

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791193

研究課題名（和文）前立腺癌に対する放射線照射による急性期低酸素状態の経時的解析

研究課題名（英文）Sequential analysis of the acute hypoxia with the irradiation for prostate cancer

研究代表者

磯橋 文明 (ISOHASHI FUMIAKI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00448036

研究成果の概要（和文）：腫瘍内酸素濃度は空間的・経時的に変化することが知られており、放射線感受性に影響を及ぼしているが、腫瘍内低酸素を経時的に計測した報告はまったくない。経時的に腫瘍内酸素濃度を計測する方法を確立するために、組織酸素分圧測定装置を使用し、自作したファントムを使用し具体的な刺入方法について検討を加えた。その結果、シース・イントロデューサーを使用し電極の先端を前立腺内に留置する方法がよいことが確かめられた。

研究成果の概要（英文）：

It is well known that intratumoral oxygen tension influenced radiation sensitivity. However, there is no report that sequential analysis of the acute hypoxia. With tissue oxygen pressure measuring assembly, we explored about a concrete implant method with the phantom making ourselves. We found a method that detains the tip of the electrode in a prostate with sheath introducer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：低酸素、前立腺癌、酸素分圧、経時的解析、放射線治療、小線源治療

## 1. 研究開始当初の背景

放射線治療は手術や化学療法とならび癌治療の3本柱の1つであるが、放射線治療を施行する際の最大の問題点の1つは放射線治療抵抗性の癌が存在することである。放射線抵抗性は腫瘍組織内の低酸素が主要な原因として挙げられている。腫瘍内低酸素は

(1) 腫瘍内血管からの酸素拡散が届く距離から離れているために起こる低酸素（慢性期低酸素）、(2) 腫瘍内血流の一時的な減少あるいは途絶により起こる低酸素（急性期低酸素）があることが明らかにされている。

現在、腫瘍内酸素分圧の測定には、腫瘍内

に直接微小電極を刺入して測定する方法が gold standardとされており、それによって計測された腫瘍内低酸素と臨床成績がよく相関していることが報告されている。しかし、この方法は一時的、空間的な計測法であり、主に慢性期低酸素に関連していると言われている。一方、急性期の低酸素状態に置かれた腫瘍細胞はより活動性が高く、急性期低酸素も放射線抵抗性の重要な因子であることが報告され始めている。臨床的に腫瘍の酸素分圧を一時的、空間的に計測した報告は子宮頸癌、大腸癌、前立腺癌、頸部リンパ節転移等で多く見られるが、経時的な計測は患者に長時間の負担を与えることになり不可能になっていると考えられる。

我々の施設では前立腺癌の放射線治療に高線量率組織内照射という手法を10年来施行している。これは密封小線源 ( $^{192}\text{Ir}$ ) を前立腺内に刺入・留置された十数本のアプリケーション内へ誘導し治療するという手法である。本治療は世界的にもいくつかの施設で行われているが、アプリケーションの留置期間は1-2日間がほとんどである。我々の施設は4-5日間連続留置という方法を取っている唯一の施設であり、外照射を併用しない照射法を世界で初めて提唱した。

外照射を併用しないのは本研究とは無関係な理由による医学的な判断であるが、本研究を鑑みるに偶然にも外照射の影響を除いて組織内照射の影響のみを純粹にみることが出来る状況である。組織内照射の期間中は会陰部から前立腺にアプリケーションが刺入されたままであるので、患者はベッド上安静状態である。よって、この期間中、十数本の本来の治療用アプリケーションに加え、1本（ないし数本も理論的にはありうるが）の電極を余分に挿すのみの負担で、前立腺組織内の酸素分圧を経時的に計測可能となる。このような

