

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461931

研究課題名(和文) 骨盤腫瘍における標的体積内同時ブースト強度変調小線源治療の開発

研究課題名(英文) Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiotherapy for pelvic cancer

研究代表者

吉田 謙 (YOSHIDA, KEN)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：10463291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：さまざまな形態の標的に対してどの小線源治療(腔内・組織内・ミニ組織内照射)が最適かをシミュレーションモデルを用いて解析した(Brachytherapy 2016;15:57-64)。また、標的体積内同時ブースト強度変調治療をするための比較データとして、従来法の新鮮・再発子宮癌のデータを論文化した(Brachytherapy 2015;14:1-8, 440-8)。

また、3次元線量測定が可能な化学線量計の開発については、ガンマ線照射によりプラスチックシンチレーションファイバーを発光させ、電流に変えて数値化する技術に取り組んでいる。

研究成果の概要(英文)：To choose the optimal brachytherapeutic modality for uterine cervical cancer, we performed simulation analysis (Brachytherapy 2016;15:57-64). Before we start simultaneous integrated boost intensity modulated brachytherapy for pelvic cancer, we analyzed the treatment results of our image-guided brachytherapy for uterine cancer (Brachytherapy 2015;14:1-8, 2015;14:440-8). We started to evaluate the effectiveness of plastic scintillation fiber in order to measure the irradiated doses during brachytherapy as a real-time in vivo dosimetry.

研究分野：小線源治療

キーワード：放射線治療 小線源治療 画像誘導

1. 研究開始当初の背景

わが国では悪性腫瘍が死因の第一位であり、かつ高齢化に伴い放射線治療の役割が増大している。放射線治療の中でも小線源治療は線量分布に優れ、前立腺癌をはじめ骨盤腫瘍の治療に重要である。小線源治療の一つとして高線量率小線源治療があり、腔内照射や組織内照射が行われるが、後充填法を用いるために患者以外の被曝が無く、線量分布の自由度が高く、他治療法が困難な骨盤内再発子宮癌にたいしても、3年局所制御率78% (Kotsuma et al. JRR 2011) と高い治療効果を示している。

一方問題点として、線量評価法がある。当初はX線写真にて治療計画が行われたため、腫瘍が同定できず、次にCTと金属製アプリケーションを用いた3次元治療計画が導入されたが金属散乱線による画像劣化からやはり金属近接部の腫瘍・危険臓器の同定が困難であった。そこで、申請者らは、樹脂を用いた非金属性のアプリケーションを用いた刺入システムを開発し (Yoshida et al. Radiat Med 2006, IJROBP 2010) MRIの撮影を可能とすることにより、世界初となる標的と危険臓器への投与照射線量を調節しながら治療計画の最適化を図る画像誘導小線源治療を開始した。その結果、高リスク前立腺癌の4年生化学的無再発率が85%と優れたものとなり、急性直腸障害も24%から3%に劇的に改善した (大阪医療センター未発表データ)。しかし、晩期尿路障害は10%から11%と不変であり、これは臨床標的内にある尿道線量を軽減しなかったことに起因する。

そこで、今回申請者らは、尿道線量を減じるために、外部照射における標的体積内同時ブースト強度変調放射線治療を応用した標的体積内同時ブースト強度変調小線源治療 (simultaneous integrated boost intensity-modulated brachytherapy : SIB-IMBT) を発案した。それは、線量ペインティング (放射線量を臨床腫瘍体積の重要度に応じて調整--線量に濃淡を付ける--) により、標的と危険臓器の間にさらにきめ細やかな線量投与に挑戦するものである。画像診断や病理検査の結果を参考に線量ペインティングを行うことで、臨床標的内でもリスクが少ないと考えられる部位の線量低減をすることで有害事象の軽減を目指す。あるいは、腫瘍量の多いところに通常以上の線量を投与し局所制御率の向上もはかることが可能となる。現在腔内照射に部分的に組織内照射を加えたミニ組織内照射も開発されており、それぞれの治療法の最適な適応同定を行う。

