

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究

平成 15 年度 総括研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成 16(2004)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	
先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究 平岡 真寛	3
II. 分担研究報告書	
1 高精度放射線治療の品質管理に関する研究 白土 博樹	5
2 高精度放射線治療の技術評価に関する研究 久保 敦、国枝悦夫	9
3 高精度放射線治療の臨床評価に関する研究 大西 洋	11
4 多施設共同研究における放射線治療の品質管理・品質保 プログラムに関する研究 石倉 聡	12
5 訪問調査による治療計画装置のQA調査 西尾 禎治	14
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	19
IV. 研究成果の刊行物・別刷	24

厚生労働科学研究費助成金(効果的医療技術の確立推進臨床研究推進事業)
総括研究報告書

先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究

主任研究者: 平岡真寛 (京都大学医学研究科腫瘍放射線科学)

研究要旨: 体幹部腫瘍に対する定位放射線照射は、わが国で開発された新しい放射線治療技術である。この技術を用いると副作用を軽減する一方で局所制御率の飛躍的な向上が期待される。体幹部における対象臓器は肝臓癌や脊髄腫瘍などがあるが、その中でも肺癌に対する臨床応用報告が最も多くまとまっている。特に早期肺癌症例に対する定位放射線照射は、国内の複数施設より報告された成績はいずれも良好である。しかしながら、各施設間で、患者固定法、ターゲットの定義、呼吸移動に関する表記、線量の表記法、照合方法などにおいて相違点が見られ、標準的治療法の確立が求められている。本研究は、多施設臨床試験を施行するためのプロトコールを作成するものである

能である共通プロトコール案を作成する。

白土博樹(北海道大学・助教授), 早川和重(北里大学・教授), 永田 靖(京都大学・助教授), 晴山雅人(札幌医科大学・教授), 山下 孝((財)癌研究会附属病院・部長), 山田章吾(東北大学・病院長), 広川 裕(順天堂大学・教授), 大西 洋(山梨大学・助教授), 久保敦司(慶應義塾大学・教授), 唐沢克之(東京都立駒込病院・主任医長), 石倉 聡(国立がんセンター東病院・医員), 西尾禎治(国立がんセンター東病院・物理専門官)

C. 研究結果

まず各施設の固定方法と固定精度および照射精度について調査し、種々の異なる固定法を用いても、治療経過中における setup margin については一律に5mmと決定した。また、各施設の固定精度の評価実績は臨床応用開始前に事務局に提出を義務化した。次に標的体積やリスク臓器は国際基準であるICRU report 62に沿った定義と記載方法に統一した。また種々のリスク臓器に対する線量制約を決定した。これは、過去に国内外で報告された臓器別の有害事象データを参考に、また未報告の臓器についてのデータは通常臨床成績に生物学的なデータを外挿して決定した。最終的に標的線量については、治療効果と有害事象とのバランスにより1回アイソセンター線量が12Gyで合計4回の照射により総線量48Gyを4-8日以内に照射することとした。また治療計画結果は、D95やHomogeneity indexやConformity index等で評価し、精度管理することとした。種々の治療計画結果や照射線量は別に設ける品質保証センタ

A. 研究目的

体幹部定位放射線照射技術を用いた大線量小分割照射法による T1N0M0 早期肺癌に対する多施設共同研究プロトコールの作成

B. 研究方法

共同研究に参加予定の全施設において、定位放射線照射に関連する固定精度および照射精度を確保する。その後、過去の治療成績と有害事象のデータを集積する。これらを基礎資料として定期的なプロトコール検討会議を行い、多施設間で実現可

一で確認することとした。

D. 考察

従来の定位放射線照射においては、各施設の固定具、治療装置、治療計画装置、画像診断装置、線量表記法等によって治療成績に種々の差がみられていた。そのためにこれらの相互比較は非常に困難であった。しかし定位放射線照射の正しい臨床的評価を確立するためには、可能な限りの標準化の必要がある。今後はプロトコルを完成するとともに、文章化することが困難な実際の標的体積入力法や治療計画の実際について、実務担当者会議を重ねてすすめてゆく必要がある。

E. 結論

肺癌に対する定位放射線照射における多施設共同研究のプロトコル作成について検討した。近日中にプロトコルを完成させる予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Aoki T, Nagata Y, Negoro Y, Takayama Y, Mizowaki T, Kokubo M, Oya N, Mitsumori M, Hiraoka M. Evaluation of CT Appearance of Lung Injury after Three-Dimensional Conformal Stereotactic for Solitary Lung Tumors. *Radiology* 230, 101-108, 2004.

2) Aoki T, Nagata Y, Mizowaki T, Kokubo M, Negoro Y, Takayama K, Mitsumori M, Sasai K, Hiraoka M. Clinical evaluation of dynamic conformal radiotherapy for paraaortic lymph node metastasis. *Radiother.Oncol.* 67;113-118, 2003

3) Okumura S, Mitsumori M, Kokubo M, Yamauchi C, Kawamura S, Oya N, Nagata Y, Hiraoka M. Late skin and subcutaneous soft

tissue changes after 10-Gy boost for breast conserving therapy. *Breast cancer.* 10;129-133,2003.

2. 学会発表

1) Phase I/II study of 3-d conformal hypofractionated high dose radiotherapy for lung cancer using a stereotactic technique. American Society of Clinical Oncology 39th annual meeting, 2003:5:31-6:3, Chicago, USA.

2) Clinical outcome of 3-D conformal hypofractionated radiotherapy for primary or secondary lung cancer using a stereotactic technique. American Society of Therapeutic Radiology & Oncology 45th annual meeting, 2003:10:19-23, Salt lake city, USA.

H. 知的所有権の取得状況

・国枝悦夫 放射線照射位置決め装置
特願2003-190015, 2003

・荒井賢一、石山和志、山口正洋、藪上信(東北大学電通研)高井良尋、山田章吾(東北大学医学部)

① 特願 2000-386371 名称:磁界センサならびに歪みセンサのバイアス印加方法及び磁界センサならびに歪みセンサ

② 特願 2000-386372 名称:生体内を移動可能なマイクロマシン及びその制御システム

③ 特願 2000-386373 名称:追尾型照射システム

・高井良尋(東北大学医学部)井戸達雄(東北大学サイクロトロンセンタ)辻谷典彦(ポーラ化成工業)

① 特願 1999-259057 名称:画像診断薬

② 特願 1999-260315 名称:画像診断薬

③ 国際特許 WO 01/19799A2 名称:低酸素性細胞イメージング剤(取得済)

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（がん分野））

分担研究報告書

「高精度放射線治療の品質管理に関する研究」

分担研究者 白土博樹

研究要旨：多施設共同試験での体幹部定位放射線治療を行うために必要な、各臓器の耐容線量を生物モデルから算出した。また、全国5施設での肺非小細胞癌病期Iの患者170例の治療結果を元に、ステロイドを必要とする放射線肺臓炎の発生に係るリスク要因を探索的に解析した。その結果、ステロイドを必要とする放射線肺臓炎の発生頻度は、20GY以上が照射される体積であるV20など既存の線量体積関係の指標とは相関せず、また治療前の呼吸機能とも相関を認めなかった。同治療を適応する際には、これらの指標をもとに治療内容を変えることは勧められない。

A. 研究目的

多施設共同試験での体幹部定位放射線治療を行うために必要な、各臓器の耐容線量を導出する。

B. 研究方法

1. 過去に発表された生物モデルと1回2 Gyの耐容線量を用いて、体幹部定位放射線治療で肺癌を治療する場合に留意すべき各臓器の耐容線量を計算する。○○○○○○○○○○
2. 北海道大学附属病院、東北大学附属病院、東京駒込病院、京都大学附属病院、山梨大学附属病院で体幹部定位放射線治療を受けた170名の肺非小細胞癌患者を対象に、ステロイドを必要とした放射線肺臓炎を起こした症例と起こさなかった症例を比較し、放射線肺臓炎のリスク要因を探索的に導出する。

(倫理面への配慮)

体幹部定位放射線治療を行う際に、患者に将来的にプライバシーに配慮しながらデータが研究に使われる可能性のあることに対する了解を書面にゆるインフォームド・コンセントを得

ている。

C. 研究結果

1. Emamiらが発表した1回2 Gy、週5回の標準的な放射線治療による各臓器の耐容線量から、1回12 Gy、総線量48 Gy、総治療期間7-14日での耐容線量を導いた(図1)。この計算では α/β は2として計算してある。また、体積効果のある並列臓器と考えられる肺に関しては、GrahamらのV20の値から算出した。
2. 170名のうち、16名がステロイドを必要とする放射線肺臓炎を起こしていた。残りの154名から無作為に31名を抽出し、これらとV20、最大線量を比較したが、両群に差を認めなかった。

D. 考察

肺の体幹部定位放射線治療では、1回大線量で短期間に小照射体積へ高精度で照射するため、いままでの放射線治療とは異なった耐容線量を各臓器で想定してからプロトコル開始を図る必要がある。今回我々は、現在知りうる生物学的モデルと臨床データの両面からこの問題に取り組み、前向き臨床試験に必要な素地を整えた。

その上で、治療計画用装置の限界から、腫瘍の動きやセットアップにおける誤差を考案するために余分な範囲を照射すると仮定して計画を立てる必要がある。この部分をPTV(planning target volume) marginと呼ぶ。この仮想空間PTVが、重要臓器のあると予想されるPOR(planning organ at risk)に重なる場合には、照射を認めないというプロトコルにしてしまった場合には、かなりの症例が治療不可能となることもわかった。現実には、これらは体幹部定位照射に最も向いた対象であり、仮想空間と現実空間の間の誤差が大きな3次元治療計画の限界である。

実際のプロトコルでは、この問題を乗り越えるため、仮想空間内での過照射をある程度認め従来の耐容線量の考えをそのまま利用せず、統計学的な仮説を加える必要がある。その数学的な基準は今後の検討を要すが、今回は約10%の線量猶予を与え、表に示す値を推奨した。

線量制限算出モデル

放射線治療における臓器の障害の予測には確率モデルがよく用いられる¹⁰。各リスク臓器の構造としては、ある単位構造(Functional subunit, FSU)の集合として臓器をとらえ、FSU 1個が障害を受けるだけで臨床的な有害事象が発生する直列臓器(Serial Structure, S)と、FSUがある一定の数以上の障害を受けると初めて臨床的な有害事象が発生する並列臓器(Parallel Structure, P)の二種類がある。前者では、小体積でも最大線量が高いと有害事象を惹起する可能性が高いが、照射範囲が広くても障害確率は増えない。後者では比較的低線量でもその照射された体積が広いと有害事象が発生する可能性が高いが、最大線量が高くて障害確率は増えない。従って、各臓器のMTDは、その臓器が直列臓器(Serial, S)か並列臓器(Parallel, P)かなどの違いにより、用いるべき線量制限の表現法が異

なる¹¹。肺の放射線治療においては、リスク臓器は並列臓器である肺そのものもさることながら、脊髄や食道などの直列臓器も重要である。

下表の制限線量を示したリストではわれわれが各臓器がS構造かP構造と考えているかを示す。P>Sは、その臓器がP構造だが大線量では有害反応を起こすためS構造の成分もあることを示す。また、各臓器にてdose constraintとして用いる線量表記法を示す。

これらの表記法と値は、生物学的仮説が介在するため、必ずしも正しいとは証明できないが、過去の放射線治療のデータに出来るだけ基づき、参加施設の承認を得られた類推値である。S構造臓器に関しては、Emamiら⁶の提唱したTolerance dose (TD5/5)を参考に、単純Linear-quadratic model(回復の半減期を考慮しない)で求めた4回照射のTD5/5値から割り出している³⁵。

$$E = nd(\alpha + \beta d^2) - \lambda(T - T_k)$$

- α : intrinsic cellular radiosensitivity
- β : sensitivity to fraction size (repair)
- λ : cell repopulation during treatment = 0
- T_k : proliferation starting at T_k days = 0

P構造に関しては、肺に関しては、Kwa⁷、Graham⁸らのデータに基づき、NTD_{50%}と放射線肺臓炎の関係から求めている。皮膚に関しては、過去の皮膚がんの放射線治療のデータを参考に、耐容線量を示している。用いる線量制限は、各臓器・部位の欄に臓器の体積あるいは体積割合別に示す。下表には、算出に用いた1回2Gyの場合の耐容線量を示した。尚、当該臓器の α/β 値はすべて1/2である。本文中に掲載してある計算された4回照射での耐容線量も示す。

臓器	直列/並列 臓器の別	PRV	2Gy/回の制限線 量 (照射回数)	制限線量
肺実質	P	<100cc	60 回	40Gy/4 回
		平均線量(Dmean)	—	18.0 Gy 以下
		V15	10 回	20%以下
		V20	15 回	15%以下
脊髄	S	Max	25 回 (<5cm)	25Gy/4 回
食道	S	<1cc	35 回 (<1cm)	30Gy/4 回
		<10cc	30 回 (<5cm)	28Gy/4 回
胃	S	<10cc	30 回	28Gy/4 回
		<100cc	25 回	24Gy/4 回
気管・主気管支	S	<3cc	35 回	30Gy/4 回
皮膚	P>S	<1cc (厚さ 1cm として)	45 回 (<1cm ²)	36Gy/4 回
		<10cc (厚さ 1cm として)	35 回 (<10cm ²)	30Gy/4 回
		<30cc (厚さ 1cm として)	30 回 (<30cm ²)	28Gy/4 回
計画リスク臓器 以外の正常組織	—	<1cc (ホットスポット)	84 回	48Gy/4 回
		<10cc (ホットスポット)	60 回	40Gy/4 回

