

Title	前立腺癌の放射線治療におけるハイドロゲル・スパーサー：分布様式と日本での有効性
Sub Title	Hydrogel spacer in radiotherapy for prostate cancer : anatomical distribution and efficacy in Japan
Author	外山, 弘文(Toyama, Hirofumi)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	前立腺癌の放射線治療で前立腺と直腸の間に注入するスパーサーの効果を調べた。スパーサー群では対照群より前立腺中央・頭尾側の3断面で前立腺-直腸間距離が有意に長く、直腸線量は有意に低下したが、尿道線量は有意差がなかった。前立腺-直腸間距離は特に尾側で直腸線量と負の強い相関を示したが、前立腺体積、BMIとの相関は弱かった。前立腺-直腸間距離、直腸・尿道線量に関して、スパーサー群の前半と後半、術者4名の間、同一術者の最初から10例ごとの症例群間で比べたところ有意差はほぼなかった。以上より、スパーサーは術者の違いや経験によらず直腸線量軽減に有効な薬剤であり、尿道線量にも悪影響を与えないことが示唆された。 We examined the effect of spacer injected between the prostate and rectum in radiotherapy for prostate cancer. Compared with the control group, the prostate-rectum distance was significantly longer in the midplane, cranial plane and caudal plane of the prostate, and the rectal dose was significantly reduced without changing urethral dose in the spacer group. The prostate-rectum distance showed a strong negative correlation with rectal dose, especially on the caudal side, whereas the correlation with prostate volume and BMI was weak. There was almost no significant difference in the prostate-rectum distance and rectal/urethral dose between the first and second half of the spacer group, between the four doctors, and between 10 case groups of the same doctor. These results suggest that spacer is effective for reducing rectal dose regardless of the doctor's differences and experiences without adversely affecting urethral dose.
Notes	研究種目：若手研究 研究期間：2020～2023 課題番号：20K16833 研究分野：放射線治療
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20K16833seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16833

研究課題名（和文）前立腺癌の放射線治療におけるハイドロゲル・スペーサー：分布様式と日本での有効性

研究課題名（英文）Hydrogel Spacer in Radiotherapy for Prostate Cancer: Anatomical Distribution and Efficacy in Japan

研究代表者

外山 弘文 (TOYAMA, Hirofumi)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：90588675

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000 円

研究成果の概要（和文）：前立腺癌の放射線治療で前立腺と直腸の間に注入するスペーサーの効果を調べた。スペーサー群では対照群より前立腺中央・頭尾側の3断面で前立腺一直腸間距離が有意に長く、直腸線量は有意に低下したが、尿道線量は有意差がなかった。前立腺一直腸間距離は特に尾側で直腸線量と負の強い相関を示したが、前立腺体積、BMIとの相関は弱かった。前立腺一直腸間距離、直腸・尿道線量に関して、スペーサー群の前半と後半、術者4名の間、同一術者の最初から10例ごとの症例群間で比べたところ有意差はほぼなかった。以上より、スペーサーは術者の違いや経験によらず直腸線量軽減に有効な薬剤であり、尿道線量にも悪影響を与えないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、今後スペーサーは初心者でも直腸線量の軽減が期待でき、術者間の差異が生じにくいことが明らかとなった。このように複数の術者や症例群で徹底的に比較した報告は知る限りでは他になく、今後スペーサーが本邦において益々普及していくにあたって重要な情報となると考える。また、スペーサー留置が有効な部位については学会などの報告でも若干ばらつきがあるが、本研究において中央横断面から特に尾側へ留置することが直腸線量の軽減に有効であることが示唆された。この点に留意してスペーサーを注入することで安定した直腸線量の軽減が期待できると考える。

研究成果の概要（英文）：We examined the effect of spacer injected between the prostate and rectum in radiotherapy for prostate cancer. Compared with the control group, the prostate-rectum distance was significantly longer in the midplane, cranial plane and caudal plane of the prostate, and the rectal dose was significantly reduced without changing urethral dose in the spacer group. The prostate-rectum distance showed a strong negative correlation with rectal dose, especially on the caudal side, whereas the correlation with prostate volume and BMI was weak. There was almost no significant difference in the prostate-rectum distance and rectal/urethral dose between the first and second half of the spacer group, between the four doctors, and between 10 case groups of the same doctor. These results suggest that spacer is effective for reducing rectal dose regardless of the doctor's differences and experiences without adversely affecting urethral dose.

