

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 10 月 14 日現在

機関番号：24701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2014

課題番号：23659595

研究課題名(和文)放射線治療時の危険臓器移動法の開発

研究課題名(英文)Development of a risk-organ-shifting technique during radiation therapy, with gel spacer

研究代表者

岸 和史(KISHI, KAZUSHI)

和歌山県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：70254547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：通常の放射線や粒子線治療に際し照射の制約となる腸管等の正常組織を、生体に易しいゲルの注入という簡素な方法で安全な所に移動させ、腫瘍には強い線量を投与する技法を開発した。いくつかゲルの物性と生物学的な特性を調べ、最適なゲルの選択、注入部位と注入法を明らかにした。臨床的には<sup>125</sup>I-セリ-や小線源治療に併用した。<sup>125</sup>I-セリ-を用いた前立腺癌の治療では、従来の74Gyから83Gyに腫瘍の線量を増加させ、直腸合併症の発生を14%から0%に低下させた。また従来70Gy程度しか照射できなかった前立腺癌の術後再発への治療も同様に改善した。困難だった再照射もこの技法により安全化し臨床的成果を得た。

研究成果の概要(英文)：We developed a risk organ-shifting method by a spacer gel injection between the target and the normal organ, and enabled to deliver higher dose to the target with a further decreased normal organ dose. By basic experiments including migration assay we determined several appropriate patterns of gel selection, injection site selection, combination of single or fractionated irradiation, and injection method. Clinically, we most treated patients with prostate cancer with Tomotherapy or Brachytherapy providing efficient rectal avoidance. By gel spacer injection, the mean target dose was escalated to 83Gy from 74Gy while the rectal D2cc was decreased to 45Gy from 72Gy. We also enabled the similar dose delivery in safe to post operative recurrence of the prostate cancer. Furthermore, reirradiation treatment was safely processed by the gel spacer injection providing a curative dose delivery. To date some of these were already published.

研究分野：放射線治療

キーワード：ゲルスペーサー 前立腺癌 再照射 ヒアルロン酸

1. 研究開始当初の背景

放射線治療の際に照射されるべき標的と、照射されるべきでない臓器の二つがある。前者は悪性腫瘍であることが多く、後者は非癌部の組織であり、照射によって危険にさらされるために危険臓器 (Risk Organ, あるいは Organ at risk: OAR) と呼ばれる。OAR にはいろいろな臓器が含まれるが、それらは、主に直腸や小腸、十二指腸、食道などの腸管であったり、皮膚、粘膜、神経、感覚器であったりする。この研究開始当初は、放射線治療の際に OAR を回避する方法は、体の中には一切手をつけず、照射の方法を工夫して OAR に極力照射しないようにすること、あるいは開腹手術などで標的から OAR を引き離すスペースを作るもの (Spacer) を挿入することであった。しかしながら後者はもう一度手術を行って Spacer を除去しなければならないという、体に非常に負担がかかる欠点があった。そこで、針を使ってゲル状の Spacer を注入して適切な距離を保つための、材料と、注入技術の研究が必要だと考えて着手した。

2. 研究の目的

研究の目的は、針を使って注入可能なゲル状の Spacer の開発と臨床応用の開始である。

3. 研究の方法

- (ア) ゲルの候補選び
- (イ) ゲルの物性の検証と調節
  - 粘性
  - 形態保持能力
  - 注入可能性
  - 視認性
- (ウ) ゲルの生物学特性の確認
  - 生物学特性のあるものでは遊走試験の実施ならびにその結果の考察
- (エ) それらにもとづくさまざまな臨床的状況に応じた最適な方法の開発と設定
  - 一回照射の小線源治療
  - 分割照射の外部照射
- (オ) 臨床試験
  - 一回照射の小線源治療
  - 分割照射の外部照射

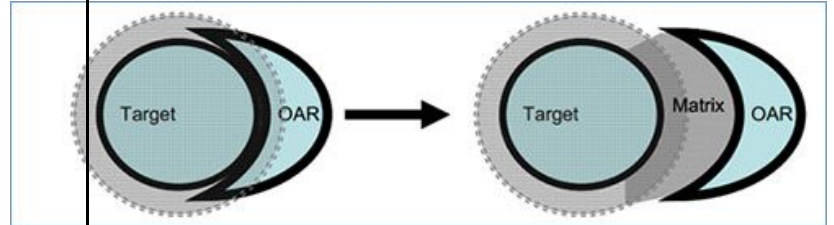
4. 研究成果

研究成果の幾つかは出版、あるいは論文として報告、または、学会報告、講演した。以下の内容は、この科学研究費研究の最新の成果を述べる。未発表部分、論文予定の部分は割愛する。

