

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03624

研究課題名（和文）局所進行非小細胞肺癌に対する肺機能画像を用いたオーダーメイド放射線治療法の開発

研究課題名（英文）Maide-to-order radiation therapy using functional imaging for locally advanced non-small cell lung cancer

研究代表者

木村 智樹（Kimura, Tomoki）

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：90379876

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 6,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、多施設共同前向き試験「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」として、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に対し、肺機能画像を用いたIMRTによる選択的な機能肺への照射線量低減が、重篤な放射線肺臓炎（Grade 3）の頻度を減少させるか否かを検証する。登録期間は5年で、予定登録数は75例である。高知大学、広島大学、東北大学、がん・感染症センター都立駒込病院の4施設が参加し、令和元年10月より、本研究に対し同意を得られた肺癌患者を登録中である（2023年度3月末現在、27例登録済み）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する低肺機能肺癌患者が増加し、その多くは手術適応とならず、放射線治療の役割が非常に重要である。しかし、COPDは放射線治療にとっても放射線肺臓炎の危険因子であるため、正常肺への照射線量の軽減が重要となる。また、2018年にIII期非小細胞肺癌に対する化学放射線治療後に免疫チェックポイント阻害薬の投与により、生存割合の有意な改善が報告され、約30年ぶりに標準治療が変わった。ただ、免疫チェックポイント阻害薬はGrade2以上の放射線肺臓炎を生じた場合は投与不可となることから、放射線肺臓炎を低減することを目指す本研究は本格的な高齢化社会を迎えた本邦において重要である。

研究成果の概要（英文）：This study is a multicenter prospective trial titled 'Phase II Trial of Intensity-Modulated Radiation Therapy Using Functional Lung Imaging for Locally Advanced Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer', aiming to investigate whether reducing the radiation dose to the functional lung selectively using IMRT based on lung functional imaging decreases the frequency of severe radiation pneumonitis (Grade 3) in patients with inoperable or refuseable but potentially curable locally advanced non-small cell lung cancer. The registration period is 5 years with a planned enrollment of 75 cases. Four institutions, Kochi University, Hiroshima University, Tohoku University, and Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, are participating in this study. Patient enrollment began in October of the first year of Reiwa era, and as of the end of March in the fiscal year 2023, 27 cases have been registered.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：肺機能画像 局所進行非小細胞肺癌 強度変調放射線治療 オーダーメイド

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者らは20年来、局所進行非小細胞肺癌に対する放射線治療を行ってきたが、高齢化や合併症を有する患者が増加し、放射線肺臓炎という重篤な有害事象への対応に苦慮してきた。この間、放射線治療の技術革新は目覚ましく、IMRTというリスク臓器への線量を下げつつターゲットへの線量集中性を高める照射技術が日常的に実施できる環境が整ってきた。一方で、放射線肺臓炎のリスク因子を検討し、COPDの程度が増すほど肺臓炎の頻度や重症度が増すことを突き止め(Kimura et al. *British J Radiol* 2012) IMRTを応用することで、COPD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発想を得るに至った。その後、臨床応用に向けた準備状況として、以下のような段階を経てきた。

- 1) ダミー症例での肺機能画像を用いたIMRTのシミュレーションにより、機能肺の線量低減が技術的に可能であることを確認した(Kimura et al. *IJROBP* 2012)。
- 2) 通常照射による放射線肺臓炎の検討において、肺機能画像(4次元CTを用いた肺換気画像+肺血流シンチグラフィを用いた肺血流画像)から作成した機能肺の割合と同部への照射線量との相関関係(機能肺の割合が低い患者ほど、低い照射線量でも放射線肺臓炎を来す)を証明し、臨床データを用いても機能肺の有用性を確認した(Kimura et al. *IJROBP* 2015)。
- 3) 肺機能画像の更なる精度向上を目指して、東北大学、UC Davis(米国)との共同研究を行った(広島大学病院倫理委員会許可番号第E-138号)。2)で用いた肺換気画像は適切なCT値の閾値を設定することで低吸収域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。この方法は簡便であるが、呼吸による肺胞の経時的な体積変化などのため正確な低吸収域の描出が困難であった。そこで呼吸による肺実質内の空気層の経時変化を画像処理(deformable image registration: 以下、DIR)することで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、2)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であることを示した(中島ら. *日本放射線腫瘍学会*2017年)。

以上の準備を経て、多施設共同前向き試験である「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(UMIN000038382)」のプロトコールを作成し、各参加施設の臨床研究倫理審査委員会で承認を得て、登録を開始した。

