

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591847

研究課題名(和文) 前立腺癌に対する外照射と小線源治療の3D線量統合による直腸障害閾値の算出

研究課題名(英文) Three-dimensional summation of rectal doses in seed implant brachytherapy combined with external beam radiotherapy for prostate cancer

研究代表者

中村 隆二 (Nakamura, Ryuji)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：10180415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌に対して小線源療法後に外照射を追加する併用放射線療法において、両治療で直腸が被曝する線量を3次元的に統合してひとつの体積-線量ヒストグラム(DVH)に集約する方法を考案した。本併用療法を施行した症例の直腸出血の頻度とDVHを対比したところ、直腸のある線量-体積パラメータが直腸出血と相関することが証明された。本手法を用いれば個々の症例でばらつく小線源療法での直腸被曝線量に対応して外照射で許容され得る直腸線量を算出することが可能となり、併用療法の安全性向上に大きく寄与する。

研究成果の概要(英文)：We developed a novel method of plotting a rectal dose-volume histogram (DVH) for seed implant brachytherapy (BRT) combined with external beam radiotherapy (EBRT) by 3-dimensional summation of the comparably transformed dose maps distributed in an identical organ framework. Physical doses in DICOM-RT for each plan were converted to biologically effective doses (BED), and their corresponding voxel doses were integrated to a mono-scale dose map. Analysis of correlation between the summed rectal BED and post-treatment rectal bleeding revealed that rV_{150} (rectal volume exposed to 150 Gy in BED) > 1.2 cc promoted CTC-AE grade 2 or 3 rectal bleeding. The outcome ensures safety of the combined radiotherapy by quantifying the upper limit rectal dose in EBRT in accord with various antecedent BRT rectal exposure dose.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：前立腺癌 小線源治療 外照射放射線治療

1. 研究開始当初の背景

高リスク前立腺癌に対して密封小線源永久挿入療法(BRT)後に外照射放射線療法(EBRT)を追加する複合放射線療法(RTcom)が行われるようになったが、単独治療に比べて治療後の直腸出血が重篤かつ高頻度で対策が求められた。BRTとEBRTの各々で直腸の被曝線量が出血を誘発することが報告されたが、RTcomで用いられるBRTとEBRTの線量を合算して出血との因果関係をみた検討はなされていない。

2. 研究の目的

線量率の異なるBRTとEBRTの線量を生物学的等価線量(BED)に置き換えて3次元的に重ね合わせる方法を開発する。RTcomで治療された症例を用いて直腸のBED合算線量を算出し、出血のリスクを予測し得る指標をあきらかにする。

3. 研究の方法

対象: 2006/6-2009/2に岩手医科大学附属病院で限局性前立腺癌に対しRTcomを行い、その後の経過観察中にgrade \geq CTCAE ver3.0)以上の直腸出血がみられた症例(出血群)5例とみられなかった症例(非出血群)32例を対象とした。

BRT: 経直腸超音波画像を3D治療計画装置(TPS)にuploadしてインタラクティブな術中プラン法に依って経会陰的に(125)-Iシード線源を処方線量145Gyで挿入した。30日後の骨盤部CT画像(CT_30d)をTPSに取り込みシードの位置を同定して線量計算を行い前立腺・直腸の線量分布(BRT_plan)を作成した。

EBRT: CT_30dをEBRT-TPSに取り込んだ。CTVは前立腺に近位精囊1/2(中間リスク)または精囊全体(高リスク)を加えたものとし、直腸側は0~1cm、他方向は2cmマージンを加えたものをPTVとした。直交4

門による原体照射を1.8~2.0 Gy/回、1回/日、5回/週、計40~45Gyで行うプラン(EBRT_plan)をつくり照射した。

直腸出血: 治療後の経過観察期間は18-48ヵ月(中央値36)で、直腸出血の程度はgrade 1: 1回/週以下の頻度で無治療のまま消失; grade 2: 1回/週以上の頻度で1ヵ月以上継続してみられる/坐薬などの薬物治療を要する; grade 3: 光凝固治療などの処置を要する、とした。経過観察中にみられた直腸出血のなかで最も高いgradeをその患者の直腸出血gradeとした。Grade 2以上(Grade 2:4症例, Grade 3: 1例)の直腸出血がみられた5例(出血群)とそれ以外(非出血群)に大別した。

