

機関番号：12102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21791170

研究課題名（和文）

肝細胞癌に対する陽子線治療の最適化に向けた臨床的研究

研究課題名（英文）

Clinical trial of proton beam therapy for the patients with hepatocellular carcinoma

研究代表者

水本 齊志 (MASASHI MIZUMOTO)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号：20512388

研究成果の概要（和文）：平成 21 年度に、2001 年から筑波大学付属病院で肝細胞がんに対して陽子線治療を施行した 266 症例 273 部位について、陽子線治療計画装置を用いて Dose Volume Histogram (DVH) の解析を施行した。陽子線治療施行後の肝機能推移や消化管潰瘍・肋骨骨折などの晩期有害事象に関するデータ収集も並行して施行した。

平成22年度に、前年度に集積したデータを解析した。解析の結果、肝細胞癌に対して陽子線治療を施行する際は、腫瘍周辺の消化管・肝門部などとの位置関係から治療スケジュールを選択することが陽子線治療を安全に施行するために必要であると判断された。特に消化管に腫瘍が近接する際は、消化管出血や消化管潰瘍などのリスクがあるため慎重な治療が必要と判断される。この解析によって、これまで不明確であった肝細胞癌に対する陽子線治療の必要線量・線量分割が明確化され、今後の陽子線治療の普及に大きな意義があると考えられる。また、今回の解析では巨大腫瘍や血管内腫瘍塞栓など従来の治療法では根治困難な症例であっても、安全かつ良好な治療効果が得られる事が明確化した。これまで無治療で経過観察を余儀なくされていた多くの患者さんに根治的な治療が可能となることが予想され、臨床的意義は極めて大きいと判断される。

研究成果の概要（英文）：The first year, we analyzed Dose Volume Histogram (DVH) of the patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by proton beam therapy at University of Tsukuba. Along with this analysis, we reviewed late toxicity such as digestive tract ulcer, rib fracture and loss of liver function.

In the second year, we analyzed effectiveness and adverse event of proton beam therapy. In the result, we concluded that select optimal treatment schedule according to tumor location is useful to perform proton beam therapy safety. Especially the patients having HCC near the digestive tract need careful treatment to avoid digestive tract ulcer and bleeding.

And in this analysis, refractory HCC (such as large HCC, portal vein tumor thrombus and inferior vena tumor thrombus) could be well controlled by proton beam therapy without sever toxicity.

We also analyze the change of liver function after proton beam therapy. From this analysis, minimize the irradiated area of normal liver is important factor to keep good liver function after proton beam therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：放射線腫瘍学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：粒子線治療

1. 研究開始当初の背景

筑波大学で施行された肝細胞癌に対する陽子線治療は、肝細胞癌に対して良好な局所制御を得ることが期待されているが、陽子線治療の総線量や治療回数などの治療スケジュールが確立されておらず、安全かつ効果的に陽子線治療を試行するための基準作りが必要と判断された。

2. 研究の目的

肝細胞癌に対する陽子線治療の治療効果・肝機能・有害事象について後ろ向きに検討し、安全かつ効果的に陽子線治療を試行可能な照射方法、照射線量を計算し、肝細胞癌に対する陽子線治療のガイドラインを作成し、陽子線治療の一般化・標準化を目指した。

3. 研究の方法

過去に陽子線治療を試行した症例の治療効果・有害事象を後ろ向きに検討し、治療効果・有害事象と関連する因子について解析する。また、**Dose Volume Histogram**を用いた解析を行い、陽子線治療が肝機能に与える影響や、有害事象と照射体積の因果関係を明らかにした。

4. 研究成果

肝細胞癌に対する治療効果・有害事象について解析しました。解析の結果、肝細胞癌に対して陽子線治療を施行する際は、腫瘍周辺の消化管・肝門部などの位置関係から治療スケジュールを選択することが陽子線治療を安全に施行するために必要であると判断された。特に消化管に腫瘍が近接する際は、消化管出血や消化管潰瘍などのリスクがあるため慎重な治療が必要と判断される。この解析によって、これまで不明確であった肝細胞癌に対する陽子線治療の必要線量・線量分割が明確化され、今後の陽子線治療の普及に大きな意義があると考えられる。また、今回の解析では巨大腫瘍や血管内腫瘍塞栓など従来の治療法では根治困難な症例であっても、安全かつ良好な治療効果が得られる事が明確化した。従来の内科的治療法が困難なこれらの病態が治療可能となることによって、これまで無治療で経過観察を余儀なくされていた多くの患者さんに根治的な治療が可能となることが予想され、臨床的意義は極めて大きいと判断される。また、陽子線治療後の肝機能悪化を防ぐには、

