

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

1. PGA スペーサーに関する技術開発

佐々木 良平 神戸大学 医学部附属病院 放射線腫瘍科 特命教授

福本 巧 神戸大学 大学院医学研究科 肝胆膵外科学分野 准教授

出水 祐介 兵庫県立粒子線医療センター 医療部長

**研究要旨**：PGA スペーサーは吸収性スペーサーの中で最も研究が進んだ不織布スペーサーであり、その性能や臨床における使いやすさの改良が望まれる。研究成果として、膵臓癌治療を想定した際に必要となる膵臓と胃の間隙へのPGA スペーサーの留置が可能であったことや、PGA スペーサーの密度を変化させる事により吸収速度を可変できたことなどが上げられる。また、PGA スペーサーの癒着軽減方法に関しては更なる検討が必要であることが示唆された。

**A. 研究目的**

生体親和性吸収性手術糸を材料に開発された吸収性スペーサーを外科的に留置し、粒子線治療の期間のみ腫瘍と近接臓器との間に距離を確保する空間可変粒子線治療法を開発し、安全性と有用性を検証する。本研究課題の達成のため、我々はポリグリコール酸(PGA)手術糸を用いて世界初の吸収性スペーサーを開発し国内特許から海外移行の手続きが完了したが、密度や厚みを変化させることにより、PGA スペーサーの性能をより向上させることが可能で

あることが判明した。よってPGA スペーサーに関する技術開発などについて検討する。

**A. 研究方法**

a. 留置部位に関する安全性の検証：PGA スペーサー自体の腹壁近傍への留置に関しては既にその安全性を検証してきたが、臓器間隙、例えば胃と膵臓の間隙などに関する検証は一部しか実施できていない。これまでの動物実験では癒着の程度は、通常の外科手術の範疇であるとの外科医の見解を得て

いるが、腹膜癒着や実質臓器への癒着の程度に関してもスコア化し、慎重に検証を行っていく。

b. PGAスパーサーの吸収速度（厚み）期間の可変方法の検討。

c. PGAスパーサーの癒着軽減方法の検討。

#### （倫理面への配慮）

本研究が進み動物および臨床利用に至った場合は、研究対象者に対してはヘルシンキ宣言に則し、臨床研究に関する倫理指針に沿い、人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）を徹底する。動物実験においては、動物愛護上の配慮を指針に基づき実施する。尚、画像データ等は個人情報保護法に基づいた神戸大学の規定に則し、十分な管理体制を構築した上で取り扱う。

## B. 研究結果

a. 豚を用い、胃と脾臓の間隙にPGAスパーサーの埋植が可能かどうかを検討した。正中腹壁を切開し、間膜を切開して10 mm厚みのPGAスパーサーの挿入を実施した。挿入はスムーズに行えたが、的確な位置に挿入できたかどうかの確認は画像を撮像することができなかったため行えていない。また挿入後、実験動物は屠殺しており、スパーサーの遊走の有無についても確認できていない。

さらにPGAスパーサーを腹壁直下に埋植し、腹壁側と腹腔側（腸管側）での癒着の程度の比較を実施した。評価方法は2, 4および6週においてMacroscopic Adhesion Grade Evaluationを用い、Score Scale of Classification Grade:(0 absent; 1 minimal; 2 moderate; 3 extensive)に分類した。現時点では18匹ラットを剖検し(2, 4および6週間後、各群3匹)の癒着評価を行った。腹壁側と腹腔側の比較では両側に殆ど差異を認めなかったが、継時的には時間が経過するにつれてその程度が軽度軽減することが確認されたが、統計学的な有意差は確認できなかった。

b. PGAスパーサーの吸収速度に関してPGAスパーサーの密度を変化させ、動物用CTを用いて腹腔内のスパーサーの厚みを検討したところ、密度が高いほど吸収速度が遅いことが判明した。同様の製造方法で密度(0.5, 1, 2 g/cm<sup>3</sup>)を変化させた場合それぞれの吸収速度は密度依存性であり、低密度のPGAスパーサーはより短期間の粒子線治療に適し、高密度のPGAスパーサーはより長期間の粒子線治療に適することが判明した。

c. PGAスパーサー性能向上と癒着軽減方法開発のためにPGAとPLA（ポリ乳酸）を併用した不織布スパーサーのラットへの埋植を検討したが、本年

度の結果では PGA+PLA 混合スペーサーは癒着の程度がより強くなり、PGA スペーサーに勝る癒着軽減効果は見いだせなかった。PGA+PLA 混合スペーサーは PGA スペーサーと比較してその弾力性に優れるが、製造コストは極めて高騰するため、現時点ではその優位性は見出しにくい。今後の検討課題の一つと考えられた。

### C. 考察

PGA スペーサーの留置部位に関する検討では胃と膵臓の間隙に安全に留置することに成功した。さらに他の臓器間隙、たとえば肝臓と十二指腸との間隙等にも留置が可能かどうかは慎重な検討が必要であると考え。吸収速度に関しては、PGA スペーサーの密度を変化させることにより可変に成功した。詳細な密度設定をすることにより、より正確に体内残存期間を設定可能であると考え。

癒着軽減方法に関しては、現時点では他の吸収性縫合糸を融合する方法では成果を得られておらず、更なる見当が必要と考えられた。

### 結論

PGA スペーサーの接触面に関する検討、PGA スペーサーの吸収速度可変方法、PGA スペーサーの改良に関し、詳細な検討を行ってきたが、様々な改

良点を見出し、今後さらに検討の余地があることが判明した。

### D. 健康危険情報

該当する事項はない。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Akasaka H, Sasaki R, Miyawaki D, Mukumoto N, Sulaiman NS, Nagata M, Yamada S, Murakami M, Demizu Y, Fukumoto T, Preclinical Evaluation of Bioabsorbable Polyglycolic Acid Spacer for Particle Therapy, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014;90(5):1177-1185

#### 2. 学会発表

- 1) Sasaki R, Akasaka H, Daisuke Miyawaki D, Mukumoto N, Sulaiman NS, Demizu Y, Yamada S, Murakami M, Fukumoto T, Intra-abdominal space modulated radiotherapy: Safety and efficacy of absorbable spacer in particle therapy, *the European Society for Radiotherapy & Oncology*, Vienna Austria 2014.
- 2) Sasaki R, Akasaka H, Daisuke Miyawaki D, Mukumoto N, Sulaiman NS, Demizu Y, Yamada S, Murakami M, Fukumoto T, A

Novel Method for Space Modulated Radiotherapy (SMRT): Nonwoven fabric polyglycolic acid (PGA) spacer, *the 15th Asian Oceanian Congress of Radiology*, Kobe, 2014

3) Akasaka H, Sasaki R, Daisuke Miyawaki D, Mukumoto N, Sulaiman NS, Wang Tian Yuan, Yamada S, Murakami M, Fukumoto T, Efficacy of PGA spacer in particle therapy: a novel strategy making temporal space between tumor and adjacent organs, *Micro-mini & nano dosimetry and prostate cancer treatment workshop*, Melbourne, Australia 2014

4) Sasaki R, Akasaka H, Daisuke Miyawaki D, Yamada S, Murakami M, Fukumoto T, A Novel Method of Radioprotection in Particle Therapy for Pancreatic Cancer: Efficacy of Surgically Implanted Absorbable Spacer, 日本医学放射線学会, 京都 2014

