

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06161・19K21271

研究課題名(和文) 転移性脳腫瘍に対する多段階連続照射と最適な線量投与方法の開発

研究課題名(英文) Development of multi-shot irradiation and optimal irradiation technique in patients with brain metastases

研究代表者

丹羽 恵(宇藤恵)(Niwa (Uto), Megumi)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：20826028

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療(stereotactic radiotherapy: SRT)は標準治療として確立しているが、さらなる治療成績の向上が求められている。従来SRTは同一の線量分布を用いた分割照射が汎用されているが、複数の異なる線量分布での照射を組み合わせた多段階連続照射による線量分布の改善を着想した。本研究ではSRT期間中の腫瘍体積変化の解析を踏まえ2つの多段階連続照射試験案の開発し、その線量分布を検証した。2つの試験案はいずれも経時的変化の点から有利なものではないかと考えられ、本解析の結果がSRTにおける最適な照射法・線量分割の開発に役立つものであることを期待したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでSRTにおける多段階連続照射に関する研究はなく、本研究は新規性・独自性・創造性の高い研究といえる。SRTは転移性脳腫瘍だけでなく、原発性脳腫瘍(良性・悪性含む)や一部の体幹部腫瘍に対しても用いられており、本解析結果を踏まえ上述した他疾患に対する多段階照射の応用が期待される。また近年発展が目覚ましい免疫療法や分子標的療法と本研究結果を組み合わせることにより新たな治療戦略の開発につながる可能性がある、波及効果は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Stereotactic radiotherapy (SRT) is a standard therapy in patients with brain metastases, and improvement in the clinical outcome of SRT is important. Traditionally, SRT is delivered by using the same dose distribution on each treatment day. The concept of multi-shot irradiation using combined different dose distributions on each treatment day was developed to improve the dose distribution of SRT. In this study, interfractional tumor volume changes during SRT were analyzed to investigate the optimal number of fractionation.

Based on the evaluation described above, two methods of multi-shot irradiation were developed and evaluated. Both two methods seemed to be useful in point of view of tumor volume change over time. This research could contribute to the development of the optimal irradiation technique and dose fractionation for SRT.

研究分野：医歯薬学

キーワード：脳転移 定位放射線治療 多段階連続照射法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんと診断された患者の 20~40%が脳転移をきたし、転移性脳腫瘍に局限して多方向から分割照射を行う定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy: SRT) が標準治療として確立している。異なる線量分割の生物学的効果を比較する際に、Linear-quadratic (LQ) モデルという概念が用いられる。LQ モデルにおいて生物学的等効果線量 (Biological equivalent dose: BED) は、 $BED = n \times d \times [1 + d / (\alpha / \beta)]$ と定義される (n: 治療回数, d: 1 回線量) (図 1)。正常脳組織の α / β は 2~3、腫瘍は 10 と考えられ、1 回線量を低く設定することにより、抗腫瘍効果を保ちつつ正常組織への影響を減らすことが可能となる。

SRT 後の局所再発・放射線性脳壊死発生割合はそれぞれ約 10%程度であり (1, 2)、付随する麻痺・痙攣・高次機能障害などの神経症状による QOL の低下、及び神経死が課題として残され、さらなる局所再発・放射線性脳壊死発生割合の軽減が求められている。

SRT における照射方法として、大きく分けて腫瘍中心に高線量を照射する高線量集中照射と、腫瘍に対して均一に照射する均一照射が実臨床で実施されている (図 2)。SRT 実施期間中に、治療効果による腫瘍の形状変化及び周囲脳浮腫の変化に伴う腫瘍の位置偏位が生じる。均一照射では腫瘍の形状変化・位置偏位が生じて腫瘍及び正常組織に対する投与線量に大きな変化が生じにくい利点を有する一方、なだらかな線量勾配を呈するため腫瘍への投与線量は高線量集中照射と比べて低い。高線量集中照射は腫瘍に高線量を照射できる一方、急峻な線量勾配を形成するため腫瘍辺縁において投与線量が急峻に低下し、治療効果に伴う腫瘍の形状変化・位置偏位により腫瘍への線量不足及び正常組織に対する過線量が生じうる。

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

BED: Biological equivalent dose
(生物学的等効果線量)

n: 治療回数

d: 1 回線量 (Gy)

図 1. LQ モデルを用いた BED 計算式

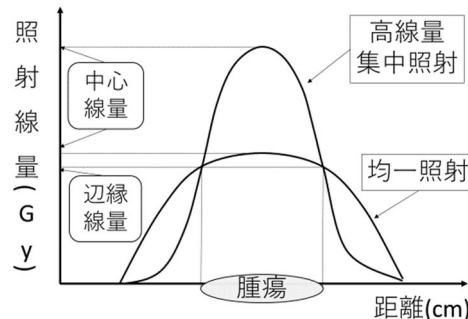


図 2. 高線量集中照射と均一照射の概念図

現在 SRT を実施する際は同一の線量分布による分割照射が汎用されており、同一の線量分布では高線量集中照射と均一照射の双方の利点を実現しデメリットを解消することは困難である。そこで複数の異なる線量分布での照射を組み合わせた多段階連続照射による線量分布の改善を着想した。両者を合理的に組み合わせた多段階照射により、高い線量集中性と線量均一性の双方が実現可能となりえる。また治療時期に合わせた照射法を適応することにより線量の過不足を効果的に解消することが期待される。転移性脳腫瘍に対する多段階連続照射の有用性及び最適な線量分割は明らかではなく、研究課題の核心をなす学術的「問い」である。

2. 研究の目的

本研究では多段階連続照射における合理的かつ最適な線量投与方法の開発を目的とし、転移性脳腫瘍における最適な多段階連続照射法と線量分割案を見出し、その実現可能性・線量分布上の有用性を検証する。

3. 研究の方法

(1) SRT 期間中における腫瘍体積変化の解析

どのような分割回数が適切であるかを検討するため、まずは SRT 期間中の腫瘍体積変化に関する解析が必要と判断した。

当施設では長期にわたる局所制御の向上と有害事象の軽減を目指し、長期予後が見込まれる症例を対象に転移性脳腫瘍に 13 分割 SRT を実施している。13 分割 SRT では総治療期間が 17 日以上となるため治療期間中に造影 MRI (mid-treatment MRI) を撮像し再計画・adaptive radiotherapy の要否を検討しており、mid-treatment MRI を用いて 13 分割 SRT 期間中における腫瘍体積変化を解析することとした。対象は 2015 年 7 月から 2018 年 11 月にかけて 3 次元回転原体照射を用いた 13 分割 SRT を施行された 23 症例 27 病変とし、術後摘出腔に対する照射、多発脳転移に対する single isocenter VMAT、造影 mid-treatment MRI を撮像されていない症例は除外した。造影病変を GTV とし、治療前 GTV (initial GTV) と mid-treatment MRI における GTV (mid-treatment GTV) を比較した。

(2) 最適と思われる多段階連続照射法の立案

SRT 期間中における腫瘍体積変化の解析や LQ モデルを用いて、最適と考えられる線量分割、多段階照射を検討した。放射線治療計画装置を用いて試験案である多段階連続照射の線量分布作成し、同一の照射法を連日用いる従来法の線量分布と比較検討した。

4. 研究成果

(1) SRT 期間中における腫瘍体積変化の解析

initial GTV の中央値は 3.8cm^3 、SRT 開始日から mid-treatment MRI 撮像までの中央値は 6 日であった。27 病変中 10 病変において mid-treatment GTV は initial GTV と比べ 20% 以上変化していた（5 病変は増大、その他の 5 病変は縮小）。SRT 期間中における腫瘍体積変化と waterfall plot を図 3、図 4 に示す。20% 以上の GTV 変化と原発腫瘍の組織型、嚢胞もしくは壊死成分の有無との間に有意な相関は認めなかった。

解析の結果、約 1/3 の病変において mid-treatment GTV は initial GTV と比べ 20% 以上の体積変化を認めたため、線量勾配が急峻な SRT において、治療期間が長くなる際は治療中体積変化に応じた adaptive radiotherapy の必要性が示唆された。