BRTとEBRTの線量合算: 各プランにおいてDICOM-RTの物理線量を以下の換算式を用いて生物学的等価線量(BED)に変換(BRT_{BED}、EBRT_{BED})し、これらをEBRT-TPSに再登録して既存の合算プログラムで対応するボクセルの線量を統合した(Sumplan)。これらの処理を行うためC++プログラム言語で開発したin-houseのソフトウェアを使用した。尚 $\alpha/\beta=3$ とした。
BRT: $BED = (R0/\lambda)\{1+[R0/(\mu+\lambda)(\alpha/\beta)]\}$

R0: initial dose rate of implant=(D90)(λ)

λ : radioactive decay

constant=0.693/T1/2

T1/2: radioactive half-life of isotope

μ : repair rate constant=0.693/t1/2

t1/2: tissue repair half-time

EBRT: $BED=nd[1+d/(\alpha/\beta)]$

n: fraction number

d: dose/fraction

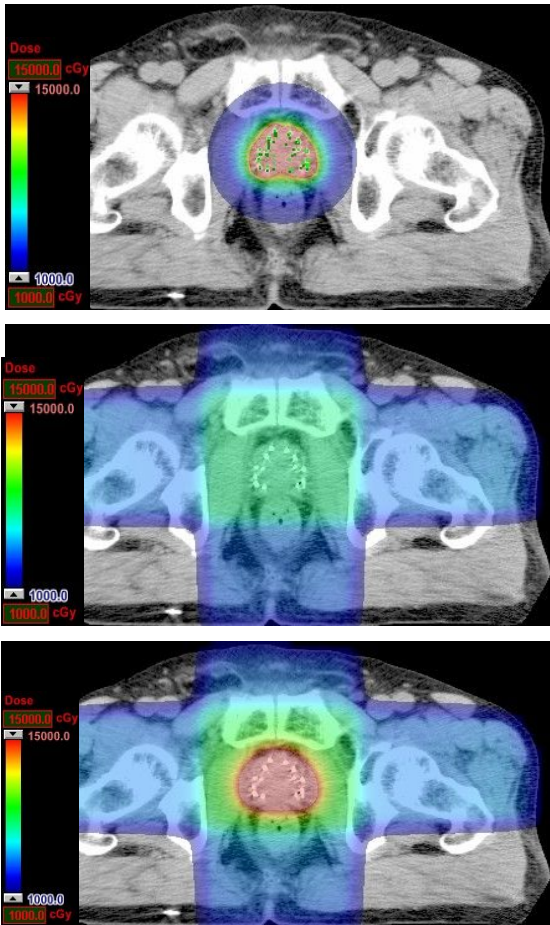
検討項目:

- (1) 出血群と非出血群の間で 年齢
糖尿病の有無 抗凝固剤服用の有無
ホルモン治療の有無 直腸
体積 BRT_planの直腸被曝体積
EBRT_planの直腸被曝体積。

(2) RT_{BED} 、 $EBRT_{BED}$ 、Sumplan で n Gy がかかる直腸体積 (rV_n ; $n=20-150$, 10Gy きざみ) 直腸体積 n cc にかかる最低線量 (rD_n ; $n=1.0-10.0$, 1cc きざみ) を出血群と非出血群の間で平均値を比較した()。ついで、Sumplan における rD_n 、 rV_n で出血群/非出血群の比率が有意に増加する分水嶺値を探索し χ^2 乗検定で評価した。 は頻度差を χ^2 乗検定で、 は平均値差を t -検定で検定した。

