

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08088

研究課題名(和文) IMPTを用いた「辛い」頭頸部癌放射線治療法の開発

研究課題名(英文) Development of less toxic radiotherapy using IMPT for head and neck cancer

研究代表者

安田 耕一 (Yasuda, Koichi)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：00431362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚炎、口渇、味覚障害、粘膜炎、嚥下障害といった副作用を低減するためのDVH解析、NTCPモデル作成、プランニングの際の指標の設定を行った。NTCPモデルによる比較及び副作用を予測しながらプランの質を評価する試みを実臨床で開始した。患者が感じる「辛さ」を客観的に把握するためのQOL調査を実施した。実際に発生した副作用をIMPTとIMRTと比較した所、味覚障害はIMPTで低かったものの、有意差を示すには至らなかった。粘膜炎による嚥下障害はIMPTで有意に低かった。照射後6か月時点では味覚障害、粘膜炎による嚥下障害、口渇がIMPTで有意に低く、スポットスキヤニングIMPTの有用性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌に対する放射線治療は、近年IMRTなどの技術開発があるものの、未だに辛い副作用を患者さんに強いている。本研究は最先端放射線治療の一つであるスポットスキヤニングIMPTの技術を用いてその副作用を低減させる試みである。いくつかの副作用やその回復においてスポットスキヤニングIMPTの利点が示され、その有用性が示唆される結果である。最先端放射線治療の技術開発という点で学術的な価値を持つとともに、患者のQOLをできるだけ維持した癌治療法開発という点で、社会に広く利益をもたらす研究と考えられる。

研究成果の概要(英文)：DVH analysis, development of the NTCP model and establishment of indicators for radiation therapy planning to reduce adverse effects such as dermatitis, dry mouth, dysgeusia, mucositis and dysphagia were performed. A methodology was established to objectively demonstrate a lower probability of adverse effects. Comparisons using the NTCP models and attempts to assess the quality of the radiation therapy plan while predicting the probability of adverse effects were initiated in clinical practice. A quality-of-life survey was conducted to objectively identify the 'pain' felt by patients. A comparison of actual adverse effects between IMPT and IMRT showed that dysgeusia was lower with IMPT, but did not show a statistically significant difference. Dysphagia due to mucositis was significantly lower with IMPT. At 6 months after radiation therapy, dysgeusia, dysphagia and dry mouth were significantly lower with IMPT. These results suggest the potential benefits of spot-scanning IMPT.

研究分野：放射線治療

キーワード：IMPT 陽子線治療 頭頸部癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌において臓器温存が可能な放射線治療は重要な役割を果たしている。近年は IMRT (強度変調放射線治療、intensity-modulated radiation therapy) などの技術が発展しているが、副作用が十分に低減されているとは言い難い。頭頸部放射線治療においては、皮膚炎、口渇、味覚障害、粘膜炎、嚥下障害などが主要な副作用であり、これらを患者が我慢している「辛い」治療となっている現状がある。

一方、近年発展した IMPT (強度変調陽子線治療、intensity-modulated proton therapy) は、線量分布を変化させて自由度の高い線量投与を可能とする技術である。特にスポットスキャン陽子線治療装置による IMPT (スポットスキャン IMPT) は近年発展した最先端の照射法である。陽子の小さな塊 (スポット) をターゲットの形状に合わせて次々と照射し、線量投与の自由度が極めて高い。今まで全く、もしくは十分に下げることができなかった皮膚、唾液腺、舌、粘膜の線量を、スポットスキャン IMPT にて大幅に低減させることにより、今まで患者が避けられないものとして我慢していた副作用が改善されるものと考えられた。

2. 研究の目的

スポットスキャン IMPT によって、腫瘍の線量を下げることなく、副作用の原因となる皮膚、唾液腺、舌、粘膜などの正常臓器線量を大幅に低減させる。患者が感じる「辛さ」の指標の為に QOL 調査法を行い、各種臓器線量の関係性を検討する。副作用を低減するスポットスキャン IMPT が実施可能であることをシミュレーションにて示し、汎用性のある技術を開発する。