研究分野：放射線治療

キーワード：前立腺癌 小線源治療 スペーサー 前立腺一直腸間距離 直腸線量

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の放射線治療において、前立腺と直腸の間にハイドロゲル・スパーサー（以下、スパーサー）を注入して前立腺と直腸の距離を広げて直腸線量を減らす治療法が近年欧米で開発され、日本でも普及し始めた頃であった。前立腺と直腸の間にきれいに留置されて互いの距離が保たれるのが理想であるが、実際には個人間のばらつきも散見され、実際にどれくらいの割合でスパーサーが十分に配置されたか、どの部位に留置すると有効性が高まるかなどの詳細は明らかでなかった。また、欧米人との体格差が障害とならないか、スパーサーによる前立腺の圧迫で尿道線量が高くならないか、スパーサー導入後の時期や術者間で分布や直腸・尿道線量に違いがあるかといった疑問があった。今後さらに前立腺癌治療時のスパーサー利用が普及していくと考えられる本邦での実臨床において、日本人における臨床的基礎データを集めて解析し、スパーサー留置の工夫や手技取得にかかる時間を検討することは有益な情報となると考えた。

2. 研究の目的

上述の懸念点を解消するため、本研究では前立腺―直腸間距離に着目した。当初、正常解剖での前立腺―直腸間距離およびスパーサーが実際に直腸周囲に与える影響について、日本での詳細な報告はなかった。また、Karsh LI らは強度変調放射線治療単独の際に中央の前立腺―直腸間距離が広がることを報告していたが、詳細な検討はされていなかった（Karsh LI et al. 2018）。そこで、前立腺の中央横断面だけでなくその頭尾方向1cmの断面の計3か所で前立腺―直腸間距離を測定することで前立腺と直腸およびスパーサーの立体的な配置を捉えられ、スパーサーを挿入するべき最適な位置の解明につながると考えた。前立腺癌の小線源治療におけるスパーサー導入前後の貴重な臨床データを用い、導入前の対照群と導入後のスパーサー群で上記を計測した。さらに、スパーサー群を前後半に分けることで時期によるデータの違いがあるかを検討した。

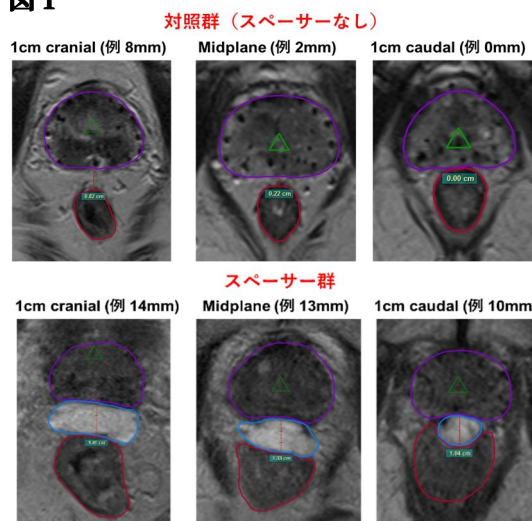
次に、各患者の直腸線量、尿道線量、前立腺体積・Body Mass Index（以下、BMI）を調べ、前立腺―直腸間距離との相関関係を明らかにし、スパーサーがうまく留置されたかによって直腸や尿道線量に影響が出るか、日本人体型にもスパーサーが有用であるかを独自の目線で解析した。さらに、スパーサーを挿入する術者によって効果に差があるのか、またスパーサー導入後にすぐに効果が得られるのかについて考察することとした。

3. 研究の方法

まず、2017年10月から2018年6月までに東京医療センターにて小線源治療を受けた患者103名の治療1か月後のMRI T2強調画像上で前立腺の中央横断面(midplane)で前立腺の正中から直腸へ引いた垂線の長さ、およびその頭側1cm(1cm cranial)、尾側1cm(1cm caudal)の3か所を測定した(図1)。2018年4月のスパーサー導入前48名の対照群を正常解剖として前立腺―直腸間距離を明らかにし、スパーサー群110名を前後半55名ずつに分けて各距離がどう変わるか詳細に調べた。

次に、各群において直腸・尿道線量、前立腺体積・BMIを求め、前立腺―直腸間距離3か所と

図1



の相関関係を調べた。なお、本研究の患者背景として小線源治療単独および小線源治療・外照射併用の症例が混ざっており、それぞれ小線源治療における処方線量が異なっていた(単独 160Gy、併用 110Gy)。そのため、各群の直腸・尿道線量を比較するうえで、処方線量で割った直腸・尿道線量の割合を求めて解析した。

さらに、術者間の差異を明らかにするため、スパーサーを注入した医師 4 名の間で前立腺一直腸間距離、直腸・尿道線量に差異があるかを解析した。最後に、同一術者での学習曲線があるかどうか検討するため、同一医師における最初の症例から 10 症例ごとのグループ間で前立腺一直腸間距離、直腸・尿道線量に違いが見られるか詳細に検討した。

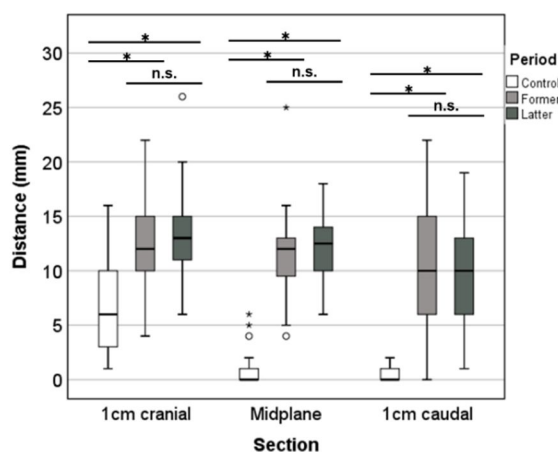
4. 研究成果

(1)前立腺一直腸間距離

対照群、スパーサー群前半、後半の順に、前立腺一直腸間距離の中央値は頭側で 6mm (四分位範囲 IQR, 3mm-10mm)、12mm (IQR, 10mm-15mm)、13mm (IQR, 11mm-15mm)、中央横断面で 0mm (IQR, 0mm-1mm)、12mm (IQR, 9.5mm-13mm) versus 12.5mm (IQR, 10mm-14mm)、尾側で 0mm (IQR, 0mm-1mm)、10mm (IQR, 6mm-15mm)、10mm (IQR, 6mm-13mm) となった(図 2)。すなわち、前立腺の中央および頭尾側に各 1cm の 3 か所の水平断面にお

いて前立腺一直腸間距離はいずれもスパーサー群前半、後半とも導入前の対照群より有意に長い一方($p < 0.001$ each)、スパーサー群前半と後半の間に有意差はなかった(頭側 $p = 0.613$, 中央横断面 $p = 0.817$, 尾側 $p = 1.000$)。

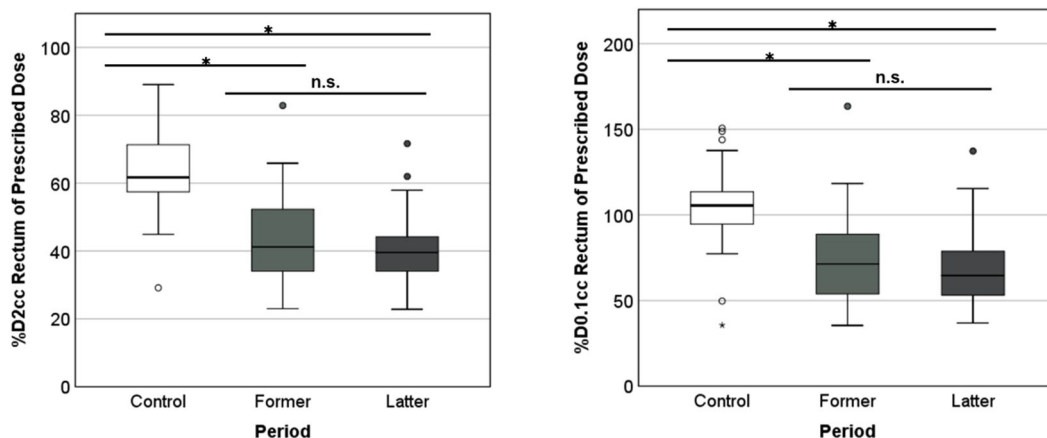
図 2



(2)スパーサー留置による直腸・尿道線量への影響

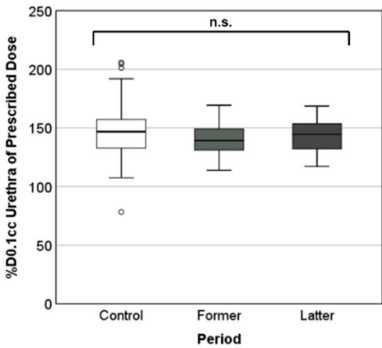
対照群、スパーサー群前半、後半の順に、%直腸D2cc/処方線量は 61.71% (IQR, 57.46%-71.32%)、41.19% (IQR, 34.05%-52.33%)、39.58% (IQR, 34.07%-44.18%)、%直腸D0.1cc/処方線量は 105.53% (IQR, 94.65%-113.46%)、71.33% (IQR, 53.86%-88.76%)、64.62% (IQR, 53.11%-78.77%) となった(図 3)。直腸線量はいずれもスパーサー群前半、後半とも導入前の対照群より有意に長い一方($p < 0.001$ each)、スパーサー群前半と後半の間に有意差はなかった(D2cc $p = 0.919$, D0.1cc $p = 0.985$)。

図 3



一方、同順に%尿道 D0.1cc/処方線量は 146.89% (IQR, 132.97%-157.23%)、139.27% (IQR, 131.11%-149.19%)、144.54% (IQR, 132.17%-153.69%)となり、対照群、スパーサー群前半、後半の間に有意差がなかった($p=0.288$)(図 4)。

図 4



(3)前立腺一直腸間距離 3 か所と直腸線量、前立腺体積・BMI との相関関係

スピアマンの順位相関係数 (Spearman 's rho) を用いて前立腺一直腸間距離との相関関係を調べた。

スパーサー群において前立腺一直腸間距離は中央横断面および尾側で直腸線量と負の強い相関を示し、特に尾側で相関が最も強かった。一方、対照群ではこの相関は見られなかった(図 5)。

また、前立腺一直腸間距離および前立腺体積、BMI との相関は弱かった。

図 5

		Spacer Group (n=107)			Control Group (n=48)		
		1cm cranial	Midplane	1cm caudal	1cm cranial	Midplane	1cm caudal
%D2cc Rectum of Prescribed Dose	Spearman's rho	-0.039	-0.299 *	-0.476 *	-0.097	-0.164	-0.176
	Sig. (2-tailed)	0.693	0.002	<0.01	0.512	0.266	0.232
%D0.1cc Rectum of Prescribed Dose	Spearman's rho	0.166	-0.208 *	-0.490 *	-0.062	-0.094	-0.117
	Sig. (2-tailed)	0.088	0.031	<0.01	0.674	0.525	0.429

