

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461914

研究課題名(和文) 新規開発高描出能腔壁拡張スパーサーを用いた3次元画像誘導小線源治療の確立

研究課題名(英文) Establishment of Image guided brachytherapy using newly developed high quality vaginal wall spacer

研究代表者

吉田 賢史 (Yoshida, Kenji)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80351906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸癌の腔内照射において、画像誘導小線源治療(Image guided brachytherapy: IGBT)が導入されつつある。これによってより正確な治療が可能となったのと同時に、OARの線量低減化はその手法及び画像描出能等で改善すべき点が明らかとなってきた。今回の研究はより安全な腔内照射の施行を目指して、確実にOARとの距離を確保でき、安定的でかつ3次元画像上明瞭に描出される新規腔壁拡張スパーサーを開発し、臨床応用することを目的としているが、スパーサーだけでなく、新たにアジア人に適合するアプリケーターの開発の必要性が認識され、それと合わせた開発を行ってゆくこととなった。

研究成果の概要(英文)：Image guided brachytherapy (IGBT) has been introduced for the treatment of cervical cancer. By using IGBT, precise treatment can be done and problems to be improved in the dose reduction of organs at risk were clarified. The purpose of this study is to create the new vaginal spacer to decrease the rectal dose for the clinical treatment. However, not only the spacer, new applicator, which is suitable for the Asian was turned out to be indispensable for the completion of our aim during the development of spacer. Therefore, we have to combine these two creations and now we have been creating these two devices.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：画像誘導小線源治療 放射線治療 子宮頸癌

1. 研究開始当初の背景

本研究に関する国内・国外の研究動向及び位置づけ子宮頸癌治療において放射線治療の役割は非常に重要である。特に根治治療では外部照射と腔内照射の併用という特徴的な手法が用いられ、これが標準的な治療法として確立されている。放射線治療と並列するのはやはり手術であるが、FIGO 臨床病期 - b 期で腫瘍径の比較的小さいもの(≤ 4cm)では腫瘍制御において両者は同等である。また - b 期で腫瘍径の比較的大きいもの(> 4cm)や - a 期などの進行例では手術が困難となってくるため、放射線治療が主たる局所療法となる場合が多い。現在欧米では放射線治療の果たす役割はすでに手術より重要となっており、日本もその方向に向かいつつある。近年放射線治療は技術的な革新が進み、外部照射の領域では3次元治療計画からそれをさらに進歩させた強度変調放射線治療(Intensity modulated

radiotherapy: IMRT)を行う施設が増えてきた。これに対して子宮頸癌放射線治療の核である腔内照射については、従来は正側2枚のX線フィルムを用いた2次元的な治療計画が行われてきた(図1)。しかしこちらも、CT、MRIを用いた画像誘導小線源治療(Image guided brachytherapy: IGBT)が導入され、より高精度の治療が行われている(図2)。日本では海外に比べ IGBT の導入は若干遅れているが、今後全国的に広がってくることになり、当然より安全かつ確実な治療が要求される。本研究は IGBT 時代に即した方法で OAR の線量の低減化を図り、より安全な治療を目指す目的で行われるものである。これは国内のみならず国外においても非常に重要な研究であると言える。

2. 研究の目的

子宮頸癌の腔内照射において、直腸・膀胱といった危険臓器(Organ at risk: OAR)の線量を低減化するということは非常に重要である。これまでの2次元的な腔内照射において線量の低減化はX線ガーゼを腔内に挿入しOARと距離を取るといった形で行われてきた。しかし近年技術の進歩に伴い、CT、MRIを用いた画像誘導小線源治療(Image guided brachytherapy: IGBT)が導入されつつある。これによってより正確な治療が可能となったのと同時に、従来のX線ガーゼを用いたOARの線量低減化はその手法及び画像描出能等で改善すべき点が明らかとなってきた。今回の研究はより安全な腔内照射の施行を目指して、確実にOARとの距離を確保でき、安定的かつ3次元画像上明瞭に描出される新規腔壁拡張スペーサーを開発し、臨床応用することを目的とする。

