

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）

小線源治療の標準の確立および小線源治療の臨床試験の施行

担当責任者 宇野 隆 千葉大学大学院医学研究院画像診断・放射線腫瘍学 教授

研究要旨

子宮頸癌に対する MRI を用いた画像誘導小線源治療(MRI based IGBT)に最適な 3D MRI 撮像法を開発することで、より精度の高い小線源治療を簡便に行う方法を検討した。本研究では子宮頸癌 IGBT の標準化と高精度化のために、MRI based IGBT に最適な 3D MRI 撮像法の研究・開発を行った。

A．研究目的

本研究の目的は、子宮頸癌 IGBT の標準化と高精度化のために、子宮頸癌 MRI based IGBT に最適な 3D MRI 撮像法の研究・開発を行うことである。

B．研究方法

GEC-ESTRO ではアプリーケーターを挿入した状態で、2D T2WI 高速スピネコー法 (fast spin echo: FSE) による 斜位軸位像、矢状断像、斜位冠状断像の取得を推奨している。本邦に広く導入されている Oncentra では矢状断像、斜位冠状断像を治療計画装置に取得、軸位像に合成し、矢状断像、斜位冠状断像に輪郭を描くことが可能である。一方、撮像された矢状断像、斜位冠状断像は軸位像に合成されるため、Co-registration の精度が問題となる。また、2D T2WI FSE の短所の一つは撮像時間が長いことであり、MRI 撮像中

の臓器移動などが問題となる。

3D MRI は 1 スライスごとにデータを収集する 2D 撮像に対し、ボリュームデータを細かく分割して信号を収集する。1mm 程度のスライス厚の画像を取得することが可能であり、2D T2WI FSE を 3 方向撮像するより撮像時間が短く、任意の断面を表示することができる。ボクセルサイズが小さいため、別シリーズとして撮像した矢状断像、斜位冠状断像を合成することなく、高解像に表示された矢状断、斜位冠状断再構成画像を輪郭描出に用いることが可能である。また、アプリーケーター再構成を行いやすいと考えられる。一方、磁場による影響を受け易い、2D T2WI FSE とはコントラストが異なるため、病変の描出が劣るとされていることが問題点である。

本研究では、まず当施設内で子宮頸癌患者に対してアプリーケーターを挿入した状態 3D-MRI を施行し、MRI based IGBT に最適な 3D MRI 撮像法についての検討を行った。

(倫理面への配慮)

すべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号)に従って本研究を実施することとしている。本格的な臨床試験開始にあたっては当施設における倫理委員会による審査で承認を受ける予定である。

C. 研究結果

2014年中に5例の子宮頸癌患者に対してアプリケーション挿入下での3D-MRI based IGBTを施行し得た。治療計画装置上での画質が検討され、2Dと比較して標的輪郭決定に適した概ね良質な画像が得られた。

D. 考察

多くの施設では腔内照射の度にMRIを撮像することは困難であるため、MRI based IGBTよりCT based IGBTの方が広まっている。しかし、GEC-ESTROはMRI based IGBTを推奨している。MRIの方が軟部組織のコントラスト分解能が優れ、正常臓器及びび子宮頸部の病変範囲がより正確に描出されるためである。CTのみでのターゲット入力、MRIに比べて正確さに欠け、線量評価や治療計画の最適化を不確かにする。正確な輪郭の描出は適切な治療のためのMRI撮像条件の確立は精度の高い小線源治療の前提条件である。

E. 結論

アプリケーション挿入下での3D-MRI based

IGBTを施行し、治療計画装置上での画質が検討された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe Nemoto M, Isobe K, Togasaki G, Kanazawa A, Kurokawa M, Saito M, Harada R, Kobayashi H, Ito H, Uno T. Delayed renal dysfunction after total body irradiation in pediatric malignancies. *J Radiat Res.* 2014;55:996-1001.
2. Tomita N, Kodaira T, Teshima T, Ogawa K, Kumazaki Y, Yamauchi C, Toita T, Uno T, Sumi M, Onishi H, Kenjo M, Nakamura K. Japanese structure survey of high-precision radiotherapy in 2012 based on institutional questionnaire about the patterns of care. *Jpn J Clin Oncol.* 2014; 44:579-86.
3. Akutsu Y, Kono T, Uesato M, Hoshino I, Murakami K, Aoyagi T, Ota T, Toyozumi T, Suito H, Kobayashi H, Harada R, Uno T, Matsubara H. Is the Outcome of a Salvage Surgery for T4 Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma Really Poor? 2014;38:2891-7.
4. Tachimori Y, Ozawa S, Fujishiro M, Matsubara H, Numasaki H, Oyama T, Shinoda M, Toh Y, Udagawa H, Uno T. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2006. *Esophagus* 2014; 11:21-47.

