

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07704

研究課題名(和文) 術中重粒子線療法の開発—重粒子線単回照射の適応拡大に向けて—

研究課題名(英文) Development of intraoperative heavy particle radiation therapy - Toward expanding adaptation of single beam irradiation of heavy particle beam -

研究代表者

根本 建二 (NEMOTO, KENJI)

山形大学・医学部・理事

研究者番号：10208291

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)：炭素イオン線は高LET放射線で高いRBEを持ち、単回照射が基本の術中照射に適している。しかし、いままで手術室と直結された照射室がなかったこと、開創状態で治療計画を行う必要があるがボラスやコリメータの作成に数日間以上の時間を要したこと、照射方向が固定され手術体位あわせた照射ができないことなどから、試みられてこなかった。本研究では、総合病院直結、スキャンニング照射、回転ガントリーという世界で唯一理論的に術中重粒子線療法が可能な条件を備えた山形大学医学部東日本重粒子センターにて、実際に治療を行うための各種要件が満たされていることを確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

理論的に世界で唯一、術中重粒子線療法が可能な山形大学医学部東日本重粒子センターで、実際に術中重粒子線療法を行うための、患者搬送ルートは問題なく、治療時間を左右するCT撮影時間、画像転送時間、治療計画時間なども実用範囲内に収まることが証明され、重粒子線治療を行うための準備が整った。

研究成果の概要(英文)：Carbon ion beams have a high RBE with high LET radiation, small OER, and low recovery, making them suitable for single irradiation. However, the use of heavy-ion beams in intraoperative irradiation has not been attempted until now because (1) there is no irradiation room directly connected to the operating room, (2) it takes several days or more to create a bolus and collimator when treatment planning must be done with the wound open, and (3) the irradiation direction is fixed and cannot be adjusted to the surgical position. (3) The East Japan Heavy Ion Center, which is the only facility in the world with a direct connection to a general hospital, scanning irradiation, and a rotating gantry that theoretically allows intraoperative heavy ion beam therapy. In this study, it was confirmed that the requirements for actual treatment, including patient transport routes, CT imaging time, image transfer time, and treatment planning time, were met.

研究分野：重粒子線治療、放射線治療専門委員会委員長

キーワード：重粒子線治療 放射線治療 術中放射線療法 術中重粒子線療法 1回照射

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

術中照射は手術的に重要臓器を周囲から距離を空け1回大線量を照射する技術である。歴史的には主に電子線が用いられてきたが、放射線抵抗性の低酸素細胞などの存在を考えると低 LET 放射線は術中照射に適しているとは言えない。炭素イオン線は高 LET 放射線で高い RBE を持ち、OER は小さく、回復も起きにくいこと、などから単回照射に適しており、実臨床でも肺癌や肝臓癌に対し単回照射が試みられ、良好な成績も得られている。線量分布も当然電子線より遙かに優れている。従って、単回照射が基本の術中照射においては、本来は重粒子線が最適な放射線と考えられる。

しかし、術中照射での重粒子線の利用は、手術室と直結された照射室がなかったことと、開創状態で治療計画を行う必要があるがボラスやコリメータの作成に数日間以上の時間を要したこと、照射方向が固定され手術体位あわせた照射ができないことなどから、試みられてこなかった。

2021年2月より稼働を開始した山形大学重粒子線治療施設は山形大学医学部附属病院と直結されており、病院の手術室から直接患者をストレッチャーで照射室に搬送可能な設計となっていること、スキャンニングビームを用いるためボラスやコリメータの作成が不要であること、回転ガントリー(2022年5月稼働)を備えており手術体位を維持したまま術野へ自由な角度で照射が可能であることなどから、理論的には世界ではじめて術中重粒子線療法の実施可能性がある施設である。本研究では、実施にあたって解決しておくべき諸問題を検討し、施設完成後、直ちに術中重粒子線療法の臨床試験に入るための準備、予備的研究を行う。

重要臓器と標的間にスペースを形成するためのスペーサーの研究も進んでいるが、単回照射を行うには十分な距離が得られないことや、スペーサーと生体の反応が起きてしまうなどの問題もある。術中重粒子線療法では、スペーサーの留置時間が数時間以内であり、ティッシュエキスパンダー他、複数のスペース形成手技が利用可能で、大きなスペースを容易に形成可能で、重要臓器の線量を大幅に低減できる。適応患者の立場で考えると、従来はスペーサー挿入術後に分割照射を受けていたのが、1回の手術ですべてが終了するわけで、身体的、精神的負担は大幅に軽減されると予想される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、理論的・構造的に術中重粒子線療法が可能な山形大学医学部重粒子線治療施設において、最終的にどのような条件をクリアすれば山形大学の重粒子線治療施設において、「術中重粒子線療法が実臨床として実施可能かというか?」という問いに対する回答を得ることである。

3. 研究の方法

手術室から重粒子線治療施設までの搬送経路設計のチェックと対応
廊下の幅、段差、電源設備、空調など施設的な要件をチェック、不都合がある場合には、設計を微修正することで対応する。