(図 1) 各正常組織の耐容線量

E. 結論

肺に対する体幹部定位放射線治療における、少分割照射のための新たな耐容線量を導出した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Xu B, Fukumoto S, Chang TC, Fujita K, Oita M, Miyasaka K, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1;56(1):126-35.
- 2) Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, Shimizu T, Kodama Y, Endo H, Onimaru R, Oda M, Fujita K, Shimizu S, Miyasaka K. Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1;56(1):221-8.
- 3) Shirato H, Harada T, Harabayashi T, Hida K, Endo H, Kitamura K, Onimaru R, Yamazaki K, Kurauchi N, Shimizu T, Shinohara N, Matsushita M, Dosaka-Akita H, Miyasaka K. Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1;56(1):240-7.
- 4) Neicu T, Shirato H, Seppenwoolde Y, Jiang SB. Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): average tumour trajectory for lung patients. *Phys Med Biol.* 2003 Mar 7;48(5):587-98.
- 5) Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, Sawamura Y, Miyasaka K. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 1;56(3):793-800.
- 6) Hosokawa Y, Shirato H, Nishioka T, Tsuchiya K, Chang TC, Kagei K, Ohomori K, Obinata K, Kaneko M, Miyasaka K, Nakamura M. Effect of treatment time on outcome of radiotherapy for oral tongue carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys. 2003 Sep 1;57(1):71-8.
- 7) Hida K, Shirato H, Isu T, Seki T, Onimaru R, Aoyama H, Ushikoshi S, Miyasaka K, Iwasaki Y. Focal fractionated radiotherapy for intramedullary spinal arteriovenous malformations: 10-year experience. J Neurosurg. 2003 Jul;99(1 Suppl):34-8.
 - 8) Aoyama H, Kamada K, Shirato H, Takeuchi F, Kuriki S, Iwasaki Y, Miyasaka K. Visualization of the corticospinal tract pathway using magnetic resonance axonography and magnetoencephalography for stereotactic irradiation planning of arteriovenous malformations. Radiother Oncol. 2003 Jul;68(1):27-32.
 - 9) Kitamura K, Shirato H, Shinohara N, Harabayashi T, Onimaru R, Fujita K, Shimizu S, Nonomura K, Koyanagi T, Miyasaka K. Reduction in acute morbidity using hypofractionated intensity-modulated radiation therapy assisted with a fluoroscopic real-time tumor-tracking system for prostate cancer: preliminary results of a phase I/II study. Cancer J. 2003 Jul-Aug;9(4):268-76.
 - 10) Gao M, Shirato H, Miyasaka K, Koyama T. Effect of irradiation on enzymes of the capillary bed in rat ventricles. Adv Exp Med Biol. 2003;530:527-33.
 - 11) Sawamura Y, Shirato H, Sakamoto T, Aoyama H, Suzuki K, Onimaru R, Isu T, Fukuda S, Miyasaka K. Management of vestibular schwannoma by fractionated stereotactic radiotherapy and associated cerebrospinal fluid malabsorption. J Neurosurg. 2003 Oct;99(4):685-92.
 - 12) Zhang XQ, Shirato H, Aoyama H, Ushikoshi S, Nishioka T, Zhang DZ, Miyasaka K. Clinical significance of 3D reconstruction of

arteriovenous malformation using digital subtraction angiography and its modification with CT information in stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 D;57(5):1392-9.

学会発表

- 1) Fujino M, Harada T, Onimaru R, Shimizu S, Yamazaki K, Shirato H, Dosaka-Akita H, Nishimura M, Miyasaka K. Feasibility study of real-time tumor-tracking radiotherapy system for lung tumors. 2003 ASTRO Annual Meeting in Salt Lake City, Utah, October 19-23, 2003
- 2) Sakai W, Sakamoto T, Aoyama H, Nishioka T, Suzuki K, Kagei K, Fukuda S, Miyasaka K, Shirato H. Fractionated stereotactic radiotherapy for large vestibular schwannoma. 2003 ASTRO Annual Meeting in Salt Lake City, Utah, October 19-23, 2003
- 3) Aoyama H, Shirato H, Chang T, Ushikoshi S, Asano T, Kudo K, Miyasaka K. The use of MR angiography and CT angiography in stereotactic radiosurgery of intracranial AVMs. 2003 ASTRO Annual Meeting in Salt Lake City, Utah, October 19-23, 2003

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

分担研究報告書

「高精度放射線治療の技術評価に関する研究」

分担研究者

久保 敦司

協力者

国枝 悦夫

研究要旨：肺定位放射線治療計画における施行者間の標的体積差を検討する目的で、早期肺癌2例のDICOM形式CT画像をCD-ROM化し参加施設に送付した。各担当者は治療計画装置にとりこみ独自に治療計画を行い、肉眼的腫瘍体積(GTV)の輪郭を治療計画装置にて囲んだ。標的体積などの数値とともに、アイソセンタを通過する3直交面の画像を返送してもらい定量的、画像的に再現性と差違を検討した。症例の性状、撮影条件などによる差はあるが今回の条件ではGTVに施設間差は比較的少ない。さらに今後の検討を要する。

A. 研究目的

肺定位放射線治療計画における施行者間の標的体積差を検討する

B. 研究方法

早期肺癌2例のCT画像をDICOM形式のCD-ROM化し各施設に送付した。各担当者は治療計画装置にとりこみ独自に治療計画を行い、肉眼的腫瘍体積(GTV)の輪郭を治療計画装置にて囲んだ。標的体積などの数値とともに、アイソセンタを通過する3直交面の画像を返送してもらい検討した。

(倫理面への配慮)

画像に含まれる患者識別情報は事前に消去し匿名化した。

C. 研究結果

GTV体積は2例において、第1例 平均7.1 標準偏差1.5cc、および第2例 11.0標準偏差2.0 ccであった。

D. 考察

GTVをどこまでとするかは、様々な議論があり、CT画像で腫瘍辺縁のおぼろげな病変

(spiculation)をGTVとするか否かについては必ずしも明確でない。しかし、spiculationも腫瘍浸潤があると考え、画像で見えるところをGTVとして囲むのが再現性の点から好ましい。見えないところまで想定してCTVとして囲むと施設間較差が大きくなるおそれがある。

