

令和 4 年 5 月 22 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08129

研究課題名（和文）前立腺癌に対する放射線治療における尿路有害事象予測モデルの構築

研究課題名（英文）Development of urinary adverse event prediction model in radiotherapy for prostate cancer

研究代表者

大橋 俊夫（OHASHI, TOSHIO）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授

研究者番号：70327641

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：外部照射では複数分割回数の照射を行うが、前立腺や直腸の位置は毎回の照射で微妙に異なり、この毎回の微妙な変位が実際の患者が受ける線量に影響する。とくに組織内照射併用の外部照射では、最適な画像誘導放射線治療として、シード線源の配置を乱さぬよう前立腺両外側の結合織内に線状金マーカーを留置する手法が有効だった。リニアックの使用にともなって経時的に機械的アイソセンターが変位することが知られていたが、コミッショニング時から経時変位が線量デリバリーに影響を与えることが証明された。ディープラーニングを用いた尿路有害事象の予測因子の解析に関しては、モデル構築には至らず、さらなる検討が必要であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、最適な画像誘導技術により尿道線量を低減させることができることが示された。とくに、組織内照射併用の外部照射では、シード線前立腺両外側の結合織内に線状金マーカーを留置する手法が有効だった。治療後の有害事象を少なくすることにより、個人のQOL向上が期待されるだけでなく、社会全体として医療経済の負担軽減に寄与できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In external irradiation, the prostate and rectum are irradiated in multiple fractions, but the position of the prostate and rectum varies slightly with each irradiation, and this slight displacement each time affects the actual dose received by the patient. Especially in external irradiation combined with tissue internal irradiation, the placement of linear gold markers in the connective tissue on both sides of the prostate was effective for optimal image-guided radiation therapy without disturbing the placement of the seed source. It was known that the mechanical isocenters were displaced over time with the use of the linear accelerator, and it was proven that the displacement over time affected dose delivery from the time of commissioning. Regarding the analysis of predictors of adverse urinary tract events using deep learning, it was found that the model could not be constructed and further study is needed.

研究分野：放射線治療

キーワード：前立腺がん 放射線治療 尿路 有害事象

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の治療において外部照射および小線源治療はいずれも欠かせない治療法である。外部照射単独や小線源療法単独が良好な成果科学的コントロールを示され、それらの併用療法も注目されている。とくに、中間・高リスク群前立腺癌に対する低線量率組織内照射(シード療法)と外部照射の併用は、標準治療のひとつとして位置付けられている。アメリカで行われている Ascende Trial において、中間・高リスク群でのシード治療+外部照射が外部照射単独の PSA 制御を上回る結果が報告された。今後、シード治療と外部照射の併用療法が主流のひとつになることが予想される。

複数の臨床試験の結果から、線量増加が治療成績の重要な因子であることが証明されてきた。しかし、高い治療効果が期待できる反面、合併症の頻度も高くなることが知られている。本研究者は、前立腺癌に対するシード治療において、線量分布や外部照射の併用が直腸出血に強く関与していることを報告した(参考文献 1)。近年の IMRT などの技術進歩により直腸線量の低下はある程度可能になってきているが、尿道線量の低減は困難である。そのような観点から、本研究者は、照射方法の中でシード治療と外部照射併用療法群がもっとも高率に尿路有害事象が多く、治療因子としては生物学的等価線量 (BED) が強く関与していることを報告した(参考文献 2,3)。線量増加による治療効果の上乗せが証明された流れにおいて、今後、直腸出血に代わって尿路有害事象が最も重篤な有害事象となることが十分予想される。この懸念を回避するためには、正確な尿道線量の把握ならびに尿路有害事象の予測モデルの構築が必要である。

### 参考文献

1. Ohashi T, et al. Rectal morbidity following I-125 prostate brachytherapy in relation to dosimetry. Jpn J Clin Oncol 37: 121-126 (2007).
2. Sutani S, Ohashi T, et al. Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: Conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy. Radiother Oncol 117: 270-276 (2015)
3. Sakayori M, Ohashi T, et al. Quantitative analysis of genitourinary toxicity after iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer: Follow-up of the International Prostate Symptom Score and Overactive Bladder Symptom Score. Brachytherapy 16: 806-814

### 2. 研究の目的

前立腺癌の放射線治療において、線量増加による治療効果の上乗せが証明され、高線量時代になった。放射線治療技術のハイテク化に伴い、従来もっとも懸念されていた直腸出血のリスクを低減することができるようになったが、その反面、尿路有害事象のリスクは上昇すると考えられる。それを回避するために、尿路有害事象を予測するモデルが望まれるが、放射線治療のモダリティとして、外部照射、小線源療法、またはそれらの併用療法などが混在しており、統一された予測モデルは存在していない。本研究では、ファントム測定実験ならびに、いままでに蓄積された臨床データの解析をもとに、統合された予測モデルの構築を目指す。さらには、各モダリティに適した効率的な urethra-sparing radiotherapy のデザインを提示することを目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 外部照射併用シード治療における前立腺外への金マーカー留置の有効性

