

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19770

研究課題名(和文)非小細胞肺癌における重粒子線と抗癌剤併用療法の開発

研究課題名(英文)Combination with carbon ion radiotherapy and chemotherapy or non small cell lung cancer

研究代表者

久保 亘輝(Kubo, Nobuteru)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30727813

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):本研究では生物学的側面と物理的側面から重粒子線と化学療法の併用の有用性について検討を行った。生物学的には、X線と同様に重粒子線においても増感作用があることをin vitroで確認した。これにより、併用療法の基礎的な有効性が示された。また物理学的には、局所進行肺癌に対するX線と重粒子線の線量分布の違いについて研究をした。重粒子線治療はX線と比較して、腫瘍に対する線量の集中性が高い一方、周囲への臓器への線量が低いことを確認した。化学療法と放射線療法を併用することにより、正常組織の有害事象が増加することが予想されるが、正常組織への線量が少ない重粒子線治療ではその影響が少ないことが示唆された。

研究成果の概要(英文):Using the non-small cell lung cancer cell lines, the sensitizing effect of carbon ion beam and anticancer agent was investigated. As a result of in vitro experiments, it was confirmed that sensitizing effect was almost equal or a little lower than that of X rays. This suggested the combination with carbon ion radiotherapy and anticancer drugs (carboplatin and paclitaxel) for non-small cell lung cancer are useful. As a clinical approach, we studied the difference in dose distribution between X-rays and carbon ion beams for locally advanced lung cancer. Compared with X-ray, carbon ion radiotherapy provides a more homogeneous target dose and a lower dose to organs at risk than X-ray radiotherapy for Stage IIIA non-small cell lung cancer.

研究分野：腫瘍放射線

キーワード：重粒子 炭素イオン線 非小細胞肺癌 化学放射線療法

1. 研究開始当初の背景

肺癌は本邦・海外ともに死因の原因の第1位を占める難治性、進行性疾患である。切除不能局所進行肺癌の標準的治療であるX線を用いた化学放射線療法は5年全生存率は15-20%程度と未だに不良である(1-3)。今後の放射線治療成績の向上が肺癌の治療成績の向上において不可欠である。一方、重粒子線治療には炭素イオン線を用いるが、この炭素イオン線は従来のX線や電子線治療に比べ細胞を殺傷する効果が2-3倍強い性質を持ち、さらに放射線の線量集中性に優れ、がん細胞を集中的に殺傷して、周囲の正常組織の副作用を最小限に抑える特徴を持っている。そのため、いわば“切らずに生活機能を損なわずにがんが治る”QOLが優れた治療法として、さらに、通常の放射線に効きにくい肝癌、悪性黒色腫、骨軟部腫瘍などに対しても有効な治療法として、期待されている。すでに早期肺癌治療にも用いられている炭素線治療は、X線定位照射同様その有用性および安全性が報告されているが(4)、局所進行肺癌に対する炭素線治療単独治療は本学において2013年に臨床試験が開始された段階である。これは従来、重粒子線はX線と比較して直接効果が高い為に、化学療法による増感効果は乏しいと言われてきたことも一因である。また現在の他の癌種における化学療法併用炭素線治療はX線治療における同時併用薬剤を適用しているのが実情である。しかし、研究代表者はin vitroにおいて、肺癌細胞を用い、パクリタキセルとカルボプラチンが炭素線に対して増感作用があることを発表した(5)。同研究においても、細胞株またそのgene statusにより増感の程度が異なった。今後、化学療法併用炭素線治療による局所進行肺癌の治療成績向上が期待されるが、その最適な併用方法の確立が重要な課題と考えられる。それに先立ちin vitro, in vivoにおける検証が必須である。また、近年では重粒子線においても間接効果の影響があるとの報告もある(6,7)。しかし依然として重粒子線と薬剤による増感効果の詳細なメカニズムや至適な組み合わせなどに関しては不明であり、今後の検討が必要である。

2. 研究の目的

本研究では物理的側面と生物学的側面から重粒子線と化学療法の併用の有用性について検討を行った。

i)物理学的側面では、局所進行肺癌症例に対して重粒子線治療がX線治療と比較してどのような特徴を持つのか明らかにすることを目的とした。

ii)生物学的側面としては非小細胞肺癌株を用いて、重粒子線治療と抗癌剤の増感作用について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

i)物理学的

局所進行肺癌患者10症例のCTを用いて、X線と重粒子線治療でそれぞれ60Gyまたは60Gy(RBE)のプランを作成し、Planning target volume(PTV)や肺、食道、脊髄などのリスク臓器に対する線量を比較した。

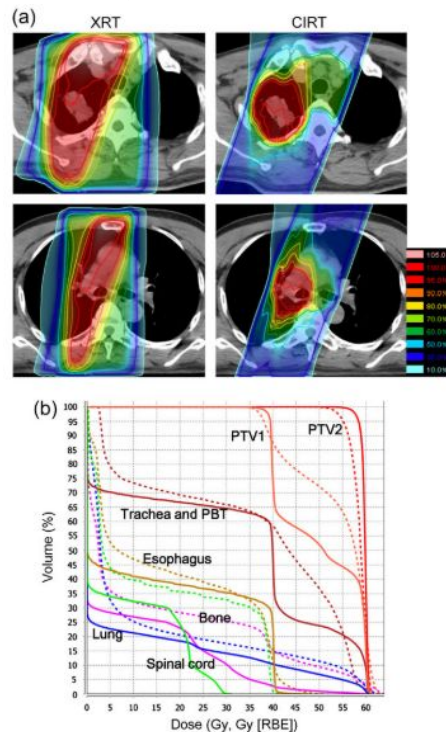
ii)生物学的

非小細胞肺癌株(H1299, H1650, H1703, Ma24)を用いてin vitroの実験を行った。このうち、H1299と抗癌剤としてカルボプラチンとパクリタキセルを用いた。各細胞株に対して24時間の暴露時の各抗癌剤に対するIC50を求めた。IC50の濃度で24時間暴露後、重粒子線またはX線で照射を行い、コロニーアッセイ法で評価を行った。

4. 研究成果

i)物理学的

典型的なX線と重粒子線の線量分布及びDVHを下記に示す。

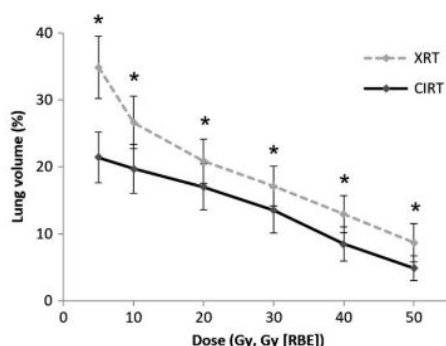


PTVに対する線量の均一性を示すHomogeneity indexはX線と比較して重粒子線治療で有意に改善していた(PTV1, 0.57 vs 0.65, P = 0.009; PTV2, 0.07 vs 0.16, P = 0.005)。

		XRT (mean ± SD)	CIRT (mean ± SD)	P value
PTV1	D95 (Gy, Gy [RBE])	39.0 ± 1.6	39.2 ± 0.4	P = 0.241
	Homogeneity index	0.65 ± 0.05	0.57 ± 0.02	P = 0.009
	D2 (Gy, Gy [RBE])	62.8 ± 1.3	60.9 ± 0.8	P = 0.007
PTV2	D98 (Gy, Gy [RBE])	37.4 ± 1.4	38.6 ± 0.4	P = 0.022
	D50 (Gy, Gy [RBE])	55.0 ± 5.5	49.4 ± 5.2	P = 0.005
	D95 (Gy, Gy [RBE])	55.6 ± 1.2	58.2 ± 0.5	P = 0.005
Organ at Risk	Homogeneity index	0.16 ± 0.02	0.07 ± 0.02	P = 0.005
	D2 (Gy, Gy [RBE])	63.8 ± 1.8	61.3 ± 1.0	P = 0.013
	D98 (Gy, Gy [RBE])	53.8 ± 1.6	57.2 ± 0.7	P = 0.005
	D50 (Gy, Gy [RBE])	60.1 ± 1.0	60.0 ± 0.3	P = 0.959
	D1 (Gy, Gy [RBE])	63.8 ± 1.8	61.3 ± 1.0	P = 0.013

PTV = planning target volume, SD = standard deviation.

肺の平均線量、V5、V10 及び V20 は重粒子線治療がそれぞれ 7.7 Gy (RBE), 21.4%, 19.7%、17.0%であったのに対して、X線治療では 11.9 Gy, 34.9%, 26.6%、20.8%となり、重粒子線治療で有意に肺への線量が低減していた。正常肺への線量の比較を下記に示す。

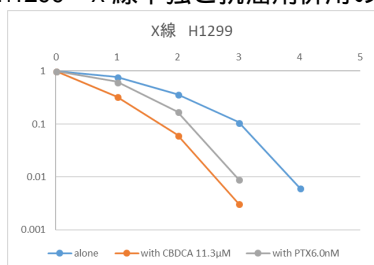


脊髄の最大線量、臓器最大線量及び V50、骨の V10、V30、V50 についても重粒子線治療で有意に改善していた。これらのことから、重粒子線治療はターゲットに対して均一に照射することができ、肺や脊髄、食道、骨、気管気管支などの正常組織の線量を下げることができることがわかった。化学療法と放射線療法を併用することにより、正常組織の有害事象が増加することが予想されるが、正常組織への線量が少ない重粒子線治療ではその影響が少ないことが示唆された。

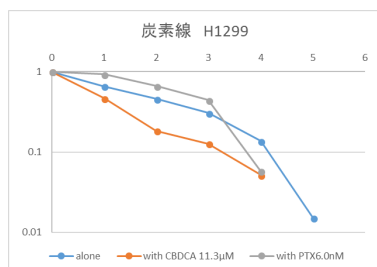
ii) 生物学的

まだデータの収集および解析中であるが、結果の一部を下記に示す。

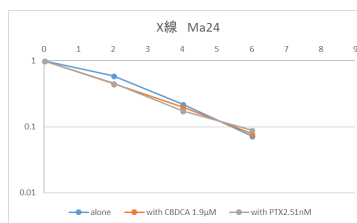
H1299 X線単独と抗癌剤併用の結果



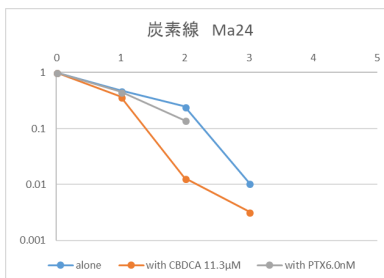
H1299 重粒子線単独と抗癌剤併用の結果



Ma24 X線単独と抗癌剤併用の結果



Ma24 重粒子線単独と抗癌剤併用の結果



H1299 では抗癌剤併用の効果が X線と重粒子線で類似していた。しかし、Ma24 では X線では増感効果を認めない一方、重粒子線治療では増感効果をカルボプラチンでは認めている。現在、この原因について解析しているが、一部の抗癌剤においては重粒子線治療との併用において、増感効果を期待できることが示唆された。

【参考文献】

1. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, *et al.* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699.
2. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, *et al.* Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 2010;28:3739-3745.
3. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, *et al.* Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-1460.
4. Miyamoto T, Baba M, Sugane T, *et al.* Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week. *J Thorac Oncol* 2007;2:916-926.
5. Kubo N, Noda S-E, Takahashi A, *et al.* Radiosensitizing effect of carboplatin

and paclitaxel to carbon-ion beam irradiation in the non-small-cell lung cancer cell line H460. *J Radiat Res* in press.

6. Hirayama R, Ito A, Tomita M, *et al.* Contributions of Direct and Indirect Actions in Cell Killing by High-LET Radiations. *J Radiat Res* 2009; 171,:212-18.

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 1件)

1. Kubo, N. *et al.* Dosimetric comparison of carbon ion and X-ray radiotherapy for Stage IIIA non-small cell lung cancer. *J. Radiat. Res.* **57**, 548-554 (2016). 査読あり
DOI: 10.1093/jrr/rrw041

[学会発表](計 0件)

[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 0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

6. 研究組織

(1)研究代表者

久保 巨輝 (KUBO, Nobuteru)
群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：30727813