

<特集「陽子線時代の小児がんに対するQOLを重視した放射線治療における工夫」>

吸収性スパーサー留置を併用した 小児悪性腫瘍に対する粒子線治療

佐々木良平*¹, 出水 祐介², 福本 巧³

¹神戸大学医学部附属病院放射線腫瘍科

²神戸陽子線医療センター放射線治療科

³神戸大学医学部附属病院肝・胆・膵外科

Space-making Particle Therapy for Pediatric Malignant Tumors

Ryohei Sasaki¹, Yusuke Demizu² and Takumi Fukumoto³

¹*Division of Radiation Oncology,*

Kobe University Graduate School of Medicine

²*Department of Radiation Oncology,*

Hyogo Ion Beam Medical Center Kobe Proton Center

³*Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,*

Kobe University Graduate School of Medicine

抄 録

粒子線治療は、肉腫などの放射線抵抗性な腫瘍に対しても有効であり、外科的治療が困難な難治がんに対しても一つの治療選択肢であるが、腫瘍と腸管などの正常組織が近接する症例では根治的線量を照射することが困難である。我々は、独自開発した生体適合性材料である吸収性PGA（ポリグルコール酸）手術糸を不織布に加工した体内吸収性PGAスパーサーを開発し薬事承認を得た。その吸収性スパーサーを外科的に留置し、粒子線治療の期間にのみ腫瘍と正常組織の間隙を作り、スパーサー留置なしでは根治治療が困難な症例に対して、根治的粒子線治療を可能にする方法を開発した。小児がんでは陽子線治療が保険適応であり、この吸収性スパーサーの応用はこれまでにない有効な治療手段となり得る。今回は吸収性スパーサーの開発の経緯を紹介する。

キーワード：小児がん，吸収性スパーサー，陽子線治療。

Abstract

Surgical spacer placement (SSP) is useful in particle therapy (PT) for patients with abdominal or pelvic tumors located adjacent to normal organs. We developed a nonwoven fabric bioabsorbable spacer made

令和元年10月21日受付 令和元年10月23日受理

*連絡先 佐々木良平 〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2

rsasaki@med.kobe-u.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.12.889

of polyglycolic acid (PGA) sutures that degrades via hydrolysis. We then conducted this first-in-human phase 1 study of the combination of SSP and PT using the PGA spacer, which we termed space-making PT (SMPT). This method seems to be applicable to pediatric malignant tumors occurred at in the pelvis or in the abdomen. The SMPT is feasible and useful for abdominal or pelvic tumors adjacent to the intestines. This method may be applicable to unresectable tumors located adjacent to normal organs and may expand the indications of PT.

Key Words: Pediatric malignant tumor, Bioabsorbable spacer, Proton therapy.

吸収性スパーサーの独自開発の軌跡

1. 治療法のない疾患への取り組み：クラスIVの医療機器の開発と薬事承認まで：

陽子線治療は粒子線治療の中の一つであり、シンクロトロンやサイクロトロンなどの大型加速器で陽子を加速し、がん治療に応用する治療である。小児がんに対して保険適応が認められており、その線量分布上の優位性によって腫瘍への抗腫瘍効果を保持しつつ近接する正常臓器への線量および照射体積を減らすことが可能である。特に小児およびAYA世代の患者の成長/発達障害、認知機能低下、内分泌機能障害、妊孕性低下、二次発がんなどのリスク軽減が期待されている。粒子線治療に関して、H28年3月から骨軟部腫瘍に重粒子線治療が、小児がんに陽子線治療の保険適用が認められ、H30年4月には頭頸部がん、前立腺がん等に適応拡大が認められた。粒子線治療実施可能施設も陽子線治療が16施設、炭素イオン線治療が6施設（2018年12月時点）と、国民が広く粒子線治療を受けることが可能な環境が整いつつある。

