

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16741

研究課題名(和文) 大腸がん少数個腹部リンパ節再発に対する逐次免疫療法併用・寡分割放射線治療の標準化

研究課題名(英文) Standardisation of sequential immunotherapy combined with sequential immunotherapy and oligofractionated radiotherapy for recurrence of a small number of abdominal lymph nodes in colorectal cancer.

研究代表者

伊藤 誠 (Ito, Makoto)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：40717899

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)：免疫療法中、緩徐に進行する固形癌を照射した際のアブスコパル効果(AE)発生割合を明らかにする。登録時より2ヶ月以上前の状態と比較し病変増大が安定(Stable disease)の範疇であることを緩徐進行と定義。休薬期間中の照射を依頼された症例を前向きに観察した。対象は12人。AEを6人(50%)に認めた。AEありの群は、なしの群に比し1年無増悪生存が良好であった($p=0.008$)。AEありの群のうち2人は免疫療法を終了し、無治療・無増悪生存中であった。Grade3以上の毒性はなかった。免疫療法中、緩徐進行する対象への照射は、半数でAEが期待でき有望な戦略と思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん免疫療法は一部の症例に対して予後改善に大きく貢献していますが奏効しない場合も多いです。そのため何らかの方法でがん免疫を活性化させるという戦略が、求められてきました。放射線治療によりその活性化が得られる現象をアブスコパル効果といいます。その発生率は非常に低く、十分に期待されてきませんでした。今回の研究結果でアブスコパル効果が高率に期待できる対象が明らかとなり、新たな治療戦略を検討するうえでの礎となると考えています。

研究成果の概要(英文)：We aimed to explore the incidence of abscopal effect (AE) when administering radiotherapy to patients with oligoprogressive solid tumours while they are undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs). In this prospective observational study, oligoprogressive disease was defined as a <20% increase in lesions compared to >2 months before enrolment. We enrolled patients who requested radiotherapy during the ICI rest period. Twelve patients were included in this study. AEs were observed in six (50%) patients. Patients in the AE group had a significantly better 1-year progression-free survival (PFS) rate than those in the non-AE group ($p = 0.008$). Two patients from the AE group were untreated and progression-free at the last follow-up. No grade 3 or higher toxicities were observed. Patients with oligoprogressive disease may be promising targets with potential for AEs. AEs can lead to improved PFS and, in rare cases, to a certain progression-free period without treatment.

研究分野：放射線治療

キーワード：がん 免疫療法 放射線治療 寡分割照射 がん免疫療法

1. 研究開始当初の背景

放射線治療後に非照射病変が縮小する現象は、アブスコパル効果 (Abscopal Effect : AE) として知られている。AE は稀な現象ではあるが、近年、免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor : ICI) の併用療法において、その発生が時々報告されている。しかし、AE の発生には依然として不確実性が伴い、真に有望な対象の選定が求められている。

本研究では、"Oligoprogressive disease" という概念に注目した。この用語は、全身治療中に進行が限られた病変を示すものであり、明確な定義はまだ確立されていない。しかし、このような病変に対しては、進行期であっても手術や放射線治療 (RT) などの局所治療が有益である可能性が示唆されている。

ICI 療法を開始したにもかかわらず急速に進行してしまう症例では、投薬の中止が検討されるべきである。一方で、緩徐に進行する病変に対しては、RT を併用することで AE を誘発し、今後の改善が期待できるのではないかという仮説が立てられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ICI 継続中に緩徐に進行する固形癌を照射した際の、AE の発生割合を明らかにすることである。さらに、AE の発生に寄与する可能性のある要因を探索し、今後 AE をより確実に誘発するための基礎データを得ることを目指す。

3. 研究の方法

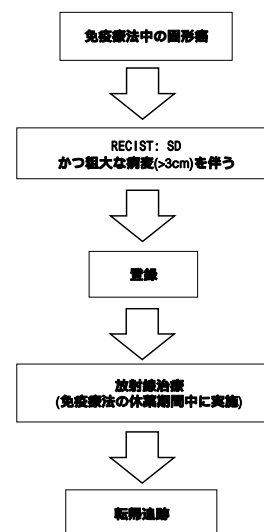
本研究は、多施設共同前向き観察研究として設計された。図 1 にシエーマを示す。2020 年から 3 年間の研究期間中に、適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を登録した。

適格基準は次のとおりである：1) ICI 継続中の固形癌、2) 登録時より 2 ヶ月以上前の状態と比べ、病変増大が安定 (Stable disease: SD) の範疇、3) 照射標的病変の長径 (総計) が 3 cm 以上、4) 照射標的以外に少なくとも 1 つの評価病変を有する。

除外基準は、1) RT 後に ICI の継続予定がない、2) AE 評価病変が脳病変または皮膚病変のみである、3) 自己免疫疾患を有する、4) 免疫抑制剤もしくはステロイド (プレドニゾン換算 30 mg/日以上) を使用中である、5) 再照射にあたる、である。

RT は、ICI の休薬期間中に完遂できるよう、寡分割照射のレジメンで実施された。本研究では、緩徐進行を、登録時より 2 ヶ月以上前の状態と比べて、病変の増大が SD の範疇にあると定義した。

図1 研究のシエーマ



ICI には、抗プログラム細胞死 1 (PD-1) 抗体 (ペムブロリズマブおよびニボルマブ) が主に含まれていた。抗 PD-1 抗体は、単独または他の種類の ICI や全身療法との併用で使用された。前治療としての全身療法レジメンの数は問わなかった。しかし、前述の適格基準で述べたように、ICI 投与開始から放射線療法開始まで少なくとも 2 ヶ月の間隔を設ける必要があった。治療スケジュールは、各疾患に対して標準的なレジメンに従って行われた。Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) に従ってグレード 2 の毒性が発現した場合、患者がグレード 1 まで回復するまで投与を中断した。グレード ≥ 3 の毒性や Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) バージョン 1.1 による確認された明らかな進行病変 (Progression of Disease: PD) が認められた場合は、投与を中止した。

放射線療法は、ICI 投与の休止期間中に実施し、同時投与を避けた。すべての症例で、6 または 10 MV の X 線を直線加速器から照射した。線量分割は、担当医師が標的の大きさや位置などの臨床情報を考慮して決定したが、休止期間中に照射を完了できるように、すべての患者に寡分割照射が行われた。患者は、三次元原体照射法または強度変調放射線治療を受けた。

プライマリーエンドポイントは、AE の発生割合とした。これは、非照射病変のうち少なくとも 1 つが進行 PD と判定されるまでに縮小した症例の割合である。

セカンダリーエンドポイントは、照射完遂割合、局所効果、1 年全生存割合 (Overall Survival: OS)、1 年無増悪生存割合 (Progression-Free Survival: PFS)、および有害事象発生割合を評価した。

4. 研究成果

AE は、対象 12 例中 6 例 (50%) で確認された。照射から AE 確認までの中央値は 4 ヶ月であった。ここに、AE が確認された 2 例の症例報告を示す。

1 例目は、80 代男性の肺がん患者である。ペムブロリズマブ開始から 4 ヶ月後の時点で、左鼠径部リンパ節転移に対する緩和照射を行った。照射後 2 ヶ月で、照射標的病変が縮小し、疼痛が軽減しただけでなく、非照射部であった腸骨リンパ節転移が 4 ヶ月時点で顕著に縮小した。

2 例目は、同じく 80 代男性の肺がん患者である。この患者は、脳転移に対して長期間 Pembrolizumab を継続していたが、原発巣が緩徐に増大してきたため、局所治療の方法を検討していた。照射後 3 ヶ月で原発巣が縮小しただけでなく、6 ヶ月時点で非照射部であった縦隔リンパ節転移が縮小ないし消失した。この症例では、照射後約 3 ヶ月で Grade 2 の放射線肺炎が発生したため、ICI の投与を終了となった。照射後 1 年 10 ヶ月時点で局所の増大が認められ、PET/CT でも集積が確認されたことから増悪と判断され、胸腔鏡下左上肺切除術が実施された。しかし、病理結果では壊死と線維化のみが確認され、悪性所見はなかった。照射後 2 年 3 ヶ月経過した現在も、無治療・無増悪生存を継続している。

続いて、12 例の患者背景を群別化して解析した。症例数が限られているため、原発臓器や組織型など、AE の発生に關与する有意な特徴を特定することはできなかった。しかし、注目すべきは、PD-L1 が強陽性であった 3 例は全員 AE が確認され、逆に陰性であった 3 例は全員 AE が見られなかった点である。

転移の程度別の分析では、いわゆるオリゴ転移の患者が AE を経験する割合が高い傾向が観察された。ICI の投与ライン数や、照射までの期間、照射の部位・個数・体積などについても比較したが、明確な予測因子を同定することはできなかった。

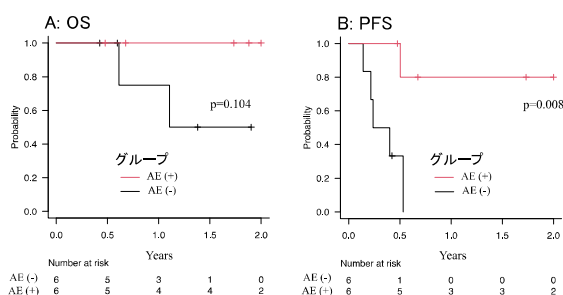
ここで生存曲線を図 2 に示す。AE ありの群 (n=6) の 1 年 OS (図 2A) は 100% であり、AE なしの群に比べて良好な傾向が見られたが、有意差は認められなかった。一方で、1 年 PFS (図 2B)

) は、AE なしの群が 0% であったのに対し、AE ありの群は 80% と有意に良好であった ($p < 0.05$)。

その他のセカンダリーエンドポイントについて、照射完遂率は 100%、局所効果は奏効率 75% と良好であった。また、疼痛緩和を目的に照射を行った 7 例全てで症状の緩和が得られた。

Grade 2 の有害事象は、照射関連で 2 例、ICI 関連で 2 例に認められたが、観察期間中に Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

図2 生存曲線



AE 発生率が 50% であったことは注目に値すると考えている。これまでの報告の中央値が約 25% であることに比べて高い値であるが、これらの報告には ICI と RT を同時に開始した試験が含まれているため、解釈には注意が必要である。本研究では、偽増大 (Pseudo-progression) という除外困難な限界があることは認識している。しかし、重篤な有害事象もなく、有益な結果が得られたと解釈している。

本研究に類似した内容となる報告が近年報告発表された¹。その研究では、Oligoprogressive な非小細胞肺癌と黒色腫の患者 50 人を対象とし、AE 発生率 65% という驚異的な結果が示されている。本研究結果の再現性と蓋然性が高いと解釈することができる。

緩徐進行という基準に加え、別の予測因子を組み合わせることで、AE の期待値をさらに高めることが可能かもしれない。しかしながら、AE の予測因子は未だ確立されておらず、本研究でも有意な因子を同定することはできなかった。PD-L1 発現は、潜在的なバイオマーカーとなり得るかもしれない。PD-L1 発現が ICI 反応の予測因子であることは複数の研究で示されており、この仮説を裏付けている。今後、AE の予測因子として注目すべき検討課題であると考えられる。

