016$ and 0.033, respectively).

Conclusion : NCCN high-risk group and low BW V70Gy% might be predictive factors for Grade ≥ 2 late rectal toxicity. *Shinshu Med J 71 : 159-165, 2023*

(Received for publication November 30, 2022 ; accepted in revised form January 31, 2023)

Key words : prostate cancer, intensity-modulated radiation therapy, toxicity

前立腺癌, 強度変調放射線治療, 有害事象

I 序 説

わが国における前立腺癌の罹患数は、2019年において9万例を超え、男性のがん罹患患者数の1位である¹⁾。前立腺癌に対する放射線治療法は近年大きな進歩を遂

げ、手術と同等の治療選択肢となっている²⁾。強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy : IMRT) はコンピュータによって最適化された強度変調ビームを複数組み合わせる照射する治療法であり³⁾、前立腺の形状に沿った凹型の線量分布を作成することができる。これにより従来の治療法よりも前立腺へ線量を集中させることができるため、高線量投与と同時に直腸などの周囲臓器への線量低減を達成できる。

* Corresponding author : 深澤 歩 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部画像医学教室
E-mail : afukazawa@shinshu-u.ac.jp

放射線治療の有害事象のうち、晩期有害事象はいったん発生すると難治性で治療に難渋することが多く、前立腺癌に対する放射線治療においては、直腸出血に代表される晩期直腸有害事象がことに問題となる。IMRTを用いることで、従来の照射法と比較し直腸出血の頻度を減少させることが可能となった⁴⁾が、依然として止血処置を要するような出血を時々経験する。

今回我々は自施設および共同研究施設のデータを集積、検討することにより、前立腺癌に対するIMRTを行った患者における晩期直腸有害事象の発生予測因子を明らかにしたいと考え、本研究を計画した。

II 方 法

2008年11月から2019年9月までの期間に諏訪赤十字病院および信州大学医学部附属病院において放射線治療を行った前立腺癌患者で、適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とした。適格基準として、以下の4つをあげた。①前立腺生検にて診断された前立腺癌患者、または、生検を施行していなくてもPSA高値や画像所見から臨床的に診断された患者、②根治目的の放射線治療を受けた患者、③IMRTを施行し、完遂した患者、④放射線治療の処方線量が1回線量2Gy、総線量は78Gyであった患者、⑤放射線治療後に最低でも3か月以上経過観察できた患者。除外基準として、以下の3つをあげた。①リンパ節転移および遠隔転移を有する患者、②他の治療法（前立腺全摘後の照射例や小線源治療との併用例など）と放射線治療（外部照射）を併用した患者（ただし、内分泌療法は許容）、③その他研究責任者が不適当と判断した患者。診療録や放射線治療計画資料から以下の観察項目を抽出した。年齢、病期〔国際

対がん連合（Union for International Cancer Control：UICC）-TNM分類〕、治療前前立腺特異抗原（prostate specific antigen：PSA）値、病理学的所見（グリーンスコア）、リスク分類〔米国総合がんネットワーク（National Comprehensive Cancer Network：NCCN）リスク分類〕、全身状態〔米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）-Performance Status〕、既往歴、内分泌療法併用の有無、放射線治療計画の線量体積ヒストグラムのパラメータ、有害事象の有無および程度、有害事象に対する薬剤処方や処置の有無。本研究は、諏訪赤十字病院からの実施許可および信州大学倫理審査委員会の承認（承認番号：2022-517）を受けた。

放射線治療計画は両院共通の手順で行われた。治療計画用CT撮影時および放射線治療時には、患者の固定精度を高めるため、吸引式固定バッグを用いた。治療計画用CT撮影および放射線治療は、排尿し200ml飲水した後に1時間蓄尿して行った。放射線治療計画装置はEclipse（米国Varian社）を用いた。臨床的標的体積（clinical target volume：CTV）は、低リスク群前立腺癌では前立腺のみ、中間リスク群前立腺癌では前立腺と周囲3mmのマージンおよび精嚢基部から1cmの範囲の精嚢、高リスク群前立腺癌では前立腺と周囲3mmのマージンおよび精嚢基部から2cmの範囲の精嚢（精嚢浸潤例では精嚢全体）とした。計画標的体積（planning target volume：PTV）は、CTVとその周囲6mmの範囲とした。直腸はPTVの頭側縁および尾側縁から1cmまでの範囲のCT断面に存在するものを輪郭入力し、直腸の内側4mmの範囲（ただし、最頭側および最尾側の5mmの範囲は除く）を直腸壁として描出した。膀胱は全体を輪郭入力し、そ