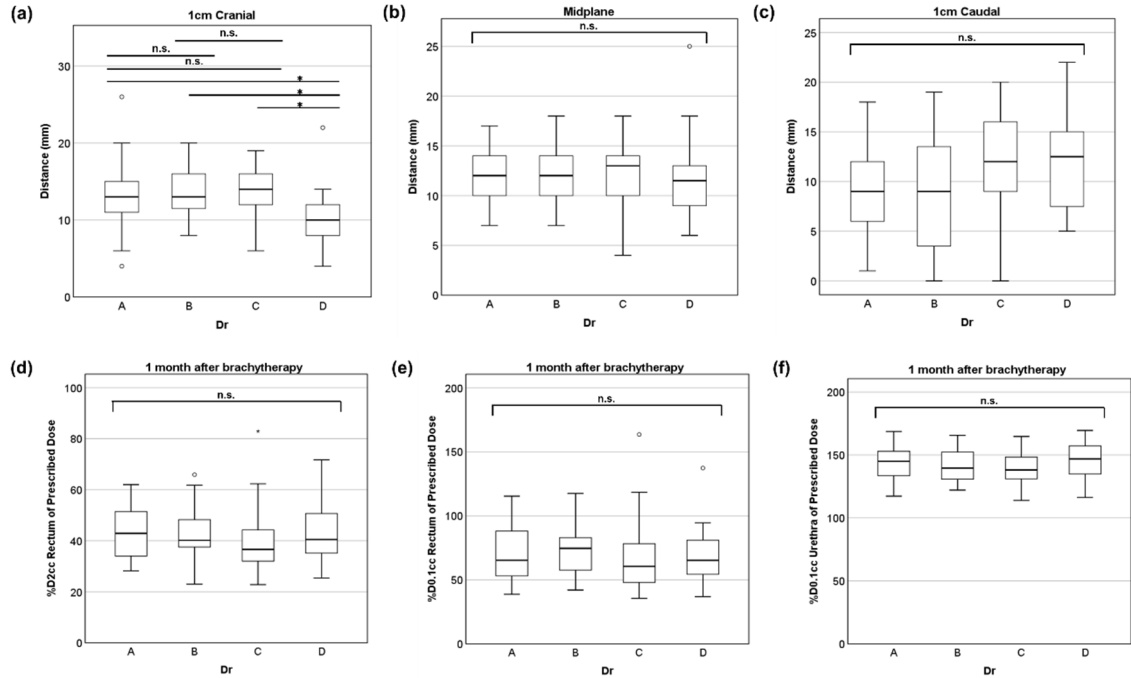
(4)スパーサー導入からの時期による影響

(1)(2)で述べたようにスパーサー群の前半と後半で前立腺一直腸間距離、直腸・尿道線量のいずれも有意差はなかった。これらの事実を踏まえてさらに下記を検討した。

(5)術者間の差異

4 人の術者 Dr.A から Dr.D の間で前立腺一直腸間距離、直腸・尿道線量を比較したところ、前立腺一直腸間距離が頭側のみで D において有意に短かったが、中央横断面、尾側において有意差はなく、直腸・尿道線量に関しても、術者 4 名の間で有意差はなかった(図 6)。