2. 学会発表

黒川茉莉絵、小林裕樹、東ヶ崎巖太郎、金

澤亜希、原田倫太郎、根本未歩、宇野 隆、
切除可能非小細胞肺癌に対する術前化学
放射線治療の検討 . 日本放射線腫瘍学会第
27 回学術大会

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む
)

1. 特許取得

現在のところありません。

2. 実用新案登録

現在のところありません。

3. その他

特記することありません。

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）

小線源治療の標準の確立および小線源治療の臨床試験の施行

担当責任者 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

婦人科腫瘍骨盤内再発に対し組織内照射を施行した結果，安全性は保たれており局所制御率も良好であった．

A．研究目的

婦人科腫瘍骨盤内再発に対し組織内照射を施行した48例の治療成績を解析する．

B．研究方法

2008年8月-2013年3月に治療した48例．年齢中央値61.5歳（41-88歳），原発巣は頸癌/体癌/その他 36/9/3，組織型は，体癌は全て腺癌、頸癌は扁平上皮癌/腺癌/その他 29/5/2であった．35例に照射歴があり，初回照射は根治照射/術後照射 23/12であった．再発部位は子宮頸部/膣断端/膣壁/外陰/傍子宮組織 = 34 / 9 / 4 / 1であった．46例でIr192高線量率組織内照射を行い，組織内照射単独例で30-42 Gy/5-7回、外照射併用例では12-30Gy/2-5回（外照射は30-50Gy）だった．2例でCsを用いた低線量率組織内照射を行った．（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

観察期間中央値21.1ヶ月（2～57ヶ月）であ

り，局所制御は77%（37/48例）に得られた（照射歴あり/なし100%/67%）．1年全生存率，無病生存率，局所制御率（照射歴あり/なし）は87%（86%/92%），42%（40%/46%），76%（67%/100%）だった．Gr3以上の直腸出血を2例に認めた（照射歴あり/なし 1/1）．また，照射歴を有する症例では，再照射後の膀胱腔瘻9例（有害事象/腫瘍関連/判別不能 5/3/1），直腸腔瘻を9例（有害事象/腫瘍関連/判別不能 6/2/1）に認めた．

D．考察

照射歴を有する再発腫瘍に対しても，組織内照射は選択肢の一つと考えられた．

E．結論

婦人科腫瘍骨盤内再発に対する小線源治療により良好な局所制御を得た．

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

Murofushi K, Kitamura N, Yagi Y,
Kozuka T, Takeshima N, Sakurai H,
Oguchi M: Early Outcomes and Dose-
Volume Parameters for CT-Based
Treatment Planning in Brachytherapy fo
rCervical Cancer With Severe Vaginal
Invasion or Vaginal Cancer. Int J Radiat
Oncol Biol Phys 2014, 90(1S):S481

2. 学会発表

加沼玲子, 沼尻晴子, 室伏景子, 大川綾子,
水本斉志, 大西かよ子, 福光延吉, 粟飯原輝

人,石川仁, 奥村敏之 櫻井英幸 : 婦人科腫瘍
骨盤内再発に対する組織内照射の治療成績.
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

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）

小線源治療の標準の確立および小線源治療の臨床試験の施行

担当責任者 平田 秀紀 九州大学医学部保健学科 教授

研究要旨

九州地区における子宮頸がん組織内照射 + 腔内照射の臨床試験は十分施行可能である。しかし、乳がん乳房部分切除後の SAVI を用いた小線源治療に関しては地域的な事情から症例集積が困難と思われた。

A．研究目的

子宮頸癌の腔内照射と組織内照射のハイブリッド照射と乳がんの SAVI を用いた術後局所照射についての臨床的有用性を検討する

B．研究方法

九州地区を中心に臨床症例の登録の可能性について調査した。九州大学、九州医療センター、九州がんセンター、および北九州医療センターにおける子宮頸がん及び乳がんの放射線治療の実態および提案手法の治療法の可能性の可否について調査した。

C．研究結果

子宮頸がんは九州大学病院では現在でも提案手法と同様ある程度の症例集積があった。一方、乳がんの場合は、乳腺外科に交渉し納得してもらうのに難があること、SAVIの器具を購入することで患者負担や病院負担がふえることで躊躇するという意見、また既に行われている

乳がんの組織内照射の臨床研究が途中であり新たな研究に症例を回しにくい事などが意見として出された

D．考察

子宮頸がんのIGBTによるハイブリッド照射はプロトコールが決まれば症例集積は全国規模でも可能であると考え。乳がんのSAVIによる症例は乳腺外科や他のプロトコルとの調整が必要と考える。

E．結論

子宮頸がん、乳がんともに提案手法のプロトコル作成し実施する事が可能である。

F．健康危険情報

子宮頸がん、乳がんともにプロトコル作成後はIRBにて審査を行う。

G．研究発表

1. 論文発表

Acute urinary morbidity after a

permanent 125-I implantation for
localized prostate cancer
Journal of Radiation Reserch55:1178-
1183, 2014

2. 学会発表

放射線からみた画像と治療の考え方
第27回放射線専門医会ミッドウインター
セミナー

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 なし

3. その他

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）

小線源治療の標準の確立および小線源治療の臨床試験の施行

担当責任者 吉岡靖生 大阪大学大学院医学系研究科放射線治療学 准教授

研究要旨

がん医療において、腔内照射や組織内照射で代表される高線量率小線源治療(HDRBT)は、腫瘍に限局して大線量を投与できるため全治療期間の短縮が可能な高精度放射線治療であるが、術者の手技の重要性が強調され客観性が乏しいことが指摘されていた。しかし画像誘導 HDRBT の導入により各術者の技術を線量分布から客観的に評価することが可能となった。HDRBT の施設間、術者間での客観化、標準化を目的に、画像誘導 HDRBT を積極的に施行している当施設の方法や成績を検討し、手技、治療計画方法等の標準化を図る。

A．研究目的

高線量率小線源治療(HDRBT)を用いた高精度放射線治療の方法、治療成績を検討し、特に画像誘導腔内照射/組織内照射の手技、治療計画等の標準化を図る。

B．研究方法

多施設共同前向き研究として子宮頸癌および乳癌のHDRBTの第I/II相試験のプロトコール作成に参画する。

単施設研究として当施設ではHDRBTを積極的に行っており、治療成績や有害事象の因子を解析している。小線源治療はそれ自体も短期間で放射線治療を行うための有用なツールであるが、それと同時に線量分割モデルのデータを外照射へ還元することも可能である。

（倫理面への配慮）

多施設共同前向き研究は研究代表施設IRBおよび疫学研究に関する倫理指針にもとづいたプロトコールを作成する。プロトコール完成後も参加各施設のIRBの審査も経てから研究を開始する。

当施設のみで行っている研究は通常の保険診療中での医師主導自主臨床研究であるが、疫学研究に関する倫理指針は遵守し、当施設のIRBにて承認を受けて研究を施行している。ヒトゲノム・遺伝子解析、遺伝子治療、ヒト幹細胞に関わる研究および動物実験等は全く施行していない。

C．研究結果

多施設共同前向き研究である子宮頸癌および乳癌のHDRBTの第I/II相試験のプロトコール作成は順調に進行している。

単施設研究としては種々の癌腫に対する高線量率小線源治療の臨床結果解析を行った。論文発表G - 1 - (1,4,6)ではHDRBTの有害事象につき解析し、外照射と比較して極めて高線量を投与しているにもかかわらず有害事象が許容範囲内であることを示した。論文発表G - 1 - (2)では直腸癌術後再発の救済療法としての高線量率組織内照射の有用性を示した。論文発表G - 1 - (3)では研究分担者が提唱したリスク分類が前立腺癌高線量率組織内照射で機能することを示した。論文発表G - 1 - (5)では胆道癌における高線量率腔内照射の利点と限界を示した。論文発表G - 1 - (7,9)では画像誘導高線量率組織内照射を前立腺癌および子宮頸癌へ適用した結果を報告した。極めて良好な結果であった。論文発表G - 1 - (8)は前立腺癌高線量率組織内照射の方法を定位照射にて再現可能か検討したシミュレーション研究であり、高線量率組織内照射によって得られる極めて良好な治療成績を定位照射によって代替し得る可能性を端的に示した。学会発表では自施設および我が国のHDRBTのこれまでの歩みや問題点、今後の方向性などを国内外に発信した。

