

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16434

研究課題名(和文)強度変調放射線治療を利用した胸部食道癌の新規治療開発

研究課題名(英文)The development of the innovative treatment using intensity-modulated radiotherapy for thoracic esophageal cancer

研究代表者

坂中 克行(Sakanaka, Katsuyuki)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90637208

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：2015年3月から2017年12月にかけて9名の本試験適格患者が本試験に参加した。線量レベルI(1回2.2 Gy計66 Gy)に6名、線量レベルII(1回2.3 Gy計69 Gy)に3名が参加し、それぞれ用量制限毒性(Grade 3食道炎)を2名、1名に認めた。事前に設定した判断規準に基づき切除不能局所進行胸部食道癌に対して、強度変調放射線治療を利用した化学放射線療法の推奨放射線線量は1回2.2 Gy 計66 Gyと決定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道癌に対する化学放射線療法において、強度変調放射線治療は安全に標的病変への放射線線量増加を可能にする治療技術であると考えられた。食道癌に対する放射線線量増加試験は現在も海外で複数進行しているが、本研究成果は患者の安全性を担保し、線量増加した放射線治療を実施する上で重要な基礎データとなり、社会的意義も高いと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The current study included nine patients with locally advanced unresectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma with good performance status. They underwent chemoradiotherapy using simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy with elective nodal irradiation. The radiation dose to the unresectable gross tumor was escalated from 66 Gy to a planned maximum dose of 72 Gy in 3 Gy increments in a standard 3 + 3 design. Dose limiting toxicity occurred in one of six and two of three patients at doses of 66 and 69 Gy, respectively. All DLTs were grade 3 esophagitis. The recommended dose for this population was determined as 66 Gy delivered in 30 fractions based on the predefined criteria.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：強度変調放射線治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

局所進行切除不能食道癌は難治癌で3年生存割合は20%である。本対象への標準治療は1回2 Gy 計60 Gy と同時併用化学療法を利用した化学放射線療法だが80%の患者は放射線治療の照射野内に再発し、その後亡くなる。放射線治療照射野内の局所制御向上が本疾患の治療成績改善に必須である。腫瘍に投与した放射線線量とその生物学的効果(腫瘍制御)には正の相関があり、標的病変(癌病巣)への放射線線量を増加させ、放射線治療照射野内の局所制御向上を図る試みが食道癌に実施されてきた。ただし現在の標準的照射方法(3次元原体照射)を用いて標的病変へ線量増加を行うと、標的病変周囲の正常臓器にも高い線量が投与され、線量増加に伴う毒性増加は避けられない。強度変調放射線治療(IMRT: intensity-modulated radiation therapy)は物理工学的進歩を背景に2008年に本邦で保険収載され臨床利用が進む放射線治療技術である。従来の照射法とは異なり、IMRTは照射野内の放射線強度をコンピューター制御で変化させ、ある領域に放射線を集中させたり、ある領域をさけた放射線治療を実施できる。また粒子線治療とは異なりIMRTは特殊な放射線治療装置を必要とせず、汎用されている放射線治療装置で実施可能な照射技術である。食道癌ではIMRTを利用することで安全に、局所へ放射線線量増加を行えることが前臨床研究で報告され(Welsh J, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:468-474.) ている。これらよりIMRTは局所領域再発を抑え、局所進行切除不能食道癌の治療成績改善しうる有望な治療開発の方針の一つと考えられた。

2. 研究の目的

局所進行切除不能胸部食道癌に対して、IMRTを利用した化学放射線療法における推奨放射線線量(Recommended dose, RD)を決定する。

3. 研究の方法

適格基準(局所進行切除不能胸部食道癌、PS0-1、20-75才)を満たす試験参加同意患者に対し、試験治療[IMRTを利用した化学放射線療法1回2.2-2.4 Gy 計66-72 Gy, シスプラチン70 mg/m² (days 1, 29), 5-FU 700 mg/m² (days 1-4, 29-32)]を実施し、試験治療開始後90日以内の用量制限毒性(Dose limiting toxicity, DLT)発現数を測定する。本研究のDLTは『食道炎Grade 3、放射線肺臓炎Grade 2、伝導障害/心嚢液貯留/心膜炎/急性冠動脈症候群Grade 2、放射線治療が60日以内に終了できない場合』である。