3. 研究の方法

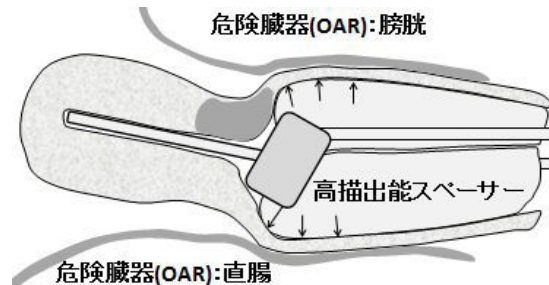
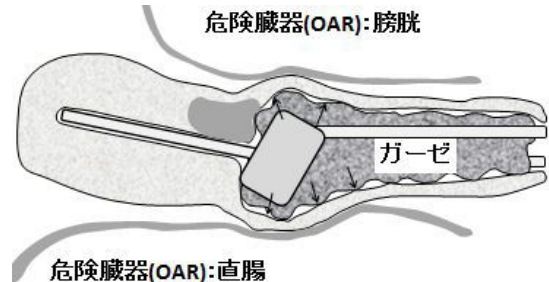
A: 複数の素材を用いた実験的腔内スペーサーの作成

B: 作成されたスペーサーに関する物理学的、生物学的な検証

C: 有効性、安全性が確認されたスペーサーに関する臨床試験

平成25年度:Aが中心となる。実際にはシリコン、ゴムといった素材を用いることを予定している。作成に関してはできる限り独自に行うことを前提とする。

平成26年度以降:B, Cが中心となる。ファントムを用いて、実際に作成されたスペーサーの物理学的な検証を行う。動物実験も行った後、最も有効性が高いものに関して臨床試験を行う。



上 従来法: ガーゼはある程度 OAR との距離を取ることができるが非常に辺縁が不整で密着性が悪く、画像描出能が低い。

下 高描出スペーサーは内部が均一、辺縁が整で密着度が高く、CT / MRI 等の3次元画像で本体及び腔壁との境界が明瞭に描出される。

新規作成スペーサーでは3次元画像描出能と密着性の改善を重要視する。それにより治療計画に大きく寄与することが可能となる。

スペーサーに用いる素材: シリコン、ゴム、その他、袋状に加工が可能な素材。

□ スペーサーの作成は原則実験室内で行う。各素材につき複数のサイズを作成する。より薄く柔軟で密着性が高いものを作成する。出来るだけ隙間を残さないようにするため、内部に液体、または空気を充填でき、体積・形状変化に自在性を持たせることでより密着性を高める。スペーサーの作成は実験助手の協力のもと、基本的に研究申請者が作成する。

□ 内部充填に用いる物質: 空気、生理食塩液、キシロカインゼリー、シリコンゲル、ヒアルロン酸、その他。3次元画像で明瞭に描出されることが条件であるので、必要に応じて造影剤の使用を検討する。

平成 26 年度以降：(B), (C) 物理学的、生物学的な検証及び臨床応用に向けて作成したスペーサーはそれが最終的に臨床応用に可能かどうか、物理学的及び生物学的な検証が必要である。26 年度以降はこれらの検証を中心に最終的には臨床応用に向けて倫理委員会を通して臨床試験を行う。分担研究者の佐々木、西村は実験及び臨床試験に関与し、申請者とともに統括を行う。

検証項目

スペーサーとしての機能、および画像描出能に関する検討

□ アプリケータ、各種スペーサーをファントムとして用いる婦人科内診用トレーナに挿入しスペーサー内部を充填した後 CT、MRI を用いて腔壁との距離、及び密着性を画像的に詳細に検討する。また、各スペーサーの画像描出能を比較検討する。

