

研究報告書  
令和2年度：A課題

2023年3月30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 国立がん研究センター

住所 東京都中央区築地5-1-1

研究者氏名 柏原 大朗

(研究課題)

新規ペーサーとしてのビロリオン酸ナトリウムの研究開発（SpaceOAR との三次元分布の違いによる直腸線量低減効果・前立腺へ投与可能な放射線線量の幾何学的解析研究）

---

令和3年3月17日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

## 【研究目的】

前立腺癌の根治的放射線治療は手術と並ぶ有効な治療であることが知られている。しかし、根治的放射線治療の晩期有害事象として3~8%の方に直腸粘膜炎・潰瘍による出血が生じ、その治療に悩まされることも多い。放射線治療前に前立腺と直腸の間にSpaceOAR® (SOAR) というスパーサーを留置することで直腸粘膜に対する放射線線量を低減し、直腸粘膜障害が減らせることが欧米の第3相臨床試験にて報告され、2017年より日本でも臨床使用が可能となった。一方で、SOARの誤注入による直腸潰瘍や膿瘍形成などの報告も少なくなく、SOARは6ヶ月間消失しないことから感染や疼痛に悩まされ長期間の抗生剤治療が必要となることもある。また、針を前立腺のmidglandの位置で固定して一度に注入を行わなければならないため、均一な注入とならず、注入量も10 ccと固定されていることから、直腸線量低減が不十分になることが少なくない。

一方、当施設からの後方視解析による報告では、変形性膝関節症の関節注射に適応のあるヒアルロン酸ナトリウム(商品名：スベニール®, SVE)を直腸と膣・子宮の間に注入することによって、婦人科領域の小線源治療にて有意に直腸線量が低減し、直腸出血が減少していた。現在、適応外使用申請の上、前立腺癌の小線源治療時にも直腸線量の低減を目的として前立腺と直腸の間にSVEを注入している。SVEの特徴をSOARと比較しながら、4つ挙げる。

- ① 注入後数日で消失するため、誤注入による膿瘍形成などの不安が無い。
- ② SOARと比較して生体に安全な薬剤であり、直腸粘膜に注入されても潰瘍形成が起こらない。
- ③ 使用禁忌が無いため、SOARと違って幅広い患者に使用することが可能。
- ④ SOARと違い単独で直腸前立腺間にスペースを作ることができる(lifting powerが強い)。
- ⑤ SOARは針先の位置を固定して一度に注入することしかできないが、ヒアルロン酸ナトリウムの場合は何度も色々な部位に注入することが可能である。

本研究では、当院で前立腺癌に対して根治的放射線治療を行う際にSOARまたはSVEを注入した患者を対象とし、その注入されたスパーサーと前立腺・直腸との位置関係に関して幾何学的解析と直腸線量の比較解析を行う。

## 【研究方法】

対象は、国立がん研究センター中央病院で2020年2月から2021年10月の間に高線量率組織内照射を行った前立腺癌患者のうち、SpaceOAR®(SOAR)またはヒアルロン酸ナトリウム注(スベニール®, SVE)を前立腺直腸間に注入された患者38名である。SOARを注入された患者は20名、SVEを注入された患者は18名であった。両群において、年齢、initial PSA値、臨床病期、Gleason score、D'Amicoリスク分類等の背景因子を比較した。また、両群での直腸線量の比較においては、前立腺内に仮想のニードルを8mm間隔で留置して理想的な線量分布を全患者で統一したアルゴリズムを用いて作成し、線量評価を行った。処方線量は13.5 Gyとした。直腸線量は、直腸のX ccに照射される最大線量を直腸D<sub>Xcc</sub>とし、Y Gyが照射される体積を直腸V<sub>Ycc</sub>とした場合に、直腸D<sub>0.1cc</sub>, D<sub>1cc</sub>, D<sub>2cc</sub>、直腸V<sub>1,2,3,...13 Gy</sub>を両群で比較した。両スパーサーの幾何学的分布の違いに関する解析では、実際に患者体内に留置されたスパーサーの形状をMIM maestro®を用いてCT上で解析し、前立腺と直腸の間の距離をCT画像上の前立腺を含むaxial断面で全てのスライス毎に算出した。スパーサーの種類ごとに、前立腺の後縁を基準として、過半数のスパーサーが重なる領域を取った、代表的輪郭を作成した。その代表的輪郭と各患者におけるスパーサーとでDice係数を2群間で比較した。統計解析は全てR ver. 4.0.2 (R Core Team [2016] R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).を用いて行った。カテゴリ変数の比較にはカイ二乗検定を用い、連続変数の比較にはWilcoxon順位和検定またはt検定を用いた。

## 【結果】

表1に示す通り、両群間で年齢やPSA値、臨床病期、Gleason score、D'amicoリスク分類とい

った背景因子に有意差は見られなかった。

因子		SOAR 群	SVE 群	p 値
年齢, 中央値(範囲)		67 (55-80)	70 (53-79)	0.67
PSA(ng/mL), 中央値(範囲)		9.96 (4.10-97.5)	13.40 (4.70-413.00)	0.12
臨床病期	T1c	4	3	0.27
	T2a	10	5	
	T2b	1	3	
	T2c	2	0	
	T3a	2	4	
	T3b	1	3	
Gleason score	3+3	1	1	0.79
	3+4	7	5	
	4+3	8	5	
	4+4	1	1	
	4+5	3	5	
	5+4	0	1	
D'amico リスク分類	低	2	1	0.62
	中	12	9	
	高	6	8	

表 1. SOAR 群と SVE 群の背景因子

直腸線量に関する解析では、SOAR 群にて SVE 群と比較して直腸線量(D<sub>0.1cc</sub>, D<sub>1cc</sub>, D<sub>2cc</sub> 及び V<sub>2,3, …13 Gy</sub>)が有意に低かった(図 1, 2)。

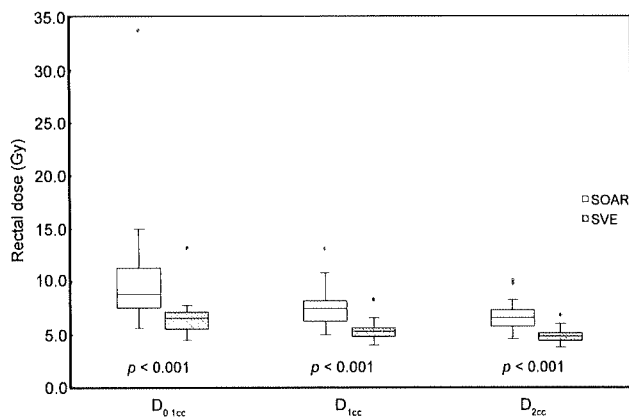


図 1. SOAR 群と SVE 群での直腸線量(D<sub>0.1cc</sub>, D<sub>1cc</sub>, D<sub>2cc</sub>)の違い。

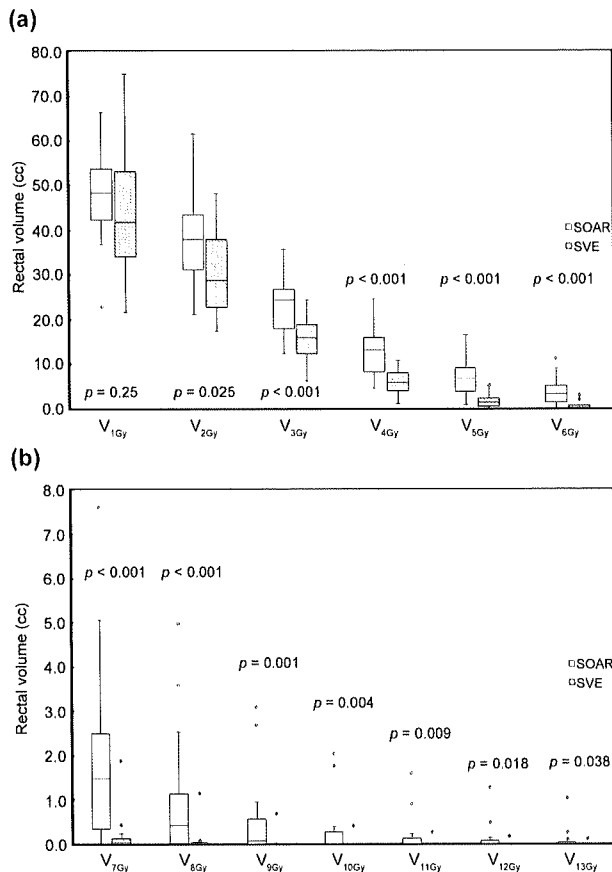


図 2. SOAR 群と SVE 群での直腸線量( $V_{1,2,3, \dots, 13}$  Gy)の違い。

前立腺と直腸の最短距離の平均値は、SOAR 群で 1.23cm、SVE 群で 1.79cm であった。SVE 群では全例で前立腺と直腸の最小距離が CT 画像の前立腺を含む全 axial 断面で 0.5cm 以上であったが、SOAR 群では 6 例で 5mm 未満となる部分があった(図 3)。さらに、最小距離が 1.0cm 以上となった患者は SOAR 群 4 例(20.0%)、SVE 群 15 例(83.3%)であった。前立腺と直腸の距離は、SOAR 群より SVE 群で有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。図 4 は各スパーサーの分布の違いを表しており、各スパーサーの代表的輪郭が濃い青色で示されている。代表的輪郭と各患者におけるスパーサー輪郭との Dice 係数平均値は、SOAR 群で 0.44、SVE 群で 0.63 であり、SOAR 群よりも SVE 群の方がスパーサーの形状変化が小さかった。また、スパーサーの注入量は、15~20 mL 程度で前立腺と直腸の最小距離が頭打ちとなるため、20mL 以上の注入は不要であることが示唆された (図 5)。

