

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：15101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14970

研究課題名(和文)医療用漢方薬を用いた前立腺がんIMRTによる有害事象軽減及び線量増加の研究

研究課題名(英文)Control of rectal volume with Kampo formula during prostate radiotherapy: A prospective study

研究代表者

田原 誉敏 (TAHARA, TAKATOSHI)

鳥取大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30548772

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺の照射部位における直腸体積を減じることは放射線治療後の有害事象である直腸出血を減じることが出来るとされており、本研究は漢方薬により前立腺癌の放射線治療による直腸障害を減じる可能性に言及した初めての研究である。前立腺癌における強度変調放射線治療患者で同意を得た症例に対し、大建中湯投与群と、大建中湯非投与群に分けて放射線治療前のCT撮像を行った。最終的に30症例、1170回のCTデータを集積した。研究結果は、大建中湯投与群の直腸体積は、非投与群の直腸体積に比較し有意に小さく( $P < 0.0001$ )、大建中湯により前立腺癌の強度変調放射線治療による直腸障害を減じる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：During intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer, volume and position of the rectum should be kept stable to minimize adverse events such as radiation proctitis or rectal bleeding. For this purpose, keeping the rectal volume small is essential. The purpose of this study was to investigate the effect of Daikenchuto (DKT), a traditional Japanese herbal (Kampo) on rectal volume during prostate IMRT prospectively. We divided total of 1,170 KV-CT of consecutive 30 non-metastatic prostate cancer patients into two groups. 15 patients were taken orally DKT (DKT group) and the others were not administered DKT (non-DKT group). Calculated rectal volumes of the DKT group were compared to those of the non-DKT group. Rectal volumes of DKT were smaller than that of non-DKT groups significantly. DKT appears to be useful in reducing rectal volume and intra-fractional volume variance which would help prevent radiation proctitis or rectal bleeding in prostate curative radiotherapy.

研究分野：放射線治療

キーワード：IMRT for prostate cancer Rectal volume Japanese herbal Kampo

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 前立腺がんの放射線治療は、前立腺背側に近接する直腸が危険臓器であり、直腸出血の副作用の頻度が最も高い。しかし、抗男性ホルモン療法による便秘で直腸線量が増大し、晩期有害事象を避けられない例も少なくない。

(2) 大建中湯 (DKT) は、臨床試験で腸管運動を亢進させることが確認されており、主に術後腸閉塞症例に有効な漢方薬と云われている。前立腺がん強度変調放射線治療の副作用を軽減するには直腸の体積軽減が必要であることは多くの臨床試験で言及されている。

### 2. 研究の目的

(1) この研究の目的は、前立腺がん放射線治療において DKT 投与により前立腺背側の直腸体積の減少が可能か客観的評価を行うことであり、DKT 内服による安全性の評価を行うことである。

(2) 前立腺がん強度変調放射線治療の副作用軽減を確立し放射線治療後の生活の質向上を目指すのが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

2015年1月から2016年12月の期間において生検にて組織決定された限局型前立腺がん症例で、今回の研究に同意を得られた30例が症例登録された。DKT内服及び非内服群をランダムに振り分け、前方視的検討を行った。DKT group (15症例): 1日15グラムのDKTを放射線治療開始1ヶ月前から内服開始し、放射線治療終了まで内服継続する群。Non-DKT group (15症例): 大建中湯を内服しない群と定義した。両群とも、その他の緩下剤を一切摂取していないこととしている。全例vacuum bag system (Patient Immobilization System ESF-19; Engineering System Co. Japan)で固定されsupine positionにて1.25-mm厚のCTスキャンを施行している。放射線治療計画はPinnacle(Philips Medical Systems)にて計画が立てられた。前立腺への処方線量は78Gy/39

分割で7.5週の期間で放射線治療が行われた。放射線治療範囲は前立腺と精嚢起始部1/3を範囲とし、抗男性ホルモン治療を施行されている症例には74Gy/37分割を許容とした。強度変調放射線治療は、10 MV photon beam を用いたTRILOGY (Varian Medical Systems) による直線加速器を用いvolumetric-modulated arc therapy (VMAT) にて放射線治療を行なった。