4 . 研究成果

BRT_{BED} と $EBRT_{BED}$ を 3 次元的に合算して Sumplan の線量分布を作成することが出来た(図 1)。

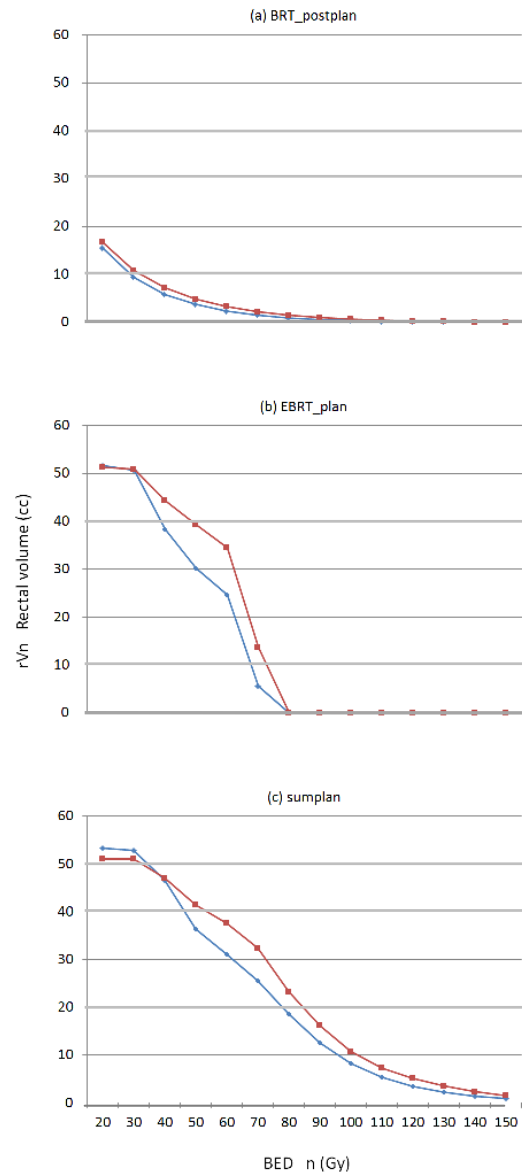


(図 1.上から BRT_{BED} 、 $EBRT_{BED}$ 、Sumplan の線量分布図。)

(1) 出血群と非出血群の間で各背景因子の

頻度、線量パラメータの平均値に有意差はみられなかった。

(2) rV_n : 出血群では BRT_{BED} では非出血群と差がないが、 $EBRT_{BED}$ では非出血群に比べて大きく、Sumplan では $EBRT$ の上限を超えるレベルの線量域でも格差が出現した(図 2)。



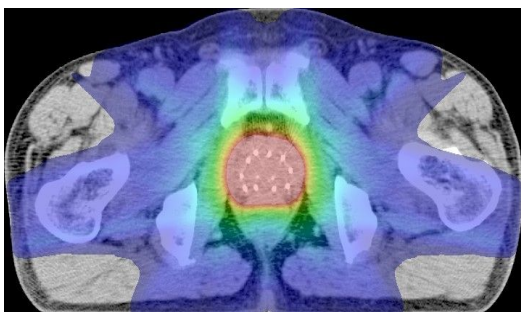
(図 2. 各プランの rV_n のヒストグラム。上から BRT_{BED} 、 $EBRT_{BED}$ 、Sumplan。赤線が出血群、青線が非出血群。)

rD_n : BRT_{BED} と Sumplan で出血群の方が非出血群よりも大きい平均値であったが有意さはみられなかった。

分水嶺値の検索では rV_{150} が 1.2 cc 以上の場合には出血群/非出血群 = 4/ 13

(30.8%)で1.2 cc以下の1/24(4.2%)に比べて高い頻度で出血がみられた($p = 0.024$; odds ratio, 10.2; CI [95%], 1.0–104)以上からRTcomでは、EBRTがBRTで生じたhot spotを拡大して出血を誘発している可能性が示唆された。

附随研究: BRTとEBRTによる直腸被曝量を一元的な尺度で定量する方法が確立され出血を回避するための指標となるパラメータが同定されたことにより、EBRTを追加する際に先行するBRTで生じた直腸被曝に対応して線量制限を設定することが初めて可能となった。最近EBRTは強度変調放射線治療(IMRT)に置き換えられつつある。われわれは先の対象のうち直腸の $rV150$ が高値であった5症例を用いて、原体照射の代わりにIMRTプランを作成し、これから同様の手順でBRT+IMRTのSumplanを作成(図3)して $rV150$ の変化



(図3.BRT_{BED}とIMRT_{BED}を合算した線量分布図).