吸収性スパーサーの開発の糸口は、腹腔内の腫瘍や、骨盤骨や骨盤腔内の大きな腫瘍が、消化管に近接するために、根治的な粒子線治療を実施できないという課題に遭遇したことから始まった。腫瘍と正常組織が接している場合には、粒子線治療や強度変調放射線治療（IMRT）などの放射線治療手段を駆使しても、治療計画上の標的体積：Clinical target volume（CTV）マージン、及び、Planning target volume（PTV）マージンを設定した際には、正常組織の耐容線量の観点から、根治的な線量を照射することが

困難な症例が少なからず存在する（図1左）。一方で、我々は、これまで近傍に胃、十二指腸、小腸が近接することから、根治線量を照射することが困難であると考えられていた局所進行膵臓がんに対してゲムシタピンを同時併用し、陽子線66 Gy以上を標的体積に対して照射する化学陽子線併用療法を考案し、欧州放射線腫瘍学会誌に1年局所制御率82%、1年生存率77%とこれまでの化学放射線療法の臨床試験成績を大きく改善する驚異的な治療成績を報告した¹⁾。その後、膵臓がんに対して多数の治療症例が集積し、多施設共同研究の結果も報告され²⁾、粒子線治療は膵臓がんに対する有効な治療方法と認識されつつある。しかしながら粒子線治療を用いても、近接する消化管に程度の強い有害反応も散見され、如何にそれらの近接臓器の有害反応を低減しつつ、治療効果を上げていくかが課題である。また、根治治療不可能な肝臓がん、腹腔内の悪性腫瘍に対して、2006年9月からスパーサーとして腹壁や血管の被覆に用いる生体適合材料で非吸収性のゴアテックスシートを用い、他の治療法では治療困難な腹部悪性腫瘍を対象に、近接腸管への被線量低減を目的としたスパーサーとの併用治療を提案してきた³⁾。しかし、ゴアテックスシートは素材自体が硬く、組織親和性がないばかりか、その腹腔内長期留置による癒着の問題点や、ゴアテックスシート自体が石灰化するなどの諸問題が顕著化してきた。我々は2010年頃より、世界発の試みとして、手術用ポリグルコール酸（PGA）縫合糸を三次元的な不織布に加工した生体適合性・生体吸収性スパーサーの開発を産学連携研究体制で独自に手がけてきた（図1右）。

