

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 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成 18(2006)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.	T2N0M0非小細胞肺癌体幹部定位照射の品質管理に 関する研究	11
	白土 博樹	
2.	高精度放射線治療の臨床評価に関する研究	16
	大西 洋	
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	18
	石倉 聡	
4.	高精度放射線治療の技術評価に関する研究	20
	一定位照射における精度保証技術を中心に— 佐々木 潤一、矢野 慎輔、藤田 勝久、舘岡 邦彦、 山下 幹子、後藤 紳一	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	100
IV.	研究成果の刊行物・別刷	107

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 放射線腫瘍学・画像応用治療学）

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), 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T1N0M0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. 本研究の主目的である T1N0M0 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)における症例登録を継続した。
2. 次に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を行うための種々の問題点について検討した。具体的には模擬症例を用いて、施設間の標的体積輪郭入力の違い、線量

分布の差異について検討した。

3. 上記臨床試験を行うためには、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。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。
4. 一方で体幹部定位照射を広く国内で安全に普及させる目的で、「体幹部定位照射のガイドライン」を作成し出版した。
5. さらに新たに実地臨床への導入が可能と思われる T2N0M0 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継続した。

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. T1N0M0 を対象とした JCOG0403「T1N0M0 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」の症例登録を継続した。また、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18年3月現在、予定16参加施設中全施設でIRBの承認が得られ、70例の症例登録がなされている。
2. JCOG 0403 臨床試験の開始に先立ち、治療計画の施設間差を評価する試験を以下のように行った。具体的には、参加予定施設に模擬症例4例のCTデータを配布し、各施設において標的体積の入力から線量分布の計算に至る治療計画を実施した。線量計算アルゴリズムやX線エネルギー、照射方法などは各施設の実地臨床と同じ条件になるよう依頼した。標的体積入力の指標としてITV体積を評価し、線量分布の指標としてPTVの最大線量 (Max)、最低線量 (Min)、95%体積線量 (D95)、Homogeneity index (HI)および Conformity index(CI)を評価した。その結果ITV体積のばらつきは変動係数で16.6%となり、従来の報告と概ね一致するものであった。ITV体積の施設間格差は有意とは言えなかった。線量分布

に関しては、Max, Min, D95, HI において施設間差が有意であった。

3. JCOG0403「T1N0M0非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療 第II相試験」に対して、米国NCI傘下の5カ所のQAセンターを統括するAdvanced Technology Consortium (ATC)と連携し、共同プロジェクトとして放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを実施した。2006年1月30日までに評価が終了した登録58例中、1例を除きいずれもプロトコル遵守の判定であった。
4. 本治療法を開始するにあたって、臨床的ないし技術的に求められる項目においてガイドラインを作成した。
具体的には、照射技術、固定技術、精度保証等の関連する治療体系を分類し、呼吸移動対策や照合技術、線量アルゴリズム等についての最適な方法と必要条件を検討した。また、特徴的なシステムを使用する場合の注意点、精度検証の検討について報告し、研究班としての推奨指針とした。
各項目は、1. 肺定位照射における呼吸性移動対策 2. 位置あわせの精度および臓器の動きの解析 3. 肺の体幹部定位放射線治療における肺腫瘍の動きの解析 4. 高精度放射線外部照射における機器的精度管理 5. CT-Linac システムを用いた位置照合 6. 体幹部用固定具を用いた定位照射 7. イメージガイド照射技術の特徴と注意点とし、各項目を分担記載した。
5. また T2N0M0 腫瘍に対する放射線治療の腫瘍線量増加試験では、以下の検討を行った。一般に周辺の正常組織の線量増加だけでなく、ある線量に注目するその線量が照射される体積増加が必然的に起きる。放射線肺臓炎の発生には、単に最高線量ではなく、肺全体で平均した線量がどのように増加するかを調べる必要があり、これは薬剤の投与量増加試験と大いに異なる点である。今回われわれは、Fowler J, et al.らの導いた体幹部定位放射線治療における腫瘍線量の増

加に伴う肺平均線量の増加についての関係式をもとにした線量増加試験用のロジスティックを導いた。

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、平成18年度の臨床登録開始を目標としている。

D. 考察

JCOG0403「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線照射を用いた多施設共同臨床試験」は、本邦で最初の高精度放射線治療に関連する多施設共同試験であり、またその内容はわが国より生まれた体幹部定位照射の有用性を実証しようとするものであり、その臨床試験実現の意義は高い。

T1N0M0 を対象とした JCOG0403「T1N0M0 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18年3月現在、予定16参加施設すべてでIRBの承認が得られ、70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。

JCOG 0403 臨床試験参加施設に対して、治療計画の施設間差を評価する試験を行った。その結果 ITV 体積のばらつきは変動係数で 16.6%となり、従来の報告と概ね一致するものであった。ITV 体積の施設間格差は有意とは言えなかった。線量分布に関しては、Max, Min, D95, HI において施設間差が有意であった。その原因としては線量計算アルゴリズムの影響が最も大きいと考えられた。以上の点より、施設間差は、標的体積入力では許容範囲内であったが、線量分布においては許容できないと考えられた。このため本試験では使用できる線量計算アルゴリズムの種類を制限することとした。

現在までに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実績はなく、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。

T2N0M0 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、平成18年度の臨床登録開始を目標としている。

c-stageIB に対する照射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。

また 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いる。従来の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。

E. 結論

T1N0M0 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。現在その症例を集積しながらその精度を確認中である。本年度は臨床、技術、精度管理面におよぶ体幹部定位照射ガイドラインを作成し出版した。また新規の T2N0M0 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. Ogura M, Shibata T, Yi J, Liu J, Qu R, Harada H and Hiraoka M: A tumor-specific gene therapy strategy targeting dysregulation of the VHL/HIF pathway in renal cell carcinomas. *Cancer Sci.* 96:288-294, 2005.
2. Nakayama, T Tsuboyama T, Toguchida J, Tanaka C, Oya N, Hiraoka M and Nakamura T: Recurrence of osteosarcoma after intraoperative radiation therapy *Orthopedics.* 28:1195-1197, 2005.
3. Mitsumori M, Hiraoka M, Negoro Y, Yamauchi C, Shikama N, Sasaki S, Yamamoto T, Teshima T and Inoue T: The patterns of care study for breast-conserving therapy in Japan: analysis of process survey from 1995 to 1997 *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 62:1048-1054, 2005.
4. A Lyshchik, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, J J Mai, C Pellot-Barakat, M F Insana, A B Brill, Saga T, Hiraoka M and Togashi K: Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography *Radiology.* 237:202-211, 2005.
5. A Lyshchik, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Hiraoka M, A B Brill, Saga T and Togashi K: Elastic moduli of thyroid tissues under compression *Ultrason Imaging.* 27:101-1, 2005.
6. Shibata T, Shibata T, Maetani Y, Isoda H and Hiraoka M: Radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: prospective comparison of internally cooled electrode and expandable electrode *Radiology.* 238:346-353, 2006.
7. Okada T, Miki Y, Fushimi Y, Hanakawa T, Kanagaki M, Yamamoto A, Urayama S, Fukuyama H, Hiraoka M and Togashi K: Diffusion-tensor fiber tractography: intraindividual comparison of 3.0-T and 1.5-T MR imaging *Radiology.* 238:668-678, 2006.
8. Harada H, Kizaka-Kondoh S and Hiraoka M: Antitumor protein therapy; application of the protein transduction domain to the development of a protein drug for cancer treatment *Breast Cancer.* 13:16-26, 2006.
9. H Onishi, H Kawakami, K Marino, T Komiyama, S Kashiyama, N Sano, T Araki, K Ashizawa, S Matsuda :A newly developed simple and accurate respiratory indicator relative to measurement of 2-point levels of abdominal and chest walls: for assurance of patient self-judged breath holding techniques for irradiation of lung cancer with small internal margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 63;number2(Suppl 1):S534. 2005
10. Onishi H :Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation (STI) for stage I non-small cell lung cancer: clinical outcomes in 298 cases of a Japanese multi-institutional study. *Lung Cancer.* 49 Suppl 3:S79. 2005.
11. 大西洋, 荒木力, 中川恵一 :放射線治療現場の人材不足の現状と対策. 映像情報. 37::1231-1235.
12. 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: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *J Clin Oncol.* 23, Proceedings of ASCO annual meeting:S517.
13. 大西洋 :がんの集学的治療における放射線腫瘍学—医療実態調査研究に基づく放射線治療の品質管理に必要とされる基準構造—. 日本 PCS 作業部会
14. 大西洋, 平岡真寛 :詳細・体幹部定位放射線治療—ガイドラインの詳細と照射マニュアル—. 中外医学社: 佐野尚樹, 佐々木潤一, 西尾禎治, 白土博樹, 永田靖, 小久保雅樹, 高山賢二, 館岡邦彦, 矢野慎輔. 2006.
15. Hiromichi Ishiyama, Masashi Kitano, Yuzuru Niibe, Mineko Uemae , Kazushige Hayakawa :Simple technique to visualize random set-up displacements using a commercially available radiotherapy planning system. *Radiat Med.* 23(3):216- 219. 2005.
16. Saori Kawamura, Daisaku Takai, Jun-ichi Hayashi, Kazushige Hayakawa, Makoto

- Akashi :Role of mitochondrial DNA in cells exposed to irradiation: generation of reactive oxygen species (ROS) is required for G2 checkpoint upon irradiation. *Journal of Health Science*. 51(3):385-393. 2005.
17. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, Hata H, Ozaki M, Iwabuchi K, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K :ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci*. 4(1):35-42. 2005.
 18. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K :Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr*. 29(5):644-649. 2005.
 19. Yuzuru Niibe, Kazushige Hayakawa, Masashi Kitano, Hiromichi Ishiyama, Meijin Nakayama, Kazuo Yao, Makito Okamoto :Successful treatment of concurrent chemoradiotherapy for stage I nasal NK/T cell lymphoma: a report of two cases. *Anticancer Res*. 25:4403-4406. 2005.
 20. Yuzuru Niibe, Hayakawa K, Kanai T, Tsunoda S, Arai M, Jobo T, Kuramoto H, Unno N :Optimal dose for stage IIIB adenocarcinoma of the uterine cervix on the basis of biological effective dose. *Eur J Gynaec Oncol*. 27(1):47-49. 2006.
 21. Takefumi Satoh, Masashi Kitano, Tetsuo Fujita, Hiromichi Ishiyama, Yuzuru Niibe, Mineko Uemae, Hiroshi Okusa, Ken-ichi Tabata, Kazumasa Matsumoto, Akira Irie, Takashi Arakawa, Shin Egawa, Kazushige Hayakawa, Shiro Baba :High-dose rate iridium-192 brachytherapy boost to external beam radiation therapy for prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Endourol ESWL*. 18(2):273-277. 2005.
 22. 三藤 久, 益田典幸, 早川和重 :化学放射線療法:肺癌. *Mebio Oncology*. 2(4):28-36. 2005.
 23. Tetsuo Akimoto, Tetsuo Nonaka, Yoshizumi Kitamoto, Hitoshi Ishikawa, Hiroshi Ninomiya, Kazuaki Chikamatsu, Nobuyuki Furuya, Kazushige Hayakawa, Norio Mitsuhashi, Takashi Nakano :Radiation therapy for T2N0 laryngeal cancer: A retrospective analysis for the impact of concurrent chemotherapy on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 64(4):995-1001. 2006.
 24. Hiromichi Ishiyama, Masashi Kitano, Takefumi Satoh, Yuzuru Niibe, Mineko Uemae, Tetsuo Fujita, Shiro Baba, Kazushige Hayakawa :Difference in rectal dosimetry between pre-plan and post-implant analysis in transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 78(2):194-198. 2006.
 25. 早川和重 :管理・治療:放射線療法:新しい診断と治療のABC 34「肺癌」. 最新医学社. 161-168. 2005.
 26. 早川和重 :□肺・縦隔:A. 悪性腫瘍の臨床 :癌・治療効果判定の画像診断. 医療科学社. 85-94. 2005.
 27. ウッドハムス玲子, 松永敬二 原 英則 早川和重 :CT,MRI の所見と鑑別診断 :MOOK 肺癌の臨床 2005~2006. 篠原出版新社. 125-135. 2005.
 28. 石山博條, 早川和重 :小細胞肺癌:胸部放射線療法—三次元照射による線量増加と線量分割— :MOOK 肺癌の臨床 2005~2006. 篠原出版新社. 245-249. 2006.
 29. 新部 譲, 早川和重 :脳単独転移の進展型小細胞肺癌の治療戦略— oligometastasis の立場から— :MOOK 肺癌の臨床 2005~2006. 篠原出版新社. 251-254. 2006.
 30. Nemoto K, Takai K, Ogawa Y, Sakayauchi T, Sugawara T, Jingu KI, Wada H, Takai Y, Yamada S :Salvage radiation therapy for residual superficial esophageal cancer after endoscopic mucosal resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Vol.63,No.5:1290-1294. 2005
 31. Britton KR, Takai Y, Mitsuya M, Nemoto K, Ogawa Y, Yamada S :Evaluation of inter- and intrafraction organ motion during intensity modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer measured by a newly developed on-board image-guided system. *Radiat*

- Med. Vol.23No.1:14-24. 2005
32. 関智史, ホサイン デロア, 国枝悦夫, 舘岡邦彦, 晴山雅人, 高山賢二, 木村智樹*, 小宮山貴史, 新部謙, 唐澤克之, 久保敦司 :異なる施設間での肺小腫瘍 GTV の解析. 日本放射線腫瘍学会誌. 17 巻 1 号:25-30. 2005.
 33. Takeda A., Kunieda, E, Shigematsu, N, Hossain D. M, Kawase T, Ohashi T, Fukada J, Kawaguchi O, Uematsu M, Takeda T, Takemasa T, Takahashi T, Kubo A :Small lung tumors: long-scan-time CT for planning of hypofractionated stereotactic radiation therapy--initial findings. Radiology. 237 巻 1 号:295-300. 2005.
 34. Ohashi T, Takeda A, Shigematsu N, Kunieda E, Ishizaka A, Fukada J, Deloar H. M, Kawaguchi O, Takeda T, Takemasa K, Isobe K, Kubo A :Differences in pulmonary function before vs. 1 year after hypofractionated stereotactic radiotherapy for small peripheral lung tumors. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 62 巻 4 号:1003-8. 2005
 35. Engelsman M, Sharp GC, Bortfeld T, Onimaru R, Shirato H :How much margin reduction is possible through gating or breath hold?. Phys Med Biol. 50:477-90. 2005.
 36. Hashimoto T, Shirato H, Kato M, et al. :Real-time monitoring of a digestive tract marker to reduce adverse effects of moving organs at risk (OAR) in radiotherapy for thoracic and abdominal tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 61:1559-64. 2005.
 37. Aoyama H, Shirato H, Katoh N, Kudo K, Asano T, Kuroda S, Ishikawa T, Miyasaka K :Comparison of imaging modalities for the accurate delineation of arteriovenous malformation, with reference to stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 62:1232-8. 2005.
 38. Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H, Chen GT, Jiang SB :Residual motion of lung tumours in gated radiotherapy with external respiratory surrogates. Phys Med Biol. 50:3655-67. 2005.
 39. Shirato H, Suzuki K, Sharp GC, Fujita K, Onimaru R, Fujino M, Kato N, Osaka Y, Kinoshita R, Taguchi H, Onodera S, Miyasaka K :Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 64:1229-36. 2006.
 40. Fujino M, Shirato H, Onishi H, Kawamura H, Takayama K, Koto M, Nagata Y, Hiraoka M :characteristics of patients who developed radiation pneumonitis requiring steroid therapy after stereotactic irradiation for lung tumors. Cancer J. 12:41-46. 2006.
 41. 舘岡邦彦, 大内敦, 永倉久泰, 染谷正則, 坂田耕一, 晴山雅人 :肺定位放射線治療における治療計画上の問題点. 第44回北日本放射線腫瘍学研究会誌. 7-13. 2005.
 42. Tateoka K, Oouchi A, Waka M, Nakata K, Nagase D, Shimizume K, Saikawa T, Hareyama M :Dosimetric properties of electronic portal imaging devices (EPIDs). Jpn. J. Med. Phys. 26, 2006.
 43. Sakata KI, Satoh M, Someya M, Nagakura H, Oouchi A, Nakata K, Kogawa K, Koito K, Hareyama M, Himi T :Analysis of Local Control in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma According to the WHO Classification. Strahlenther Onkol. 181(6):385-91. 2005.
 44. Someya M, Sakata K, Nagakura H, Itou K, Nakata K, Oouchi A, Satoh M, Hareyama M :Three cases of diffuse large B-cell lymphoma of the mandible treated with radiotherapy and chemotherapy. Radiat Med. 23(4):296-302. 2005.
 45. 大内敦, 中田健生, 荒谷和紀, 堀正和, 土本正, 染谷正則, 永倉久泰, 坂田耕一, 晴山雅人, 舛森直哉, 塚本泰司 :原体照射法による初期治療成績. 臨放. 50(5):633-7. 2005.
 46. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, Kwong DL, Al-Sarraf M, Chi KH, Hareyama M, Leung SF, Thephamongkhon K, Pignon JP :MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: An individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 64(1):47-56. 2006.
 47. Sato Y, Takayama T, Sagawa T, Okamoto T, Miyanishi K, Sato T, Araki

- H, Iyama S, Abe S, Murase K, Takimoto R, Nagakura H, Hareyama M, Kato J, Niitsu Y :A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 4:1-7. 2006.
48. T. Nishio, S. Ishikura, E. Kunieda, H. Shirato, H. Onishi, K. Tateoka, Y. Narita, M. Ikeda, T. Goka, and M. Hiraoka :Dosimetric verification in participating institutions in a stereotactic body radiotherapy trial for stage I non-small cell lung cancer. *Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0403)*. *Med. Phys.* (in submission).
49. Atagi S, Kawahara M, Tamura T, Noda K, Watanabe K, Yokoyama A, Sugiura T, Senba H, Ishikura S, Ikeda H, Ishizuka N, Saijo N :Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol.* 35:195-201. 2005.
50. Nagata Y, et al. :Clinical outcomes of a Phase I/II study of 48Gy of stereotactic body radiation therapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63(5) :1427-1431. 2005.
51. Takayama K, Nagata Y, et al. :Treatment planning of stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61(5):1565-1571. 2005.
52. Yamauchi C, Mitsumori M, Nagata Y, et al. :Bilateral breast-conserving therapy for bilateral breast cancer. Results and consideration of radiation technique. *Breast Cancer.* 12:135-139. 2005.
53. Zhu SY, Mizowaki T, Nagata Y, Takayama K, Norihisa Y, Yano S et al :Comparison of three radiotherapy treatment planning protocols of definitive external-beam radiation for localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 10:398-404,2005.
54. Oya N, Sasai K, Sakamoto T, Nagata Y, Okada T, Yano S, et al. Influence of radiation dose rate and lung dose on interstitial pneumonitis after fractionated total body irradiation: Acute parotitis may predict interstitial pneumonitis. *Int J of Hematology* 83
55. Sakamoto M, Oya N, Mizowaki T, Araki N, Nagata Y, Takayama K, et al. Initial experience of palliative stereotactic radiosurgery for recurrent brain lymphoma. *J. of Neuro-Oncology.* 77(1):53-8, 2006
2. 学会発表
1. M Hiraoka, Hypoxia Targeting by Fusion Proteins, ECCO 13th European Cancer Conference, 10/13-11/7 2005, Paris
2. M Hiraoka, A JCOG Trial for SRT of NSCLC, International Association for the study of Lung Cancer Workshop, 2/17-19 2006, Hawaii
3. 平岡真寛、臨床ハイパーサーミア 夢と現実、日本ハイパーサーミア学会第 22 回大会、平成 17 年 9 月 23 日、岡山大学創立五十周年記念館
4. 平岡真寛、乳癌を上手に治そう、日本放射線腫瘍学会第 18 回学術大会 市民公開講座、平成 17 年 11 月 26 日、川越プリンスホテル
5. 平岡真寛、我が国におけるがん治療専門医に求められるもの—放射線腫瘍医の立場から—、第 4 回日本臨床腫瘍学会総会専門医誕生記念シンポジウム、平成 18 年 3 月 17 日、大阪国際会議場
6. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 298 cases in Japanese multiinstitutional study. 11th World Conference on Lung Cancer, Barcelona, 2005.
7. Ishikura S. Radiotherapy quality assurance in multicenter clinical trials in Japan. The fourth Japan-USA Cancer Treatment Symposium (JUCTS)、May 2005, Maui
8. Shirato H, et al. Image-guided radiotherapy for lung cancer : Japanese experience. Presidential course. 47th ASTRO annual meeting, Denver, October 16-20, 2005.
9. Shirato H, et al. Real-time tumor-tracking intensity-synchronized radiation therapy. 47th annual meeting

- of ASTRO, Denver, October 16-20, 2005.
10. Y. Takai, M. Mitsuya, M. Koto, K. Britton, Y. Ogawa, K. Nemoto, S. Yamada. Image-guided radiotherapy of SRT for lung cancer using two kV X-ray on-board imager combined with active breathing control system. CRILA(南米放射線腫瘍学会) March 30-April 1, 2005, Lima, Peru
 11. 山品将祥、大内敦、荒谷和紀、小野寺麻希、笠原理子、染谷正則、坂田耕一、館岡邦彦、晴山雅人. 定位放射線治療後の晩期有害事象の考察: 自験例 2 例. 第 13 回日本高精度放射線外部照射研究会. 2006
 12. K. Hayakawa: Chemo radiotherapy for lung cancer. Japan/ US Cancer Therapy Symposium (JUCTS) on "New horizons of targeted treatment in radiation oncology", Maui in Hawaii, USA, May 18-21, 2005.
 13. Nakayama, Y., Nonaka, T., Kitamoto, Y., Ishikawa, H., Kawamura, H., Hasegawa, M., Nakano, T., Niibe, H., Hayakawa, K.: Post-treatment FDG-PET can predict the possibility of local control in lung cancer patients treated with definitive radiation therapy. The 11th world Conference on Lung Cancer, 3-6 July 2005, Barcelona, Spain
 14. Hayakawa, K., Niibe, Y., Kitano, M., Ishiyama, H., Uemae, M., Masuda, N., Yoshimura, H.: 3D conformal single high-dose boost radiosurgery (SRS) for peripheral stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) using C-Arm linear accelerator and a Spiro-Analyzer (Poster). The 11th world Conference on Lung Cancer, 3-6 July 2005, Barcelona, Spain.
 15. Kawamura, H., Nakayama, Y., Nonaka, T., Kitamoto, Y., Ishikawa, H., Sakurai, H., Hasegawa, M., Nakano, T., Hayakawa, K., Niibe, H.: Analysis of prognostic factors and outcomes in lung cancer patients who were initially diagnosed from manifestation of brain metastases (Poster). The 11th world Conference on Lung Cancer, 3-6 July 2005, Barcelona, Spain.
 16. Kawamura, H., Nakayama, Y., Nonaka, T., Kitamoto, Y., Ishikawa, H., Sakurai, H., Hasegawa, M., Nakano, T., Hayakawa, K., Niibe, H.: Treatment results of intraluminal brachytherapy for roentgenographically occult endobronchial carcinoma (Poster). The 11th world Conference on Lung Cancer, 3-6 July 2005, Barcelona, Spain.
 17. Kazushige Hayakawa: Radiation therapy for lung cancer in Japan. IAEA/RCA regional training course on brachytherapy for the comprehensive management of lung cancer, June 20-14, 2005, Chiba/Maebashi.
 18. 熊田まどか、五味光太郎、小塚拓洋、大城佳子、田原誉敏、能勢隆之、小口正彦、山下孝: 原発性肺癌に対する定位放射線治療後の再発形式の検討、第 14 回定位放射線治療学会、大阪、2005.9
 19. 五味光太郎、小塚拓洋、大城佳子、田原誉敏、熊田まどか、能勢隆之、小口正彦、山下孝、橋本竹雄、吉野慎一: ターゲットの再現性について (Linac CT システムを用いた評価)、第 13 回日本高精度放射線外部照射研究会、山梨、2006.3
- H. 知的所有権の取得状況
- ・大西洋: 簡易型胸腹 2 点式呼吸モニタリング装置 (特願 2006-049454)

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

T2N0M0 非小細胞肺癌体幹部定位照射の品質管理に関する研究
分担研究報告書

(分担) 研究者 白土博樹 北海道大学病院放射線科助教授
研究協力者 鬼丸力也 北海道大学病院放射線科医員
藤野賢治 北海道大学大学院医学研究科大学院生

研究要旨： T2N0M0 非小細胞肺癌体幹部定位照射の品質管理に関しては、治療装置の精度管理、治療計画装置の精度管理、照射技術の精度管理、治療方針の精度管理の4つの部門に対する総合的な管理を行うことが肝要である。

A. 研究目的

T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の精度管理に必要な知識、体制、治療装置、計画装置、治療方針に関する検討を行う。

B. 研究方法

Stage I 非小細胞肺癌の治療に基づく、肺臓炎の発生に関係する検討、放射線障害を起こさないための線量制限に関する検討を行い、文献学的考察を行い、今後の研究課題を判断する。

(倫理面への配慮)

患者個人情報保護に配慮する。

C. 研究結果

1. 肺体幹部定位放射線治療における肺癌の動きに関する研究

放射線治療中の患者体内の肺癌の呼吸性の動きは、腫瘍の存在場所毎に異なることを動体追跡装置を用いて見いだした。また、その動体追跡治療に必要な金マーカが安定した位置にあるかどうかの検討をおこない、左上葉では、他部位よりも安定性が低下することを確認した。さらに、21例の肺癌について、その動きのスピードと振幅に関する検討を行い、報告した。

肺癌の動きを、あらかじめ撮影しておいたX線透視画像から予測することを、Harvard大学の

医学物理学講座と協同研究し、これを報告した。

食道の動きに関する検討を動体追跡装置にて行い、肺癌の放射線治療中に食道を防護する治療の可能性について検討した。

2. Stage I 非小細胞肺癌の体幹部定位放射線治療における肺炎に関する研究

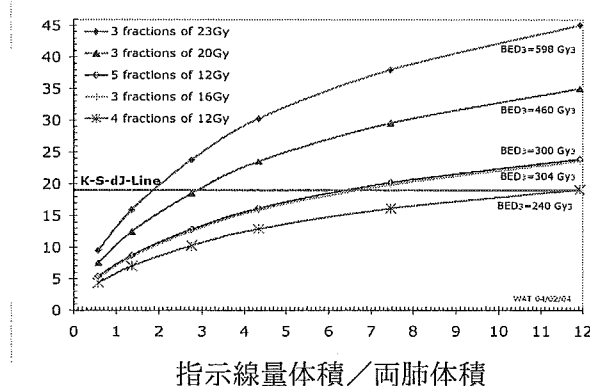
放射線肺臓炎でステロイドが必要になる場合は、どのような場合であるかを、国内の治療施設の協力を得て研究を加えた。ステロイドを必要とする肺臓炎の頻度は、極めて低く、利用している腫瘍線量が極めて高いことを考えると、同治療がいまままでの放射線治療とは全く異なった臨床的な意義を有することを示す。

治療前の呼吸機能(肺活量、肺1秒率)、および放射線治療によるDVH (V20, V15, V10, mean lung dose) は、治療効果に明らかな相関を見いだせなかった。肺臓炎と相関する指標を見つけ、肺臓炎を減らすためにどのような工夫をするべきかは、今後の検討を要する。また、今後の前向き試験において、治療前の呼吸機能による同治療法の不適格群を決定するためには、治療前のこれらのデータは指標となるとは言えないことがわかった。

3. 放射線肺臓炎を primary end point とした場合の標的体積に対する線量増加試験の方法論

放射線治療の腫瘍線量増加試験では、周辺の正常組織の線量増加だけでなく、ある線量に注目するその線量が照射される体積増加が必然的に起きる。放射線肺臓炎の発生には、単に最高線量ではなく、肺全体で平均した線量がどのように増加するかを調べる必要があり、これは薬剤の投与量増加試験と大いに異なる点である。今回われわれは、Fowler J, et al.らの導いた体幹部定位放射線治療における腫瘍線量の増加に伴う肺平均線量の増加についての関係式をもとにした線量増加試験用のロジスティックを導いた。

図1. Grade 2 放射線肺臓炎の指示線量体積—線量関係(Fowler J, et al.)



D. 考察

1. T2N0M0 非小細胞肺癌の治療の現状に関する文献学的考察

c-stageIB に対する標準治療は通常の肺葉切除が可能な場合は手術と術後の化学療法である。手術単独治療による 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）。Cancer and Leukemia Group B (CLAGB)では、344 例の stageIB 非小細胞肺癌に対する第 3 相試験 (CALGB9633)により、カルボプラチンとパクリタキセルの併用により、4 年総生存率に有意な向上を認めた（59%から 71%、死亡の hazard ratio 0.62, p=0.028）。日本からの発表でも、stage IB 肺腺癌に対する UFT 術後補助療法の有無に関する第 3 相試験において 5 年生存率に有意差を認めた (UFT 群 :

84.9%, 手術単独群 : 73.5%)。そのほかにも、c-stage II, IIIA を加えた複数の第 3 相試験とメタアナリシスにて、プラチナ製剤併用化学療法と UFT の術後補助療法の有用性が確認された。

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。

照射の方法に標準的なものではなく、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%しかなかったことや、Shibley らの同様の報告もあったこと、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いる。

また 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 et al. Lung Cancer 2003;41:1-11)、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意に高い (24%から 90%, $p = 0.001$) ことを示した (Chung CK et al. IJROBP 1982;8:1877-1880, 27:493- 498)。その他にも同様の報告が複数あり、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。

手術不能例に関しては、放射線治療後の補助的化学療法の安全性及び効果は確認されていない。

2. 体幹部定位放射線治療の文献学的考察

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。

「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、病巣の治癒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型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。

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、2005 年の現在、さらに増加しているものと思われる。

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 次元的に、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、一般的に腫瘍径 5cm 以下のものが適応とされている。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過してしまうため、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。

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。国外では、60Gy/3 回で照射を行った Timmerman らの報告があり、15.2 ヶ月（観察期間中央値）の時点で生存割合 64%、局所有効率（画像的非増大率）87%である。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。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。StageIB に限ってみると、12 施設で 83 例が治療され、その年齢中央値は 78 才（49 - 92 才）で治療体積は中央値 40mm（範囲；22 - 58 mm）であった。このうち 63 例（79%）は手術不能例であった。Biological effective dose (BED) が 100Gy 以上の場合（55 例）は、それ未満の場合（28 例）よりも、局所制御率が高く（51/55, 92.7% vs 20/28, 71.8%）、他因死は打ち切りとした場合の実測原病生存率が良い傾向を示した（3 年生存率 71% vs 52%, p=0.076）。観察期間中の再発は 22 例（26.5%）で、そのうち 12 例（55%）が局所再発を伴っており、リンパ節再発のみ（2 例）、リンパ節と遠隔転移（2 例）、遠隔転移（6 例）を上回っていた。肺の放射線治療による有害反応は、grade 0;22 例、

grade 1;38 例, grade 2;5 例, grade 3;0 例, grade 4;2 例, 評価不能例 16 例であった。いずれの報告も治療後の観察期間が短く、総生存率に関する評価は充分ではない。

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命的な放射線食道炎 1 例、致命的肺動脈出血 2 例（そのうち 1 例は通常の 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、他 1 例は本研究の線量制限以上の線量が照射された可能性がある症例）、治療開始時より重度肺線維症患者に照射した後の肺線維症の悪化による死亡 1 例である。

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。永田ら、木村らの検討では、臨床的に問題となる放射線肺臓炎の発生はほとんどが治療開始後 6 ヶ月以内であった（personal communication）。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。

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。

3. T2NOMO 非小細胞肺癌に対する線量増加試験の必要性

Stage IA 非小細胞肺癌に対する低侵襲な放射線治療として、48Gy/4 回の体幹部定位放射線治療の第 2 相試験が JCOG0403 としてすでに平成 16 年 7 月より開始している。c-Stage IA では腫瘍も照射範囲も小さく、各施設の経験も豊富であったため、有害事象に対するリスクが少ない 48Gy/4 回という線量で優れた治療成績が得られることを確認する第 2 相試験が可能であった。しかし、c-Stage IB では、腫瘍も照射範囲も大きくなり、腫瘍の制御に必要な照射線量と照射体積が増す可能性があり、それに伴って有害反応が増加するリスクも高まる。上記の国内のレトロスペクティブな研究では、stage IB の中でも腫瘍サイズの小さなものが多く、症例や施設によって利用した 1 回線量と総線量のばらつきがそれぞれ 3 - 30 Gy, 20 - 75Gy と大きいため、腫瘍制御、有害反応いずれに関しても線量-体積-効果の関係を正確には判断しがたい。BED の算出で 100 を境に腫瘍効果に差が認められたものの、用いられた分割回数が 1 から 25 回とばらついているために、正常組織の耐容線量は把握できていない。したがって、新たな臨床試験にて、分割回数 4 回照射における正常組織の耐容線量を把握することは、手術不能な c-Stage IB に対する至適線量を決定し同疾患に対する標準治療を探るためだけでなく、肺疾患に対する体幹部定位放射線治療全体の基盤となるデータベース構築に資する。翻って JCOG0403 の第 2 相試験としての妥当性を再度確認することにも役立つ試験でもある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Engelsman, ..., Onimaru R, Shirato H. How much margin reduction is possible through gating or breath hold? *Phys med Biol* 50; 477-90, 2005.

2) Hashimoto T, Shirato H, Kato M, et al. Real-time monitoring of a digestive tract marker to reduce adverse effects of moving organs at risk (OAR) in radiotherapy for thoracic and abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1559-64, 2005.

3) Aoyama H, Shirato H, Katoh N, et al. Comparison of imaging modalities for the accurate delineation of arteriovenous malformation, with reference to stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1232-8, 2005.

4) Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H, et al. Residual motion of lung tumours in gated radiotherapy with external respiratory surrogates. *Phys Med Biol* 50:3655-67, 2005.

5) Shirato H, Suzuki K, Sharo GC, et al. Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:1229-36, 2006.

6) Fujino M, Shirato H, Onishi H, et al. Characteristics of patients who developed radiation pneumonitis requiring steroid therapy after stereotactic irradiation for lung tumors. *Cancer J* 12:41-46, 2006.

2. 学会発表

1) Shirato H, et al. Image-guided radiotherapy for lung cancer : Japanese experience. Presidential course. 47th ASTRO annual meeting, Denver, October 16-20, 2005.

2) Shirato H, et al. Real-time tumor-tracking intensity-synchronized radiation therapy. 47th annual meeting of ASTRO, Denver, October 16-20, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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
高精度放射線治療の臨床評価に関する研究

分担研究報告書

分担研究者 大西 洋 山梨大学放射線科

研究要旨：体幹部定位放射線治療ガイドラインの作成
臨床病期 I 期の非小細胞肺癌の定位照射の多施設データ集計・
分析と、JCOG0403 による前向臨床試験の実施

A. 研究目的

臨床病期 I 期の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の効果・有害事象を研究し、高精度三次元放射線治療が予後を改善するか、検討する。また、体幹部定位放射線治療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

①後ろ向き研究

十分に信頼できる照射技術により定位放射線治療を活発に行っている 14 施設の治療結果をレトロスペクティブに追跡調査し、局所効果、再発率、有害事象、生存率などについて検討する。

②前向き研究

平成 16 年度より症例登録の始まった、JCOG の放射線治療研究グループによる 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（JCOG0403）に症例登録を行い、治療方法の評価と結果を観察・分析する。

③平岡班の経験豊富な主要メンバーにより、体幹部定位放射線治療ガイドラ

インを作成する。

（倫理面への配慮）

患者情報に関するプライバシーは十分に確保される。また、臨床試験への登録に関する患者の権利と自由意志が保護される。臨床試験の開始に当たっては、各施設の倫理委員会の承認を経た上で行う。

C. 研究結果

①国内の代表的な 14 施設 300 例の I 期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 46%、手術可能症例の 5 年粗生存率は 74%であった。Grade 3 以上の有害事象は 2%であった。

②JCOG0403 には当施設から 16 症例登録した。現在再発や有害事象なく、経過観察中である。

③体幹部定位放射線治療ガイドラインを作成した。また、放射線腫瘍学会より刊行した。

D. 考察

後ろ向き研究の結果、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。今年度の検討から、観察期間が32ヶ月と延長してもこれらの考察を覆すものではなかった。

E. 結論

非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は従来型放射線治療に比べて安全かつ有効な治療法であり、根治的治療法として確立される可能性があり、前向き臨床試験により検証されることの意義が大きい。

正確な照射施行のため、ガイドラインを作成する意義が大きい。

F. 研究発表

1. 論文発表

H Onishi. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation (STI) for stage I non-small cell lung cancer: clinical outcomes in 298 cases of a Japanese multi-institutional study. Lung Cancer 49 Suppl 3; S79, 2005.

2. 学会発表

Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 298 cases in Japanese multiinstitutional study. 11th World Conference on Lung Cancer,

Barcelona, 2005.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

簡易型胸腹2点式呼吸モニタリング装置

(特願 2006-049454)

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
分担研究報告書

「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」

分担研究者 石倉 聡 国立がんセンター東病院医師

研究要旨：I期非小細胞肺癌を対象として実施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を実施した。現在までに評価が終了した登録症例は1例を除きいずれもプロトコルを遵守した治療が実施されており、本臨床試験の質、信頼性は確保されている。

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、実施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

JCOG0403「T1N0M0非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療 第II相試験」に対して、米国NCI傘下の5カ所のQAセンターを統括するAdvanced Technology Consortium (ATC)と連携し、共同プロジェクトとして放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを実施した。2006年1月30日までに評価が終了した登録58例中、1例を除きいずれもプロトコル遵守の判定であった。

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しつつある。

今後は引き続き品質保証としての 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・品質保証プログラムにより、本臨床試験の信頼性は確保されている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Atagi S, Kawahara M, Tamura T, Noda K, Watanabe K, Yokoyama A, Sugiura T, Senba H, Ishikura S, Ikeda H, Ishizuka N, Saijo N. Standard thoracic radiotherapy with or without

concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). Jpn J Clin Oncol 35:195-201, 2005

2. 学会発表

1) Ishikura S. Radiotherapy quality assurance in multicenter clinical trials in Japan. The fourth Japan-USA Cancer Treatment Symposium (JUCTS), May 2005, Maui

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

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
分担研究報告書

分担課題 定位照射における精度保証技術を中心に
高精度放射線治療の技術評価に関する研究

分担研究者 班長 佐々木潤一 大阪府立成人病センター放射線科

研究要旨

直線加速器を用いた定位放射線治療は、装置および技術の進歩によって、さらに高精度な治療となった。国内では「体幹部病巣に対する直線加速器による定位放射線治療」に対して本年（2004年）4月から保険適応が開始された。先進的に本治療法を実施している施設ではすでに良好な治療成績が報告されている。今後、早期肺がんに対する治療成績として手術療法と定位照射の比較が注目されており、放射線治療の中で日本が世界をリードしている重要な分野である。

分担班員

藤田勝久 北海道大病院放射線部
館岡邦彦 札幌医科大学附属病院放射線管理室
成田雄一郎 京都大学医学部附属病院 放射線科
矢野慎輔 京都大学医学部附属病院 放射線部
後藤紳一 長崎大学病院放射線部
青山裕一 名古屋大学医学部附属病院放射線部
山下幹子 神戸先端医療センター
長瀬大輝 札幌医科大学附属病院放射線

データが十分な状況でないため、試験基準の差が生じかねない。当研究班は、体幹部病巣に対する定位放射線治療を安全に臨床導入するために、技術的な必須事項の検討と、各設備環境下における臨床上的の問題点について検討する。今後、肺定位照射のためのガイドラインが発刊される予定があるが、本研究報告書が技術的項目に関する参考資料として、ガイドラインと合わせて利用されることを希望したい。

多くの施設において肺定位照射をはじめとする高精度外部照射が臨床導入される際に、安全かつ高精度に実施できるための一助となることを本研究班の目的とする。

A. 研究目的

厚生労働省班研究平岡班においては早期肺がんに関する臨床試験が開始され、国内の主要な施設において統一プロトコールを作成し、試験基準の統一化を図っている。この中で施設ごとに照射方法、装置、基準細則まで統一することは限界があり、規約上ある程度の制約の元で施設による判断に委ねざるを得ない。明確な細則および装置

B. 研究方法

高精度放射線照射に関する検討項目

我々は、本治療法を開始するにあたって、技術的に求められる項目において精度向上のためのピットフォールとして関連する治療体系を分類し、呼吸移動対策や照合技術、線量アルゴリズム等についての最適な方法と必要条件を検討した。また、