#### **F. 知的財産権の出願・登録状況**

該当する事項はない。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

## 2 - 1 . PGA スペーサーの有用性・安全性に関する臨床研究

### a . 臨床試験の実施

佐々木 良平 神戸大学 医学部附属病院 放射線腫瘍科 特命教授

福本 巧 神戸大学 大学院医学研究科 肝胆膵外科学分野 准教授

**研究要旨：**本研究の目的は、生体親和性吸収性手術糸を不織布に加工した吸収性スペーサーを外科的に留置し、粒子線治療の期間のみ腫瘍と近接臓器との間に距離を確保する体内空間可変粒子線治療法を開発し、臨床試験においてその安全性と有用性を確認することである。その準備状況に関して報告する。

#### A. 研究目的

生体親和性吸収性手術糸を材料に開発された吸収性スペーサーを外科的に留置し、粒子線治療の期間のみ腫瘍と近接臓器との間に距離を確保する空間可変粒子線治療法を開発し、安全性と有用性を検証する。本研究課題の達成のため、我々はポリグリコール酸(PGA)手術糸を用いて世界初の吸収性スペーサーを開発し国内特許から海外移行の手続きが完了したが、密度や厚みを変化させることにより、PGA スペーサーの性能をより向上させることが可能であることが判明した。よってPGA スペーサーに関する技術開発などについ

て検討する。

#### B. 研究方法

臨床治験の実施：現時点で仕様が確定している PGA スペーサーを用いた Phase I 臨床試験を実施する予定である。安全性の評価に関しては、スペーサー留置後 32 週間（8 カ月間）の観察を行い、身体学的所見、血液検査、CT 等の画像検査等の様々な側面から晩期有害反応を確認していく。

#### （倫理面への配慮）

本研究が進み臨床利用に至った場合は、研究対象者に対してはヘルシンキ宣言に則し、臨床研究に関する倫理指

針に沿い人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意（インフォームドコンセント）を徹底する。

### C. 研究結果

これまでの研究成果の中で臨床試験に使用する PGA スペーサーの最適な密度を決定した。脊索腫などの骨軟部腫瘍では治療期間が6週間かかるため、術後炎症が沈静化する期間を考慮すると最長8週間のスペーサーの厚みの保持が必要であると判断した。その観点から、最適なスペーサーの仕様を  $0.2 \text{ g/cm}^3$  と判断した。また、臨床試験に準備するスペーサーの厚みは前述の密度で5mm, 10mm, 15mmのものを準備し、挿入の困難さに応じて個々の症例で使い分ける。

神戸大学医学部附属病院、兵庫県立粒子線医療センターでの倫理委員会の審査を受け、承認を得た。5例の検討を予定。対象疾患は腹腔内、骨盤腔内の悪性腫瘍とし、仙骨脊索腫を含む。対象症例は粒子線治療以外に有効な治療手段がないが、近接する消化管等のため、粒子線治療の根治照射の実施が困難であり、悪性腫瘍と消化管の間隙に十分な距離の確保が必要な症例としている。症例登録の開始はH26年度下期に実施するが、毎月1例の実施を予定しており、研究分担の各粒子線治療

施設の協力を得る。全例で8カ月の安全性確認を予定している。

### D. 考察

本臨床試験の成否は、これまでの非吸収性スペーサーの経験を踏まえた症例の選択と外科手技の実施に大きく依存すると考えられる。そのため、5例の選択には脊索腫などの骨盤腫瘍を中心とし、直腸癌局所再発などの腸管切除・吻合を実施する可能性を含む症例に関しては今後の課題としたい。一方で上腹部腫瘍に関しては少なくとも一例は選択できることが望ましいと考えている。

### E. 結論

慎重な症例の選択と確実な臨床試験の実施が待たれる。

### F. 健康危険情報

該当する事項はない。

### G. 研究発表

1. 論文発表： なし
2. 学会発表： なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当する事項はなし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

2 - 2 . PGA スペースの有効性・安全性に関する臨床研究  
a . 臨床治験の実施

不破 信和 兵庫県立粒子線医療センター 院長  
[兼] 神戸大学 大学院医学研究科 粒子線医学部門 客員教授

**研究要旨：**吸収性スペースは粒子線治療の適応拡大に寄与し、治療成績の向上に繋がる可能性を有する。臨床試験は準備段階であるが、これまでの臨床経験、基礎研究成果を踏まえ、有効性・安全性に関する臨床的考察を実施していく。

### A . 研究目的

粒子線治療の特徴は腫瘍の線量分布の集中性が優れていることにある。しかしながら、腫瘍と腸管が近接している場合、マージンを取って照射するため、腸管の一部への照射は避けられず、時に重篤な障害が発症した。当院ではこの様な症例に外科手術で使用されているゴアテックスを腫瘍と腸管との間にスペースとして用いてきたが、材質に柔軟性がないこと、また長期に渡り使用した場合、腸管への圧迫、潰瘍、穿孔など、予期せぬ障害も発症した。このため、長期に渡り、腹腔内に留置することは大きな問題点であった。

### B . 研究方法

上記の従来の方法の問題点を明らかに

すると同時に、長期に渡り留置しても安全なスペースを開発し、その安全性が確認された後に臨床応用し、その有用性と安全性を検証し、従来の方法を凌駕することを確認し、標準的手法として確立することを目的とする。

### (倫理面への配慮)

臨床応用する前に、十分に in vivo で検証する。また材質は従来から外科材料として使用されてきた材質であり、危険性は極めて軽微である。

### C . 研究結果

動物実験にて安全性を充分検証し臨床応用可能と判断された。長期生存が期待される仙骨脊索腫等を対象として、適

合例に臨床応用する予定となっている。

#### **D. 考察**

まだ、臨床応用には至っていないが、動物実験のデータは問題なく、安全面でも、実用面でも優れた材質であると思われる。臨床の結果が期待されるが、腹部領域の腫瘍には有用性が高く、粒子線治療の適応拡大にも今後繋がるものと考えられる。

#### **E. 結論**

現在までの所、予定どおりの進捗状況であり、今後の臨床応用の結果が待たれる。

#### **F. 健康危険情報**

特になし。

#### **G. 研究発表**

##### 1. 論文発表

本研究に関する発表はない。

##### 2. 学会発表

本研究に関する発表はない。

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

本研究に関する取得はない。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

2 - 3 . PGA スペースの有効性・安全性に関する臨床研究  
a . 臨床治験の実施

出水 祐介 兵庫県立粒子線医療センター 医療部長  
[兼] 神戸大学 大学院医学研究科 粒子線医学部門 客員准教授

**研究要旨**：兵庫県立粒子線医療センターにおける臨床データを解析した結果、疾患や部位による陽子線・炭素イオン線の優劣はなく、線種の選択は線量分布に基づいてすればよいことが分かった。

**A . 研究目的**

兵庫県立粒子線医療センターは世界初の陽子線・炭素イオン線の両線種が使える施設として 2001 年に開院し、臨床経験を積み重ねてきた。同センターでの臨床データを解析し、陽子線・炭素イオン線の特性に関して検討すること。

**B . 研究方法**

兵庫県立粒子線医療センターにおける肝、骨軟部腫瘍の臨床データを解析し、粒子線治療（陽子線・炭素イオン線）の治療効果および有害事象を特に陽子線・炭素イオン線の比較という観点で検討した。

**(倫理面への配慮)**

全ての患者から同意書を取得した。

**C . 研究結果**

いずれの疾患・部位においても、粒子線治療の治療効果は従来の治療法より良好、有害事象は許容範囲内であった。また、陽子線・炭素イオン線の比較については、いずれにおいても両線種間に有意差を認めなかった。

