

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

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 16 年度 総括研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成 17(2005)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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 16 年度 総括研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成 17(2005)年 3 月

目次

I.	総括研究報告書	3
	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	
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	9
2.	高精度放射線治療の臨床評価に関する研究 大西 洋	29
3.	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 石倉 聡	30
4.	高精度放射線治療の技術評価に関する研究 一定位照射における精度保証技術を中心に 佐々木 潤一	32
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	36
IV.	研究成果の刊行物・別刷	41

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業） 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し、なおかつその精度保証を行おうとするものである。

白土博樹(北海道大学・助教授), 早川和重(北里大学・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), 唐澤克之(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・医長), 西尾禎治(国立がんセンター東病院・物理専門官), 永田 靖(京都大学・助教授),

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 T1NOMO 早期肺癌に対する多施設共同研究にむけての環境整備とプロトコール作成

B. 研究方法

本研究においては、以下の検討を行った。

1. まず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 T1NOMO 早期肺癌に対する多施設共同研究を行うための種々の問題点について検討した。まず、Stage I の非小細胞肺癌に対する定位照射の治療成績と有害事象に関する全国集計調査を行った。
2. 次に多施設共同試験において体幹部定位放射線治療を行うために必要な

照射技術の精度を保証することを目的として、その作業方法を検討した。

3. 模擬症例を用いて、施設間の標的体積輪郭入力の違い、線量分布の違いについて検討した。
4. 以上の検討を背景として、具体的には T1NOMO 非小細胞肺癌を対象とした定位放射線照射の臨床試験 (JCOG0403) を開始した。
5. 上記臨床試験においては研究に参加予定の全施設においての、定位放射線照射に関連する固定精度および照射精度の確保が不可欠である。本年度より米国 NCI/ATC と共同で遠隔症例レビューシステムを構築し、放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを開始した。
6. また、本年度より新たに実地臨床への導入が可能と思われる T2NOMO を対象とした定位放射線照射治療プロトコールの作成を開始した。

倫理面への配慮

上記臨床試験に当たっては、十分に倫理面に配慮している。

C. 研究結果

1. 本研究においては、Stage I の非小細胞肺癌に対する定位照射の治療成績と有害事象に関する全国集計調査を

行った。昨年度におこなった同様の調査結果をさらに追跡調査した国内の代表的な14施設の臨床病期I期の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績は、Biological Effective Dose (BED) が100Gy以上の症例では、3年粗生存率が59%、3年原病生存率が77%、手術可能症例の3年粗生存率は82%であった。Grade 3以上の有害事象は2%であった。

2. ついで、体幹部定位放射線治療を行うために必要な照射技術の精度を保証することを目的として、以下の検討項目を作成した。

- 2.1. 肺野での呼吸性移動の測定。
- 2.2. 計画標的体積 (PTV) にあるインターナルマージン (IM)、セットアップマージン (SM) の評価。また GTV、CTV を囲むマージンの量が線量分布にどの位影響するか の検討。
- 2.3. 呼吸位相同期システムの効果的使用方法についての検討。
- 2.4. EPID の効果的使用方法を検討する。照射部位の位置確認の手段としての CT 装置、ポータルビジョンの活用と精度を検討。
- 2.5. 治療装置の機械的精度を測定。ガントリー角度、寝台角度を中心に精度を確認する。
- 2.6. SM の検討。また必要十分なマージンの適正量を検討する。SM の定義付けを行う。
- 2.7. ランドマークの決定。将来、使用する施設数の増加か考えられるインナーマーカーの精度、使用方法を検討する。
- 2.8. 治療計画用画像取得装置の検討。

CT 装置、MRI 装置から得る画像のマトリックス、スライス幅、パーシャルボリューム、歪、電子密度変換などの必要性を問う。

2.9. 治療計画装置の検討。マトリックス、線量ノーマライズ、動態に対する線量評価、画像照合などを検討する。

2.10. MLC の精度、動作確認。

2.11. 治療装置の精度。ガントリーの回転軌道、出力線量の安定、トラッキングを可能とする装置の精度を解析する。

2.12. 照射部位の位置精度を確認する。画像 (CT, LG, PV 等) における標的部位とランドマークとの関係を整理する。

2.13. 呼吸位相と標的部位の関係から呼吸による標的部位位置の変化量の測定。標的部位の位置の変化を是正する方法とその効果の検討。

3. 模擬症例を用いて、施設間の標的体積輪郭入力の違い、線量分布の違いについて検討した。

3.1. 標的体積容積においては全体として20.4%の変動係数が認められた。

3.2. 標的体積に対する線量分布の指標として Homogeneity index (HI) や Conformity index (CI) などが評価された。HI の変動係数は9.5%と小さかった。

3.3. 正常肺や脊髄などのリスク臓器に関する数値は大きな変動係数 (17-63%) が見られたが、これは施設毎の照射方法の違いによると考えられた。

4. 以上の検討を基にして議論を重ね、具体的には T1NOMO を対象とした JCOG0403「T1NOMO 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第 II 相臨床試験」を開始した。すでに行った参加予定施設への実地訪問調査

により放射線治療の施設間較差が許容範囲内であることを確認した。臨床試験実施計画書は当初の予定よりやや遅れたものの、平成16年6月に完成、同年7月20日よりIRBで承認された施設より順次症例登録を開始した。この間、平成16年4月には、それまで高度先進医療として4施設で実施されていた本治療法が保険診療として認可され、すべての参加施設において保険診療による実施が可能となった。平成17年3月現在、予定16参加施設中15施設でIRBの承認が得られ、22例の症例登録がなされている。

5. 定位放射線治療を含む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を作成し、品質管理・品質保証活動を行った。具体的に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、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) を判定するとともに各施設へのフィードバックを行う。また本活動をグローバルスタンダードに準拠したものとするため、本年度より米国 National Cancer Institute (NCI) のもとで放射線治療の品質保証活動を行っている Advanced Technology Consortium (ATC) と共同で遠隔症例レビューシステムを構築した。具体的には、米国 ATC との間で個人情報を匿名化したデータ転送が各臨床試験参加施設で可能であること、転送されたデータを用いて症例レビューができることを確認した。本年度症例登録が開始されてからは、各登録症例のデータを ATC に転送し、遠隔症例レビューシステムにより compliance の判定を実施した。レビューが終了した12例全例とも放射線治療規定は遵守されており、本試験の信頼性は確保されている。

