

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860970

研究課題名(和文)放射線治療における経皮的挿入型体内緩徐吸収性スパーサーの基礎的研究と臨床応用

研究課題名(英文)Development of percutaneous inserting absorbable spacer for radiotherapy

研究代表者

神宮 啓一 (Jingu, Keiichi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00451592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療において既に商品化されている固形のスパーサーもあるが、手術操作にて差し込むものでは感染や適切な部位に差し込むことの困難さがある。そこでCTガイド下で差し込むことができ、かつ体内で緩徐に自然吸収されるスパーサーの開発をおこなうこととした。我々は血管内治療で使用されているゼラチン(RM-100HS、ゼライス株式会社)に注目し、動物実験にてその安定性と安全性を検討した。マウスの背部に0.3ccを皮下へ注入し、CTにてその安定性を検討するとともに組織反応を検討した。投与後24時間で $112 \pm 31\%$ と膨張し、その後3週間は安定し、35日目以降に急激に吸収された。明らかな毒性は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Some types of spacer for injection are commercially available and surgical implantation of spacer for radiotherapy has been reported. However, surgical implantation has a probability of infection and it is difficult to insert it in appropriate site. Therefore, we try to find materials which can be injected under CT guidance safely as spacer. we focused gelatin polymer gel (RM-100HS, Kanto Kagaku), which had been used for vascular embolization. Five mice received injection of 0.3 cc of that gelatin polymer gel into the back subcutaneous tissue. CT scan were obtained at day 0, 1, 3, 7, 14, 21 and 35. In first 24 hours, the volume increased  $112 \pm 31\%$ . The volume of gel was stable between day 1 and day 21, with volume change between -11% and +15%. At day 35 after injection, major variation of the volume was observed. During the observation period, no major toxic effect was observed macroscopically and histologically.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 スパーサー 吸収型

## 1. 研究開始当初の背景

がん放射線療法において、がん制御率を上げるためには線量増加が必須である。しかし、腫瘍に近接する正常組織の放射線耐容線量から不可能なことが多い。より理想的な線量分布を目的として強度変調放射線治療 (IMRT) や粒子線治療など様々な治療法が開発され、正常組織を避けつつ腫瘍へ高線量が処方できるようになり、申請者らは線量増加による制御率の向上を臨床において示してきた。しかし、いずれの治療法でも、正常組織が腫瘍と密接している場合には線量増加が不可能となり、最大の問題点となっている。これまでは、正常組織を放射線高線量域からスペアーするために治療開始前に手術的にゴアテックスシートや脂肪組織などを正常組織と腫瘍組織間に挿入するといったことが稀に行われてきた。しかし、これでは治療開始時期が遅延し、なによりも感染などの安全面で大いなる問題があり、また遊離した脂肪組織の場合、早期に吸収されてしまうという、再現性の問題があった。さらには閉創後にしっかりとスペースが空けられていないことが判明する場合があった。そこで新たに安全で容易に挿入可能な、かつ再現性の高いスペアー開発/探索と挿入術の確立を考えるに至った。研究開始時点で最も適切な素材の候補としてゼライス (株) の医療用ゼラチンである RM-Gelatin これらは医薬品としての安全性が確認されており、既に市販されている。これまでは塞栓物質や薬剤徐放性素材として使用されてきた。このうちの体内保持期間の長いハードタイプ (RM-50HW, RM-50HS, RM-100HS) が、固形体としてのデータではあるが、体内停留期間 1~2 か月と比較的長く、その後は生体内で分解され、かつ経皮的な刺入針経路による挿入が十分可能と考えられ、開腹下で挿入する従来の方法に比し、低侵襲的に経皮挿入可能と考えた。

## 2. 研究の目的

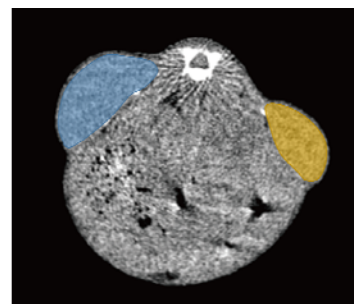
本研究の目的は、CT ガイド下に腫瘍と正常組

織間に挿入が可能であり、放射線治療期間 (2 週~1.5 か月程度) は形状を保持しつつ、かつその後は次第に体内に吸収されるような体内吸収型スペアー素材の開発/探索および安全性の評価を行うことである。

## 3. 研究の方法

### (1) スペアーとしての有効性評価

動物実験に関する倫理委員会承認の後、ICR マウス 15 週齢を 5 匹使用し、粉末の高分子ゼラチン (RM-100HS) を用いて (右図)、2 種類の希釈方法の溶液を作成し、マウスの背部に 0.3cc ずつ注入し、day 0, 1, 3, 7, 14, 21, 35 に CT を撮像した。2 名の放射線科医により注入した溶液の輪郭を囲み、その体積変化を調査した (下図)。