D . 考察

HDRBT が本来持っている線量集中性に、画像誘導により得られた周囲臓器への線量制限等の情報が付加されたことにより、次々と新しい知見が得られており、それらを治療計画に反映することで有害事象の低減と治療成績の維持の両方の達成が可能となってきた。さらに知

見を加えると同時に、今後のデータの成熟を見守る必要がある。研究の遂行に関して特に障害は見られておらず、順調に経過していると考えられる。

E . 結論

HDRBT による局所効果や放射線治療期間の短縮効果は極めて高く、画像誘導による技術的進歩の寄与も大きい。今後の研究継続および有効性と安全性に関するデータの成熟・解析を待つ必要がある。

G . 研究発表

1. 論文発表

- (1) Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, Tanaka E, Yoshioka Y. Comparison of Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 and Radiation Therapy Oncology Group toxicity scoresystem after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for prostatecancer. *Anticancer Res* 2014;34:2015-8
- (2) Morimoto M, Isohashi F, Yoshioka Y, Suzuki O, Seo Y, Ogata T, Akino Y, Koizumi M, Ogawa K. Salvage high-dose-rate interstitial brachytherapy for locally recurrent rectal cancer: long-term follow-up results. *Int J Clin Oncol* 2014;19:312-8
- (3) Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S,

- Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, Tanaka E, Yoshioka Y. Role of novel risk classification method, Prostate Cancer Risk Index (PRIx) for clinically localized prostate cancer after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy. *Anticancer Res* 2014;34:3077-81
- (4) Morimoto M, Yoshioka Y, Konishi K, Isohashi F, Takahashi Y, Ogata T, Koizumi M, Teshima T, Bijl HP, van der Schaaf A, Langendijk JA, Ogawa K. Comparison of acute and subacute genitourinary and gastrointestinal adverse events of radiotherapy for prostate cancer using intensity-modulated radiation therapy, three-dimensional conformal radiation therapy, permanent implant brachytherapy and high-dose-rate brachytherapy. *Tumori* 2014;100:265-71
- (5) Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H, Onishi H, Kanesaka N, Tamamoto T, Kosugi T, Hatano K, Kobayashi M, Ito Y, Takayama M, Takemoto M, Karasawa K, Nagakura H, Imai M, Kosaka Y, Yamazaki H, Isohashi F, Nemoto K, Nishimura Y, and the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). Impact of intraluminal brachytherapy on survival outcome for radiation therapy for unresectable biliary tract cancer: A propensity-score matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:822-9
- (6) Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, Tanaka E, Narumi Y, Yoshioka Y. Longitudinal analysis of late vaginal mucosal reactions after high-dose-rate brachytherapy in patients with gynecological cancer. *Anticancer Res* 2014;34:4433-8
- (7) 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* 2014;195:1015-20
- (8) Fukuda S, Seo Y, Shiomi H, Yamada Y, Ogata T, Morimoto M, Konishi K, Yoshioka Y, Ogawa K. Dosimetry analyses comparing high-dose-rate brachytherapy, administered as monotherapy for localized prostate cancer, with stereotactic body radiation therapy simulated using CyberKnife. *J Radiat Res* 2014;55:1114-21
- (9) 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 2015;14:1-8

2. 学会発表

- (1) 吉岡靖生: シンポジウム: High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. Symposium 8: Treatment strategy of localized prostatic cancer. 第73回日本医学放射線学会総会. 横浜2014/4月
- (2) Yoshioka Y, Suzuki O, Nakai Y, Uemura M, Nonomura N, Ogawa K. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer: Seven-year results. ESTRO 33 (European Society for Radiotherapy and Oncology, 33rd annual meeting), Vienna, Austria, April 6, 2014 (Highlights of proffered papers)
- (3) Yoshioka Y. The Portfolio of Technical Innovations. (Session Title:) What Makes Brachytherapy So Exciting? BrachyNext Working Together to Shape the Future of Brachytherapy (A free international CME symposium, organizing committee, invited speaker), Miami, USA, May 30, 2014
- (4) Yoshioka Y. Would SBRT Hypofractionated Approach Be as Good? Then Why Bother