3. 研究の方法

[研究項目 1]

1-1 皮膚炎: 当院で過去に実施された放射線治療患者の線量分布および皮膚炎のデータを収集し、皮膚炎発症に最も関連する皮膚線量のパラメーターを解析する。DVH (dose-volume histogram) 解析などを行い、皮膚炎発症予測に最適な皮膚の ROI (region of interest) の設定方法を定め、皮膚線量から皮膚炎発症率を予測する NTCP (Normal Tissue Complication Probability) モデル作成や、臨床で使用するための DVH による具体的な指標を作成する。

1-2 唾液腺/口渇: 耳下腺線量を従来の X 線による IMRT よりも低減し、口渇を軽減するための放射線治療計画を行う。障害発生予測モデルを用いて、IMRT よりもスポットスキャン IMPT において口渇の発生率が低くなることを客観的に示す方法論を確立する。

1-3 舌/味覚障害: 舌線量を従来の X 線による IMRT よりも低減し、味覚障害を軽減するための放射線治療計画を行う。障害発生予測モデルを用いて、IMRT よりもスポットスキャン IMPT において味覚障害の発生率が低くなることを客観的に示す方法論を確立する。

1-4 粘膜炎/嚥下障害: 粘膜への線量を少しでも下げるべく、照射ターゲットの位置の不確かさのために付与するマージンの検証を行う。照射中に撮像可能な CBCT (cone-beam CT) などを用いて照射前後および照射中の頭頸部の各領域の動きの変化を検証する。ターゲット、もしくはリスク臓器に最適なマージンを個別に付与する方法を検討する。

[研究項目 2] 従来の放射線治療法で治療された頭頸部癌患者に対し QOL 調査を行う。

[研究項目 3] QOL 調査とその放射線治療計画における線量分布を比較し、QOL 調査と臓器線量の関係性を検討する。線量を大幅に低減させるスポットスキャン IMPT の治療計画を頭頸部領域の様々な癌に対して行う。「辛くない」程度、つまり副作用がどれほど低減されたかを客観的に評価でき、臨床上で実施可能なワークフローを作成する。実際にこのスポットスキャン IMPT で治療を行い、副作用低減の度合いを評価する。

4. 研究成果

皮膚炎発症に最も関連する皮膚線量のパラメーターを解析した結果、DVH 解析において、皮膚の V65Gy (65Gy 以上照射される皮膚の体積) が皮膚炎グレード 3 発症に関連する独立因子であることを突き止めた (図 1)。皮膚炎発症予測に最適な皮膚の ROI (region of interest) の設定方法を定めた (図 2)。最終的に皮膚表面から 3mm までの深さを ROI として定める方法において、皮膚炎発症の予測能が最も高かった。この ROI 設定方法にて、皮膚線量から皮膚炎発症率を予測する NTCP モデル作成を行った。これを臨床で使用しやすいものとするため、この ROI に関する DVH 上の指標を複数設定

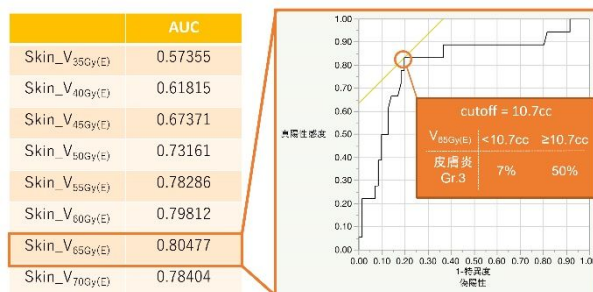


図 1: 皮膚炎の DVH 解析

した。この指標を使った陽子線治療を実臨床で開始した(研究項目 1-1、3)。

耳下腺及び舌の線量を従来の X 線による IMRT よりも低減し、口渇及び味覚障害を軽減するための放射線治療計画を行った。NTCP モデルを用いて、IMRT よりもスポットスキニング IMPT において口渇及び味覚障害の発生率が低くなることを客観的に示す方法論を確立した。NTCP モデルによる比較は臨床において応用可能と判断され、実臨床での頭頸部がん治療にて使用を開始した。また、副作用を予測しながらプランの質を評価する試みを実臨床で開始した(研究項目 1-2、1-3、3)。