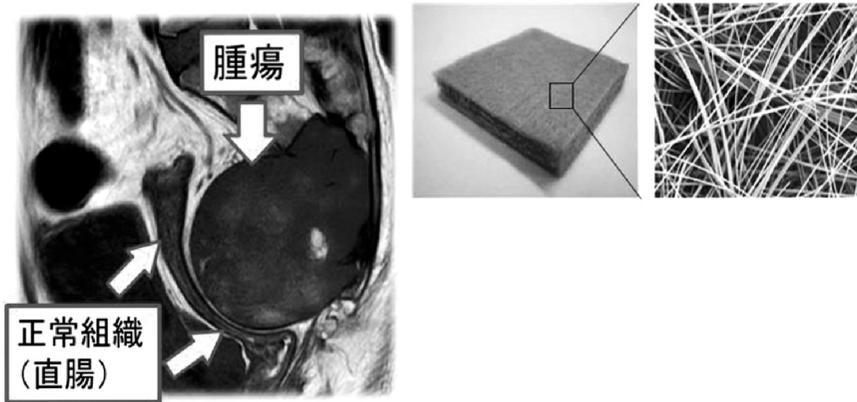


図1 左：腫瘍と周囲臓器が近接すると、根治的治療はできない。
右：吸収性スペーサーは、不可能を可能にする医療機器。

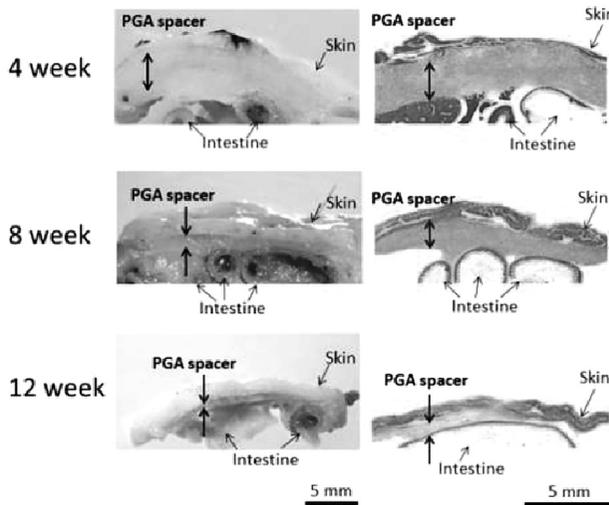


図2 PGAスペーサーの吸収速度

次なるステップとして吸収性スペーサーの物理実験、小型・大型動物を用いた生物実験における性能を評価し⁴⁾、吸収性スペーサーの物理的、生物学的特性を詳細に検討し、国内・国際特許を出願した(図2)。吸収性スペーサー作成時のPGA手術縫合糸の密度により、吸収速度(消退率)が軽度異なることを発見し、長期間の厚みの保持の最適な仕様は0.2g/mLと確定した。また通常の照射線量よりも極めて大きい線量であるX線 100 Gy (グレイ)を用いた放射線遮断

試験、炭素イオン線 100 Gy、及び、陽子線 100 Gyを用いた粒子線遮断実験、カニクイザルを用いた吸収性スペーサー埋植の消退率の検討実験を実施した⁵⁾。

これらの非臨床試験の結果を踏まえて、H28-30年の期間に、PGA吸収性スペーサーを用いた世界初となるFirst-in human Phase I臨床試験に着手した⁶⁾(図3、文献6より引用)。その臨床試験では陽子線治療、炭素イオン線治療の双方を含む5例の症例数を設定した。幸いにもスペー

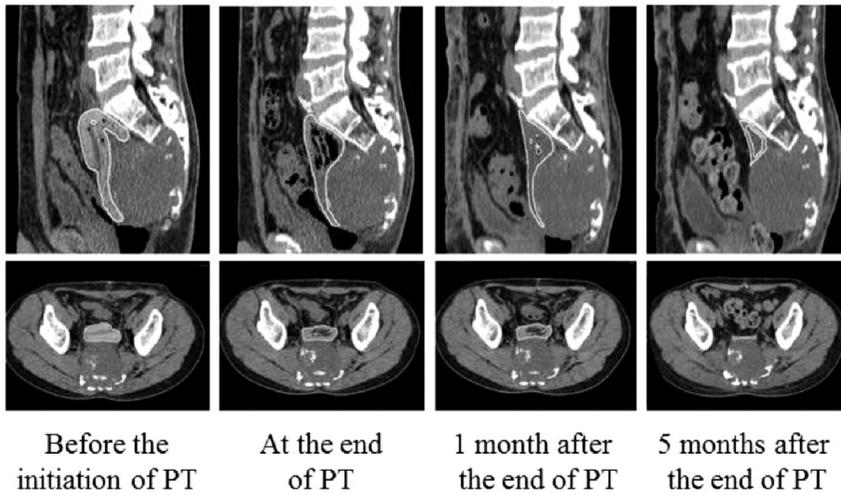
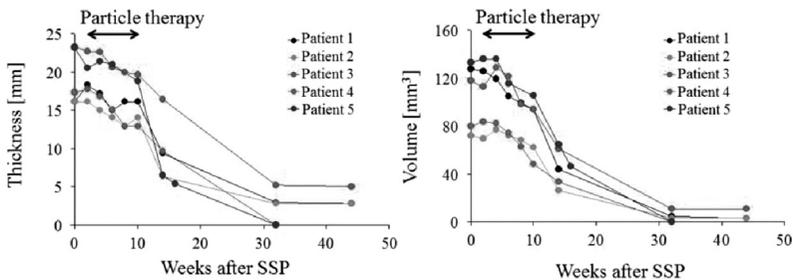