With Brachytherapy? (Session Title:) Challenges in Advancing Your Prostate Practice. BrachyNext Working Together to Shape the Future of Brachytherapy (A free international CME symposium, organizing committee, invited speaker), Miami, USA, May 31, 2014

- (5) Yoshioka Y. Re-irradiation Using HDR Interstitial Brachytherapy for Locally Recurrent Cervical Cancer. (Session Title:) The Compelling Case for Brachytherapy in the Palliative Setting. BrachyNext Working Together to Shape the Future of Brachytherapy (A free international CME symposium, organizing committee, invited speaker), Miami, USA, May 31, 2014

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

現在のところありません。

2. 実用新案登録

現在のところありません。

3. その他

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）

小線源治療の標準の確立および小線源治療の臨床試験の施行

担当責任者 吉田謙 大阪医科大学放射線医学講座 講師

研究要旨

画像誘導HDR-ISBTの新しいアプリケータ留置術を開発し、治療中のQOLの改善を行った。治療計画最適化方法の標準化に向けて、欧州の最適化基準に従ったデータ解析を行い、良好な初期治療成績を得たので論文化した。

A．研究目的

トレーサビリティの確保された線源と画像誘導を利用した高線量率小線源治療の標準化と高度化の研究

B．研究方法

- 1) 各施設における線量計を標準線源を用いて校正。
- 2) 画像誘導HDRBTのアプリケータ留置術、治療計画最適化方法の標準化。
- 3) 子宮頸がんに対するComHDRBTの多施設第2相試験の開始

（倫理面への配慮）

臨床試験については、倫理委員会での承認を受けたプロトコルに基づいて説明し、承諾を得る。

C．研究結果

画像誘導HDR-ISBTの新しいアプリケータ留置術を開発し、治療中のQOLの改善を行っ

た。治療計画最適化方法の標準化に向けて、欧州の最適化基準に従ったデータ解析を行い、良好な初期治療成績を得たので論文化した。

D．考察

画像誘導を利用した高線量率小線源治療は有効である。

E．結論

今後、本邦で導入しやすい簡易で再現性の高い留置法・最適化法を開発していくことが必要である。

F．健康危険情報

とくになし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, Tanaka E, Narumi Y,

- 2) Yoshioka Y. Longitudinal analysis of late vaginal mucosal reactions after high-dose-rate brachytherapy in patients with gynecological cancer. *Anticancer Res* 2014;34:4433-8.
 - 3) Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, Tanaka E, Yoshioka Y. Role of novel risk classification method, Prostate Cancer Risk Index (PRIx) for clinically localized prostate cancer after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy. *Anticancer Res* 2014;34:3077-81.
 - 4) 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* 2014;190:1015-20.
 - 5) Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, Tanaka E, Yoshioka Y. Comparison of common terminology criteria for adverse events v3.0 and radiation therapy oncology group toxicity score system after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Anticancer Res* 2014;34:2015-8.
 - 6) Yoshida K, Takenaka T, Akiyama H, Yamazaki H, Yoshida M, Masui K, Kotsuma T, Baek S, Uesugi Y, Shimbo T, Yoshikawa N, Arika T, Koretsune Y, Yoshioka Y, Narumi Y, Tanaka E. Three-dimensional image-based high-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer. *J Radiat Res* 2014;55:154-61.
 - 7) 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* 14 (2015) 1-8
2. 学会発表
- 1) 吉田謙. IGBT時代の組織内照射と腔内照射の適応。(第16回日本放射線腫瘍学会小線源治療部会、千葉、平成26年5月)
 - 2) 吉田謙. APBI 多施設共同臨床試験報告。(第27回マイクロセレクトロン研究会、東京、平成26年12月)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
- 特許取得
なし
実用新案登録
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