**D . 考察**

疾患や部位による陽子線・炭素イオン線の優劣がないことが分かった。線種の選択は、これまで兵庫県立粒子線医療センターで行われてきたように、線量分布に基づいてすればよいと思われる

る。

## E. 結論

疾患や部位による陽子線・炭素イオン線の優劣はないため、線量分布に基づいて線種の選択をすればよい。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

D. Jin, Y. Demizu, K. Terashima, N. Hasimoto, M. Takagi, M. Mima, F. nagano, K.Katsui, O. Fujii, T.Okimoto, Y.Toyomasu, Y. Niwa, R. Sasaki, M.Murakami, Y.Hishikawa, M.Abe, and N. Fuwa : Particle therapy using carbon ions or protons for intrahepatic cholangiocarcinoma Shanghai

53th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group 2014/6/11-14

Y. Demizu, M. Mima, D. Jin, N. Hasimoto, M. Takagi, F. nagano, K. Katsui, K. Terashima, O. Fujii,

T.Okimoto, T.Yamashita, Y.Toyomasu, Y. Niwa, R. Sasaki, M.Murakami, Y.Hishikawa, M.Abe, and N. Fuwa: Particle Therapy Using Carbon Ions or Protons for Chondrosarcomas:a

Single-Institution Retrospective Analysis Shanghai 53th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group 2014/6/11-14

橋本直樹、寺嶋千貴、美馬正幸、高木克、金東村、藤井收、出水祐介、不破信和：肝細胞癌に対する陽子線、炭素イオン線の臨床的効果の差異に関する検討 大阪 第307回日本放射線学会関西地方会 2014/6/21

勝井邦彰 寺嶋千貴 橋本直樹 高木克 美馬正幸 丹羽康江 永野史子 金東村 藤井收 出水祐介 沖本智昭 不破信和：転移性肝腫瘍に対する粒子線治療成績の検討 大阪 第307回日本放射線学会関西地方会 2014/6/21

K. Terashima, Y. Demizu, F. nagano, K.Katsui, M. Takagi, D. Jin, M. Mima, O. Fujii, T.Okimoto, N. Fuwa : Survival Benefit of Particle Radiotherapy Using Protons and Carbon-Ions as

First-line Treatment for Initial  
Hepatocellular Carcinoma.  
Taipei The 5<sup>th</sup> Asia-Pacific Primary  
Liver Cancer Expert Meeting  
2014/7/11-13

放射線腫瘍学会学術大会第27回大会  
2014/12/ 11-13

**H. 知的財産権の出願・登録状況**  
なし

Y. Demizu : Comparison between  
Proton Therapy and Carbon Ion  
Therapy: the Hyogo Experience  
Taipei The 2<sup>nd</sup> Taiwan-Japan  
Conference on the High Precision  
Radiation Therapy 2014/7/19

出水祐介: 粒子線治療計画における吸  
収性スパーサーの有効性の評価方法  
について 横浜 第3回スパーサー治  
療研究会 2014/8/29

Y. Demizu : Particle radiotherapy  
(carbon ions and protons) for  
sarcoma Honolulu 9<sup>th</sup> The  
Japan-United States International  
Workshop on the Sarcoma  
Research and Therapy  
2014/12/4-5

美馬正幸 出水祐介 脇隆博 金東村  
高木克 永野史子 寺嶋千貴 藤井收  
沖本智昭 ノル・シャズリナ 豊増泰 橋  
本直樹 丹羽康江 勝井邦彰 村上昌雄  
佐々木良平 不破信和: 軟骨肉腫に  
対する粒子線治療成績 横浜 日本

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

2 - 4 . PGA スペースの有効性・安全性に関する臨床研究  
a . 臨床治験の実施

秋末 敏宏 神戸大学 大学院保健学研究科  
リハビリテーション科学領域 運動機能障害学分野 教授

**研究要旨:** スペースを使用せず行われた骨軟部悪性腫瘍に対する粒子線治療後の再発を調査した。1998 年から 2013 年に粒子線治療を行った悪性骨軟部腫瘍 30 例のうち照射後に局所再発が生じた 13 例（男 8 , 女 5）を対象とした。骨軟部腫瘍に対する粒子線照射後の再発は、腫瘍の中心部には見られず辺縁部に多く見られた。

### A . 研究目的

骨軟部悪性腫瘍に対する吸収性スペースを用いた体内空間可変粒子線治療の有用性と安全性の検討を行うための先行研究として、スペースを使用せず行われた骨軟部悪性腫瘍に対する粒子線治療後の再発を明らかにすることである。

### B . 研究方法

1998 年から 2013 年に粒子線治療を行った悪性骨軟部腫瘍 30 例のうち照射後に局所再発が生じた 13 例（男 8 , 女 5）を対象とし粒子線治療後の再発例について検討した。

### （倫理面への配慮）

患者情報に関しては匿名性を保持し、その情報の提供については研究対象者に説明と同意を行っている。

### C . 研究結果

再発は照射後平均 44 ( 14-114 ) カ月で発生した。再発部位は腫瘍の辺縁 6 例 , 照射野外 4 例 , 腫瘍全体が増大 1 例 , 不明 2 例であった。再発後の追跡期間は平均 16 ( 0-43 ) カ月 累積生存率は 1 年 66.7% , 2 年 30.5% であった。

## **D . 考察**

照射後の再発は、腫瘍の中心部には見られず辺縁部に多く見られた。

これは本治療が骨軟部腫瘍に対して抗腫瘍効果はあるが、辺縁部では周囲臓器への影響を軽減させる必要があるため安全なマージンの確保と十分な線量の照射が困難なことが原因と思われた。

## **E . 結論**

骨軟部腫瘍に対する粒子線照射後の再発は、腫瘍の中心部には見られず辺縁部に多く見られた。

## **E . 健康危険情報**

特になし。

## **F . 研究発表**

### 1 . 論文発表

なし

### 2 . 学会発表

重粒子線治療後に局所再発を来した悪性骨・軟部腫瘍の検討 ( 藤田 郁夫、秋末 敏宏ほか 第 87 回日本整形外科学会学術総会 )

## **G . 知的財産権の出願・登録状況**

特記事項なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

3．PGA スペーサーの有効性・安全性に関する臨床研究  
b．スペーサー治療研究会での外科手技の標準化と適応判断

福本 巧 神戸大学 大学院医学研究科 肝胆膵外科学分野 准教授  
具 英成 神戸大学 大学院医学研究科 肝胆膵外科学分野 教授

**研究要旨：**スペーサー併用粒子線治療におけるスペーサー留置術の外科手技を標準化するため、2014 年末まで神戸大学およびその関連施設で施行された 146 例のスペーサー留置手術を解析し、その課題を明らかにした。146 例中スペーサー手術に関連すると思われる合併症を 11 例（7.5%）、粒子線照射に関連すると思われる合併症を 7 例（4.8%）に認めた。この解析により非吸収性スペーサーを用いる際にスペーサーの固定方法や形状で注意すべき点およびスペーサー留置術が適応困難な部位が明らかとなった。またスペーサー治療研究会における多施設の検討で非吸収性のスペーサーを骨盤部に使用した場合、晩期の合併症としてスペーサーの逸脱や腸管穿孔があり、非吸収性スペーサーの留置法に改善が必要なが明らかとなった。