を調査したところ、 $rV150$ の減少は10.3%のみでその効果は限定されていた。この方法ではIMRTによる標的線量とリスク臓器線量のtrade-off機能が最大限に生かされておらず、BRT線量に加重しながら最適化を図る方法の開発が求められる。また、現状ではBRTとEBRTのCTが同一であることが前提条件であるが、最近開発されつつあるmorphing systemが確立して時期の異なるCT間でvoxel to voxel対応が可能となれば、本法の適応はさらに大きく広がると予想される。

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6件)

- 1) Nakamura R, Ishiyama H, Tanji S, Sato T, Oikawa H, Inatsu W, Ehara S, Hayakawa K. Effects of ellipsoid prostate deformation on dose delivery during permanent interstitial brachytherapy, Brachytherapy, 査読あり、10巻、2011、208-213 DOI: 10.1016/j.brachy.2010.01.002
- 2) Ishiyama H, Nakamura R, Satoh T, Tanji S, Teh BS, Uemae M, Baba S, Hayakawa K, Matched-pair analysis and dosimetric variations of two types of software for interstitial permanent brachytherapy for prostate cancer, Med Dosim, 査読あり、37巻、2011、84-86 DOI: 10.1016/j.meddos.2011.01.004
- 3) Nakamura R, Kikuchi K, Tanji S, Yabuuchi T, Yamaguchi S, Ariga H, Fujioka T, Narrow safety range of intraoperative rectal irradiation exposure volume for avoiding bleeding after seed implant brachytherapy, Radiation Oncology, 査読あり、7, 2012 DOI: 10.1186/1748-717X-7-15
- 4) Kikuchi K, Nakamura R, Tanji S, Yamaguchi S, Kakuhara H, Yabuuchi T, Inatsu W, Oikawa H, Ariga H, Three-dimensional summation of rectal doses in seed implant brachytherapy combined with external beam radiotherapy for prostate cancer, Radiother Oncol, 査読あり、107巻、159-64 DOI: 10.1016/j.radonc
- 5) 菊地光洋、丹治進、中村隆二、前立腺癌に対する密封小線源永久挿入療法後

の勃起不全、臨床放射線、査読なし、
56巻、2013、448-453
<http://www.fujisan.co.jp/product/2804/b/941116/>

- 6) 丹治進、中村隆二、藪内伴憲、高田亮、伊藤明人、小野田充敬、松浦明彦、加藤康平、加藤陽一郎、岩崎一洋、藤岡知昭、治療が性功能へ与える影響、
Japanese Journal of Endourology、査読なし、26巻、2013、184-192
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsej/e/26/2/26_184/_pdf

〔学会発表〕(計6件)

- 1) 菊池洋光、外照射併用密封シード永久挿入療法後の直腸出血と直腸BED-DVHパラメータの相関、第125回日本医学放射線学会北日本地方会、2011年6月17日、盛岡
- 2) 菊池洋光、外照射併用密封シード永久挿入療法後の直腸出血と直腸BED-DVHパラメータの相関、第24回日本放射線腫瘍学会、2011年11月18日、神戸
- 3) 菊池洋光、前立腺癌密封小線源療法後の勃起不全と球部尿道海綿体や神経血管束の線量は相関しない、第71回医学放射線学会総会、2012年4月15日、横浜
- 4) Kikuchi K, Three-dimensional summation of rectal doses during combined seed implant brachytherapy and external beam radiotherapy for prostate cancer, 54th ASTRO, 2012年11月1日、Boston
- 5) 菊池洋光、中村隆二、山口哲、丹治進、角原久夫、藪内伴憲、稲津和歌子、及川博文、有賀久法、江原茂、前立腺癌外照射併用密封小線源療法におけるIMRTの直腸被曝線量低減効果の検討、

第25回日本放射線腫瘍学会、2012、東京

- 6) 藪内伴憲、前立腺癌に対する Linked Seed を用いた I-125 密封小線源療法 of 初期経験、第26回日本放射線腫瘍学会、2013年10月19日、青森

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

中村 隆二 (Nakamura Ryuji)

岩手医科大学医学部・放射線医学講座・教授

研究者番号：10180415

(2)研究分担者

丹治 進 (Tanji Susumu)

岩手医科大学医学部・泌尿器科学講座・准教授

研究者番号：40254776

(3)連携研究者

山口 哲 (Yamaguchi Satoshi)

岩手医科大学 PET・リニアック先端医療センター・助教

研究者番号：10611006