小線源治療の標準の確立および小線源治療の臨床試験の施行

担当責任者 吉村 亮一 東京医科歯科大学腫瘍放射線治療学分野 教授

研究要旨

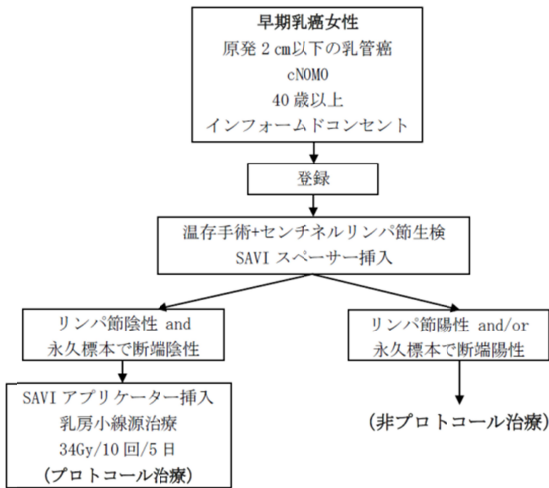
乳癌日本人女性を対象に乳房温存術後の strut adjusted volume implant (SAVI)アプリーターを用いた高線量率小線源治療の線量評価を行った。治療標的に対する再現性は保たれるが、それに比較し皮膚や胸壁に対する再現性は低く、治療計画時の線量設定に注意が必要である。

A. 研究目的

2013年に本邦で薬事承認された strut adjusted volume implant (SAVI)アプリーターを用いた高線量率小線源治療は欧米では安全性と有効性が示されているが、日本人女性に対する評価は確立していない。今回、実際に SAVI を施行した症例のデータを用いて線量再現性を評価した。

B. 研究方法

下図のプロトコールで SAVI アプリーターを用いた高線量率小線源治療を施行した日本人女性 4 症例を評価の対象とした。

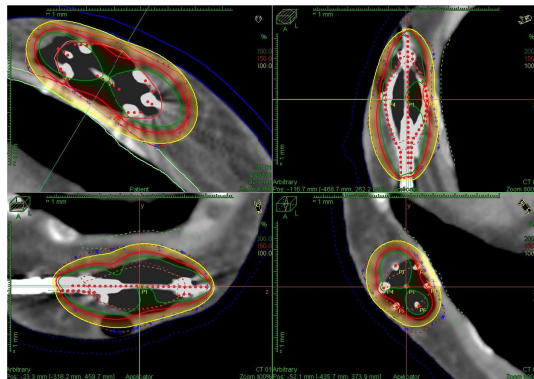


4 症例の治療期間中（5 日間）1 日 1 回撮影した CT データを利用し、一連の治療前に計画した SAVI カテーテルにおける線源配置と線源停留時間で照射を行った際の日々の Planning target volume (PTV)、皮膚、胸壁の線量評価を行った。それぞれの線量体積ヒストグラム (DVH) を算出し、5 日間の線量の標準偏差を求め毎日の治療

における線量のずれを評価した。

（倫理面への配慮）倫理審査委員会の承認を得て治療は行われた。今回の研究は患者を同定できない状況で数値のみを扱った。

C. 研究結果



（SAVI による高線量率小線源治療の線量分布図）

	Pt1	Pt2	Pt3	Pt4
DVH				
PTV 90% (%)	94 ± 3.1	94 ± 2.2	100 ± 0.04	98 ± 0.5
PTV 150% (cc)	17 ± 1.7	20 ± 1.2	28 ± 0.2	21 ± 0.3
PTV 200% (cc)	10 ± 1.3	11 ± 0.7	16 ± 0.3	11 ± 0.3
Skin D1cc (%)	91 ± 1.7	82 ± 5.4	86 ± 9.0	77 ± 2.4
Chest wall D1cc (%)	113 ± 3.5	99 ± 6.1	92 ± 14.6	101 ± 3.3

（5 日間の DVH の平均 ± 標準偏差）

PTV に関しては処方線量の 90%以上照射される体積の割合(PTV90%)、150%以上照射される体積(PTV150%)、200%以上の体積(PTV200%)のいずれも標準偏差は小さいのに対し、皮膚の 1 ccにおける最大線量 (D1cc)の標準偏差は 1.7-5.4、胸壁の 1 ccにおける最大線量 (D1cc)の標準偏差は 3.3-14.6 と大きかった。

D. 考察

SAVI を用いた高線量率小線源治療は治療標的に対する線量再現性に優れている一方で、副作用の原因となりうる危険臓器の線量再現性はやや劣る結果となった。これは乳房の薄い日本人女性において SAVI アプリケーターの日々のわずかな回転やずれが皮膚や胸壁への被曝線量に影響することが考えられる。