搬送に必要なストレッチャーとサブテーブルの設計、プロトタイプ作成
私の先行研究において、患者を動かない状態で CT 室のテーブルから照射室のテーブルへ移動させる方法は確立されており、今回も同様に仕組みを用いる予定であるが照射室のテーブルがロボットカウチになっているなど、実現に向けて設計変更が必要で、本研究では木製の安価なプロトタイプ作成までを行う。

CT から治療計画装置への転送速度の検討
治療の全プロセスはなるべく短時間で終了する必要がある。本治療で律速段階となりそうなのが、治療計画 CT を撮影し、治療計画装置に情報を転送する速度である。CT メーカーや機種により大きな差があることがわかっており、なるべく多くの施設を訪問し、最適な CT、治療計画装置の機種を決定する。

ファントムを用いた短時間での治療計画実施検証のシミュレーションの実施
治療計画も短時間で緻密なものを作成する必要がある。粒子線施設の訪問調査と当施設にあるファントムを用いて RayStation と VQA による時間短縮実験を行い、短時間で終了するための条件や実施体制を検討する。

4. 研究成果

手術室から重粒子線治療施設までの搬送経路設計のチェックと対応

実際の術中重粒子線療法の際に用いる予定のストレッチャーの簡易型を試作し、搬送経路のチェックを行った。その結果、手術室、重粒子線治療センターのCT室、重粒子照射室間の移動は問題なく可能であることが確認され、実際の患者搬送に用いるストレッチャーの使用を決定することができた。

搬送に必要なストレッチャーとサブテーブルの設計、プロトタイプ作成

サブテーブルも同様に試作を行い、上記ルートの搬送、CTテーブル、重粒子照射寝台間の輸送も問題なく可能であることが確認され、ストレッチャーと同じく実用的なサブテーブルの仕様を決定することができた（図1）

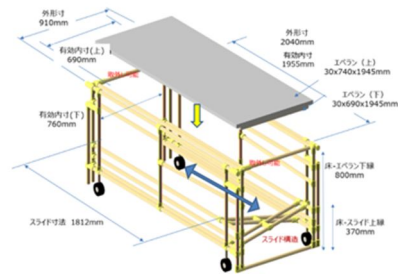


図1 ストレッチャーの設計図と実機

CT から治療計画装置への転送速度の検討

重粒子線治療センターでのCT撮影の際、頭部、頸部、胸部、腹部、骨盤部に分けて、患者の入室から画像転送までの時間の実測を行った。その結果、患者入室～画像転送まで平均 20.4 分 (14.7 分 + 5.7 分) を要したものの、実用的な時間範囲内でCTの撮影、治療計画装置への画像転送が可能であることが示され、実際の術中放射線療法が可能と考えられた（図2）。

ファントムを用いた短時間での治療計画実施検証のシミュレーションの実施

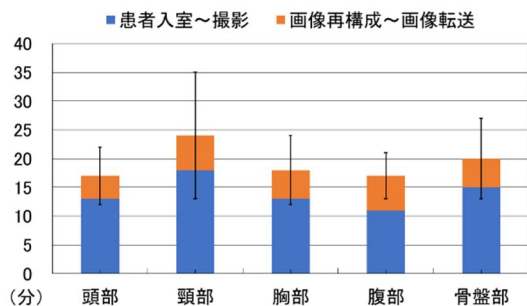


図2 患者入室～画像転送までの時間

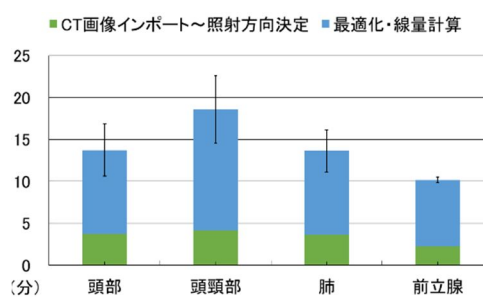


図3 治療計画時間

治療計画も短時間で緻密なものを作成する必要があるが、頭部、頸部、胸部、腹部に分け、治療計画に要した時間を計測した。その結果、治療計画時間には平均 14.0 分 (3.4 分 + 10.6 分) であり、計画中、重粒子線治療寝台で患者が問題なく麻酔科で待機可能な時間に収まることが実証できた。