図3



Acute toxicity
Grade 2 ileus in a patient (20%)
(No treatment delay or modification because of this morbidity)

図4 Thickness and volume reduction of PGA spacer in 5 patients treated with particle therapies

サーなしでは十分な根治的治療が治療計画困難と判定された全症例で、十分な根治線量を照射する粒子線治療が完遂でき、PGA吸収性スパーサーも治療期間に十分なスペースを確保し、治療後には想定通りにPGA吸収性スパーサーは消退し(図4、文献6より引用)、本PGA吸収性スパーサーの有効性を示すことに成功した。有害反応に関しては、スパーサー留置後の1例にサブイレウスの症状が認められたが、保存的治

療のみで改善した。その症例はスパーサー留置術以前に手術歴があることが原因と考えられ、粒子線治療の治療時期の開始の遅延はなかった。他の1例では粒子線治療に伴う皮膚炎が認められたが、吸収性スパーサーの留置術とは無関係であった。非臨床試験結果と、これらの臨床試験の結果(有効性と安全性)を総合的に報告して、世界初の不織布型のPGA吸収性スパーサーに関して、H30年12月に薬事承認が得られた。

R1年12月に保険適用が公布されたが、そのPGA吸収性スペーサーと、スペーサー留置術の保険収載の認定を目指しているが、本スペーサーを用いた粒子線治療が広く認知され普及するためには、粒子線治療の治療計画を実施する放射線腫瘍医と、その為のPGA吸収性スペーサーの留置を実施する消化器外科医、小児外科医、整形外科医などの外科サイドの双方の理解と共通認識が不可欠であり、双方からの合意の元にした、放射線治療用吸収性組織スペーサー「ネスキープ®」の適正使用指針が日本放射線腫瘍学会の主導、日本消化器外科学会、日本小児外科学会の協力により策定され、同学会のホームページ上に公表されているのでご参照されたい。

2. スペーサーを留置するという発想からクラスIVの医療機器開発へ

吸収性スペーサーの開発の以前から、体内の構造物である大網や、非吸収性のゴアテックスシートやティッシュ・エクspanderをスペーサーとして用いて、根治的な粒子線治療の目的で腫瘍と近接臓器を分離しようとするスペーサーを用いた治療の試みは存在していた。しかしながら大網は患者の体格や年齢によってその体積が大きく異なり、十分かつ確実な方法になり得ない症例もあった。ゴアテックスシートに

関しても治療後には異物となり、治療後の摘出手術は患者負担も大きいことは自明であった。我々は2013年よりスペーサー研究会を設立し、その後、外科手技の情報共有を更に深めるためにスペーサー外科手技検討会を併設した。様々なスペーサーの留置経験のある外科医が外科手技の工夫を共有するだけでなく、放射線腫瘍医と外科医がそれぞれの意見を共有するプラットフォームができ、本治療法の開発の基盤となり、スペーサーの留置方法や合併症などの経験をオールジャパンの体制で構築する体制ができた。

不織布型吸収性スペーサーと、ゲル型吸収性スペーサーの違い：

不織布型であるPGA吸収性スペーサーは、現段階では開腹手術にて埋植することを想定している。粒子線治療前に手術にて腫瘍と腸管などの間隙にスペーサーを埋植することによって間隙を作り、腫瘍に対して根治線量を照射し、近隣のできるだけ被照射線量を低減したい臓器(Organ at risk: OAR)の線量を減らす目的である。適応となる症例はこの吸収性スペーサーがなければ、粒子線治療を用いても根治線量を照射することが困難な腫瘍と近接臓器の位置関係がある場合に限られる。利点は大きな腫瘍であっても十分なスペーサーを埋植できること、スペー