E. 結論

SAVI アプリケーターを用いた乳癌温存術後の高線量率小線源治療は、日本人女性において治療標的に対しての再現性は高いが、皮膚および胸壁については、日々の治療によって照射される線量に差が生じる可能性があり、治療計画時の線量制約を厳しくし、治療の安全性を保つ必要がある。

本研究成果を参考に、乳房温存術時に SAVI スペースを用いることなく、SAVI アプリケーターを後日局所麻酔下で挿入することで、乳房温存術後日数が経過しても高線量率小線源治療を施行できるプロトコルを作成し(下図)本院の倫理審査委員会に申請を行い本年 1 月に承認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

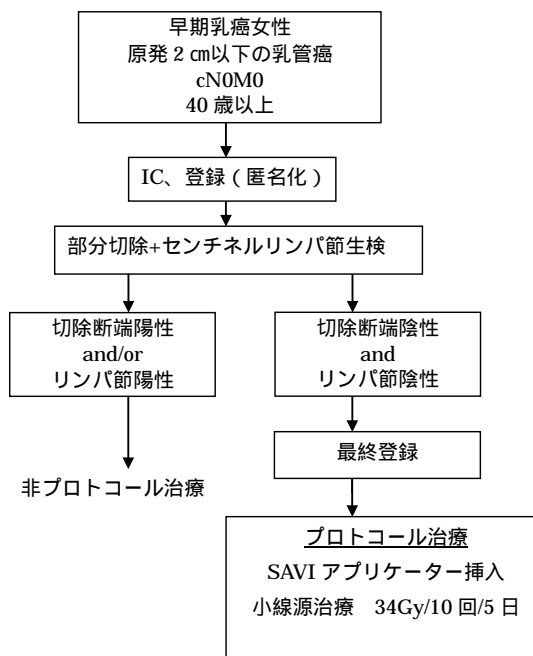
新城 秀典、吉村 亮一、他 . SAVI による乳癌小線源治療 . 日本放射線腫瘍学会小線源治療部会, 一般演題, 千葉, 2014.

吉村 亮一 . 乳房温存療法の新たな展開 - SAVI を用いた術後放射線療法 . 第 22 回日本乳癌学会学術大会, イブニングセミナー, 大阪, 2014.

吉村 亮一、他 . Au-198 グレインを用いた口腔・中咽頭癌の小線源治療成績 . 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 一般演題, 横浜, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）
委託業務成果報告書

小線源治療の標準の確立および小線源治療の臨床試験の施行
担当責任者 萬 篤憲
独立行政法人国立病院機構東京医療センター放射線科医長

研究要旨

I¹²⁵シード線源による前立腺永久挿入密封小線源治療は限局型前立腺癌に対する治療選択肢の柱である。画像誘導を用いて組織に小線源を挿入する治療法が我が国に導入されて11年が過ぎた。この研究では当院の長期成績を検討し、わが国で標準化されてきた手法および高度化につながる技術等について研究を進める基礎とする。今年度は長期成績を報告し、手技や技術の影響を検討する。1311名について3・10年、中央値5年半の経過観察を行った。全体の全生存率は93%、前立腺癌による死亡率は0.8%であった。7年のPSA非再発率は全体で94%であり、良好なものであった。術前計画から術中計画法をリアルタイムに発展させた技術的效果が見られた。海外からの技術の導入は順調に進み、優れた技術が普及し、講習会などを通じて国内において標準化されることが期待できる。

A．研究目的

I¹²⁵シード線源による前立腺永久挿入密封小線源治療(以下、シード治療)は限局型前立腺癌に対する治療選択肢の柱である。トレーサビリティを確保すべき線源と画像誘導を利用して行われる小線源治療の一つである。この治療が我が国に導入されて10年を過ぎた。この研究では10年にわたる当院の長期成績を検討し、標準化されてきた手法と今後の高度化につながる技術等について研究を進める基礎とする。今年度は治療方法を整理し、その長期成績を報告する。今後は有害事象を調査し、その軽減のための手法を検討する。国内における標準化については前向き多施設コホート臨床試験が現在進行中であり、その中間解析結果を整理する予定である。また、永久挿入線源から第三者への被ばく等について放射線の安全管理の観点から研究を行い、他の研究班と共同研究を進め、ガイドラ

