

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861064

研究課題名(和文) 小児腫瘍に対する陽子線治療後の晩期有害事象予測プログラムの作成

研究課題名(英文) Proton beam therapy for pediatric tumor

研究代表者

水本 斉志 (MIZUMOTO, MASASHI)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：20512388

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：当院で陽子線治療が施行された小児腫瘍について、その晩期有害事象のデータ収集を行った。収集された晩期有害事象のデータと実際の治療計画を照合し、晩期有害事象と陽子線治療の関連性および陽子線治療による晩期有害事象の軽減効果について検証した。脳腫瘍については、陽子線治療を用いることにより正常脳への照射線量が低減できることに明確になった。体幹部の腫瘍については、陽子線治療と通常のX線治療の計画を同一の条件下で再現し、陽子線治療とX線治療の治療計画上での比較を行った。

研究成果の概要(英文)：I collect and analyze the result of proton beam therapy for pediatric tumor. The association between late toxicity and proton beam therapy was verified. This analysis made clear that proton beam therapy for pediatric tumor could reduce the dose of normal brain compared to photon radiotherapy such as 3D-CRT and Intensity-modulated radiation therapy. As for body trunk tumor, I compared proton beam therapy to 3D-CRT and Intensity-modulated radiation therapy.

研究分野：放射線治療

キーワード：陽子線治療 放射線治療 小児腫瘍

1. 研究開始当初の背景

小児腫瘍の治癒率の向上が報告される一方で、骨の成長障害、内分泌障害、生殖器への影響、脳神経への影響、2次発がんなど、小児に特徴的な晩期有害事象の問題が大きく取り上げられるようになった。治療後の重度の晩期有害事象は、特に放射線治療との関連性が重要と報告されている。例えば、頭頸部領域の放射線治療では顔面骨の成長障害による顔面変形や、唾液腺機能の廃絶による口渇や味覚障害が避けられないことが多く、成長過程で子供の quality of life (QOL) を大きく損なう。米国の大規模なコホート追跡調査では、小児がんに対する放射線治療後30年以内では、癌の再発が最大の死因であるが、経過年数と共に癌の再発による死亡率は低下して、相対的に照射後の晩期有害事象や2次発がんによる死亡率の増加が認められる。今後、治療法の進歩により、小児がん治療後の生存率・生存期間が更に長くなることが予測されるため、治療後20-30年以降の晩期有害事象や2次発がんによる死亡率を低減することは生存期間の延長に寄与する可能性があると思われる。また、単純に正常組織への照射線量を低減することにより、晩期有害事象が軽減して、quality of life を良い状態に保つことによって、本来有害事象に対処するための医療費の削減効果が期待できる。

当院では1984年より小児に対する陽子線治療を開始し、主に通常のX線治療では困難な症例を治療してきた¹⁾。しかし、小児癌は症例数が少なく、これまで系統的な解析が困難であった。本課題では、より多くの症例を多角的に検討するために、過去にX線治療・術中照射・陽子線治療を施行したすべての症例について個別に解析を行う。同時に2009年度より当院で開始された小児に対する陽子線治療の臨床研究の症例を前向きに追跡する。そして、照射による晩期有害事象を予測する基準を確立し、現在行われている小児に対する陽子線治療をより安全で効果的なものにし、照射後の患児の quality of life の向上を目指すのが本研究の目的である。得られた結果は陽子線のみならず、強度変調放射線治療 (IMRT) にも応用できると考えている。

2. 研究の目的

放射線治療や陽子線治療と晩期有害事象の関連性を過去の経験から明らかにすることにより、より晩期有害事象の少ない小児陽子線治療を確立し、照射後の患児の quality of life 向上を目指す。

年齢、性別、照射部位、照射体積、照射線量などのパラメーターを事前に入力することによって、事前に晩期有害事象を予測することが最終目的である。

3. 研究の方法

(1) 小児陽子線治療例・放射線治療例の追跡

過去の照射例・現在の症例を全例追跡し、有害事象と照射効果を明らかにする。完治し、経過観察が途切れてしまっている症例も再度成長過程を追跡する。追跡する際には、統一の追跡項目を作成して、疾患毎に調査項目にずれが生じないように考慮する。特に晩期有害事象については、起こりうる晩期有害事象をリスト化して、有害事象の重症度を数値化してデータ収集を行う。

(2) 有害事象の出現の仕方と照射体積・照射線量・年齢の解析

どの臓器の何パーセントにどの位の線量が照射された際に、照射後何年経過して有害事象が出現するのか解析し、照射時の年齢との相関を検討する。陽子線治療と通常のX線治療の比較をより正確に行うため、陽子線治療の治療計画をそのまま通常の放射線治療の計画装置に転送して、放射線治療計画の再計画を行う。

(3) 晩期有害事象の予測

前述のデータを解析し、小児放射線治療・陽子線治療の晩期有害事象の予測ができる基準を作成し、現在進行中の小児陽子線治療の治療計画に反映する。晩期有害事象の予測においては、照射部位、照射体積、照射線量、照射年齢などのパラメーターを入力する事によって、晩期有害事象の内容、重症度が事前に予測できるようになる事を最終目標とする。

4. 研究成果

当院で陽子線治療が施行された小児腫瘍について、その晩期有害事象のデータ収集を行った。収集された晩期有害事象のデータと実際の治療計画を照合し、晩期有害事象と陽子線治療の関連性および陽子線治療による晩期有害事象の軽減効果について検証した。脳腫瘍については、陽子線治療を用いることにより正常脳への照射線量が低減できることに明確になった。照射線量の低減率は、脳腫瘍の部位や照射範囲に依存し、病変の部位が偏在し、最大径が大きい腫瘍では陽子線治療のメリットが大きいことが明確となった。

