

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07633

研究課題名（和文）局所制御の画期的向上を目指した膵癌に対するLET制御重粒子線治療法の開発

研究課題名（英文）Development of LET-controlled heavy ion radiotherapy for pancreatic cancer for increased local control rate

研究代表者

山田 滋（Yamada, Shigeru）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・QST病院・病院長

研究者番号：80311380

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：膵癌に対する重粒子線治療のさらなる治療成績の向上のために、世界で初めて当研究所が開発した放射線の質を制御するLET（Linear energy transfer：線エネルギー付与）制御重粒子線治療を用いた重粒子線のLET最適化法とさらに、ガントリー、スキャンニング照射、強度偏重照射の応用技術である標的体積内同時ブースト（SIB：simultaneous integrated boost）法を組み合わせた線量増加試験を計画し施行した。本試験により目標の67.2Gyまで安全に線量増加をすることで、切除に匹敵する治療効果を得ることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌に対する重粒子線治療において、放射線の質であるLETを制御すると同時に線量増加を行う試験は世界で初めてである。重粒子線治療は外来で施行することが可能で、抗がん剤も継続して施行することが可能である。本試験の結果、手術に匹敵する局所制御効果を得ることができれば、高いQOLを得ることができるのと同時に高い治療成績を得ることができると期待される。

研究成果の概要（英文）：In order to further improve the results of heavy-ion therapy for pancreatic cancer, we planned and performed a dose-increase study using the world's first LET (Linear energy transfer) controlled heavy-ion therapy developed by QST, which controls radiation quality, in combination with the LET optimization method for heavy-ion beams and the Simultaneous integrated boost in target volume (SIB) method, which is an application of gantry, scanning irradiation, and intensity-biased irradiation. A dose-escalation study combining the LET optimization method with the simultaneous integrated boost (SIB) method, which is an applied technology of gantry, scanning, and intensity-biased irradiation, was planned and conducted. This trial is expected to safely increase the dose to the target of 67.2 Gy and achieve a therapeutic effect comparable to resection.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：膵癌 重粒子線 強度変調 LET制御 線量増加

1. 研究開始当初の背景

膵癌に対する重粒子線治療は、現在 55.2Gy(RBE)/12 回という線量を用いて施行されている。この線量強度での切除不能局所進行膵癌に対する治療成績は 2 年生存率 53%、2 年局所制御率 63% である (Shinoto et al. Radiother Oncol 2018)。さらなる治療成績向上を目指し、手術が適応できない進行癌や高齢者、合併症を有する患者に対しても、手術と同等あるいはそれ以上の局所制御を得るには、現在の治療強度では十分ではない。さらなる線量増加を安全に行うために、SIB 法を用いた強度変調重粒子線治療の基礎的研究を進める中で Mori, Yamada, et al. Radiother Oncol. 2014, Kawashiro, Yamada, et al. Br J Radiol. 2017) 線量増加のみならず、LET を制御することの重要性が明らかとなってきた。重粒子線は高 LET 線であるが、実際の治療においては、必ずしも腫瘍内部が高い LET 成分のみで構成されている訳ではない。膵癌に対する重粒子線治療施行後再発症例の検討では、腫瘍内の最小平均 LET 44keV/ μ m 未満である場合に再発率が上昇することが明らかとなった (Hagiwara, Yamada et al, Clin Transl Radiat Oncol 2020)。これは、従来の「量」のコントロールのみではなく「質」をコントロールすることでさらに抗腫瘍効果を高められる可能性が示唆された結果であった。このような基礎的研究の積み重ねの結果、臨床研究での検証に移行できると判断した。また、臨床研究に関わる患者費用 (治療費、検査費等) については、放射線医学総合研究所の運営費交付金で賄われる予定である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、膵癌に対する重粒子線治療において強度変調治療の技術である標的体積内同時ブースト (SIB : simultaneous integrated boost) 法及び、LET 最適化法を用いて、現在使用している線量 55.2Gy (RBE)/12 回から 67.2Gy(RBE)/12 回まで線量増加を行い、その安全性を評価することである。これは X 線通常分割照射に換算して 70Gy (EQD2) から 90Gy(EQD2)相当への線量増加を意味する。

これまでの高精度放射線治療は、ターゲットに対して正確に線量を集中させる技術を向上させることで発展してきた。X 線治療においては、強度変調放射線治療の技術を用いて正常組織周囲の線量を低減し、腫瘍内の線量を増加させる治療法が広く行われているが、膵癌に対する重粒子線治療においては同様の技術を用いて 67.2Gy (RBE)/12 回 (EQD2 90Gy 相当) までの線量増加が行われた臨床試験は存在しない。さらに、「量」だけではなく「質」の最適化を試みる研究も現時点では報告されておらず、独創的である。

本研究を推進することにより、切除困難な進行癌症例や高齢者、合併症を有する患者に対して、侵襲が少なくより効果の高い個別化治療につながる。また、現在の重粒子線治療で使用される炭素イオン以外のマルチイオン (ネオン、酸素、ヘリウムなど) を用いた重粒子線治療においても同様の技術を展開できる創造性を有する。

3. 研究の方法

研究対象者の選択基準は、1) 臨床的に診断された膵原発腫瘍、2) 治癒切除の適応外または手術を希望しない、3) 評価可能病変を有する、4) 明らかな遠隔転移がない、5) 登録時年齢が20歳以上である、6) PS 0-2、7) 3ヶ月以上生存の見込みがあると推定される、8) 本試験参加に関して患者本人から文書による同意が得られている。除外基準は、1) 消化管粘膜面に浸潤を認める、2) 金属ステントが挿入されている、3) 活動性の胃十二指腸潰瘍を認める、4) 照射領域に活動性で難治性の感染を有する、5) 重篤な合併症を有する、6) 当該領域に放射線治療の既往がある、7) 医学的、心理学的理由等により本研究の遂行が困難と判断される。そのほか、医師が本試験の登録には不相当と判断する、8) 同意能力ない成人および未成年者である。上記対象者に対して、計12回の重粒子線治療を施行し、投与線量を表1のごとく設定し、各レベル3-6名を対象として、線量増加試験を行う。

具体的には、R3年度より症例登録を開始し、各レベル90日以内の毒性の有無を評価し、線量増加を行い、至適線量を明らかとする。R4年度中に症例集積を終える予定であり、R5年度に臨床研究終了後のデータ解析、データ発表、論文化を行う。さらに、推奨線量を用いて有効性を確認する新たな臨床試験を立案する。

4. 研究成果

Dose level 1から3において3例ずつの治療を施行した。Dose level 4においては2例の治療が終了した。90日間の経過観察の後、線量制限毒性(DLT: dose limiting toxicity)を1例も認めなかった。最高設定線量であるdose level 4にて残り1例を登録し、試験終了予定である。今後、試験結果を公表するとともに、推奨線量を用いた次期第2相試験を立案する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	稲庭 拓 (Inaniwa Taku) (10446536)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究 所 物理工学部・グループリーダー (82502)	
研究分担者	瀧山 博年 (Takiyama Hirotoshi) (30839113)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・QST病院 治療 診断部・医長 (82502)	
研究分担者	篠藤 誠 (Shinoto Makoto) (50551503)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・QST病院 治療 診断部・医長 (82502)	

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