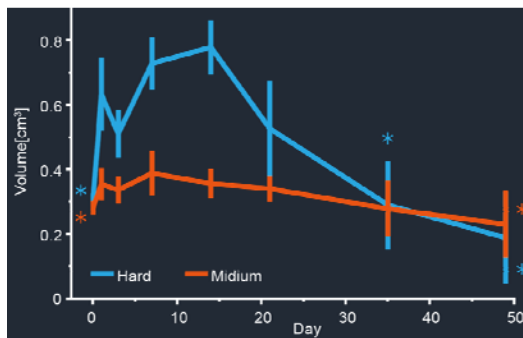
### (2) 安全性についての評価

先の研究の折には肉眼的な評価のみであったが、その他の研究として病理学的な安全性の評価も行った。

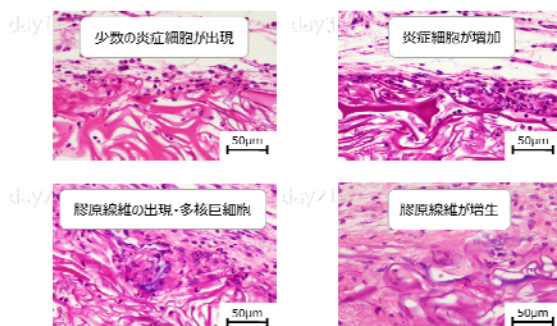
高分子ゼラチン (RM-100HS) の中濃度溶液 (1g の高分子ゼラチンを 4 cc の生理食塩水で溶解したもの) を使用して、この吸収性スペアーを背部皮下へ 0.3ml 挿入後の 7 週齢の ICR マウスを、挿入後 day 1, 3, 7, 21 にそれぞれ 2 匹ずつ安楽死して組織採取し、背部皮下挿入部の反応を病理学的に観察を病理専門医と放射線治療医で行った。ヘマトキシリン・エオジン染色とマッソン・トリクローム染色にて観察した。

#### 4. 研究成果

その結果、高濃度溶液（1 g の高分子ゼラチンを2ccの生理食塩水で溶解したもの）では注入後 2 4 時間で112+/-31%の体積増を認め、中濃度溶液（1 g の高分子ゼラチンを4 ccの生理食塩水で溶解したもの）では28+/-26%の体積増を認めた。day3以降day21までは高濃度では-11~+14%で、中濃度では-11~+2%の比較的安定した体積を維持していた。この結果から中濃度溶液としての注入が最適であると判断した。また中濃度溶液であれば21G程度の太さの針にて抵抗少なく組織内に注入可能であった。この中濃度溶液であれば、体幹部定位放射線治療を実施する程度の期間(放射線治療計画から照射終了までの平均14日程度)であれば安定したスペースの確保が可能であると証明できた。更に、day21以降、次第に吸収されていくことを確認した(下図)。注入部位などに目立った炎症反応や副作用を示唆するような身体異常は認めなかった。



すべての標本にて挿入スペーサーの表面には軽度の炎症性細胞浸潤を認めた。day 1には少数の炎症細胞浸潤が出現。day3で炎症細胞が軽度増加。day7で膠原線維や多核巨細胞が出現、day21に膠原線維の増加を認めたが、正常



の異物反応の範囲内であった。肉眼的に炎症所見がなかった昨年度の結果と矛盾しない結果であり、病理学的にも本物質が安全なスペーサーとなりえることが証明された。

Augmenix, Inc製のSpace0ARハイドロゲルが国内でも放射線治療時のスペーサーとして認可された。Space0ARハイドロゲルは今回の研究した素材とほぼ同等の効果が得られるが、今回のゼラチンよりも安定性が高く、放射線治療にはより有効性が高いことが研究データから明らかとなった。以上より現在、薬事認可されている前立腺癌の治療以外への応用を目的とした臨床研究をSpace0ARハイドロゲルを利用して行うこととしてプロトコルを作成し、当施設倫理委員会に申請中である。

#### 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14件)

1.Abe K, Jingu K, et al. (12人中12番目) Impact of a commercially available model-based dose calculation algorithm on treatment planning of high-dose-rate brachytherapy in patients with cervical cancer. J Radiat Res. 2018 Mar;59(2):198-206. doi: 10.1093/jrr/rrx081. (査読あり)

2.Kadoya N, Jingu K, et al. (13人中12番目) Dosimetric evaluation of MLC-based dynamic tumor tracking radiotherapy using digital phantom: Desired setup margin for tracking radiotherapy. Med Dosim. 2018 Spring;43(1):74-81. doi: 10.1016/j.meddos.2017.08.005. (査読あり)

3.Kadoya N, Jingu K, et al. (11人中11番目) Quantifying the performance of two different types of commercial software programs for 3D patient dose reconstruction for prostate cancer patients: Machine log files vs. machine log files with EPID images. Phys Med. 2018