先行研究では、シード治療と外部照射併用療法群がもっとも高率に尿路有害事象が多く、治療因子としては BED が強く関与していることに着目し、このモダリティにおける画像誘導技術の改善を検討した。シード治療時に前立腺両外側の結合織内に線状金マーカーを 1 個ずつ埋め込み、シード治療 1 か月後に外部照射用の計画 CT を撮像し基準とした。シード治療の約 1 ヶ月後から開始される外部照射の期間中に、週 1 回(計 4-5 回) CT 撮像を取得した。計 38 例で 175 セッション取得し、基準 CT と外部照射期間中の CT を比較し、金マーカー照合でそれぞれの前立腺重心の変位を算出した。同様に基準 CT と外部照射期間中の CT を比較し、骨盤骨照合でそれぞれの前立腺重心の変位を算出した。

#### (2) Mechanical Isocenter の経時変位が線量デリバリーへ与える影響

リニアックの使用にともなって経時的に機械的アイソセンター (MIC) が変位することが知られており、コミッシュニング時からの MIC の経時変位が線量デリバリーに与える影響を調整前後で検討した。MIC の経時変位をリニアックの臨床使用アーク回数と品質管理 (QA) 実施時の Winston-Lutz 試験の解析結果を用いて調査した。また、強度変調放射線照射ベンチマークプランのコミッシュニング時の線量分布検証結果を基準に、MIC 調整前、MIC 調整後の線量分布検証データを解析 (DD1%, DTA1%, Index: 1%/1mm) 評価で比較した。使用機器は、ARIA/Eclipse v15.1 (Varian 社製)、Delta4 (ScandiDos 社製)、ISO cube/ISO Analyze (CIRS 社製) である。

(3)シード治療を対象とした機械学習を用いた尿路有害事象の解析

当院でシード治療を施行した前立腺癌患者を後ろ向きに解析した。治療計画装置に登録されているポストプランデータのうち、CT画像のDICOM(CT001.dcm, CT002.dcm,...)線量分布が入ったDICOM(D0001.dcm)早期の輪郭情報が入ったDICOM(SS001.dcm)プラン情報が入ったDICOM(PL001.dcm)を抽出し、ニューラルネットワークを用いて有害事象の予測精度を検証した。ネットワークアーキテクチャーは、ResNet、DenseNetを使用した。

4. 研究成果

(1)外部照射併用シード治療における前立腺外への金マーカー留置の有効性

前立腺重心の変位は、マーカー照合は骨盤照合と比して左右・腹背方向および3次元距離において有意に低減した(表1)。

マーカー照合でのセットアップマージンは計算式を用い、表2のとおり結果を得た。次に骨盤照合でのセットアップマージンも計算式を用い、表3のとおり結果を得た。両者を比較するとマーカー照合において腹背・頭尾方向でセットアップマージンが低減していた。

前立腺周囲埋め込み金マーカーによる照合は従来の骨照合に比較して、前立腺重心の変位(セットアップエラー)は低減しており、位置照合精度は向上していました。同様にセットアップマージンも低減した。

骨照合だと、計画時の照射野と治療時の照射野がずれて前立腺の一部があたらない可能性があるが、マーカー照合だと、前立腺とマーカーがほぼ同期するため、前立腺に正確に照射されることが示された。前立腺外へのマーカー照合により膀胱や直腸に照射される線量も軽減されるため、有害事象の低減が期待できることが示唆された。とくに、MVエネルギーの照合ができない場合にはシード線源が視認できないため有用な手法と考えられた。

表1 前立腺重心の変位(mm)

	マーカー照合	骨盤照合	p
LR	-0.024 ± 0.60	0.34 ± 0.46	<0.01
AP	1.3 ± 2.6	1.7 ± 3.4	0.05
IS	-0.31 ± 1.7	0.16 ± 2.5	0.03
3D変位	<b>2.7 ± 2.0</b>	<b>3.8 ± 2.6</b>	<b>&lt;0.01</b>

\*mean ± SD  
LR, left-right; AP, anterior-posterior; IS, inferior-superior  
3D, three-dimensional

表2 マーカー照合でのセットアップマージン(mm)

	Σ	σ	2Σ + 0.7σ	2.5Σ + 0.7σ
LR	0.54	0.25	1.2	1.5
AP	2.4	1.2	5.6	6.8
IS	1.6	0.79	3.7	4.4
3D変位	1.8	1.1	4.3	5.2