2. 研究の目的

(1) ファントム実験による標的体積内同時ブースト強度変調小線源治療 (SIB-IMBT) を確立する。

(2) 次元線量測定可能な化学線量計を小線源治療物理的品質保証に応用する。

(3) 最も適切な照射モダリティーを選択できるノモグラムを作成する。

(4) 有害事象を軽減するための安全で遮蔽能力の高い遮蔽材を開発する。

3. 研究の方法

(1) ファントム実験によるSIB-IMBTの確立
子宮頸癌を想定した腫瘍モデルを作成：子宮頸部癌では従来法では2cm以下の腫瘍では周囲の正常臓器への線量が多く、一方5cmを越える大きな腫瘍では特に側方の線量が不足する事が判ってきた。そこでさまざまな大きさ・形態の標的に対して如何なる治療法 (腔内・組織内・ミニ組織内) が最適かを検討する。腔内照射は、子宮腔と腔内にアプリケーションを配置して治療するため非侵襲的で手技が容易で再現性が高いという特徴がある。それに対して組織内照射は麻酔下に針状のアプリケーションを腫瘍周囲に刺入し治療を行うため腫瘍の大きさ・形態に依存しない高精度の治療ができるという特徴を持つ。ミニ組織内照射は、近年欧州で開始された上記の中間的存在で世界に普及しつつある。

具体的には従来法：2次元治療計画や線量ペインティング前の画像誘導治療計画との比較解析を線量容積ヒストグラム (Dose-volume histogram: DVH) を用いて行い、さらに挿入 (腔内照射も全例タンデム・オボイドが必要なわけではなく、一本線源が最適な場合もある)・刺入方法 (挿入・刺入本数や部位の検討) の検討を行う。

(2) 3次元線量測定可能な化学線量計の小線源治療物理的品質保証への応用

従来の線量測定は一点におけるものであったが、線量分布が複雑になると3次元線量評価の重要性が増大する。我々は3次元線量測定可能な化学線量計を導入して3次元に線量分布を評価できるゲル状の線量計による新しい品質保証システムを提案する。これは放射線により水溶液のFe²⁺がFe³⁺に酸化されるのをMRIで描出する化学線量計を小線源治療の物理的品質保証に応用するもので、小線源治療のアプリケーションを挿入した状態で測定可能である。

(3) 最も適切な照射モダリティーを選択できるノモグラムの作成

腫瘍の大きさ・形態別にそれぞれのモダリティー・アプリケーション留置法でのDVH分析を行い、主治医が病態を入力すれば簡単に最適なモダリティーを選択できるノモグラム・可能であれば配布可能なソフトウェアを作成する。

(4) 安全で遮蔽能力の高い遮蔽材の開発

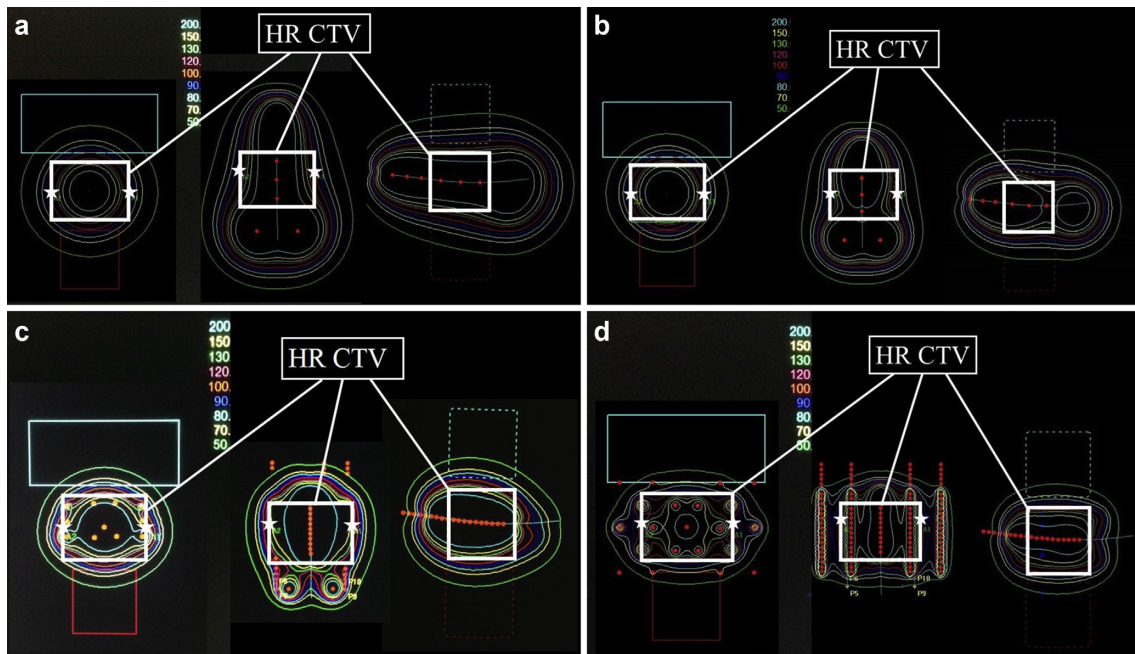
従来は、シリコンゴムや鉛を用いたブロックを舌癌などに用いていたが、シリコンゴムは安価で成形しやすく、人体に安全という特徴があるが、遮蔽能力が低いという欠点があり、