治療計画装置を用いた線量分布の作成及び、腔壁線量の比較

□ スペーサー挿入、内部充填後の線量分布を A 点処方で作成する。各種スペーサーについて、複数の点を設定し、腔壁の線量がどのように異なるのかを実際に治療計画を行った検討する。

スペーサーの経時的な安定度の検討

□ 各スペーサーについて、内部を充填した状態である程度の時間一定の形状を維持することが可能かを検討する。これに関しても経時的な形状の変化を CT、MRI 等の画像を用いてチェックする。また、線量分布の作成を行い腔壁の線量についても検討すべきである。すなわち、上記、を各スペーサーについて継続的に行って判断する必要がある。

動物を用いた生物学的な検討

□ 作成する各種スペーサーについて、照射による臓器への影響を検討する。ラットの下腹部に内容を充填したスペーサーを植え込み照射を行う。1 か月後に直腸・膀胱に対する影響を、生理食塩水を充填したスペーサーを基準として病理学的に評価する。これにより不適切な影響を出す可能性があるものを除外する。この - の基礎的研究は研究申請者と当研究室大学院生(医学物理、2 名程度)の協力のもとに行う。

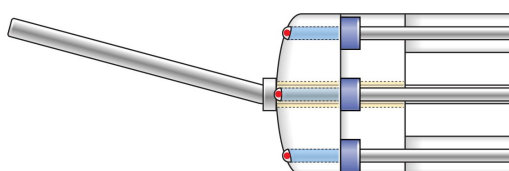
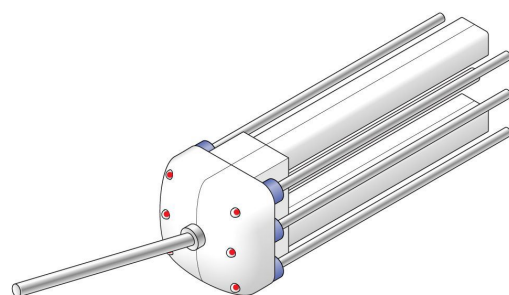
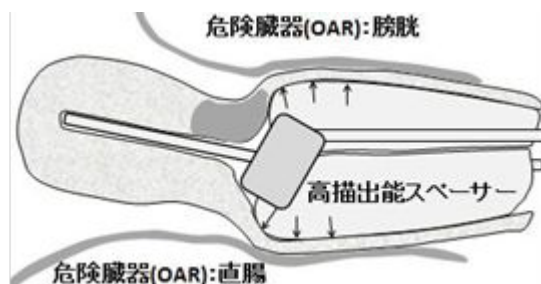
臨床使用に関する検討

□ 上記 A, B の検証をもとに最も臨床使用において適切であると考えられたスペーサーを決定し、その臨床使用における feasibility study を行う。研究計画、倫理委員会への提出は研究申請者と研究分担者である佐々木、西村が行う。

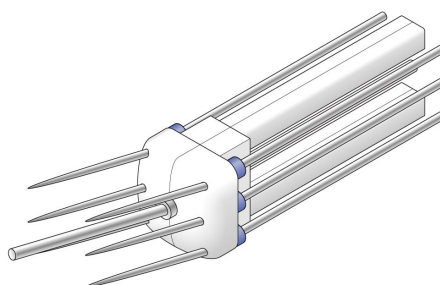
4. 研究成果

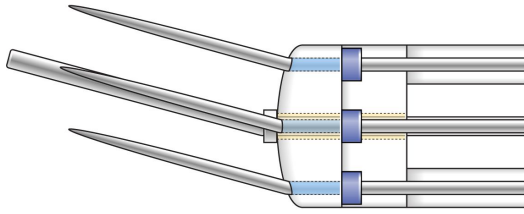
子宮頸癌の腔内照射において、画像誘導小線源治療 (Image guided brachytherapy: IGBT) が導入されつつある。これによってより正確な治療が可能となったのと同時に、OAR の線量低減化はその手法及び画像描出能等で改