粘膜線量低減のために、照射ターゲットの位置の不確かさのために付与するマージンの検証を行った。variable margin について、実際の放射線治療を行った患者が毎回位置照合のために撮像される CBCT (cone-beam CT) のデータを用いて、各臓器の位置ずれに関する解析を行った。基本的に骨をベースに毎回照合されるが、様々な頭頸部癌において、どの骨を中心に日々照合するかを整理し、その照合位置における各臓器の位置ずれの範囲を計測した。最終的には脊髄に対する variable PRV margin の設定が、臨床において恩恵が大きいと判断された。脊髄に対する variable PRV margin を設定し、実臨床での使用を開始した(研究項目 1-4、3)。

患者が感じる「辛さ」を客観的に把握するための QOL 調査を実施した。QOL 調査における味覚障害と口腔線量について解析を行い、NTCP モデルを算出した。スポットスキニング IMPT の有用性を検証するために、同患者において仮想で作成されたエックス線による IMRT プランで NTCP を計算して比較したところ、IMPT において有意に味覚障害となる確率が低かった。同時期に IMPT と IMRT で治療された患者において NTCP を比較した所、IMPT 患者において有意に味覚障害となる確率が低かった(図 3)。

一方で、実際の治療後に発生した味覚障害を比較した所、IMPT 患者で低かったものの、有意差を示すには至らなかった(図 5)。粘膜炎による嚥下障害は、プランから計算された NTCP は IMPT 患者において有意に低く(図 4)、実際の障害も IMPT 患者で有意に低かった(図 5)。口渇と皮膚炎においては、照射中の障害は IMPT 患者と IMRT 患者で差がなかった。

一方で、照射後 6 か月時点では味覚障害、粘膜炎による嚥下障害、口渇が IMPT 患者で有意に低く、これらの障害の回復におけるスポットスキニング IMPT の有用性が示唆された(図 6)。

NTCP モデルの妥当性検証が必要と考えられ、味覚障害と嚥下障害についてバリデーションを行った。キャリブレーションを行うことで一致度が改善した(図 7)。粘膜炎を抑える陽子線治療法を検討する中で、線量分割の変更による改良の可能性が示唆された。RBE (生物学的効果)を voxel 単位で計算した上で様々な線量分割をシミュレーションし、過分割照射において粘膜障害と抗腫瘍効果のバランスが最適な線量分割が導かれ、有用性が示唆された。