鉛は比較的安価で遮蔽能力が高いが、人体に毒性があり、粘膜に直接触れないようにコーティングする技術が必要であった。今回、より安全で遮蔽能力が高い素材を開発することを目的とした。

4. 研究成果

(1) ファントム実験による SIB-IMBT の確立治療計画装置上に子宮頸癌の臨床腫瘍体積 (CTV) モデルと危険臓器モデルを作成し、

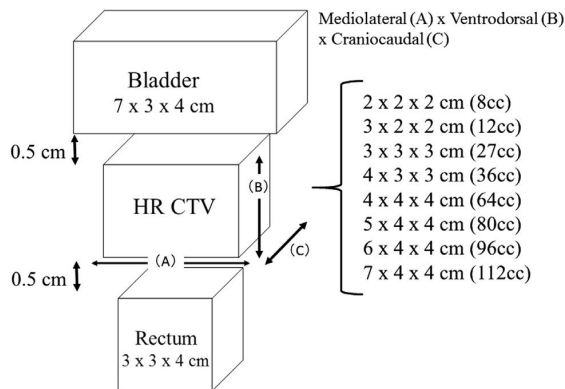
CTV に 3 種類のアプリータ (腔内照射・組織内照射・ミニ組織内照射) を配置した。そして、腔内照射については、100 年前から行われてきた X 線写真に基づき計算する 2 次元治療計画 (マンチェスター法) と CTV に基づいて出来る限り危険臓器の線量を軽減しつつ CTV を処方線量でカバーしよう計算する 3 次元治療計画の 2 種類の治療計画を作成した。組織内照射とミニ組織内照射については、それぞれ同様に 3 次元治療計画を作成した。



a. 2次元腔内照射、b. 3次元腔内照射、c. ミニ組織内照射、d. 組織内照射の治療計画

評価は線量体積ヒストグラム (DVH) を用いて行い、原則として 3 次元治療計画は D90 (CTV の 90% をカバーする線量) を処方線量になるように作成し、危険臓器の DVH (D2cc: 各臓器の最も被曝している 2cc の中の最小線量) と Dose non-uniformity ratio (DNR) を評価した。CTV は 2x2x2cm の小さいものから 7x4x4cm の大きいものまでを作成し、それぞれの大きさ・形態に応じて最も適切なモダリティーを判断するための解析を行った。

結果は、マンチェスター法は 4x3x3cm の CTV で D90 が処方線量に近似するが、それより大きい CTV では線量不足に、小さい CTV では線量過剰になった。3 次元治療計画の腔内照射は 3x3x3cm までの CTV であれば、マンチェスター法より危険臓器の線量を軽減でき、かつ、組織内照射・ミニ組織内照射と同様であった。しかし、4x3x3cm 以上の CTV では、組織内照射・ミニ組織内照射が腔内照射より危険臓器の線量を軽減できた。さらに、5x4x4cm 以上の CTV では、組織内照射が最も優れる結果となった。また、DNR は組織内照射が著明に他のモダリティーより低くできた。



様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

Comparison of dose-volume histogram for organs at risk for four brachytherapeutic modalities plus external beam radiotherapy