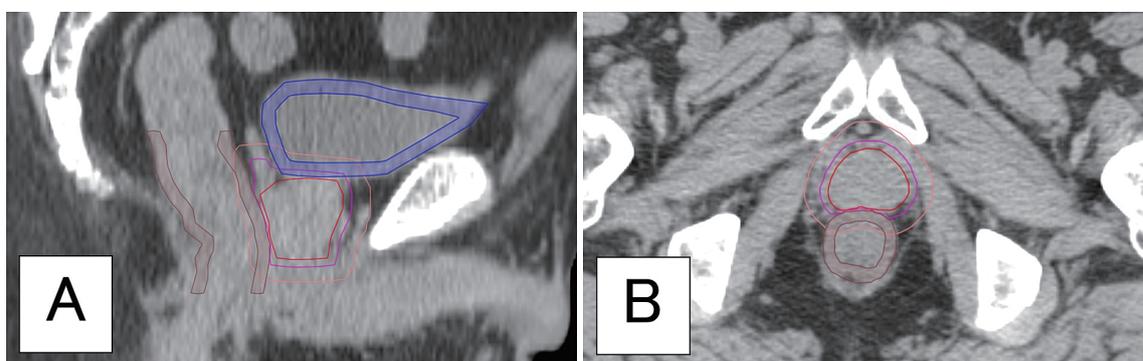


図1 標的体積および周囲臓器の輪郭入力例

A：矢状断 B：水平断 赤色：前立腺、桃色：CTV、橙色：PTV、茶色：直腸壁、青色：膀胱壁
CTV：clinical target volume PTV：planning target volume

表1 線量制約の目標値

構造		守るべき制約	逸脱症例の割合
PTV	D95%	≥90 %	0.2 % (n=1)
	V90%	≥96 %	0.7 % (n=3)
	Dmax%	≤110 %	3.4 % (n=14)
	Dmean%	≥98 %, ≤102 %	3.9 % (n=16)
直腸壁	V40Gy%	≤65 %	0 % (n=0)
	V60Gy%	≤35 %	2.4 % (n=10)
	V70Gy%	≤25 %	7.0 % (n=29)
	V78Gy%	< 1 %	2.7 % (n=11)
膀胱壁	V40Gy%	≤65 %	0.7 % (n=3)
	V70Gy%	≤35 %	0.5 % (n=2)

PTV : planning target volume

D95% : 95 %の体積が照射される最低線量 (処方線量に対する割合)

V90% : 処方線量の90 %の線量が照射される体積の割合

Dmax% : 最大線量 (処方線量に対する割合)

Dmean% : 平均線量 (処方線量に対する割合)

VXGy% : XGy 照射される体積の割合

の内側 4 mm の範囲を膀胱壁として描出した。標的体積および周囲臓器の輪郭入力例を図 1 に示す。IMRT の照射方法は固定多門法もしくは、volumetric-modulated arc therapy (VMAT) を用いた。両院共通の線量制約目標 (表 1) を満たすように計画を行った。制約目標を満たさなかった場合、担当医の総合的判断で治療開始を許容した症例もあるが、その割合は低く、多くの症例で制約目標を満たしていた。

両院ともに放射線治療計画装置 (CLINAC iX[®], バリアンメディカルシステムズ) を用いて放射線治療を行った。放射線治療時には装置に搭載された画像誘導装置を用いて前立腺の位置誤差を補正した。

放射線治療期間中は週に 1 回の診察を行い、放射線治療終了後は少なくとも 2 年間は 3 か月に 1 回の診察を行い、2 年以降も診療録で有害事象に関する情報を収集した。

本研究における晩期直腸有害事象の評価は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 に準じて行った。すなわち排便時出血を認めたもの、または座薬処方程度の治療を要したものは Grade 1、アルゴンプラズマ凝固療法等の侵襲的処置を要したものは Grade 2、輸血や人工肛門造設を要したものは Grade 3 とした。