- Jan;45:170-176. doi:  
10.1016/j.ejmp.2017.12.018. (査読あり)
- 4.Sugawara Y, Jingu K, et al. (6人中6番目)  
Prognostic factors associated with the accuracy  
of deformable image registration in lung cancer  
patients treated with stereotactic body  
radiotherapy. Med Dosim. 2017  
Winter;42(4):326-333. doi:  
10.1016/j.meddos.2017.07.004. (査読あり)
- 5.Katsuta Y, Jingu K, et al. (9人中9番目)  
Patient-Specific Quality Assurance Using Monte  
Carlo Dose Calculation and Elekta Log Files for  
Prostate Volumetric-Modulated Arc Therapy.  
Technol Cancer Res Treat. 2017  
Dec;16(6):1220-1225.  
doi:10.1177/1533034617745250. (査読あり)
- 6.Takeda K, Jingu K, et al. (8人中8番目) Clinical  
utility of texture analysis of 18F-FDG PET/CT  
in patients with Stage I lung cancer treated with  
stereotactic body radiotherapy. J Radiat  
Res.2017 Nov 1;58(6):862-869. doi:  
10.1093/jrr/rrx050. (査読あり)
- 7.Katsuta Y, Jingu K, et al. (8人中8番目)  
Clinical impact of dosimetric changes for  
volumetric modulated arc therapy in log  
file-based patient dose calculations. Phys Med.  
2017 Oct;42:1-6.doi:  
10.1016/j.ejmp.2017.08.004. (査読あり)
- 8.Jingu K, et al. (7人中1番目) Re-irradiation  
for oligo-recurrence from esophageal cancer  
with radiotherapy history: a multiinstitutional  
study. Radiat Oncol. 2017 Sep 5;12(1):146.  
doi:10.1186/s13014-017-0882-0. (査読あり)
- 9.Jingu K, et al. (14人中1番目) Dose Escalation  
Improves Outcome in Stereotactic Body  
Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases  
from Colorectal Cancer. Anticancer Res. 2017  
May;37(5):2709-2713. (査読あり)
- 10.Kadoya N, Jingu K, et al. (14人中14番目)  
Multi-institutional Validation Study of  
Commercially Available Deformable Image  
Registration Software for Thoracic Images. Int J  
Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Oct  
1;96(2):422-431.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2016.05.012. (査読あり)
- 11.Yamashita H, Jingu K, et al. (8人中5番目)  
Lung stereotactic radiotherapy for  
oligometastases: comparison of oligorecurrence  
and sync-oligometastases. Jpn J Clin Oncol.  
2016 Jul;46(7):687-91. doi:  
10.1093/jjco/hyw047. (査読あり)
- 12.Yamamoto T, Jingu K, et al. (14人中14番目)  
Renal atrophy after stereotactic body  
radiotherapy for renal cell carcinoma. Radiat  
Oncol. 2016 May 26;11:72. doi:  
10.1186/s13014-016-0651-5. (査読あり)
- 13.Ishikawa Y, Jingu K, et al. (9人中9番目)  
Dosemetric Parameters Predictive of Rib  
Fractures after Proton Beam Therapy for  
Early-Stage Lung Cancer. Tohoku J Exp Med.  
2016 Apr;238(4):339-45. doi:  
10.1620/tjem.238.339. (査読あり)
- 14.Koto M, Jingu K, et al. (11人中7番目)  
Evaluation of the safety and efficacy of carbon  
ion radiotherapy for locally advanced adenoid  
cystic carcinoma of the tongue base. Head Neck.  
2016 Apr;38 Suppl 1:E2122-6. doi:  
10.1002/hed.24397. (査読あり) (査読あり)  
[学会発表] (計5件)
- ①岸田桂太, 神宮啓一.舌がん以外の頭頸部が  
んに対する低線量率密封小線源治療 第136回  
日本医学放射線学会北日本地方会 2017/6/16
- ②Jingu K, et al. (7人中1番目)Re-irradiation for  
oligo-recurrence from esophageal cancer with  
radiotherapy history. ESTRO 36th annual  
meeting. Viena 2017/5/5-9
- ③山本貴也, 神宮啓一, 他(14人中2番目). 結  
腸がんおよび直腸がん由来の肺oligometastases  
に対する体幹部定位放射線治療に関する多施  
設調査研究(JROSG)第30回高精度放射線外部

照射部会学術大会 2017/3/18

④武田一也, 神宮啓一, 他(10人中10番目). 定位放射線治療における経皮挿入型スペーサーとしてのゼラチンポリマーゲル挿入の検討 第29回日本放射線腫瘍学会学術大会 2016/11/25-27 京都

⑤Takeda K, Jingu K. The 3rd GI-CoRE Symposium Gelatin polymer gel as spacer for radiation therapy.2016/3/3-4 札幌

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (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

<http://www.radiol.med.tohoku.ac.jp/chiryo/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

神宮 啓一 (JINGU, Keiichi )

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号 : 00451592

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :

### (4) 研究協力者

武田一也 (TAKEDA, Kazuya)