	Non-absorbable spacer	Absorbable spacer	
	Goretex sheet	PGA spacer	SpaceOAR
Morphology	Sheet	Nonwoven fabric	Gel form
Indication	Sarcoma, Liver tumor, pancreatic cancer,	Sarcoma, Liver tumor, pancreatic cancer	Prostate cancer only
Method for placement	Surgery	Surgery	Transcutaneous injection
Size	150 x 100 mm	200 x 100 mm	10 mL
Thickness	2 mm/sheet	5, 10, 15 mm/sheet	13.4 (±2.1) mm
Absorption time	Not absorbed	3 months	3 months

図5 New paradigm for space making radiotherapy

サーを適切な部位にしっかり固定できること、解剖学的な空間であっても埋植できること、手術の際に近接臓器の位置を変えることができることなど、多岐にわたる。不利な点は粒子線治療前に侵襲のある外科治療を受けなければならないことである。一方で、前立腺がんのみに使用できるSpaceOARやハイドロゲル等のゲル型スパーサーは、経皮的に前立腺と直腸の間隙にゲルを注入する。注入するとほぼ瞬時に硬化し、前立腺と直腸の間隙をつくる。前立腺がんはその適応は限定されており、小児がんや骨軟部悪性腫瘍では適応できない(図5, 文献6 supplement data)。

小児がんに対する陽子線治療を含む放射線治療の現況

1. 小児がんに有効な陽子線治療

小児がんは、きわめて稀であり、本邦では年間約2500例が発症し、白血病や悪性リンパ腫などの血液系腫瘍が約半数を占め、残る半数は脳脊髄や頭頸部、体幹部、四肢などに発症する固形がんである⁷⁾。小児がんには、脳腫瘍、肉腫、胎児性腫瘍など、多種の組織型の腫瘍が発症し、多様性に富む事も大きな特徴である。化学療法、外科療法、放射線療法が3つの柱であり、それぞれを最適に組み合わせる集学的治療の進歩により、小児がんの約70-80%が治癒する時代となった^{8,10)}。

陽子線治療は、腫瘍の位置でかつ腫瘍の形状に合わせて止めることによって、病巣に集中しつつ正常組織への線量の低減を計ることが可能である。つまり小児がんの集学的治療の中で、放射線治療の1つである陽子線治療は晩期有害事象の低減のための治療手段であったが、今後は小児がんの一部に対して保険適応されたことを受け、その利用は益々広がると予想される。また、X線と陽子線の生体への作用を比較すると、10%程度ではあるが陽子線の作用が強いことが知られている¹¹⁾。小児がんの治癒率の向上とともに、がんサバイバーが増加し、その生活の質が明らかになるとともに、より治療に伴う晩期有害事象がより重要となる。X線治療や陽

子線治療は、手術療法と共に局所療法として欠くべからざる重要な役割を担っているが、今後は更に成長、知能、内分泌機能等の臓器機能への影響や、二次がんなどの晩期有害事象に関しても十分な配慮をした上での治療方法の選択を慎重に行っていくことが重要である^{12,15)}。その意味でも陽子線治療に対する期待は大きい。

スパーサーを用いた陽子線治療の適応が期待される疾患として横紋筋肉腫やユーイング肉腫脊索腫などが挙げられる。小児における正常組織の耐容線量はIntergroup Rhabdomyosarcoma Studyを参考、標準分割照射の場合、全腹部では30Gy程度と考えられている¹⁶⁾。

2. 小児がんのX線、陽子線治療後の晩期障害と二次がんリスク。

小児がん症例では、強力な化学療法、放射線療法併用した症例が多く、二次がんのリスクがより高くなる。治療後の生存期間が長いことも特徴である。再発症例で照射歴のある症例では二次がんのリスクが上がる。

腸管の障害に関しては、照射の影響により腸管や腹膜に癒着が生じることにより骨盤腔内腸炎、直腸陰瘻、消化管穿孔が生じうる。しかし、再発を危惧するあまりに、腫瘍標的へのPTV辺縁の線量を低下させると、再発を来す症例もあるので、このような場合には吸収性スパーサーの適応をより積極的に検討していくことが期待される。

