

令和元年5月15日現在

機関番号：10101
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2016～2018
課題番号：16K19797
研究課題名(和文) 低酸素癌を標的とした陽子線治療に関する研究

研究課題名(英文) Proton therapy targeting hypoxic cancer

研究代表者

安田 耕一 (Yasuda, Koichi)

北海道大学・医学研究科・特任助教

研究者番号：00431362

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)：低酸素癌を標的としたスポットスキニング陽子線治療のシミュレーションを行う環境を構築した。10例の上咽頭癌患者において、低酸素癌を標的としたスポットスキニング陽子線治療装置による intensity-modulated proton therapy (IMPT)のシミュレーションを行い、X線による intensity-modulated X-ray therapy (IMXT)と比較したところ、耳下腺や口腔の線量及び障害発生確率は陽子線治療の方が低い値であった。低酸素を標的とした放射線治療を実施する際に、スポットスキニング陽子線治療がX線よりも有用であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スポットスキニング陽子線治療は臨床における最先端の放射線治療の一種であるが、今回、低酸素癌を標的とした強度変調陽子線治療が実施可能なことをシミュレーションにて示した。陽子線の特性をいかし、治療抵抗性である腫瘍内部の低酸素領域のみに高線量を投与して治療効果を高め、それ以外の治りやすい領域の線量は抑えることで、正常組織障害のリスクを最大限抑えることが可能な治療となりえる。癌の克服とQOLの維持を両立した癌治療の確立のための基礎的な研究成果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：We developed a simulation system for spot-scanning proton therapy targeting hypoxic volume in cancer. Intensity-modulated proton therapy (IMPT) plans using spot-scanning proton therapy system were generated in 10 nasopharyngeal carcinoma patients, and the plans were compared with intensity-modulated X-ray therapy (IMXT). The doses of the parotid gland and the oral cavity and the probabilities of complications were lower in IMPT than IMXT. It was shown that spot-scanning proton therapy was more useful than X-ray therapy for targeting tumor hypoxia.

研究分野：放射線治療

キーワード：低酸素 陽子線治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 低酸素状態の癌は放射線治療抵抗性と考えられ、これを克服するための様々な研究が行われているが、臨床において確立した治療方法はない。一方、低酸素癌の部位により多くの放射線を投与することで腫瘍の制御率が向上する可能性が示されている。低酸素イメージングで腫瘍内部の低酸素癌を同定し、そこに多くの線量を投与するという、低酸素癌を標的とした放射線治療が検討されているが、実際には多くの課題があり、未だ臨床応用されていない。

(2) 近年発展している陽子線治療は、X線よりも意図した部位に最適な線量を投与しやすいという性質がある。特にスポットスキャンを用いた陽子線治療においては、自由度の高い線量分布を作成することが可能である。この技術は、腫瘍内部の小さな低酸素領域をより正確に照射できる可能性があり、低酸素癌を標的とした放射線治療に最も適している可能性がある。

2. 研究の目的

腫瘍内部の小さな低酸素領域を標的としたスポットスキャン陽子線治療の計画方法を確立し、その有用性を検討すること。

3. 研究の方法

(1) 頭頸部癌において、低酸素癌を標的としたスポットスキャン陽子線治療のシミュレーションを行った。画像の fusion ソフトにて放射線治療計画 CT と低酸素イメージングである FMISO-PET 画像を重ね合わせ、腫瘍内部の低酸素領域を同定し、標的として定めた。これらの情報を陽子線治療計画ソフトに転送し、低酸素領域に線量を増加させるスポットスキャン陽子線治療のシミュレーションを行った。引き続き同じ CT、FMISO-PET、標的およびリスク臓器のデータ等を用いて、X線による放射線治療のシミュレーションを実施し、スポットスキャン陽子線治療のプランを比較した。

(2) FMISO-PET による低酸素癌を標的とした放射線治療の理論的根拠となる、FMISO-PET の集積の強さと再発位置との関連性についての検討を行った。標準的放射線治療が行われた頭頸部癌患者において、治療前の FMISO-PET と、再発の有無、位置関係に関して、voxel 単位での解析を行った。