対象患者を Grade 2 以上の晩期直腸有害事象を生じた群と Grade 2 未満の群に分類し、Grade 2 以上の晩期直腸有害事象発生と以下の因子との関連を調査した。NCCN リスク分類、抗凝固薬の有無、照射方法、PTV

の最大線量の処方線量に対する割合 (PTV Dmax%), PTV の平均線量の処方線量に対する割合 (PTV Dmean%), 直腸壁のうち 40 Gy 以上照射される体積の割合 (RW V40Gy%), 直腸壁のうち 60 Gy 以上照射される体積の割合 (RW V60Gy%), 直腸壁のうち 70 Gy 以上照射される体積の割合 (RW V70Gy%), 膀胱壁のうち 70 Gy 以上照射される体積の割合 (BW V70Gy%)。統計学的解析には JMP version 11.2.0 (米国 SAS 社製) を用いた。Grade 2 以上の晩期直腸有害事象とそれぞれの因子との関連について、Pearson のカイ 2 乗検定による単変量解析を行った。また、単変量解析にて有意差を認めた因子ならびに臨床的に関連があると推測される因子を含めてロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。いずれも有意水準は $P < 0.05$ とした。

III 結 果

2008年11月から2019年9月までの期間に諏訪赤十字病院および信州大学医学部附属病院において放射線治療を行った415例の前立腺癌患者を対象として抽出した。対象となった患者背景を表2に、放射線治療計画における線量体積ヒストグラムのパラメータを表3に示す。

経過観察期間の中央値は46か月 (3-133) であり、Grade 2 以上の晩期直腸有害事象は 8.0 % (n=33) の患者に生じていた (表 4)。Grade 2 以上の晩期直腸有害事象の発症時期を表 5 に示す。

表2 患者背景

項目	値
年齢 (歳) †	43-90 (73)
Performance status ‡	
0	96.6 % (n=401)
1	3.4 % (n=14)
T Stage	
T1	25.8 % (n=107)
T2	56.1 % (n=233)
T3	15.7 % (n=65)
T4	0.7 % (n=3)
不明	1.7 % (n=7)
治療前 PSA (ng/mL) †	1.3-531.0 (11.4)
Gleason スコア	
5点	0.5 % (n=2)
6点	8.9 % (n=37)
7点	55.7 % (n=231)
8点	19.0 % (n=79)
9点	13.5 % (n=56)
10点	1.7 % (n=7)
不明	0.3 % (n=3)
NCCN リスク分類	
中間リスク群	45.8 % (n=190)
高リスク群	54.2 % (n=225)
糖尿病既往	
無	83.9 % (n=348)
有	16.1 % (n=67)
抗凝固薬内服	
無	80.5 % (n=334)
有	19.5 % (n=81)
内分泌療法併用	
無	15.4 % (n=64)
有	84.6 % (n=351)
照射方法	
固定多門法	81.4 % (n=338)
VMAT	6.5 % (n=27)

† 値の範囲 (中央値)

‡ Eastern Cooperative Oncology Group による

PSA : prostate specific antigen

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

VMAT : volumetric-modulated arc therapy

表3 線量体積ヒストグラムパラメータ

パラメータ	範囲 (中央値) (%)
PTV D95 %	87.6-98.1 (94.8)
PTV V90 %	93.7-100.0 (99.0)
PTV Dmax %	104.0-113.9 (106.7)
PTV Dmean %	98.5-102.9 (101.5)
RW V40Gy %	28.7-60.1 (46.9)
RW V60Gy %	14.7-38.5 (29.8)
RW V70Gy %	6.0-28.8 (21.5)
RW V78Gy %	0.0-1.3 (0.4)
BW V40Gy %	8.7-97.1 (36.2)
BW V70Gy %	5.0-60.8 (20.0)

PTV : planning target volume

RW : rectal wall

BW : bladder wall

D95% : 95 % の体積が照射される最低線量 (処方線量に対する割合)

V90% : 処方線量の90 % の線量が照射される体積の割合

Dmax% : 最大線量 (処方線量に対する割合)