善すべき点が明らかとなってきた。今回の研究はより安全な腔内照射の施行を目指して、確実に OAR との距離を確保でき、安定的でかつ 3 次元画像上明瞭に描出される新規腔壁拡張スペーサーを開発し、臨床応用することを目的としているが、スペーサーだけではなく、新たにアジア人に適合するアプリケータの開発の必要性が認識され、それと合わせた開発を行ってゆくこととなった。



新規スペーサーとアプリケータ
腔内照射対応型全体像 + 側面像





新規開発アプリーター

組織内照射対応型全体像 + 側面

これらをいずれも MRI 対応のものとして開発する。

子宮頸癌の腔内照射において、アプリーターは非常に重要である。従来通りの X 線を用いた 2 次元の腔内照射であれば、当該施設でも使用してきたステンレス製のアプリーターで対応可能である。しかし実際の治療は進歩を重ねており、前述したとおり欧州では MRI を用いた IGBT が一般的となっている。日本においては CT の導入は進んでいるものの、MRI をルーチンで行っている施設はほとんどない。他のアジア地域、特に東南アジアなどでも同様と言える。しかし、今後の世界の趨勢を考えると MRI の導入を検討する施設が増加してくることは明らかである。組織内照射の併用に関しても今後行う施設は増えてくると考えられる。その際、アプリーターの MRI 及び組織内照射への対応性が最大の問題となってくる。現在多くの施設で用いられているステンレス製のアプリーターは MRI に対応しておらず、使用することが出来ない。また、組織内照射にも対応していない。欧州で用いられているアプリーターはアジア人との体格の差から、用いることが出来ない場合がしばしばあると考えられる点はこれまで述べた通りである。このような要因が日本及びアジアにおける MRI ガイドの IGBT の普及の妨げになることが容易に予測される。しかし、医学的な要因以外での最新治療の普及の遅れは出来る限りあってはならないと考えられる。従って採択された際本研究は可及的速やかに行われるべきである。本研究期間中には、アプリーターの試作品の作製、試作品を用いた放射線物理学、生物学的な検証及び臨床応用に向けた Feasibility study を行う。このアプリーターの形状とともに、スパーサーの性状、形状は変化すべきであると考えられる。また、MRI への使用にも耐えうるものを考慮すべきとなっており、これらを合わせたさらなる研究の発展が必要となってくる。

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 1 件)

1. Yoshida K, Jastaniyah N, Sturdza A, Lindegaard J, Segedin B, Mahantshetty U, Rai B, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Sasaki R, Pötter R Assessment of Parametrial Response by Growth Pattern in Patients With International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIB and IIIB Cervical Cancer: Analysis of Patients From a Prospective, Multicenter Trial (EMBRACE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Nov 15;93(4):788-96. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.08.007. Epub 2015 Aug 7.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Kenji yoshida, Noha Jastaniyah, Alina Sturdza, Jacob Lindegaard, Barbara Segedin, Umesh Mahantshetty, Firuza Patel, Ina Jürgenliemk-Schulz, Christine Haie-Meder, Ryohei Sasaki, Richard Pötter. Assessment of parametrial response by growth pattern in patients with FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer; analysis of a prospective multicentric trial (EMBRACE). ASTRO 2015, San Antonio, USA
2. 吉田賢史、宮脇大輔、松尾佳朗、西川遼、赤坂浩亮、表田真弓、京谷勉輔、大田文江、高橋哲、佐藤仁昭、蝦名康彦、山田秀人、佐々木良平. Early experience of image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer using magnetic resonance imaging. JASTRO 2015, 群馬

〔図書〕(計 0 件)

〔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：
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

吉田賢史 (YOSHIDA, Kenji)
神戸大学医学部附属病院 特命講師
研究者番号：80351906

(2) 研究分担者

佐々木良平 (SASAKI, Ryohei)
神戸大学医学部附属病院 特命教授
研究者番号：30346267

(3) 連携研究者

西村英輝 (NISHIMURA, Hideki)
神戸大学医学部附属病院 特命講師
研究者番号：80444610