#### A. 研究目的

スペーサー併用粒子線治療においてスペーサー留置手術の標準化は適応疾患の選定、スペーサー留置下の照射方法の開発とともに本治療法の鍵となる重要な研究課題である。これまでスペーサー併用粒子線治療は、既存の医療材料であるゴアテックスシートや体網をスペーサーとして用

い、各施設の担当外科医がスペーサー留置を依頼した放射線腫瘍医と協議しつつ手探り状態で留置を行っており、それぞれがまちまちの適応疾患、留置方法、留置量およびその後の粒子線治療計画を実施してきたのが実情である。本研究では、既存の医療材料をスペーサーとして用いて施行したスペーサー併用粒子線治

療の治療経過を解析することによってスぺーサー手術の課題を明らかにし、吸収性スぺーサーを用いた臨床試験の安全性と有効性を向上させることを目的とする。

## B. 研究方法

2014年12月まで神戸大学およびその関連施設で施行したスぺーサー留置術の留置方法および術後合併症を解析し、スぺーサー留置術の課題を明らかにする。さらにスぺーサー治療研究会を設立し、全国のスぺーサー併用粒子線治療実施施設でこれまでのスぺーサー併用粒子線治療例でのスぺーサーの留置方法、留置量や発生した有害反応、挿入、留置時の問題点等に関して詳細に情報交換、意見交換を行ない、今回開発した吸収性スぺーサーを留置する際の注意すべき事項についてオールジャパンで検討する。

### (倫理面への配慮)

スぺーサー併用粒子線治療については既に倫理委員会の承認を得ている。今後、実施される新たな臨床研究については、倫理委員会の承認のもと実施する。

## C. 研究結果

### 1. 神戸大学の症例解析

2014年末までにゴアテックス使用96例を含む146例の患者にスぺーサー留置術を施行した。その他の症例では患者自身の体網や腸間膜などを用いた。これらの患者に起こった術後合併症の成因について検討した。

#### 1-1. スぺーサーの固定法に関する問題について

スぺーサーの固定に関して初期の2例では吸収系を用いたため照射後スぺーサーの遊走を認めた。その後の症例では非吸収系で固定し、遊走を認めなかった。また初期の1例で、固定系の間隔が疎で、腸管が照射野に迷入した。その後の症例では固定系の間隔を5mm以下としたため、迷入は認めていない。以上から、非吸収スぺーサーの固定には非吸収系を用いて密に固定することが必要と考えられた。

#### 1-2. ゴアテックスの留置後変化について

ゴアテックススぺーサーは留置後CT値が上昇することが明らかとなり、その原因としてカルシウムのスぺーサーへの沈着が推測された。この沈着によりスぺーサーの硬度の上昇が予測され、留置時の形状によっては腸管損傷を惹起する可能性があり注意が必要と考えられた。

### 1-3. 肝胆膵領域癌に対するスペーサーの留置に関して

肝胆膵領域の癌の治療で遅発性の十二指腸潰瘍穿孔を2例に認めた。原因としてゴアテックスの接触による障害の可能性、上腹部にある肝胆膵癌では骨盤部に比較して呼吸性の移動が大きく、粒子線の照射の精度が劣るため予測よりも照射線量が過大になった可能性、ストレス等による十二指腸潰瘍から穿孔した可能性およびこれらの複合的な要因とによる可能性が推測された。この初期の2症例以後、上腹部では精度が劣ることを勘案してスペーサーを十分量留置すること、および体網で十二指腸を保護することで、十二指腸潰瘍穿孔は経験していない。また、膵頭癌はスペーサーによっても十二指腸の保護が不十分であるためスペーサー併用粒子線治療の適応外と考えられた。膵体部癌はスペーサー併用粒子線治療の良い適応だが十二指腸水平脚の留置方法に工夫が必要であった。

### 2. スペーサー治療研究会での情報収集と意見交換

2015年2月21日にスペーサー治療研究会の分科会として第一回のスペーサー手術手技検討会を開催し、全国のスペーサー併用粒子線治療実

施施設と情報収集と意見交換を行なった。神戸大学以外の施設では主に直腸癌再発に対してスペーサー併用粒子線治療が行なわれていた。

- ・ スペーサーの必要な厚みに関して5mmで十分であるとする意見があった。
- ・ 直腸癌術後再発でゴアテックスを留置した場合、難治性の感染を一定の割合で合併することが報告された。
- ・ 晩期合併症としてスペーサーの逸脱や消化管の穿孔が報告された。

## D. 考察

我々は粒子線治療の弱点を解決する方策としてスペーサー手術併用粒子線治療を考案した。既存の医療材料をスペーサーとして直腸癌再発、膵癌、肝門部胆管癌、後腹膜腫瘍などの腹部・骨盤部の難治性悪性腫瘍を治療し、優れた抗腫瘍効果を認めた。特に切除困難な骨、筋肉、大血管への浸潤・転移例では、外科的切除の成績を凌駕する可能性を示した。しかし既存の医療材料や手技の不安定性に起因する一定のリスクを有することが明らかとなった。本研究によりスペーサー手術の課題が明らかとなり、スペーサー手術の標準化が可能になれば、本療法の有効性と安全性が向上すると考えている。また

この治療経験は吸収性スペーサーの臨床治験を安全に施行する上で特に重要と考えられた。

## E . 結論

悪性腫瘍に対して優れた線量分布と高い生物学的効果を有した粒子線治療ではあるが、消化管が接する腹部腫瘍に対しては適応が困難な場合が多い。スペーサー手術の標準化によりスペーサー手術併用粒子線治療は粒子線治療の限界を超える新たな治療戦略になり得ると考えられた。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 岩崎 寿光, 福本 巧, 出水 祐介, 寺嶋 千貴, 藤井 収, 小松 昇平, 松本 逸平, 味木 徹夫, 不破 信和, 具 英成: 後腹膜脂肪肉腫術後再発に対してスペーサー手術および陽子線照射による 2 段階治療が奏効した 1 例, 日本消化器外科学会雑誌. 2014 ; 47(7)403-409.
- 2) 宗 慎一, 木戸 正浩, 福本 巧, 武部 敦志, 田中 基文, 木下 秘我, 蔵満 薫, 津川 大介, 福島 健司, 浦出 剛史, 吉田 俊彦, 浅利 貞毅, 岡崎 太郎, 新関 亮, 松本 逸平,

味木 徹夫, 具 英成: 同時性腸骨転移を伴う肝細胞癌に対し集学的治療を行い長期生存を得た 1 例, 癌と化学療法. 2014 ; 41(12) 2107-2109.

- 3) 吉田 俊彦, 武部 敦志, 福本 巧, 木戸 正浩, 田中 基文, 蔵満 薫, 木下 秘我, 津川 大介, 福島 健司, 浦出 剛史, 宗 慎一, 味木 徹夫, 松本 逸平, 新関 亮, 岡崎 太郎, 浅利 貞毅, 後藤 直大, 松本 拓, 具 英成: 粒子線治療後に局所再発した転移性肝癌の 1 切除例, 癌と化学療法. 2014 ; 41(12) 2071-2073.

