

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16442

研究課題名（和文）Establishment of Global Gold Standard about radiotherapy adaptation criteria in patients with lung cancer using pulmonary quantification by Xenon CT

研究課題名（英文）Establishment of Global Gold Standard about radiotherapy adaptation criteria in patients with lung cancer using pulmonary quantification by Xenon CT

研究代表者

石原 武明 (Ishihara, Takeaki)

神戸大学・医学部附属病院・特命講師

研究者番号：10546477

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）：我々は過去の肺に対する定位照射をおこなった症例を抽出し、どれくらい気腫があり、そしてどれくらい正常肺が、ある一定の線量にて障害を受けるならば、極端な呼吸機能低下が起こるのか、在宅酸素導入となるのかを調べた。

治療計画補助ソフトを利用し、次のような画像を取得した。A)肺野 B)CT値を利用して描出された気腫性変化のarea C)30Gy,20Gy,5Gyのそれぞれの線量が照射されているarea D) AからBを引き、正常肺と定義し、さらにCのそれぞれの線量域を引いたもの。これを最終的な残存肺とした。我々はこれを新たな指標と考え、論文を投稿中である。いずれも有意差をもって呼吸機能低下が認められ

研究成果の学術的意義や社会的意義

今研究は肺障害と放射線治療の関連性の指標を見つけ出す研究であり、対象治療患者が将来在宅酸素導入になるかどうかを予測可能とする研究である。よって、この指標をうまく使うことで、患者に正確な予測事象を伝えることができ、よりよい放射線治療を行うことにつながると考えられる

研究成果の概要（英文）：We have extracted cases of stereotactic irradiation of the lungs in the past, and analyzed how much emphysema and how normal lungs are damaged at a certain dose, resulting in extreme respiratory depression or introducing home oxygen therapy. The following images were obtained using the treatment planning assistance software. A) Lung field B) Area of emphysematous changes visualized using CT values C) Area irradiated by each dose of 30 Gy, 20 Gy, 5 Gy D) B is subtracted from A and defined as normal lung. And then each dose range of C is subtracted. This was defined as the final normal lung. We consider this a new indicator and are submitting a paper. Respiratory function decline was observed with significant differences in both cases.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：肺定量評価 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

癌腫の中でも、肺癌は我々の放射線治療の世界では、かなり頻繁に遭遇する疾患である。比較的早期に見つければ、手術を選択、一方で IIIB 期を超えると放射線化学療法への適応となる。しかし、肺癌患者に多くは背景に長期の喫煙といった嗜好歴のある患者が多く、そういった患者の背景肺は COPD などで、必ずしも手術に耐えられる患者ばかりではないのが現状である。そのような患者は放射線治療単独あるいは放射線化学療法に回ってくるケースが多い。手術適応あるいは適応外基準として、術後の予測 1 秒量 $\geq 800\text{ml}$ 、 $\%VC\geq 40\%$ などが、一つの目安として用いられている。一方で、低肺機能患者に対する放射線治療の適応は、現在のところ不明確であり、手術不能なため放射線治療を施行するという流れが現状である。つまり、いまだかつて誰も低肺機能患者に対する明確な放射線治療適応を検討してこなかった現状がある。在宅酸素導入は患者の QOL を著しく、低下させる事象であり、我々は、より安全な放射線治療を患者に届けるため、やはり正確な予測というものが必要であり、その開発を考える必要性が高まっている時代と考える。

2. 研究の目的

過去に肺癌に対する定位照射をおこなった患者を抽出し、一連の画像から COPD 患者における肺の定量化方法を検討し、確立させる。そしてその指標をつかってどこにどれくらい照射された患者が、呼吸機能が低下したのか、在宅酸素療法 (HOT) を導入されたのかを抽出していき、そこから得られる Data を解析することで、正確な予測ができるかどうかを検討することで、世界標準となる明確な放射線治療適応基準を作成・提唱することを目標としたい。

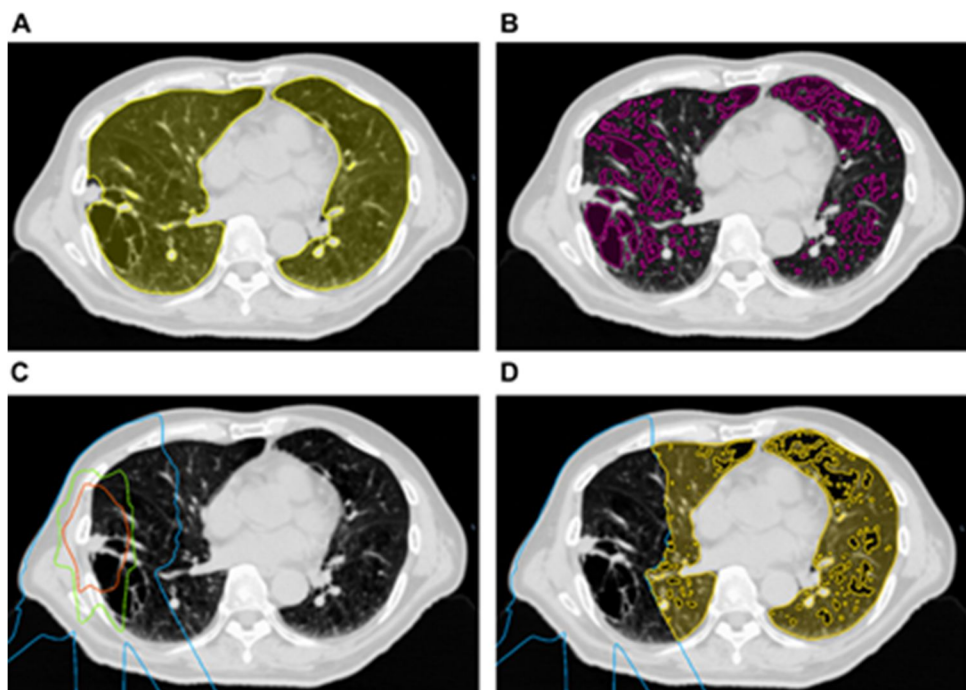
3. 研究の方法

当初の計画では、キセノンガスを用いた CT による肺の定量化を考えていたが、新型コロナ蔓延にともない、何かを吸いながらの検査を施行する行為自体が難しくなってしまった。そこで、キセノンガスの研究を行う前段階の研究として、現在すでに手に入る画像から、ある程度の予測はできないかと方法を模索した。

そこで、我々は過去に肺癌に対する定位照射をおこなった患者を抽出し、その画像から COPD の範囲、正常な肺の範囲、そして放射線治療によって照射された範囲を描出した画像を作成。そしてどこにどれくらい照射された患者が、呼吸機能が低下したのか、在宅酸素療法 (HOT) を導入されたかをカルテ上より後方視的に確認し、因果関係を探り、統計学的解析をおこなった。

4. 研究成果

治療計画補助ソフトを利用し、下記のような画像を取得した。A) 肺野 B) CT 値を利用して描出された気腫性変化の area C) 30Gy, 20Gy, 5Gy のそれぞれの線量が照射されている area D) A から B を引き、正常肺と定義し、さらに C のそれぞれの線量域を引いたもの。これを最終的な残存肺とした。



次にこの画像を用いて急激な呼吸機能低下、在宅酸素導入との因果関係を解析を行ったところ、次の Table のような結果を得た。

100%-[X/Original Lung×100%]	Decreased respiratory function	HOT introduction
X=Original {LAAs+V30 Gy}	Lung- 2/66 (3.0%) vs. 9/26 (34.6%)	P<0.0 2/66 (3.0%) vs. 7/26 P=0.002
15%≥ vs. 15%<	001	(26.9%)
X=Original {LAAs+V20 Gy}	Lung- 1/63 (1.6%) vs. 10/29 (34.5%)	P<0.0 1/63 (1.6%) vs. 8/29 P<0.0001
15.5%≥ / 15.5%<	001	(27.6%)
X=Original {LAAs+V5 Gy}	Lung- /82(3.7%) vs. 8/10(80.0%)	P<0.0 2/82(2.4%) vs. P<0.0001
48%≥ / 48%<	001	7/10(70.0%)

上記より、正常肺から COPD の領域およびある一定の線量 (5Gy, 20Gy, 30Gy) で照射された肺の体積を引き、正常肺がどれほど低下していれば、急激な肺機能の低下、あるいは HOT 導入となったかについて、いずれもある cut off 値を境に見事に有意差をもって呼吸機能低下、HOT 導入率に差を認めた。

我々はこれを新たな指標として、利用可能と判断し、現在論文を投稿中である。

研究の限界としては、後方視的研究であること、肺の定位照射にかざられていること、肺にすでに何らかの治療を加えられていた患者に関しては、正確な評価ができなかったことなどがあげられるが、今後は前向き臨床試験として行いたい、そして定位照射だけでなく、一般的な胸部 s 照射や、手術歴がある患者にこそより有用な指標と考えられるので、そういった患者に行える手法をさらに研究していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tachihara Motoko, Tsujino Kayoko, Ishihara Takeaki, Hayashi Hidetoshi, Sato Yuki, Kurata Takayasu, Sugawara Shunichi, Okamoto Isamu, Teraoka Shunsuke, Azuma Koichi, Daga Haruko, Yamaguchi Masafumi, Kodaira Takeshi, Satouchi Miyako, Shimokawa Mototsugu, Yamamoto Nobuyuki, Nakagawa Kazuhiko	4. 巻 Volume 13
2. 論文標題 Rationale and Design for a Multicenter, Phase II Study of Durvalumab Plus Concurrent Radiation Therapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The DOLPHIN Study (WJOG11619L)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Management and Research	6. 最初と最後の頁 9167 ~ 9173
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/CMAR.S336262	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 該当する
1. 著者名 Salah Mohammed, Osuga Saki, Nakahana Makiko, Irino Yasuhiro, Shinohara Masakazu, Shimizu Yasuyuki, Mukumoto Naritoshi, Akasaka Hiroaki, Nakaoka Ai, Miyawaki Daisuke, Ishihara Takeaki, Yoshida Kenji, Okamoto Yoshiaki, Sasaki Ryohei	4. 巻 23
2. 論文標題 Elucidation of gastrointestinal dysfunction in response to irradiation using metabolomics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100789 ~ 100789
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2020.100789	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 該当する
1. 著者名 Hassan Mennaallah, Nakayama Masao, Salah Mohammed, Akasaka Hiroaki, Kubota Hikaru, Nakahana Makiko, Tagawa Tatsuichiro, Morita Kenta, Nakaoka Ai, Ishihara Takeaki, Miyawaki Daisuke, Yoshida Kenji, Nishimura Yuya, Ogino Chiaki, Sasaki Ryohei	4. 巻 10
2. 論文標題 A Comparative Assessment of Mechanisms and Effectiveness of Radiosensitization by Titanium Peroxide and Gold Nanoparticles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 1125 ~ 1125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nano10061125	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 該当する

1. 著者名 Nakaoka Ai, Nakahana Makiko, Inubushi Sachiko, Akasaka Hiroaki, Salah Mohammed, Fujita Yoshiko, Kubota Hikaru, Hassan Mennaallah, Nishikawa Ryo, Mukumoto Naritoshi, Ishihara Takeaki, Miyawaki Daisuke, Sasayama Takashi, Sasaki Ryohei	4. 巻 45
2. 論文標題 Exosome-mediated radiosensitizing effect on neighboring cancer cells via increase in intracellular levels of reactive oxygen species	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2021.7964	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 該当する

1. 著者名 Kubota Hikaru, Miyawaki Daisuke, Mukumoto Naritoshi, Ishihara Takeaki, Matsumura Megumi, Hasegawa Takumi, Akashi Masaya, Kiyota Naomi, Shinomiya Hiroataka, Teshima Masanori, Nibu Ken-ichi, Sasaki Ryohei	4. 巻 16
2. 論文標題 Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-020-01701-5	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 該当する

1. 著者名 Mayahara Hiroshi, Uehara Kazuyuki, Harada Aya, Kitatani Keiji, Yabuuchi Tomonori, Miyazaki Shuichirou, Ishihara Takeaki, Kawaguchi Hiroki, Kubota Hikaru, Okada Hideaki, Ninomaru Taira, Shindo Chihiro, Hata Akito	4. 巻 17
2. 論文標題 Predicting factors of symptomatic radiation pneumonitis induced by durvalumab following concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-021-01979-z	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 該当する

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石原 武明
2. 発表標題 喫煙歴のある患者において胸部定位照射を施行した患者の呼吸機能低下とHOT導入の解析
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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