

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07745

研究課題名（和文）前立腺癌定位放射線治療におけるスペースを用いた線量増加と臓器移動抑制効果の検証

研究課題名（英文）Dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy with hydrogel spacer for prostate cancer and analysis of effects on organ motion

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） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺癌における体幹部定位放射線治療(SBRT)に、直腸の高線量被ばくを低減させるハイドロゲルスペースを用いることで、有害事象を増やさず線量増加が可能であることを明らかにするため前立腺癌SBRT第1相線量増加試験を実施した。42.5Gyから開始し最終段階の47.5Gyまで線量を増加できた。またスペースにより治療時に問題となる臓器移動を抑制できるかを検証するため、リアルタイムに照射中の前立腺の動きを観察できるClarity 4D ultrasound systemを用いて解析をした。スペースにより照射中の前立腺の動きは抑制はされず大きくなる傾向にあったが、臨床的に許容できる程度であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ハイドロゲルスペースを用いることにより安全に線量増加を行うことができることが確認できた。本研究は第1相試験のため安全性の評価を目的としたため、次のステップとして、線量を増加することが前立腺癌の治療効果を向上させることができるかを検証する必要がある。安全で治療効果の高い治療手法が確立すれば、前立腺癌患者の治療成績向上が期待され、学術的・社会的意義は大きいと考える。また、スペースによる前立腺癌の移動抑制効果は示されなかったが、治療の対象となる精嚢の動きは検証できていない。今後精嚢の動きへの影響について調べていきたいと考えている。

研究成果の概要（英文）：We conducted a phase I dose escalation study of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for prostate cancer to clarify that using a hydrogel spacer, which reduces high rectal dose exposure, could help to escalate the dose without increasing adverse events. We started at 42.5 Gy and reached 47.5 Gy at the final step. Furthermore, we analyzed the movement of the prostate during irradiation in real-time by using the Clarity 4D ultrasound system to verify whether the spacer can suppress organ migration. We didn't observe the suppression of the movement. On the contrary, the motion tended to increase with a spacer, but the movement was clinically acceptable.

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 ハイドロゲルスペース 線量増加

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌における体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy: SBRT) は、画像誘導技術を用いて線量を集中させることにより、1 回線量を増加させ治療期間の短縮を可能とした治療法である。治療期間の大幅な短縮により、患者の通院負担は軽減され、治療完遂率の向上や医療費削減効果も期待できる。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され、通常分割照射よりも 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考えられている。

複数の利点が期待される SBRT であるが、新しい治療法のため臨床成績の報告は十分ではなく、現在発展途中の治療法である。日本では平成 28 年 4 月に保険適応になったばかりで、国内での SBRT の治療実績は極めて少ない。新しい治療法であることから至適線量に関しても未だ定まっていない。1 回高線量の照射を行った場合に、線量依存性に前立腺癌の腫瘍制御が得られたとの報告もある。

線量増加により治療成績向上が期待される一方で、隣接臓器の有害事象増加が懸念される。過去に 50 Gy/5fr までの線量増加試験が行われ、50 Gy では重篤な消化管の有害事象が生じている。直腸線量と直腸出血の関連性についての報告もある。また、SBRT では通常分割照射よりも治療回数が極端に少ないため、画像誘導による毎回の位置照合が極めて重要となる。SBRT の有効性を高めるために線量増加と臓器の位置移動対策が重要な課題であり、それらを解決する手段が必要となる。その解決法として直腸と前立腺の間に挿入し、物理的に前立腺と直腸の距離を離し、直腸の高線量被ばくを低減させるハイドロゲルスパースーが有用であるのではないかと考えた。(図 1)

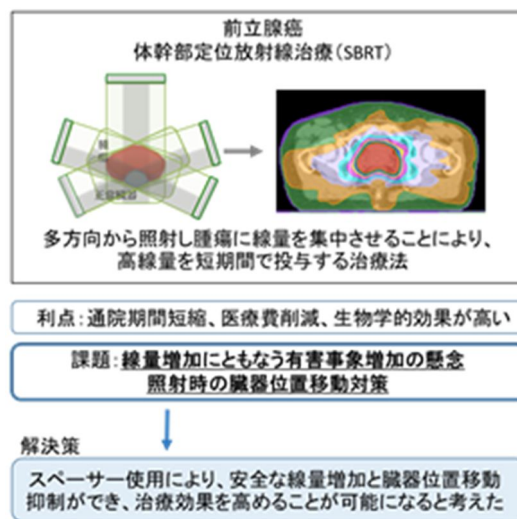


図 1 学術的背景

2. 研究の目的

前立腺癌 SBRT にハイドロゲルスパースーを併用し、(1)線量増加試験を実施し、最大耐用線量および推奨線量を決定すること (2)スパースーによる臓器移動抑制効果を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 線量増加試験による最大耐用線量および推奨線量の決定

「限局性前立腺癌に対する体幹部定位放射線治療における線量増加の第 I 相臨床試験」を計画し実施。(UMIN000039444)

研究デザイン: 2 群 (非ランダム化) 単施設第 I 相臨床研究

対象: コホート 1: スパースー挿入群、コホート 2: スパースー非挿入群

主な選択基準と除外基準

コホート 1 選択基準: 病理学的に診断された前立腺癌患者、登録時年齢 20 歳以上 80 歳以下、Performance Status grade 0-2、**臨床的にスパースー適応がありスパースー挿入に同意した患者**
除外基準: リンパ節転移や遠隔転移がある患者、前立腺癌に対するホルモン療法以外の治療の既往、骨盤部への放射線治療の既往、炎症性腸疾患の既往、直腸の外科手術の既往など

コホート 2 選択基準: 病理学的に診断された前立腺癌患者、登録時年齢 20 歳以上 80 歳以下、Performance Status grade 0-2、**臨床的にスパースー適応がない患者**
除外基準: リンパ節転移や遠隔転移がある患者、前立腺癌に対するホルモン療法以外の治療の既往、骨盤部への放射線治療の既往、炎症性腸疾患の既往、直腸の外科手術の既往など

目標症例数: 最大 72 例 (各コホートで最大 36 例)

主要評価項目: 治療終了 180 日以内に発症した Grade 3 以上の有害事象 (CTCAE v5.0)

副次評価項目: 治療終了 90 日以内と治療終了 91 日以降に発症した有害事象、スパースー挿入に伴う有害事象 (スパースー挿入群のみ)、主観的評価に基づいた有害事象 (PRO-CTCAE v1.0)、QOL: EPIC および FACT-P、前立腺症状: IPSS 使用、全生存、生化学的無再発生存

平日隔日で 5 回の SBRT を実施する。総線量は 6+6 デザインに基づき 42.5 Gy、45 Gy、47.5 Gy のいずれかとなる。スパースー挿入群、スパースー非挿入群それぞれで独立した線量増加を行う。

(2) 臓器移動抑制効果

試験デザイン：後ろ向き研究

対象：2018年から2019年に当院で前立腺 motion monitoring 下で SBRT を受けた前立腺患者

治療：36.25-40 Gy/5fr の VMAT-SBRT、ハイドロゲルスペーサー適応がありスペーサー使用を希望した患者はスペーサー挿入後に SBRT 施行

モニタリング機器：治療中 (intrafraction) の臓器移動のモニタリングに 4-dimensional (4D) transperineal ultrasound (US) device: the Clarity 4D ultrasound system (Elekta) を使用

評価項目：上-下、左-右、前-後の各方向で前立腺の偏位とベクトル長、患者ごとの各方向の 1 分画あたりの最大分画内変位 (MID) の平均値

非スペーサー群とスペーサー群の MID を unpaired t-test を用いて比較する。

4. 研究成果

(1) 線量増加試験による最大耐用線量および推奨線量の決定

2020年2月より症例登録開始。

コホート1：スペーサー挿入群

1段階目の 42.5 Gy の 1 例目を 2020年2月に登録。42.5 Gy において治療終了 180 日以内に線量制限毒性(dose limiting toxicity: DLT)は出現せず、6 例の 180 日間の観察期間終了後に 2 段階目の 45 Gy に線量増加。2 段階目でも DLT は出現せず、6 例の 180 日間の観察期間終了後に 3 段階目の 47.5 Gy に線量増加。47.5 Gy の 6 例目の 180 日間の観察期間が 2023年3月に終了。47.5 Gy においても DLT は認められず、スペーサー挿入下での推奨線量を 47.5 Gy に決定した。

コホート2：スペーサー非挿入群

1段階目の 42.5 Gy の 1 例目を 2020年2月に登録。42.5 Gy において治療終了 180 日以内に線量制限毒性(dose limiting toxicity: DLT)は出現せず、6 例の 180 日間の観察期間終了後に 2 段階目の 45 Gy に線量増加。45 Gy で 1 例の DLT を認め、処方線量はそのままにさらに 6 例を追加。6 例追加途中で 2 例目の DLT が出現したため、2020年5月に 1 段階低い 42.5 Gy を推奨線量と決定し、参加者登録を終了した。

推奨線量：スペーサー挿入群 47.5 Gy、スペーサー非挿入群 42.5 Gy

上記のように線量増加第 I 相臨床試験を実施、完遂することができた。今後はフォローを継続し、副次評価項目である QOL や晩期有害事象、治療効果についての測定をしていく。観察期間終了後、評価項目の解析を行う予定である。

(2) 臓器移動抑制効果

スペーサー挿入群：8 症例 照射回数 33 回分、スペーサー非挿入群：30 症例 照射回数 148 回分を解析

患者背景は、計画 CT 時の直腸体積がスペーサー非挿入群で大きかった(55.4 ± 15.5 cc vs. 43.4 ± 9.0 cc, P = 0.047)以外は、両群に有意な差は認めなかった。

前立腺の偏移：MID (平均値 ± SD, スペーサー非挿入群 vs. スペーサー挿入群)

上: 0.47 ± 0.07mm vs 0.97 ± 0.24mm (P=0.014) 下: 1.07 ± 0.11mm vs 1.03 ± 0.25mm (P=0.88)

左: 0.74 ± 0.08mm vs 0.87 ± 0.27mm (P=0.55) 右: 0.67 ± 0.08mm vs 0.92 ± 0.21mm (P=0.17)

前: 0.45 ± 0.06mm vs 1.16 ± 0.35mm (P=0.002) 後: 1.57 ± 0.17mm vs 1.37 ± 0.22mm (P=0.56)

ベクター長の最大値：2.24 ± 0.19mm vs 2.89 ± 0.62mm (P=0.19)

上方向と前方向の前立腺の偏移は、スペーサー挿入群の方がスペーサー非挿入群よりも有意に大きかった。

本研究の結果、スペーサー挿入による治療中 (intrafraction) の前立腺移動の抑制効果は認められなかった。実際の治療時のターゲットは前立腺だけでなく精嚢基部も含まれる。前立腺よりも精嚢の動きの方が大きいことが多いため、スペーサー挿入により精嚢の位置移動への影響があるか今後検討していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mami Ogita, Hideomi Yamashita, Yuki Nozawa, Sho Ozaki, Subaru Sawayanagi, Takeshi Ohta, Keiichi Nakagawa	4. 巻 16
2. 論文標題 Phase II study of stereotactic body radiotherapy with hydrogel spacer for prostate cancer: acute toxicity and propensity score-matched comparison	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-021-01834-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Subaru Sawayanagi, Hideomi Yamashita, Mami Ogita, Ryosuke Takenaka, Yuki Nozawa, Yuichi Watanabe, Toshikazu Imae, Osamu Abe	4. 巻 17
2. 論文標題 Injection of hydrogel spacer increased maximal intrafractional prostate motion in anterior and superior directions during volumetric modulated arc therapy-stereotactic body radiation therapy for prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-022-02008-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 扇田真美、野沢勇樹、山下英臣、中川恵一	4. 巻 52
2. 論文標題 Elekta社製放射線治療システムElekta Synergyを使用した前立腺癌に対する定位放射線治療の治療経験	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 映像メディカル	6. 最初と最後の頁 23-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ogita M, Yamashita H, Sawayanagi S, Takahashi W, Nakagawa K.	4. 巻 50
2. 論文標題 Efficacy of a hydrogel spacer in three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 303-309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyz171.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Ogita M, Sawayanagi S, Yamashita H, Nakagawa K.
2. 発表標題 Acute toxicity of stereotactic body radiotherapy for prostate cancer
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤柳昂、山下英臣、扇田真美、中川恵一
2. 発表標題 VMAT-SBRT中の前立腺偏位に与えるハイドロゲルスパースーの影響
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ogita M, Yamashita H, Sawayanagi S, Takahashi W, Nakagawa K.
2. 発表標題 Efficacy of a hydrogel spacer in 3D-CRT for prostate cancer.
3. 学会等名 European Society for Radiotherapy and Oncology 38 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogita M, Yamashita H, Nozawa Y, Ozaki S, Sawayanagi S, Ohta T, Nakagawa K.
2. 発表標題 A Phase II Study of Stereotactic Body Radiotherapy with Hydrogel Spacer for Prostate Cancer; Dosimetric Comparison, Acute Toxicity and Quality of Life.
3. 学会等名 American Society for Radiation Oncology 61st annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 扇田真美、山下英臣、野沢勇樹、尾崎翔、澤柳昂、太田岳史、中川恵一
2. 発表標題 前立腺癌ハイドロゲルスペースー併用SBRT第II相試験：急性期有害事象とQOL
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mami Ogita, Kentaro Yamamoto, Kenshiro Shiraishi, Subaru Sawayanagi, Hideomi Yamashita, K. Nakagawa
2. 発表標題 Five year follow-up of prostate cancer patients treated with volumetric modulated arc therapy (VMAT)
3. 学会等名 ESTRO 37 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 扇田真美、山下英臣、中川恵一
2. 発表標題 前立腺癌3次元原体放射線治療におけるハイドロゲルスペースーの有用性
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 扇田真美、野沢勇樹、尾崎翔、太田岳史、澤柳昂、山下英臣、中川恵一
2. 発表標題 前立腺癌定位放射線治療におけるハイドロゲルスペースーの直腸線量低減効果
3. 学会等名 第32回高精度放射線外部照射部会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	山下 英臣 (Yamashita Hideomi) (70447407)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究 分担者	今江 禄一 (Imae Toshikazu) (80420222)	東京大学・医学部附属病院・副診療放射線技師長 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------