Dmean% : 平均線量 (処方線量に対する割合)

VXGy% : XGy 照射される体積の割合

表4 晩期直腸有害事象

Grade	割合
0	66.5 % (n=276)
1	25.5 % (n=106)
2	8.0 % (n=33)
3以上	0 % (n=0)

表5 Grade 2以上の晩期直腸有害事象の発生時期

放射線治療終了からの期間	割合
6か月未満	0 % (n=0)
6-12か月	18.2 % (n=6)
12-24か月	39.4 % (n=13)
24-36か月	27.3 % (n=9)
36か月以上	15.2 % (n=5)

Grade 2以上の晩期直腸有害事象の発生予測因子解析を行った。解析においては線量体積ヒストグラムのパラメータは各々の中央値を境に二値化させた。前掲の因子における単変量解析にてNCCN リスク分類における高リスク, BW V70Gy%低値はGrade 2以上の晩期直腸有害事象発生との間に有意な関連を示した(それぞれ $P=0.026, 0.036$) (表6)。多変量解析においてはNCCN リスク分類, IMRT 照射方法, PTV

D95%, PTV Dmax%, RW V60Gy%, RW V70Gy%, BW V70Gy%の7因子を変数として投入した。多変量解析においてもNCCN リスク分類における高リスクとBW V70Gy%はGrade 2以上の晩期直腸有害事象発生との間に有意な関連を示しており(それぞれ $P=0.016, 0.033$), これらが独立した因子であることが示された(表7)。

表6 単変量解析

因子	Grade 2未満	Grade 2以上	P 値
NCCN リスク分類 (高 vs. 中間)	201 vs. 181	24 vs. 9	0.026*
糖尿病 (無 vs. 有)	320 vs. 62	28 vs. 5	0.87
抗凝固薬 (無 vs. 有)	309 vs. 73	25 vs. 8	0.48
照射方法 (固定多門法 vs. VMAT)	356 vs. 26	32 vs. 1	0.40
PTV D95% (94.8 未満 vs. 以上)	189 vs. 193	11 vs. 22	0.075
PTV V90% (99.0 未満 vs. 以上)	175 vs. 207	13 vs. 20	0.48
PTV Dmax% (106.7 未満 vs. 以上)	175 vs. 207	21 vs. 12	0.051
PTV Dmean% (101.5 未満 vs. 以上)	186 vs. 196	19 vs. 14	0.33
RW V40Gy% (46.9 未満 vs. 以上)	190 vs. 192	15 vs. 18	0.64
RW V60Gy% (29.8 未満 vs. 以上)	191 vs. 191	16 vs. 17	0.87
RW V70Gy% (21.5 未満 vs. 以上)	191 vs. 191	13 vs. 20	0.24
RW V78Gy% (0.4 未満 vs. 以上)	168 vs. 214	17 vs. 16	0.40
BW V40Gy% (36.2 未満 vs. 以上)	181 vs. 201	21 vs. 12	0.073
BW V70Gy% (20.0 未満 vs. 以上)	182 vs. 200	22 vs. 11	0.036*

* $P < 0.05$

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

VMAT : volumetric-modulated arc therapy

PTV : planning target volume

RW : rectal wall

BW : bladder wall

D95% : 95 %の体積が照射される最低線量 (処方線量に対する割合)

V90% : 処方線量の90 %の線量が照射される体積の割合

Dmax% : 最大線量 (処方線量に対する割合)

Dmean% : 平均線量 (処方線量に対する割合)

VXGy% : XGy 照射される体積の割合

表7 多変量解析

因子	P 値	オッズ比 (95 %信頼区間)
NCCN リスク分類 (高 vs. 中間)	0.016*	2.71 (1.246-6.427)
照射方法 (固定多門法 vs. VMAT)	0.62	1.71 (0.285-33.040)
PTV D95 % (94.8 未満 vs. 以上)	0.32	0.65 (0.269-1.497)
PTV Dmax% (106.7 未満 vs. 以上)	0.24	1.63 (0.727-3.839)
RW V60Gy% (29.8 未満 vs. 以上)	0.28	1.86 (0.595-5.674)
RW V70Gy% (21.5 未満 vs. 以上)	0.051	0.32 (0.103-1.005)
BW V70Gy% (20.0 未満 vs. 以上)	0.033*	2.40 (1.097-5.542)

* $P < 0.05$

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

VMAT : volumetric-modulated arc therapy

PTV : planning target volume

RW : rectal wall

BW : bladder wall

D95% : 95 %の体積が照射される最低線量 (処方線量に対する割合)

Dmax% : 最大線量 (処方線量に対する割合)

VXGy% : XGy 照射される体積の割合

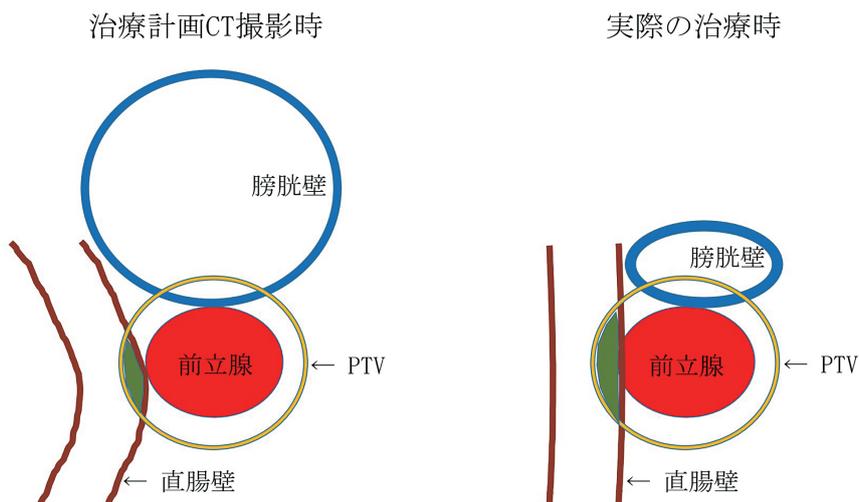


図2 治療計画 CT 撮影時の膀胱容量が過大であった場合の推測図
 緑色：PTV と直腸が重なる部分
 実際の治療において高線量が照射される直腸壁の体積が計画よりも増加するため、
 晩期直腸有害事象が増加する可能性がある。
 PTV：planning target volume

IV 考 察

前立腺癌に対する放射線治療においては、従来法（三次元放射線治療）では、晩期直腸有害の観点から 70 Gy を超える線量投与が困難であったが⁴⁾、IMRT を代表とする技術革新により、安全に高線量を投与することが可能となった。Zelevsky ら⁴⁾⁵⁾は、IMRT による 78 から 80 Gy の高線量投与において、Grade 2 以上の晩期直腸出血頻度は 10 % 未満、Grade 3 以上は 1 % 以下と報告している。今回の我々の報告では、CTCAE ver. 5.0 における Grade 2 の晩期直腸有害事象の頻度は 8.0 %、Grade 3 の晩期直腸有害事象の頻度は 0 % であり、従来の報告と比較と同等であった。

しかしながら、頻度は減少してはいるものの、IMRT を用いても一定の割合で晩期直腸合併症が生じることも事実である。Maki ら⁶⁾は糖尿病治療や抗凝固療法を行っている患者の場合、直腸壁 V 70Gy 高値と Grade 2 の晩期直腸有害事象との関連を報告している。線量体積ヒストグラム上のパラメータとしては、中線量から高線量（30 Gy から 70 Gy）が照射される直腸体積の割合が Grade 2 以上の晩期直腸有害事象と関連があると、複数の論文で報告されている^{7)~10)}。今回の研究では、糖尿病既往、抗凝固薬内服、直腸壁の線量体積ヒストグラムのパラメータのいずれにも Grade 2 以上の晩期直腸有害事象との関連が見られなかった。これは、我々が上記に代表される過去の報告

