

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861124

研究課題名(和文)小線源治療併用外部放射線治療の線量分布を生物学的に最適化する手法の開発

研究課題名(英文)Biological optimization for brachytherapy combined with external beam radiation therapy

研究代表者

白石 悠 (Shiraishi, Yutaka)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：00445339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：小線源治療の物理線量を生物学的等価線量に変換し直腸のgEUD (generalized Equivalent Uniform Doses) を計算した。その結果、gEUDが増加するほどGrade2直腸出血の頻度が高くなることがわかった。また多変量解析において、gEUDがGrade2直腸出血の有意なリスク因子であることが示された。生物学的等価線量(gEUD)と直腸出血の有無の関係から、小線源治療と外照射を合算したNTCP (Normal Tissue Complication Probability) の計算方法とNTCP算出に必要なパラメータの値を提案した。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated generalized equivalent uniform doses (gEUD) to be a potential predictive factor for grade 2+ late rectal bleeding after I-125 prostate brachytherapy combined with external beam radiation therapy. We tested the NTCP model suggested by the QUANTEC review (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic) of late rectal bleeding dose-volume factors: the Lyman-Kutcher-Burman (LKB) model, using gEUD. This study calculated NTCP parameter values for late rectal bleeding observed in combined therapy.

研究分野：放射線治療

キーワード：小線源治療 外照射 最適化

1. 研究開始当初の背景

癌治療において外部放射線治療（外照射）および小線源治療はいずれも欠かせない治療法であり、両者の併用治療も広く行われている。特に、子宮頸癌に対する外照射と高線量率腔内照射の併用や、中・高リスク前立腺癌に対する低線量率組織内照射（シード治療）と外照射の併用は、標準治療と位置付けられている。

併用治療においては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おり、慎重な治療計画が求められる。本研究者は過去に、前立腺癌に対する外照射併用シード治療において、直腸合併症を低減させるための外照射およびシード治療それぞれの線量指標を提案した (Shiraishi Y, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: e127-33.)。しかし現状では、外照射および小線源治療のそれぞれについて、別々に治療計画を作成・評価し治療を実施していることが問題点として挙げられる。

そこで、小線源治療の線量分布を加味して最良の外照射治療計画を作成すれば、正常組織に対してはより安全で、腫瘍に対してはより効果的な治療が可能になると期待される。わかりやすく換言すると、小線源治療で低線量の部位に対しては外照射で補い、逆に小線源治療で高線量の部位に対しては外照射を控えめにするような、患者ごとに個別化した治療計画が理想的である。ただし現状では小線源治療と外照射の線量分布を統合して評価する手法は存在しない。

ここで、近年、コンピュータの進歩に伴い、放射線生物学的なモデルをベースにした治療計画を作成する手法 (biologically based treatment planning, BBTP) が報告されていることに着目した (Allen Li X, et al. *Med Phys.* 2012 Mar; 39(3):1386-409.)。すなわち、期待する腫瘍制御確率 (tumor control probability, TCP) や正常組織が合併症を起こす確率 (normal tissue complication probability, NTCP) を設定し、与えられた TCP や NTCP を満たす外照射の治療計画を作成する手法である。小線源治療で得られる線量分布を放射線生物学的に再計算して外照射の線量制約に加え、BBTP の手法を用いることで、両者を統合した最良の治療計画を作成することが可能と考えた。

2. 研究の目的

最終的な目的は、小線源治療で得られる線量分布を放射線生物学的に再計算して外照射の線量制約に加え、BBTP の手法を用いることで、両者を統合した最良の治療計画を作成することである。具体的には、小線源治療と外照射の治療計画を合算した場合に、正常組

織が合併症を起こさない範囲で (NTCP を低く保ちながら) 最大の抗腫瘍効果を狙う (TCP を最大にする) ような外照射の治療計画を作成する手法を開発することである。

3. 研究の方法

上記の目的を達成するために必要な作業および方法を、以下に順を追って具体的に記述する。

(1) 小線源治療で得られる線量分布が、外照射と生物学的に等価になるよう変換する手法を構築する。具体的には、小線源治療と外照射双方の物理線量 (Physical doses) を生物学的等価線量 (Equivalent doses) に変換する。変換手法に関しては、過去の報告 (Takam R, et al. *Med Phys.* 2010 Sep; 37(9):5126-37.) を参考にする。データに関しては、これまでに本研究者がまとめた外照射およびシード治療の線量分布のデータを活用する (Shiraishi Y, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: e127-33.)。

(2) 小線源治療および外照射の等価線量に基づき、両者を合算して TCP や NTCP を算出する手法を構築する。具体的には、等価線量分布から TCP や NTCP を求める際に必要となる各種パラメータを設定する。前立腺癌および子宮頸癌ではいずれも正常組織として直腸線量が重要でありため、データとしては本研究者の過去の研究成果を活用する (Shiraishi Y, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: e127-33.)。つまり、患者ごとの線量分布と有害事象の対応を解析して最適なパラメータを算出する。

(3) NTCP 算出には上記(2)に示したように既存のデータを利用可能である。一方で、TCP の算出に必要な、腫瘍制御に関わるデータは未整備である。小線源治療単独および外照射併用で治療した前立腺癌患者の前立腺に対する線量と腫瘍制御の関係を新たに解析し、TCP の算出に必要なパラメータの提案を目指す。