2. 研究の目的

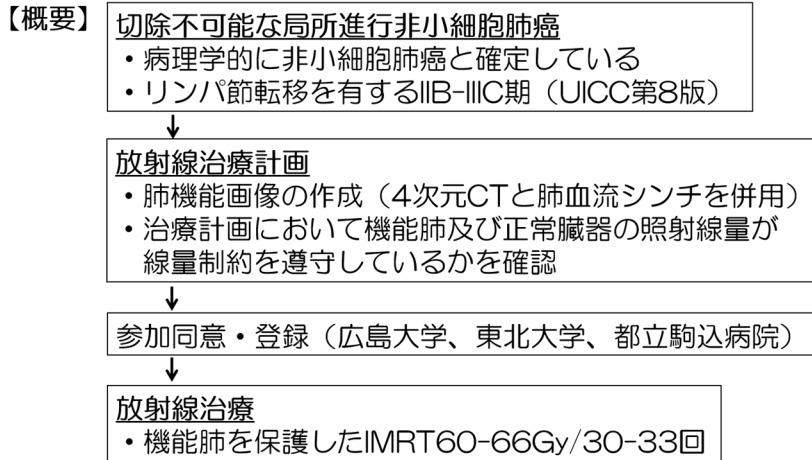
本研究では、多施設共同前向き試験「切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する肺機能画像を用いた強度変調放射線治療第II相試験(UMIN000038382)」として、手術不能もしくは拒否かつ根治照射可能な局所進行非小細胞肺癌IIIBからIIIC期(UICC第8版)に対し、肺機能画像を用いたIMRTによる選択的な機能肺への照射線量低減が、重篤な放射線肺臓炎(Grade 3)の頻度を減少させるか否かを検証する。

3. 研究の方法

本研究は高知大学、広島大学、東北大学、がん・感染症センター都立駒込病院の4施設が参加する多施設共同前向き試験であり、実臨床においても肺機能画像を用いたIMRTによる選択的な機能肺への照射線量低減が重篤な放射線肺臓炎(Grade 3)の頻度を減少させるか否かを検証する。

以下に概要を示す。

【1 研究目的、研究方法など(つづき)】



【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、線量分布パラメータと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】

病理学的に確定した切除不能 IIB-III期 (UICC 第 8 版) 非小細胞癌で、年齢 20-85 歳、Performance Status 0~2、前治療未施行、文書による同意が得られている症例。

【治療方法】

肺機能画像を用いた治療計画 : 4次元CT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。

(化学)放射線療法 : IMRTとして、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) を行う。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。

【経過観察】

患者の経過観察は全身状態、毒性評価をCTによる画像評価も含めて治療中、治療直後、登録後2ヶ月から6ヶ月以内は2ヶ月毎、登録後6ヶ月から2年以内は3ヶ月毎、登録後2年から試験終了までは6ヶ月毎に評価する。放射線肺臓炎の評価はCTCAE ver5.0を用いて行う。

4. 研究成果

本試験は2019年10月より登録を開始し、現在 (2024/3/31) 27例の登録を行った。この間、登録促進のために、以下の方策を実施した。

- 1) モニタリングレポートの作成 : 試験の進捗状況を明らかにするとともに、重篤な有害事象報告を行った。
- 2) 定期会議 : 1) を元に、参加施設間で情報共有を行った。
- 3) プロトコル改訂準備 : 登録の妨げになる適格・除外規準を見直し、新型コロナウイルス感染蔓延の影響を受けた3年間の登録期間延長を目的とした改訂準備を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kim N, Cheng CH, Ohri N, Huang WY, Kimura T, Zeng ZC, Lee VHF, Kay CS, Seoung J.	4. 巻 9
2. 論文標題 Does HCC etiology impact the efficacy of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma?: An Asian Liver Radiation Therapy Group Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of HepatoCellular Carcinoma	6. 最初と最後の頁 707-715
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/JHC.S377810	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 該当する

