

前立腺癌放射線治療における SpaceOAR System[®] の臨床的有用性

青森労災病院 放射線科
宮崎 友伽、伊神 勲、真里谷 靖、清塚 誠

キーワード：前立腺癌、放射線治療、直腸、SpaceOAR、線量低減

抄 録

SpaceOAR system[®]は、前立腺癌に対する放射線治療における直腸の吸収線量減少を目的に、直腸前壁と前立腺の間に注入される合成吸収性材料である。当科で強度変調放射線治療 (Intensity-Modulated Radiation Therapy: IMRT) および SpaceOAR system[®] 注入を施行した前立腺癌患者 186 症例において、その注入手技、安全性、体内分布と前立腺・直腸間確保スペース、リスク臓器の有害事象低減について評価を加えた。この結果、注入は 1 例 (5 日間で軽快した一時的な粘血便) を除いて安全に施行された。臨床的に有用な確保スペースを得られたものは 96% を占めた。観察期間内で放射線直腸炎発生は 0% であり放射線直腸炎の著明な低減を認めた。

はじめに

前立腺癌における放射線治療では、これまで隣接臓器の有害事象が問題となりやすかった。有害事象は、治療開始から 3 ヶ月までに生じる早期有害事象、その後生じる晚期有害事象に大別され、前者は頻尿、下痢、肛門周囲の皮膚炎、直腸出血などがあり、後者は血尿、直腸出血・壊死・瘻孔などがあるとされる¹⁾。有害事象の中でも放射線性直腸炎 (早期、晚期何れも含む呼称) は重大な合併症であり、発症例に対して内視鏡的止血、高圧酸素療法などが試みられているが、有効な治療法は未だ確立されていない。時には人工肛門を選択せざるを得ない場合もある。他の悪性腫瘍に比べて予後が良い前立腺癌において、有害事象は治療後の QOL に多大な影響を与える。

当科では 2020 年初頭より強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy ;

IMRT) を開始し、直腸有害事象軽減を目的として開発された吸収性ヒドロゲル直腸周囲スパーサー (SpaceOAR system[®]) を同年 6 月から導入した。SpaceOAR system[®] とは経直腸プローブ下に、会陰部から針を挿入し、デノビア筋膜下にヒドロゲルを注入する。なお、鎮痛は注入直前の局所麻酔のみとした。これにより前立腺・直腸間の物理的距離を拡大させる方法であり (図 1)、放射線治療の標的となる前立腺に隣接する危険臓器である直腸の線量低減、有害事象軽減を可能とする。

今回我々は、SpaceOAR system[®] の注入手技と有害事象、体内分布と前立腺・直腸間確保スペース、放射線直腸炎の軽減について評価したので報告した。

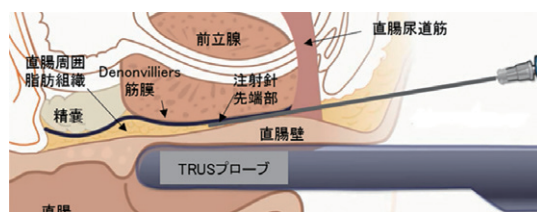


図 1：SpaceOAR system[®] 注入時の挿入針の位置

対 象

対象は表 1 の如く、当院で IMRT と SpaceOAR system[®] を用いた放射線治療を行った 186 例。年齢は 58 ~ 99 歳 (平均値 75 歳)、放射線治療開始からの観察期間は最長 2 年 8 か月であった。前立腺癌進行度の T 因子は 1b ~ 2c が全体の約 8 割を占め、iPSA は 0 ~ 20 mg/dL が全体の約 8 割を占めていた。リスク分類は D' Amico 分類で低リスクが全体の約 5 割を占めていた。直腸障害と関連しうる合併症としては糖尿病が 33 例と多かった。他に関節リウマチ (2 例)、多発筋痛症 (1 例)、潰瘍性大腸炎 (1 例)、ベーチェット病 (1 例)、レイノー

症候群（1例）を認めた。直腸癌の低位前方切除術後の患者が1例含まれた。総標的線量はガイドラインに従い、1回線量2Gyの通常分割照射法で行い、総線量は高～中リスクには78Gy、低リスクには76Gyとした。ただし、放射線性直腸炎のリスクが高いと考えられる症例ではそれより低減している。78Gy/39frが159例、76Gy/38frが19例、70Gy/35frが1例（直腸癌 低位前方切除術後の症例）、60Gy/20frが6例であった。寡分割照射（60Gy/20fr）は治療期間短縮のメリットがあるため、長期入院が困難で外来照射が望ましい高齢者や認知機能低下患者を対象とした。