(cc)	1mm	2mm	3mm	4mm	5mm	6mm	7mm	8mm	9mm	10mm
V1	0.9645	0.9459	0.8631	0.8382	0.8372	0.8249	0.8308	0.8216	0.8346	0.8278
V2	0.8972	0.9924	0.9383	0.9225	0.9334	0.929	0.9231	0.9227	0.921	0.9229
V3	0.8321	0.8991	0.9376	0.9257	0.9375	0.9342	0.9313	0.9328	0.933	0.9366
V4	0.8788	0.8891	0.9341	0.9282	0.9393	0.9368	0.9358	0.9386	0.9402	0.9436
V5	0.9946	0.9805	0.9291	0.925	0.9329	0.9296	0.9287	0.931	0.9333	0.9359
V6	0.0001	0.0006	0.003	0.0085	0.014	0.022	0.0299	0.0385	0.0471	0.0544
V7	0.0001	0.0004	0.0018	0.0053	0.0089	0.0147	0.0205	0.0271	0.0338	0.0396
V8	0.0001	0.0002	0.0011	0.0034	0.0057	0.0092	0.0129	0.0171	0.0213	0.025
V9	0.0001	0.0001	0.0006	0.0021	0.0037	0.0063	0.0089	0.0118	0.0148	0.0173
V10	0.0001	0.0001	0.0004	0.0012	0.0023	0.0042	0.0062	0.0083	0.0109	0.0131
V11	0.0001	0.0001	0.0002	0.0007	0.0014	0.0025	0.0039	0.0054	0.0071	0.0088
V12	0.0001	0.0001	0.0001	0.0004	0.0008	0.0015	0.0023	0.0033	0.0044	0.0054
V13	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002	0.0004	0.0008	0.0013	0.0019	0.0026	0.0032
V14	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002	0.0003	0.0005	0.0007	0.001	0.0014	0.0018
V15	0.0002	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002	0.0003	0.0004	0.0006	0.0008	0.0009
V16	0.0003	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002	0.0002	0.0003	0.0004	0.0006	0.0008
V17	0.0004	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002	0.0002	0.0003	0.0004	0.0006
V18	0.0006	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002	0.0002	0.0002	0.0003	0.0005
V19	0.0009	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002	0.0002	0.0002	0.0003
V20	0.0014	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002	0.0003
V21	0.0014	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
V22	0.002	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
V23	0.0029	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
V24	0.0038	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
V25	0.0051	0.0002	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
V26	0.0086	0.0003	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
V27	0.0198	0.0007	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
V28	0.0579	0.0024	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
V29	0.1653	0.0119	0.0003	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
V30	0.353	0.0639	0.0013	0.0002	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
V31	0.6364	0.274	0.015	0.0008	0.0004	0.0003	0.0002	0.0002	0.0002	0.0004
V32	0.6707	0.4542	0.0998	0.0049	0.0011	0.0009	0.0007	0.0006	0.0004	0.0003
V33	0.6138	0.7772	0.4116	0.0613	0.02	0.0108	0.0087	0.008	0.0075	0.007
V34	0.4784	0.7165	0.7787	0.2353	0.0909	0.0549	0.0488	0.0487	0.0511	0.0562
V35		0.5001	0.5494	0.9094	0.2539	0.1099	0.0609	0.0449	0.04	0.0401

図 2: 皮膚 ROI 設定の最適な深さを定めるための DVH 解析

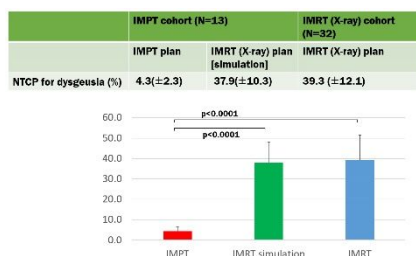


図 3: IMPT 及び IMRT 患者における味覚障害の発生確率 (プランから予測される値)

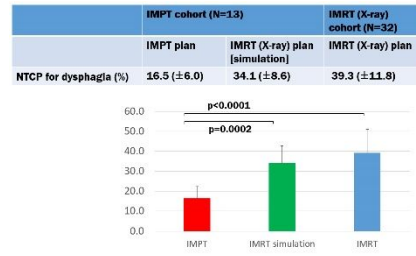


図 4: IMPT 及び IMRT 患者における嚥下障害の発生確率 (プランから予測される値)

	IMPT cohort	IMRT cohort	
Dysphagia*1	0 / 13	8 / 28	29% P=0.0083*
Dysgeusia*2	2 / 8	11 / 19	58% P=0.1116

図 5: IMPT 及び IMRT 患者における実際の味覚障害及び嚥下障害の発生率

	IMPT (%)	IMRT (%)	p値
味覚障害	0.0	21.4	0.0248*
嚥下障害	0.0	20.7	0.0272*
口腔内乾燥	0.0	46.4	0.0004*