を踏まえたうえで、両院共通の線量制約目標を遵守して治療計画を作成した結果、既知のリスク因子が相殺された可能性が考えられる。一方、今回の検討では NCCN 高リスク群には中間リスク群と比較し、Grade 2 以上の晩期直腸有害事象がより高頻度に見られていた。この理由としては、治療計画上、高リスク群では精嚢をより多く CTV に含めており、PTV が直腸側に突出するため、実際の治療時に直腸が変位した場合、高線量が照射される直腸壁の体積が増加しやすくなっていた可能性が考えられる。また、BW V70Gy% が低値の症例は高値の症例と比較して Grade 2 以上の晩期直腸有害事象発生頻度が高いことが示された。BW V70Gy% は線量投与方法のみならず膀胱容量にも依存するパラメータであり、膀胱容量が過大の場合、低値となる。放射線治療計画時と実際の治療時との間にしばしばの膀胱容量の乖離がみられるが、治療計画 CT 撮影時の膀胱容量が過大であった場合、実際の治療時の膀胱容量は計画時より少なくなり易くなるため、PTV と直腸壁が計画よりも近接する頻度が上昇する事が推測され（模式図を図 2 に示す）、実際の治療において高線量が照射される直腸壁の体積が計画よりも増加した可能性が考えられる。

これらの結果から、高リスク前立腺癌において PTV の直腸側の形状を慎重に評価することや、治療計画上 BW V70Gy% が低値であった場合には膀胱容量が過大でないかどうか確認することにより、晩期直腸有害事

象の更なる低減が実現できる可能性があると考えられる。

本研究は2施設の共同研究である。施設が異なると治療の方法や放射線治療計画上のパラメータの定義が異なることがあるが、2施設間ではこれらを統一しており、特に前立腺、直腸壁、膀胱壁のパラメータの定義は完全に一致しているため、今回用いたデータの信頼性は高いと考えられる。

本研究はいくつかの制約がある。一つは、後方視的研究である点である。また、我々の施設では低リスク群の前立腺癌症例には72 Gyを投与しており、今回の患者群には含めていないため、低リスク群に本研究の結果を適応することには慎重になるべきである。本研究では1回2 Gy投与の通常分割照射のみを研究の対象としているため、1回の照射線量を2 Gy以上に増加させる寡分割照射についても研究結果の適応が困難

であることは銘記しておく。その他、晩期直腸有害事象において内視鏡検査上の重症度を考慮していない点も制約として挙げられる。

V 結 論

NCCN 高リスク群とBW V70Gy%低値は、Grade 2以上の晩期直腸有害事象の独立した発生予測因子である可能性が示された。IMRT 計画時にこれらの知見を活用することにより、より安全な治療を実施できる可能性がある。

VI 謝 辞

本研究にご協力頂きました、諏訪赤十字病院放射線治療科の皆様、信州大学医学部附属病院放射線治療部門の皆様に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 国立がん研究センター：全国がん登録データ，2019. <https://ganjoho.jp/reg-stat/statistics/stat/summary.html>
- 2) Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy> or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 25-33, 2004
- 3) 小塚拓洋：新版前立腺癌放射線治療のすべて，pp 48-56，金原出版，東京，2013
- 4) Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al: Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy of patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 115: 1415-1419, 2006
- 5) Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al: Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84: 125-129, 2012
- 6) Maki S, Itoh Y, Kubota S, et al: Late Rectal Toxicity from Image-guided Intensity Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer. *Anticancer Res* 36: 2967-2973, 2016
- 7) Katahira-Suzuki R, Omura M, Takano S, et al: Clinical and dosimetric predictors of late rectal bleeding of prostate cancer after TomoTherapy intensity modulated radiation therapy. *J Med Radiat Sci* 64: 172-179, 2017
- 8) Chennupati SK, Pelizzari CA, Kunnavakkam R, Liauw SL: Late toxicity and quality of life after definitive treatment of prostate cancer: redefining optimal rectal sparing constraints for intensity-modulated radiation therapy. *Cancer Med* 3: 954-961, 2014
- 9) Fonteyne V, Ost P, Vanpachtenbeke F, et al: Rectal toxicity after intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: which rectal dose volume constraints should we use? *Radiother Oncol* 113: 398-403, 2014
- 10) Someya M, Hori M, Tateoka K, et al: Results and DVH analysis of late rectal bleeding in patients treated with 3D-CRT or IMRT for localized prostate cancer. *J Radiat Res* 56: 122-127, 2015

(R 4. 11. 30 受稿；R 5. 1. 31 受理)