### 2. 学会発表

- 1) 福本 巧, 木戸 正浩, 岡崎 太郎, 新関 亮, 松本 逸平, 味木 徹夫, 出水 祐介, 不破 信和, 佐々木 良平, 具 英成: 体内空間可変粒子線治療による肝胆膵癌の治療 (口頭), 第 69 回日本消化器外科学会総会 (2014/7/16-18), 国内
- 2) 福本 巧, 木戸 正浩, 具 英成: 進行肝癌に対する独自の外科的先進技術を駆使した集学的治療 (口頭), 第 12 回日本消化器外科学会大会 (2014/10/23-26), 国内
- 3) 福本 巧, 木戸 正浩, 武部 敦志, 田中 基文, 木下 秘我, 蔵満 薫, 津川 大介, 福島 健司, 浦出 剛史,

宗 慎一, 浅利 貞毅, 岡崎 太郎,  
新関 亮, 松本 逸平, 味木 徹夫,  
具 英成: 独自の外科的先進技術  
を駆使した進行・大型肝癌に対す  
る治療戦略(口頭), 第 50 回日本  
肝癌研究会 (2014/6/5-6), 国内

- 4) 福本 巧, 木戸 正浩, 武部 敦志,  
田中 基文, 木下 秘我, 蔵満 薫,  
津川 大介, 福島 健司, 権 英寿,  
浦出 剛史, 宗 慎一, 浅利 貞毅,  
岡崎 太郎, 新関 亮, 松本 逸平,  
味木 徹夫, 具 英成: 神戸大学の  
再発肝癌に対する外科治療戦略:  
その適応と限界(口頭), 第 68 回  
手術手技研究会 (2014/5/16-17),  
国内
- 5) 福本 巧, 木戸 正浩, 武部 敦志,  
田中 基文, 蔵満 薫, 浅利 貞毅,  
岡崎 太郎, 新関 亮, 松本 逸平,  
味木 徹夫, 寺嶋 千貴, 出水 祐介,  
不破 信和, 佐々木 良平, 具 英  
成: 腹部・骨盤部悪性腫瘍に対す  
る体内空間可変粒子線治療の治療  
成績(口頭), 第 18 回兵庫粒子線  
治療研究会 (2014/3/7), 国内
- 6) 味木 徹夫, 岡崎 太郎, 松本 拓,  
村上 冴, 篠崎 健太, 新関 亮, 木  
戸 正浩, 松本 逸平, 福本 巧, 具  
英成: 広範囲胆管癌に対する治療  
法別(切除、化学療法、粒子線)  
の成績, 第 69 回日本消化器外科学  
会総会 (2014/7/16-18), 国内

- 7) 後藤 直大, 松本 逸平, 具 英成:  
局所進行膵体尾部癌に対する粒子  
線治療を用いた新しい治療戦略  
(口頭), 第 12 回日本消化器外科学  
会大会 (2014/10/23/-26), 国内

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

4 - 1 . PGA スペースの有効性・安全性に関する臨床研究  
c . スペース治療研究会での粒子線治療の適応拡大と標準治療法の確立

根本 建二 山形大学 医学部 放射線腫瘍学講座 教授

**研究要旨:** スペースの有効性を検証するために X 線、陽子線、炭素線を用いた治療計画を行える、新規の治療計画システムを開発するが、今年度は、多種類の放射線に対応した治療計画コンピュータの開発を行った。

#### A . 研究目的

腹部・胸部の術後再発がんに対する放射線治療の際、スペースを挿入した時に、どの程度危険臓器に対する放射線量が減らせるかを、X 線、陽子線、炭素線を用いて検討し、スペース挿入の利点の放射線の種類による差を検討する。

#### B . 研究方法

X 線、陽子線、炭素線を用いた治療計画を行える、新規の治療計画システムを開発。そのシステム上で、腹部、胸部の術後再発患者の CT データを用いて、治療計画を実施、スペース挿入による線量分布の改善の程度をそれぞれの放射線で比較検討する。

#### C . 研究結果

今年度は、多種類の放射線に対応した、治療計画コンピュータの開発を行ったが、実際の検討は次年度に予定している。

#### D . 考察

結果はまだ出ていないが、X 線、陽子線、炭素線毎に、スペース挿入でどの程度の利益があるかをシミュレートしておくことで、今後開発されるスペースの適応疾患、適応となる放射線治療環境が明らかにされることが期待される。

#### E . 結論

スペースの有効性を検証するた

めの、治療計画コンピュータを開発した。

## **F . 健康危険情報**

なし

## **G . 研究発表**

### 1 . 論文発表

Br J Cancer. 2014 13 ;110 (10) : 2389-95. Nomiya T, Tsuji H, Maruyama K, Toyama S, Suzuki H, Akakura K, Shimazaki J, Nemoto K, Kamada T, Tsujii H; Working Group for Genitourinary Tumors. I/II trial of definitive carbon ion radiotherapy for prostate cancer: evaluation of shortening of treatment period to 3 weeks.

### 2 . 学会発表

特になし

## **H . 知的財産権の出願・登録状況**

### 1 . 特許取得

なし

### 2 . 実用新案登録

なし

### 3 . その他

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

4 - 2 . PGA スペースの有効性・安全性に関する臨床研究  
c . スペース治療研究会での粒子線治療の適応拡大と標準治療法の確立

秋元 哲夫 国立がん研究センター東病院  
粒子線医学開発分野 分野長 副院長

**研究要旨**：本研究の目的は生体親和性吸収性手術糸を不織布に加工した吸収性スペースを外科的に留置し、粒子線治療の期間のみ腫瘍と近接臓器との間に距離を確保する体内空間可変粒子線治療法を開発し、その安全性と有用性を証明し難治癌の5年生存率を向上させることである。その研究全体のうち、本研究分担では、本研究課題の達成のため陽子線治療実施症例で検証して、その臨床的有效性、問題点および適応などについて検討する。

**A. 研究目的**

生体親和性吸収性手術糸を材料に開発された吸収性スペースを外科的に留置し、粒子線治療の期間のみ腫瘍と近接臓器との間に距離を確保する空間可変・粒子線治療法を開発し、安全性と有用性を検証することを目的にした本研究課題の達成のため、陽子線治療実施症例で検証して、その臨床的有效性、問題点および適応などについて検討する。

**B. 研究方法**

肝細胞癌などの上腹部腫瘍および

直腸癌術後再発を含めた骨盤部腫瘍症例のうち、消化管近接などのため高線量照射は難しい症例を対象に吸収性スペースを適応して、線量分布検証（スペースの有無での比較）、治療中の線量分布の変化やスペースの形状変化の確認、治療結果の解析をして、その有効性を検証する。

**（倫理面への配慮）**

本研究が進み動物および臨床利用に至った場合は、研究対象者に対してはヘルシンキ宣言に則し、臨床研究に関する倫理指針に沿い、人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と

同意（インフォームド・コンセント）を徹底する。動物実験においては、動物愛護上の配慮を指針に基づき実施する。尚、画像データ等は個人情報保護法に基づいた国立がん研究センターの規定に則し、十分な管理体制を構築した上で取り扱う

### C. 研究結果

今年度は、陽子線治療例のうち肝細胞癌などの上腹部腫瘍で腫瘍と消化管などのリスク臓器の位置関係を定量化して、腫瘍や臓器の呼吸性移動およびターゲットのマージン設定を加味した標的臓器への線量確保とリスク臓器への線量を評価した。その中で、特に消化管などのリスク臓器が近接して腫瘍に対する根治的線量投与が難しい症例に対して、スパーサー挿入をした場合とそうでない場合を治療計画上で仮想設定して、線量分布を比較した。その結果から、スパーサー挿入の有効性と必要なスパーサー幅などを検討した。

### D. 考察

現在も研究を実施中であるが、肝細胞癌など呼吸性移動を伴う上腹部腫瘍では、スパーサー挿入によりリスク臓器への線量を確実に低減できる症例群があることとその特徴が明らかになりつつある。今後も症例を蓄積し

て、対象を骨盤部腫瘍にも広げてさらに詳細に検討する予定である。

### E. 結論

スパーサー挿入によりリスク臓器への線量を確実に低減できる症例群があり、吸収性スパーサーでさらにその適応やフレキシビリティが向上する可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

該当する事項はない。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Zenda S, Kawashima M, Arahira S, Kohno R, Nishio T, Tahara M, Hayashi R, Akimoto T. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy: importance of long-term follow-up. Int J Clin Oncol. 2014 in press.