インの見直しを図る。

B．研究方法

2003 から 2009 年までに 1313 名の限局型前立腺癌患者にシード治療を施行した。NCCN リスクでは低リスク 35%、中間リスク 54%、高リスク 11%であった。52%はシード単独、48%は外照射併用を行った。シード単独の処方線量は 145Gy、外照射併用では 100Gy、外照射 45Gy/25 回とした。当初の 233 名には術現計画法を用い、その後はリアルタイム術中計画法に移行した。患者の 40%に術前内分泌療法を中央値 7 か月間投与した。PSA 再発は PSA 最低値よりも 2ng/mL 以上増加した場合と定義し、観察中に 0.5ng/mL より低下した場合には除外した。外照射と小線源の線量を比較するために / 比を 2Gy として生物学的効果線量 (Biological effective dose) を計算し、線量として用いた。

患者全員に対し治療前に当治療法に関する不利益、危険性、他の治療の選択肢を十分に説明し、患者の同意を書面にて記録した。定期的に米国の専門医と共同で治療を実地で行い、また、多施設の専門医とともに実技の見学や技術講習会を定期的に行い、技術の更新を確認し、倫理面の問題がないと判断した。

C．研究結果

1311 名について 3-10 年、中央値 5 年半の経過観察を行った。全体の全生存率は 93%、前立腺癌による死亡率は 0.8%であった。7 年の PSA 非再発率は全体で 94%、再発までの期間の中央値は 4 年であった。7 年の PSA 非再発率は低リスク患者で 98%、中間リスク患者で 93%、高リスク患者で 81%であり、有意な差を認めた。多変量解析により、Gleason スコア、初回 PSA 値、生検陽性率、線量、術前内分泌療法が有意な予後因子であった。術前計画法と術中計画法による差は明らかでなかったが、リアルタイム術中計画法に移行し、線量増加が徐々に可能となり、結果として線量増加による PSA 再発の低下が明らかとなった。

D．考察

我が国で最初にシード治療を開始し、これまでもっとも多くの経験を積んできた一施設の

治療成績について手技や治療方法を絡めて検討を行った。治療成績は先行する欧米の優秀施設の報告とほぼ同等であり、海外から導入した技術の習得と熟練によりわが国でも良好な長期成績が得られることが判明した。特に計画法を術前から術中に移行し、適切な線源配置をリアルタイムに行うことが可能となり、線量の増加が得られたことがより良い結果を生むことが示された。これらの技術は講習会などで国内に広く普及するように努めており、わが国全体の治療レベルアップにつながることを期待される。

E．結論

限局型前立腺癌のシード治療による長期成績は我が国においても優れており、海外の成績が再現された。海外からの手技の導入が順調に進み、優れた技術が普及し、講習会などを通じて標準化されることが期待される。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. Yorozu A, Kuroiwa N, Takahashi A, Toya K, Saito S, Nishiyama T, Yagi Y, Tanaka T, Shiraishi Y, Ohashi T. Permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy as practiced in Japan: outcomes of 1300 patients. Brachytherapy 2014 in press

2. Yoshida K, Ohashi T, Yorozu A, Toya, Nishiyama T, Saito S, Hanada T, Shiraishi Y, Shigematsu N. Comparison of preplanning and intraoperative planning for I-125 prostate brachytherapy. Japanese Journal of Clinical Oncology 43:383-389, 2013
3. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Momma T, Toya K, Nishiyama T, Yamashita S, Shiraishi Y, Shigematsu N. Outcomes following iodine-125 prostate brachytherapy with or without neoadjuvant androgen deprivation. Radiother Oncol 109:241-245, 2013
4. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Momma T, Nishiyama T, Yamashita S, Shiraishi Y, Shigematsu N. Combined brachytherapy and external beam radiotherapy without adjuvant androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer. Radiation Oncology 9:13,2014

2. 学会発表

1. Yorozu A, Saito S, Toya K, Kuroiwa N, Tanaka T, Takahashi A, Shinya Y, Nishiyama T, Yagi Y. Mapping prostate biopsy results following continuous PSA rises in patients treated with iodine-prostate brachytherapy. ABS annual meeting 2014/4/4, SanDiego, USA
2. Yagi Y, Yorozu A, Saito S, Toya K,

Nishiyama. 10-year outcomes of prostate brachytherapy in Japan. ABS annual meeting 2014/4/4, SanDiego, USA

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

現在のところありません。

2. 実用新案登録

現在のところありません。

3. その他