結論として、ICI 療法継続中に乏進行性を示す固形腫瘍に対する放射線照射は、AE が予想されることから有望なアプローチであると考えられる。AE が認められた患者は、ICI 療法終了後も PFS が改善し、長期 PFS を達成する可能性がある。本研究の結果は、アプスコパル効果の研究を前進させ、進行癌患者の予後改善に貢献する礎となると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Makoto Ito, Yasuo Yoshioka, Yuuki Takase, Junji Suzuki, Hironori Takahashi, Yoshitaka Minami, Ami Sakuragi, Yukihiko Oshima, Takahito Okuda, Kojiro Suzuki	4. 巻 18(1)
2. 論文標題 Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: a study comparing 3-year genitourinary toxicity between CyberKnife and volumetric-modulated arc therapy by propensity score analysis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 39
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-023-02233-4.	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 Ito Makoto, Yoshioka Yasuo, Takase Yuuki, Suzuki Junji, Matsunaga Takuma, Takahashi Hironori, Takeuchi Arisa, Adachi Sou, Abe Souichirou, Oshima Yukihiko, Ohtakara Kazuhiro, Suzuki Kojiro, Okuda Takahito	4. 巻 51
2. 論文標題 Stereotactic body radiation therapy for Japanese patients with localized prostate cancer: 2-year results and predictive factors for acute genitourinary toxicities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1253 ~ 1260
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyab094	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 ITO MAKOTO, SASAMURA KAZUMA, TAKASE YUUKI, KOTSUMA TADAYUKI, OSHIMA YUKIHIKO, MINAMI YOSHITAKA, SUZUKI JUNJI, TANAKA EIICHI, OHASHI WATARU, OGUCHI MASAHIKO, OKUDA TAKAHITO, SUZUKI KOJIRO, YOSHIOKA YASUO	4. 巻 41
2. 論文標題 Comparison of Physician-recorded Toxicities and Patient-reported Outcomes of Five Different Radiotherapy Methods for Prostate Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2523 ~ 2531
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.15030	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 伊藤誠、浅井あゆみ、阿部壮一郎、森俊恵、竹内亜里紗、大島幸彦、鈴木耕次郎、小出雄太郎、古平毅、奥田隆仁、水松真一郎	4. 巻 65
2. 論文標題 少数個腹骨盤部リンパ節再発に対する救済照射；高線量処方による予後改善への期待	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 1099-1105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18888/rp.0000001381	査読の有無 無
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 Ito Makoto, Abe Souichiro, Adachi Sou, Oshima Yukihiko, Takeuchi Arisa, Ohashi Wataru, Iwata Takashi, Ogawa Tetsuya, Ota Akiko, Kubota Yasuaki, Okuda Takahito, Suzuki Kojiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Solid tumours showing oligoprogression to immune checkpoint inhibitors have the potential for abscopal effects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 424 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-023-01516-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 Ito Makoto, Katano Takuma, Okada Hiroaki, Sakuragi Ami, Minami Yoshitaka, Abe Souichiro, Adachi Sou, Oshima Yukihiko, Ohashi Wataru, Kubo Akihito, Fukui Takayuki, Ito Satoru, Suzuki Kojiro	4. 巻 57
2. 論文標題 Subpleural fibrotic interstitial lung abnormalities are implicated in non-small cell lung cancer radiotherapy outcomes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiology and Oncology	6. 最初と最後の頁 229 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2478/raon-2023-0018	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 Ito Makoto, Kodaira Takeshi, Koide Yutaro, Okuda Takahito, Mizumatsu Shinichiro, Oshima Yukihiko, Takeuchi Arisa, Mori Toshie, Abe Souichiro, Asai Ayumi, Suzuki Kojiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Role of high-dose salvage radiotherapy for oligometastases of the localised abdominal/pelvic lymph nodes: a retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07033-7	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18件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 間質異常影を伴う非小細胞肺癌患者に対する放射線治療
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 照射の是非に関わる放射線肺臓炎の予測と回避
3. 学会等名 Radiation Therapy with Respiratory (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 放射線治療併用に重きを置いたハイパーサーミアの初期経験
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会第39回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 総合力でがんと闘う！愛知医大の放射線治療；画像経過を添えて
3. 学会等名 第7回たちばな放射線治療講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 前立腺癌に対する定位放射線治療；2年成績と急性期尿路毒性の予測因子
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 Preliminary results of SBRT for Japanese patients with prostate cancer: prediction of genitourinary toxicities
3. 学会等名 40th ESTRO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 前立腺癌に対する定位放射線治療；傾向スコアを用いたCyberKnifeとTrueBeamの比較
3. 学会等名 第35回高精度放射線外部照射部会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 前立腺癌に対する5種類の放射線治療法；有害事象からみた比較
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 Comparison of physician-recorded toxicities and patient-reported outcomes amo
3. 学会等名 62nd ASTRO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 前立腺癌に対する定位放射線治療の亜急性期成績
3. 学会等名 日本医学放射線学会第168回中部地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 前立腺癌に対する定位放射線治療；急性期尿路毒性の検討
3. 学会等名 サイバーナイフ研究会 第14回学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 Radiation therapy in patients with non-small cell lung cancer and interstitial lung abnormalities
3. 学会等名 ESTRO Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 免疫療法中に緩徐進行を示す固形癌におけるアブスコパル効果
3. 学会等名 日本医学放射線学会第173回中部地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 高リスク前立腺癌に対するハイパーサーミアの需要と実行可能性
3. 学会等名 第36回中部ハイパーサーミア研究会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 前立腺癌に対するハイパーサーミア；寡分割照射時代における実行可能性
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会第40回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 口腔癌に対する動注化学放射線療法；IMRTの優位性
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 ハイパーサーミアでどう変わる？明日の臨床、研究、そして収益
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 誠
2. 発表標題 前立腺癌に対する定位放射線治療；傾向スコアを用いたCyberKnifeとTrueBeamの比較
3. 学会等名 サイバーナイフ研究会 第17回学術研究会
4. 発表年 2024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