	222	322	333	433	444	544	644	744
<i>D</i> _{2cm³} (rectum) (EQD ₂)								
Conv.ICBT	111	111	86	86	72	72		
IGICBT	55	66	66	78	74	84		
ICISBT	56	68	66	69	72	81	91	112
ISBT				65	68	71	73	74
<i>D</i> _{2cm³} (bladder) (EQD ₂)								
Conv.ICBT	109	109	84	84	72	72		
IGICBT	55	66	67	80	77	89		
ICISBT	56	69	67	70	74	79	93	112
ISBT				66	70	73	75	75
TRAK								
Conv.ICBT	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56		
IGICBT	0.11	0.18	0.28	0.47	0.55	0.64		
ICISBT	0.11	0.18	0.27	0.31	0.46	0.54	0.69	0.86
ISBT				0.28	0.42	0.46	0.47	0.5

*D*_{2cm³} = the minimum doses received by the maximally irradiated 2-cm³ volumes; EQD₂ = equivalent dose in 2 Gy fractions; Conv.ICBT = conventional intracavitary brachytherapy; IGICBT = image-guided intracavitary brachytherapy; ICISBT = intracavitary/interstitial brachytherapy; ISBT = interstitial brachytherapy; TRAK = total reference air kerma per fraction/pulse at 1 m.

222-744: 2 × 2 × 2 cm-7 × 4 × 4 cm.

Comparison of needle-based dose-volume histogram for four brachytherapeutic modalities

	222	322	333	433	444	544	644	744
<i>V</i> ₁₀₀ (cm ³)								
Conv.ICBT	121	121	121	121	121	121		
IGICBT	11	22	44	93	118	146		
ICISBT	12	25	45	55	97	123	171	231
ISBT				51	99	119	126	139
DNR								
Conv.ICBT	0.54	0.54	0.54	0.54	0.54	0.54		
IGICBT	0.58	0.51	0.53	0.53	0.54	0.55		
ICISBT	0.52	0.49	0.51	0.5	0.56	0.57	0.58	0.57
ISBT				0.37	0.35	0.29	0.27	0.25

*V*₁₀₀ = the irradiated volume of 100%; Conv.ICBT = conventional intracavitary brachytherapy; IGICBT = image-guided intracavitary brachytherapy; ICISBT = intracavitary/interstitial brachytherapy; ISBT = interstitial brachytherapy; DNR = dose nonuniformity ratio.

222-744: 2 × 2 × 2 cm-7 × 4 × 4 cm.

これらの結果より、組織内照射が最も精度が高く、有害事象を低くできるのは間違いのないものの、3x3x3cm以下の腫瘍であれば3次元腔内照射で、5x4x4cm未満なら3次元ミニ組織内照射で代替可能であろうということが分かった。

現在、国立がん研究センター中心に多施設臨床試験が行われているが、その内容は4cmを超える腫瘍にミニ組織内照射を行うというものであり、この研究指針の根拠を裏打ちするものとなった。

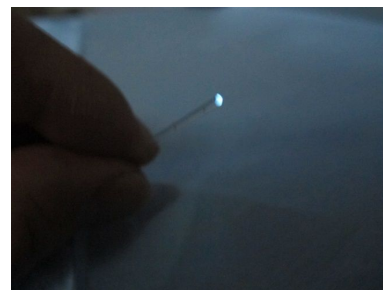
また、従来のマンチェスター法は4x3x3cmの腫瘍のみでしか3次元治療計画と同等の治療内容とならないことが分かった。現時点で本邦にはマンチェスター法をいまだに用いている施設があることから、今後の本邦における治療指針に影響を与えうる結果であると思われた。

(2) 3次元線量測定可能な化学線量計の小線源治療物理的品質保証への応用

研究期間に目的にもっとも則した線量計を試行錯誤しながら検討していったが、最も適切なのではと考えられたのがプラスチックシンチレーションファイバーであった。これは、福島を除染にも用いられたものでX線・線により発光するものである。

これを定量化するために、光を電流に変換し測定する方法を考えた。しかし、専用の商品がない状況で、プラスチックシンチレーションファイバーの光をロスなく電流化し、測定するところに難渋した。現在も引き続き再現