今回の検討では第1例においては最小と最大で約2倍の差があったが、第2例において差は少なかった。腫瘍サイズと性状が関係している可能性がある。

また、今回は同一画像を使用しているが、CTの撮像法、スライス厚、撮像時間方法、呼吸状態、拡大再構成の有無、肺野条件CTのレベル、ウィンドウの基準も検討する必要がある。

E. 結論

施設間のGTVの差は比較的少ないが今後の検討を要する。

F. 健康危険情報

とくに無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Toshiaki Takeda, Etsuo Kunieda, Atsushi Kubo et al.
Radiation Injury after Hypofractionated Stereotactic
Radiotherapy for Peripheral Small Lung Tumors:
Serial Changes on Computed Tomography:
American Journal of Rentogenology In printing
2004

Tohyama Naoki, Saitoh Hidetoshi, Fujisaki

Tatuo, Abe Shinnji and Kunieda Etsuo; DOSE
DISTRIBUTION ANALYZE OF THE BODY STI
USED MONTE CARLO METHOD:
*Proceedings of the Tenth EGS4 Users' Meeting in
Japan* 18 1 65-73 2003

国枝 悦夫, 久保 敦司 他 原発性及び転移性肺
腫瘍に対する定位放射線治療 (総説) 臨床放射
線 48 5 609-612 2003

Kunieda Etsuo, Kawaguchi Osamu, Saitoh
Hidetoshi, Fujisaki Tatsuya, Takeda Atsuya,
Kawase Takatsugu, Hossain M Deloar, Shigematsu
Naoyuki and Kubo Atsushi, Measurement of
beam-axis displacement from the isocenter during

three-dimensional conformal radiosurgery with a
micro-multileaf collimator: *Radiotherapy and
Oncology* 70 1 45-48 2004

2. 学会発表

齋藤 秀敏, 明上 山温, 藤崎 達也, 国枝 悦夫,
成田 雄一郎, 齋藤 公明 高精度放射線治療の
ための超並列シミュレーションシステム開発 日
本放射線腫瘍学会 2003

藤崎 達也, 川瀬 貴嗣, 国枝 悦夫 他 呼
吸性移動による肺定位放射線治療の線量分布
日本放射線技術学会 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

国枝 悦夫 放射線照射位置決め装置 特
願2003-190015, 2003

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金
(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 (がん分野))

分担研究報告書

「高精度放射線治療の臨床評価に関する研究」

分担研究者 大西 洋

研究要旨：Stage Iの非小細胞肺癌に対する定位照射の全国集計調査を行った。13施設から235症例が登録された。観察期間4-72（中間値18）ヶ月において、局所制御率はBiological Effective Dose(BED)が100Gy以上群では93%に対して、100Gy未満群では80%であった。IB期症例では局所再発が多かった(14%)。BEDが100Gy以上群は100Gy未満群に比べて有意に予後良好であった。手術不能症例中に他病死が多かった。手術可能症例でBEDが100Gy以上では、3年粗生存率が91%であった。

A. 研究目的

多施設症例データをもとに、根治度の高い照射方法と適応について検討する。

B. 研究方法

13施設におけるI期非小細胞肺癌に対して定位照射を行った241例（IA:153例、IB:88例）を対象とした。照射方法と効果・合併症について分析した。（倫理面への配慮）各施設での治療は十分なインフォームドコンセントの後に同意書をとって施行された。

C. 研究結果

致死的な合併症は報告されていない。局所制御率はBiological Effective Dose(BED)が100Gy以上群では93%に対して、100Gy未満群では80%であった。IB期症例では局所再発が多かった(14%)。BEDが100Gy以上群は100Gy未満群に比べて有意に予後良好であった。手術可能症例でBEDが100Gy以上では、3年粗生存率が91%であった。

D. 考察

肺定位照射は高齢者や手術不能者を対象とすることが多いため他病死が多く、粗生存率は良好とは言えないが、手術可能症例に対するBEDが100Gy以上の定位照射による生存率は手術成績に匹敵す

る。

E. 結論

I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は、安全に施行可能で、局所制御や生存率は手術成績に匹敵する可能性がある。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿中(Cancer)

2. 学会発表

Onishi H, Nagata Y, Shirato H, et al.

Stereotactic hypofractionated irradiation for patients with stage I non-small cell lung carcinoma: Clinical outcomes in 241 cases of a Japanese multi-institutional study. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 45th annual meeting, Salt Lake City, 2003.

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. その他 特になし

特になし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（がん分野））

分担研究報告書

「多施設共同研究における放射線治療の品質管理・品質保証プログラムに関する研究」

分担研究者 石倉 聡 国立がんセンター東病院医員

研究要旨：I期非小細胞肺癌を対象として計画されている定位放射線治療の臨床試験に対して放射線治療の品質管理・品質保証プログラムの策定を行った。過去に行われた臨床試験の品質保証活動とあわせ、継続的な教育、啓蒙活動により、臨床試験の信頼性が向上することが期待される。

A. 研究目的

放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成することにより臨床試験の質、信頼性を向上させ、より有効な標準的治療の早期確立に貢献する。

B. 研究方法

がん治療の放射線治療を含む臨床試験に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、放射線治療を用いた臨床試験における品質管理・品質保証活動を行う。また品質保証活動としては臨床試験実施計画書に定められた放射線治療規定の遵守の程度(**compliance**)を判定する。**compliance** の判定は放射線治療終了後に治療開始前の各種画像診断フィルム、治療計画情報、位置照準フィルム、放射線治療照射記録等を収集し、放射線治療規定の遵守判定基準を用いて行う。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) データ

の取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

放射線治療の品質管理・品質保証プログラムの作成：放射線治療を用いた臨床試験に必要な品質管理活動（臨床試験実施計画書作成段階での参加施設放射線治療担当医間の意見集約および調整活動、臨床試験開始前の放射線治療規定の周知活動、放射線治療開始後早期の放射線治療規定遵守の確認活動）および品質保証活動（放射線治療終了後の放射線治療規定の**compliance**の判定）を定め、それぞれの実施手順を策定した。

D. 考察

つい最近まで、我が国で放射線治療を用いた臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが作成されたことはなく、そのことが我が国発の臨床試験データに信頼性がないという深刻な事態を生じていた。しかしながら、本臨床試験を含め複数の臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが策定され実施されることにより臨

床試験データの信頼性が飛躍的に向上することが期待されている。

今後は品質保証としての **compliance** 判定にとどまらず、品質管理活動として臨床試験開始前の放射線治療規定の周知活動、放射線治療開始後早期の放射線治療規定遵守の確認活動を実施することが重要であり、品質管理、品質保証についての教育、啓蒙活動とこれらの品質管理活動が結果として **compliance** の向上、臨床試験の信頼性の向上につながるものと思われる。