Σ, SD of systematic errors  
σ, SD of random errors

表3 骨盤照合でのセットアップマージン(mm)

	Σ	σ	2Σ + 0.7σ	2.5Σ + 0.7σ
LR	0.36	0.28	0.91	1.1
AP	3.2	1.6	7.5	9.1
IS	2.2	1.3	5.3	6.4
3D変位	2.1	1.6	5.3	6.4

Σ, SD of systematic errors  
σ, SD of random errors

(2) Mechanical Isocenterの経時変位が線量デリバリーへ与える影響

稼働開始から2年9ヶ月経過時点での臨床使用アーク回数は18,582回であった。MIC調整前のWinston-Lutz試験によるRadiation IsocenterからMICまでの距離についての解析結果はIEC 61217規格におけるX, Y方向成分ではそれぞれ-0.36mm, 0.27mmの変位量(図1)であり、変位距離は0.45mmの変化であった。また、VMATベンチマークプランのコミッショニング時との検証結果比較について、MIC調整前では解析(DD1% DTA1%, Index:1%/1mm)でそれぞれ90.4%、86.5%、98.2%、MIC調整後では96.2%、96.0%、99.8%であった(図2)。

Radiation IsocenterからMICの変位量0.45mmは強度変調放射線照射の線量デリバリーに影響を与える因子であることが示唆された。

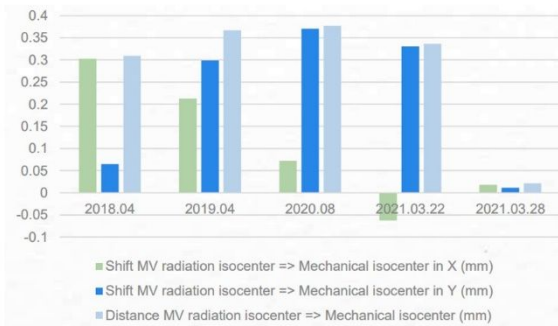


図1 MV Radiation Isocenter から MICへの変位

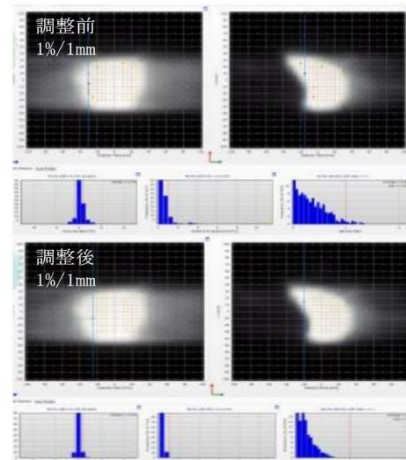


図2 Reference data

### (3)シード治療を対象とした機械学習を用いた尿路有害事象の解析

図3はUrethraのDVHを有害事象のグレード毎に色分けしたもので、緑色がGrade0,黄色がGrade1,赤色がGrade2以上を表している。尿道の線量-体積ヒストグラムの特徴量だけでは、有害事象の予測には寄与できないことが示唆された。

多層ニューラルネットワークに関しては、患者側の因子や病変側の因子なども含めて関連因子の入力を行って、最適な中間層因子の決定や、多層型モデルの構築、予測アルゴリズムの決定を検討していたが、当初の想定よりも対象症例の背景因子のばらつきが大きく、計画遂行が困難であった。症例数を増やした上で、ディープラーニングでどれだけ詰めることができるかが課題として挙げられる。