性が高く簡便な測定法の開発に向けて努力中である。

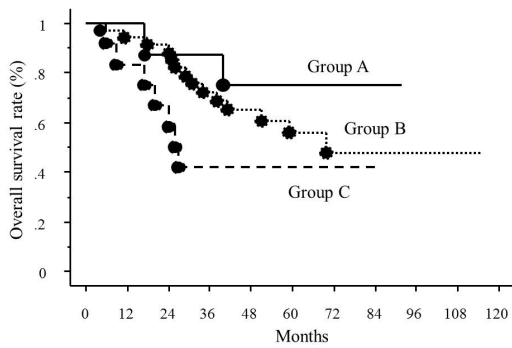


紫外線で青色に発光するファイバー

(3) 最も適切な照射モダリティを選択できるノモグラムの作成

(1)の結果から理論的に大きさ・形態と線量投与の適格性がデータ化されたため、次は臨床データを解析するために、我々が自施設で行ってきた3次元画像誘導小線源治療の治療結果を、前立腺癌 (Strahlenther Onkol 2014;190:1015-20)、新鮮子宮頸癌 (Brachytherapy 2015;14:1-8)、再発子宮頸癌 (Brachytherapy 2015;14:440-8)の各疾患についてまとめていった。

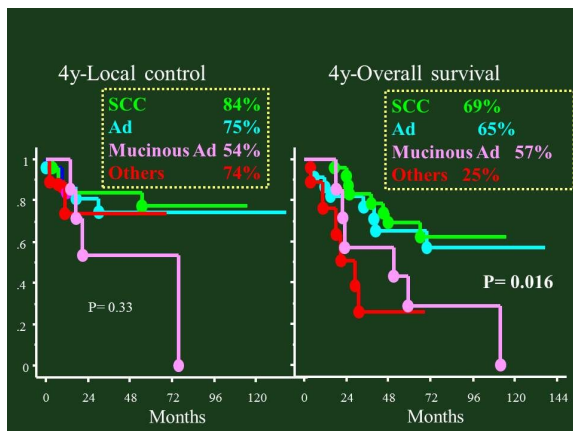
結果としては、前立腺癌では Gleason score が有意差を以て生化学的再発率への影響因子であった。新鮮子宮頸癌では、D90 が 82 Gy 未満の群で局所再発が多い傾向であったが有意差とはならなかった。再発子宮頸癌では、前治療が手術のみ、手術+術後照射、根治照射のみ、と分別した場合に、局所制御率が 85%、75%、46%、と有意差が出た。



再発子宮癌の前治療法別成績 (Group A: 手術のみ; Group B: 手術+術後照射; Group C: 根治照射)

また、表層型、硬結型<5cm、硬結型≥5cm、で3年生存率が100%、66%、38%、とやはり有意差が出た。そして、CTVのD100が局再発例で58.1±15 Gy、局所制御例で70.3±20.4 Gyと有意差ではないものの傾向(p=0.07)を示した。

また、2017年の欧州放射線腫瘍学会で報告したが、再発子宮癌における新たな予後因子として、病理型(4年生存率が扁平上皮癌、類内膜腺癌、粘液性腺癌、その他で、69%、65%、57%、25%、と有意差を示した)もあることが判明した。



これらのデータを蓄積することにより、ノモグラムの作成を進めていこうと考えている。

(4) 安全で遮蔽能力の高い遮蔽材の開発

タングステンは鉛と同等のX線・線遮蔽能力があり、安全性も高い。しかし、純度100%のタングstenは硬すぎるため、複雑な人体に应用するには問題がある。そこで、タングstenにゴムを混ぜたものに着目して、照射実験を開始した。



タングステンシート

予備実験において、タングstenシートは鉛とやはり同等の遮蔽能力を示した。

今後、さらに実測と治療計画装置における計算値を一致させることができるように臨床応用可能なように研究を進めていく予定である。

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12件)

Yoshida K, Yamazaki H, Kotsuma T, Takenaka T, Ueda MM, Miyake S, Tsujimoto Y, Masui K, Yoshioka Y, Sumida I, Uesugi Y, Shimbo T, Yoshikawa N, Yoshioka H, Tanaka E, Narumi Y.

Simulation analysis of optimized brachytherapy for uterine cervical cancer: Can we select the best brachytherapy modality depending on tumor size?

Brachytherapy. 査読有、2016;15:57-64
doi: 10.1016/j.brachy.2015.10.002.

Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, Tanaka E, Yoshikawa N, Uesugi Y, Shimbo T, Narumi Y, Yoshioka Y.

Role of vaginal pallor reaction in predicting late vaginal stenosis after high-dose-rate brachytherapy in treatment-naive patients with cervical cancer.

J Gynecol Oncol. 査読有、2015;26:179-84.
doi: 10.3802/jgo.2015.26.3.179.

Yoshida K, Yamazaki H, Kotsuma T, Takenaka T, Masui K, Yoshioka Y, Uesugi Y, Shimbo T, Yoshikawa N, Yoshioka H, Narumi Y, Tatsumi K, Tanaka E.

Treatment results of image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for pelvic recurrence of uterine cancer.

Brachytherapy. 査読有、2015;14:440-8.
doi: 10.1016/j.brachy.2015.02.195.

Yoshida K, Yamazaki H, Takenaka T, Kotsuma T, Miyake S, Mikami Ueda M, Yoshida M, Masui K, Yoshioka Y, Uesugi Y, Shimbo T, Yoshikawa N, Yoshioka H, Aramoto K, Narumi Y, Yamada S, Tatsumi K, Tanaka E.

Preliminary results of MRI-assisted high-dose-rate interstitial brachytherapy for uterine cervical cancer.

Brachytherapy. 査読有、2015;14:1-8.

doi: 10.1016/j.brachy.2014.07.006.

Yoshida K, Yamazaki H, Takenaka T, Kotsuma T, Yoshida M, Masui K, Yoshioka Y, Narumi Y, Oka T, Tanaka E.

High-dose-rate interstitial brachytherapy in combination with androgen deprivation therapy for prostate cancer: are high-risk patients good candidates?

Strahlenther Onkol 査読有、

2014;190:1015-20.

doi: 10.1007/s00066-014-0675-4.

[学会発表](計 60 件)

Yoshida K et al.

High-dose-rate image-guided interstitial brachytherapy for recurrent cervical adenocarcinoma.

The 14th ESTRO, Turin, Italy, April, 2016

Yoshida K et al.

High-dose-rate Image-guided Interstitial Brachytherapy As Monotherapy for Locally Limited Mobile Tongue Cancer.

The 14th ESTRO, Turin, Italy, April, 2016

Yoshida K et al.

High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy with hormone therapy for high-risk prostate cancer.

The 13rd ESTRO, Vienna, Austria, April, 2014

Yoshida K et al.

Treatment Results of Image-guided High-dose-rate Interstitial Brachytherapy for Recurrent Uterine Cancer.

17thECCO-38thESMO-32ndESTRO European Cancer Congress, Amsterdam, The Netherland, September, 2013

吉田謙、他

加速乳房部分照射法の多施設共同臨床試験
Secondary endpoints

第 51 回日本癌治療学会、京都、2013 年 10 月
<優秀演題賞>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 謙 (YOSHIDA Ken)

大阪医科大学・医学部・診療准教授

研究者番号: 10463291 研究者番号:

(2) 研究分担者

山崎 秀哉 (YAMAZAKI Hideya)

京都府立医科大学・医学研究科・准教授

研究者番号: 50301263

隅田 伊織 (SUMIDA Iori)

大阪大学・医学研究科・講師

研究者番号: 10425431

田中 英一 (TANAKA Eiichi)

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター (臨床研究センター)・研究員

研究者番号: 10324774

古妻 理之 (KOTSUMA Tadayuki)

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター (臨床研究センター)・研究員

研究者番号: 00641870

武中 正 (TAKENAKA Tadashi)

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号: 80626771

上杉 康夫 (UESUGI Yasuo)

大阪医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号: 80223452

新保 大樹 (SHIMBO Taiju)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号: 30535018

鳴海 善文 (NARUMI Yoshifumi)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号: 90273664

三宅 俊輔 (MIYAKE Shunsuke)

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター (臨床研究センター)・放射線科・研究員

研究者番号: 90626772

上田 麻里 (UEDA Mari)

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター (臨床研究センター)・研究員

研究者番号: 00626773