正常肝臓に対する陽子線照射体積を最小限にすることが重要であると明らかとなった。今回の解析では、安全に照射可能な範囲を明確に数値する事は出来なかったが、特に肝機能不良な患者では正常肝臓に対する照射体積を少なくすることが非常に重要であると判断される。肝機能保持するための因子が明確化したことは、今後の肝細胞癌に対する陽子線治療において大きな意義があると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

1. Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukuda K, Oshiro Y, Fukumitsu N, Abei M, Kawaguchi A, Hayashi Y, Ookawa A, Hashii H, Kanemoto A, Moritake T, Tohno E, Tsuboi K, Sakae T, Sakurai H: Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of Three Treatment Protocols. International journal of radiation oncology biology physics, Epub ahead of print 2011 (査読あり)
2. Fukumitsu N, Hashimoto T, Okumura T, Mizumoto M, Tohno E, Fukuda K, Abei M, Sakae T, Sakurai H: Investigation of the Geometric Accuracy of Proton Beam Irradiation in the Liver. International journal of radiation oncology biology physics, Epub ahead of print 2011 (査読あり)
3. Oshiro Y, Sugahara S, Fukushima T, Okumura T, Nakao T, Mizumoto M, Hashimoto T, Tsuboi K, Kaneko M, Sakurai H: Pediatric nasopharyngeal carcinoma treated with proton beam therapy. Two case reports. Acta Oncol, Epub ahead of print 2011 (査読あり)
4. Mizumoto M, Harada H, Asakura H, Hashimoto T, Furutani K, Hashii H, Murata H, Takagi T, Katagiri H, Takahashi M, Nishimura T: Radiotherapy for patients with metastases to the

- spinal column: a review of 603 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. International journal of radiation oncology biology physics, Vol. 79, 208-213, 2011 (査読あり)
5. Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Matsuzaki Y, Thono E, Tokita M, Tsuboi K, Tokuyue K: Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. International journal of radiation oncology biology physics, Vol. 76, 460-466, 2010 (査読あり)
 6. Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, Harada H, Hirakawa K, Mizumoto M, Furutani K, Hironaka S, Fuji H, Murayama S, Boku N, Nishimura T: Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. Radiother Oncol, Vol. 95, 240-244, 2010 (査読あり)
 7. Asakura H, Hashimoto T, Harada H, Mizumoto M, Furutani K, Hasuie N, Matsuoka M, Ono H, Boku N, Nishimura T: Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate?. J Cancer Res Clin Oncol, Vol. 137, 125-130, 2010 (査読あり)
 8. Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, Hashii H, Nakahara A, Terashima H, Okumura T, Tsuboi K, Tokuyue K, Sakurai H: Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. Strahlenther Onkol, Vol. 186, 482-488, 2010 (査読あり)
 9. Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Oshiro Y, Hayashi Y, Hashii H, Kanemoto A, Nakayama H, Sugahara S, Sakurai H, Matsumura A, Tokuyue K: Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. International journal of radiation oncology biology physics, Vol. 77, 98-105, 2009 (査読あり)
 10. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Sakurai H, Tsuboi K, Tokuyue K: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. Cancer, Vol. 115, 5499-5506, 2009 (査読あり)
 11. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Thono E, Tsuboi K, Tokuyue K: A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. International journal of radiation oncology biology physics, Vol. 74, 831-836, 2009 (査読あり)
 12. Mizumoto M, Nakayama H, Tokita M, Sugahara S, Hashii H, Sakae T, Tsuboi K, Sakurai H, Tokuyue K: Technical considerations for noncoplanar proton-beam therapy of patients with tumors proximal to the optic nerve. Strahlenther Onkol, Vol. 186, 36-39, 2009 (査読あり)
 13. Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, Shoda J, Matsuzaki Y, Thono E, Tsuboi K, Tokuyue K: Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. Strahlenther Onkol, Vol. 185, 782-788, 2009 (査読あり)
- [学会発表] (計6件)
1. 水本齊志, 他: 登院における頭蓋内腫瘍に対する陽子線治療の検討, 日本放射線外科学会, 2010年11月27日, 東京.
 2. 水本齊志, 他: 筑波大学における肝細胞癌に対する陽子線治療, 日本癌治療学会, 2010年10月29日, 京都.
 3. 水本齊志, 他: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. 欧州放射線腫瘍学会, 2010年9月13日, バルセロナ, スペイン.
 4. 坪井康次, 水本齊志, 他: A phase I/II clinical trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy

for supratentorial glioblastoma multiforme. 米国放射線腫瘍学会, 2009年11月3日, シカゴ, 米国.

5. 坪井康次, 水本齊志, 他 : Hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. 国際陽子線治療学会, 2009年9月29日, ハイデルベルグ, ドイツ.
6. 水本齊志, 他 : 頭蓋底脊索腫/軟骨肉腫に対する陽子線治療の治療成績, 日本放射線腫瘍学会, 2009年9月18日, 京都.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水本 齊志 (MASASHI MIZUMOTO)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・
講師

研究者番号 :
20512388