表1：対象

年齢		58～99歳（平均値75歳）
臨床病期 (T因子)	1a	3例
	1b	0例
	1c	52例
	2a	33例
	2b	20例
	2c	49例
	3a	7例
	3b	17例
	4	2例
	iPSA	～10
～20		38例
～30		18例
～40		9例
～50		3例
～60		2例
～70		1例
～80		1例
～90		0例
～100		7例
	不明	2例
D'Amico分類	低	102例
	中	17例
	高	64例
	不明	3例
合併症	糖尿病	33例
	その他	関節リウマチ2例、多発筋痛症1例、潰瘍性大腸炎1例、パーチェット病1例、レイノー症候群1例、直腸癌 低位前方切除術後1例
線量	78Gy	159例
	76Gy	19例
	70Gy	1例
	60G	6例

検討方法

- (1)SpaceOAR system[®]の評価①分布、②前立腺－直腸間確保スペース、③有害事象
 (2)放射線治療後の有害事象の経過観察

結 果

(1)①SpaceOAR system[®]の分布

SpaceOAR system[®]注入当日にMRI撮影を行い、全186例をCentral type、Eccentric type、Over-spread typeの3つのタイプに分類して評価した(図2-1～2-3)。Central type(以降、C type)は、デノビア筋膜のほぼ中央にハイドロゲルが注入されているものとした(158例、85%)。Eccentric type(以降、E type)はハイドロゲルの注入量の半分以上が左右方向に偏在しているものとした(20例、11%)。Over-spread type(以降、O type)はハイドロゲルの大部分が精嚢腺方向へ偏在して注入されているものとした(8例、4%)。3つの分布タイプのMRI画像を示した(図2-1～2-3)。後半はC typeのみの注入となっていた。

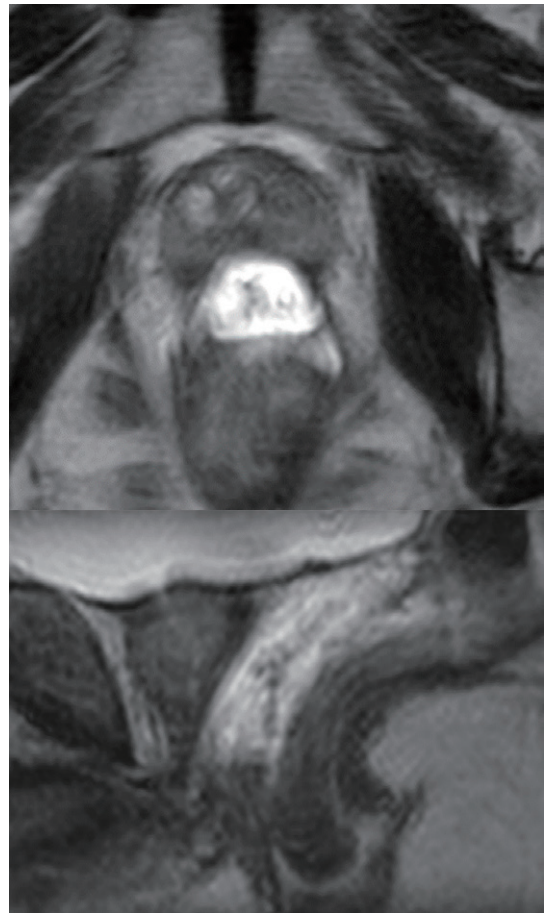


図2-1：Central typeの注入例

MRI T2強調像。デノビア筋膜のほぼ中央にハイドロゲルが注入されている。

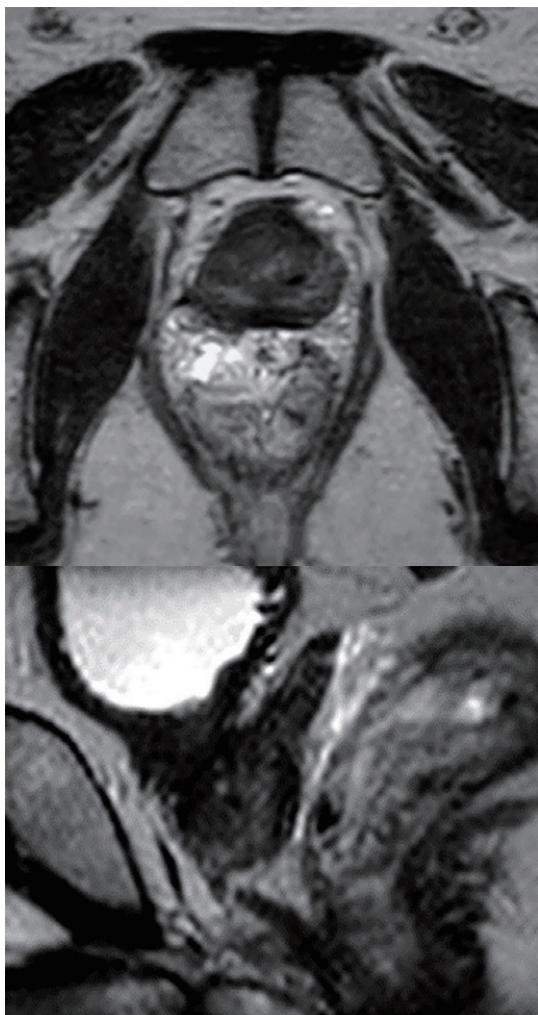


図2-2：E typeの注入例

MRI T2強調像。ハイドロゲルの注入量の半分以上が左右方向に偏在している。

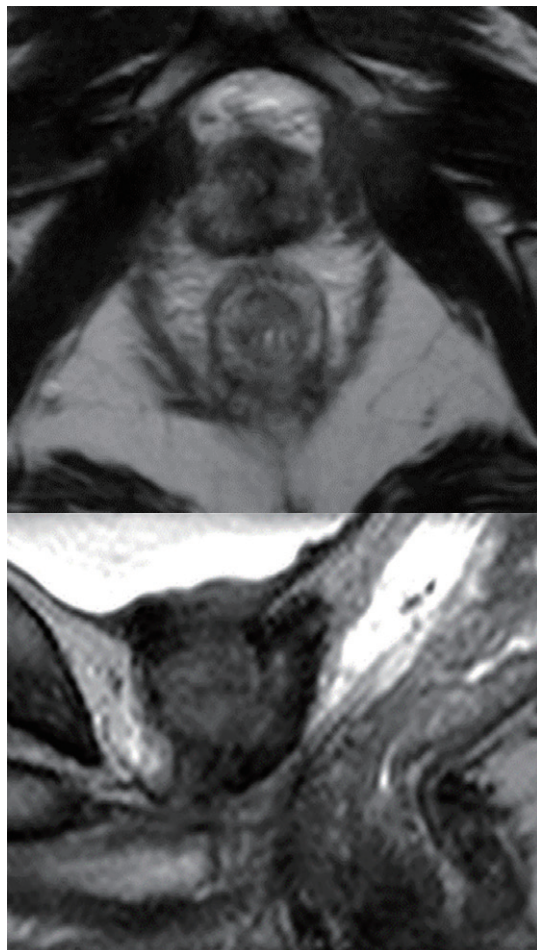


図2-3：O typeの注入例

MRI T2強調像。ハイドロゲルの大部分が精嚢腺方向へ偏在して注入されている。

(1)②SpaceOAR system®注入による前立腺-直腸間の確保スペース

前立腺-直腸間の確保スペースは、尿道球腺より精嚢腺側1cmの位置で測定した。確保スペースはC typeが6～20mm（平均12.6mm）、E typeが5～15mm（平均11.3mm）、O typeが3～8mm（平均6.1mm）であった。全例の平均は12.3mmであった。SpaceOAR system®分布タイプ各々のIMRTの線量分布図を提示する（図3-1～3）。

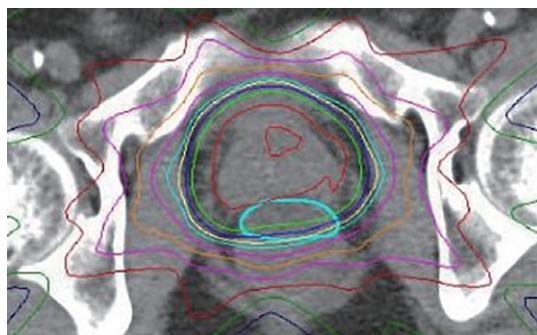


図3-1：Central typeの線量分布図

注入されたハイドロゲルは水色のラインで示されている。直腸V70：0.01%、V60：3.0%、V50：12.2%、V40：25.2%、D2cc：58.2Gy

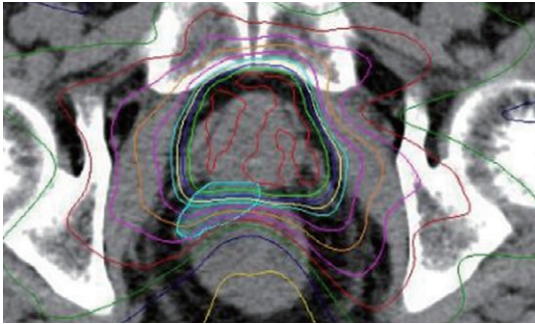


図3-2：Eccentric typeの線量分布図
 ハイドロゲルは右方に偏位して注入されている。直腸V70:0.02%、V60:0.65%、V50:2.8%、V40:6.9%、D2cc:42.3Gy

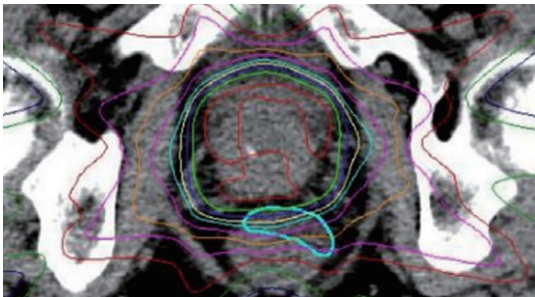


図3-3：Over-spread typeの線量分布図
 ハイドロゲルの大部分が精嚢腺方向へ偏在して注入されている。直腸V70:0.7%、V60:0.2%、V50:11.0%、V40:28.1%、D2cc:57.7Gy

(1)③SpaceOAR system®注入に伴う有害事象
 全例で注入直後に軽度会陰部不快感を認め、いずれも翌日には軽快していた。経直腸プローブ挿入、SpaceOAR注入による一過性の症状であった。注入翌日から5日間持続する少量粘血便を認めた1例があった。同症例は自然軽快し、C typeであった。全例でアレルギー症状の発生を認めなかった。

2. 放射線治療関連有害事象の経過観察

放射線治療を終了した177例で、観察期間はIMRT終了直後から最長2年10か月である。IMRT終了直後、4か月後、1年後、2年後に直腸診、採血等で経過観察をしており、症例は表4の如く、終了直後は177例、4か月後は171例、1年後は117例、2年後は48例であり、全観察期間を通じて放射線治療に関連し

た直腸有害事象はいずれも認めなかった。

表4：放射線治療後の有害事象の経過観察

IMRT終了後、観察期間	直 後	4か月後	1年後	2年後
C type	150例	144例	93例	37例
E type	19例	19例	17例	8例
O type	8例	8例	7例	3例
計	177例	171例	117例	48例
直腸炎	0例	0例	0例	0例
直腸裂	0例	0例	0例	0例
直腸瘻	0例	0例	0例	0例
直腸出血	0例	0例	0例	0例
直腸粘膜炎	0例	0例	0例	0例
直腸壊死	0例	0例	0例	0例
直腸閉塞	0例	0例	0例	0例
直腸痛	0例	0例	0例	0例
直腸裂孔	0例	0例	0例	0例
直腸狭窄	0例	0例	0例	0例
直腸潰瘍	0例	0例	0例	0例

考 察

当院でIMRT、SpaceOAR system®導入前に行った前立腺癌の原体照射による有害事象を示す。症例1(図4-1)は、79歳男性、前立腺癌cT3aN0M0、Stage III。2アーキ振子原体照射74Gy/37fr施行した。直腸のV70は21.6%、V60は57.2%であり直腸耐用線量を超えていた。2年後、便柱への少量血液付着を認め、放射性直腸炎の診断となった。早期にステロイド塗布開始したところ症状改善を認めた。症例2(図4-2)は、86歳男性、前立腺癌cT1aN0M0、Stage II。2アーキ振子原体照射(総標的線量74Gy/37fr)を施行した。直腸のV70は17.6%、V60は31.1%と直腸耐容線量を超えていた。3年後、血便発症し、放射性直腸炎による直腸壊死の診断となった。20回以上の内視鏡的止血と頻回の輸血に関わらず軽快せず、血便が持続した。