6. また、本臨床試験の対象である T1NOMO (IA 期) 非小細胞肺癌よりも治療成績が不良とされる T2NOMO (IB 期) 非小細胞肺癌に対する至適線量を決定するための線量増加試験を新たに実施すべくプロトコル作成を開始した。

具体的には以下の5点のプロトコルコンセプトを元に本文を作成することとした。

- 1) 肺臓炎の発生をエンドポイントにする
- 2) 肺体積と肺平均線量の関係を指標にする
- 3) 必要な症例数を最小限にするための工夫をする
- 4) T1NOMO 肺非小細胞癌の体幹部定位放射線治療の phase II 臨床試験 (JCOG0403) で決めた線量制限を利用する
- 5) JCOG0403 で決めた放射線治療品質管理体制を利用する

本試験のプロトコル治療は1日1回12-16.5Gy、計4回、総線量48-66Gy、総治療期間4-8日の定位放射線照射である。腫瘍への指示線量の増加は、V値が3%, 6%, 9%前後で区分して、以下の group 毎に Level 1 として48Gy/4分割、Level 2 として54Gy/4分割、Level 3 として60Gy/4分割、Level 4 として66Gy/4分割を行う。V値とは「指示線量体積/両肺体積」比のことである。

各 bin で各線量毎に5名の治療を行い、2名の dose limiting toxicity (DLT) が出現した場合、そのときの肺平均線量を MTD とする。1名に DLT が出現した場合には、さらに5名の治療を行い、その中に1名の DLT が出現した場合には、そのときの肺平均線量を MTD とする。もし、Fowler らの予測が正しければ、どれかの bin で肺平均線量の耐容線量が見つければ、他の bin でも肺平均線量の耐容線量は同じであるはずである。しかし、実際には肺の単位体積の取り方、肺の中枢部と末梢部の単位体積の差、腫瘍サイズの差に伴う PTV 内の正常組織のダメージの度合いなど、簡易化された Fowler らのモデルの

中には不確定要素も多い。したがって、ここではそれぞれの bin 毎に PTV への MTD を探り、結果として肺平均線量の MTD を考察するにとどめることとする。

もし、この中に MTD が無い場合には $15\text{Gy} \times 4 = 60$ が費やされる。各 bin の各線量の項には所定の 5 名ないし 10 名が埋まった時点で、その線量での患者はそれ以上登録しないこととする。一般的に V が小さいほうが MTD が高いことがいえるので、たとえば group1 で MTD が決まった段階で group2-4 ではそれを越えた線量増加はやめる。最終的に症例が集まらなかったグループについては外挿可能な範囲で判断する。この中に MTD が無い場合には、さらに総線量 6Gy ごとの線量増加を行う。

現在グループ内および JCOG データセンターとプロトコル最終決定に向けて作業中であり、本年度の臨床登録開始を目標としている。

D. 考察

まず、後ろ向き研究の結果は、I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は現在までの分析結果では、手術可能症例に対する効果は手術に匹敵するものである。また手術不能症例に対しても、根治的治療として、従来型の放射線治療成績を凌ぐ治療成績が期待される。

また技術評価については、以上に列挙した項目を中心に平成 16 年 11 月に具体的な検討作業を開始している。

標的体積容積においては施設間格差の占める割合は統計上有意なものではなく、施設内変動やその他の要因も大きいことが示唆された。輪郭入力については、気管支・血管に隣接する部位で施設間の入力差が大きいことが判明した。

標的体積に対する線量分布において、施設間格差の占める割合が統計学的に有意であった。その原因の一つとして、施設によって治療計画装置および不均質補正アルゴリズムが異なることが考えられた。

最後に正常肺や脊髄などのリスク臓器に関する数値は大きな変動係数が見られたが、これは施設毎の照射方法の違いに

よると考えられた。線量制約に抵触するデータは見られず、プロトコル治療上は問題ないと考えられた。

T1NOMO を対象とした JCOG0403 「T1NOMO 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第 II 相臨床試験」については、平成 17 年 3 月現在、予定 16 参加施設中 15 施設で IRB の承認が得られ、22 例の症例登録がなされている。IRB 承認状況を考慮すると症例集積ペースは順調と思われる。

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。特に本研究では、高精度放射線治療の中核をなす定位放射線治療における我が国初の品質管理・品質保証プログラムを策定した。また本活動を米国 NCI のもとで放射線治療の品質保証活動を行っている Advanced Technology Consortium (ATC) と共同で実施することで、本試験の質を世界レベルに保つのみならず、高精度放射線治療における品質管理・品質保証のグローバルスタンダードの確立にも寄与しており、今後高精度放射線治療が標準治療として普及する上で極めて意義が深い。

T2NOMO 症例に関連するプロトコルについては、現在グループ内および JCOG データセンターとプロトコル最終決定に向けて作業中であり、本年度の臨床登録開始を目標としている。

