

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2023

課題番号：17K10494

研究課題名（和文）Oligometastasesに対する放射線治療の個別化治療戦略の確立

研究課題名（英文）Establishment of Strategies of Precision Medicine for Oligometastases Treated with Radiotherapy

研究代表者

新部 譲 (Niibe, Yuzuru)

久留米大学・医学部・客員教授

研究者番号：00372912

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）：Oligometastasesに対する個別化治療戦略の確立という課題で実施し、多くの成果が得られた。大きくまとめ、肺Oligometastasesにおける体幹部定位放射線治療（SBRT）のOligometastasesの種類毎（Oligo-recurrenceとSync-oligometastases）とがん種毎の個別化治療戦略（食道癌、直腸結腸癌）と線量増加による肺Oligometastasesの局所治療による局所治療成績（LC）の向上が全生存期間（OS）の延長につながる、という世界初のデータを1378症例という大規模データベースの成績により、因果推論を用いて示せた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大きな学術的意義や社会的意義として、Oligometastasesを分類する際に、Oligo-recurrenceとSync-Oligometastasesに分類する意義が統計学的有意差をもってOligo-recurrenceの方が予後良好ということで示せた。がん種毎に同じ肺Oligometastasesでも治療成績が異なることが示せた。再発/転移がんであるOligometastasesでもLCの向上がOSの向上につながることを示せた。腎癌Oligo-recurrenceにおいて、ガイドラインの礎を示せた。
上記4点にまとめられる

研究成果の概要（英文）：We carried out the task of establishing an individualized treatment strategy for oligometastases, and many results were obtained. Broadly speaking, stereotactic body radiotherapy (SBRT) for lung oligometastases is determined by type of oligometastases (Oligo-recurrence and Sync-oligometastases), individualized treatment strategies for each cancer type (esophageal cancer, colorectal cancer), and dose increase. Using causal inference, we were able to show, for the first time in the world, data from a large database of 1378 cases that improved local treatment results by local treatment of pulmonary oligometastases lead to longer overall survival (OS).

研究分野：放射線科学

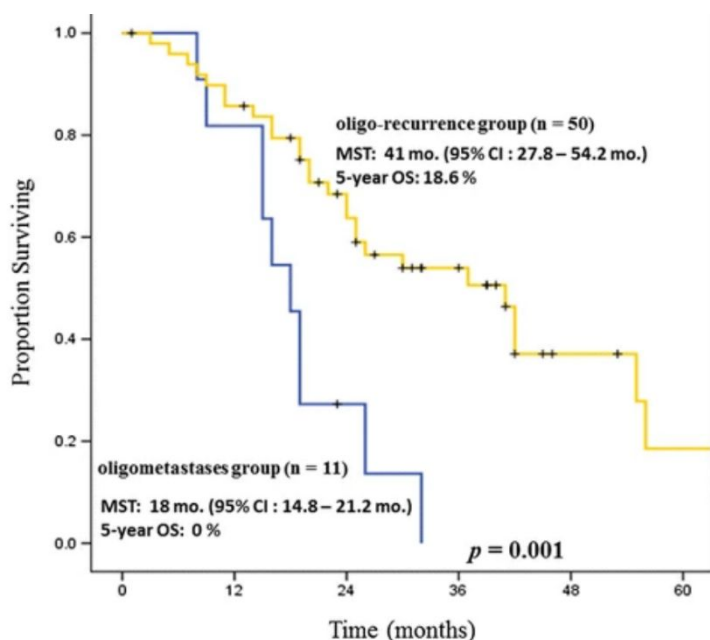
キーワード：Oligometastases oligo-recurrence sync-oligometastases 局所制御率（LC） 全生存率（OS） 腎癌Oligo-recurrence

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Oligometastases は、1995 年に Hellman S と Weichselbaum RR により提唱された再発/転移がんであっても、少数個の場合は、局所治療を実施することで、長期生存や場合によっては治癒し得る概念として提唱された (J Clin Oncol 1995)。この時代は、Fisher によるがんの「全身病節 (Systemic Disease 説)」が圧倒的に主流で、がんは、原発巣のみでも、全身に無数の転移巣があると考えられていた時代である。なお、同時期に研究代表者の Niibe Y も同様の着想を臨床経験がら得ていた (Transl Cancer Res 2020)。2006 年に世界で初めてとなる Oligometastases の分類が Niibe Y et al. により実施された。Oligo-recurrence という概念である。これは、同じ少数個の再発/転移がんであっても、原発巣が制御されていて、すべての転移巣に局所治療を実施する、という概念である。なお、全身療法の併用の有無は問わない。この状態の方が粗大な病変すべてに局所治療を実施できるため、予後がよいであろうと、子宮頸癌腹部傍大動脈リンパ節再発例の多施設共同研究成果より提唱された (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, Gynecol Oncol 2006)。その後、2012 年になり、Niibe Y と Chang JY (Tenure Professor, MD Anderson Cancer Center, USA) らで、Oligometastases の個数は 1-5 個までという大枠の定義をした。さらに、原発巣が活動性の場合には、原発巣にも局所治療を追加し、すべての転移巣に対しても局所治療を追加



する概念を Sync-Oligometastases として提唱した (Pulm Med 2012) その後、多施設共同研究にて、非小細胞肺癌 (NSCLC) の脳 Oligometastases (Oligo-recurrence と Sync-Oligometastases) に対する局所治療 (+) と全身療法の実施

しても統計学的有意に Oligo-recurrence の方が Sync-Oligometastases よりも予後がよいことが示された (Fig 1)。

(BMC Cancer 2016)

(Fig. 1)

v

2. 研究の目的

今回の研究課題では、全国調査研究にて、肺 Oligometastases に対して体幹部定位放線治療 (SBRT) を実施して、多数例でも、Oligo-recurrence の方が予後がよいのか検討し、併せて Hazzard Ratio (HR) も求め、定量的に評価することを目的の第 1 とした。

さらに肺 Oligometastases に対して種々のがん種 (具体的には、食道癌、直腸結腸癌) に関

して、LC や OS を求めることとした。第 3 には、Oligometastases といっても、再発/転移がんには変わらないが、局所治療を追加することで LC が向上すると OS も向上するのか、Landmark 分析を用いて検討することとした。さらに、可能であれば、種々のがん腫について、国際雑誌で論文を集め、現時点での一定のガイドラインの礎になる論文集の公表も計画した。

3. 研究方法

研究の方法は、(公社)日本放射線腫瘍学会の研究課題と連携し、全国の放射線治療施設にアンケート調査を行い、「肺 Oligometastases に対する SBRT の全国調査研究」に参加する意思があるかどうか 400 以上の施設に実施をまず行った。そのうち参加意思あり、と回答した 84 施設に対して、2004 年 1 月～2015 年 6 月までの該当症例のデータ提出(匿名化データ)を各施設での倫理委員会審査を経て(当時の倫理指針に基づく)提出してもらった。オプトアウト規定も参加全施設で基準を守ってもらった。なお、SBRT の線量に関しては、 $BED_{10} \geq 75\text{Gy}$ とした。これにより、68 施設から 1378 症例の肺 Oligometastases のデータ提供を受けた。腫瘍個数は、1547 腫瘍であった。研究目的のうち、種々のがん種について国際雑誌でのガイドラインの礎作成には、Cancers (Basel) (IF 5.2) を選定した。

4. 研究成果

1) 全体の 1378 症例の肺 Oligometastases のうち、Oligo-recurrence は、1016 症例で、Sync-Oligometastases 症例は、118 例であった。なお、Unclassified Oligometastases は、121 症例であった。全症例での OS は、1 年 OS 90.1% (95%CI: 88.3 – 91.6%)、3 年 OS 60.3% (95%CI: 57.1 – 63.3%)、5 年 OS 45.5% (95%CI: 41.8% – 49.1%) と良好であった。Oligo-recurrence と Sync-Oligometastases の比較では、それぞれ、1 年 OS 91.4% (95%CI: 89.4% – 93.0%) と 1 年 OS 83.8% (95%CI: 75.3 – 89.6%) であり、3 年 OS 64.0% (95%CI: 60.3 – 67.4%) と 3 年 OS 47.5% (95%CI: 36.2 – 58.0%) であり、5 年 OS 50.2% (95%CI: 45.8 – 54.4%) となった。Log-rank 検定にて、 $p < 0.001$ であり、単変量解析で統計学上有意差が生じた。多変量解析では、Oligo-recurrence に対して Sync-Oligometastases は、1.601 の HR を示した。統計学的にも、 $p = 0.0014$ であった。これにより、約 1400 症例という多数例でも、Oligo-recurrence は Sync-Oligometastases に対して、統計学的有意に生存率がよく、逆に、Sync-Oligometastases であると、Oligo-recurrence に比較し、約 1.6 倍生存率が不良な結果となった。

2) 食道癌および結腸直腸癌における肺 Oligometastases SBRT の治療成績

食道癌肺 Oligometastases は、114 例で 132 腫瘍に対して SBRT が実施されていた。

3 年 LC は、70.2%であった。3 年 OS は、37.5%であり、予想外に良好な成績であった。

結腸直腸癌の肺 Oligometastases では、330 症例、371 腫瘍であった。3 年 LC は、64.9%であり、3 年 OS は、24.9%であった。

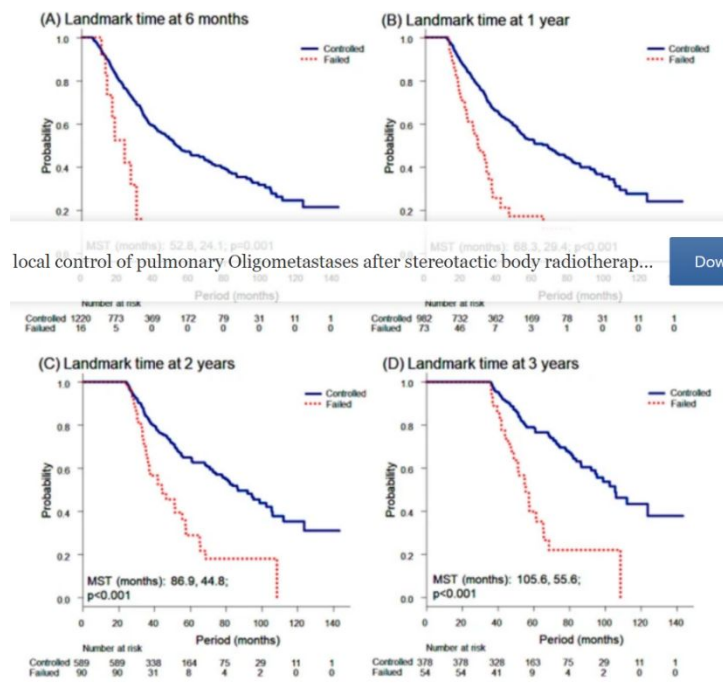
上記のように腫瘍により、SBRT の治療成績に差異を認めた。他の局所療法(手術療

法や RFA など) や全身療法の併用方法の最適化が望まれる状況にある。SBRT と従来の全身療法のみでは限界があると考えられた。

3) 肺 Oligometastases に対する SBRT で LC が向上するにつれ、OS も改善するのかの課題結果

以下のように Landmark 分析を行うと (Fig. 2)、肺 Oligometastases という再発・転移がんであっても、LC の向上が OS の改善につながることを示された。

]

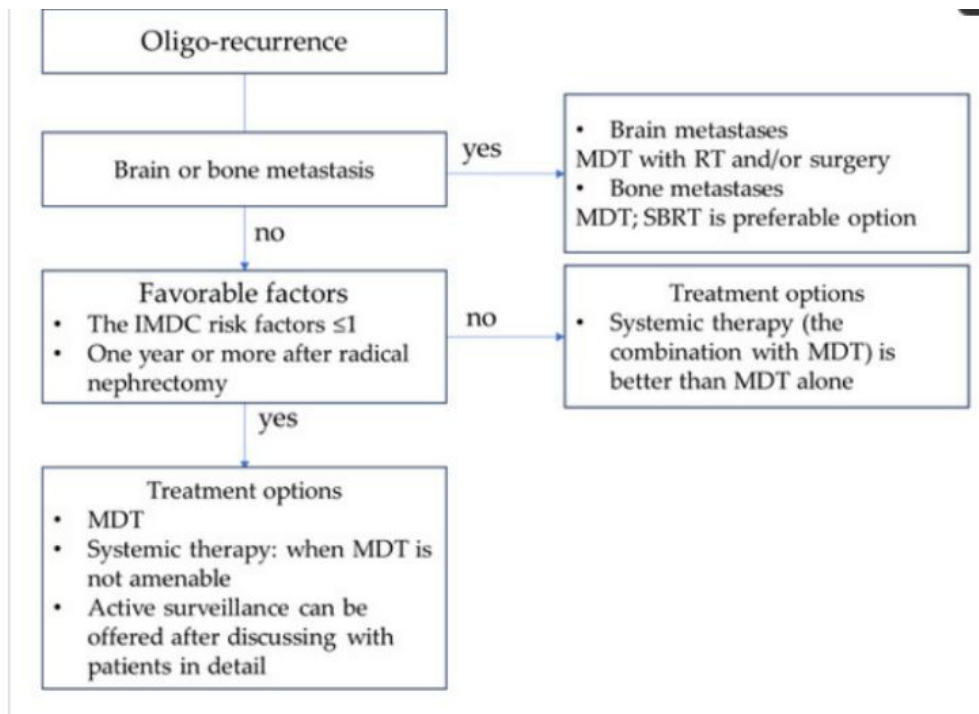


(Fig.

2)

yses for OS to compare between a locally controlled cohort and a locally failed cohort. All the local fail

4) 腎癌 Oligo-recurrence のガイドラインへの礎



strategy for oligo-recurrent RCC. Abbreviations: MDT, metastatic disease.
 右記のように腎癌 Oligo-recurrence のガイドラインへの礎を
 Cancers (Basel) の特集号「New Insights Oligo-recurrence into Various Cancers」
 にて公表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Bekku K, Kawada T, Sekito T, Yoshinaga K, Maruyama Y, Yamano T, Tominaga Y, Sadahira T, Katayama S, Iwata T, Nishimura S, Edamura K, Kobayashi T, Kobayashi Y, Araki M, Niibe Y	4. 巻 15
2. 論文標題 The diagnosis and treatment approach for oligo-recurrent and oligo-progressive renal cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers '(basel)	6. 最初と最後の頁 5873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15245873	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 Yamamoto T, Niibe Y, Aoki M, Shintani T, Yamada K, Kobayashi M, Yamashita H, Ozaki M, Manabe Y, Onishi H, Yahara K, Nishikawa A, Katsui K, Oh R-J, Terahara A, Jingu K	4. 巻 20
2. 論文標題 Analysis of the local control of pulmonary oligometastases after stereotactic body radiotherapy and the impact of local control on survival	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07514-9.	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 Yamamoto T, Niibe Y, Yamada K, Aoki M, Onishi H, Katsui K, Dekura Y, Nishikawa A, Manabe Y, Yamashita H, Jingu K	4. 巻 147
2. 論文標題 Significant reduction of oncologic pulmonary death by local control for pulmonary oligometastases treated by stereotactic body radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiat Oncol	6. 最初と最後の頁 86-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2020.03.019	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 Yamamoto T, Niibe Y, Matsumoto Y, Aoki Y, Oh R-J, Ozaki M, Kobayashi M, Manabe Y, Shintani T, Dekura Y, Onishi H, Yamashita H, Jingu K	4. 巻 9
2. 論文標題 Factors related to primary cancer death and non-primary cancer death in patients treated with stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 8902-8911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3508	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 Yamamoto T, Niibe Y, Matsumoto Y, Onishi H, Aoki Y, Nishikawa A, Oh R-J, Shitani T, Yahara K, Ozaki M, Manabe Y, Jingu K	4. 巻 61
2. 論文標題 Analyses of local control and survival after stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases from colorectal adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Radiat Res	6. 最初と最後の頁 935-944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa071.	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 Yamamoto T, Niibe Y, Matsumoto Y, Dekura Y, Oh R-J, Yamashita H, Kakuhara H, Aoki M, Jingu K	4. 巻 40
2. 論文標題 Stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases from esophageal cancer: results and prognostic factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 2065-2072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14164.	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 新部 謙	4. 巻 33
2. 論文標題 Oligometastasesの謎に迫る - Abscopal effectの関与も視野に入れて	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 泌尿器外科	6. 最初と最後の頁 925-929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Niibe Y, Yamamoto T, Onishi H, Yamashita H, Katsui K, Matsumoto Y, Oh R, Aoki M, Shitani T, Yamada K, Kobayashi M, Ozaki M, Manabe M, Yahara K, Nishikawa A, Kakuhara H, Yamamoto K, Inoue T, Takada YU, Nagata K, Suzuki O, Terahara A, Jingu K	4. 巻 40
2. 論文標題 Pulmonary oligometastases treated by stereotactic body radiotherapy: a nationwide survey of 1,378 patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 393-399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancers.13965	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 Yamamoto T, Niibe Y, Yamada K, Aoki M, Onishi H, Katsui K, Dekura Y, Nishikawa A, Manabe Y, Yamashita H, Jingu K	4. 巻 147
2. 論文標題 Significant reduction of oncologic pulmonary death by local control for pulmonary oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiother Oncol	6. 最初と最後の頁 86-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2020.0319	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 Niibe Y, Jingu K, Onishi H	4. 巻 13
2. 論文標題 Oligo-recurrence and sync-oligometastases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 E59-E60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tho.2017.11.115	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 Yamamoto T, Niibe Y, Aoki M, Shintani T, Yamada K, Kobayashi M, Yamashita H, Ozaki M, Manabe Y, Onishi H, Yahara K, Nishikawa A, Katsui K, Terahara A, Jingu K	4. 巻 102
2. 論文標題 Local contour analyses of pulmonary oligometastases treated by stereotactic body radiation therapy (SBRT) from a multi-institutional survey	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	6. 最初と最後の頁 S11-S12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2018.06.121	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 Jingu K, Matsuo Y, Onishi H, Yamamoto T, Aoki M, Murakami Y, Yamashita H, Kakuhara H, Nemoto K, Sakayauchi T, Okamoto M, Niibe Y, Nagata Y, Ogawa K	4. 巻 37
2. 論文標題 Dose Escalation Improves Outcome in Stereotactic Body Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases from Colorectal Cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2709-2713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Jingu K, Niibe Y, Yamashita H, Katsui K, Matsumoto T, Nishina T, Terahara A	4. 巻 12
2. 論文標題 Re-irradiation for oligo-recurrence from esophageal cancer with radiotherapy history: a multi-institutional study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiat Oncol	6. 最初と最後の頁 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-017-0882-0.	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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 新部 謙, 山本貴也, 呉隆進, 大西洋, 勝井邦彰, 山下英臣, 寺原敦朗, 片岡仁美, 高橋侑子, 谷原真一, 神宮啓一
2. 発表標題 乳癌の肺Oligometastasesに対する体幹部定位放射線治療 (SBRT) : 56例での検討
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新部 謙
2. 発表標題 Oligometastasesの発祥の背景から現在の分類および展望まで
3. 学会等名 第61回 日本肺癌学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新部 謙, 寺原敦朗
2. 発表標題 骨oligometastasesに対する放射線治療成績
3. 学会等名 第56回 日本癌治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新部 謙, 神宮啓一, 山下英臣, 松本俊彦, 仁科智裕, 勝井邦彰, 中川恵一, 金澤 右, 寺原敦朗
2. 発表標題 食道癌リンパ節oligo-recurrenceに対する放射線療法: 対象群を変更しての再検討
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto T, Niibe Y, Aoki M, Shintani T, Yamada K, Kobayashi M, Yamashita H, Ozaki M, Manabe Y, Onishi H, Yahara K, Nishikawa A, Katsui K, Terahara A, Jingu K
2. 発表標題 Local control of analyses of pulmonary oligometastases treated by stereotactic body radiation therapy (SBRT) from a multi-institutional survey
3. 学会等名 60th Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology (ASTRO 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Niibe Y, Yamamoto T, Onishi H, Yamashita H, Katsui K, Matsumoto Y, Oh R-J, Aoki M, Shintani T, Myojin M, Yamada K, Kobayashi M, Ozaki M, Manabe Y, Yahara K, Nishikawa A, Kakuhara H, Matsuoka Y, Yamamoto K, Fukuda T, Ushijima Y, Terahara A, Jingu K, et al
2. 発表標題 Pulmonary oligometastases treated by stereotactic body radiation therapy (SBRT) : a nationwide survey o 1,378 patients
3. 学会等名 18th World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Niibe Y, Chang JY, Jingu K, Yamashita H, Yamamoto T, Katsui K, Onishi H, Haykawa K, Terahara A, Shirato H
2. 発表標題 Classification of Oligometastases: Oligo-recurrence and Sync-oligometastases
3. 学会等名 第76回 日本医学放射線学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新部謙, 山本貴也, 大西洋, 山下英臣, 勝井邦彰, 寺原敦朗, 神宮啓一
2. 発表標題 Oligometastases状態の転移性肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の全国調査研究
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第30回学術大会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神宮啓一, 新部謙, 山下英臣, 勝井邦彰, 松本俊彦, 仁科智裕, 寺原敦朗
2. 発表標題 食道癌リンパ節oligo-recurrenceに対する放射線療法: 多施設共同研究
3. 学会等名 第71回日本食道学会学術集会
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	神宮 啓一 (Jingu Keiichi) (00451592)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	島田 英昭 (Shimada Hideaki) (20292691)	東邦大学・医学部・教授 (32661)	
研究分担者	山下 英臣 (Yamashita Hideomi) (70447407)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	谷原 真一 (Tanihara Shin-ichi) (40285771)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	片岡 仁美 (Kataoka Hitomi) (20420490)	京都大学・大学院・教授 (15301)	
研究分担者	高橋 侑子 (Takahashi Yuko) (90892191)	岡山大学・大学病院・講師 (15301)	

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