

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10478

研究課題名（和文）肺癌に対する機能的画像を用いたオーダーメイド放射線治療法の臨床応用

研究課題名（英文）Clinical application of order-made radiotherapy using functional imaging for lung cancer

研究代表者

木村 智樹（Kimura, Tomoki）

広島大学・病院（医）・講師

研究者番号：90379876

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、高精度放射線治療により高機能領域を選択的に低減させ、実臨床で有害事象低減につながるか否かを前向きに検証し、高機能領域の割合が低い患者ほど、同部への照射線量が低いにも関わらず、放射線肺臓炎をきたすことを臨床的に証明した。更に呼吸による肺実質内の空気層の経時的变化を画像処理する高精度な肺換気画像を用いて、より精度の高い結果が得られた。そこで切除不能局所進行非小細胞癌に対する本方法を用いた前向き試験のプロトコール作成し、令和元年10月24日付で当院倫理審査承認を得た（C20190025）。同年11月1日より東北大学、都立駒込病院を含めた3施設での多施設共同試験として患者登録を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の有効性が実証されれば、実臨床において放射線肺臓炎の低減につながり、既に本格化した高齢化社会において患者の予備能に応じたオーダーメイド放射線治療の実現に貢献すると考える。また、高齢化に伴うCOPDなど合併症を有する低肺機能患者や免疫チェックポイント阻害薬との併用を予定されている患者にとって、放射線治療による有害事象を軽減する方法として期待できる研究である。

研究成果の概要（英文）： Avoidance of the functional lung region which is identified by functional imaging using intensity-modulated radiation therapy (IMRT) could have potential to reduce the incidence of severe radiation pneumonitis (RP). We prospectively investigated clinical correlations between dosimetric parameters associated with RP and functional lung imaging, and concluded that RP dosimetric parameters correlated significantly with functional lung imaging. Using further high-precise functional imaging, the correlations were more significant. Therefore, we planned the prospectively study which investigated the safety and efficacy of functional image-guided IMRT in patients with unresectable stage IIB-IIIC non-small cell lung cancer and show whether Grade 3 or higher radiation pneumonitis (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE ver. 5.0) become less frequent. This protocol was approved by the Human Ethics Review Committee of Hiroshima University Hospital, and have started this study.

研究分野：放射線治療

キーワード：肺機能画像 肺癌 放射線肺臓炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2014年の最新がん統計によると死亡数の多い部位第1位から3位は肺、大腸、胃である。いずれも手術が第一選択の治療法であるが、高齢化に伴い手術非適応の患者が増加している。そのうち放射線治療の役割が高い肺は患者の状態に応じた低侵襲な照射法の開発が急務である。機能画像を治療計画に応用し、より安全なオーダーメイド放射線治療の実現は極めて重要である。

機能画像を用いた正常肺への線量低減の実行可能性の検証

線量増加を阻む最大の原因は放射線肺臓炎であり、患者側の危険因子として慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, 以下 COPD) が関与する。COPD は肺癌と同様に喫煙が関与するため肺癌患者への合併が多く、その対応に苦慮する。申請者は COPD の重症度と放射線肺臓炎の頻度との相関を報告し、COPD 部以外の機能肺に対する照射線量の低減が放射線肺臓炎の抑制につながるのではという仮説を立てた。実際の肺癌患者の画像を用いたシミュレーションでは、4次元 CT による肺機能画像で低肺機能領域を描出し、これを基に強度変調回転放射線治療 (IMRT) の計画を立案し、標的体積の線量低下やリスク臓器の線量増加をきたすことなく、機能肺だけでなく全肺の線量を低減可能であることを示した。