#### 2. 学会発表

- 1) 秋元哲夫 粒子線治療の特徴と今後の展望 日本臨床腫瘍学会(福岡) 2014年.
- 2) Motegi A, Akimoto T, Niho S, et al: Acute toxicities and DVH parameters for organ at risk in proton beam therapy for stage III

non-small cell lung cancer.  
American Society for Radiation  
Oncology (San Francisco) 2014.

- 3) 秋元哲夫 食道癌に対する化学療法併用陽子線治療の有効性と可能

性について 日本放射線腫瘍学会  
(横浜) 2014年.

#### **H . 知的財産権の出願・登録状況**

該当する事項はない。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

4 - 3 . PGA スペーサーの有効性・安全性に関する臨床研究

c . スペーサー治療研究会での粒子線治療の適応拡大と標準治療法の確立

櫻井英幸 筑波大学医学医療系 放射線腫瘍学 教授

**研究要旨:** スペーサーと陽子線治療の併用に関して検討を行った結果、侵襲性は有るものの、照射が困難な症例に対しても根治的な治療が可能であった。

#### A . 研究目的

腸管近接例や再照射例など通常の照射が難しい症例に対してサージカルスペーサーと陽子線を併用した10例について検討した。

#### B . 研究方法

2005年から2011年までにスペーサー挿入術後に当院で陽子線治療を行った10例を対象とした。男性4例、女性6例で、年齢の中央値は58歳(9~78歳)であった。疾患の内訳は直腸癌(局所再発1例、リンパ節再発3例)が4例、子宮頸癌のリンパ節再発が2例、子宮体癌リンパ節再発が1例、軟骨肉腫の局所再発が1例、肝細胞癌が1例、Ewing肉腫が1例であった。そのうち3例が再照射例であった。

#### (倫理面への配慮)

厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に従った。

#### C . 研究結果

スペーサー挿入前後の腫瘍と腸管の最小距離の差は中央値が15mm (8-55mm) であり、6例において腸管への最大線量を50%以下に低減できた。再照射例3例では腸管線量を0%に抑えることができた。線量の中央値は65.85GyE(54-75GyE)、生存期間の中央値は19ヶ月 (8-100ヶ月) であった。再発を5例で認め、照射野内再発が2例、照射野外再発が4例であった。晩期有害事象としてイレウスG3を2例に認めたが、1例は腹膜播種、もう1例は術後の癒着性イレウスが原因と考えられた。

なし  
3.その他  
なし

## **D . 考察 E . 結論**

陽子線とサージカルスペーサーの併用により、通常の照射が困難な症例に対しても根治的な粒子線治療が可能であった。

## **F . 健康危険情報**

なし

## **G . 研究発表**

### 1. 論文発表

劔持明, 久倉勝治, 寺島秀夫, 明石義正, 櫻井英幸, 大河内信弘: スペーサー挿入術により消化管が近接する腫瘍に陽子線治療を施行した6例. 日本臨床外科学会雑誌 2014, 75(5):1164-1168.

### 2. 学会発表

斎藤高, 室伏景子, 沼尻晴子, 水本斉志, 大西かよ子, 石川仁, 福光延吉, 粟飯原輝人, 奥村敏之, 櫻井英幸: スペーサーを併用した陽子線治療の初期経験. 横浜. 日本放射線腫瘍学会第27回大会, 2014.12.11-13

## **H . 知的財産権の出願・登録状況**

( 予定を含む。 )

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

4 - 4 . PGA スペーサーの有効性・安全性に関する臨床研究

c . スペーサー治療研究会での粒子線治療の適応拡大と標準治療法の確立

中村 達也 脳神経疾患研究所 南東北がん陽子線治療センター 副センター長

**研究要旨**：大綱をスペーサーとして用いた粒子線治療の適応拡大に関して、自施設の症例を解析した。人工物を使わない意味では大綱をスペーサーとして使う我々の方法は有用であるが、大綱が萎縮している場合等では十分なスペースを確保することが困難であり、そのような場合には本研究課題である吸収性スペーサーは有用な手段であり、粒子線治療の適応拡大に繋がる可能性がある。将来的には大綱と吸収性スペーサーの併用に関しても検討していく方針である。

#### A. 研究目的

本研究の目的は生体親和性吸収性手術糸を不織布に加工した吸収性スペーサーを外科的に留置し、粒子線治療の期間のみ腫瘍と近接臓器との間に距離を確保する体内空間可変粒子線治療法を開発し、その安全性と有用性を証明し難治癌の5年生存率を向上させる。

#### B. 研究方法

スペーサー治療研究会に参加。Phase I 試験は陽子線治療・炭素イオン線治療を含む5例の安全性と有効性

を確認する。被験者の照会は全国の粒子線治療施設の協力を得、被験者選択と登録及びスペーサー留置術は神戸大学、粒子線治療は兵庫県粒子線医療センターにて実施する。スペーサー留置の術式の標準化や情報共有が極めて重要であり、スペーサー治療外科手技検討会で情報共有する。

#### C. 研究結果

2014年度は現時点で12例行っている。

全例、可及的切除に加え、腫瘍周囲に大綱充填を行っている。

当院では異物は使用せず、患者によっては大網が少ない、あるいは切除されている場合があり、腸間膜を利用するなど工夫している。

全例に照射前および照射期間中に適時CTを撮影し、大網の萎縮、腸管位置の変化などを確認している。

#### D. 考察

現在は悪性腫瘍と近接する腸管のため、粒子線治療における根治線量が投与困難な場合に対し、手術療法にて悪性腫瘍の可及的切除および消化管などの間に大網充填で対処しているが、すでに大網が切除されている症例や大網が少ない症例では大網充填が困難なことがあるため、PGA スペースャが使用できるようになれば、そのような症例に対しても根治線量を投与可能な状態となると思われる。

#### E. 結論

PGA スペースャが使用できるようになれば、これまで大網充填に苦慮していた症例に対しても局所制御率の向上が期待される。

#### F. 健康危険情報

開腹手術のため、それに準じた出血、感染や腸閉塞などの危険がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 学会発表

・小野崇ら：高齢食道癌に対する陽子線治療の成績(口頭)日本放射線腫瘍学会(JASTRO)第27回学術大会, 2014/12/11~13(国内)

・畑山佳臣ら：III期非小細胞肺癌に対する陽子線治療の初期治療成績, 第131回日本医学放射線学会北日本地方会, 2014/10/24(国内)

・林雄一郎ら：再発口腔癌に対する動注化学陽子線療法の治療成績, 日本放射線腫瘍学会(JASTRO)第27回学術大会, 2014/12/11~13(国内)

・阿左見祐介ら：鼻腔癌新鮮例に対する陽子線治療の初期経験, 第11回日本粒子線治療臨床研究会, 2014/10/4(国内)