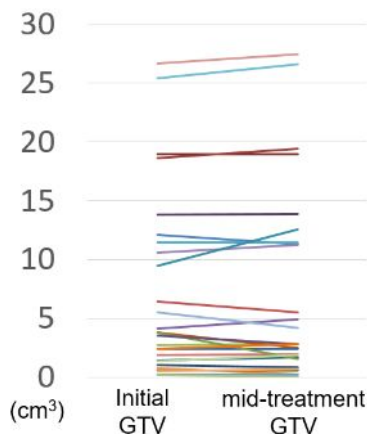


図 3. SRT 期間中における腫瘍体積変化

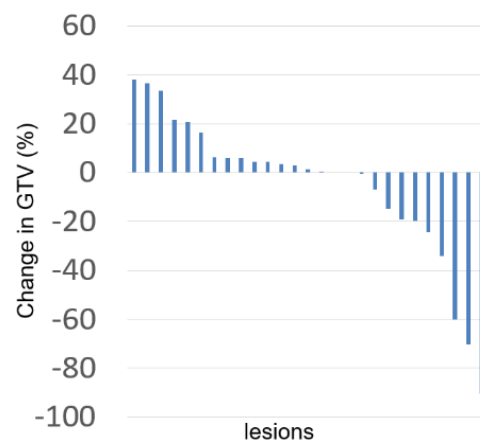


図 4. Waterfall plot

(2) 最適と思われる多段階連続照射法の立案

分割回数に関する検討では、13 分割 SRT 期間中における腫瘍体積変化の解析結果より、SRT 開始日から mid-treatment MRI 撮像までの中央値は 6 日であった点を踏まえ、治療中の腫瘍体積変化に伴う線量の過不足を考慮し治療期間が短い 3 分割照射が妥当だと考えられた。

次に放射線生物学における LQ モデルを用いて 3 分割における最適な処方線量を検討した結果、辺縁処方 $24\text{Gy}/3$ 分割が妥当であると考えられた。

そこで 3 分割照射の 1 回目は高線量集中照射、2 回目は高線量集中照射と均一照射の中間となるような照射、3 回目は均一照射を用いた多段階連続照射 $24\text{Gy}/3$ 分割を新たな照射法・線量分割の試験案として見出し、放射線治療計画装置を用いて試験案である多段階連続照射 $24\text{Gy}/3$ 分割の線量分布作成し、同一の照射法を連日用いる従来法 $24\text{Gy}/3$ 分割の線量分布と比較検討した。

まずは 1 回目の照射は辺縁 60% カバー（高線量集中照射）、2 回目は辺縁 70% カバー、3 回目は辺縁 80% カバー（均一照射）を用いた多段階照射法を試験案 A として立案した。従来法は辺縁 70% カバーを採用した。

なお小さな転移性脳腫瘍と比較して、腫瘍サイズが大きな転移性脳腫瘍は局所制御・放射線性脳壊死の両側面から更なる治療成績向上が求められており、比較的大きな転移性脳腫瘍を対象に線量分布の比較を実施することとした。

2016 年 2 月 1 日から 2016 年 6 月 15 日にかけて当施設にて SRT を施行された単発の転移性脳腫瘍症例のうち、最大腫瘍径が 2cm 以上であった 5 症例を対象とし、術後の摘出腔に対する SRT は除外した。ターゲットである計画的標的体積 (planning target volume: PTV) に対する最大線量 ($D_{2\%}$)、最小線量 ($D_{98\%}$)、平均線量 (D_{mean})、 $D_{50\%}$ 、線量集中性の指標として Ian Paddick の conformity index (IP-CI: 0 から 1 までの値をとり 1 に近いほど線量集中性が高い) と Radiotherapy Oncology Group の conformity index (RTOG-CI: 1 以上の値をとり 1 に近いほど線量集中性が高い)、正常脳への照射体積として $V_{20\text{Gy}}$ 、 $V_{15\text{Gy}}$ 、 $V_{10\text{Gy}}$ 、 $V_{5\text{Gy}}$ を評価した。なお、 $D_{x\%}$ は PTV の X% が照射される線量を、 $V_{x\text{Gy}}$ は正常脳が XGy 照射される体積を意味する。統計解析ソフトは EZR を使用し、wilcoxon の順位検定を用いて評価した。

線量分布を比較検討した結果、従来法と試験案 A では、 $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$ 、 D_{mean} 、 $D_{50\%}$ 、IP-CI、RTOG-CI、 $V_{20\text{Gy}}$ 、 $V_{15\text{Gy}}$ 、 $V_{10\text{Gy}}$ 、 $V_{5\text{Gy}}$ は同等であった。その理由として 1 回目の高線量集中照射と 3 回目の均一

照射の線量分布が相殺され2回目の辺縁70%カバーと同様になったのではないかと考えられた。線量分布は同等だが試験案 A は腫瘍の経時的変化のリスクを低減できメリットがあるのではないかと考えられた。

次に多段階照射の線量分布改善を目指し試験案 B を立案した。試験案 B では1回目は辺縁60%カバー、2回目は辺縁65%カバー（やや高線量集中照射）、3回目は辺縁70%カバーを採用した。また腫瘍の経時的変化を考慮し、1回目の照射における PTV は肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)のままとし、2回目の照射では $PTV=GTV+0.5mm$ 、3回目の照射では $PTV=GTV+1mm$ と設定した。従来法では $PTV=GTV+1mm$ 、辺縁70%カバーと設定した。

