

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23791443

研究課題名（和文） シード線源を用いた化学小線源療法の開発

研究課題名（英文） Establishment of chemo-brachytherapy using seed sources

研究代表者

大橋 俊夫（OHASHI TOSHIO）

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：70327641

研究成果の概要（和文）：

中間、高リスク前立腺癌に対して、低線量率小線源治療を主軸とした複数のモダリティによる治療方法による有効な治療範囲の拡大、治療強度の増加が必要である。線量計算のモデリングを行い検証した結果、単一線源に対する任意点での線量計算値の違いは1%未満であった。小線源治療の線量分布を利用することで、外部照射の線量分布との重ね合わせが可能であった。小線源治療の物理線量と生物学的に等価な線量に変換した EUD を測定し、有害事象予測に有用なツールとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

It is essential to expand the efficient treatment ranges and escalate treatment intensity by the means of brachytherapy-based multi-modality approach for the intermediate to high-risk prostate cancer. As a result of dose calculation modeling and verification, the differences of dose calculation values in an arbitrary point of single seed source were less than 1%. The superposition of brachytherapy and external-beam dose distributions was made possible. EUD was measured, converting to biologically equivalent doses for physical doses of brachytherapy, and was suggested to be a useful predictive tool for toxicity occurrence.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,000,000	600,000	2,600,000

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：前立腺癌，小線源治療，治療効果，シード

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の治療法として、ホルモン療法、放射線療法としての外部放射線照射療法ならびに組織内照射療法、手術療法、化学療法及びこれらの治療の併用療法がある。これらの治療を駆使して、個々の前立腺癌の進行度に応じて最適な治療法を確立することが求められている。

中間・高リスク前立腺癌に対しては、癌が前立腺内に局在していると画像的に判断し

ても、顕微鏡的に 3mm 以上の被膜外浸潤が認められることが知られている。PSA の上昇を指標とする生化学的再発（PSA 再発）は治療前のリスクの高さに応じて多くなり、良好とは言いがたい。特に高リスクに分類される限局性前立腺癌の治療成績は、手術療法、外照射療法共にいずれも単独療法としての治療成績は良好ではない。

そのため、複数のモダリティによる治療方法によって有効な治療範囲の拡大、治療強度

の増加が必要である。その中で I-125 シード線源を用いた低線量率小線源治療（以下、I-125 シード治療）を主軸とした包括的戦略が有望視されている。

しかし、おのこのモダリティの評価は個別になされており、複数のモダリティを組み合わせた治療方法における複合的な効果予測、有害事象発生予測の方法は確立されていない。

2. 研究の目的

I-125 シード治療の線量評価と他のモダリティの治療効果評価を統括的に検証する方法を考案し、生物学的等価線量のモデルを開発する。また、I-125 シード線源の治療強度を正確に評価するための最適な画像撮像条件を提示する。

3. 研究の方法

(1) 外部照射を併用した I-125 シード治療において、治療計画装置 Eclipse (ver. 7.3) を使用して線量評価を行った。Eclipse には I-125 シード線源の各モデルに対応する線量計算パラメータを入力し、I-125 シード治療の線量計算のためのモデリングを行った。I-125 シード治療の線量計算は、単一線源の線量分布情報の正確性が重要であるため、Eclipse の単一線源に対する任意点の線量計算値を独自に開発したソフトを使用し検証した。I-125 シード治療用治療計画装置 VariSeed (ver. 8.0) により術後線量計算した患者情報を DICOM-RT 形式により Eclipse にインポートすることで、マルチモダリティによる線量の重ね合わせを行った。

(2) I-125 シード治療における直腸線量指標として、Equivalent Uniform Dose (以下、EUD) を算出する。2003 年 9 月から 2006 年 11 月までに I-125 シード治療を受けた 321 名のうち、術後線量評価が解析可能であった 319 名を対象とした。処方線量は全例 145Gy であった。まず、それぞれの患者において、治療 1 か月後のポストプラン CT をもとに直腸の線量体積ヒストグラム (Dose-Volume Histogram; DVH) を出力した。次に、直腸 DVH の物理線量を 2Gy/回の外照射と生物学的に等価な線量 (equivalent dose) に変換し、equivalent dose (Deq)-based differential DVH (DeqVH) を測定した (図 1)。この DeqVH をもとに EUD を計算した。

(3) シード線源が留置できるように加工した水等価性ファントムを作成した (図 2)。リファレンスの撮影条件は 120kV、ピッチファクタ (PF) 1.0、管球回転速度 0.5s/回転、0.6mm × 20 列収集とした。各撮影画像は再構成 FOV50mm、再構成スライス厚 3.0mm、再構成関数 B20smooth で固定し、撮影パラメータの変化 (PF, 検出器収集方法, 管球

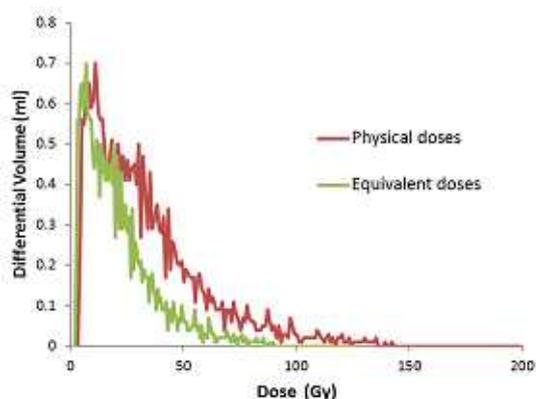


図 1 Equivalent dose (Deq)-based differential DVH (DeqVH)

回転速度) によるアーチファクトの変化を検討した。アーチファクトの評価には画像解析ソフトを用いて撮影パラメータごとの同一位置スライス画像のヒストグラム解析より相対的に行った。

4. 研究成果

(1) Eclipse の単一線源に対する任意点での線量計算値を検証した結果、全て 1%未満であった (表 1)。VariSeed からの DICOM-RT 情報は、計算領域が制限されているため、Eclipse で I-125 シード治療の線量を再計算しなければならない。再計算を行うと、計算グリッドなどの違いにより VariSeed の線量情報 (D90 など) が約 2~3%変化する現象が認められた。再計算後の I-125 シード治療の線量分布を利用することで、外部照射の線量分布との重ね合わせが可能となり、強度変調放射線治療 (IMRT) を含めた外部照射の治療計画へのフィードバックにつながると考えられた。

(2) EUD の平均値は 65.4Gy (最大 115.9Gy,



図 2 作成した水等価性ファントムシード線源が留置できるように加工した。

表 1 単一線源の任意点での線量計算モデリング

0711				03M225						
Position (cm)		Calculation Value		Position (cm)		Calculation Value				
x	y	Exposure	R/Ratio (%)	x	y	Exposure	R/Ratio (%)			
0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0				
0.5	0.0	0.0	29.780	29.625	0.5	0.0	0.0	29.842	29.778	0.211
1.0	0.0	0.0	7.102	7.085	1.0	0.0	0.0	7.465	7.454	0.135
2.0	0.0	0.0	1.855	1.838	2.0	0.0	0.0	1.812	1.809	0.139
3.0	0.0	0.0	0.502	0.497	3.0	0.0	0.0	0.579	0.578	0.177
0.0	0.0	0.5	11.217	11.199	0.0	0.0	0.5	10.124	10.105	0.110
0.0	0.0	1.0	2.758	2.694	0.0	0.0	1.0	2.325	2.311	0.152
0.0	0.0	2.0	0.547	0.544	0.0	0.0	2.0	0.739	0.738	0.144
0.0	0.0	3.0	0.281	0.278	0.0	0.0	3.0	0.292	0.291	0.065
0.0	0.5	0.5	14.423	14.351	0.0	0.5	0.5	14.447	14.791	-0.710
0.5	0.5	0.5	9.598	9.55	0.5	0.5	0.5	9.817	9.959	-0.712
1.0	0.5	0.5	4.538	4.514	1.0	0.5	0.5	4.88	4.849	-0.21
2.0	0.5	0.5	1.294	1.289	2.0	0.5	0.5	1.418	1.416	0.21
3.0	0.5	0.5	0.487	0.484	3.0	0.5	0.5	0.548	0.548	0.0
0.5	0.5	0.0	14.764	14.687	0.5	0.5	0.0	15.519	15.088	0.21
0.5	0.5	0.5	9.888	9.85	0.5	0.5	0.5	9.817	9.959	-0.712
0.5	0.5	1.0	4.371	4.045	0.5	0.5	1.0	4.241	4.229	0.28
0.5	0.5	2.0	0.912	0.905	0.5	0.5	2.0	1.017	1.011	0.59
0.5	0.5	3.0	0.207	0.204	0.5	0.5	3.0	0.369	0.368	0.27

最小 33.9Gy)であった EUDは直腸V100 D30, D10, D1 と有意な相関関係があり,特に D1 と強い相関がみられた. 計算の特性上, 小体積でも高線量が照射されると EUD は高値を示すと考えられた. 一方, 晩期直腸有害事象は, Grade2 が 3 名, Grade1 が 47 名, Grade0 が 269 名であった. Grade1 群の EUD の平均は 67.3Gy, Grade0 群の EUD の平均は 64.8Gy で, 有意な差はみられなかった. Grade2 の 3 名の EUD は, 99.1Gy, 93.3Gy, 68.3Gy であった. 同一患者の直腸 D1 はそれぞれ 211Gy, 167Gy, 162Gy (全症例の平均値は 149Gy) であった. シード単独治療では晩期直腸有害事象の頻度は少ないものの, Grade2 の有害事象を認めた患者では EUD が高い傾向がみられた(図 3). EUD が直腸晩期有害事象の線量指標として有用である可能性が示唆された.

(3) シード線源を留置したファントム撮像において, PF が小さい条件でアーチファクト低減し, PF 0.45 で 43.0%カウント値の低減がみられた. 検出器収集方法の比較では 0.6mm x 20 列を用いたデータ収集で 1.2mm x 24 列に比べてアーチファクトが低かった. 低速の管球回転速度でアーチファクト低減し, 1.0s/rot. で 25.5%カウント値の低減がみられた. 今回使用した CT 装置での最適撮影条件は 120kV PF0.45 管球回転速度 1.0s/rot. 検出器収集方法 0.6mm x 20 列収集となった.

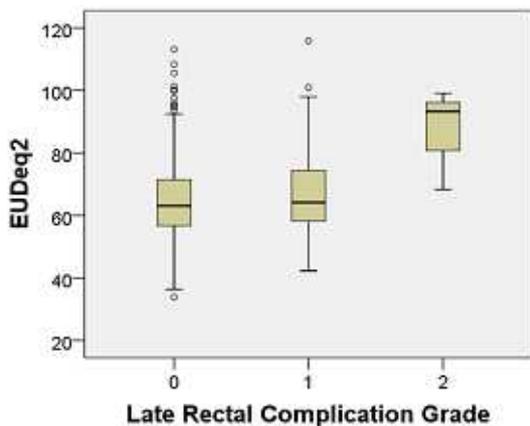


図 3 EUD と晩期直腸有害事象の関係

撮影線量を増加させることなく, アーチファクトの少ない画像提供につながったと考えられた.

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 6 件)

(1) Kayo Yoshida, Toshio Ohashi, Atsunori Yorozu, Kazuhito Toya, Toru Nishiyama, Shiro Saito, Takashi Hanada, Yutaka Shiraishi, Naoyuki Shigematsu. Comparison of preplanning and intraoperative planning for I-125 prostate brachytherapy. Jpn J Clin Oncol 43: 383-389, 2013. 査読有

DOI: 10.1093/jjco/hys240

(2) 酒寄正範, 大橋俊夫, 深田淳一, 白石悠, 花田剛士, 茂松直之. 前立腺癌術後 PSA 再発に対する救済放射線治療の成績. 臨床放射線 57: 1193-1199, 2012. 査読有

(3) Toshio Ohashi, Tetsuo Momma, Shoji Yamashita, Katsumi Nagatsuma, Kunimitsu Kanai, Kazuhito Kitagawa, Shinichi Takahashi, Takashi Hanada, Atsunori Yorozu, Naoyuki Shigematsu. Impact of MRI-based Postimplant Dosimetric Assessment in Prostate Brachytherapy using Contrast-Enhanced T1 Weighted Images. Brachytherapy 11: 468-475, 2012. 査読有

DOI: 10.1016/j.brachy.2011.12.010

(4) Junichi Fukada, Naoyuki Shigematsu, Jun Nakashima, Toshio Ohashi, Osamu Kawaguchi, Mototsugu Oya. Predicting pubic arch interference in prostate brachytherapy on transrectal ultrasonography-computed tomography fusion images. J Radiat Res 53: 753-759, 2012. 査読有

DOI: 10.1093/jrr/rrs020

(5) Yutaka Shiraishi, Atsunori Yorozu, Toshio Ohashi, Kazuhito Toya, Satoshi Seki, Kayo Yoshida, Tomoya Kaneda, Shiro Saito, Toru Nishiyama, Takashi Hanada, Naoyuki Shigematsu. Dose Constraint for Minimizing Grade 2+ Rectal Bleeding following Brachytherapy combined with External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Rectal Dose-Volume Histogram Analysis of 457 Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81: e127-133, 2011. 査読有

(6) Takashi Hanada, Atsunori Yorozu, Toshio Ohashi, Naoyuki Shigematsu, Kyoko Saito, Koichi Maruyama. The effect of

tissue composition of the prostate on the dose calculation for 125I brachytherapy. *Kitasato Med J* 41: 136-144, 2011. 査読有

〔学会発表〕(計 25 件)

(1) Saito S, Ito K, Yorozu A, Aoki M, Koga H, Satoh T, Ohashi T, Shigematsu N, Daimon T, Kojima S, Dokiya T, Fukushima M, Yamanaka H. Japanese nationwide multi-institutional cohort study of prostate cancer brachytherapy with permanent seed implantation. The 2013 ASCO Annual Meeting. 2013年5月31日 シカゴ, アメリカ

(2) 大橋俊夫. 前立腺がん密封小線源治療について - 放射線科医の立場から -. 第2回山梨大学小線源治療講演会. 2012年12月20日 山梨

(3) 仁科亮平, 江里口貴久, 大橋俊夫, 奥洋平, 大岡義一, 青木陽介, 下内欣亮, 野村一弘, 片山夏美, 武田篤也. ExacTracSystemを用いたシード線源マッチングの有用性. 第25回日本放射線腫瘍学会学術大会. 2012年11月23日 東京

(4) 花田剛士, 萬篤憲, 白石悠, 大橋俊夫, 茂松直之. 3DCRT, IMRT, I-125シード治療のBED, EUDの計算に対する基礎的検討. 第25回日本放射線腫瘍学会学術大会. 2012年11月23日 東京

(5) 大橋俊夫, 渡邊有輔, 山下昌次, 門間哲雄, 花田剛士, 萬篤憲, 茂松直之. 直腸体積変化が前立腺癌シード治療ポストプランにあたる影響. 第25回日本放射線腫瘍学会学術大会. 2012年11月23日 東京

(6) Toshio Ohashi, Shinichi Takahashi, Takashi Hanada, Yusuke Watanabe, Toshihiro Ishihara, Kazuhito Kitagawa, Shoji Yamashita, Tetsuo Momma, Masami Moriyama. Optimal Acquisition Parameter Selection for CT Simulators Reducing Seed Artifacts in Permanent Seed Implants. The 54th American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Annual Meeting. 2012年11月29日 ボストン, アメリカ

(7) Yutaka Shiraishi, Takashi Hanada, Toshio Ohashi, Junichi Fukada, Atsunori Yorozu, Naoyuki Shigematsu. Assessment of late rectal toxicity after I-125 prostate brachytherapy using equivalent uniform dose. The 54th American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Annual Meeting. 2012年11月29日 ボストン, アメリカ

(8) Takashi Hanada, Yutaka Shiraishi, Toshio Ohashi, Junichi Fukada, Naoyuki Shigematsu. Variation of rectal volumes and dosimetry values including NTCP due to

inter-fractional variability receiving 2D based IG-IMRT for prostate cancer. The 54th American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Annual Meeting. 2012年11月29日 ボストン, アメリカ

(9) 大橋俊夫. ケロイド術後電子線照射の治療成績. 第4回日本創傷外科学会 総会・学術集会. 2012年7月27日 福岡

(10) 高橋真一, 渡邊有輔, 大橋俊夫, 花田剛士, 石原敏裕, 山下昌次, 門間哲雄, 森山正己. ファントムを用いたI-125シード治療ポストプラン CTの撮影最適条件の検討. 第14回日本放射線腫瘍学会小線源治療部会. 2012年5月25日 長野

(11) 白石悠, 花田剛士, 大橋俊夫, 戸矢和仁, 萬篤憲, 斉藤史郎, 茂松直之. 前立腺癌シード治療 Uniform Doseを用いた晩期直腸有害事象の評価. 第14回日本放射線腫瘍学会小線源治療部会. 2012年5月25日 長野

(12) 門間哲雄, 金井邦光, 長妻克己, 大橋俊夫, 山下昌次. I-125小線源治療後12および24ヶ月目にPSA高値を呈する症例の検討. 第100回日本泌尿器科学会総会. 2012年4月23日 神奈川

(13) 大橋俊夫. 研修医セミナー 放射線治療「こんなによく効く放射線治療」. 第71回医学放射線学会総会・学術集会. 2012年4月15日 神奈川

(14) 大橋俊夫. エキスパートから学ぶリアルタイムによる辺縁配置法のポイント. 第1回前立腺癌シード療法コンセンサス会議. 2012年2月2日 東京

(15) 大橋俊夫, 山下昌次, 門間哲雄, 花田剛士, 深田淳一, 茂松直之. 体位変換による前立腺癌シード治療術後計算の変化. 第24回日本放射線腫瘍学会学術大会. 2011年11月18日 神戸

(16) 花田剛士, 萬篤憲, 大橋俊夫, 茂松直之. 外照射用治療計画装置によるI-125シード治療の術後線量計算の精度. 第24回日本放射線腫瘍学会学術大会. 2011年11月18日 神戸

(17) 白石悠, 大橋俊夫, 花田剛士, 深田淳一, 関智史, 菅原章友, 川口修, 茂松直之. 骨照合での前立腺癌 IMRTにおけるinterfractional variabilityの検討. 第24回日本放射線腫瘍学会学術大会. 2011年11月17日 神戸

(18) 長田浩彦, 大橋俊夫, 菅原章友, 水野隆一, 菊地栄次, 宮嶋哲, 陣崎雅弘, 中川健, 茂松直之, 大家基嗣. 前立腺癌に対するIMRTの当院における初期治療経験. 第7回泌尿器腫瘍放射線(GUTR)研究会. 2011年10月29日 愛知

(19) 酒寄正範, 大橋俊夫, 深田淳一, 白石悠, 花田剛士, 茂松直之. 前立腺癌術後PSA再発に対する救済放射線治療の成績. 第49

回日本癌治療学会総会学術集会. 2011 年 10 月 28 日 愛知

(20) Takashi Hanada, Atsunori Yorozu, Toshio Ohashi, Yutaka Shiraishi, Junichi Fukada, Naoyuki Shigematsu, Koichi Maruyama. Evaluation of dosimetric parameter dependence due to the effect of tissue composition of the prostate on the dose calculation for 125I brachytherapy. The 6th Japan-Korean Joint Meeting on Medical Physics. 2011 年 9 月 10 日 福岡

(21) 大橋俊夫. 治療技術のコツと落とし穴: 前立腺 LDR. 第 13 回日本放射線腫瘍学会小線源治療部会. 2011 年 5 月 14 日 沖縄

(22) 高橋真一, 北川一仁, 藤吉真沙也, 大橋俊夫, 花田剛士, 山下昌次, 門間哲雄, 森山正己. I-125 シード治療の TRUS キャリブレーション QA 精度による線量誤差. 第 13 回日本放射線腫瘍学会小線源治療部会. 2011 年 5 月 13 日 沖縄

(23) 花田剛士, 萬篤憲, 大橋俊夫, 茂松直之. 外部照射併用 125I シード治療のマルチモダリティ線量評価法. 第 13 回日本放射線腫瘍学会小線源治療部会. 2011 年 5 月 13 日 沖縄

(24) Toshio Ohashi, Tetsuo Momma, Shoji Yamashita, Takashi Hanada, Junichi Fukada, Naoyuki Shigematsu. Impact of Postural Changes in Postimplant Dosimetric Analysis for I-125 Prostate Brachytherapy. ESTRO 30th Anniversary Congress. 2011 年 5 月 10 日 ロンドン, イギリス

(25) Yutaka Shiraishi, Atsunori Yorozu, Toshio Ohashi, Kazuhito Toya, Kayo Yoshida, Tomoya Kaneda, Shiro Saito, Toru Nishiyama, Takashi Hanada, Naoyuki Shigematsu. Outcome after I-125 brachytherapy combined with external beam radiotherapy for high-risk prostate cancer. ESTRO 30th Anniversary Congress. 2011 年 5 月 10 日 ロンドン, イギリス

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大橋 俊夫 (OHASHI TOSHIO)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号: 70327641