

平成 30 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06756

研究課題名(和文) 前立腺癌に対するハイドロゲルスパースー併用定位放射線治療

研究課題名(英文) Prostate stereotactic body radiotherapy with a hydrogel spacer

研究代表者

扇田 真美(Ogita, Mami)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60779784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌に対する放射線治療では、前立腺と隣接する直腸の有害事象が問題となる。本研究では、直腸と前立腺の間に挿入し直腸の有害事象を減少させるハイドロゲルスパースーを併用した定位放射線治療を第2相臨床試験として施行した。日本においてハイドロゲルスパースーを使用したのは本研究が初めてであり、日本人においても安全に挿入が可能であることが明らかとなった。定位放射線治療にハイドロゲルスパースーを用いた報告は少なく、今後フォローアップを続け、定位放射線治療におけるスパースーの有効性を明らかにしていく。

研究成果の概要(英文)：Rectal toxicities are major concerns in radiotherapy for prostate cancer. We conducted this phase II clinical trial to evaluate the safety and the efficacy of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for prostate cancer with the use of hydrogel spacers, which may reduce rectal toxicities by pushing the rectum away from the prostate. This is the first study using the hydrogel spacers in Japanese population, and we found the hydrogel spacers can be safely applied to Japanese prostate cancer patients. As there have been few reports of the hydrogel spacers in SBRT, our study provided important data. We will continue to follow up the study participants, and evaluate the safety and the efficacy of the hydrogel spacers in SBRT in prostate cancer patients.

研究分野：放射線治療

キーワード：前立腺癌 定位放射線治療 ハイドロゲルスパースー

1. 研究開始当初の背景

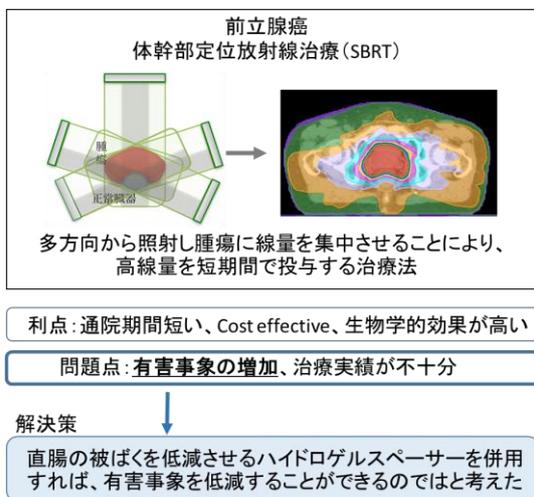
前立腺癌の体幹部定位放射線治療(SBRT)は、位置精度を高め1回線量を増加させることにより、通常2か月程度かかっていた治療期間を2週間程度に短縮することを可能にした新しい治療法である。患者の通院負担を軽減し、医療経済上の利点もある。

また前立腺癌は放射線生物学的に他の腫瘍と異なり1回線量に高い感受性があると考えられていて、1回に高線量を照射するSBRTの方が理論的に有効であるとの意見も多い。

しかしながらSBRTでは、これまでの放射線治療比べ周囲正常組織の有害事象が増加するという懸念がある。晩期有害事象は理論的には1回線量が多いほど生じる危険性が高いと考えられている。前立腺癌放射線治療に関する有害事象の中で最も問題となるのは、直腸出血などの直腸障害である。

直腸障害を低減するため、スペーサーを前立腺と直腸の間に挿入し、物理的に前立腺と直腸を離し、高線量を前立腺に照射しながら、直腸への照射線量を低減させるという手法がある。ハイドロゲルスぺーサーを併用したSBRTを行うことにより、有効性と安全性を高めた放射線治療ができるのではないかと考えた。

図1 学術的背景



2. 研究の目的

早期前立腺癌患者に対し、直腸と前立腺を離し直腸の被ばくを低減できるハイドロゲルスぺーサーを併用した定位放射線治療を行い、線量分布改善と合併症の頻度を評価することにより、ハイドロゲルスぺーサーの有効性と安全性を評価することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) マージン設定

当院でこれまで行われた前立腺癌 IMRT の CT 画像を用いて、セットアップ誤差、臓器移動を検証し、固定具の検討と適切なマージン設定を行う。

(2) 技術指導受講

スペーサー製造会社から派遣される講師から指導を受け、スペーサー留置手技を習熟する。

(3) 第II相試験研究計画

試験デザイン: 単群非盲検化前向き第II相試験

対象: 根治的治療の適応となる限局性前立腺癌患者

目標症例数: 40例

主な選択基準と除外基準

選択基準: 前立腺癌患者、病理学的に腺癌の診断、登録時年齢 20 歳以上 80 歳以下、Performance Status (PS) grade 0-2

除外基準: リンパ節転移や遠隔転移がある患者、前立腺癌に対する治療の既往のある患者、放射線治療前にホルモン療法を1年以上受けた患者、骨盤部へ放射線治療を受けた既往のある患者、重複癌を合併している患者 6) 重篤な心疾患・呼吸器疾患・肝疾患を有する患者、透析療法を必要とする慢性腎不全を有する患者、炎症性腸疾患を合併している患者、下部骨盤領域の手術を受けた患者など

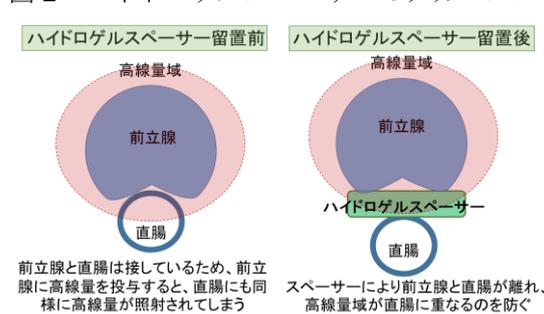
文書及び口頭で説明。同意の得られた患者を登録し適格性を確認する。

ベースラインとなる比較用の挿入前 CT を撮影。

ハイドロゲルスぺーサーを使用。経直腸プローブを使用し、エコーガイド下で局所麻酔を用いて経会陰的に針を刺入しゲルを挿入する。

ハイドロゲル留置後治療計画に使用する CT と MRI を撮影。

図2 ハイドロゲルスぺーサーのメカニズム



比較のため挿入前 CT、挿入後 CT の両方で治療計画を作成。

放射線治療は 36.25 Gy/5 回 (7.25 Gy/回) の SBRT を施行する。平日隔日。

主要評価項目

すべての消化管急性期有害事象

副次評価項目

線量体積分布 (Dose Volume Histogram; DVH) を挿入前後の CT を用いて比較

スペーサー挿入に伴う合併症
 スペーサー挿入の成功率
 放射線治療最終日のスペーサー位置
 泌尿生殖器急性期有害事象
 消化管と泌尿生殖器の晩期有害事象その他
 放射線治療による有害事象
 QOL : EPIC および FACT-P 使用
 前立腺症状 : I-PSS 使用
 生化学的無再発生存
 ハイドロゲルスペーサーの指摘投与量と適切な留置位置
 治療開始時、終了時、終了後最初の1年は3か月毎、1年以降は半年毎に評価を行い、治療終了3年後までフォローを行う。

4. 研究成果

1) マージン設定

当院でこれまで行われていた前立腺癌の通常分割照射 IMRT 時の PTV マージンは直腸側 5mm、その他 7mm であった。

SBRT を施行するにあたり、緩下薬の内服と検査時・治療時ともに 2 時間の畜尿と毎回の浣腸を施行し、通常分割照射 IMRT 時よりも前処置を強化した。また前立腺輪郭のコンtourリングに MRI フュージョンを必須とし、位置合わせには毎回 cone beam CT を用いて前立腺合わせを行うこととした。上記により位置合わせ精度を向上させることが可能となり、PTV マージンは直腸側 3mm、その他 5mm とした。

2) 技術指導受講

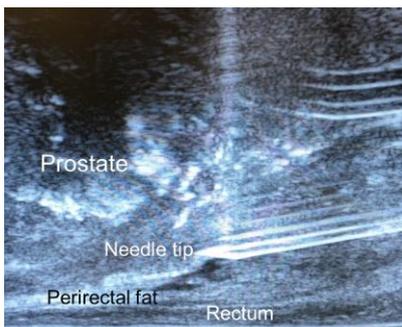
ハイドロゲルスペーサー製造販売会社である Augmenix 社の技術指導員から技術指導を受講。日本で初めて（本報告時点では日本でただ一人）ハイドロゲルスペーサー挿入手技のライセンスを取得。指導員の立ち会いなしで単独での挿入が可能となった。

3) 第Ⅱ相試験 (UMIN000026213)

当院での倫理審査委員会承認後、本報告時点で 36 例の登録をし、そのうち適格基準を満たした 34 例中 32 例のハイドロゲルスペーサーの挿入と SBRT が終了している。

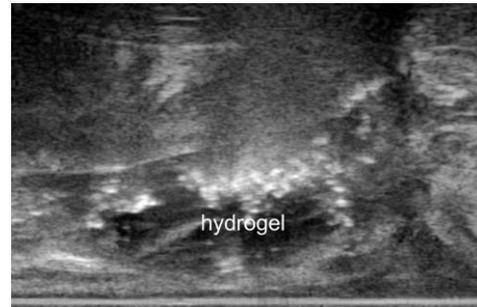
32 例中スペーサーの挿入は 31 例 (97%) で予定通り施行され、1 例は本来予定していたよりも少ない量の挿入となった。

図 3 挿入時のエコー画像

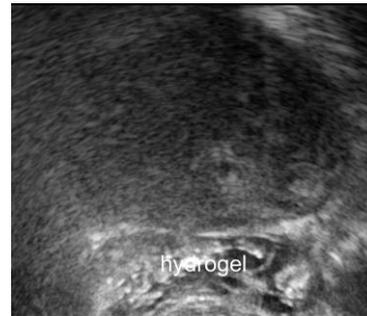


経直腸エコーガイド下で Perirectal fat に針を挿入している。(図 3)

図 4 挿入後のエコー画像 (矢状断)



(水平断)



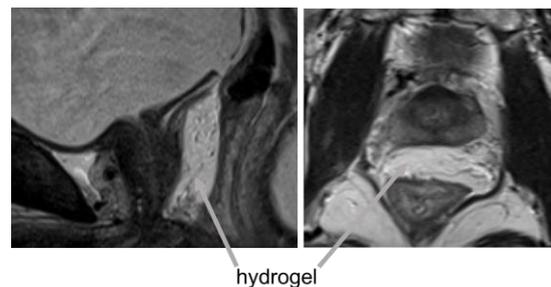
ハイドロゲルが前立腺と直腸の間に挿入されていることが、エコーで確認できる。(図 4)

ハイドロゲルの挿入は 10ml を基本とし、前立腺の大きさや挿入スペースの大きさにより、2 例のみ 9ml に減量した。欧米人と比べ日本人は前立腺体積が小さいといわれているが、32 例に挿入した結果、基本的に欧米と同様の 10ml ハイドロゲル挿入で適切なスペースを作成することができ、10ml が適量であることが明らかとなった。

挿入に伴う重篤な合併症は生じておらず、挿入後 1 例で精嚢炎、2 例で血尿を認めたが、いずれも軽快した。

スペーサーを挿入してから約 1 週間後に全例治療計画用の MRI を撮影。

図 5 スペーサー挿入後の MRI 画像



ハイドロゲルにより前立腺と直腸の間に 12-15mm 程度のスペースが作成できた。(図 5)

図 6 挿入前後の線量分布比較

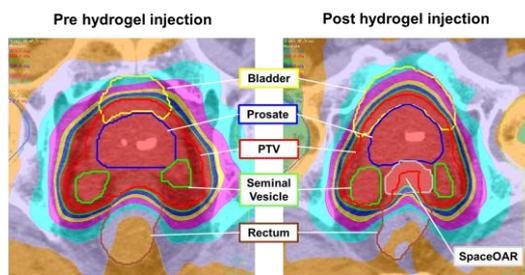
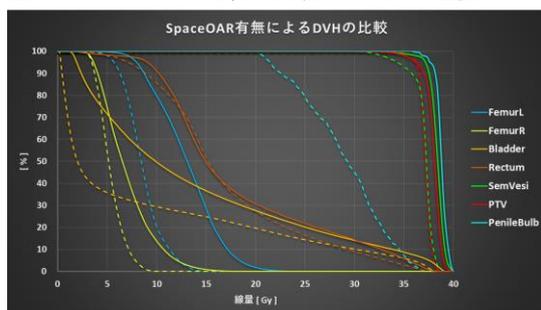


図 7 スペーサー挿入前後の DVH 比較



実線：挿入前 点線：挿入後

DVH 上でスペーサー挿入によりリスク臓器である直腸の高線量照射体積の低減を認めた。(図 7)

本研究において、日本人に初めてハイドロゲルスペーサーを使用した放射線治療を施行した。日本人においてもハイドロゲルスペーサーが安全に挿入可能であることが明らかとなり、DVH 上リスク臓器の高線量域の低減にハイドロゲルスペーサーが有効であることが判明した。有害事象の低減効果があるかを明らかにするために、更なるフォローアップを行っていく。

今後は目標症例数 40 例まで症例登録を行い、40 例に対しスペーサー挿入と SBRT の施行、腫瘍評価項目の測定が終了次第、データの固定と解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