E. 結論

臨床試験における放射線治療の品質管理・品質保証活動により、本臨床試験の信頼性が向上することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

石倉 聡、石塚直樹、福田治彦：集学的治療の臨床試験デザイン. 臨床放射線 2003;48:1499-1505

石倉 聡：放射線治療の多施設共同研究における **quality assurance** と **quality control**. *Hematology & Oncology* 2003;47(4):388-392

石倉 聡：放射線治療における品質管理、品質保証. *Cancer Frontier* 2003;5:90-92

2. 学会発表

臨床試験における放射線治療のQA。第16回日本放射線腫瘍学会学術大会シンポジウム、2003年11月21-23日、東京

食道がんに対する化学放射線療法—その適応と今後の方向性。第41回日本癌治療学会、指定シンポジウム「化学放射線療法の現況ならびに対象症例の選択」、2003年10月22-24日、札幌

Chemoradiation for esophageal cancer: current status in Japan and future directions. The third Japan-USA Cancer Treatment Symposium (JUCTS), 2003年10月2-4日、Kyoto, Japan

A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with T4 esophageal cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 9908.

American Society of Clinical Oncology 39th Annual Meeting, 2003年5月31日-6月3日、Chicago, IL

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

平成15年度厚生労働科学研究費補助金
(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 (がん分野))
「先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究」
- 訪問調査による治療計画装置のQA調査 -

分担研究者 西尾 禎治 国立がんセンター東病院 物理専門官

研究要旨

近年、光子線を利用した放射線治療において、定位放射線治療及びIMRTなど腫瘍に対して線量集中度を高めることが可能である高精度放射線治療の進歩が急速に進んでいる。一方で、高精度放射線治療だからと言ってその品質保証・管理を怠ると質の高い放射線治療を患者に提供出来なくなってしまう。それゆえに、放射線治療の品質保証・管理を行い精度及び技術を向上させることが、患者の予後改善に大きく関わる。

本研究においては、特に高精度放射線治療において大きなウエイトを占めている治療計画に関わる部分について、臨床現場での使用状況、管理・維持体制の向上を目指す。それにより、多くの患者に対して安全で確実な高精度の放射線治療が可能となり、予後改善に大きく貢献するはずである。

A：研究目的

多施設共同研究プロトコル (JCOG プロトコル) “T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の第II相試験”を行うために、治療計画について施設間の統一性を持つ必要がある。本年度は、共同研究プロトコル参加施設に対して、訪問による治療計画装置のQA調査を行い、施設間統一性がどの程度実現しているか、またどのようにすれば高いレベルでの統一性が得られるかを調査することである。また特に、治療計画装置が持つ線量計算アルゴリズムごとに算出される絶対線量値の精度について重点的に調査を行う。

B：研究方法

共同研究プロトコル参加10施設 (北海道大学医学部附属病院・東北大学医学部附属病院・慶應義塾大学病院・東京都立駒込病院・癌研究会附属病院・北里大学病院・山梨大学医学部・京都大学医学部附属病院・広島大学医学部附属病院・札幌医科大学医学部附属病院)への治療計画QAの訪問調査を行う。肺定位放射線治療専用のファントム (図1参照) を利用し、訪問先でCT撮影から治療計画を立て、決まった照射条件下で治療計画装置のアルゴリズムごとの線量計算結果と線量測定用フィルム (EDR2) と

ガラス線量計を利用した実測値を比較する。また、フィルムの線量変換にはDD systemを利用する。

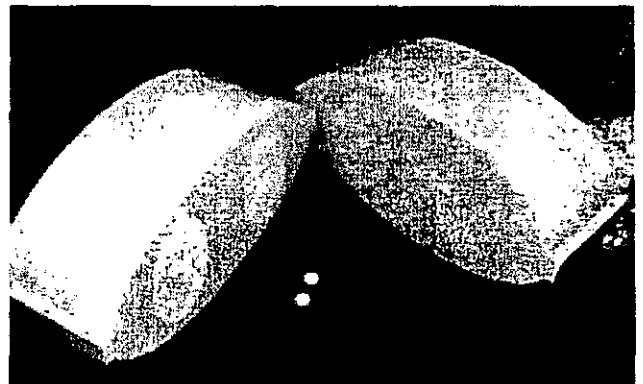


図1：肺定位放射線治療専用ファントム。

C：研究結果

・基準照射野のサイズ

各施設において、深部10cmで10cm×10cmの照射野でのサイズをフィルムにより測定した。その結果を図2に示す。測定誤差を1mm、照射野サイズの許容範囲を±2mmとすれば、10施設中8施設は十分な精度で管理されていることになる。範囲外の2施設に関しては、照射野サイズの再確認及び再調整などが必要となると思われる。

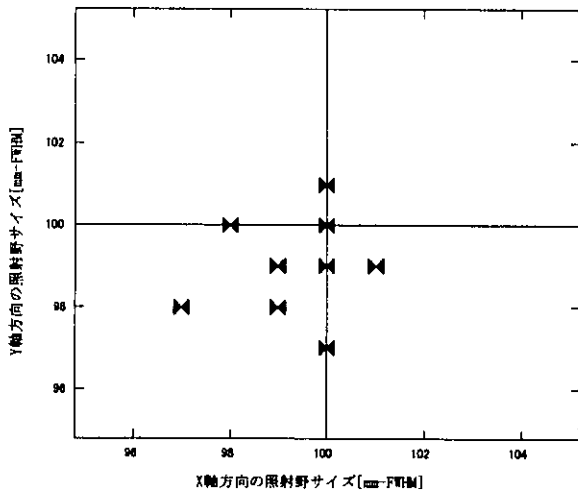


図2：訪問施設ごとの基準照射野サイズの傾向。

・基準照射野内の線量対称性・均一性
線量対称性及び均一性を以下の式で定義し、その値の評価を行った。

線量対称性：

$$S_{FWHM} = \frac{A_+ - A_-}{A_+ + A_-} \times 100[\%] (\leq FWHM).$$

線量均一性：

$$F_{0.8FWHM} = \frac{D_{Max} - D_{Min}}{D_{Max} + D_{Min}} \times 100[\%] (\leq FWHM \times 0.8).$$

図3は訪問施設ごとの基準照射野内での線量対称性の結果である。線量の対称性の許容範囲が±1.5%以内であれば、全ての施設（10施設）で基準を満たしていることになる。

