

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：群馬大学単施設の前向き観察研究「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」に 6 名が登録された。いずれも予定の治療を完遂し、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、国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター(ACC) 救済医療室と群馬大学が相談窓口となり、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、九州医療センターが連携して治療ができる体制を構築した。

A. 研究目的

抗ウイルス治療の劇的な進歩により HIV 及び HCV 感染症は治療成績が向上している。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線量集中性と生物効果に優れた治療である。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大阪や九州を含めた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 以下の場合は、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本治療に関する広域ネットワークの体制を整備した。

（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 名が登録された。令和 6 年度は新規登録がなかったため、これまでの登録症例の経過観察を継続した。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た。6 例中 4 例で肝内他部位再発が認められた。また新たな晩期の非血液有害事象も認められなかった。

重粒子線治療の広域ネットワーク体制について、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、九州医療センターが連携することとした。群馬大学と異なり、大阪重粒子線センターと九州国際重粒子線がん治療センターでは入院施設を有していないため、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も、大阪地区や九州地区の実情を考慮した受入れ体制、とりわけ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、国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター(ACC) 救済医療室と連携し、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評価としては、安全性と照射部位の有効性は確認できた。一方、肝内再発が多いことは今後に向けた課題となった。今後は多施設研究でも再現されるかについて検討する予定である。

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・肝臓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に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、大阪や九州地区の患者でも、従来通り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検証を積み重ねる予定である。

E. 結論

プロトコル治療を 6 名に対して行い、局所治療として安全であることが確認できた。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、この体制を関係者に広報するとともに、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) Meng X, Ju Z, Sakai M, Li Y, Musha A, Kubo N, Kawamura H, Ohno T. Normal tissue complication probability model for acute oral mucositis in patients with head and neck cancer undergoing carbon ion radiation therapy based on dosimetry, radiomics, and dosiomics. *Radiother Oncol*. 2025 Jan 10;204:110709. doi: 10.1016/j.radonc.2025.110709. Online ahead of print. PMID: 39798699 Free article.
- 2) Oike T, Kambe R, Darwis NDM, Shibata A, Ohno T. Establishment of cancer cell radiosensitivity database linked to multi-layer omics data. *Cancer Sci*. 2024 Dec 12. doi: 10.1111/cas.16334. Online ahead of print. PMID: 39668120 Free article.
- 3) Kubo N, Ozawa T, Shioyama Y, Yamada

- S, Katoh H, Okimoto T, Ohno T. Impact of COVID-19 Pandemic on Carbon-Ion Radiation Therapy in Japan: A Japanese National Registry Study. *Int J Part Ther*. 2024 Oct 19;14:100634. doi: 10.1016/j.ijpt.2024.100634. PMID: 39553844; PMCID: PMC11566714.
- 4) Oike T, Okuda K, Haruna S, Shibata A, Hayashi R, Isono M, Tateno K, Kubo N, Uchiyama A, Motegi SI, Ohno T, Uchihara Y, Kato Y, Shibata A. Exacerbated Inflammatory Gene Expression After Impaired G2/M-Checkpoint Arrest in Fibroblasts Derived From a Patient Exhibiting Severe Adverse Effects. *Adv Radiat Oncol*. 2024 Apr 30;9(8):101530. doi: 10.1016/j.adro.2024.101530. eCollection 2024 Aug. PMID: 38993194
 - 5) Okazaki S, Shibuya K, Shiba S, Takura T, Ohno T. Cost-Effectiveness Comparison of Carbon-Ion Radiation Therapy and Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Adv Radiat Oncol*. 2024 Jan 15;9(4):101441. doi: 10.1016/j.adro.2024.101441. eCollection 2024 Apr. PMID: 38778825
 - 6) Kawakami Y, Sakai M, Masuda H, Miyajima M, Kanzaki T, Kobayashi K, Ohno T, Sakurai H. The Contribution of Secondary Particles Following Carbon Ion Radiotherapy to Soft Errors in CIEDs. *IEEE Open J Eng Med Biol*. 2024 Jan 26;5:157-162. doi: 10.1109/OJEMB.2024.3358989. eCollection 2024. PMID:38487101Free PMC article.
2. 学会発表
- 1) 大野達也 Toward widespread use of IMRT (IMRT の提供体制について) 日本放射線腫瘍学会第 37 回学術大会,横浜,2024/11/23 発表
 - 2) 渋谷圭,代償性肝肥大を目的とした肝切除術前の肝静脈塞栓術第 83 回 日本医学放射線学会総会 (JRS), 横浜,2024/4/12 発表
 - 3) 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, Carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A nationwide multicenter registry analysis by Japan carbon-ion radiation oncology study group (J-CROS) 2024 Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert, アメリカ, 発表
 - 4) 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 Prognostic factors after carbon-ion radiotherapy: A study based on multi-institutional registry data APASL oncology 2024,浦安,
 - 5) 渋谷圭 Particle beam therapy for liver cancer, 第 62 回 日本癌治療学会学術集会,福岡, 2024/10/25 発表
 - 6) 渋谷圭 肝細胞癌の集学的治療 :放射線腫瘍医の視点 2024 年度日本消化器関連学会, 神戸, 2024/10/31 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
特になし