① Sawayanagi S, Yamashita H, Ogita M, et al. Volumetric and dosimetric comparison of organs at risk between the prone and supine positions in postoperative radiotherapy for prostate cancer. *Radiation Oncology*. 2018; 13: 70. 査読有
DOI: 10.1186/s13014-018-1023-0

② Nakamura N, Kawamori J, Takahashi O, Shikama N, Sekiguchi K, Takahashi T, Kato S, Ogita M, et al. Palliative radiotherapy for breast cancer patients with skin invasion: a multi-institutional prospective observational study. *Jpn J Clin*

Oncol. 2018. in press. 査読有
DOI: 10.1093/jjco/hyy054

③ Sekiguchi K, Akahane K, Ogita M, et al. Efficacy of heparinoid moisturizer as a prophylactic agent for radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery: a randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48: 450-7. 査読有
DOI: 10.1093/jjco/hyy045

④ Mizuno N, Takahashi H, Kawamori J, Nakamura N, Ogita M, et al. Determination of the appropriate physical density of internal metallic ports in temporary tissue expanders for the treatment planning of post-mastectomy radiation therapy. *J Radiat Res*. 2018. 59: 190-7. 査読有
DOI: 10.1093/jrr/rrx085

⑤ Ogita M, Nagura N, Kawamori J, et al. Risk factors for complications among breast cancer patients treated with post-mastectomy radiotherapy and immediate tissue-expander/permanent implant reconstruction: a retrospective cohort study. *Breast Cancer*. 2018; 25: 167-75. 査読有
DOI: 10.1007/s12282-017-0808-6

⑥ 扇田真美 他、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険医療材料「SpaceOAR ハイドロゲル」. *新医療*. 2017; 44(8): 124-127. 査読無
<https://ci.nii.ac.jp/naid/40021257087/>

⑦ 関谷徳泰、山下英臣、櫻町円香、高橋渉、大熊加恵、扇田真美 他、東京大学医学部付属病院における上顎洞癌に対する放射線治療の臨床成績の検討(2009~2015年)とレビュー、*臨床放射線* 2017-05, 62(5), 701-709. 査読無
<https://ci.nii.ac.jp/naid/40021217807/>

⑧ Nakamura N, Takahashi O, Zenda S, Kawamori J, Ogita M, et al. Neuropathic Pain Features in Patients with Bone Metastases. *Clin Oncol*. 2016; 28: 204-8. 査読有
DOI: 10.1016/j.clon.2015.10.007

[学会発表] (計 12 件)

① 扇田真美、白石憲史郎、張大鎮 他、乳腺原発扁平上皮癌に対する術後照射の成績、第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、日本、2018 年 5 月 16 - 18 日

② Ogita M, Yamamoto K, Shiraishi K, et al. Five year follow-up of prostate cancer patients treated with volumetric modulated arc therapy (VMAT). European Society for Radiotherapy and Oncology 37 annual meeting, Barcelona, Spain, April 20 - 24, 2018

③ 扇田真美、山下英臣、中川恵一、前立腺癌に対する FFF-VMAT 定位放射線治療の有害事象、日本放射線腫瘍学会第 30 回学術大会、大阪、日本、2017 年 11 月 17 - 19 日

④ Ogita M, Kawamori J, Sekiguchi K, et al. Risk factors for complications of post-mastectomy radiotherapy on implant-based reconstructed breast. European Society for Radiotherapy and Oncology 36 annual meeting, Vienna, Austria, May 5 - 9, 2017

⑤ Ogita M, Yamashita H, Nakagawa K. Preliminary Results of VMAT Stereotactic Body Radiotherapy with Flattening Filter-free Beam for Prostate Cancer. 第 76 回日本医学放射線学会総会、横浜、日本、2017 年 4 月 13 - 16 日

⑥ 扇田真美、河守次郎、関口建次 他、進行癌による肉眼的血尿に対する緩和照射、日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会、京都、日本、2016 年 11 月 25 - 27 日

⑦ Ogita M, Sekiguchi K, Akahane K, et al. Association of Moisturization and Topical Corticosteroid Usage During and After Whole-Breast Radiation Therapy: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. American Society for Radiation Oncology 58th annual meeting, Boston, USA, September 25 - 28, 2016

⑧ Ogita M, Kawamori J, Sekiguchi K, et al. Palliative Radiation Therapy for Hematuria in Patients with Advanced Cancer. American Society for Radiation Oncology 58th annual meeting, Boston, USA, September 25 - 28, 2016

[その他]

ホームページ等

東京大学医学部附属病院 放射線科 放射線治療部門 研究業績

<http://u-tokyo-rad.jp/works/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

扇田 真美 (OGITA, Mami)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60779784