症例1

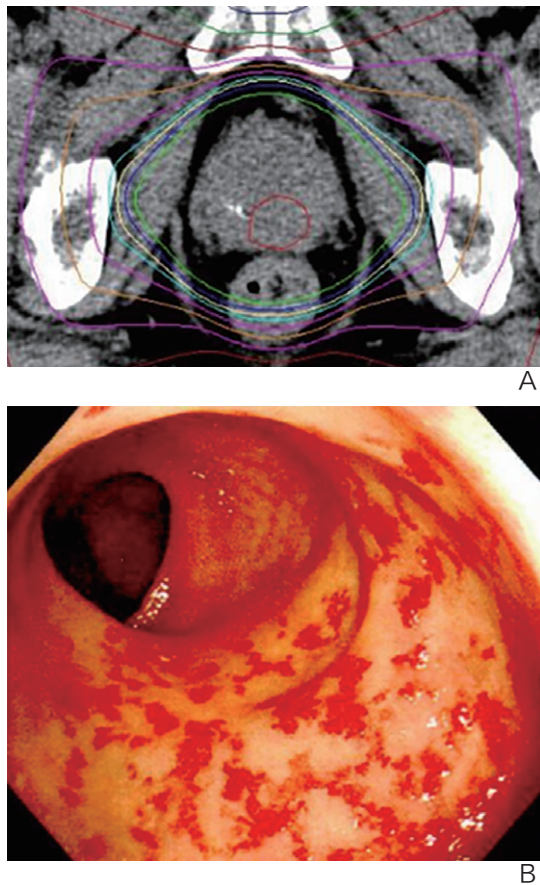


図4-1:線量分布図(A)では直腸線量はV70 (アイソセンター処方70Gy/35frで70G以上照射された体積の割合): 21.6%、V60: 43.3%、V50: 57.2%、V40: 71.1%、D2cc: 73.3Gyと高値であった。下部消化管内視鏡検査(B)では腸粘膜2/3程度に毛細血管拡張、oozingを認めた。

我々も経験したように、直腸有害事象は、ガイドライン上の根治照射では内視鏡的止血を要する直腸出血が数%~20%、手術を要する直腸出血が1%程度とされている。当院でもその発生は一定数認めており、治療に難渋していた。前立腺癌は線量を増加させることにより治療成績が向上することが示されているが、線量増加するにあたり制約となるのが有害事象である。

SpaceOAR system®の分布については、C typeが最も確保スペースを得られていた。E typeとの平均値の差は1.3mmであり、C typeま

症例2

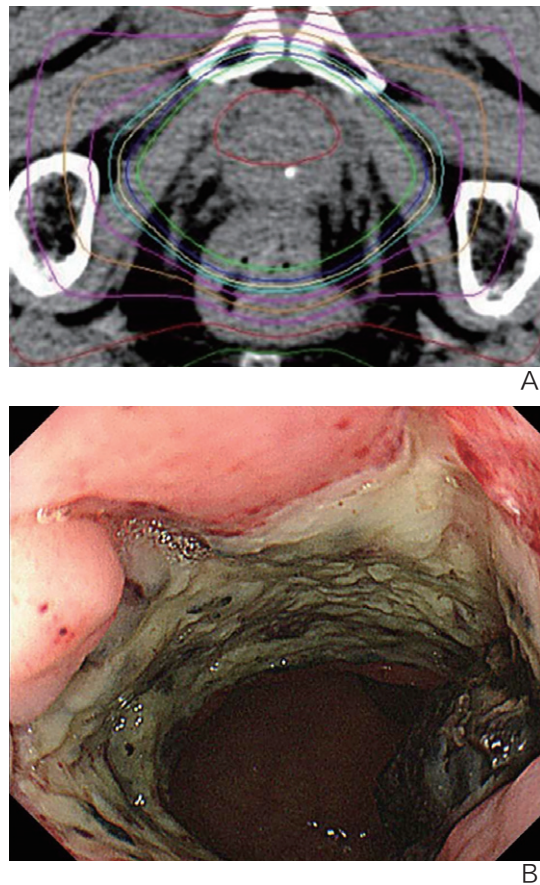


図4-2:線量分布図(A)では直腸線量はV70: 17.6%、V60: 31.1%、V50: 40.3%、V40: 51.2%、D2cc: 73.3Gyと高値であった。下部消化管内視鏡検査(B)では直腸全周性の壊死性潰瘍を認めた。