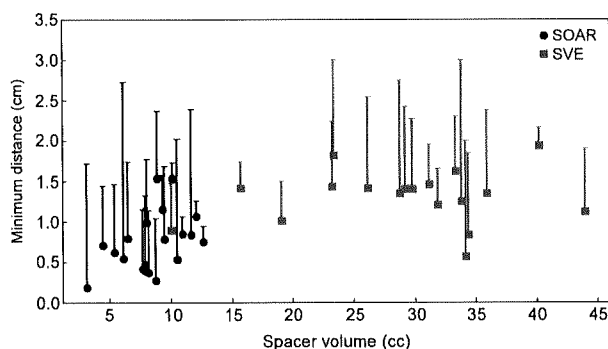


図 3. SOAR 群、SVE 群でのスパーサー体積と CT 画像上全ての axial 面での前立腺直腸間の最小距離の分布を表した図。

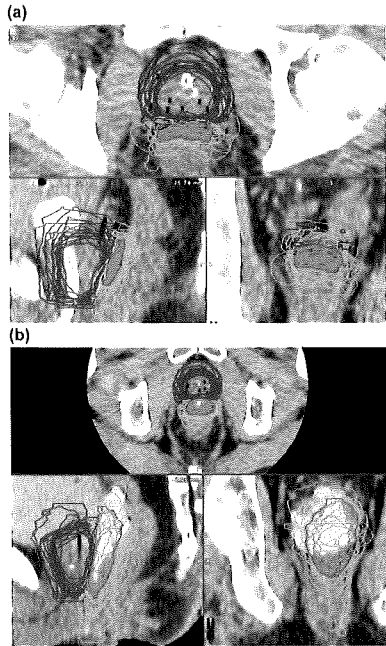


図4. スパースの分布の違い。全患者の直腸(赤)、スパース(青)の分布を合わせて図示 (a) SOAR、(b) SVE)。各スパースの代表的輪郭は濃い青色で示されている。

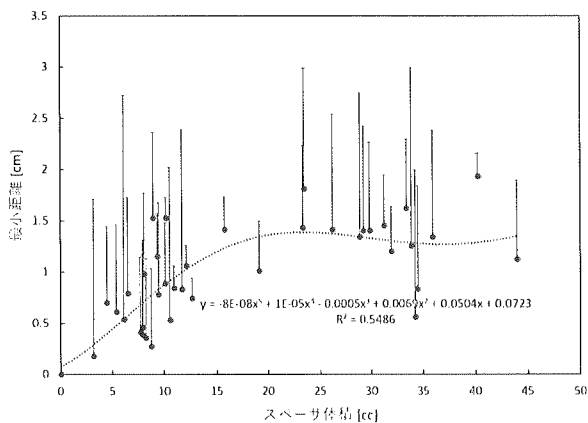


図5. スパース体積と前立腺直腸間の最小距離の分布を表した図。

### 【考察】

本研究では、前立腺癌に対する高線量率組織内照射の際に、SVEを用いることによって、SOARよりも大きい前立腺直腸間距離を開くことができることによって、より大きな直腸線量低減効果が得られることが示された。さらに、注入の再現性もSVEでより高い結果であった。SVEの直腸線量低減効果が高い原因は、注入量が多かったこと、前立腺と直腸の間を広げる lifting power が大きいこと、何度も注入可能であることなどが関係していると考えられる。注入量が多かったこと、何度も注入可能であることは、ヒアルロン酸製剤の高い安全性に起因するものである。前立腺癌におけるSOARの使用では、直腸潰瘍や人工肛門を要する直腸穿孔、膿瘍形成などの重篤な有害事象の報告が少なくなく、単純にSOARを増量すれば良いというものではないと考えられる。ヒアルロン酸製剤は膝関節に注入できる程安全性が高いものであり、国立がん研究センター中央病院では、2013年から適応外使用にて婦人科腫瘍に対する小線源治療において直腸線量低減目的に日常的に使用されているが、数百例の使用にてヒアルロン酸製剤による明らかな有害事象は認めていない。一方で、注入量を際限なく増やせば直腸線量低減効果がそれにつれて高くなるかという点、15~20 cc で前立腺直腸間最小距離がプラトーになるため、20 cc 以上の注入は不要と考えられることが示され

た。課題としては、現時点で小線源治療時の直腸線量低減目的のヒアルロン酸注入は保険適応になっておらず、学会やガイドライン委員会を中心として検討いく必要がある。今後、前立腺癌に対する放射線治療時のヒアルロン酸製剤を用いた安全な直腸線量低減が期待される。

【本助成金関連の査読付き論文】

**Tairo Kashihara**, Yuka Urago, Hiroyuki Okamoto, et al. A preliminary study on rectal dose reduction associated with hyaluronic acid implantation in brachytherapy for prostate cancer. *Asian Journal of Urology*, 2023 (in press)

【本助成金関連の学会発表】

Yuka Urago, **Tairo Kashihara**, Mihiro Takemori, et al. Comparison of rectal-dose reduction ability between a hydrogel spacer and a sodium hyaluronate spacer in HDR prostate brachytherapy. Japan Radiology Congress, 2022. (金賞受賞)