

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08009

研究課題名（和文）頭頸部癌に対する強度変調放射線治療における臓器特異的耐容線量の解明

研究課題名（英文）Organ-specific tolerance doses in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer

研究代表者

西村 恭昌（NISHIMURA, Yasumasa）

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：00218207

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）：「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第II相試験（JCOG1015）」の線量体積ヒストグラム（DVH）と74例の患者データを用いて、DVH因子と臓器特異的晩期有害事象との線量効果関係を検討した。その結果、脊髄炎G1以上と脳幹D1cc 55.8Gy、中枢神経壊死G1以上と脳D1cc 72.1Gy、聴覚障害G2以上と内耳Dmean 44Gy、および視神経障害と眼球Dmax 36.6Gyとの間に有意な線量依存関係が確認された。頭頸部腫瘍に対するIMRTにおいては、内耳、脳幹線量のさらなる低減が望ましいと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第II相試験（JCOG1015）」の線量体積ヒストグラム（DVH）と患者データを用いて、晩期有害事象と正常臓器の線量効果関係を明らかにした研究である。全例3年以上の経過観察を行った質の高い臨床試験のデータを基にした解析で、信頼性は高い。内耳線量、脳幹線量など、聴覚障害、脊髄炎との関係が示され、研究成果は、原著論文として掲載された。本研究の成果は、次の臨床試験のプロトコール作成およびより安全な頭頸部腫瘍IMRTの標準化に役立つものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Individual patient data and dose-volume histograms of organs at risk (OAR) were collected from 74 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) who enrolled in JCOG1015. The incidence of late toxicities was evaluated using the cumulative incidence method. Significant associations between DVH parameters and incidences of toxicities were observed in the brain stem D1cc 55.8Gy for myelitis, in the brain D1cc 72.1Gy for CNS necrosis, in the eyeball Dmax 36.6Gy for optic nerve disorder, and in the ipsilateral inner ear Dmean 44Gy for hearing impaired. More strict dose constraints might be necessary for inner ear and brain stem in IMRT for head and neck cancer.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：強度変調放射線治療 晩期有害事象 耐容線量 線量効果関係 線量体積ヒストグラム 頭頸部腫瘍

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌では、強度変調放射線治療 (IMRT) を用いた同時化学放射線療法が標準治療となっている。IMRT では、標的体積には根治線量を、リスク臓器には臓器特異的な耐容線量以下に抑えることによって、良好な局所制御率と低い有害反応率が達成できる。しかしながら、研究開始当時の臓器耐容線量は、三次元照射の時代のデータを基に作成されており、IMRT 時代における化学放射線療法の各リスク臓器の耐容線量については不明な点が多い。特に頭頸部腫瘍においては、標的体積と耐容線量の異なるリスク臓器が複雑に配置しており、それらの臓器特異的な耐容線量を明らかにすることで、より安全な IMRT が行えるようになる。

2. 研究の目的

本研究は、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) で行った「上咽頭癌に対する IMRT の多施設共同第 II 相試験 (JCOG1015)」の附随研究で、線量体積ヒストグラム (DVH) と個々の症例の晩期有害事象の結果を基に、晩期有害事象の線量効果関係をもとめる。JCOG1015 では全例の治療計画はレビューされ、その DVH データの信頼性は高い。晩期有害事象も前向きに評価されている。以上より本研究の目的は、頭頸部リスク臓器の臓器特異的な耐容線量を明らかにすることである。本研究は 2020 年 8 月に JCOG プロトコール審査委員会で承認され、さらに 2020 年に 9 月に近畿大学医学部で、2021 年 2 月に国立研究開発法人国立がん研究センターの倫理委員会で承認された。

3. 研究の方法

JCOG1015 の治療プロトコールは、70Gy/35 回/7 週の IMRT にシスプラチン 80mg/m² 3 週ごと 3 回同時併用、その後維持化学療法 5FU+シスプラチンを 3 コース行った。3 年全生存率は、88% [95% CI; 78%-94%] と良好で、治療開始 181 日以降に見られた晩期有害事象は 74 例で検討できた。なお grade 4-5 の重篤な晩期有害事象はなかった。

70Gy/35 回の IMRT を完了しかつ晩期有害事象を評価出来た 74 例を対象に、以下の DVH 因子を求め、対応する晩期有害事象との線量効果関係を明らかにした。: 内耳平均線量 (内耳 Dmean)、甲状腺平均線量 (甲状腺 Dmean)、水晶体平均線量 (水晶体 Dmean)、眼球最大線量 (眼球 Dmax)、視神経最大線量 (視神経 Dmax)、耳下腺中央値および平均値 (耳下腺 Dmedian, 耳下腺 Dmean)、中下咽頭収縮筋平均線量 (収縮筋 Dmean)、喉頭平均線量 (喉頭 Dmean)、頸髄最大線量および 1cc 線量 (頸髄 Dmax, 頸髄 D1cc)、脳最大線量および 1cc 線量 (脳 Dmax, 脳 D1cc)、脳幹部最大線量および 1cc 線量 (脳幹 Dmax, 脳幹 D1cc)。晩期有害事象の頻度は、累積発生率で求め、DVH のカットオフ値は、ROC 解析で求めた。

4. 研究成果

JCOG1015 全体としての晩期有害事象の 5 年累積発生率は、grade 1 の脊髄炎 10%、grade 1 以上の中枢神経壊死 5%、grade 2 視神経障害 2%、grade 2 以上の嚥下障害 11%、grade 2 以上の喉頭浮腫 5%、grade 2 以上の聴覚障害 26%、grade 2 以上の中耳炎 34%、grade 1 以上の甲状腺機能低下症 34%であった。

上記臓器特異的な晩期有害事象と DVH 因子との線量効果関係を検討した結果、脊髄炎 grade 1 と脳幹 D1cc 55.8Gy、中枢神経壊死 grade 1 以上と脳 D1cc 72.1Gy、聴覚障害 grade 2 以上と内耳 Dmean 44Gy、および視神経障害と眼球 Dmax 36.6Gy との間に有意な線量依存関係が確認された。また、嚥下障害 grade 2 以上と中下咽頭収縮筋 Dmean 41.2Gy、および甲状腺機能低下 grade 1 以上と甲状腺 Dmean 45.6Gy との間に線量依存傾向がみられた。JCOG1015 では聴覚障害・中耳炎、脊髄炎の頻度が比較的高く、内耳および脳幹線量で線量依存性が見られたため、内耳、脳幹線量のさらなる低減が望ましいと考えられた。

本研究は、全例 3 年以上の経過観察を行った質の高い臨床試験のデータを基にした解析で、信頼性は高い。内耳線量、脳幹線量などと、聴覚障害、脊髄炎との関係が示された。以上の結果は、2021 年 11 月にオンライン開催された第 34 回日本放射線腫瘍学会で発表した。その後データを詳細に検討し、2022 年 10 月に第 64 回米国放射線腫瘍学

会で発表し、最終的に英文原著論文として Radiat Oncol 17, 133, 2022 に掲載された。
本研究の成果は、次の頭頸部癌 IMRT の臨床試験プロトコール作成、およびより安全な
頭頸部腫瘍 IMRT の標準化に役立つものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Inada Masahiro, Nishimura Yasumasa, Ishikura Satoshi, Ishikawa Kazuki, Murakami Naoya, Kodaira Takeshi, Ito Yoshinori, Tsuchiya Kazuhiko, Murakami Yuji, Saito Junichi, Akimoto Tetsuo, Nakata Kensei, Yoshimura Michio, Teshima Teruki, Toshiyasu Takashi, Ota Yosuke, Minemura Toshiyuki, Shimizu Hidetoshi, Hiraoka Masahiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Organs-at-risk dose constraints in head and neck intensity-modulated radiation therapy using a dataset from a multi-institutional clinical trial (JCOG1015A1)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-022-02105-3	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 Inoue Eri, Okajima Kaoru, Doi Hiroshi, Fukuda Kouhei, Oguma Yasuo, Ri Aritoshi, Nishikawa Daisuke, Yane Katsunari, Matsuura Tomohiro, Nishimura Yasumasa	4. 巻 141
2. 論文標題 Factors predictive of the development of hypothyroidism after intensity-modulated radiation therapy for pharyngeal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 1022 ~ 1026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2021.1998615	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 Uehara Takuya, Doi Hiroshi, Ishikawa Kazuki, Inada Masahiro, Tatsuno Saori, Wada Yutaro, Oguma Yasuo, Kawakami Hisato, Nakamatsu Kiyoshi, Hosono Makoto, Nishimura Yasumasa	4. 巻 43
2. 論文標題 Serum lactate dehydrogenase is a predictive biomarker in patients with oropharyngeal cancer undergoing radiotherapy: Retrospective study on predictive factors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 3132 ~ 3141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.26814	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 Inada Masahiro, Nishimura Yasumasa, Ishikawa Kazuki, Uehara Takuya, Wada Yutaro, Oguma Yasuo, Doi Hiroshi, Nakamatsu Kiyoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Outcome of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiation therapy for cervical esophageal cancer: a single institute experience	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 638 ~ 644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-020-00812-y	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8件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 稲田正浩
2. 発表標題 近畿大学病院における頭頸部IMRTのノウハウ
3. 学会等名 第36回高精度放射線学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Inada M, Nishimura Y, Ishikura S, Ishikawa K, Murakami N, Kodaira T, Ito Y, Tsuchiya K, Murakami Y, Saitoh J.I, Akimoto T, Nakata K, Yoshimura M, Teshima T, Toshiyasu T, Ota Y, Minemura T, Shimizu H, Hiraoka M.
2. 発表標題 The Organs-at-Risk Dose Constraints in Head and Neck Intensity Modulated Radiation Therapy Using Data from a Multi-Institutional Clinical Trial (JCOG1015A1).
3. 学会等名 the 64th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村恭昌
2. 発表標題 頭頸部がんに対する強度変調放射線治療(IMRT)、上咽頭がんを中心に
3. 学会等名 第46回日本頭頸部癌学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村恭昌
2. 発表標題 近畿大学における頭頸部がんIMRT、Halcyonの現状を含めて
3. 学会等名 第8回和歌山放射線腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲田正浩、西村恭昌、石川一樹、ほか
2. 発表標題 頭頸部強度変調放射線治療における臓器特異的耐容線量の解明(JCOG1015A1)
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021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	稲田 正浩 (INADA Masahiro) (40738415)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	石川 一樹 (ISHIKAWA Kazuki) (10511016)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	

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