成長障害については、まとまったデータはないが、放射線治療後の癒着、成長障害、栄養吸収障害の可能性があるのは経験的に知られており、腸管などの長さの発達障害については腹腔鏡、開腹しないとわからないが、過去の手術症例では成人になっても小児の腸の長さのままの症例もあり、放射線治療と化学療法併用すること、癒着部の口側は拡張することから、腸管の長さは延長されることもあり、放射線の影響がどの程度あるかは評価困難であることを前提として、長期の観察を行っていく必要がある。

小児がんに対する吸収性 Spacer 留置併用陽子線治療の意義

我々が開発を手がけている不織布型の生体吸収性 PGA Spacer の特許申請と臨床応用は、世界的にも先駆的な立場である。小児がんへの適応の要望も多々あり、「小児・AYA 世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン」⁷⁾ の中にも Spacer 留置併用治療に関する記載がされている。

小児がんの治療の特徴は、臓器構造や成長という因子が含まれることが成人発症の悪性腫瘍とは異なることと、小児がんでは、ほぼ全症例で化学療法主体の治療戦略の中での陽子線治療が想定されることである。本吸収性 Spacer の Phase I 臨床試験は、成人例のみで検証され、化学療法症例は含まれていないので、小児例での安全性を検証のためには、改めて化学療法例に関する前臨床的な検証と、小児がんを対象とした臨床試験による検討が必要である。また、妊孕性に対する配慮も検討する必要がある。小児がんでは発生部位と粒子線のビーム方向を慎重に検討し、精巣や卵巣に対する被曝を低減する照射法や、手術を検討していく必要がある。さらに、小児がんに対する吸収性 Spacer 併用陽子線治療の第 I/II 相臨床試験にて、本治療

法の安全性と有用性を確認していく。

まとめと将来展望

吸収性 Spacer 留置を併用した陽子線治療は、提案されたばかりの新規の治療戦略である。本治療はこれまでは、根治的な粒子線治療が不可能だとされていた病状に対しても根治治療を提案可能であり、予後の延長を含めて、様々な発展性を有することが期待される。特に小児がんの治療の中では、治療後に異物として残らないという利点が極めて重要である。世界初の新規医療機器として承認されたが、今後は化学療法、外科的切除との併用の中で、慎重にその使用方法を検討していく必要がある。Spacer 留置手術に関しては、放射線腫瘍医と外科医との連携は不可欠であり、より安全な留置術の実施には外科医同士の情報交換も肝要である。小児がんの治療に取り組む全ての診療科が、本治療法の可能性を前向きに捉え、安全性を担保しつつ、新たな治療戦略を確立されることを期待する。

佐々木良平, 福本巧は, アルフレッサファーマ(株)より研究費を受領している。

出水祐介は開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Terashima K, Demizu Y, Hashimoto N, et al: A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol*, 103: 25-31, 2012.
- 2) Kawashiro S, Yamada S, Okamoto M, et al. Multi-institutional Study of Carbon-ion Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1403 Pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 101: 1212-1221, 2018.
- 3) Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, et al: Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 117: 4890-4904, 2011.
- 4) Sasaki R, Akasaka H, Demizu Y, et al: Application of Nonwoven Fabrics - Intraabdominal Spacers for Particle Therapy, Non-woven fabric, *Intech chapter*, 8: 204-216, 2016.
- 5) Akasaka H, Sasaki R, Miyawaki D, et al: Preclinical evaluation of bioabsorbable polyglycolic acid spacer for particle therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90: 1177-1185, 2014.
- 6) Sasaki R, Demizu Y, Yamashita T, et al., First-In-Human Phase I Study of a Nonwoven Fabric Bioabsorbable Spacer for Particle Therapy: Space-Making Particle Therapy (SMPT), *Advances in Radiation Oncology*, 4: 729-737, 2019.
- 7) 小児・AYA 世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン: 日本放射線腫瘍学会・日本小児血液がん学会, 2019 編。