たはE typeが理想的であるといえる。

E typeの注入タイプとなる原因として、前立腺周囲組織が疎であること、骨盤底挙筋の緊張が考えられる。前者については、ホルモン療法後で前立腺が萎縮している場合、やせ型で周囲の脂肪組織が疎な場合などではE typeが多かった。後者については当院では麻酔は会陰部からの局所麻酔で行っており、局所麻酔や注入針の刺激で圧に左右差ができてしまう場合があった。対策としては、経直腸プローブ先端を直腸側に傾け、前立腺-デノビア筋膜間

のスペースを確保すること、ハイドロゲル注入前の生理食塩水による液性剥離を十分に行うことが挙げられる。全国的には8-10cc注入する施設が多く、当院でもそれに従っている。O typeとなる原因としては、前立腺周囲組織の密度低下、ハイドロゲル注入速度が速すぎることが考えられる。後者については、持続的に適度な速度で注入することが必要である。当院でも一例、速度を落として注入中に針の中で固まり2段階留置となった症例があったため注意が必要である。文献的⁴⁾には、C type、E type、O typeのほか、注入時に針先が動いて2段階留置となった症例や、直腸漿膜下に注入された症例が報告されている。

前立腺-直腸間の確保スペースについては、文献上³⁾、SpaceOAR system[®]注入によるハイドロゲルを10cc注入した場合、平均12.6mmとされている。当院では確保スペースは線量分布上最も距離確保に難渋する前立腺尖部近傍の厚さを測定したものだが、平均12.3mmでありほぼ同等であった。

注入に伴う有害事象については安全性99%とされているが³⁾、当院では全例に注入直後の会陰部不快感、1例に少量粘血便を認めたのみでほぼ同等の成績であった。文献的⁴⁾には、直腸漿膜下に注入された症例で尿道炎症状、肛門痛、頻便などの直腸刺激症状や、放屁時の便失禁を呈した症例が報告されている。いずれもSpaceOAR system[®]が吸収されるとともに症状軽快している。

直腸線量に関しては、DVH metrics、DVH parameterでの定量的、客観的評価が可能である。40、50、60、70Gyが照射された直腸容積の割合を示すV40、V50、V60、V70(%)、高線量域の存在指標となるD2cc(Gy)を検討した。ガイドライン上、耐容線量については、TD5/5(5年間で5%に副作用を生じる線量)は直腸全体で60Gy、TD50/5(5年間で50%に副作用を生じる線量)は直腸全体で80Gyとされている。3つの注入タイプの代表例においてV40~V70、D2ccの顕著な低減を認めた。C type、E typeは確保スペースが十分得られたことにより低減ができた。O typeは確保スペースが不十分であったが低減ができており、これはIMRTの線量分布そのものの工夫

によるところが大きかったと考えた。

放射線治療関連の有害事象については、当科においてIMRT+SpaceOAR system[®]を用いた全例で有害事象の発現を認めなかった。ガイドライン上の根治照射では、内視鏡的止血を要する直腸出血が数%~20%、手術を要する直腸出血が1%とされており、今回我々が得た結果は非常に優れたものであった。また、有害事象の増悪因子となり得る糖尿病や膠原病等を合併した患者においても、放射線直腸炎の発生を1例も認めなかった。放射線治療では、畜尿量、腸内ガスなどの患者の生理的な活動に起因するorgan motion、治療装置や位置合わせなど術者側に起因するerrorなどがみられ、長期におよぶ放射線治療では複数の不確実性が存在する。有害事象の低減には、線量分布の工夫だけではなく、丁寧なセッティング、治療前のcone beam CTによる確認と補正が必要不可欠であると考えられる。

結 語

SpaceOAR system[®]の安全性、有用性について検討した。SpaceOAR system[®]の導入によって、IMRT単独よりも優れた有害事象低減が得られるようになった。今後も、直腸有害事象の軽減、照射量増大による治療成績向上や照射期間の短縮、治療計画に要する時間やスタッフの負担軽減などへの貢献が期待される。

参考文献

- 1) 放射線治療計画ガイドライン2016年度版
- 2) Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015, 92:971-977
- 3) 前立腺癌放射線治療の直腸障害低減を可能にした特定保健医療材料「SpaceOARハイドロゲル」 東京大学医学部附属病院放射線科 扇田真美, 山下英臣, 中川恵一
- 4) 放射線治療におけるSpaceOARの有用性 横浜市立大学附属病院 泌尿器科 林成彦