4. 研究成果

(1) 低酸素癌を標的としたスポットスキャン陽子線治療のシミュレーションを行う環境を構築した。放射線治療計画 CT と FMISO-PET 画像を重ね合わせ、腫瘍内部の低酸素領域を同定し、標的として定める一連の流れを確立した。この標的に関する情報をスポットスキャン陽子線治療シミュレーション装置に入力し、当施設の医学物理士の協力のもと、低酸素領域に線量を増加させるスポットスキャン陽子線治療のシミュレーションを実施した。最終的に、放射線治療前に FMISO-PET が撮像された 10 例の上咽頭癌患者において、低酸素癌を標的としたスポットスキャン陽子線治療装置による intensity-modulated proton therapy (IMPT) のシミュレーションを実施した。X線による intensity-modulated X-ray therapy (IMXT) のシミュレーションを同じ 10 例で実施した (図 1)。腫瘍に対して 70Gy(E)、低酸素領域に 84Gy(E) 投与するプランが作成された。予防リンパ節領域に関して、中間リスク領域は 63Gy(E)、低リスク領域は 56Gy(E) とした。線量制約基準は耳下腺において平均線量 26Gy(E) 未満、口腔において線量 39 Gy(E) とした。唾液量減少、口渇、嚥下障害、胃管依存率、味覚障害の 5 項目に関して、normal tissue complication probability (NTCP) モデルを用いた予測障害発生確率を算出した。これら全ての障害発生確率を 50% 以下に抑えることをプランの基準とした。標的への投与線量に関する解析では、IMPT と IMXT の両者において、規定された線量が全 10 例において投与されていた。耳下腺線量、口腔線量、NTCP の基準を守った症例は、IMPT においてそれぞれ 7、10、10 例であったが、IMXT ではそれぞれ 0、1、0 例であった。耳下腺線量は IMPT において 25.2 ± 3.0 GyE、

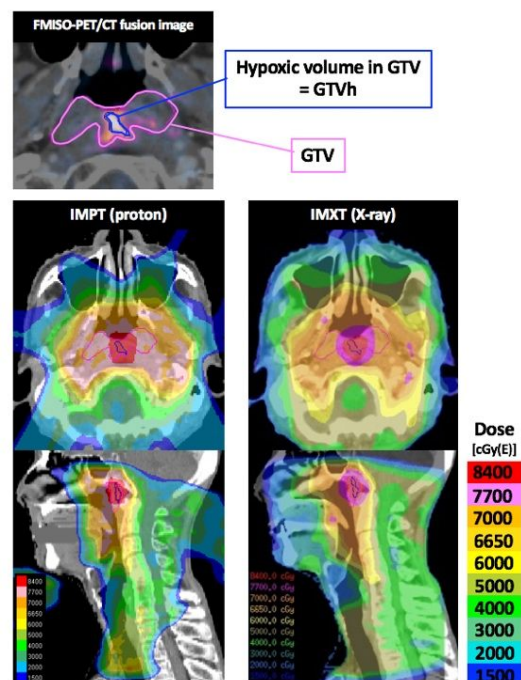


図 1) 低酸素癌を標的としたスポットスキャン陽子線治療 (IMPT) と X 線治療 (IMXT) の線量分布の一例

IMXTにおいて 36.3 ± 3.4 Gy であり、口腔線量は IMPT において 28.8 ± 7.3 GyE、IMXT において 49.3 ± 4.9 Gy であった。どちらも IMPT の方が有意に低い値であった ($p=0.0003$)。すべての患者において、NTCP の値は 5 項目すべて IMXT よりも IMPT の方が低い値であった (図 2)。10% を越える NTCP (NTCP_{IMXT}-NTCP_{IMPT}) が 3 項目以上認められた症例は、10 例中 9 例であった (図 3)。

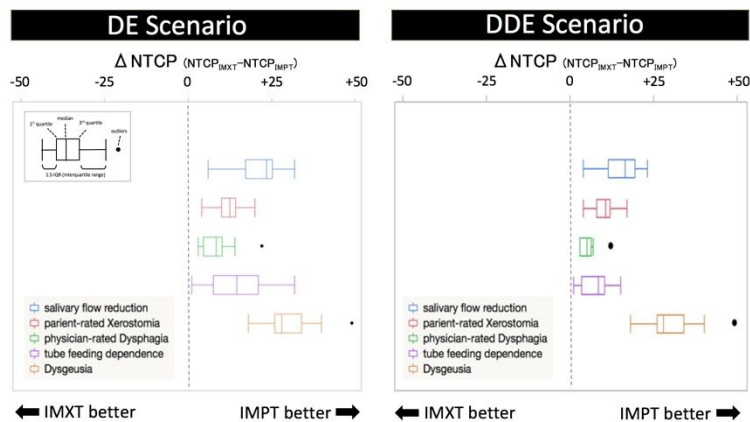


図 2) 線量増加(左)と線量低減(右)放射線治療における NTCP (NTCP_{IMXT}-NTCP_{IMPT})