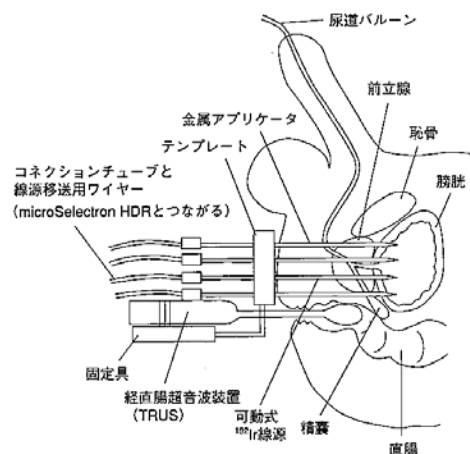
臨床研究は世界的にみても報告がなく、まったく新しい試みである。

## 2. 研究の目的

本研究での最終的な目的は、放射線照射による腫瘍内酸素分圧の経時的な変動を測定し、時間的に分析することである。しかし、前立腺に電極を挿入し経時的に解析することは全く新しい方法であるので、まず初期の試みとして、安定し測定できる手技を確立することを研究の主眼とした。

## 3. 研究の方法

(1) 前立腺癌に対する高線量率組織内照射は以下の図のように施行される。



このような体勢で前立腺内に電極を4-5日間刺入しておくことが必要になるために、まず前立腺内に安定して恒常的に電極を挿入できるかどうかを検討した。

まず、透明な粘土を使用して前立腺ファントムを自作し、以下のような研究を施行した。

### ① 電極の前立腺内への刺入方法の検討

組織分圧を計測するためには、軟性の電極を前立腺内に刺入することが必要である。そこで、電極の前立腺内へ安定的に刺入する方法

を検討した。

## ②電極の前立腺内への恒常的な刺入方法の検討

酸素分圧計は一時的な酸素分圧を測定することを目的に作られているので、恒常的な計測を施行しようとする、電極の位置が安定せず、ファントム内の恒常的な位置に刺入し続けるのが困難であった。そこで、恒常的な位置に刺入し続ける方法を検討した。

## (2) 前立腺癌に対する高線量率組織内照射単独治療成績の検討

前述のように、大阪大学では独自に前立腺癌に対する高線量率組織内照射単独治療を施行しているために、経時的な解析が可能になったと考えられる。しかし、臨床研究として経時的な酸素分圧を確認するためには、同手法の臨床治療成績が良好で、有害事象が軽度であることが確認できることが前提であると考えられたので、前立腺癌に対する高線量率組織内照射単独治療成績の検討を行った。

## 4. 研究成果

(1) 電極の刺入方法として、シース・イントロデューサーを使用し電極の先端を前立腺内に留置する方法がよいことが確かめられた。しかし、酸素分圧測定装置の測定部は非常に柔らかく、ファントム内の恒常的な位置に刺入し続けるのが困難であった。そこで、細いカテーテルの外筒をまず前立腺を模したファントムに挿入しカテーテルを外筒に固定する形で、電極の先端を前立腺に留置すると、ファントム内に恒常的な位置に刺入し続けることが確かめられた。

(2) 1996年から2005年まで前立腺癌に対して高線量率組織内照射単独治療を施行した112人

の治療成績を検討した。線量は54 Gy/9回/5日投与した。5年PSA無再発生存率、局所制御率、無病生存率、全生存率はそれぞれ、83%、97%、87%、96%であった。グレード2以上の有害事象は13人に認められた。この結果より、前立腺癌に対する高線量率組織内照射単独治療成績は良好であり、有害事象は軽度であった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

① Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Isohashi F, Ogata T, Koizumi M, Yamazaki H, Nonomura N, Okuyama A, Inoue T. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. Int J Radiat Oncol Biol Phys, in press 査読あり

② Konishi K, Yoshioka Y, Isohashi F, Sumida I, Kawaguchi Y, Kotsuma T, Adachi K, Morimoto M, Fukuda S, Inoue T. Correlation between dosimetric parameters and late rectal and urinary toxicities in patients treated with high-dose-rate brachytherapy used as monotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 75(4): 1003-7, 2009 査読あり

[学会発表] (計1件)

Konishi Y, Yoshioka Y, Sumida I, Takahashi Y, Ogata T, Isohashi F, Koizumi M, Inoue

T. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: 15 years experience of Osaka University. 52<sup>nd</sup> annual meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Diego, USA, 2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯橋 文明 (ISOHASHI FUMIAKI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00448036