機能画像を用いた正常肺への線量低減は臨床的に安全性の向上に寄与するのか？

肺機能画像を用いた研究において肺機能画像が実際の呼吸機能に相関するという報告はこれまで散見されるが、実臨床で肺癌に対する放射線治療後に生じる放射線肺臓炎の重症度に肺機能画像が相関するかどうかを証明した研究はまだ存在しなかった。我々は、前向き研究として60例の肺癌患者に対し通常の放射線治療を行い、治療後に生じた放射線肺臓炎の程度と事前に定義した高機能領域 (4次元 CT による肺換気画像と肺血流シンチによる肺血流画像の組み合わせ画像) の線量との間に相関関係があるかどうかを検証した (UMIN000004166)。その結果、Grade2、3以上の放射線肺臓炎を認めた患者群それぞれにおいて、高機能領域の割合が低い患者ほど、同部への照射線量が低いにも関わらず、有害事象 (放射線肺臓炎) を来すことを臨床的に証明した。この結果から、肺機能画像で描出された高機能領域の線量を選択的に減少させれば、低肺機能患者においても比較的 safely 治療が可能となることがわかった。IMRT による高精度放射線治療により高機能領域を選択的に低減させ、実臨床で有害事象低減につながるのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究では、高精度放射線治療により高機能領域を選択的に低減させ、実臨床で有害事象低減につながるかを前向きに検証する。本研究の有効性が実証されれば、既に本格化した高齢化社会において患者の予備能に応じたオーダーメイド放射線治療の実現に貢献すると考える。

3. 研究の方法

以下の2つの方法で研究を行った。

4次元 CT による肺機能画像の精度向上に関する検討 (東北大学病院放射線治療科、UC Davis との共同研究: 広島大学病院倫理委員会許可番号 第 E-138 号)

前述の先行研究では、次元 CT を用いた肺機能画像は適切な CT 値の閾値を設定することで低吸収域 (Low Attenuation Area; LAA) を各呼吸相で描出し、これを合算して低肺機能領域と定義していた。この方法は簡便で有るが、呼吸による肺胞の経時的な体積変化やアーチファクトのため正確な LAA の描出が困難であった。最近では、呼吸による肺実質内の空気層の経時的変化を画像処理 (deformable image registration: DIR) により高精度な肺機能情報を有する肺換気画像の作成が可能となっており、より高精度な肺換気画像を用いることで、より精度の高い結果が期待できる。そこで、60例の先行研究で既に収集されたデータを新たな画像解析法を用いても再現性可能かどうか、ひいてはより精度の高い結果が得られるかどうかを確認した。

肺機能画像を用いた高精度放射線治療 (IMRT) の前向き評価

広島大学臨床研究倫理審査委員会 (以下、倫理委員会) での承認を経て、本研究に対して同意を得られた切除不能 II-III 期非小細胞癌患者に対して、高精度放射線治療照射 (IMRT) での臨床的有用性を検証する第 II 相試験のプロトコール作成を行い、実施する。

4. 研究成果

4次元 CT による肺機能画像の精度向上に関する検討

呼吸による肺実質内の空気層の経時的変化を DIR により高精度な肺機能情報を有する肺換気画像を用いて、より精度の高い結果が得られるかどうかを確認した。具体的には、前述の先行研究で既に収集された60例の進行肺癌患者のデータを新たな画像解析法を用いても再現性可能かどうか、ひいてはより精度の高い結果が得られるかどうかを検証した。

具体的には、放射線治療前に4DCT画像および肺血流画像 (^{99m}Tc -MAA SPECT) を撮影した60名の肺癌患者を対象とした。肺換気画像は4DCT画像を非剛体位置合わせし、局所の体積変化を定量解析することで取得した。従来の指標であるMLD (mean lung dose) とV20に加えて、換気と血流を考慮した線量指標として、fMLD (functional MLD) とfV20 (functional V20) を計算

し、Grade 2 以上の肺臓炎に対する予測力を、ロジスティック回帰分析および ROC 曲線の AUC を用いて評価した。その結果として、肺臓炎の予測力を示す AUC は、従来の指標は 0.78 であったのに対して、換気・血流の片方を考慮すると AUC はそれぞれ 0.78, 0.79 であり、予測力は同程度であった。一方で換気と血流の両方を考慮することで、AUC が 0.82 と肺臓炎の予測力が向上した。換気と血流の両方を考慮することで肺臓炎の予測力が向上した。この結果は肺機能を考慮したオーダメイド放射線治療を行う上で重要な結果であり、Grade 2 以上の肺臓炎に対する予測力が向上するという結果を得た(Nakajima Y. Advances in Radiation Oncology 2020)。

肺機能画像を用いた高精度放射線治療 (IMRT) の前向き評価

上記の結果から、以下のような切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する本方法を用いた前向き試験のプロトコール「切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する肺機能画像を用いた強度変調放射線治療第 II 相試験」を作成した。

(目的)

手術不能もしくは拒否かつ根治照射可能な局所進行非小細胞肺癌 IIB から IIIC 期 (UICC 第 8 版) に対し、強度変調放射線治療 (Intensity-Modulated Radiation Therapy: 以下、IMRT) を用いて肺機能画像より描出した機能肺 (高肺機能領域) への放射線照射体積を減少させることで、重篤な放射線肺臓炎 (Grade 3) の頻度を減少させ、その有効性と安全性を検証する

(エンドポイント)

Primary Endpoint: 照射終了後 1 年以内の Grade 3 Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CTCAE ver. 5.0) 以上の放射線肺臓炎の発生頻度

Secondary Endpoint: 全生存期間、無増悪生存期間、放射線肺臓炎以外の Grade 3 以上の有害事象の頻度、dose-volume histogram (DVH) パラメータと Grade 2 又は 3 以上の放射線肺臓炎との関係、照射終了後 1 年後の呼吸機能の変化

(対象)

- 1) 肺癌 (非小細胞肺癌) であることが組織診または細胞診で証明されている。
ただしカルチノイド、粘表皮癌、腺様嚢胞癌などの低悪性度腫瘍を除く。
混在型の場合は主たる組織型に分類する。
- 2) 切除不能もしくは切除を拒否した局所進行非小細胞肺癌である。
非小細胞肺癌のうち、呼吸器外科医により根治的な外科手術の適応にないと判断された臨床病期 IIB-III 期非小細胞肺癌を「切除不能局所進行非小細胞肺癌」と定義する。根治的な外科切除がなされない理由として、IIIA 期のうち縦隔に明らかなリンパ節転移 (bulky N2) がある、もしくは IIB 期などの一般的に外科切除の適応とならない場合などの他に、耐術能がないなどの理由で切除不能と判断されている症例も含める。
- 3) 根治照射可能な臨床病期 IIB から IIIC 期 (UICC 第 8 版)
根治照射とは治癒を目指す放射線照射のことである。根治照射可能症例とは、病巣部 (原発巣およびリンパ節転移) すべてに対して根治線量を照射可能で、かつ正常組織障害を最小限に抑えることができる症例のことである。
- 4) 年齢が 20 歳以上 85 歳以下
- 5) Performance Status (ECOG) が 0- 2 である。
- 6) 肺癌に対する前治療として化学療法、手術療法、放射線療法、免疫療法 (BRM) が行われていない。
- 7) 登録前 28 日以内の最新の検査値 (登録日の 4 週間前の同一曜日は可) が、以下のすべてを満たす。
 1. 白血球数 3,000/mm³
 2. ヘモグロビン 8.0 g/dL
 3. 血小板数 $5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 4. 総ビリルビン 2.0 mg/dL
 5. 血清クレアチニン 2.0 mg/dL
 6. FEV1.0 700 mL
 7. SpO2 (room air) 90 %
- 8) 本研究の参加について本人から文書による同意が得られている。

(治療)

- 1) 肺機能画像を用いた治療計画
4 次元 CT (以下、4DCT) を用いた肺換気画像と、肺血流シンチグラフィを用いた肺血流画像から作成した肺機能画像を用いて、機能肺の描出を行う。これを治療計画用 CT 画像と融合し、機能肺への線量を低減した IMRT の治療計画を行う。
- 2) (化学) 放射線療法
 - ・強度変調放射線治療 (IMRT): 1) で作成した機能肺への照射線量を低減した治療計画にて、60- 66Gy/30-33 回/6-7 週 (1 回 2Gy)
 - ・化学療法は一般診療に準じて併用する。臨床的に化学療法の併用が困難な場合 (腎機能障害や PS 不良など) は照射単独での治療も許容する。

(予定登録数と研究期間)

予定登録数: 75 例

登録期間 5 年 (承認日 ~ 令和 6 年 (2024 年) 12 月 31 日)

追跡期間：登録終了後3年（令和6年（2024年）12月31日～令和9年（2027年）12月31日）

総研究期間：9年（承認日～令和10年（2028年）12月31日）

令和元年10月24日付で当院の倫理審査承認を得た（C20190025）。同年11月1日より東北大学、都立駒込病院を含めた3施設での多施設共同試験として患者登録を開始した。

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Katsumaro Kubo, Tomoki Kimura, Hiroshi Aikata, Shigeo Takahashi, Yuki Takeuchi, Ippei Takahashi, Ikuno Nishibuchi, Yuji Murakami, Kazuaki Chayama, Yasushi Nagata	4. 巻 48
2. 論文標題 Long-term outcome of stereotactic body radiotherapy for patients with small hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 701、707
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 0.1111/hepr.13063	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 Yasushi Nagata, Tomoki Kimura	4. 巻 49
2. 論文標題 Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer. J	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 405, 409
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyy034	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 Tomoki Kimura, Hiroshi Aikata, Yoshiko Doi, Nobuki Imano, Yuki Takeuchi, Ippei Takahashi, Ikuno Nishibuchi, Tsuyoshi Katsuta, Masahiro Kenjo, Yuji Murakami, Kazuo Awai, Kazuaki Chayama, Yasushi Nagata.	4. 巻 17
2. 論文標題 Comparison of stereotactic body radiation therapy combined with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with small hepatocellular carcinoma ineligible for resection or ablation therapies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Technology in Cancer Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 1, 11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1533033818783450	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 Tetsuya Inoue, Norio Katoh, Yoichi M Ito, Tomoki Kimura, Yasushi Nagata, Kengo Kuriyama, Hiroshi Onishi, Tadamasu Yoshitake, Yoshiyuki Shioyama, Yusuke Iizuka, Koji Inaba, Koji Konishi, Masaki Kokubo, Katsuyuki Karasawa, Takuyo Kozuka, Kensuke Tanaka, Jun Sakakibara-Konishi, Ichiro Kinoshita, Hiroki Shirato	4. 巻 122
2. 論文標題 Stereotactic body radiotherapy to treat small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer by radiological examination: a prospective observational study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 107, 112
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lungcan.2018.05.025	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 Tomoki Kimura, Yasushi Nagata, Hideyuki Harada, Shinya Hayashi, Yukinori Matsuo, Tsuyoshi Takanaka, Masaki Kokubo, Kenji Takayama, Hiroshi Onishi, Koichi Hirakawa, Yoshiyuki Shioyama, and Takeshi Ehara.	4. 巻 22
2. 論文標題 Phase I study of stereotactic body radiation therapy for centrally located stage IA non-small cell lung cancer (JROSG10-1)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 849、856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-017-1125-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 -

1. 著者名 Yujiro Nakajima, Noriyuki Kadoya, Tomoki Kimura, Kazunari Hioki, Keiichi Jingu, Tokihiro Yamamoto	4. 巻 in press
2. 論文標題 Variations between dose-ventilation and dose-perfusion metrics in radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advances in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.002	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3件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Tomoki Kimura
2. 発表標題 Selection of Treatment Modality in Early-stage HCC: Ablative Radiotherapy in the Treatment of Early HCC
3. 学会等名 9th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島祐二郎, 角谷倫之, 木村智樹, 日置一成, Tokihiro Yamamoto
2. 発表標題 肺換気と肺血流を用いたオーダメイド放射線治療法の臨床利用に向けて
3. 学会等名 第30回日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yujiro Nakajima, Noriyuki Kadoya, Tomoki Kimura, Kazunari Hioki, and Tokihiro Yamamoto
2. 発表標題 Comparison between pulmonary ventilation-based dose-function metrics and perfusion-based dose-function metrics in radiotherapy for lung cancer
3. 学会等名 American Association of Physicists in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017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	永田 靖 (Nagata Yasushi) (10228033)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授 (15401)	
研究分担者	角谷 倫之 (Kadoya Noriyuki) (20604961)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	