体幹部の腫瘍についても陽子線治療と通常のX線治療の比較データを作成した。比較データは実際に陽子線治療で用いた治療計画を、通常のX線治療の治療計画装置にそのまま転送して、同一の条件下で再計画を立案した。再計画の結果、体幹部の腫瘍でも、脳腫瘍と同様に陽子線治療によって正常組織の照射線量・体積を低減することが可能であった。現在、正常組織の照射体積・照射線量から、陽子線治療と放射線治療による2次発

がんの発生率予測を計測している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

1. Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Ishida Y, Oshiro Y, Numajiri H, Fuji H, Okumura T, Shirato H, Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric malignancies: a retrospective observational multicenter study in Japan. *Cancer Med*. 2016 May 11. doi: 10.1002/cam4.743. [Epub ahead of print] (査読あり)
2. Hayashi Y, Mizumoto M, Akutsu H, Takano S, Matsumura A, Okumura T, Kawabe T, Zenkoh J, Sakurai H, Tsuboi K. Hyperfractionated high-dose proton beam radiotherapy for clival chordomas after surgical removal. *Br J Radiol*. 2016 May 9;20151051. [Epub ahead of print] (査読あり)
3. Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, Hayashi R, Arahira S, Okumura T, Sakurai H. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiother Oncol*. 2016 Feb;118(2):267-71. doi: 10.1016/j.radonc.2015.10.025. Epub 2015 Nov 4. (査読あり)
4. Takizawa D, Oshiro Y, Mizumoto M, Fukushima H, Fukushima T, Sakurai H. Proton beam therapy for a patient with large rhabdomyosarcoma of the body trunk. *Ital J Pediatr*. 2015 Nov 16;41:90. doi: 10.1186/s13052-015-0200-0. (査読あり)
5. Mizumoto M, Oshiro Y, Takizawa D, Fukushima T, Fukushima H, Yamamoto T, Muroi A, Okumura T, Tsuboi K, Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric ependymoma. *Pediatr Int*. 2015 Aug;57(4):567-71. doi: 10.1111/ped.12624. Epub 2015 Jun 4. (査読あり)
6. Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, Suzuki R, Kobayashi C, Oshiro Y, Mizumoto M, Hoshino N, Gotoh C, Urita Y, Komuro H, Kaneko M, Sekido N,

Masumoto K, Sakurai H, Sumazaki R. Tailor-made treatment combined with proton beam therapy for children with genitourinary/pelvic rhabdomyosarcoma. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015 May-Jun;20(3):217-22. doi: 10.1016/j.rpor.2014.12.003. Epub 2015 Jan 9. (査読あり)

7. Mizumoto M, Oshiro Y, Ayuzawa K, Miyamoto T, Okumura T, Fukushima T, Fukushima H, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H. Preparation of pediatric patients for treatment with proton beam therapy. *Radiother Oncol*. 2015 Feb;114(2):245-8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.01.007. Epub 2015 Jan 22. (査読あり)
8. Sugawara K, Mizumoto M, Numajiri H, Ohno T, Ohnishi K, Ishikawa H, Okumura T, Sakurai H. Proton beam therapy for a patient with a giant thymic carcinoid tumor and severe superior vena cava syndrome. *Rare Tumors*. 2014 May 13;6(2):5177. doi: 10.4081/rt.2014.5177. eCollection 2014 May 13. (査読あり)
9. 水本齊志：悪性脳腫瘍に対する放射線治療、映像情報Medical、46(13):1096-1102、2014 (査読なし)

[学会発表](計 5 件)

1. Mizumoto M, Tsuboi K, Oshiro Y, Okumura T, Numajiri H, Ohnishi K, Fukumitsu N, Aihara T, Ishikawa H, Sakurai H. Proton beamtherapy for pediatric patients with skull base chordoma. Prague Congress Centre Czech Republic, Prague, Czech Republic, PTCOG55, 2016.5.22-28
2. Mizumoto M, Okumura T, Fukumitsu N, Numajiri H, Ohnishi K, Oshiro Y, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma(HCC). 28th Annual Meeting of JASTRO, ベイシア文化ホール, Takasaki, Japan, 2015.11.19-21
3. 水本齊志、坪井康次、奥村敏之、林靖孝、室伏景子、大西かよ子、福光延吉、栗飯原輝人、石川仁、櫻井英幸：脳腫瘍、頭蓋底腫瘍に対する陽子線治療、パシフィコ横浜(横浜) 日本放射線腫瘍学会第27回大会、2014.12.11-13

4. Mizumoto M, Ayuzawa K, Miyamoto T, Oshiro Y, Okumura T, Fukushima T, Fukushima H, Ishikawa H, Tsuboi K, sakurai H. Preparation and behavioral training for pediatric patients treated by proton therapy. Toronto, Canada, 46th Congress of the International Society of Pediatric Oncology, 2014.10.22-25
5. Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura K, Numajiri H, Aihara T, Tsuboi K, Sakurai H. Association between life prognosis and pretreatment ICG 15 for the patients with HCC treated by proton beam therapy. Vienna, Austria, ESTRO 33, 2014.4.4-8

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.pmrc.tsukuba.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

水本 斉志 (MIZUMOTO, Masashi)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：20512388

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：