2016年1月から2017年8月までに当施設で単発の転移性脳腫瘍に対して SRT を施行された53症例のうち、最大腫瘍径が2cm以上であった10症例を対象とした。統計学的解析に関して、Shapiro-Wilk normality test、t検定、wilcoxonの順位和検定を用いた。

従来法における $PTV(=GTV+1mm)$ に対する $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$ 、 D_{mean} 、 $D_{50\%}$ 、IP-CI、RTOG-CI と、GTV に対する $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$ 、 D_{mean} 、 $D_{50\%}$ 、正常脳に対する V_{20Gy} 、 V_{15Gy} 、 V_{12Gy} 、 V_{10Gy} 、 V_{5Gy} を両群にて算出し評価した。

その結果、試験案 B は従来法と比べ V_{20Gy} と V_{5Gy} を低減し、従来法における $PTV(=GTV+1mm)$ に対する $D_{2\%}$ 、 D_{mean} 、 $D_{50\%}$ は高く、線量集中性 (IP-CI・RTOG-CI) を改善したが、 $D_{98\%}$ に関しては従来法の方が高値であった。GTV に関して試験案 B は従来法と比較して $D_{2\%}$ 、 D_{mean} 、 $D_{50\%}$ は高値であったが、 $D_{98\%}$ は従来法の方が高値であった。試験案 B では1、2回目の照射で $GTV+1mm$ より狭い $GTV+0mm$ 、 $GTV+0.5mm$ に対して急峻な高線量集中照射を採用しているため、GTV、 $GTV+1mm$ に対する最低線量が低くなったのではないかと推察された。

試験案 B において GTV、 $GTV+1mm$ に対する最低線量は低値ではあったが、その他の評価項目に関しては従来法と比べ改善しており、さらに試験案 A と同様に経時的変化の点から有利であると考えられ、局所制御向上および放射線性脳壊死のリスク低減に有用となる可能性があると考えられる。

今後さらに検討を積み重ね、後に臨床試験として多段階照射の有効性評価を目指す予定である。

< 引用文献 >

1. Ogura K, Mizowaki T, Ogura M, Sakanaka K, Arakawa Y, Miyamoto S, et al. Outcomes of hypofractionated stereotactic radiotherapy for metastatic brain tumors with high risk factors. J Neurooncol. 2012;109(2):425-32.
2. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3 x 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;95(4):1142-8.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uto Megumi, Ogura Kengo, Mukumoto Nobutaka, Miyabe Yuki, Nakamura Mitsuhiro, Hirashima Hideaki, Katagiri Tomohiro, Takehana Keiichi, Hiraoka Masahiro, Mizowaki Takashi	4. 巻 37
2. 論文標題 Single-isocenter volumetric-modulated Dynamic WaveArc therapy for two brain metastases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 619 ~ 625
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-019-00849-9	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6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Megumi Uto, Tomohiro Katagiri, Keiichi Takehana, Kengo Ogura, Takashi Mizowaki
2. 発表標題 Single-isocenter volumetric-modulated arc radiosurgery for non-small-cell lung cancer patients with multiple brain metastases
3. 学会等名 IASLC 19th World Conference on Lung Cancer（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇藤 恵、小倉 健吾、宮部 結城、中村 光宏、椋本 宜学、平島 英明、片桐 幸大、竹花 恵一、平岡 真寛、溝脇 尚志
2. 発表標題 脳転移に対するSingle-isocenter volumetric-modulated Dynamic WaveArc therapy
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 宇藤 恵、光吉 隆真、新谷 堯、松尾 幸憲
2. 発表標題 NSCLCの多発脳転移に対する新規定位放射線治療single-isocenter volumetric-modulated arc radiosurgery
3. 学会等名 第59回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Megumi Uto, Kengo Ogura, Tomohiro Katagiri, Keiichi Takehana, Takashi Mizowaki
2. 発表標題 Interfractional target volume changes in brain metastases during 13-fraction stereotactic radiotherapy
3. 学会等名 ASTRO 's 61st annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇藤恵、小倉健吾、片桐幸大、竹花恵一、溝脇尚志
2. 発表標題 13分割定位放射線治療における転移性脳腫瘍の体積変化
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇藤恵、小倉健吾、片桐幸大、竹花恵一、溝脇尚志
2. 発表標題 13分割定位放射線治療における転移性脳腫瘍の体積変化
3. 学会等名 第29回日本定位放射線治療学会
4. 発表年 2020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
---------	---------------------------	-----------------------	----