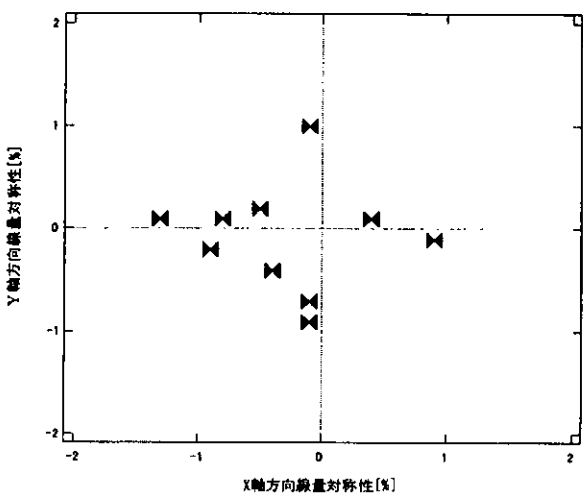


図3：訪問施設ごとの基準照射野内での線量対称性。

図4は施設ごとの線量均一性の結果である。グラフから±5%以内の線量均一性であれば10施設中9施設が条件を満たしているが、±3%以内だと僅か3施設のみなる。条件を満たしていない施設は、線量均一性の再確認及び肺定位放射線治療のような小照射野であれば条件を満たしているかの確認が必要であると判断出来る。

また、フィルムによる（相対）線量測定誤差について、同一フィルム面内での国化度と線量の相関関係は非常に精度が高い（十分1%以下）ことが判っている。

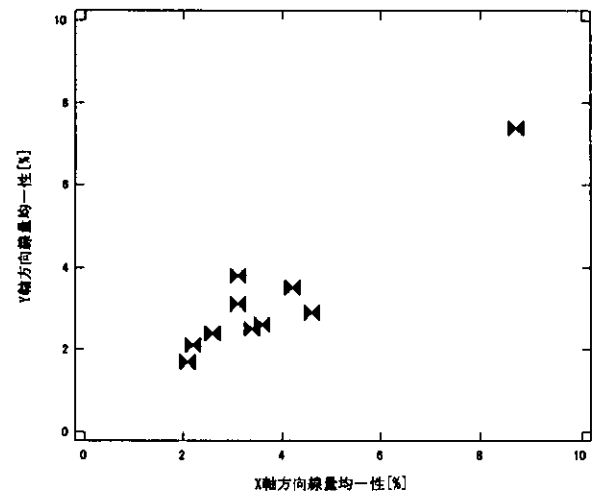


図4：訪問施設ごとの基準照射野内での線量均一性。

・肺定位放射用ファントムを利用した治療計画装置中の不均質補正の変換精度

各施設の治療計画装置中で利用している、CT値-相対電子密度変換テーブルまたは関数の精度を、肺定位放射線量ファントム（図1参照）を利用して調査した結果が図5である。ファントム内の疑似ターゲットの中心にI.C.を設定し体表面からの実寸に対する水等価厚及び平均相対電子密度を算出した。尚、ターゲットに対してAP及びファントムに対して頭尾側45度斜入での双方に関しての値を算出した（図中右側がAP、左側が45度斜入の結果である）。図5の結果から、10施設中2施設で他施設と離れた傾向を示した。また、図中の-にxのマークは、ファントム設計上の寸法及び相対電子密度値（肺野部分は0.2）から算出した結果であり、8施設はその値に集

中している。

治療用 6-MV X 線は深部線量ピーク後の部分において 0.4-%線量/1mm 程度で深部に従い減少していくので、水等価厚で 10mm は約 4-%線量の違いに相当する。

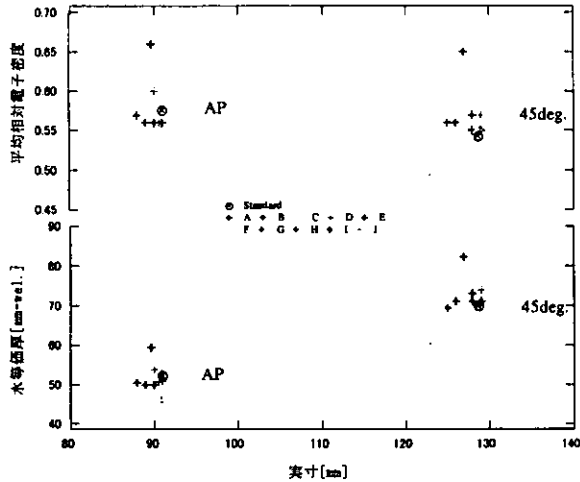


図 5：訪問施設ごとの肺定位放治療用ファントムの実寸に対する水等価厚及び平均相対電子密度。

- ・ 肺定位放治療用ファントムを利用した治療計画からの線量計算値とフィルム及びガラス線量計による線量実測値の比較

各訪問施設で利用されている、治療計画装置ごと線量計算アルゴリズムを世代別に分けた結果を表に示す。第 1 世代は線量実測ベース、第 2 世代は深部方向のみ不均質補正を考慮、第 3 世代は深部方向に加え側方不均質も考慮された計算法とした (表 1 参照)。

図 6 はフィルム線量実測に対する治療計画の線量計算値の相違、図 7 は同様にガラス線量計に対する相違である。各グラフの横軸はフィルムまたはガラス線量計による線量実測値に対する治療計画装置からの計算値との比較であり、4-%ビン幅の度数 (治療計画数) 分布である。各グラフ中の下段は不均質補正無し、上段は不均質補正有り、の結果である。図 6、7 の上グラフは AP 方向からの照射で計画した結果、下グラフは足側 45deg 斜入 (non-coplanar) 照射で計画した結果である。また、赤-マークと線は上

記表で分類した第 1 世代の線量計算アルゴリズム、青-マークと線は第 2 世代、緑-マークと線は第 3 世代を示している。

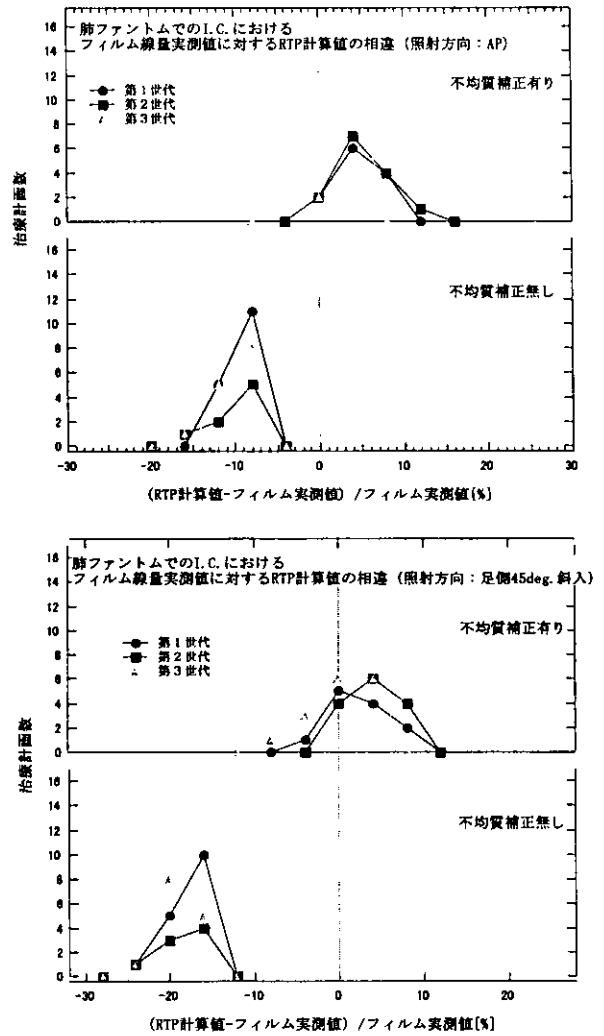
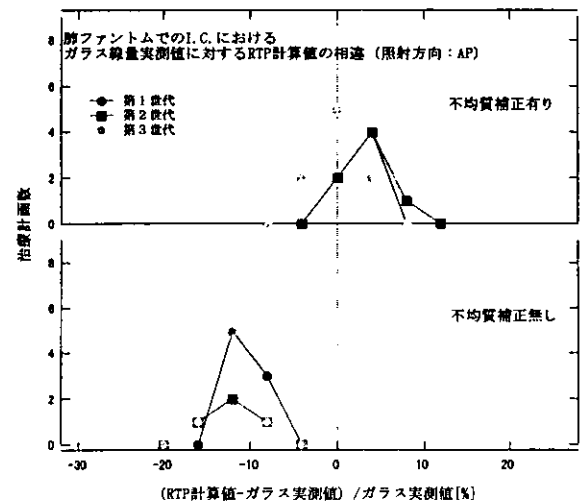


図 6：フィルム線量測定による線量実測値に対する治療計画装置の線量計算値の相違。



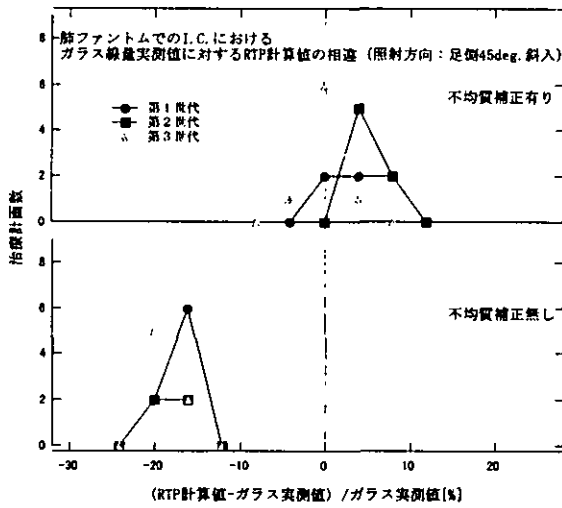


図7：ガラス線量計による線量実測値に対する治療計画装置の線量計算値の相違。

施設分のアルゴリズム世代別・不均質補正の有無・照射方向別の I.C.線量の実測値と治療計画装置による算出値の相違の平均値を表1にまとめた。

この結果から、“治療計画装置の線量計算では不均質補正を考慮すること”で高い絶対線量精度での施設間統一性を実現出来る。また、計算アルゴリズムは第3世代の物の方が、より実測値に近い結果を算出する傾向にある。実測データへの合わせ込みなど治療計画装置の管理状態が計算結果に影響を与える（アルゴリズム世代が進んだ物の方が実測値に対する計算精度が不良である’現時点での臨床利用ではそこまでの世代のアルゴリズムを使用しているか？）。よって、施設ごとに所有している治療計画装

表1：線量計算アルゴリズムの世代別の I.C.線量における実測値と RTP 計算値の相違(訪問調査10施設分のデータまとめ)。

		Mean Difference: $\frac{(RTP \text{ cal. Dose}) - (Mes. Dose)}{(Mes. Dose)} \times 100 [\%]$			
		Inhomogeneity correction/Beam direction			
RTP system/Algorithm		No/AP	No/45deg.	Yes/AP	Yes/45deg.
FOCUS,XIO/Clarkson					
第1世代	ECLIPSE/Non	-10(±3)	-17(±3)	4(±3)	3(±4)
	Precise PLAN/Area Integration				
	RPS700U(3D)/Ratio TPR				
FOCUS,XIO/Convolution					
第2世代	ECLIPSE/Batho	-11(±3)	-17(±3)	4(±4)	4(±3)
	ECLIPSE/M-Batho				
FOCUS,XIO/Superposition					
第3世代	ECLIPSE/E-TAR	-11(±3)	-18(±3)	1(±3)	0(±3)
	Pinnacle3/Fast,Adaptive,CC				

各グラフ中の分布形状の広がり施設ごと・治療計画装置ごとの統一性を表すので、グラフから不均質補正の有無に対して広がり方は同程度であると判断出来、補正を入れることによる施設間較差の増大は無い。また、治療計画装置からの線量計算値は不均質補正を入れた方がより実測値に近い。尚、10

施設は種類が違い施設間でのアルゴリズム統一は不可能であるため“線量値 (MU 値) 算出にあたって、治療計画装置で利用する線量計算アルゴリズムに関しては各施設で一任する”ことが必要である。

尚、Film とガラス線量計の相对比较からガラス線量計が1%強の高い線量値(双方の絶対線量測定精度は2%程と見積もっている)を示す傾向がある(図8

参照)。

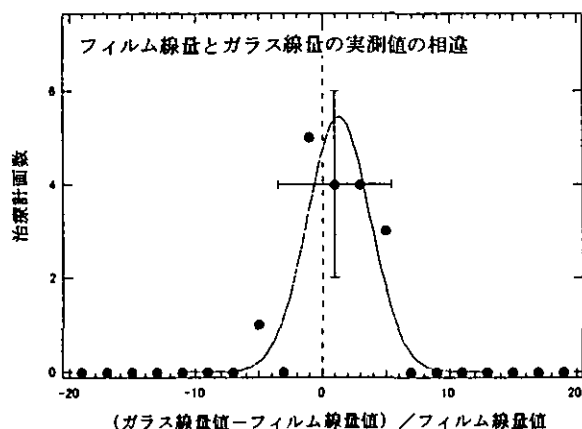


図8：フィルム線量測定とガラス線量計の実測値の相違傾向。

D：考察

治療計画の線量計算値において、施設間の統一性は不均質補正の有無に関わらず同程度であることが判った。また、施設ごとに所有する治療計画装置及び線量計算アルゴリズムの特色があるので、使用アルゴリズムに対して統一性を要求することは現時点では不可能である。基準照射野における線量分布などの管理も重要であることが判った。不均質補正值の精度を高めることは、肺などへの放射治療にとっては非常に重要であるため、精度の高いCT値-相対電子密度変換テーブルまたは関数を取得する手法の導入、手法の統一化が重要かつ必要不可欠である。