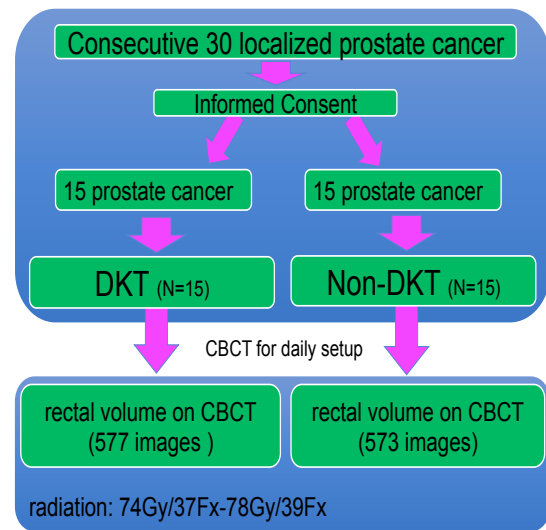


Figure 2 Patients and study design

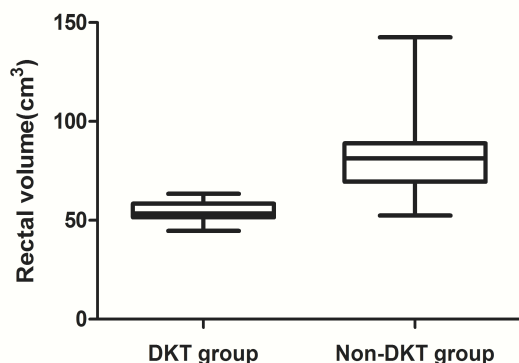
**画像データ集積と解析** 画像データ集積は直線加速器によるKilo-voltage CBCT (cone beam computed tomographic-image) にて3次元収差を各放射線治療毎時に行い全例を同期させた。2.5mm 厚でCBCTスキャンを施行した。もし放射線治療範囲の直腸内がガスや便で満たされていることがCBCTで確認出来た時は、実臨床ではガスや便を浣腸で除去した後、放射線治療を行なっている。尿生殖隔膜から頭側に8cm長を放射線治療範囲内の直腸体積と過程し、CBCT全例のワークステーション上で直腸を同定し、直腸体積測定を行った。



Figure 1 Ingredients of DKT (Courtesy of Tsumura Co.Ltd.)

**結果** 総数1,150例のCBCTを解析した。直腸体積はDKT群 25.6-102.4 (mean 43.3 +/- 10.9) cm<sup>3</sup>であり、non-DKT群は31.7-149.0 (mean 64.9 +/- 20.6) cm<sup>3</sup>であり有意差を認めた(p < 0.0001)。

**有害事象** グレード2以上の副作用は全例に認めなかった。



**考察** 大建中湯(DKT)は、古くから東アジアの国々において腹痛を伴った胃腸障害に使用されていた。DKTは腸閉塞の改善や便秘における腸管ガスの減少を効能とする。動物実験でDKTの薬理作用についての研究報告があり、DKT含有のプラズマ血管作動性腸管ポリペプチド、物質P、モチリン、アセチルコリンが消化管運動を促進、カルシトニン遺伝子関連ペプチドとアドレノメデュリンが腸の血流を増加させることがわかっている<sup>1)</sup>。DKTは副作用なく直腸体積を減少させることが本研究により明らかとなった。前立腺癌の強度変調放射線治療において直腸体積の制御は非常に重要である。なぜなら直腸ガスの増大は直腸前壁にかかる放射線量を増大させることとなり、直腸出血の副作用を招く、また標的臓器である前立腺と精嚢が照射範囲から外れてしまうために、治療成績の低下を生じさせることとなる。

**結語** DKTは直腸体積を減少させ放射線治療毎の誤差を減少させることにより直腸出血な

どの副作用を減少させる可能性があることがわかった。長期経過観察及び大規模な症例集積による更なる検討が必要である。

#### <引用文献>

1) Satoh K, et al : Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Daikenchuto in guinea pig ileum. Jpn J Pharmacol 86 : 32-37, 2001

#### 4. 研究成果

本研究課題の成果について

(1) 研究の主な成果 : DKTは強度変調放射線治療において直腸体積を減少させ放射線治療毎の誤差を減少させることにより直腸出血などの副作用を減少させる可能性があることがわかった。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト : 採択率10%の国際学会に採択され国際的に、研究成果を発信することができた。DKTは米国でのFDA認可申請中の薬剤であり、放射線治療における本薬剤の有用性を示せた意義は国際的に大きい。

(3) 今後の展望 : 現在も症例蓄積を継続しており、晩期障害も含め原著論文を急ぎ、国際社会に本邦初のオリジナルの研究成果を発信していきたい。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

(1) **Control of rectal volume with Kampo formula during prostate radiotherapy: A prospective study**, Tahara T, Kobayashi J, Matsuzaki Y, Ono Y, Matsumoto J, Sato H, Onko K, Kishimoto Y, Tanino T, Sakaguchi H, Uchida N Tottori University Hospital, Radiation Oncology, Yonago, Japan 欧州放射線腫瘍学会 European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) 36 Congress Meeting 2017, Vienna, Austria

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田原誉敏 (TAHARA, Takatoshi)

鳥取大学医学部附属病院・講師

研究者番号 : 30548772