以上より、山形大学医学部東日本重粒子センターで、実際に術中放射線療法を行うことが可能な条件が整っていることが実際に示され、臨床応用に向けた準備態勢を確立することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Sato H, Kasuya G, Ishikawa H, Nomoto A, Ono T, Nakajima M, Isozaki Y, Yamamoto N, Iwai Y, Nemoto K, Ichikawa T, Tsuji H	4. 巻 112
2. 論文標題 Long-term clinical outcomes after 12-fractionated carbon-ion radiotherapy for localized prostate cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3598-3606
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15019.	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 Yamada M, Miyasaka Y, Kanai T, Souda H, Uematsu K, Matsueda R, Yano N, Kawashiro S, Akamatsu H, Harada M, Hagiwara Y, Ichikawa M, Sato H, Nemoto K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Corrigendum to: Prediction of the minimum spacer thickness required for definitive radiotherapy with carbon ions and photons for pelvic tumors: an in silico planning study using virtual spacers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Radiat Res	6. 最初と最後の頁 743
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrab062.	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 Nemoto K, Kawashiro S, Toh Y, Numasaki H, Tachimori Y, Uno T, Jingu K, Matsubara H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Comparison of the effects of radiotherapy doses of 50.4 Gy and 60 Gy on outcomes of chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: subgroup analysis based on the Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan from 2009 to 2011 by the Japan Esophageal Society	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 122-126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10388-019-00711	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 Hagiwara Y, Yamada S, Isozaki Y, Takiyama H, Shinoto M, Kawashiro S, Bhattacharyya T, Nemoto K, Tsuji H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Efficacy and feasibility of re-irradiation using carbon ions for pancreatic cancer that recurs after carbon-ion radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Transl Radiat Oncol .	6. 最初と最後の頁 24-29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ctro.2020.10.007	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 Yamada M, Sato H, Ieko Y, Miyasaka Y, Kanai T, Yano N, Ono T, Akamatsu H, Harada M, Ichikawa M, Teranishi Y, Kikuchi Y, Nemoto K.	4. 巻 14
2. 論文標題 In silico comparison of the dosimetric impacts of a greater omentum spacer for abdominal and pelvic tumors in carbon-ion, proton and photon radiotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiat Oncol	6. 最初と最後の頁 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-020-00725-w.	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 Ikawa H, Koto M, Demizu Y, Saitoh JI, Suefuji H, Okimoto T, Ohno T, Shioyama Y, Takagi R, Hayashi K, Nemoto K, Nakano T, Kamada T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Multicenter study of carbon-ion radiation therapy for nonsquamous cell carcinomas of the oral cavity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 5482-5491.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2408.	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 Akamatsu H, Nakamura K, Ebara T, Inaba K, Itasaka S, Jingu K, Kosaka Y, Murai T, Nagata K, Soejima T, Takahashi S, Toyoda T, Toyoshima S, Nemoto K, Akimoto T.	4. 巻 60
2. 論文標題 Organ-preserving approach via radiotherapy for small cell carcinoma of the bladder: an analysis based on the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Radiat Res.	6. 最初と最後の頁 509-516.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrz018.	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 Ono T, Nakamura T, Azami Y, Suzuki M, Wada H, Kikuchi Y, Murakami M, Nemoto K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Proton beam therapy is a safe and feasible treatment for patients with second primary lung cancer after lung resection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thorac Cancer.	6. 最初と最後の頁 289-295.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.12949.	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 Hayashi K, Koto M, Denizu Y, Saitoh JI, Suefuji H, Okimoto T, Ohno T, Shioyama Y, Takagi R, Ikawa H, Nemoto K, Nakano T, Kamada T.	4. 巻 8
2. 論文標題 A retrospective multicenter study of carbon-ion radiotherapy for external auditory canal and middle ear carcinomas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 51-57.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1830.	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 Shinoto M, Yamada S, Okamoto M, Shioyama Y, Ohno T, Nakano T, Nemoto K, Isozaki Y, Kawashiro S, Tsuji H, Kamada T.	4. 巻 132
2. 論文標題 Carbon-ion radiotherapy for locally recurrent rectal cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1404 Rectum.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiother Oncol.	6. 最初と最後の頁 236-240.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2018.10.007.	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 Ono T, Nakamura T, Yamaguchi H, Azami Y, Takayama K, Suzuki M, Wada H, Kikuchi Y, Murakami M, Nemoto K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinical results of proton beam therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiat Oncol	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-018-0967-4.	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 Kawashiro S, Yamada S, Isozaki Y, Nemoto K, Tsuji H, Kamada T.	4. 巻 129
2. 論文標題 Carbon-ion radiotherapy for locoregional recurrence after primary surgery for pancreatic cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiother Oncol.	6. 最初と最後の頁 101-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2018.02.003.	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 Kanai T, Kadoya N, Nakajima Y, Miyasaka Y, Ieko Y, Kajikawa T, Ito K, Yamamoto T, Dobashi S, Takeda K, Nemoto K, Jingu K.	4. 巻 49
2. 論文標題 Evaluation of functionally weighted dose-volume parameters for thoracic stereotactic ablative radiotherapy (SABR) using CT ventilation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Phys Med	6. 最初と最後の頁 47-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2018.05.001.	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 Kawashiro S, Yamada S, Okamoto M, Ohno T, Nakano T, Shinoto M, Shioyama Y, Nemoto K, Isozaki Y, Tsuji H, Kamada T.	4. 巻 101
2. 論文標題 Multi-institutional Study of Carbon-ion Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1403 Pancreas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Radiat Oncol Biol Phys	6. 最初と最後の頁 1212-1221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp	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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Nemoto K.
2. 発表標題 New CIRT in Yamagata
3. 学会等名 NIRS-YCC symposium (招待講演) (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
---------------------------	-----------------------	----

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