

肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究（実施研究課題名）

研究分担者 大野 達也
群馬大学大学院・医学系研究科・教授

研究要旨：「血友病/HIV/HCV 共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の有効性・安全性試験」のプロトコルにのべ6名が登録され、8病変が治療対象となった。治療に伴う早期のグレード3以上の非血液毒性や肝機能低下は認められず、全例で照射部位の病変は制御されている。また、大阪地区や九州地区における重粒子線治療提供体制を整備した。

A. 研究目的

現在HIV及びHCV感染症は抗ウイルス治療の劇的な進歩により制御が可能となっている。一方、1980年代に非加熱凝固因子製剤でHIV/HCV共感染に至った血友病患者においては、非代償性肝硬変を経て発症した肝細胞癌が死亡原因の一つとして課題となってきた。切除非適応例に対し根治性と低侵襲性を兼ね備えた局所療法はこれまで満足できるものとは言えず、新たな治療法の確立が求められてきた。重粒子線治療は、従来のX線に比べ標的に対する生物効果に優れ、周囲の正常組織に対して負担の少ない治療である。本研究では、これまで群馬大学のみで実施されてきた血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療を国内広域ネットワークとして整備し、その有効性と安全性を多施設共同臨床試験にて評価することを目的としている。

B. 研究方法

「血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の有効性・安全性試験」のプロトコルに則り適格性を確認し、従来通り群馬大学にて治療を実施した。重粒子線治療は、医用重粒子加速器および照射装置を用いて、1日1回、1回15.0 Gy (RBE)、合計4回、総線量60.0 Gy (RBE)にて炭素イオン線照射を行った。門脈一次分枝、門脈本幹、消化管の少なくとも1つと主病変との距離が10mm以下の場合、1回5.0 Gy (RBE)、合計12回、総線量60.0 Gy (RBE)の線量分割を用いた。

また、群馬大学で確立された本プロトコルを国内多施設で実施可能とするために、エイズ治療・研究開発センター救済医療室、大阪地区と九州地区の重粒子線治療施設やエイズ拠点病院の代表者らとweb会議システムを活用し広域ネットワークの体制整備について協議した。

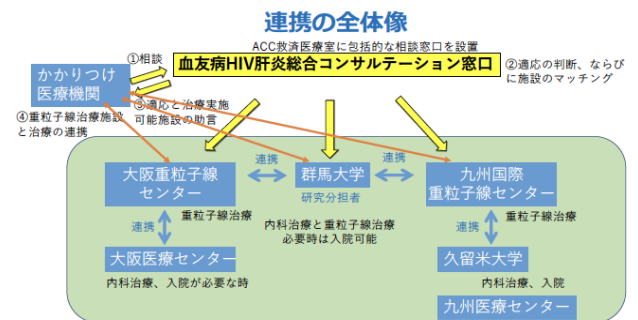
（倫理面への配慮）

本研究は、群馬大学の倫理審査委員会の承認を得て行われている。また、研究担当者は被験者に対

して、被験者が本研究に参加する前に説明文書を使用して十分に説明した後、同意文書を用いて研究参加の同意を本人から得ることとした。

C. 研究結果

これまでプロトコルにはのべ6名が登録され、8病変が治療対象となった。治療に伴う早期のグレード3以上の非血液毒性や肝機能低下は認められず、全例で照射部位の病変は制御されている。重粒子線治療の広域ネットワーク体制整備については、のべ6回のweb会議を開催した。大阪地区では、大阪重粒子線センターと大阪医療センター、九州地区では、九州国際重粒子線がん治療センター、久留米大学、九州医療センターの代表者が参加した。会議では、群馬大学における重粒子線治療患者の受入れ体制を参照しながら、大阪地区や九州地区の受入れ体制の課題と対応策を議論するとともに、重粒子線治療期間中に肝細胞癌以外の内科的治療や入院管理が必要となった場合の医療機関どうしの連携体制を確認した。特に、重粒子線治療の適応判断や治療施設の確定までは、エイズ治療・研究開発センター救済医療室を中心とするコンサルテーション窓口を構築し、群馬大学とともに積極的に関与・支援する体制とした。



D. 考察

群馬大学で重粒子線治療を受けた患者の経過は問題無く、試験の継続に加えて、今後は多施設臨床試験を実施するためのプロトコル改定を予定している。重粒子線治療の広域ネットワーク体制整備については、血友病やHIVなどの内科的管理、肝炎・肝硬変・肝癌といった肝疾患の管理、そして肝細胞癌

に対する重粒子線治療の管理と、3分野の担当医や医療施設が異なるため、診療科間、施設間の連携体制を大阪地区や九州地区の実情に合わせて整備することが重要と考えられた。特に、各診療科の専門性が高く、これまで血友病やHIV担当医と重粒子線治療担当医の間で連携の経験が乏しかったため、今後は地区内の勉強会など相互理解を深める必要があるだろう。

大阪と九州の重粒子線治療施設は、入院ベッドを持たない放射線科単独の医療機関であるため、群馬大学病院の運用をそのまま適用することはできないと考えられた。大阪と九州の重粒子線治療施設では、血友病やHIVの併存がない肝細胞癌患者をこれまで多数受入れており、その運用をベースに今回目的とする体制を整備できるか協議を重ねた。幸い、本プロトコルで重粒子線治療を受けた患者の有害反応が少ないことから、自宅もしくは近隣宿泊施設を利用した通院治療を主体とすることになった。また、通院困難な場合には群馬大学病院での受入れも可能とすることなど、柔軟な体制も設けた。今後は実際の治療経験を積み重ねる中で改善を図る予定である。

E. 結論

これまでプロトコル治療を6名8病変に対して行い、試験の継続に影響する重大な有害事象は認められていない。また、大阪地区や九州地区における血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の広域ネットワークの体制を整備した。今後は、これらの地域でも患者受入れを開始し、本治療の有効性と安全性を多施設研究にて確認する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tomizawa K, Shibuya K, Shiba S, Okazaki S, Miyasaka Y, Oishi M, Okamoto M, Ohno T. Repeated Carbon-Ion Radiation Therapy for Intrahepatic Recurrent Hepatocellular Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. In press 2023 PMID: 36870514.

2) Takakusagi S, Tanaka H, Naganuma A, Kakizaki S, Shibuya K, Ohno T, Takagi H, Uraoka T. Two cases of hepatocellular carcinoma successfully treated by carbon ion radiotherapy after atezolizumab plus bevacizumab treatment. Clin J Gastroenterol. In press 2023. PMID: 36750524.

3) Ohtaka T, Shiba S, Shibuya K, Okazaki S, Miyasaka Y, Tomizawa K, Okamoto M, Ohno T. Long-term survivor of hepatocellular carcinoma treated with repeated carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization: a case report. Clin J Gastroenterol. 15:771-775, 2022.

4) Oike T, Kakoti S, Sakai M, Matsumura A, Ohno T, Shibata A. Analysis of the relationship between LET, γ H2AX foci volume and cell killing effect of carbon ions using high-resolution imaging technology. J Radiat Res. 64:335-344, 2023.

2. 学会発表

渋谷圭, 若月 優, 寺嶋 千貴, 戸山 真吾, 加藤 弘之, 鈴木 修, 辻 比呂志, 大野 達也, 肝内胆管癌に対する重粒子線治療:多施設共同全例登録データの解析, 第58回 日本肝癌研究会, 虎ノ門ヒルズフォーラム, 東京, 2022/5/13発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし