

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591838

研究課題名(和文) 前立腺癌に対する革新的放射線外部照射技術の開発

研究課題名(英文) Development of a noble technique in external-beam radiation therapy

研究代表者

溝脇 尚志 (MIZOWAKI, TAKASHI)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90314210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺外照射中における前立腺骨盤内移動量に関する研究(C594)を実施し、呼吸性移動より基線移動の影響が線量分布に対して有意に大きいことを見出し、これを補完するためには7 mmの-marginが必要であるとの結論を得た。また、前立腺癌に対する寡分割照射の線量・分割を検討し、LQおよびLQLモデルの両者で通常分割照射より有利と考えられる最適な線量分割は54Gy/15分割との結論を得、同分割照射法を用いたパイロット臨床試験：前立腺癌に対する寡分割定位的強度変調放射線治療の安全性評価のための臨床研究(C751)を立案・実施した。2015年3月末日現在、予定数の25例に対して17例を登録した。

研究成果の概要(英文)：We performed a clinical study: "assessment of the intrafractional internal prostate motions during external beam radiation therapy (C594)". We found that baseline drift significantly affected on the actually delivered dose distribution, while respiration-induced movement had much smaller impacts. In addition, Adding a 7 mm margin is adequate to compensate the effects of intrafractional movements, including baseline drifts, of the prostate. We also concluded that 54 Gy in 15 fractions is the most adequate schedule for hypofractional approach to the prostate cancer, if both LQ and LQL models were taken into consideration. Base on the finding, we established and conducted a pilot clinical study for the evaluation of the safety of hypofractional stereotactic intensity-modulated radiation therapy (C751). As of the end of March 2015, 17 cases out of 25 patients required in this study had been registered.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 前立腺癌 寡分割照射 強度変調放射線治療 定位照射

1. 研究開始当初の背景

(1) 前立腺癌は、わが国において年間1万人強が原病死しているとともに、わが国男性の部位別悪性腫瘍の中で増加率第一位であり、前立腺癌の治療法の改善は今後ますます重要となることが確実である。

(2) 近年の技術革新に伴う三次元原体照射(3D-CRT)や強度変調放射線治療(IMRT)の高精度照射技術普及の結果、外部放射線照射療法(EBRT)は、手術・小線源治療と並ぶ前立腺癌に対する主要な根治治療手段の地位を確立している。EBRTの最大の利点は低侵襲であることであるが、現在標準の1回1.8~2Gyの通常分割照射法では約2ヶ月にわたる長い治療期間が必要であることが最大の短所である。さらに、放射線生物学的にも他の大部分の癌種と異なり、1回線量を大きくして照射回数を少なくした少・寡分割照射の方が、有害事象発生頻度軽減や抗腫瘍効果改善において理論的には有利である。

(3) しかしながら前立腺癌に対する少・寡分割照射の至適線量分割スケジュールや前立腺の動きに対する対処方法は確立されていない。

(4) 京都大学は、前立腺癌に対する長期にわたる3D-CRTの経験と国内最大規模(累計約1,000件)の前立腺IMRT施行実績を持ち良好な成績を挙げるとともに、企業と共同開発した国産の画像誘導放射線治療装置(MHI-TM2000)をベースに追尾照射技術を開発して、世界で初めて肺がんに対する常時モニタリング下追尾定位照射を臨床応用した。

2. 研究の目的

(1) 前立腺癌に対する少・寡分割照射の至適線量分割スケジュールを決定する。

(2) EBRT中の前立腺の動きを明らかにするとともに、動きの線量分布に与える影響を評価する。

(3) 前立腺外部放射線療法の治療期間を大幅に短縮しつつ治療成績の改善と合併症の軽減を両立を目的とした同時ブースト強度変調定位追尾照射法を開発する。

3. 研究の方法

(1) 前立腺癌の α 値、寡分割、少分割照射における腫瘍制御率と直腸・尿路有害事象発生頻度について、文献のサーベイならびに国内外の学会において最新情報の収集を行い、自験例のデータと総合し、少分割照射で加療する場合に至適と考えられる主腫瘍部分ならびにその他の前立腺に対する処方線量/分割をそれぞれ決定する。その後、適切な放射線治療計画プロトコルを策定する。

(2) 前立腺癌にして伏臥位固定で外部放射線照射療法施行するの患者のうち、治療装置の画像誘導用X線透視装置上で同定可能な前立腺内粗大石灰化を有する例を対象として石灰化の動きをモニタリングすることにより、放射線治療中の前立腺の動態を明らかにする。また、その動きが線量分布に与える影響を動物ファントム実験により検証する。

(3) (1)、(2)の研究結果を踏まえて、同時ブースト強度変調定位追尾照射プロトコルを確立し、パイロット臨床試験を実施する。

4. 研究成果

(1) 各種検討の結果、寡分割照射の線量・分割を評価する際に一般に用いられているLQモデルは、照射回数が7-8回以下となると実験結果にフィットせず、LQ-Lモデルが適しているという知見を得た。抗腫瘍効果を通常分割での76Gyと等価に保った場合、LQおよびLQ-Lの両モデルにおいて晩期有害事象上もっとも有利となる線量分割が54Gy、15分割であることを見出した。

(2) 前立腺内石灰化の三次元位置データを取得する臨床研究計画「前立腺外照射中における前立腺骨盤内移動量に関する研究」(京都大学医の倫理委員会承認:第C594号)を立案・実施した結果、呼吸性移動よりは基線移動の影響が有意に大きいという結果を得た。(前立腺内主要病巣および前立腺の線量カバーに与える影響が、呼吸移動でそれぞれ-3.9%~0.3%、-0.6~1.1%、基線移動でそれぞれ3.1~67.8%、3.6%~13.3%であった。)さらに、同時ブーストプランにおいて基線移動に対応して線量を確保するには7mmのマージン設定が必要であることを明らかにした。

(3) 当初本研究で臨床使用を予定した肺腫瘍に対して臨床適用している4次元相関モデルに基づいた追尾照射技術は前立腺癌に対しては適用困難であり、新規開発には数年を要する見込みであること、同時ブーストではない寡分割定位照射においては、動物追尾照射の適用なしでも問題がないことを確認できたため、臨床適応は、54Gy、15分割の中分割定位的強度変調放射線治療で行うことに軌道修正した。そして、「前立腺癌に対する寡分割定位的強度変調放射線治療の安全性評価のための臨床研究」プロトコルを立案し、IRBの承認を得て(第C751号)登録を開始し、2015年3月末日現在、予定数の25例に対して17例を登録した。

<引用文献>

- (1) Initial validations for pursuing irradiation using a gimbals tracking system. Takayama K, Mizowaki T, Kokubo M, 他6名. Radiother Oncol. 2009 Oct;93(1):45-9.

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5件)

Ikeda I, Mizowaki T, Norihisa Y, 他7名. Long-term outcomes of dynamic conformal arc irradiation combined with neoadjuvant hormonal therapy in Japanese patients with T1c-T2N0M0 prostate cancer: case series study. Jpn J Clin Oncol. 査読有 44巻、2014、180-5.

DOI: 10.1093/jjco/ht197

Ikeda I, Mizowaki T, Sawada Y, Nakata M, Norihisa Y, 他2名. Assessment of interfractional prostate motion in patients immobilized in the prone position using a thermoplastic shell. J Radiat Res. 査読有 55巻、2014、168-74.

DOI: 10.1093/jrr/rrt089

溝脇尚志. 強度変調放射線治療 (IMRT). Prostate Cancer Front Line. 査読無 3巻、2013、2-7.

Ikeda I, Mizowaki T, 他6名. Effect of intrafractional prostate motion on simultaneous boost intensity-modulated radiotherapy to the prostate: A simulation study based on intrafractional motion in the prone position. Med Dosim. 2015 in press.

DOI: 10.1016/j.meddos.2015.04.003

溝脇尚志. 強度変調放射線治療 (IMRT) Prostate Journal. 査読無 1巻、2015、13-7.

[学会発表](計17件)

T. Mizowaki, Y Norihisa 他8名. Intrim outcomes of whole-pelvic IMRT for very high-risk group of patients with locally advanced prostate cancer. ASTRO 54th Annual Meeting, 2012年10月28-30日 Boston, USA

溝脇尚志, 則久佳毅 他8名. 超高リスク局所進展前立腺癌に対する高線量全骨盤IMRTの初期治療成績 第8回泌尿器腫瘍放射線研究会 2012年10月27日 横浜

池田格, 溝脇尚志, 中村光宏, 矢野慎輔, 井口治男, 平岡真寛 伏臥位シエル固定化での intra-fractional prostate motion の検討 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会 2012年11月23-25日 東京

井口治男, 溝脇尚志, 高山賢二, 則久佳毅, 池田格, 平岡真寛 限局性前立腺癌IMRTにおいてMLC幅が直腸出血に与える影響 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会 東京 2012年11月23-25日

溝脇尚志 前立腺強度変調放射線治療における標準化と個別化 第26回日本高精度外部放射線照射研究会 2013年2月26日 京都

溝脇尚志, 他10名. Vero4DRT (MHI-TM2000)を用いた動体追尾照射におけるマージン設定. 日本放射線腫瘍学会第26回学術大会; 2013年10月18-20日 青森

溝脇尚志, 高山賢二, 則久佳毅, 他7名 C期前立腺癌に対するネオアジュバント内分泌療法併用高線量IMRTの長期治療成績. 日本放射線腫瘍学会第26回学術大会; 2013年10月18-20日 青森

溝脇尚志, 高山賢二, 則久佳毅, 他7名 C期前立腺癌に対するネオアジュバント内分泌療法併用高線量IMRTの長期治療成績. 第51回日本癌治療学会学術集会 2013年10月24-26日 京都

溝脇尚志, 他9名. 限局性前立腺癌に対する早期救済ポリシー下でのネオアジュバント内分泌療法併用高線量IMRTの長期治療成績. 第29回前立腺シンポジウム 2013年12月9日 東京

溝脇尚志, 高山賢二, 則久佳毅, 井口治男, 他6名. B期前立腺癌に対するネオアジュバント内分泌療法併用高線量IMRTの長期治療成績. 第27回日本高精度放射線外部照射研究会; 2014年2月22日 東京

Mizowaki T, Takayama K, Norihisa Y, 他7名. Long-term outcome of IMRT with neoadjuvant hormonal therapy under early salvage policy for T3-4N0M0 prostate cancer. ESTRO 33, Vienna, Austria 2014年4月4-8日

Mizowaki T, Takayama K, Norihisa Y, 他7名. Long-term outcome of high-dose IMRT with neoadjuvant hormonal therapy under early salvage policy for localized prostate cancer. 第73回日本医学放射線学会総会 2014年4月10-13日 横浜

溝脇尚志. 放射線治療の進歩と新展開 強度変調放射線治療 日本放射線腫瘍学会 第43回放射線による制癌シンポジウム; 2014年7月11日 京都

溝脇尚志. 前立腺癌診療この10年の進歩 -X線外部照射-. 第10回泌尿器腫瘍放射線 (GUTR) 研究会; 2014年8月30日 横浜

井口治男, 溝脇尚志, 高山賢二, 則久佳毅 他6名 限局性前立腺癌に対する78Gy高線量強度変調放射線治療における晚期有害事象の長期観察 第52回日本癌治療学会学術集会 2014年8月28-30日 横浜

中村清直, 溝脇尚志, 井口治男 他5名 Vero4DRTとNovalisでの前立腺IMRTにおける急性期有害事象の比較検討 日本

放射線腫瘍学会第27回学術大会 2014年
12月11-13日 横浜
溝脇尚志, 井口治男, 他7名. 高リスク
前立腺癌に対する外部照射療法における
全骨盤照射の意義. 第30回前立腺シン
ポジウム 2014年12月13-14日 東京

中村 清直 (NAKAMURA Kiyonao)
山田 昌弘 (YAMADA, Masahiro)

〔図書〕(計 1件)

Mizowaki T., Springer Intensity-
Modulated Radiation Therapy for Locally
Advanced Prostate Cancer. In Intensity-
Modulated Radiation Therapy, ed. Rituko
Komaki Yasumasa Nishimura, 2015, 379-402.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

溝脇 尚志 (MIZOWAKI, Takashi)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 90314210

(2) 研究分担者

則久 佳毅 (NORIHISA, Yoshiki)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 90456898

井口 治男 (INOKUCHI Haruo)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 60648880

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

池田 格 (IKEDA Itaru)