

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08177

研究課題名(和文) 膵癌克服に向けた重粒子線治療と深層学習の融合による集学的治療アルゴリズムの開発

研究課題名(英文) Development of multidisciplinary treatment algorithm by integrating carbon ion radiotherapy and deep learning to overcome pancreatic cancer

研究代表者

篠藤 誠 (Shinoto, Makoto)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 重粒子線治療研究部・グループリーダー

研究者番号：50551503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：2014年度から2017年度まで局所進行膵癌に対して根治的重粒子線治療を施行した64例を対象に解析を行った。患者背景は、男性34例、年齢中央値63歳、PS 0/1：31/33例、病期 III/IV：59/5例、腫瘍部位 頭部/体尾部：21/43例、腫瘍サイズの中央値38mm、CA19-9中央値 117U/mLであった。生存期間中央値は25ヶ月、2年生存率53% (95%CI:39%-66%)であった。Grade3の有害事象としては、血液毒性2%、食欲不振2%、消化管潰瘍・出血3%であった。予後因子解析では、PS、CA19-9が独立した予後因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2022年4月より、膵癌に対する重粒子線治療は保険収載され、より多くの患者が保険診療として重粒子線治療を受けることが可能となった。重粒子線治療を従来の治療法とどのように組み合わせ、どのような条件の患者に対して、いつ行うべきかについて明らかにすることが急務である。本研究はこのような課題を解決する一助となる。

研究成果の概要(英文)：Sixty-four patients who underwent radical carbon ion radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer from 2014 to 2017 were analyzed. Patient background was 34 males, median age 63 years, PS 0/1: 31/33, stage III/IV: 59/5, tumor site head/body tail: 21/43, median tumor size 38 mm, median CA19-9 117 U/mL. Median survival was 25 months with a 2-year survival rate of 53% (95% CI: 39%-66%). Adverse events of Grade 3 included hematologic toxicity in 2%, anorexia in 2%, and gastrointestinal ulceration/bleeding in 3%. In prognostic factor analysis, PS and CA19-9 were independent prognostic factors.

研究分野：放射線治療学

キーワード：膵癌 重粒子線治療 深層学習

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は罹患者数、死亡者数ともに増加傾向にあり、現代に残された難治がんの代表である。標準治療の中で、膵癌に対する唯一の根治治療は手術のみであるが、手術単独による治療成績は満足できるものではない。術後早期に再発をきたす症例では、手術による侵襲が返って必要な治療の妨げになり、予後不良となる場合がある。また、診断時にすでに切除不能であることが多く、切除不能膵癌に対する化学療法あるいは従来の X 線治療では治癒は期待できない。放射線治療の一種である重粒子線治療は低侵襲である上に従来の X 線と比較して強力な局所効果を持つことから、放射線抵抗性腫瘍である膵癌に対しても良好な効果が得られると考えられる。以前は、手術を行う以外に有効な手段がなかったが、強力な新規抗がん剤を併用しつつ、重粒子線治療あるいは、手術などの局所治療と組み合わせることにより、長期生存、根治への可能性が広がってきている。それぞれの治療モダリティを適切な時期に適切な方法で使うためには、臨床上有用で包括的な予後予測モデルの構築ならびに新たな集学的治療アルゴリズムの開発が必要である。

2. 研究の目的

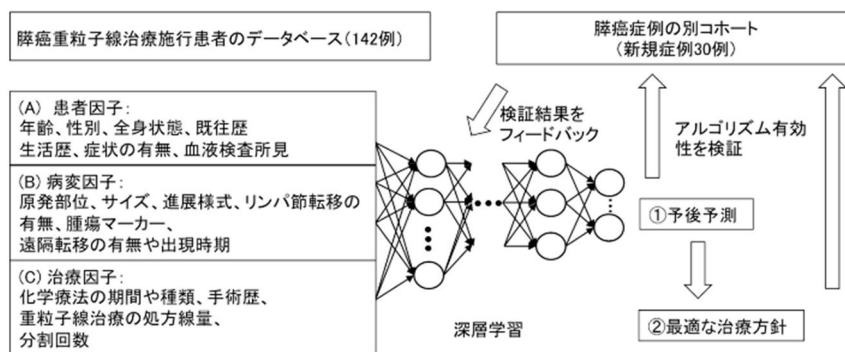
本研究は膵がんの多様な患者背景、病変因子からなる病態や多彩な治療経過に対応するため、多層ニューラルネットワークによる深層学習を用いて膵癌に対する重粒子線治療の予後予測アルゴリズムを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

2014 年度から 2017 年度に九州国際重粒子線がん治療センターで根治的重粒子線治療を多なった膵癌患者を対象に 予後予測、重粒子線治療方針決定システムの構築を行う。患者因子、病変因子、治療因子の情報を input として登録し、大規模かつ精密なデータベースを構築する。多層ニューラルネットワークは因子入力後、最適な中間層素子数を決定しモジュールを用いた多層型のモデルを構築する(図1)。

膵癌に対する根治的重粒子線治療例の予後を精度高く予測する。良好な予後につながる「重粒子線治療開始の至適タイミング(先行化学療法の至適期間)」についても検討する。化学療法による全身治療を先行した後に重粒子線治療を行うべきか、重粒子線治療を先行するべきか、予後予測モデルに基づき解析する。