尚、肺定位放治用のファントムのように不均質を含んだファントムを利用した、治療計画装置のQA調査・検証においては、フィルムやガラス線量計が有効的であることが判った。

E：結論

今年度の研究結果から、以下のことが得られた。

- ・肺定位放射線治療において共通プロトコールで多施設共同研究を行うにあたり、専用ファントム・フィルム+DD system・ガラス線量計を利用した調査方法で、施設間の線量などの統一性を調査することが出来た。
- ・この調査方法の応用として、肺定位放射線治療などの高精度放射線治療に限らず、一般の放射線治

療で利用される治療計画装置の検証にも利用出来る。ファントムなどの機器を先方施設に郵送する郵送調査も可能であり、年間に数十施設の調査が可能となる。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

1. 論文発表
(ア) なし

2. 学会発表

- (ア) 第85回 JSMP 大会／西尾禎治 メディカルフロンティア-放射線治療計画 QA 活動の状況
- (イ) 第85回 JSMP 大会／新保宗史、西尾禎治等 訪問による線量調査の状況報告
- (ウ) 第85回 JSMP 大会／新保宗史、西尾禎治等 郵送による線量調査の状況報告

H：知的所有権の取得状況

1. 特許取得
(ア) なし

2. 実用新案登録
(ア) なし

3. その他
(ア) なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
早川和重	Ⅲ期非小細胞癌の治療戦略	江口研二・加藤治文・西條長宏・清水信義・居石克夫・貫和敏博・森山紀之	肺癌の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2003	160-165
早川和重	胸部照射、脳照射	福岡正博・西條長宏	肺癌－患者へのアプローチから治療の最前線まで－改訂第2版	南江堂	東京	2003	96-104
早川和重	非小細胞癌：放射線療法	加藤治文・西條長宏・福岡正博・小林絃一・新部秀男・海老原善郎	MOOK肺癌の臨床 Annual Review 2003	篠原出版新社	東京	2003	195-203
高井良尋、山田章吾	治療へのアプローチ：放射線治療。	飛田渉、永井厚志、大田健編	呼吸器病New Approach 9, 気道・肺の腫瘍	メジカルビュー社	東京	2003	121-126
高井良尋、山田章吾	第11章新しい放射線治療、1. 定位放射線療法。	末舛恵一監修	先端医療シリーズ20・癌、「肺癌の最新医療」	先端医療技術研究所	東京	2003	302-308
高井良尋、和田仁、山田章吾	第5章 肺癌の外科成績向上の戦略 6. 定位放射線療法。	近藤丘他編	先端医療シリーズ26「呼吸器外科の最先端」	先端医療技術研究所	東京	(印刷中)	
Kuriyama K, Onishi H, Sano N, Komiyama T, Aikawa Y, Tateda Y, Araki T, Uematsu M.	A new irradiation unit constructed of self-moving gantry-CT and linac.						
石倉 聡、石塚直樹、福田治彦	集学的治療の臨床試験デザイン		臨床放射線	金原出版	東京	2003	48:1499-1505
石倉 聡	放射線治療の多施設共同研究におけるquality assuranceとquality control		Hematology & Oncology	科学評論社	東京	2003	47(4):388-392
石倉 聡	放射線治療における品質管理、品質保証		Cancer Frontier	医薬ジャーナル社	大阪	2003	5:90-92

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aoki T, Nagata Y, Negoro Y, Takayama K, Mizowaki T, Kokubo M, Oya N, Mitsumori M, Hiraoka M.	Evaluation of lung injury after three-dimensional conformal stereotactic radiation therapy for solitary lung tumors: CT appearance.	Radiology	230	101-108	2004
Aoki T, Nagata Y, Mizowaki T, Kokubo M, Negoro Y, Takayama K, Mitsumori M, Sasai K, Hiraoka M.	Clinical evaluation of dynamic arc conformal radiotherapy for paraaortic lymph node metastasis.	Radiotherapy and Oncology	67	113-118	2002
直居豊、赤松将之、伊藤佳菜、渡辺太志、笹井啓資、青山英史、白土博樹、永田靖、平岡真寛、藤川章	定位放射線照射における投与線量の解釈: アンケート調査結果報告— JASTRO H13, H14年度研究課題報告—	日放腫会誌	15	297-306	2003
赤澤博之、中森信行、塩本敦子、矢野慎輔、岡田孝、小川憲一、小松龍一、森本美穂、高倉亨、永田靖、平岡真寛	放射線治療におけるポータルイメージの自動照合プログラムの開発	日本放射線技術学会雑誌	60	101-110	2004
Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Xu B, Fukumoto S, Chang TC, Fujita K, Oita M, Miyasaka K, Nishimura M, Dosaka-Akita H.	Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	56(1)	126-35	2003
Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, Shimizu T, Kodama Y, Endo H, Onimaru R, Oda M, Fujita K, Shimizu S, Miyasaka K.	Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	56(1)	221-8	2003
Shirato H, Harada T, Harabayashi T, Hida K, Endo H, Kitamura K, Onimaru R, Yamazaki K, Kurauchi N, Shimizu T, Shinohara N, Matsushita M, Dosaka-Akita H, Miyasaka K.	Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	56(1)	240-7	2003
Neicu T, Shirato H, Seppenwoolde Y, Jiang SB	Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): average tumour trajectory for lung patients.	Phys Med Biol	48(5)	587-98	2003
Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, Sawamura Y, Miyasaka K.	Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	56(3)	793-800	2003
Hosokawa Y, Shirato H, Nishioka T, Tsuchiya K, Chang TC, Kagei K, Ohomori K, Obinata K, Kaneko M, Miyasaka K, Nakamura M.	Effect of treatment time on outcome of radiotherapy for oral tongue carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	57(1)	71 - 78	2003
Hida K, Shirato H, Isu T, Seki T, Onimaru R, Aoyama H, Ushikoshi S, Miyasaka K, Iwasaki Y.	Focal fractionated radiotherapy for intramedullary spinal arteriovenous malformations: 10-year experience.	J Neurosurg	99	34-38	2003