E. 結論

T1NOMO 早期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を作成し、2004 年 7 月より症例登録を開始した。現在その各症例について精度を確認中であり、また新規の T2NOMO 早期肺癌に対するプロトコルを作成中である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takayama, K., Y. Nagata, Y. Negoro, T. Mizowaki, T. Sakamoto, M. Sakamoto, T. Aoki, S. Yano, S. Koga, and M. Hiraoka, Treatment planning of stereotactic radiotherapy for solitary lung tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(5): 1565-71.2005.
2. Nagata Y, Takayama K, Mizowaki T, et al. Case Study in Lung SRT: Long-term follow-up in a patient with a history of tuberculosis. *Stereotactic Body Radiation Therapy*. Edited by D. Kavanagh and R. Timmerman. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005.
3. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Hirokawa Y, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 101:1623-1631, 2004.
4. Ishimori T, Saga T, Nagata Y, Hiraoka M, Konishi J, et al. ¹⁸F-FDG and ¹¹C-Methionine evaluation of the treatment response of lung cancer after stereotactic radiotherapy. *Annals of Nuclear Medicine*. 18:669-674,2004
5. Hiraoka M, Nagata Y. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 9:352-355,2004
6. Shirato, H., H. Aoyama, J. Ikeda, K. Fujieda, N. Kato, N. Ishi, K. Miyasaka, Y. Iwasaki, and Y. Sawamura, Impact of margin for target volume in low-dose involved field radiotherapy after induction chemotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(1): 214-7.2004.
7. Shirato, H., M. Oita, K. Fujita, S. Shimizu, R. Onimaru, S. Uegaki, Y. Watanabe, N. Kato, and K. Miyasaka, Three-dimensional conformal setup (3D-CSU) of patients using the coordinate system provided by three internal fiducial markers and two orthogonal diagnostic X-ray systems in the treatment room. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(2): 607-12.2004.
8. Shirato, H., M. Oita, K. Fujita, Y. Watanabe, and K. Miyasaka, Feasibility of synchronization of real-time tumor-tracking radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy from viewpoint of excessive dose from fluoroscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(1): 335-41.2004.
9. Onishi, H., K. Kuriyama, T. Komiyama, S. Tanaka, N. Sano, K. Marino, S. Ikenaga, T. Araki, and M. Uematsu, Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer*, 45(1): 45-55.2004.
10. Takeda, T., A. Takeda, E. Kunieda, A. Ishizaka, K. Takemasa, K. Shimada, S. Yamamoto, N. Shigematsu, O. Kawaguchi, J. Fukada, T. Ohashi, S. Kuribayashi, and A. Kubo, Radiation injury after hypofractionated stereotactic radiotherapy for peripheral small lung tumors: serial changes on CT. *AJR Am J Roentgenol*, 182(5): 1123-8.2004.
11. Kunieda, E., O. Kawaguchi, H. Saitoh, T. Fujisaki, A. Takeda, T. Kawase, H.M. DeLoar, N. Shigematsu, and A. Kubo, Measurement of beam-axis displacement from the isocenter during three-dimensional conformal radiosurgery with a micro-multileaf collimator. *Radiother Oncol*, 70(1): 45-8.2004.
12. Ishikura S, et al. :A phase II study of hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) following induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III

non-small cell lung cancer (NSCLC).
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61:
1117-1122, 2005

2. 学会発表

1. Onishi H, Nagata Y, Shirato H, Gomi K, Karasawa K, Arimoto T, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Takeda A: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 273 cases of a Japanese multiinstitutional study. Presented at the 2004 ASCO annual meeting 2004.6.5-8, New Orleans, USA
2. Y Nagata, M Hiraoka et al.: Evaluation of lung injury after stereotactic radiotherapy. 3rd annual conference on stereotactic body radiotherapy. 2004.5.21-23, Indianapolis, USA.
3. Y Nagata, M Hiraoka et al: Clinical outcomes of Phase I/II study of stereotactic radiotherapy of 48Gy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. ASTRO. 2004.10.4-7, Atlanta, USA.
4. Y Nagata, M Hiraoka et al: Stereotactic body radiotherapy for lung cancer. 3rd International Chicago Symposium for lung, head & neck cancer. 2004.10.7-9, Chicago, USA.
5. 永田 靖、他 :末梢小型腺癌—生物学から治療まで—, I期肺癌に対する定位放射線治療. 第45回日本肺癌学会 2004.10.25-26 横浜 (シンポ)
6. Karasawa K, Umezawa T, Hanyu N, et al: Hyperfractionated radiation therapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Presented at the 2004 ASCO annual meeting 2004.6.5-8, New Orleans, USA
7. Niibe Y, Karasawa K, Ieki R, et al: Phase II trial of three-dimensional conformal radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) in elderly patients. Presented at the 2004 ASCO annual meeting 2004.6.5-8, New Orleans, USA

H. 知的所有権の取得状況

①低酸素性細胞イメージング剤 (特許番号: US 6, 743, 925 B1, 2004年6月1日米国特許): 高井良尋 (東北大学医学部)

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

分担研究者 白土博樹 北海道大学病院放射線科助教授

研究要旨： 先進的高精度三次元放射線治療に関しては、その至適線量の決定に必要な線量増加試験が必要であるが、有害事象は照射範囲の体積や腫瘍の位置により関連する重要臓器が異なるために、系統的な線量増加試験の実行が困難であった。また、治療方法の施設間の違いがある場合には、単一施設での線量増加試験が他施設でも成り立つとは言えないという問題もあった。しかし、体幹部定位放射線治療に関しては、当研究班で前年度までの研究で確立した多施設共同試験のための放射線治療品質管理体制を利用することで、これが可能となった。今回は、非小細胞肺癌 cT2N0M0 に対する体幹部定位照射における最大耐容線量および推奨線量を決定するための第 I 相試験のプロトコールコンセプトを作り、評価した結果、十分予後改善に向けた臨床研究が可能であることが示された。

A. 研究目的

先進的高精度三次元放射線治療に関しては、その至適線量の決定に必要な線量増加試験が必要であるが、有害事象は照射範囲の体積や腫瘍の位置により関連する重要臓器が異なるために、系統的な線量増加試験の実行が困難であった。また、治療方法の施設間の違いがある場合には、単一施設での線量増加試験が他施設でも成り立つとは言えないという問題もあった。しかし、体幹部定位放射線治療に関しては、当研究班で前年度までの研究で確立した多施設共同試験のための放射線治療品質管理体制を利用することで、これが可能となった。今回は、非小細胞肺癌 cT2N0M0 に対する体幹部定位照射における最大耐容線量および推奨線量を決定するための第 I 相試験のプロトコールコンセプトを作る。

B. 研究方法

T2N0M0 肺非小細胞癌の体幹部定位放射線治療の線量増加試験に関する研究を行うために、以下のプロトコールコンセプトを作成することとした。

- 1) 肺臓炎の発生をエンドポイントにした線量増加試験
- 2) 肺体積と肺平均線量の関係を指標にした線量増加試験
- 3) 必要な症例数を最小限にするための工夫をした線量増加試験
- 4) T1N0M0 肺非小細胞癌の体幹部定位放射線治療の phase II 臨床試験
- 5) (JCOG0403)で決めた線量制限を利用できる試験

6) JCOG0403 で決めた放射線治療品
質管理体制を利用できる試験

(倫理面への配慮)

プロトコルコンセプトの段階である
ので、実際には倫理面への配慮が必要な場
面はないが、プロトコル作成の段階では
各施設の倫理委員会での承認が得られた施
設のみでの研究となることを明示する予定
である。