一方、近年においては線量増加だけでなく、予後良好なサブグループに対する線量低減も、副作用低減の観点から、重要な治療戦略として議論されている現状から、スポットスキャン陽子線治療における FMISO-PET を用いた線量低減の実施可能性、有用性に関しても重要な検討項目と考えられ、そのシミュレーションも追加で実施した。低酸素癌には標準線量を投与しつつ、それ以外のリスクが低い領域には線量を低減させるシミュレーションを開始し、環境構築、条件設定を行った。最終的に腫瘍に対して 60Gy(E)、低酸素領域に 70Gy(E) 投与するプランが作成された。予防リンパ節領域に関して、中間リスク領域は 54Gy(E)、低リスク領域は 48Gy(E) とした。線量低減放射線治療計画において、標的への投与線量に関する解析では、IMPT と IMXT の両者において、規定された線量が全 10 例において投与されていた。耳下腺線量、口腔線量、NTCP の基準を守った症例は、IMPT においてそれぞれ 10、10、10 例であったが、IMXT ではそれぞれ 1、2、5 例であった。耳下腺線量は IMPT において 21.4 ± 2.6 GyE、IMXT において 30.9 ± 3.0 Gy であり、口腔線量は IMPT において 24.5 ± 6.2 GyE、IMXT において 41.3 ± 4.3 Gy であった。どちらも IMPT の方が有意に低い値であった ($p=0.0003$)。すべての患者において、NTCP の値は 5 項目すべて IMXT よりも IMPT の方が低い値であった (図 2)。10% を越える NTCP が 3 項目以上認められた症例は、10 例中 8 例であった (図 3)。

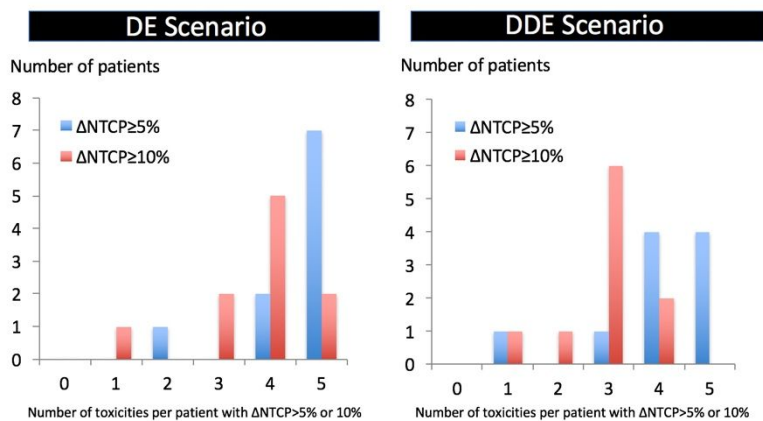


図 3) 線量増加(左)と線量低減(右)放射線治療における NTCP が 5% および 10% 以上であった項目の数

スポットスキャン陽子線治療装置による IMPT は、X 線による IMXT と比較して、耳下腺、口腔などのリスク臓器線量を低減させ、障害発生確率が低かった。低酸素を標的とした放射線治療を実施する際に、スポットスキャン陽子線治療が X 線よりも有用であることが示唆された。これらの結果は第 60 回米国放射線腫瘍学会年次総会にて公表された。

(2) 標準的放射線治療が行われた上咽頭癌の症例において、9 例の局所再発例、および 12 例の局所非再発例における、治療前の FMISO 集積の強さと再発部位の位置の関連について、voxel 単位での解析が行われた。FMISO-PET 画像において、再発部位に位置が一致した voxel の FMISO の強さは、再発部位に一致しない voxel よりも有意に集積が強かった ($p<0.0001$)。再発例の解析では、FMISO 集積の強さが tumor-to-muscle ratio (TMR) で 1.37 の場合、再発に一致する確率は 30% と計算された。一方、非再発を含めた 21 例の解析では、その値が 2.42 と上昇した。腫瘍内部の FMISO 集積部位は放射線治療後の再発と関連することが示唆されたが、線量増加を実施するには再発予測能はやや不十分と考えられた。これらの結果は Radiation Oncology にて公表された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

安田耕一、PETの放射線治療への応用 特に頭頸部癌に関して、臨床放射線 Japanese Journal of Clinical Radiology、査読無、Sep;63(9)、2018、961-967

Nishikawa Yukiko, Yasuda Koichi, Okamoto Shozo, Ito Yoichi M., Onimaru Rikiya, Shiga Tohru, Tsuchiya Kazuhiko, Watanabe Shiro, Takeuchi Wataru, Kuge Yuji, Peng Hao, Tamaki Nagara, Shirato Hiroki. Local relapse of nasopharyngeal cancer and Voxel-based analysis of FMISO uptake using PET with semiconductor detectors. Radiation Oncology、査読有、Sep 6;12(1)、2017、148

DOI: 10.1186/s13014-017-0886-9.

安田耕一、分子イメージングを用いた放射線治療、JSMI Report、査読有、Vol.10、2017年、29-32

〔学会発表〕(計9件)

Koichi Yasuda, Seishin Takao, Yuto Matsuo, Takaaki Yoshimura, Masaya Tamura, Hideki Minatogawa, Yasuhiro Dekura, Taeko Matsuura, Rikiya Onimaru, Tohru Shiga, Shinichi Shimizu, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato. Intensity-modulated Proton Therapy with Dose Painting based on Hypoxia Imaging for Nasopharyngeal Cancer. American Society for Radiation Oncology 60th Annual meeting, 2018

安田耕一、上顎 放射線治療(IMRT・陽子線治療)、第9回頭頸部癌学会 教育セミナー、2018
Yasuda Koichi, Tsuchiya Kazuhiko, Hatakeyama Hiromitsu, Homma Akihiro, Shimizu Yasushi, Furukawa Hiroshi, Onimaru Rikiya, Akita Hirotohi, Fukuda Satoshi, Shirato Hiroki. Treatment outcome after Radiation Therapy for Mucosal Malignant Melanoma of Head and Neck. The 76th Annual Meeting of the Japan Radiological Society, 2017

安田耕一、加藤徳雄、岡本祥三、木下留美子、志賀哲、水町貴論、畠山博充、本間明宏、田口純、清水康、森崇、土屋和彦、白土博樹、甲状腺癌分化癌の骨転移に対するIMRTを含めた外照射の治療成績、第41回日本頭頸部癌学会、2017

安田耕一、加藤徳雄、岡本祥三、木下留美子、志賀哲、水町貴論、本間明宏、田口純、清水康、森崇、白土博樹、甲状腺分化癌骨転移への外照射治療成績 Clinical outcome of external radiation therapy for bone metastasis of differentiated thyroid cancer、日本放射線腫瘍学会 第30回学術大会、2017

安田耕一、PETの放射線治療への応用 特に頭頸部癌に関して、第57回日本核医学会学術総会、2017

安田耕一、西川由記子、岡本祥三、伊藤陽一、土屋和彦、志賀哲、鬼丸力也、久下裕司、玉木長良、白土博樹、上咽頭癌におけるFMISO-PETと放射線治療に関する解析、第40回日本頭頸部癌学会、2016

安田耕一、土屋和彦、鬼丸力也、白土博樹、水町貴論、畠山博充、本間明宏、福田諭、清水康、秋田弘俊、古川洋志、頭頸部粘膜悪性黒色腫の放射線治療成績、日本放射線腫瘍学会 第29回学術大会、2016

安田耕一、岡本祥三、西川由記子、伊藤陽一、志賀哲、井上哲也、森崇、豊永拓哉、鬼丸力也、渡邊史郎、土屋和彦、竹内渉、加藤徳雄、久下裕司、玉木長良、白土博樹、分子イメージングを用いた放射線治療、第11回日本分子イメージング学会総会、2016

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等：該当なし

6. 研究組織

(1)研究分担者：該当なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：NAM Jin Min

ローマ字氏名：NAM Jin Min

研究協力者氏名：西川 由記子

ローマ字氏名：Yukiko Nishikawa