* p=0.05未満で有意差あり

図 6: IMPT 及び IMRT 患者における照射後 6 か月における実際の副作用発生率

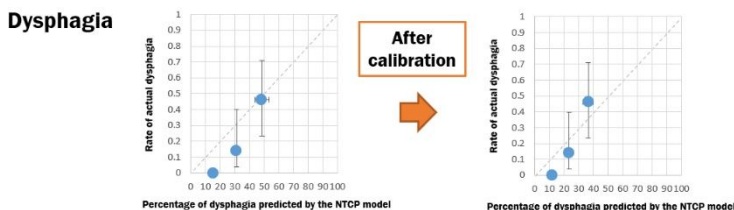


図 7: 副作用モデルの予測値と実際の発症率のバリデーション、及びキャリブレーション後の結果

これら一連の研究によって IMPT による「辛い」頭頸部癌放射線治療法の技術開発を行い、当施設の初期経験において、特に味覚障害、粘膜炎による嚥下障害、口渇の回復における IMPT の有用性が示されたものとする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yasuda K, Minatogawa H, Dekura Y, Takao S, Tamura M, Tsushima N, Suzuki T, Kano S, Mizumachi T, Mori T, Nishioka K, Shido M, Katoh N, Taguchi H, Fujima N, Onimaru R, Yokota I, Kobashi K, Shimizu S, Homma A, Shirato H, Aoyama H.	4. 巻 62
2. 論文標題 Analysis of acute-phase toxicities of intensity-modulated proton therapy using a model-based approach in pharyngeal cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 329 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minatogawa H, Yasuda K, Dekura Y, Takao S, Matsuura T, Yoshimura T, Suzuki R, Yokota I, Fujima N, Onimaru R, Shimizu S, Aoyama H, Shirato H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Potential benefits of adaptive intensity-modulated proton therapy in nasopharyngeal carcinomas.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 174 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13128.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka M, Yasuda K, Uchinami Y, Tsushima N, Suzuki T, Kano S, Suzuki R, Miyamoto N, Minatogawa H, Dekura Y, Mori T, Nishioka K, Taguchi J, Shimizu Y, Katoh N, Homma A, Aoyama H.	4. 巻 67
2. 論文標題 Detailed analysis of failure patterns using deformable image registration in hypopharyngeal cancer patients treated with sequential boost intensity-modulated radiotherapy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Med Imaging Radiat Oncol.	6. 最初と最後の頁 98-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1754-9485.13491.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasamatsu K, Matsuura T, Yasuda K, Miyazaki K, Takao S, Tamura M, Otsuka M, Uchinami Y, Aoyama H.	4. 巻 49
2. 論文標題 Hyperfractionated intensity-modulated proton therapy for pharyngeal cancer with variable relative biological effectiveness: A simulation study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Med Phys.	6. 最初と最後の頁 7815-7825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.16064.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 安田耕一、湊川英樹、出倉康裕、高尾聖心、田村昌也、鬼丸力也、清水伸一、本間明宏、梅垣菊男、白土博樹.
2. 発表標題 咽頭癌への陽子線治療 (Proton Beam Therapy for Pharyngeal Cancer)
3. 学会等名 The 78th Annual Meeting of the Japan Radiological Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田耕一、湊川英樹、出倉康裕、対馬那由多、鈴木崇祥、加納里志、水町貴諭、鬼丸力也、清水伸一、本間明宏、白土博樹.
2. 発表標題 強度変調X線治療および強度変調陽子線治療における皮膚炎と皮膚線量に関する検討.
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Yasuda
2. 発表標題 Clinical Usefulness of model-based approach (MBA) in Head and Neck Cancer.
3. 学会等名 The 7th GI-CoRE Medical Science and Engineering Symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 依田恵、安田耕一、打浪雄介、西川昇、志藤元泰、宮崎智彦、高橋周平、藤田祥博、高尾聖心、田村昌也、田口純、清水康、加納里志、本間明宏、青山英史.
2. 発表標題 上咽頭癌に対する強度変調陽子線治療の初期経験
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuda K
2. 発表標題 Radiotherapy Strategy for H&N cancer in Japan
3. 学会等名 The 9th GCB Biomedical Science and Engineering Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022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
研究分担者	加納 里志 (Kano Satoshi) (00374421)	北海道大学・大学病院・講師 (10101)	
研究分担者	水町 貴諭 (Mizumachi Takatsugu) (00507577)	北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101)	
研究分担者	高尾 聖心 (Takao Seishin) (10614216)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	
研究分担者	田村 昌也 (Tamura Masaya) (40504775)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	

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
---------	---------