沿革：我々は 2002 年から高線量率小線源照射装

置を用いた放射線治療時の Spacer による危険臓器 (OAR) 回避術を開発してきた (論文リスト)。これはゲル Spacer を注入して、食道、小腸、大腸、直腸など放射線に弱い臓器 (危険臓器) を、放射線治療の障害から守る方法であった。

図 1：危険臓器をマトリックスとなるゲル



注入で安全に待避させる

図 1 の左では標的 (Target) と危険臓器 (OAR) が接する。十分に Target を照射しようと思うと、Target の周囲への浸潤や照射時のブレ (精度上の error: systemic error + setup error) の範囲を予想してカバーしなければ確実な腫瘍制御効果は期待できない。図 1 の右のように、我々の方法では Target と OAR の間に Spacer (図 1 では Matrix: 基質と表示) を注入して、安全な距離を与える。それにより、より高い線量を安全に投与できるようになった。下

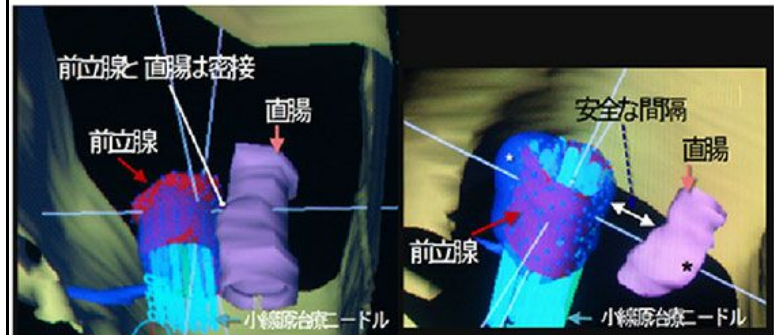


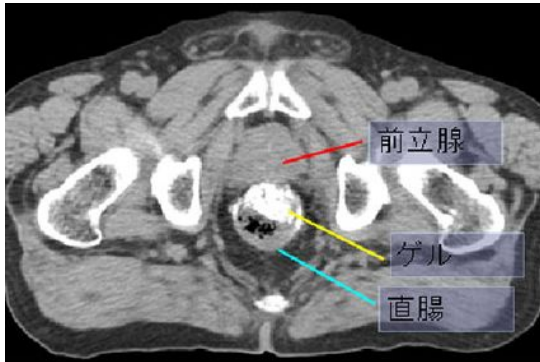
図 2 は小線源治療の時に、直腸を移動させたケースでの前立腺と直腸の実際的位置関係をトレースしたものだ。

図 2：前立腺癌の小線源治療の際に危険臓器移動術をおこなわなかった場合 (左) とおこなった場合 (右)

2 は同じ患者の一回目の治療と、再発して再照射をおこなったときの計画用 CT から作成した実際の臨床画像である。トモセラピー治療への導入。2013 年春の Paris で開催された Spacer Forum 多国多施設国際共同会議を踏まえ、北斗病院でトモセラピー IGR T-IMRT による分割外部放射線治療にも本法を導入した。高度放射線治療に分類されるトモセラピー治療にゲル Spacer を用いて危険臓器回避術を導入したのは国内でも世界で最初だった。前立腺癌のゲル Spacer 治療の場合にはゲルの注入は経直

腸エコーガイド下で行う実用的システムを取り入れた。実際に注入する時間は 10 分程度で終了する。

図 3 図 3 : ゲルが注入された時の CT 像 : 前立腺癌 cT1c, GL: 4 + 4 = 8, PSA 11.8 で High Risk group の症例。



本法の OAR への線量低減効果の線量体積ヒストグラム (dose-volume -histogramDVH) の一例をの例を図 4 にしめす。

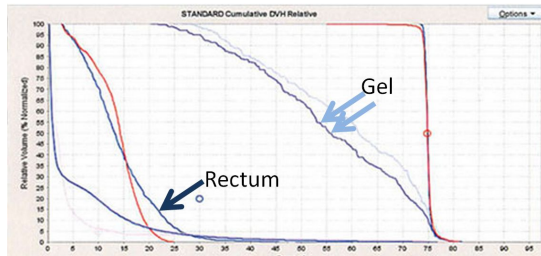


図 4 : ゲルが注入された時の CT 像 同じ症例。

この症例では前立腺癌に対する処方線量は 74.8Gy (2.2Gy を 34 回照射) = 3 の条件で 1 回 2Gy の通常照射ではこの線量は 77.79Gy に相当。前立腺の PTV (右の方の赤線) の 98% が 74.8Gy という線量を照射される。一方で、直腸 (緑の線) の D2cc (高い線量が当たる直腸の体積 2cc の中のもっとも低い線量) が 25.7Gy という低い線量におさえられている。(D2cc=25.7Gy とは直腸の 2cc までが 25.7Gy 以上当たることを意味する)。

比較のために図 5 に従来の前立腺がんの放射線治療の代表的な報告から DVH 図を用する (図 5)。

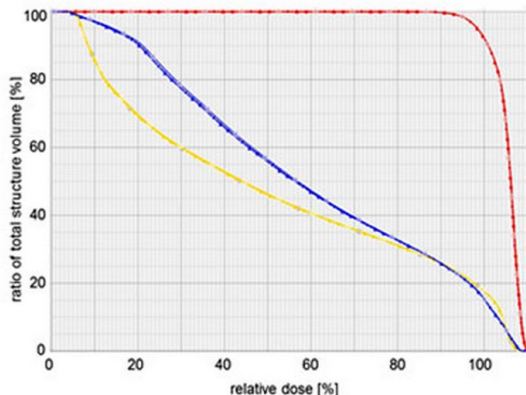


図 5 : 線量体積ヒストグラム Vorwerk et al. Radiation Oncology 2008 3:31 doi:10.1186/1748-717X-3-31

図 5 の直腸の青線は直腸の線量である。図 4 ではゲルが、直腸の身代わりになって照射を受けて、いることがグラフ上からも示される。

最新のトモセラピーとゲルSpacerの組み合わせでの臨床成績について (論文化学されていないデータ)

2012年-2013年7月のSpacerなし36例(A)と、同年8月以降の有り60例(B)を比較した中間集計結果は以下の通り。(GyEは比3での一回2Gy照射への生物学的換算線量。)

B群の患者は平均年齢72歳。新鮮例49, ADT不応再発6, risk分類では低、中、高、超高各6, 10, 21, 18。全摘後再発5, PSA中央値9.55。前立腺PTV平均総線量はA群74GyE. B群82.4GyE。B群の直腸D2ccは36.5GyE (A群解析中)。晩発性直腸障害の発生はB群は予測率0%、3月現在280日(38-598)経過時点で発生ゼロ、A群は+290日で5/36(14%)で、頻度では現時点で有意差があった(P<0.01)。

通常は障害発生の経過観察期間も3年を要するために、以上の統計は中間であり不完全であるが、Spacerを使わない方法での報告では83Gy投与でG2以上の直腸合併症が25%であることを考慮すると、本中間解析では予測・実績とも0%を示しているために、この時点で安全性に優れた方法と結論付けてよいと考えられる。今後継続し最終解析を予定する。また、ゲル注入治療を行うことの妥当性がえられたと考える。

#### 考察

研究の目的である、針を使って注入可能なゲル状のSpacerの開発と臨床応用の開始は安全に達成された。

#### 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11件)

1.

Kishi K et al. Brachytherapy technique for abdominal wall metastasis of colorectal cancer: Ultrasound-guided insertion of applicator needle and a skin preservation method. 2006: Acta Radiologica 2:157-161

2.

Kishi K et al. Critical organ preservation in reirradiation brachytherapy by injectable spacer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Oct 1;75(2):587-94.

3. Kishi K et al. Brachytherapy reirradiation with hyaluronate gel injection of paraaortic lymphnode metastasis of pancreatic cancer: Paravertebral approach-a technical report with a case. J.Radiat.Res 52(6): 840-844, 2011 2012 (Free online)
4. Kishi K et al. Reirradiation of prostate cancer with rectum preservation: Eradicative high-dose-rate brachytherapy with natural type hyaluronate injection. Brachytherapy: Epub ahead of print, 2011, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2011.06.006>, 2012
5. Kishi K et al. Reirradiation of paraaortic lymph node metastasis by brachytherapy with hyaluronate injection via paravertebral approach: With DVH comparison to IMRT. Brachytherapy Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2011.12.004>, 2012
6. Kishi K et al. Eradicative brachytherapy with hyaluronate gel injection into pararectal space in treatment of bulky vaginal stump recurrence of uterine cancer, Journal of Radiation Research. J Radiat Res (2012) doi: 10.1093/jrr/rrs015 First published online : June 15, 2012 2012 (Free online)
7. Kishi K et al. Role of brachytherapy ablation in management of cancer pain. Horizons Cancer Research. Volume47, Hiroto S. Watanabe, Nova Science Publishers, Inc.:Chapter XIII, 2011 (ebook available, hard cover imprint), url: [https://www.novapublishers.com/catalog/product\\_info.php?products\\_id=27295](https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=27295) 2012 (Free online)
8. Kishi K et al. Safe and Curative Brachytherapy Reirradiation with Organ-sparing Hyaluronate Gel Injection. Editor: Kishi K. Brachytherapy, InTech. 2012 (Free online) <http://www.intechopen.com/books/brachytherapy/a-new-technique-to-save-organs-at-risk-in-brachytherapy>

9. Kishi K brachytherapy for adrenal metastasis: technical report, Journal of Radiation Research. Journal of Radiation Research 1;53(5):807-14, 2012.
10. Kishi K, Tanino H, Sonomura T, Shorai S, Noda Y, Sato M, Okamura Y. Novel eradicative high-dose rate brachytherapy for internal mammary lymph node metastasis from breast cancer. World Journal of Radiology, . 2012, 4(11): 443-449.
11. Kishi K et al. , Tanino H, Sonomura T, Shorai S, Noda Y, Sato M, Okamura Y. Novel eradicative high-dose rate brachytherapy for internal mammary lymph node metastasis from breast cancer. World Journal of Radiology, . 2012, 4(11): 443-449.
12. Kishi K et al. Esophageal gel-shifting technique facilitating eradicative boost or re-irradiation to upper mediastinal targets of recurrent nerve lymph node without damaging esophagus Journal of Radiation Research J Radiat Res (2013)doi: 10.1093/jrr/rrs137First published online: February 21, 2013

〔学会発表〕(計 24 件)

〔図書〕(計 1 件)

〔産業財産権〕(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

1. 『前立腺がんの再発病巣への局所治療

を目指した再照射』

[http://www.com-info.org/ima/ima\\_20111012\\_kishi.html](http://www.com-info.org/ima/ima_20111012_kishi.html)

2. 婦人科腫瘍（子宮がん・卵巣がん）の再発病巣の局所治癒へ 『子宮頸癌の再発の場合』  
[http://www.com-info.org/ima/ima\\_20100929\\_kishi.html](http://www.com-info.org/ima/ima_20100929_kishi.html)
3. 再照射の問題と解決  
[https://www.com-info.org/ima/ima\\_20091021\\_kishi.html](https://www.com-info.org/ima/ima_20091021_kishi.html)
4. 前立腺癌の放射線治療を希望される患者様へ  
<https://www.hokuto7.or.jp/patient/dep18.html>
5. 前立腺癌の放射線治療の際のスペーサーとしてのゲル注入について  
<https://www.hokuto7.or.jp/patient/dep18.html>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

岸 和史 (Kazushi Kishi)  
和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員  
研究者番号：70254547

### (2)研究分担者

澤田 貴宏 (Takahiro Sawada)  
和歌山県立医科大学・先端医学研究所・非常勤講師  
研究者番号：00382325

### (3)研究分担者

坂口 和成 (Kazuya Sakaguchi)  
和歌山県立医科大学・先端医学研究所・教授  
研究者番号：60178548

### (4)研究分担者

佐藤 守男 (Morio Sato)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号：50154109

### (5)研究分担者

千葉 暁弘 (Akihiro Chiba)  
和歌山県立医科大学・医学部・学内助教  
研究者番号：60597079