C. 研究結果

以下のプロトコルコンセプトが提案さ
れ、JCOG 委員会にて承認され、現在本プ
ロトコル作成にむけて準備中である。

T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位 放射線照射第 I 相試験コンセプト

1. 目的

非小細胞肺癌 cT2N0M0 に対する体幹部定
位照射における最大耐容線量および推奨線
量を決定する (第 I 相試験)。

Primary endpoint : 治療開始後 1 2 ヶ月以
内に発症した Grade 3 以上の放射線肺臓炎
の発生割合。

Secondary endpoints : 全生存期間、無増悪
生存期間、局所無増悪生存期間、増悪形式、
有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割
合

2. 背景

2.1.1. 対象疾患

わが国における肺がん罹患率は男女とも増
えつづけており 1)、死亡率も 1950 年以降
増加の一途にある。1998 年には肺がん死亡
数が 50,871 人と全悪性腫瘍死の約 18%を

占め、1993 年以降は男性では胃がんを抜い
て死亡数が悪性腫瘍中の第 1 位であり 2)、
2010 年には死亡数は 10 万人を超えると
予想されている 3)。北米、ヨーロッパなど
においてもがん死亡の第 1 位である。肺が
んの組織型には、頻度の高い順に、腺癌、
扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌、腺扁平
上皮癌がある。そのうち小細胞癌は、遠隔
転移の頻度が高く、腫瘍の増殖速度が速い
一方で、抗腫瘍薬への感受性が高いなど、
臨床的特徴が他の組織型と異なる。小細胞
癌以外は非小細胞癌と総称され、全肺癌の
80~85%を占める。非小細胞癌は、組織型
により疾患の進行速度や抗腫瘍薬の反応に
大きな違いはなく、一括して治療開発が行
われてきたが、TNM 分類に基づく臨床病期
(c-stage) では予後も治療も異なる。非小
細胞肺癌の 5 年生存割合は、c-stage I で約
60~70%、c-stage II で 35~40%、c-stage III
で 10~20%、c-stage IV では 10%以下であ
る。限局期である c-stage I、II では外科的
切除が第一選択であり、局所進行期である
c-stage III では化学放射線療法が行われる。
悪性胸水を伴う c-stage III や転移性病変を
伴う c-stage IV では化学療法が標準的であ
る。

2.1.2. c-stage I の非小細胞肺癌

c-stage I、II の限局期非小細胞肺癌は、検
診の普及により発見されることが多くなり、
非小細胞肺癌に占める割合は増加傾向にあ
る。特に c-stage I は全非小細胞肺癌患者の
約 20% (全肺癌患者の 15%程度) を占める
に至っており 4)、c-stage I の非小細胞肺癌
の治療開発の必要性は以前に増して高まっ
ている。c-stage I は隣接臓器への浸潤もな

く、所属リンパ節転移もない、外科的に摘出可能な限局した病変をもつ病期であるが、1997年からは c-stageIA と c-stageIB に細分類されている。分類は c-stageIA (T1N0M0) が末梢発生的小型肺癌(腫瘍の最大径 3cm 以下で葉気管支より中枢側に浸潤がない)であり、c-stageIB (T2N0M0) は、最大径が 3cm を超えるもしくは中枢性もしくは腫瘍進展範囲が大きいものと定義されており(「3. 本試験で用いる規準・定義」、発生頻度は c-stageIA、c-stageIB 同程度である 5)。

c-stageIB では、郭清範囲外の術後リンパ節再発や遠隔転移の出現頻度が c-stageIA に比して高い。手術施行後の 5 年生存割合は c-stage IA が 61~72%、c-stage IB が 38~50%である。c-stageIB では c-stageIA と比較して治療成績が不良なため、原発巣の切除のみでは十分ではないと考えられている。そのため、c-stageIA と c-stageIB の治療開発戦略は異なっており、c-stageIA では低侵襲治療の開発の傾向にあるのに対して、c-stageIB では、リンパ節転移や遠隔転移の制御を狙って、より進行した病期(c-stageII) と併せて、術前化学療法や術後化学療法といった集学的治療の開発が優先されている。

本試験では、c-stageIB に対する治療開発の一環として、新しい局所療法である体幹部定位放射線照射の推奨線量の決定を行う。

2.2. 対象に対する標準治療

c-stageIB に対する標準治療は通常 of 肺葉切除が可能な場合は手術であり、1994 年の切除例の全国集計では 2 年、3 年、5 年生存率はそれぞれ 74%、63%、50%と報告

されている(肺癌登録合同委員会. 肺癌外科切除例の全国集計に関する報告. 肺癌. 2002;42:555-566)。一方、c-stageIB であっても、術後の肺機能が充分でないと予測される患者や、肺線維症や肺気腫等の肺合併症、心血管系合併症等の合併基礎疾患のために手術が不能な症例に対しては、従来から放射線治療が標準治療として行われてきた。

c-Stage IB の手術不能例に限った放射線治療後の予後の報告はなく、手術可能例や c-stageIA も含んだ c-stageI の放射線治療後の予後についての報告だが、5 年生存割合は 6-27%と手術例に比して不良であり、一般的に転帰は 15%が長期生存、25%が他病死、60%が原病死と言われている。原病死のうち約半数が局所増悪/再発のみ、約半数が遠隔転移によるとされているが、遠隔転移の有無を加味しない局所再発の頻度は 36-70%と報告されており、局所再発のみが 30%程度である手術と比較して明らかに多い(14-18)。

照射の方法に標準的なものはなく、総照射線量は 50-70Gy と報告により大きく異なっているが、65Gy 以上の総線量では、それ未満の総線量に比して局所増悪/再発の頻度が少ないという報告(19)もあり、多くの場合、1 回 2Gy、週 5 回、総線量 60-70Gy で、前後対向二門照射と斜入対向二門照射を組み合わせた二次元的な放射線治療が行われてきた。照射野に関しては、原発巣のみに照射する場合や、予防的に縦隔、鎖骨上窩リンパ節へも照射を行う場合等さまざまであり、一定のコンセンサスはなかった。しかし、Chung らの報告で、c-stage I を対象として原発腫瘍に照射を

限局した症例においても縦隔単独の再発は4～6.6%しかなかったこと(20)や、Shibleyらの同様の報告もあったこと(19),(21)、対象が肺合併症を有する場合も多いことなどから、現在は縦隔や鎖骨上窩リンパ節への予防的照射の意義は否定的であり、原発巣のみの照射が標準とされてきた。