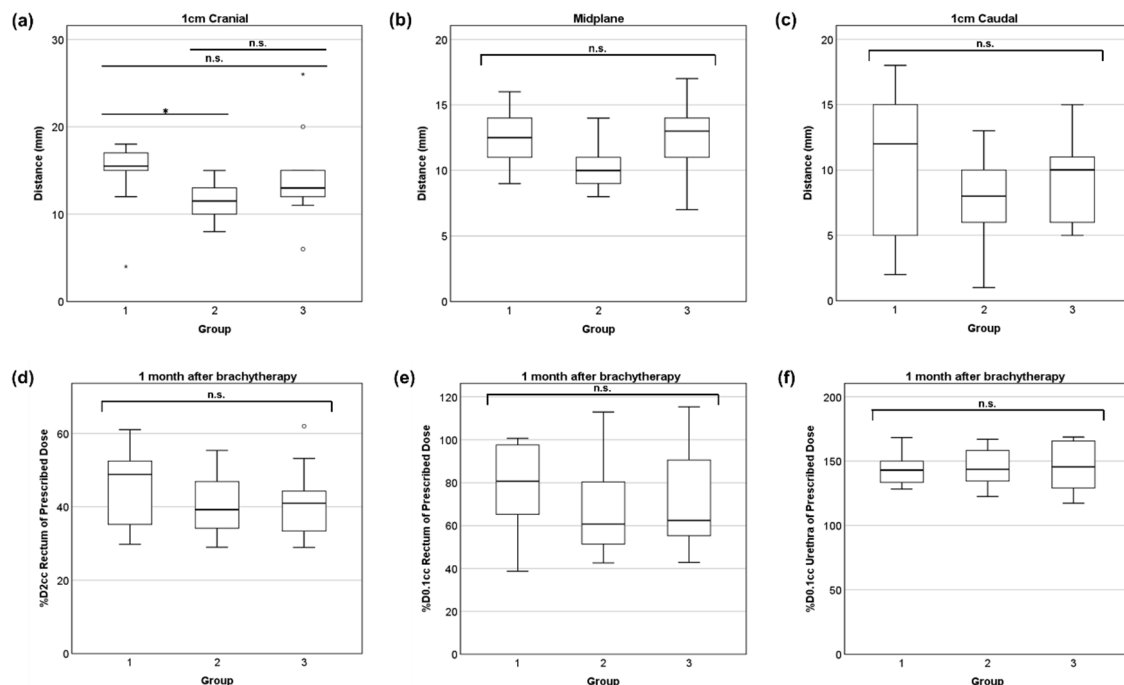
図 6



(6) 同一術者での学習曲線の有無

同一術者において初期から 10 例ごとの症例群間で前立腺―直腸間距離、直腸・尿道線量を比較したところ、Dr.A・Dr.D の頭側の前立腺―直腸間距離、Dr.B の尾側の前立腺―直腸間距離のみで統計学的な有意差は見られたが、その他は症例群間で有意差が全くなかった(図 7、その後のデータもほぼ同様だが紙面の関係で割愛)。

図 7



以上より、スパーサーは術者の違いや経験によらず直腸線量軽減に有効な薬剤であり、尿道線量にも悪影響を与えないことが示唆された。つまり、今後スパーサーは初心者でも直腸線量の軽減が期待でき、術者間の差異が生じにくいことが明らかとなった。このように複数の術者や症例群で詳細に比較した報告は知る限りでは他になく、今後スパーサーが本邦において益々普及していくにあたって重要な情報となると考える。

また、スパーサー留置が有効な部位については学会などの報告でも若干ばらつきがあるが、本研究において中央横断面から特に尾側へ留置することが直腸線量の軽減に有効であることが示唆された。この点に留意してスパーサーを注入することで安定した直腸線量の軽減が期待できると考える。

本研究の内容は第 61 回日本癌治療学会学術集会と同時開催された国際学会 Asian Oncology Society (AOS) 2023 において英語で口頭発表した。また、論文の投稿に向けて現在執筆中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 外山 弘文、大橋 俊夫、酒寄 正範、竹中 浩二、箱崎 恭平、大門 達明、金井 邦光、茂松 直之
2. 発表標題 前立腺癌に対するシード療法の長期成績
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirofumi Toyama, Atsunori Yorozu, Shinya Sutani, Nana Natsume, Takashi Soyano, Yutaka Shiraishi, Kazuhito Toya, Toshio Ohashi, Naoyuki Shigematsu
2. 発表標題 Hydrogel spacer within the perirectal space in radiotherapy for prostate cancer: Anatomical distribution, rectal/urethral dose and influence of experience.
3. 学会等名 AOS2023, The 3rd International Congress of the Asian Oncology Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------