図1 研究計画



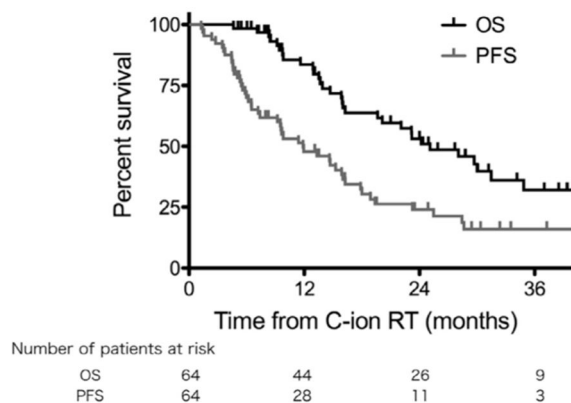
4. 研究成果

2014 年度から 2017 年度まで局所進行膵癌に対して根治的重粒子線治療を施行した 64 例を対象に解析を行った。患者背景は、男性 34 例、年齢中央値 63 歳(範囲 42-87 歳)、PS 0/1: 31/33 例、病期 III/IV: 59/5 例、腫瘍部位 頭部/体尾部: 21/43 例、腫瘍サイズの中央値 38mm(15-70mm)、CA19-9 中央値 117U/mL(0.2-8360U/mL)であった。化学療法については、50 例に先行治療が行われ、56 例に同時併用が行われた。生存期間中央値は 25 ヶ月、2 年生存率 53%(95%CI: 39%-66%)、2 年局所制御率 82%(95%CI: 66%-91%)、2 年無増悪生存率 23%(95%CI: 14%-36%)であった(図2)。Grade3 の有害事象としては、血液毒性 2%、食欲不振 2%、消化管潰瘍・出血 3%であった。他、Grade4 以上の有害事象を認めなかった。予後因子解析では、PS、CA19-9 が独立した予後因子であった。

また、重粒子線治療介入のタイミングについては、先行化学療法の種類によって異なる。現在、膵癌に対する一次療法として行われる化学療法のレジメンは、フォルフィリノックス療法、ゲムシタピン+ナブパクリタキセル療法、ゲムシタピン、S-1 の主に 4 種類である。近年、化学療法の進歩によりフォルフィリノックス療法やゲムシタピン+ナブパクリタキセル療法などの、多剤併用化学療法は有効性が高く、病勢コントロールのみならず腫瘍縮小効果が期待できる。一方で、ゲムシタピン、S-1 などの単剤療法では、有効性は低く先行治療としての意義は乏しい。

JCOG1106 試験においても、ゲムシタビン単剤療法の先行治療の意義は示されていない。単剤療法しか施行できない場合は、化学療法の用量調整が終了した段階で重粒子線治療を速やかに施行することが望ましい。しかし、多剤併用療法においても、腫瘍縮小期間の中央値は46日との報告があり、また、無増悪生存期間はおよそ半年程度であることから、治療開始2~3ヶ月程度での重粒子線治療開始が望ましく、半年を過ぎると局所治療の時期を逸する症例が増加する可能性があると考えられる。

図2 生存曲線（全生存率および無増悪生存期間）



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Liermann Jakob, Shinoto Makoto, Syed Mustafa, Debus Jurgen, Herfarth Klaus, Naumann Patrick	4. 巻 147
2. 論文標題 Carbon ion radiotherapy in pancreatic cancer: A review of clinical data	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 145 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2020.05.012	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 該当する

1. 著者名 篠藤 誠	4. 巻 41
2. 論文標題 切除不能IPMNに対する重粒子線治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 胆と膵	6. 最初と最後の頁 1355~1357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 篠藤 誠、寺嶋広太郎、末藤大明、松延 亮、戸山真吾、塩山善之
2. 発表標題 局所侵攻し右岸に対する化学療法併用重粒子線治療の長期治療成績
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 篠藤 誠、山田 滋、磯崎由佳、瀧山博年、小藤昌志、伊川裕明、金子 崇、辻 比呂志
2. 発表標題 高齢者膵癌に対する重粒子線治療の治療成績
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makoto Shinoto, Shigeru Yamada, Tadashi Kamada
2. 発表標題 The Emerging Role of Radiotherapy: Carbon and Proton Therapy
3. 学会等名 International Conference of the Korean Pancreatobiliary Association 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020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	塩山 善之 (Shioyama Yoshiyuki) (10323304)	公益財団法人佐賀国際重粒子線がん治療財団九州国際重粒子線がん治療センター(臨床研究部)・臨床研究部・センター長 (87208)	
研究分担者	有村 秀孝 (Arimura Hidetaka) (20287353)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	吉武 忠正 (Yoshitake Tadamasa) (40452750)	九州大学・医学研究院・講師 (17102)	
研究分担者	松本 圭司 (Matsumoto Keiji) (40467907)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	
研究分担者	浅井 佳央里 (Asai Kaori) (40635471)	九州大学・大学院・助教 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	平田 秀成 (Hirata Hidenari) (90721267)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員 (82606)	

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