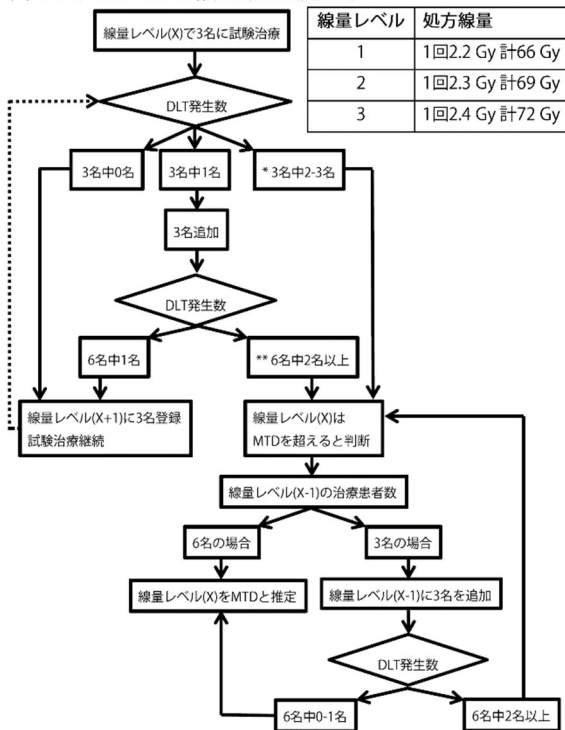
放射線線量は古典的な3+3 designに従い線量増加を行う(図1)。まず線量レベル1に3~6名の患者を登録し試験治療を実施する。そして線量レベル1におけるDLT発現数を測定し、DLT発現数が3名中0名、または6名中1名なら、線量レベル2に線量増加可能と判断し、線量レベル2で患者登録を進める。同様の作業を線量レベル2, 3でも繰り返す。一方、ある線量レベル(X)でDLT発現数が3名中2名以上または6名中2名以上となった場合、線量レベル(X)をMTDと決定する。MTDが決定した場合、以降の線量増加は行わない。

切除不能と判断した病変に対する線量は上記のごとく、増加させる。本試験は縦隔リンパ領域への予防照射を含むが、予防照射領域への線量増加は行っていない。予防照射領域へは48 Gy/30回と固定している。代表的な放射線線量分布図を図2に示す。

4. 研究成果

2015年3月から2017年12月にかけて9名の本試験適格患者が本試験に参加した。線量レベルI(1回2.2 Gy 計66 Gy)に6名、線量レベルII(1回2.3 Gy 計69 Gy)に3名が参加し、それぞれDLT(Grade 3食道炎)を2名、1名に認めた。事前に設定した判断規準に基づき切除不能局所進行胸部食道癌に対して、強度変調放射線治療を利用した化学放射線療法の推奨放射線線量は1回2.2 Gy 計66 Gyと決定した。

図1 DLTに基づくMTD推定法とRD決定法



本研究成果は標準放射線線量より放射線線量増加を可能にすることを Phase I 試験で示した研究である。海外でも胸部食道癌に対する放射線線量増加は注目されている。進行食道癌を対象に治療開始前に撮影した FDG-PET における FDG 高集積部位に放射線線量増加を行う臨床試験 (NCT04086901)、導入化学療法を行い、その効果が不良な患者には放射線線量増加を行う臨床試験 (NCT02741856) が海外では開始されている。

局所再発リスクが高い、或いは予後不良な食道癌を対象にして、放射線線量増加を行うことは今後も計画されていくと考えられ、本研究はそうした研究の礎となる研究成果と考えられた。