1. 著者名 Yano S, Kimura T, Kawaoka T, Kinami T, Yamasaki S, Johira Y, Kosaka M, Amioka K, Naruto K, Ando Y, Yamaoka K, Fujii Y, Uchikawa S, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Okamoto W, Yamauchi M, Imamura M, Hirokawa J, Nagata Y, Aikata H, Oka S	4. 巻 15
2. 論文標題 Effectiveness of repeated stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma - Consideration of the locations of target lesions-	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 846
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers15030846.	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 Kimura T, Fujiwara T, Kameoka T, Adachi Y, Kariya S	4. 巻 40
2. 論文標題 Stereotactic body radiation therapy for metastatic lung metastases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Radiol	6. 最初と最後の頁 995-1005
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-022-01323-9	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 Kimura T, Fujiwara T, Kameoka T, Adachi Y, Kariya S	4. 巻 14
2. 論文標題 The Current Role of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Hepatocellular Carcinoma (HCC)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14184383	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 木村智樹	4. 巻 43
2. 論文標題 高齢者肺癌の放射線治療	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 135-140
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 Masuda H, Kawahara D, Saito A, Kimura T, Ozawa S, Nakashima T, Nagata Y	4. 巻 48
2. 論文標題 Reduction of margin to compensate the respiratory tumor motion by the analysis of dosimetric internal target volume in lung SBRT with nonuniform volume prescription method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 3200-3207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.14871.	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 Kawahara D, Imano N, Nishioka R, Ogawa K, Kimura T, Nakashima T, Iwamoto H, Fujitaka K, Hattori N, Nagata Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Prediction of radiation pneumonitis after definitive radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer using multi-region radiomics analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95643-x.	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 Imano N, Kimura T, Kawahara D, Nishioka R, Fukumoto W, Kawano R, Kubo K, Katsuta T, Takeuchi Y, Nishibuchi I, Murakami Y, Horimasu Y, Masuda T, Fujitaka K, Hattori N, Nagata Y	4. 巻 51
2. 論文標題 Potential benefits of volumetric modulated arc therapy to reduce the incidence of grade 2 radiation pneumonitis in radiotherapy for locally advanced non small cell lung cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1729-1735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab163	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 Nakajima Y, Kadoya N, Kimura T, Hioki K, Jingu K, Yamamoto T	4. 巻 5
2. 論文標題 Variations between dose-ventilation and dose-perfusion metrics in radiotherapy planning for lung cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advances in Radiat Oncology	6. 最初と最後の頁 459-465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.adro.2020.03.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Tomoki Kimura
2. 発表標題 Radiotherapy for small liver tumor
3. 学会等名 The 8th Asian Conference on Tumor Ablation (ACTA2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 シンポジウム24「非小細胞肺癌の免疫放射線療法の現状と特徴的な画像」
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 研修医セミナー (IVR・治療) 肺癌の放射線療法
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 シンポジウム3「Update on treatment strategies for early-stage lung cancer」 Current status of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage non-small cell lung cancer.
3. 学会等名 第35回日本放射線腫瘍学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 ワークショップ2「I期肺癌に対する高精度放射線治療」
3. 学会等名 第63回日本肺癌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 体幹部定位照射の現状と展望
3. 学会等名 日本放射線技術学会中国・四国支部 第22回夏季学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 肺癌の放射線治療（定位照射）
3. 学会等名 第22回放射線腫瘍学夏季セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 消化器癌（食道・肝）に対する放射線治療
3. 学会等名 日本消化器病学会四国支部第40回教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 肺癌の放射線治療Up to Date 「I期肺癌」
3. 学会等名 第35回日本放射線科専門医会・医会（JCR）ミッドウィンターセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 シンポジウム7「がん転移性腫瘍に対する根治照射」
3. 学会等名 第57回日本医学放射線学会秋季臨床大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 シンポジウム9「Radiotherapy for oligometastas」 定位放射線照射の現状と粒子線治療への期待
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 パネルディスカッション「肝癌に対する放射線治療の現状と展望」肝癌による門脈腫瘍塞栓 に対する放射線治療:体幹部定位放射線治療 (SBRT) の役割
3. 学会等名 第57回肝癌研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村智樹、足立佳範
2. 発表標題 「症例検討セッション」私ならこう治療する.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今野伸樹, 木村智樹
2. 発表標題 知りたい!!! 期非小細胞肺癌、IMRTのリアルワールドエビデンス
3. 学会等名 第35回高精度精度放外部照射部会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村智樹
2. 発表標題 高精度放射線治療における局所制御の意義
3. 学会等名 第34回高精度放射線外部照射部会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 大友邦、小塚拓洋、橋本光康、木村智樹、他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 505
3. 書名 人体から学ぶ放射線治療学	

1. 著者名 木村智樹,他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 510
3. 書名 肺癌診療ガイドライン2022年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む	

1. 著者名 木村智樹, 秋庭健士, 中村直樹, 橋本弥一郎, 青山英史, 萬 篤憲, 高橋健夫, 原田英幸, 永倉久泰	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカル教育研究社	5. 総ページ数 440
3. 書名 放射線治療計画ガイドライン2020「緩和」	

1. 著者名 木村智樹,他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 451
3. 書名 肺癌診療ガイドライン2020年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む	

〔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	角谷 倫之 (Kadoya Noriyuki) (20604961)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	河原 大輔 (Kawahara Disuke) (20630461)	広島大学・病院(医)・助教 (15401)	
研究分担者	中島 祐二郎 (Nakajima Yujiro) (20799530)	駒澤大学・医療健康科学部・講師 (32617)	
研究分担者	伊藤 慶 (Ito Kei) (30771703)	地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立駒込病院(臨床研究室)・放射線診療科(治療部)・医員 (82685)	
研究分担者	今野 伸樹 (Imano Nobuki) (40815320)	広島大学・医系科学研究科(医)・助教 (15401)	
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)	削除：2023年3月31日
研究分担者	日置 一成 (Hioki Kazunari) (60761989)	広島大学・病院(医)・診療放射線技師 (15401)	削除：2022年1月14日

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	唐澤 克之 (Karasawa Katsuyuki) (80177617)	東京都立駒込病院（臨床研究室）・放射線診療科（治療部）・部長 (82685)	削除：2021年8月20日

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