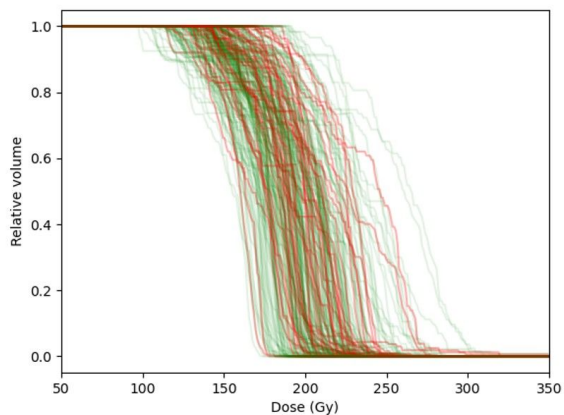


図3 尿路有害事象Gradeと尿道線量-体積ヒストグラム

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kaneda Tomoya, Ohashi Toshio, Hanada Takashi, Takenaka Koji, Nishimura Shuichi, Sakayori Masanori, Sutani Shinya, Momma Tetsuo, Shigematsu Naoyuki	4. 巻 61
2. 論文標題 Comparison of prostate verification with implanted gold markers in tissue surrounding the prostate and pelvic bony anatomy for external beam radiation therapy following low-dose-rate brachytherapy: a prospective clinical trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 784 ~ 790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 大橋俊夫、深田恭平、池島健吾	4. 巻 34
2. 論文標題 "RapidPlan" の臨床活用 ~ 経験を活かし共有する ~	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 INNERVISION	6. 最初と最後の頁 90 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Nobumichi, Yorozu Atsunori, Kikuchi Takashi, Higashide Satoshi, Kojima Shinsuke, Ohashi Toshio, Katayama Norihisa, Nakamura Katsumasa, Saito Shiro, Dokiya Takushi, Fukushima Masanori	4. 巻 18
2. 論文標題 Genitourinary toxicity after permanent iodine-125 seed implantation: The nationwide Japanese prostate cancer outcome study of permanent iodine-125 seed implantation (J-POPS)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 484 ~ 492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brachy.2019.03.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 高橋真一, 阿部直也, 谷謙甫, 脇田明尚, 中川悟, 酒寄正範, 大橋俊夫, 金井一能, 谷崎洋
2. 発表標題 Mechanical Isocenterの経時変位がVMAT線量Deliveryへ与える影響
3. 学会等名 第34回日本放射線腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 外山弘文, 大橋俊夫, 酒寄正範, 竹中浩二, 箱崎恭平, 大門達明, 金井邦光, 茂松直之
2. 発表標題 前立腺癌に対するシード療法の長期成績
3. 学会等名 第34回日本放射線腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 箱崎恭平, 大橋俊夫, 門間哲雄, 酒寄正範, 竹中浩二, 外山弘文, 金子雄太, 大門達明, 金井邦光, 大家基嗣
2. 発表標題 埼玉病院における前立腺癌シード療法の長期成績
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋真一, 阿部直也, 谷謙甫, 脇田明尚, 中川悟, 酒寄正範, 大橋俊夫, 金井一能, 谷崎洋
2. 発表標題 Mechanical Isocenterの経時変位がVMAT線量Deliveryへ与える影響
3. 学会等名 第34回日本放射線腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 外山弘文, 大橋俊夫, 酒寄正範, 竹中浩二, 箱崎恭平, 大門達明, 金井邦光, 茂松直之
2. 発表標題 前立腺癌に対するシード療法の長期成績
3. 学会等名 第34回日本放射線腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 箱崎恭平, 大橋俊夫, 門間哲雄, 酒寄正範, 竹中浩二, 外山弘文, 金子雄太, 大門達明, 金井邦光, 大家基嗣
2. 発表標題 埼玉病院における前立腺癌シード療法の長期成績
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takenaka K, Ohashi T, Nishimura S, Sakayori M, Kaneda T, Momma T, Shigematsu N.
2. 発表標題 Comparison of treatment outcome and adverse event by irradiation method for high-risk prostate cancer
3. 学会等名 The 7th Japan-Taiwan Radiation Oncology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakayori M, Takenaka K, Ohashi T, Kaneda T, Momma T, Shigematsu N.
2. 発表標題 Is it necessary to inject all 10cc of hydrogel spacer in iodine-125 prostate brachytherapy?
3. 学会等名 The 7th Japan-Taiwan Radiation Oncology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大橋俊夫
2. 発表標題 前立腺癌に対するLDRブラキセラピーの現状と展望
3. 学会等名 第21回日本放射線腫瘍学会小線源部会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒寄正範，竹中浩二，大橋俊夫，金田朋也，門間哲雄，茂松直之．
2. 発表標題 前立腺癌シード治療においてハイドロゲルスペースターは10cc全量必要か？
3. 学会等名 第21回日本放射線腫瘍学会小線源部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中浩二，大橋俊夫，酒寄正範，金田朋也，西村修一，門間哲雄，茂松直之．
2. 発表標題 Unfavorable intermediate-riskの前立腺癌における外部照射併用シード治療
3. 学会等名 第32回日本放射線腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花田剛士，大橋俊夫，竹村亮，深田恭平，石井元樹，長谷川智之，茂松直之．
2. 発表標題 正常組織有害事象発生率の推定したパラメータ及び患者データ群に関する頑健性
3. 学会等名 第32回日本放射線腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 田中智樹, 澤田将史, 白石悠, 大橋俊夫, 根本貴文, 黒岩信子, 小坂威雄, 水野隆一, 小林裕章, 宮崎保匡, 石田勝, 小杉道男, 江里口貴久, 大家基嗣, 茂松直之.
2. 発表標題 ハイドロゲルスペースャが前立腺I-125小線源療法の線量パラメータに与える影響
3. 学会等名 第32回日本放射線腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	深田 恭平  (FUKATA Kyohei)  (00647266)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教   (32612)	
研究分担者	田中 智樹  (TANAKA Tomoki)  (80594598)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教   (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------