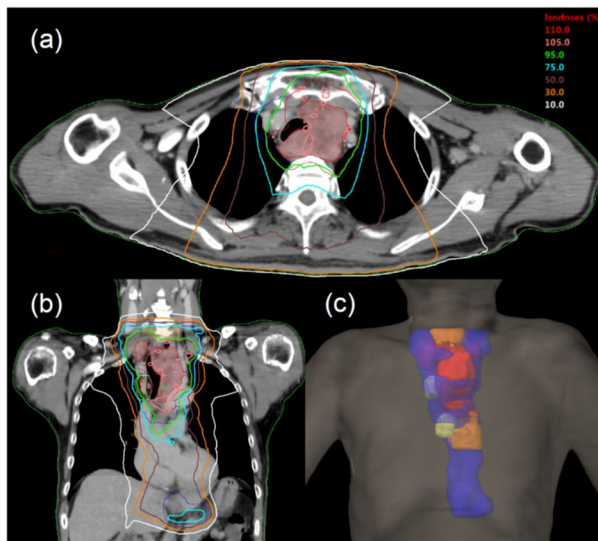


図2. Level I参加患者の線量分布 (当線量曲線は100% = 66 Gy)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yuichi Ishida, Katsuyuki Sakanaka, Satoshi Itasaka, Yuji Nakamoto, Kaori Togashi, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka	4. 巻 59
2. 論文標題 Effect of Long Fasting on Myocardial Accumulation in 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Chemoradiotherapy for Esophageal Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 182-189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrx076.	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 Yamada Kaori, Chigusa Yoshitsugu, Nomura Motoo, Sakanaka Katsuyuki, Nakamura Mitsuhiro, Yano Shinsuke, Tsunoda Shigeru, Kondoh Eiji, Mandai Masaki	4. 巻 2018
2. 論文標題 A Case of Recurrent Esophageal Cancer Treated with Concurrent Chemoradiation Therapy in Pregnancy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2018/1280582	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 Sakanaka Katsuyuki, Ishida Yuichi, Fujii Kota, Itasaka Satoshi, Miyamoto Shin'ichi, Horimatsu Takahiro, Muto Manabu, Mizowaki Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Long-term outcome of definitive radiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-018-0957-6.	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 Yuichi Ishida, Katsuyuki Sakanaka, Kota Fujii, Satoshi Itasaka, Takashi Mizowaki	4. 巻 60
2. 論文標題 Intensity-modulated Radiotherapy for Cervical Esophageal Squamous Cell Carcinoma Without Hypopharyngeal Invasion: Dose Distribution and Clinical Outcome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 517-526
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrz019.	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 Katsuyuki Sakanaka, Kota Fujii, Yuichi Ishida, Shin'ichi Miyamoto, Takahiro Horimatsu, Manabu Muto, Takashi Mizowaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Nutritional and Clinical Outcomes of Chemoradiotherapy for Clinical T1N0M0 Esophageal Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Management and Research	6. 最初と最後の頁 3623-3630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/CMAR.S189518.	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 Katsuyuki Sakanaka, Kota Fujii, Takashi Mizowaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Adaptive Radiotherapy in Locally Advanced Esophageal Cancer With Atelectasis: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-6505-4.	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 Shinya Hiraoka, Katsuyuki Sakanaka, Takahiro Iwai, Kota Fujii, Hiroyuki Inoo, Takashi Mizowaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia 2 Months After Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 299-333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506449.	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7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 藤井康太 坂中克行 堀松高博 宮本心一 角田茂 武藤学 溝脇尚志
2. 発表標題 胸部食道扁平上皮癌に対する放射線治療が胸椎骨折発生に与える影響
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 Motoo Nomura, Shigeru Tsunoda, Katsuyuki Sakanaka, Masashi Tamaoki, Yusuke Amanuma, Shinichi Miyamoto, Kohta Fujii, Shigeo Hisamori, Kazuki Obama, Manabu
2. 発表標題 Evaluation of the eighth ypTNM classification system in esophageal cancer patients
3. 学会等名 16th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野村基雄、玉置将司、天沼裕介、藤井康太、坂中克行、角田茂、武藤学
2. 発表標題 進行食道癌に対し、3次治療としてS1+オキサリプラチン(SOX)療法を施行した1例
3. 学会等名 第72回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂中克行、石田祐一、藤井康太、宮本心一、堀松高博、武藤学、溝脇尚志
2. 発表標題 cT1N0M0食道癌に対する化学放射線療法の侵襲が患者栄養状態に与える影響
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野村基雄、佐藤千尋、玉置将司、天沼裕介、松原淳一、藤井康太、坂中克行、山田香、千草義継、武藤学
2. 発表標題 食道癌術後妊娠中に発生した吻合部再発に対し化学放射線療法を施行し生児を得た1例
3. 学会等名 第72回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂中 克行、石田 祐一、藤井 康太、石原 佳知、中村 光宏、平岡 真寛、溝脇 尚志
2. 発表標題 局所進行切除不能胸部食道癌に対する強度変調放射線治療を利用した放射線線量増加試験
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuyuki Sakanaka, Yuichi. Ishida, Kota. Fujii, Yoshitomo Ishihara, Mitsuhiro Nakamura, Masahiro Hiraoka, and Takashi Mizowaki
2. 発表標題 Radiation dose escalated chemoradiotherapy using simultaneous integrated boost intensitymodulated radiotherapy for locally advanced unresectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a single institutional phase I study
3. 学会等名 American Society for Radiation Oncology 61st Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019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