・晴山雅人ら：Proton beam therapy for cancer, International cancer symposium in Sakhalin, 2014/10/1-3(国外)

・中村達也ら：食道癌に対するX線、陽子線を併用した化学放射線治療の治療成績, 第68回日本食道学会学術集会, 2014/7/3-4(国内)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

4 - 5 . PGA スペーサーの有効性・安全性に関する臨床研究

c . スペーサー治療研究会での粒子線治療の適応拡大と標準治療法の確立

岩田宏満 名古屋市立大学 医学系研究科 放射線医学研究員

**研究要旨**：リスク臓器に接している病変へ、陽子線治療を根治的に行うことができない。現在までもゴアテックスなど非吸収スペーサーを留置して、体内臓器を可変して治療を施行していたが、その後の留置物による合併症など問題がある。今回の吸収スペーサー開発により、より安全な治療が可能をめざし、さらに適応拡大につなげていく。

#### A. 研究目的

陽子線治療において根治照射を施行するために、症例によっては体内空間を可変するために、スペーサーを必要とするが、現状では適当なものがなく、ゴアテックスなどで代用せざるをえない状況である。しかし、これらは体内に異物として残されるため、様々な合併症の可能性を含んでいる。吸収性スペーサーが開発され、臨床的に安全なことが評価されれば、より根治的で安全な陽子線治療を施行可能となると考えられる。それにより、さらに吸収スペーサーの標準化および適応拡大をはかっていくことが更なる目的となる。

#### B. 研究方法

マイルストーン及び研究開発方法定期的な研究会・会議において登録症例の陽子線治療による吸収スペーサーの安全性、有効性の評価、及び、臨床試験登録症例の神戸大との連携・コーディネートなど

#### (倫理面への配慮)

該当なし

#### C. 研究結果

合同研究会にて、より安全な方法の確立、適応・除外基準など、Phase Iに相当する部分を合同承認という形で決定した。

## D. 結論

吸収スペーサーの Phase I 登録を今後施行していき、陽子線治療による吸収スペーサーの安全性、有効性の評価を行い、標準化・適応拡大を図っていく予定である。

## 3. その他

特記事項なし

## E. 健康危険情報

なし。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Carbon ion therapy for early-stage non-small-cell lung cancer. Demizu Y, Fujii O, Iwata H, Fuwa N. Biomed Res Int. 2014;2014:727962

### 2. 学会発表

陽子線治療における基礎生物-RBE・OER に関して-, 岩田宏満, 日本放射線影響学会 第 57 回大会, 2014/10, 国内

Spot scanning 照射法による陽子線治療-生物学的基礎検討・初期臨床経験-, 岩田宏満, 日本放射線種学会第 27 回学術大, 2014/12, 国内

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特記事項なし

### 2. 実用新案登録

特記事項なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

### 5 - 1 . 次世代型・体内吸収性スパーサーの開発

佐々木 良平 神戸大学 医学部附属病院 放射線腫瘍科 特命教授

福本 巧 神戸大学 大学院医学研究科 肝胆膵外科学分野 准教授

**研究要旨**：PGA スパーサーは現時点でその吸水性、厚みの保持など、粒子線治療の特性に応じた体内空間可変粒子線治療を実現する新規・医療機器であるが、開腹手術を要するという侵襲性がある。そのため、本研究では次世代の吸収性スパーサーとして腹腔鏡で挿入可能な吸収性スパーサーの技術開発について検討した。

#### A . 研究目的

生体親和性吸収性手術糸を材料に開発された吸収性スパーサーを外科的に留置し、粒子線治療の期間のみ腫瘍と近接臓器との間に距離を確保する空間可変・粒子線治療法を開発し、安全性と有用性を検証する。本研究課題の達成のため、我々はポリグルク酸（PGA）手術糸を用いて世界初の吸収性スパーサーを開発し国内特許から海外移行の手続きが完了したが、密度や厚みを変化させることにより、PGA スパーサーの性能をより向上させることが可能であることが判明した。よってPGA スパーサーに関する技術開発などについて検討する。

#### B . 研究方法

- a . 腹腔鏡で挿入可能な圧縮型PGAスパーサーの試作
- b . 新素材、新形状の吸収性スパーサーの開発

#### （倫理面への配慮）

本研究が進み動物および臨床利用に至った場合は、研究対象者に対してはヘルシンキ宣言に則し、臨床研究に関する倫理指針に沿い、人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）を徹底する。動物実験においては、動物愛護上の配慮を指針に基づき実施する。尚、画像データ等は個人情報保護法に

基づいた神戸大学の規定に則し、十分な管理体制を構築した上で取り扱う

### C . 研究結果

a. 豚を用い、正中単孔式腹腔鏡操作で、胃と膵臓の間に PGA スペースを埋植が可能かどうかを検討した。現時点では圧縮型スペースの開発に施工していないため、いったん腹壁を切開して、腹腔内にスペースを留置し、腹腔鏡鉗子を用いてスペースを移動させ胃と膵臓の間に留置可能であった。

b. PGA スペースの性能向上と癒着軽減方法開発のために PGA と PLA(ポリラク酸) を併用した不織布スペースのラットへの埋植を検討した。本混合スペースは、圧縮性や弾性に優れるが、水保持力がいまだ不十分であることが判明した。

### D . 考察

動物実験において、腹腔鏡を用いて PGA スペースの留置部位に関する検討では胃と膵臓の間に安全に留置することに成功した。さらに他の臓器間隙、たとえば肝臓と十二指腸戸の間隙等にも留置が可能かどうかは慎重な検討が必要であると考えらる。

癒着軽減方法に関しては、現時点では他の吸収性縫合糸を融合する方法では成果を得られておらず、更なる見当

が必要と考えられた。

### E . 結論

動物実験において、腹腔鏡を用いて PGA スペースの留置部位に関する検討では胃と膵臓の間に安全に留置することに成功した。

### F . 健康危険情報

該当する事項はない。

### G . 研究発表

2 . 論文発表：なし。

3 . 学会発表

Hiroaki Akasaka, Ryohei Sasaki, Daisuke Miyawaki, Naritoshi Mukumoto, Nor Shazrina Sulaiman, Wang Tian Yuan, Shigeru Yamada, Masao Murakami, Yusuke Demizu, Takumi Fukumoto, Efficacy of PGA spacer in particle therapy: a novel strategy making temporal space between tumor and adjacent organs, *Micro-mini & nano dosimetry and prostate cancer treatment workshop*, Melbourne, Australia 2014

### H . 知的財産権の出願・登録状況

該当する事項はない。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

5 - 2 . 次世代型・体内吸収性スパーサーの開発

山田 滋 放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院 第2治療室室長

**研究要旨**：従来施行してきたゴアテックスソフトティッシュを解析した結果、ゴアテックスは、組織反応が強く感染や腸閉塞の原因になり、そのため治療後に抜去の手術が必要であることが克服すべき問題点として明確になり、次世代のスパーサーとして組織反応が少ない吸収型のスパーサーの開発が必要であることが明確になった。

**A. 研究目的**

今年度は、次世代型対内吸収スパーサー開発のため、従来施行してきたゴアテックスソフトティッシュや生体組織(大網・筋肉等)を解析し、克服すべき問題点を明確にすることを目的とした。

**B. 研究方法**

方法としては、当所で、スパーサーを挿入し直腸癌術後再発に対する重粒子線治療を施行した2003年4月から2014年2月までの106症例の正常組織障害と治療成績を解析することである。解析対象症例の年齢は30～80歳で中央値は57歳であった。スパーサーとしては、ゴアテックスが92例、生体組織が14例であった。

(今回は従来使用してきたスパーサー症例に対する観察研究である。)

**C. 研究結果**

ゴアテックスを挿入した92例の解析では、Grade3以上の障害は腹腔内感染が11例、腸閉塞等の消化管障害が4例に認められ、スパーサー挿入によるものであった。また、92例中14例で重粒子線治療後にスパーサーの抜去を施行した。また、生体内組織を使用した14例では消化管障害を2例に認めたのみであった。治療成績としては、局所制御率は5年で84.0%、生存率は31.1%と良好な成績であり、手術に匹敵する結果であった。

**D. 考察**

これらのことからスペーサーを用いることにより、従来は重粒子線治療が適応外であった症例に対しても重粒子線治療が可能となり、良好な治療結果を得ることができた。しかし、スペーサーとしてゴアテックスは、組織反応が強く腹腔内感染や腸閉塞の原因になり、そのために治療後に抜去の手術が必要であることが克服すべき問題点として明確になり、次世代のスペーサーとして組織反応が少ない吸収型のスペーサーの開発が必要であることが明確になった。

## E. 結論

従来型のスペーサーの研究から次世代型のスペーサーの必要性が明確になった。

## F. 健康危険情報

該当する事項はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

直腸癌局所再発に対する重粒子線治療:臨床外科 69巻10号:1212-1218

### 2. 学会発表

Treatment of gastrointestinal tumors with particle therapy:53<sup>rd</sup> Annual

Meeting of Particle, Shanghai

大腸癌の術後再発に対する重粒子線治療:第12回日本臨床腫瘍学会、福  
消化器癌に対する重粒子線治療の現状と展望:第39回日本大腸肛門病学会、福岡

消化器癌における重粒子線治療:第3回神奈川大腸がん治療セミナー、横浜  
放射線治療後の直腸がん術後骨盤内局所再発に対する重粒子線治療の有効性の検討:日本放射線腫瘍学会第27回、横浜

直腸癌局所再発に対する重粒子線治療適応拡大のためのスペーサーの有用性に関する研究:第4回スペーサー治療研究会、神戸

Particle Radiotherapy for Locally Recurrent Rectal Cancer : 2<sup>nd</sup> Samsung Colorectal Cancer Center Single Topic, Seoul

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

5 - 3 . 次世代型・体内吸収性スパーサーの開発

村上 昌雄 獨協医科大学医学部 放射線治療センター 教授

**研究要旨：** 原発性肝がんに対して背景因子をそろえて 66GyE/10fr の線量分割で治療した陽子線、炭素線治療群の前向き無作為比較試験の中間結果（生存率、局所制御率、有害事象）は両群に差を認めなかった。

解析である。

#### A. 研究目的

スパーサー手術は主に腹部骨盤領域の悪性腫瘍が胃腸管に隣接している症例に、腸管と腫瘍間の距離を離す目的で実施される。前提として、肝がんが陽子線と炭素線を同じ線量分割で照射した場合の効果がいかなるものか比較した。

#### B. 研究方法

原発性肝がんに対して、背景因子（年齢、性、肝障害度、腫瘍径）を一定に保つようプロペンシチマッキングし、陽子線または炭素線を用い、66GyE/10Fr プロトコルで治療する前向き無作為比較試験を兵庫県立粒子線医療センターで行った。両線種間の全生存率、局所制御率、有害事象を比較した。統計学的に 254 例必要であるが、44 例時点の中間

#### C. 研究結果

脱落 3 例（患者の同意得られず、76GyE/20fr にプロトコル変更、照射期間中に転倒、大腿骨骨折で治療中止が各 1 例）を除いた 41 例（陽子線 20 例、炭素線 21 例）を解析した。観察期間、性別、年齢、肝障害度、腫瘍最大径、ウイルス性肝炎、T stage(UICC2009)、AFP、PIVKAI は陽子線：炭素線でそれぞれ 0.4 ~ 34.9 月（中央値 9.1）：0.4 ~ 26.8 月（中央値 11.8）、男 15 女 5：男 16 女 5、58 ~ 87 才（中央値 72）：46 ~ 87 才（中央値 72）、A8 B10 C2：A10 B10 C1、12 ~ 63mm（中央値 24）：10 ~ 62mm（中央値 21）、B4 C11 NBNC5：B2 C15 NBNC4、T1:12 T2:9 T3:0：T1:9 T2:10 T3:1、1.4-8280ng/ml(7.7)：

6.4-20470ng/ml(6.4)、  
13-23100mAU/ml(46.5) :  
13-145000mAU/ml(46) で両群の背景  
因子に差はなかった。再発は陽子線群 3  
例(肝内3)、炭素線群5例(肝内4、肝外  
1)に認め、死亡3例は陽子線群1例、炭  
素線群2例で死因は全て肝内再発によ  
る原病死であり治療関連死はなかった。  
なお、両群とも局所再発、Grade3 以上  
の晩期有害事象はみとめなかった。陽子  
線群、炭素線群の1・2年全生存率は  
100%・87.5%、100%・66.7%また1・2年  
無病生存率 74.6%・74.6%、60.2%・  
60.2%で差を認めなかった。

#### D. 考察

スペーサー手術は、切除不能な局所  
浸潤癌で、かつ粒子線治療単独では隣  
接する消化管等に高線量照射されるた  
め、根治線量を投与できない症例を対  
象とする。非侵襲的治療とされる粒  
子線治療に、あえて侵襲的なスペー  
サー手術を組み合わせた集学的治療  
を行う理由は、胃・腸管に隣接した切  
除不能な局所浸潤癌の粒子線治療  
による局所制御率の向上が目的であ  
る。スペーサー手術と粒子線治療を  
併用した集学的治療法が広く臨床  
に適用され認知されるためには、ま  
ず、いかなる症例にスペーサー治療  
を適用すべきか、適応を明確にす  
ることが重要である。陽子線と炭素  
線はともにブラッグピークを有する  
が、多重散乱、飛程の

動揺、ビームの破碎現象に違いがあ  
るため、適切なスペーサーの厚み(腫  
瘍と腸管間距離)は線種ごとに異な  
るはずである。本研究ではその前提  
として、両線種間の腫瘍効果と有  
害事象の比較を行った。

#### E. 結論

非劣性臨床試験の中間結果におい  
て、炭素線・陽子線間に有意差はな  
かった。

#### F. 健康危険情報

該当する事項はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

Murakami M, Terashima K,  
Nishimura K, Demizu Y, Fuwa N.  
Interim assessment of clinical  
prospective ran-domized trial for  
patients with HCC between proton  
and carbon-ion radiotherapy. The  
15th Asian Oceanian Congress of  
Radiology, 2014.9 Kobe, Japan

Hiroaki Akasaka, Ryohei Sasaki,  
Daisuke Miyawaki, Naritoshi  
Mukumoto, Nor Shazrina Sulaiman,  
Wang Tian Yuan, Shigeru Yamada,

Masao Murakami, Yusuke Demizu,  
Takumi Fukumoto, Efficacy of PGA  
spacer in particle therapy: a novel  
strategy making temporal space  
between tumor and adjacent organs,  
Micro-mini & nano dosimetry and  
prostate cancer treatment workshop,  
Melborne, Australia 2014

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし