

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791334

研究課題名(和文) 確率論的アプローチによる前立腺癌の腫瘍制御確率モデルの開発

研究課題名(英文) Development of tumor control probability model based on probability theory

研究代表者

石山 博條 (Ishiyama, Hiromichi)

北里大学・医学部・講師

研究者番号：60343076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌に対し低線量率組織内照射をおこなった305例の経過観察66ヶ月のデータと、高線量率組織内照射を行った178例の経過観察61ヶ月のデータを解析し論文発表を行った。これらを元に腫瘍制御モデルの作成を試みたが再発例が少なく整合性のあるTCPモデルは作成できなかった。上記、臨床的なアプローチに加えて分子生物学的なアプローチを試みた。まず細胞の反応を調べる前に放射線のターゲットとして最も重要なDNAの各種放射線に対する反応を調べる必要があり、線量とDNAの二重螺旋構造の破壊される量を比較する研究を始めたが、その基礎的データを得た段階で研究期間終了となった。

研究成果の概要(英文)：Retrospective analysis of 305 prostate cancer patients treated by low-dose-rate brachytherapy with 66 months follow-up was published in paper. In addition retrospective analysis of 178 patients treated by high-dose rate brachytherapy was also published in another paper. Although we tried to find differences between these two dose-rate brachytherapy and to make a tumor control probability model (TCP) based on these data, there was no significant differences as these treatments had very low recurrence rates and it was difficult to make a reasonable TCP model. We also tried to take a biological approach in addition to above mentioned clinical approach. Although we started to examine the relationship between radiation dose and DNA double-strand break, there was no time to complete this examination until the end of study period.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：前立腺癌 腫瘍制御モデル

1. 研究開始当初の背景

我が国で急増している前立腺癌は主に高齢者が罹患する疾患であり、効果的かつ低侵襲な治療法の開発が求められている。外科手術に比べ低侵襲な治療法である放射線治療は高齢者の前立腺癌治療の中心となっているが、患者個々人で大きく異なる癌細胞の特性や数に応じた適正な照射線量を定める手法が確立していないため、結果として過剰の放射線照射を行う場合が少なからず存在している。

2. 研究の目的

患者個々人に最適化したテーラーメイドの放射線治療法を実現することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)腫瘍制御確率モデル (tumor control probability: TCP) の精度を向上させることで、放射線治療の最適化を目指した。第一段階として線量率が異なる放射線治療 (高線量率組織内照射および低線量率組織内照射および通常外部照射) の治療成績を PSA 値ごとに層別化し比較することで、精度の高い TCP モデルの確立を試みた。

(2)放射線治療の成績を調べていく過程で各治療法の精度管理が一定に保たれていない場合は正確なデータが得られないことに気づき、各放射線治療の精度に関する検証を行った。

(3)放射線感受性は細胞が持つ DNA 修復能と強く関連することから、DNA 修復関連タンパク質の発現量が個々の細胞が持つ放射線感受性の指標となりうることを期待できる。この可能性を明らかにするため、樹立された前立腺癌細胞腫と患者から採取した生検サンプルを用いて解析を行い、個々の患者の癌細胞の放射線感受性を求めるための指標マーカーの確立を目指した。しかし、その前段階として DNA そのものの反応が線量率の異なる放射線治療の間で同じなのか否かを確認する必要があり、線量と DNA 二重らせん構造破壊の確率の相関を検証することを試みた。

4. 研究成果

(1)低線量率組織内照射の遡及的解析: 305 例の低リスク (PSA が低い群) と中間リスク (PSA が中間の群) を低線量率組織内照射で治療し、経過観察をおこなった。305 例中、93 例が内分泌療法を施行していた (1~33 ヶ月)。前立腺辺縁の 3-5mm 外側までを 145Gy の線量で治療した。平均的に見て前立腺体積の 90% に投与された線量は 173.4Gy で、145Gy が投与された体積は前立腺の 95.8% と良好な線量分布が得られていた。経過観察期間中央値は 66 ヶ月 (12 ヶ月~94 ヶ月) であった。5 年生化学的非再発率は 95.5% (低リスクは 94.2% ; 中間リスクは 97.3%) であった。5 年臨床的非再発率は 98.9% (低リスクは 98.9% ; 中間リスクは 99.2%) であった。治療前の PSA

値が生化学的非再発率の有意な予後因子であった ($p=0.029$)。排尿関係の強い有害事象は全対象の 2.0% に生じた。直腸に関しては強い有害事象は認められなかった。

(2)高線量率組織内照射の遡及的解析: 高リスク (PSA が高い) の前立腺癌患者で高線量率組織内照射を用いて治療した 178 例を解析した。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のクライテリアで高リスク群は 96 例、超高リスク群は 82 例であった。高線量率組織内照射 (一回 6.3Gy を 5 回) と少分割外照射 (一回 3Gy を 10 回) を併用した。全例に長期 (3.5 年以上) の内分泌療法を併用した。経過観察期間中央値は 61 ヶ月 (25 ヶ月~94 ヶ月) であった。5 年生化学的非再発率は 90.6% (高リスクは 97.8% ; 超高リスクは 81.9%) であった。5 年臨床的非再発率は 95.2% (高リスク、97.7% ; 超高リスク、92.1%) であった。5 年全生存率は 96.9% (高リスク、100% ; 超高リスク、93.3%) であった。排尿関連有害事象は中等度のものは 7.3% に認められ、高度のものは 9.6% に認められた。直腸関連有害事象は中等度のものは 2.8% に認められ、高度なものは認められなかった。

(3)高線量率組織内照射の精度に関する解析: 30 例の高線量率組織内照射のアプリケーション移動量について解析した。前立腺内に埋め込まれたゴールドマーカーを基準にして前立腺尖部とアプリケーションの相対的な移動についてデータを集積した。一回 7.5Gy を 3 日間かけて 5 回照射するスケジュールを使用した。1.25mm スライス厚の CT 画像を用いた。

ほとんどのカテーテルは尾側に偏移していた。18 本のカテーテルは全体に同じ移動量を示し、誤差は 1mm 程度であった。カテーテルの移動量は一回目が平均 6mm、2 回目以降は平均 12mm 程度であった。大きな移動があった場合は修正するプロトコールを作成した。

(4)放射線量と DNA 二重鎖損傷の関係: 計画初期段階では DNA 修復関連タンパク質の発現量を解析することで個々の細胞 (患者) の放



図 1: DNA 電気泳動法

射線感受性を検討する予定であったが、さらにその前段階として DNA そのものの反応が異なる線量率の放射線治療によって同じなの

か否かを確認する必要があることに気がついた。放射線の種類によって DNA の損傷そのものに違いがあるのであれば、DNA 修復タンパクの違いを検討する意味がない。よって各放射線と DNA 損傷との相関を検証する実験を計画した。線量と DNA 二重らせん構造破壊の確率の相関を検証することを試みた。図 1 の

ように放射線を照射した DNA (プラスミド) は一本鎖損傷を生じればリング状に、二本鎖損傷を生じれば線状に変化する。これを電気泳動に流すことでそれぞれの損傷を定量化することが可能となる。

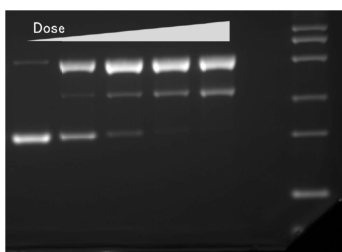


図 2 : DNA 損傷と線量の相関

図 2 に示すように放射線量と DNA 損傷の定量化と相関が示せる状況

に進んだ段階で研究期間が終了した。

(5)低線量率組織内照射の計画方法の違いによる差異：低線量率組織内照射はこれまで 3 種類のことなる治療計画法を使用してきた。その違いによって治療成績が変わるのならば、TCP モデルの精度が低下する可能性があるので検証した。305 例のデータを使用し、プレプラン法 27 例、術中プレプラン法 86 例、インタラクティブ法 192 例を比較した。経過観察期間は 66 ヶ月。プレプラン法からインタラクティブ法に移行する際に線量増加を行っているので有意にプレプラン法の症例の線量が低かった。治療計画の精度はインタラクティブ法がもっとも良好であった。またインタラクティブ法は線源迷入の確率が有意に低かった。

(6)今後の展望：臨床利用が可能な十分に精度の高い腫瘍制御確率モデルを作成するにはさらに長い経過観察を経て十分な数のイベント（腫瘍の再発）が起こる必要がある。また実際の前立腺癌治療では放射線だけでなく内分泌療法が併用される例が多く、その影響をモデルから排除する必要がある。内分泌療法を併用せず、放射線治療単独で長期経過観察を経た症例を十分な数だけ集積するにはさらに長い期間が必要と考えられた。研究期間中に終了できるデータ数ではなかったため、今後も継続して臨床データを集めていく予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Ishiyama H, Satoh T, Sekiguchi A, Tabata K, Komori S, Tsumura H, et al. Comparison of three different techniques of low-dose-rate seed implantation for prostate cancer. J Contemp Brachytherapy. 2015 Feb;7(1):3-9. 査読有
DOI: 10.5114/jcb.2015.48603.

Kawakami S, Ishiyama H, Terazaki T,

Soda I, Satoh T, Kitano M, et al. Catheter displacement prior to the delivery of high-dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer patients. J Contemp Brachytherapy. 2014 Jun;6(2):161-6. 査読有

DOI: 10.5114/jcb.2014.43619.

Ishiyama H, Satoh T, Kitano M, Tabata K, Komori S, Ikeda M, Soda I, Kurosaka S, Sekiguchi A, Kimura M, Kawakami S, Iwamura M, Hayakawa K. High-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy combined with long-term hormonal therapy for high-risk and very high-risk prostate cancer: outcomes after 5-year follow-up. J Radiat Res. 2014 May 1;55(3):509-17. 査読有

DOI: 10.1093/jrr/rrt128.

Sekiguchi A, Ishiyama H, Satoh T, Tabata K, Komori S, Tsumura H, Kawakami S, Soda I, Iwamura M, Hayakawa K. 125Iodine monotherapy for Japanese men with low- and intermediate-risk prostate cancer: outcomes after 5 years of follow-up. J Radiat Res. 2014 Mar 1;55(2):328-33. 査読有

DOI: 10.1093/jrr/rrt113.

〔学会発表〕(計 6 件)

川上 正悟、石山 博、佐藤 威文、関口 茜衣、田畑 健一、小森 承子、津村 秀康、早田 格、竹中 浩二、岩村 正嗣、早川 和重。前立腺癌永久挿入密封小線源治療における 3 種類の治療計画法の比較。日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会。パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）。2014 年 12 月 11 日～13 日

Hiromichi Ishiyama. Japanese ten years

oncological outcomes of LDR
brachytherapy risk stratification,
technique and dose escalation for LDR.
International symposium on 10th
anniversary of permanent prostate
brachytherapy in Japan. January 17,
2014, Shinagawa, Tokyo (Japan)
Sekiguchi, A. Ishiyama, H. Satoh,
T. Kawakami, S. Komori, S. Soda,
I. Tabata, K. Takahashi, R. Iwamura,
M. Hayakawa, K. Eight-year experience
of iodine-125 monotherapy for Japanese
men with localized prostate cancer.
ASTRO annual meeting. September 22-25,
2013, Atlanta (USA)

川上 正悟、石山 博條、寺崎 剛史、
北野 雅史、早田 格、佐藤 威文、小
森 承子、関口 茜衣、早川 和重 . 前
立腺癌に対する高線量率組織内照射にお
けるアプリケーション移動に関する検討 .
日本放射線腫瘍学会第 25 回学術大会 . 東
京国際フォーラム (東京都千代田区).
2012 年 11 月 24 日

関口茜衣、石山博條、佐藤威文、小森承
子、早田格、川上正悟、早川和重 . 限局
性前立腺癌に対する 125I 密封小線源永
久挿入療法 306 例の治療成績 . 日本放射
線腫瘍学会第 25 回学術大会 . 東京国際フ
ォーラム (東京都千代田区). 2012 年 11
月 24 日

Ishiyama H, Satoh T, Kitano M, Ken-ichi
Tabata, Kotani S, Masaomi Ikeda,
Shinji Kurosaka, Masaki Kimura, Baba S,
Hayakawa K. High-dose-rate (HDR)
brachytherapy and hypofractionated
external beam radiotherapy combined
with long-term hormonal therapy for
high-risk prostate cancer. ASTRO
annual meeting. October 28-November
1, 2012, Boston (USA)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

石山 博條 (ISHIYAMA, Hiromichi)

北里大学・医学部・講師

研究者番号 : 60343076