- 8) がん統計 '16: 公益財団法人がん研究振興財団, 2016.
- 9) Cancer Research UK: Children's cancer survival statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/childrens-cancers/survival> (2018/2/26 に検索)
- 10) American childhood cancer organization: US childhood cancer statistics. <https://www.acco.org/us-childhood-cancer-statistics/> (2018/2/26 に検索)
- 11) Paganetti H: Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles. *Phys Med Biol*, 47: 747-764, 2002.
- 12) Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 19: 3163-3172, 2001.
- 13) Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al: Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*, 297: 2705-2715, 2007.
- 14) Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al: Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*, 27: 2356-2362, 2009.
- 15) Tukenova M, Diallo I, Hawkins M, et al: Long-term mortality from second malignant neoplasms in 5-year survivors of solid childhood tumors: temporal pattern of risk according to type of treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19: 707-715, 2010.
- 16) 放射線治療計画ガイドライン 2016年度版: 日本放射線腫瘍学会 編, 2016.

著者プロフィール



佐々木 良平 Ryohei Sasaki

所属・職 神戸大学医学部附属病院放射線腫瘍科・教授
 職 歴 1993年3月31日 神戸大学医学部医学部 卒業
 2002年3月1日 米国テキサス大学MDアンダーソンがんセンター留学
 2004年3月1日 神戸大学大学院医学系研究科 講師
 2007年1月1日 神戸大学大学院医学系研究科 特命助教授
 2018年2月1日 神戸大学医学部附属病院放射線腫瘍科 教授
 現在に至る

専門分野：放射線治療全般（特に頭頸部癌），がん生物学，トランスレーショナルリサーチ

主な業績：1. (著書，編集) カラーアトラス 目で見て学ぶ放射線療法有害反応 (日本看護協会出版会)

2. (著書，編集) チームで取り組む乳がん放射線治療 (メディカル教育研究社)

3. (著書，編集) 多職種チームで実践する頭頸部がんの化学放射線療法 (日本看護協会出版会)

4. Ejima Y, Matsuo Y, Sasaki R. The current status and future of radiotherapy for spinal bone metastases. *J Orthop Sci*, **20**: 585-592, 2015.

5. "Radiotherapy", ISBN 978-953-51-5126-5. New paradigm of radiotherapy for bone metastasis. Ejima Y, Sasaki R et al. *INTECH*, 2017, DOI: 10.5772/66939

論文 1. Akasaka H, Sasaki R, Fukumoto T, et al. Preclinical evaluation of bioabsorbable polyglycolic acid spacer for particle therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **90**: 1177-1185, 2014.

2. Achanta G, Sasaki R, Huang P, et al. Novel role of p53 in maintaining mitochondrial genetic stability through interaction with DNA Pol gamma. *EMBO J*, **24**: 3482-3492, 2005.

3. Sasaki R, Komaki R, Roth JA, Cox JD, et al. [18F] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, **23**: 1136-1143, 2005.

4. Tanaka K, Sasayama T, Sasaki R, et al. Compensatory glutamine metabolism promotes glioblastoma resistance to mTOR inhibitor treatment. *J Clin Invest*, **125**: 1591-1602, 2015.

5. Sasaki R, Yasuda K, Abe E, Uchida N, Kawashima M, Uno T, Fujiwara M, Shioyama Y, Kagami Y, Shibamoto Y, Nakata K, Takada Y, Kawabe T, Uehara K, Nibu K, Yamada S. Multi-institutional Analysis of Solitary Extramedullary Plasmacytoma of the Head and Neck Treated with Curative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **82**: 626-634, 2012.

6. Sasaki R, Suzuki Y, Yonezawa Y, Ota Y, Okamoto Y, Demizu Y, Huang P, Yoshida DNA polymerase gamma inhibition by vitamin K3 induces mitochondria-mediated cytotoxicity in human cancer cells. *Cancer Science*, **99**: 1040-1048. 2008.