しかしながらT1よりT2の方が局所制御率が不良な傾向にあること、腫瘍サイズが大きくなるほど局所制御率が低下する傾向があることも報告されており(Qiaoら:Lung Cancer 2003(41)p.1-11)、通常の放射線治療によるc-stageIBの治療成績はc-stageIAよりも不良である。

局所制御の失敗は、そのあとの遠隔転移に結びつくことが報告されている。Chungら(1)は、手術的にN0が確認された症例において、局所再発した症例ではその後の遠隔転移率が有位に高いことを示した(24%から90%, $p = 0.001$)。Perezら(2)やSaundersら(3)や他の研究者も、同じ結論に達しており(4-6)、局所制御率の向上およびそれに伴う遠隔転移の低減により生存率の向上が得られる可能性が強く示唆されている。従来 of 二次元的照射法での単純な照射線量の増加は、正常肺の耐容線量を超えることから不可能とされているが、体幹部定位照射では従来以上の高線量の照射が可能であり、治療成績の向上が期待されている。

2.3. 定位放射線治療

手術不能例に対する標準治療である放射線治療において、局所制御効果の向上を意図した新しい照射方法の工夫として現在最も期待されているのは、コンピューターの

性能向上と情報工学(IT)の進歩により可能となった、病巣への放射線の集中を極端に高める三次元照射計画を用いた照射方法である。具体的には、腫瘍の形状に一致した形で照射する原体照射、それを進めて線量も変化させ線量分布をも腫瘍形状に合わせた照射を行う強度変調放射線治療、本試験で用いる定位放射線照射等がある。

2.3.1. 定位放射線照射

「定位放射線照射 (stereotactic irradiation; STI)」とは、高い位置精度で高線量の放射線を局所に集中させることによって、腫瘍の局所制御率の向上を図るとともに、合併症の軽減を図る治療法である。放射線治療は、腫瘍細胞と正常細胞の放射線に対する感受性の違いを利用した治療であり、正常組織の耐容線量(重篤な障害を合併しないで済む線量)を超えないように、病巣の治療が得られる線量や照射法が工夫されてきた。病巣のみに放射線が照射され、正常組織は照射を受けないことが理想であるが、現実には正常組織に放射線が照射されることは避けられない。定位放射線照射は、三次元照射計画を用いて多方向から少量の放射線を照射することで、腫瘍周囲の正常組織への照射線量を少ないまま、腫瘍に対して選択的に十分な線量を集中させる方法である。最初に臨床応用されたのは1960年代であり、脳腫瘍が対象であった。

脳腫瘍は体動等による頭蓋内での移動がなく、頭部は金属ピンやプラスチック固定具によって容易に固定が可能であり、また、頭部の形状が球体に近いことから多くの線源を埋め込んだ球状の装置を使用しやすいことが理由であった。最初に、ガンマ

線を放出するコバルト線源をヘルメット用の照射装置に埋め込んで行う照射法（ガンマナイフ）が実用化し、1980年代には直線加速器による X 線照射を利用した照射装置も出現した。前者は γ 線、後者は X 線を利用したものであるが効果に大きな違いはない。

定位放射線照射には照射を 1 回のみで行う「定位手術的照射（stereotactic radiosurgery; SRS）」と、数回の分割照射で行う「定位放射線治療（stereotactic radiotherapy; SRT）」がある。いずれも 1997 年より保険収載され、国内でも広く臨床応用されるようになってきている。

2.3.2. 体幹部定位放射線治療

患者固定法の改良等により、定位放射線治療は 1990 年代後半から、体幹部腫瘍に対しても精力的に応用されるようになってきた。対象となった疾患は、部分的にでも大線量が照射されると危険である正常組織（リスク臓器）とは近接しない部位にある腫瘍であり、早期の非小細胞肺癌や肝臓癌であった。国内での体幹部定位放射線治療の普及状況に関しては、2001 年には 47 施設が脳以外の定位放射線照射を行っているという日本放射線腫瘍学会構造調査があり、2004 年の現在、さらに増加しているものと思われる。

2.3.3. 肺癌に対する体幹部定位放射線治療

体幹部定位放射線治療とは、体幹部病変に多方向から照射する技術と照射する放射線を病変に正確に照準する技術の両者を満たすものであり、数回に分けて照射を行う治療である。具体的に以下の①②を満たす

ものと定義される。

① 5~10 門の固定多門照射や多軌道回転運動照射などにより、直線加速器（リニアック）を用いて多方向から 3 次的に、小さな照射領域に対して X 線照射をする。

② 固定フレームを用いて患者の動きを固定する、または生理的呼吸運動や臓器の体内移動に同期または追尾して照射を行い、照射回毎の照射中心位置のずれ（固定精度）を 5mm 以内に収める。

定位放射線治療は、照射対象が一定の大きさを超えると照射線量の均一性が保てなくなる特性があり、技術上、腫瘍径が 5cm までのものが適応とされる。また、高線量が投与される領域が心臓・大血管、気管・気管支、食道、胃、脊髄などの重要な臓器に近接する場合には耐容線量を超えてしまうため、照射は不可能となる。以上より、非小細胞肺癌では c-stageIA と c-stageIB の一部が対象となり得る。

2.3.4. 肺癌に対する定位放射線治療の有効性

肺癌に対する体幹部定位放射線治療の前向き研究として c-stageIA に対する JCOG0403 が開始されたが、その他の前向き研究や調査研究は少ない。国内の症例を対象とした報告には、13 の拠点施設において定位放射線治療を施行した c-stageIA~IB245 例を対象とした調査研究がある 25)。治療は総線量 20~69Gy、1~25 分割の照射が行われており、3 年生存割合 63%（手術不能例：50%、手術可能例：88%）、全治療例中局所増悪/再発が認められなかった割合である局所有効率は 85%であった。国

外では、60Gy/3回で照射を行った Timmerman らの報告があり 26)、15.2ヶ月(観察期間中央値)の時点生存割合 64%、局所有効率 87%である。いずれの報告も治療後の観察期間が短く、生存に関する評価は充分ではない。

2.3.5. 肺癌に対する定位放射線治療の安全性

Ohnishi らの調査では Grade 3 以上の合併症は 2.6%、Timmerman らの報告でも Grade 3 以上の合併症は 37 例中放射線性皮膚炎 1 例にとどまっており、安全性の点でも、重篤な有害事象を伴うことなく施行可能な治療として期待されている。

現在までに報告された重篤な有害事象は、耐容線量を大幅に超える高線量が食道に照射された症例での致死的な放射線食道炎 1 例 27)、通常の 2 次元的な照射 66Gy 照射後に定位放射線照射を施行した症例での肺動脈出血 1 例 28)のみである。

また、Ohnishi らの報告では放射線肺臓炎の発生割合は Grade1:60%、Grade2:4%、Grade3:1%、Grade4:1%とされている。また、頻度は低かった (1.6%) が放射線皮膚炎は、腫瘍占拠部位が胸壁近傍の場合に注意を要する有害事象である。

2.3.6. 肺癌に対する定位放射線治療の国内実施状況

2003 年現在、体幹部定位放射線治療を施行された肺癌患者は国内でも 300 例を超え、増加傾向にある。体幹部定位放射線治療は開発されて 10 年程度であるが、既に 1999 年には厚生省により高度先進医療として承認され、本試験参加施設の一部(北

海道大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、癌研究会附属病院の 5 施設)は特定承認保険医療機関として治療を行っていた。急速な普及に伴い、2004 年 4 月からは保険収載されており、厚生労働大臣の定める施設基準(専門の治療担当者と必要な機器、設備を備えている)に適合し、地方社会保険事務局長に届け出た施設には限られるものの、より多くの施設で保険診療としての治療が可能となっている。本試験参加施設では全施設で保険診療可能である

2.4. 試験デザインとエンドポイント

本試験は、体幹部定位放射線照射の最大耐容線量および推奨線量を決定するための第 I 相試験である。

プライマリーエンドポイントには、臨床的に最も問題となる治療開始後 12 ヶ月以内に発症した grade3 以上の放射線肺臓炎の発生割合とし、セカンダリーエンドポイントとして有効性の評価である生存割合、無増悪生存割合、局所無増悪生存割合、再発形式と安全性の評価である有害事象の発生割合、重篤な有害事象の発生割合を採用した。

通常分割の放射線治療では、各臓器に耐容線量が存在し、それ以上の線量では非可逆的晩期反応が出現する可能性が高まるとされている。

各臓器は放射線による晩期反応の出現のタイプにより、臓器の一部分でも放射線による非可逆的反応が出現した場合に臓器機能を失う serial organ (脊髄、食道、気管な

ど)と、臓器全体の中である一定の割合で非可逆的反応が起きた場合に臓器機能が不十分となる parallel organ (肺、肝臓、腎臓など)に分けられている(参考文献)。

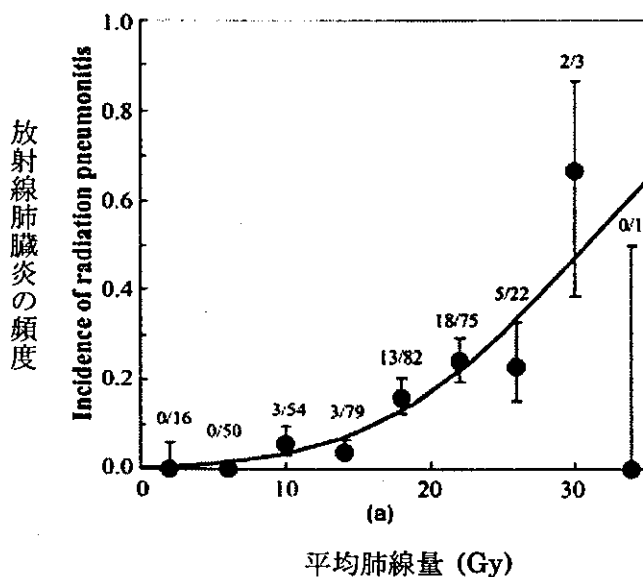
parallel organ である肺については、以下(1)から(6)を考慮し指示線量体積と両肺体積の比によるグループ(bin)を設定することにより、安全性を確保した線量増加試験が可能と考えられる。

- (1) parallel organ では肺を単位体積ではなく単位構造の集合と捉え、

単位構造あたりの線量が一定以上になると、その単位構造には肺臓炎が発生するとされている。

- (2) 過去の通常の放射線治療では、肺平均線量(単位構造あたりの線量の全肺加重平均)と、症状を伴う SWOG grade 2以上の放射線肺臓炎との相関関係が示され、肺平均線量 19Gyで20%の患者に Grade 2の放射線肺臓炎が起きると報告されている(Seppenwoolde)。Grade 3については、発生症例数が少ないが、さらに高い線量で同様な関係があると考えられる。

図1 平均肺線量と放射線肺臓炎の頻度の関係



- (3) 体幹部定位放射線治療では多方向から腫瘍のある標的体積に向かってX線を集中させるため、計画標的体積 (PTV) の線量増加

を行うと PTV 外の各単位構造の線量が増加する。結果として肺平均線量の線量が増加する(図2)。

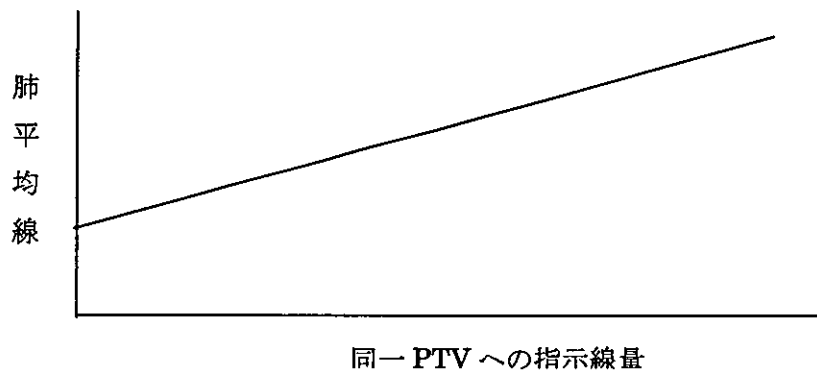
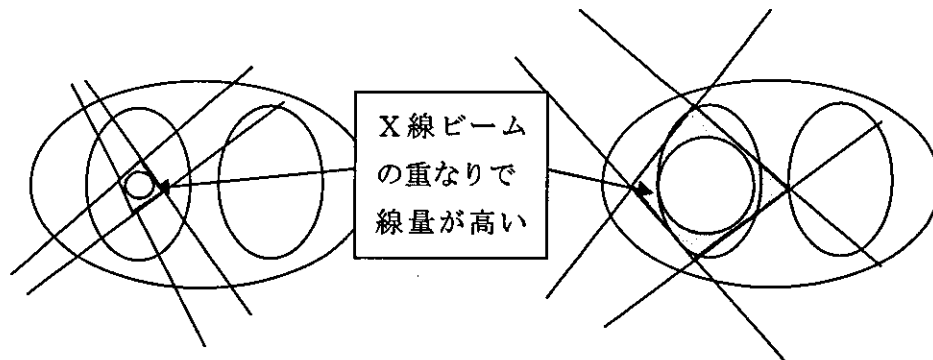


図2. 体幹部定位照射における同一 PTV への指示線量と肺平均線量の関係

(4) 次に異なった体積どうしの PTV に同一の指示線量を照射する場合と比較すると、大きな PTV では PTV 外の X 線ビームが重なり合う部分 (全肺の単位数に対する重なり合う部分の比率) が大きくなり、その部分の線量が影響して PTV 外の肺の平均線量が高くなり肺平均線量が高まる (図3)。

図3. PTV の大きさと X 線ビームの重なり関係



(5) PTV への指示線量が照射された体積と両肺体積の比率 (指示線量体積/両肺体積比) と、両肺の平均線量 (肺平均線量) の関係で表すと、概ね図4のようになる。
すなわち、

① 指示線量体積/両肺体積比が同一であれば、指示線量大きいほうが肺平均線量は大きい。

② 同一指示線量を PTV に投与する場合、指示線量体積/両肺体積比が大きいと、肺平均線量も大きい。

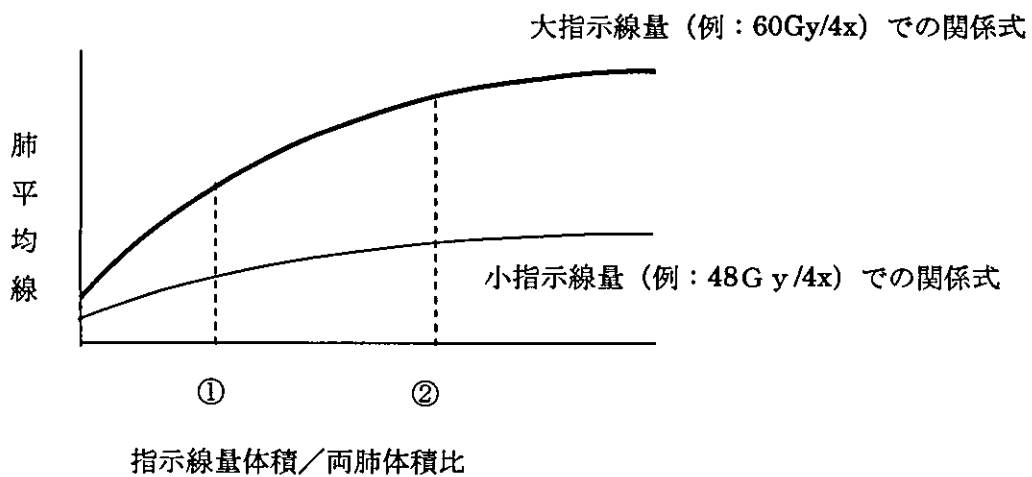
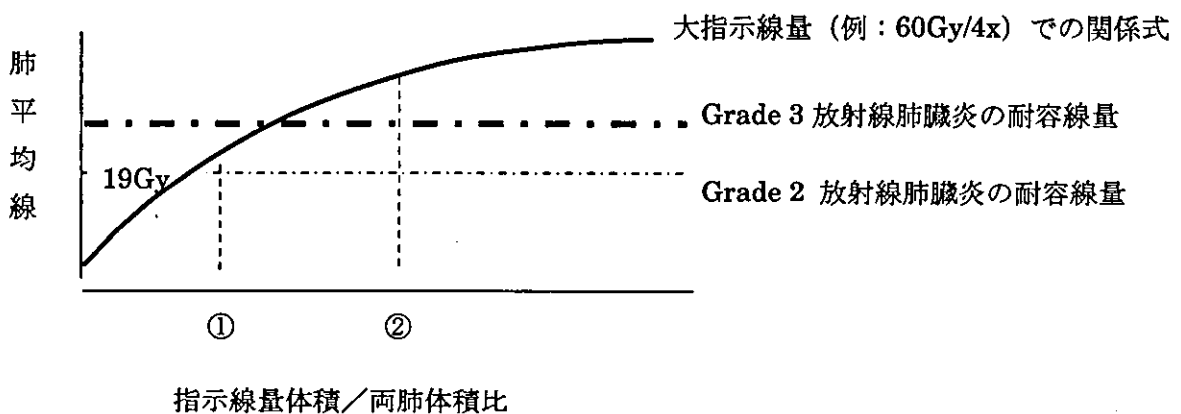


図4. 指示線量体積/両肺体積比と肺平均線量の関係式

(6) (2) の事実から、放射線肺臓炎が発生する肺平均線量を図4上にプロットすると、図5のような関係になる可能性が高い。PTV への指示線量 (例: 60Gy/4x) が、①では至適であるが、②では grade 3 放射線肺臓炎の耐容線量を超えていることを示す。

図5. 指示線量体積/両肺体積比と肺平均線量の耐容線量の関係



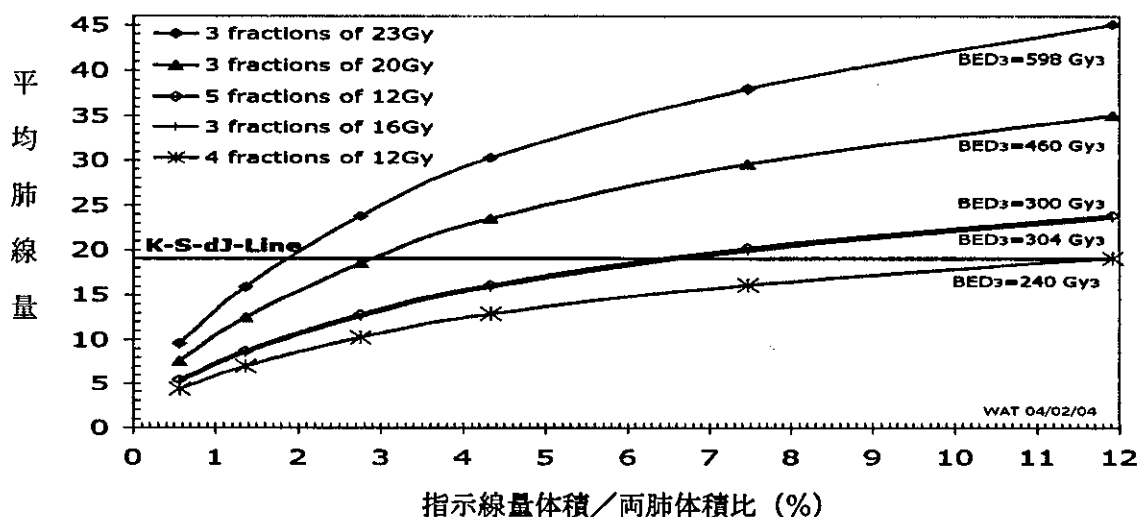
(7) よって、指示線量体積/両肺体積比毎にPTVに与えら得る指示線量は異な

り、基本的には指示線量体積／両肺体積比毎に、線量増加試験を行う必要があることがわかる。

(8) いままでの肺癌に対する従来の放射線治療や体幹部定位放射線治療のデータを元に、肺の体幹部定位放射線治療領域の線量と体積における、指示線量体積／両肺体積比と肺平均線量との関係式が最近ウイ

スコンシン大学の Fowler J さんから発表された(図6)。図6には、平均肺線量として19Gyを与えた場合に、20%の患者にGrade 2の放射線肺臓炎が起きるはずであるK-S-Dj-Lineが示してある(文献)。これらは、一般放射線治療と大線量少分割照射の体幹部定位放射線治療にも適応可能であることを、Fowlerらは示している。

図6. Grade 2 放射線肺臓炎の指示線量体積—線量関係(Fowler J. et al.)

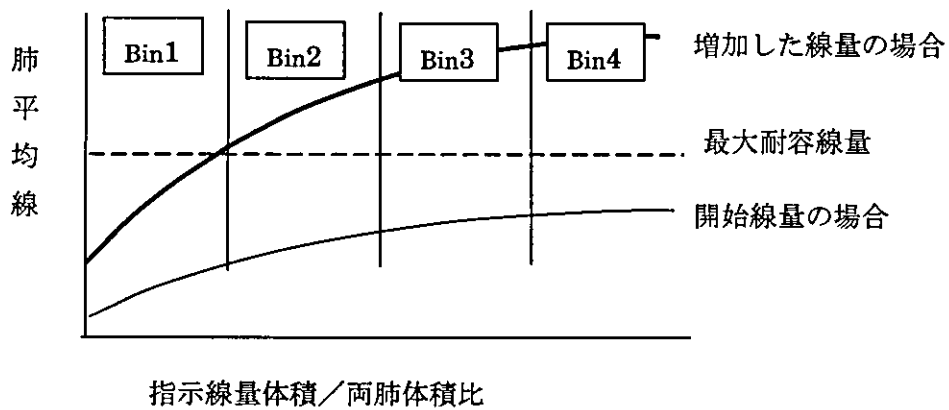


(9) 図6から類推するに、指示線量体積／両肺体積比が数%変わるだけで、肺平均線量が大きく変化するので、指示線量体積／両肺体積比を無視して線量増加試験を行うと、より大きな腫瘍で重篤な放射線肺臓炎がより高頻度で起きる危険性がある。したがって、指示線量体積／両肺体積比によりいくつかの bin に分け、それぞれの bin 毎に線量増加試験を行うことが安全であると考えられる。

(10) 概算すると $V = (\text{指示線量体積} / \text{両肺体積比}) \times 100\%$ として、両肺の体積が3Lの患者に直径約4cmの腫瘍があった

場合に $V = 4\%$ 、5cmの腫瘍で $V = 6\%$ 、6cmの腫瘍で9%程度と予想される。しかし、V値は腫瘍の呼吸性移動による標的体積の変化や患者の肺の体積で変わるので、腫瘍サイズだけでは bin を決められない。線量増加試験は、腫瘍サイズではなく、腫瘍の動きや肺体積を勘案して PTV を決定し、そのあとでV値により bin を決定し、それぞれの bin で線量増加を行くことで、致死的非可逆的な反応である重篤な放射線性肺臓炎のリスクを最小化した線量増加試験が可能となると考えられる。

図6. 線量増加試験における安全対策としてのBinの設定



2. 5. 開始レベルの線量選択および線量増加幅決定

開始レベルの線量は、上記図6にて指示線量体積/両肺体積比が0から12%までに渡り K-S-Dj-Line よりも下方（すなわち Grade 2 放射線肺臓炎の発生リスクが20%以下）に位置する線量で、かつ Stage IA の phase II 試験での治療線量として適当であるとされた 48Gy/4x とする。この線量は、上記の c-stageIA~IB245 例を対象とした調査研究においても複数の施設でc-IBに使われ、安全性が示唆されている。

線量増加幅は、放射線肺臓炎の α/β 値を 3.0 として、肺に対する生物学的等価線量(BED₂) が 240 Gy(48Gy/4x)から、ほぼ 50Gy ずつ増加するように設定した。これにより、肺平均線量は概ね5Gy程度毎の線量増加幅となり、図1の線量効果関係より grade 2-3 放射線肺臓炎の閾値付近では増加率が10-20%程度と予想され、安全性を確保した線量増加試験

が可能と考えられる。

3. 患者選択規準

1) 以下のいずれかにより診断された非小細胞肺癌

- ① 組織学的診断
- ② 組織学的診断が未施行の時、気管支鏡下擦過細胞診で ClassIV または ClassV
- ③ 組織学的診断が未施行の時、針生検にて ClassIV または ClassV

2) 28 日以内の画像検査（胸部 X-P、胸部 CT*、腹部 CT(または腹部 US)、骨シンチ、脳 MRI) で診断された臨床病期 IB (TNM 分類：2002,UICC 第6版)

3) 原発巣以外に、画像診断上、がんの可能性が高いと判断される胸郭内病変を認めない

4) 28 日以内の画像検査（胸部 CT*）で近接臓器の線量制限を超えないと判断される

5) 年齢 20 歳以上（上限なし）

6) 胸部への放射線治療の既往がない

7) 抗がん剤による化学療法の既往がない