(4) 外照射の治療計画を作成する際に、上記手法を用いて算出した TCP および NTCP を線量制約として組み込み、小線源治療・外照射を通じて TCP および NTCP が最適化された外照射の治療計画を作成する。治療計画を作成する過程で inverse planning や optimization の手法が必要なため、外照射には強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy, IMRT) を用いる。治療計画用ソフトウェアを自作できれば理想的だが、現実的でないため、既存の治療計画装置を用い

る。得られた線量分布から TCP および NTCP を計算して治療計画を評価し改善を繰り返すことを想定している。

4. 研究成果

(1) 本研究者の過去の研究成果（前立腺癌における外照射およびシード治療の線量分布データ）を活用し、小線源治療の物理線量（Physical doses）を生物学的等価線量（Equivalent doses）に変換し直腸の gEUD（generalized equivalent uniform doses）を計算した。その結果、gEUD が増加するほど Grade2 直腸出血の頻度が高くなることがわかった。また多変量解析において、gEUD が Grade2 直腸出血の有意なリスク因子であることが示された。小線源治療および外照射の等価線量に基づき両者を合算して評価する手法が有害事象の観点で臨床的意義を示した点で、画期的な成果であるといえる。本研究成果は国内外の学会で採択されるとともに、米国放射線腫瘍学会の学会誌に学術論文として掲載された。

(2) 上記(1)で算出した生物学的等価線量と直腸出血の有無を用いて、小線源治療と外照射を合算した NTCP の計算方法と NTCP 算出に必要なパラメータの値を提案した。国内外で初めての試みであり、研究成果を米国放射線腫瘍学会にて発表した。現在、学会発表した内容に関して論文作成中である。

(3) 前立腺癌に対する小線源治療後の腫瘍制御に関して、まず、シード治療単独で治療を行った予後良好な患者群に対して、前立腺線量を増やすことで腫瘍制御が向上することを示した。多変量解析では、前立腺線量が最も強力な腫瘍制御予測因子であることが示された。同様の報告は海外の主要な施設からも発表されているが、反対する報告も散見され、議論のあるところである。本研究成果は米国放射線腫瘍学会の学会誌に学術論文として掲載され、そのような議論にインパクトを与えたと考えている。さらに、外照射併用が必要な、比較的リスクの高い患者群も含めて検討を行った。この患者群では、転移再発の可能性を除外するため、生化学的再発後の前立腺生検結果を蓄積し解析した。その結果、やはり小線源治療と外照射の線量を合算した生物学的等価線量が最も強力な腫瘍制御予測因子であることが示された。再発後の前立腺生検結果を蓄積した研究は過去に例がないため本研究成果は新しい知見といえる。国内外の学会で発表し、現在、論文作成中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

(1) Shiraishi Y, Yorozu A, Ohashi T, Toya K, Saito S, Nishiyama T, Yagi Y, Shigematsu N. A dose-response analysis of biochemical control outcomes after (125)I monotherapy for patients with favorable-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(5):1069-75. 査読有
doi:10.1016/j.ijrobp.2014.08.340.

(2) Shiraishi Y, Hanada T, Ohashi T, Yorozu A, Toya K, Saito S, Shigematsu N. Novel parameter predicting grade 2 rectal bleeding after iodine-125 prostate brachytherapy combined with external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87(1):182-7. 査読有
doi:10.1016/j.ijrobp.2013.04.047.

〔学会発表〕(計 5 件)

(1) Shiraishi Y. et al. Normal tissue complication probability (NTCP) modeling of late rectal bleeding following Iodine-125 prostate brachytherapy combined with external radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiation Oncology 57th Annual Meeting 2015年10月18日~21日 サンアントニオ（アメリカ合衆国）

(2) Shiraishi Y. et al. Transperineal mapping biopsy results following continuous PSA rises in patients treated with Iodine-125 prostate brachytherapy. 15th International Congress of Radiation Research 2015年5月25日~28日 国立京都国際会館（京都府京都市左京区）

(3) Shiraishi Y. et al. Prostate postimplant CT with metal artifact reduction for improvement of seed localization. American Society for Therapeutic Radiation Oncology 56th Annual Meeting 2014年9月14日~17日 サンフランシスコ（アメリカ合衆国）

(4) 白石悠、他 外照射併用シード治療後の直腸出血を予測する新たな線量指標 日本放射線腫瘍学会第26回学術大会 2013年10月18日~20日 青森市文化会館（青森県青森市）

(5) Shiraishi Y. et al. A novel parameter

predicting Grade 2 rectal bleeding after I-125 prostate brachytherapy combined with external beam radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiation Oncology 55th Annual Meeting 2013年9月22日～25日 アトランタ(アメリカ合衆国)

〔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〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

白石 悠 (SHIRAIISHI, Yutaka)

慶應義塾大学・医学部放射線治療科・講師

研究者番号：00445339

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

萬 篤憲 (YOROZU, Atsunori)

大橋 俊夫 (OHASHI, Toshio)

花田 剛士 (HANADA, Takashi)