

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 15 年度～17 年度 総合研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成 18(2006)年 3 月

## 目次

I.	総合研究報告	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	
	高精度放射線治療の品質管理に関する研究	16
	白土 博樹	
	高精度放射線治療の品質管理に関する研究	35
	永田 靖	
	高精度放射線治療の品質管理に関する研究	41
	大西 洋	
	高精度放射線治療の臨床評価に関する研究	43
	早川 和重	
	高精度放射線治療の臨床評価に関する研究	46
	晴山 雅人	
	高精度放射線治療の臨床評価に関する研究	49
	山下 孝	
	高精度放射線治療の臨床評価に関する研究	52
	久保 敦司	
	高精度放射線治療の臨床評価に関する研究	55
	唐沢 克之	

高精度放射線治療の臨床評価に関する研究 . . . . . 58  
唐沢 克之

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 . . . . . 60  
石倉 聡

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 . . . . . 63  
西尾禎治

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 71

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 94

# 厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業) 総合研究報告書

## 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た。本研究は、この体幹部定位照射を用いて早期肺癌に対する多施設臨床試験を施行するためのプロトコルを作成し、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)、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・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・部長)、石倉 聡(国立がんセンター東病院・医師)、西尾禎治(国立がんセンター東病院・物理専門官)

### 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TINOMO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ル作成、およびこれらに関連する付随研究の実施

### 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TINOMO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、その作業項目を決定した。次いで各項目別に詳細を検討した。
3. また具体的な模擬症例を用いて、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。

4. 以上の検討を背景として、具体的には 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) のプロトコルを作成し症例登録を開始した。
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。そのために米国 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、これらの体幹部定位照射を広く普及させるためにはガイドラインの作成が不可欠である。本研究の一環として、体幹部定位照射ガイドラインを作成し、これを刊行した。
7. 一方では、新たに T2N0M0 を対象とした定位放射線照射治療プロトコルの作成を開始した。T2N0M0 腫瘍の場合は、最適な照射線量が不明なために、48Gy/4 分割をベースラインとして線量増加試験を行うこととした。

#### 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。これらの追跡調

査結果は毎年更新し、その最新成績を報告した。

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證することを目的として、以下項目別に検討した。
  - 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の線量分布への影響。
  - 2.3. 呼吸位相同期システムの効果的使用方法について。
  - 2.4. 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精度を検討。
  - 2.5. 治療装置の機械的精度を測定。
  - 2.6. 治療に必要な十分なセットアップマージンの適正量についての検討。
  - 2.7. ランドマークの決定
  - 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、電子密度変換について。
  - 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、画像照合について。
  - 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。

以上の項目については、各々詳細の項目別に検討した上で、最終的には刊行したガイドラインに記述した。

3. 各施設に送付した模擬症例については、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。その結果、
  - 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 TINOMO を対象とした JCOG0403 「TINOMO 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。本試験のプロトコール治療は1日1回12Gy、計4回、総線量48Gy、総治療期間4-8日の定位放射線照射である。

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 (Institutional Review Board) 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4月現在、予定16参加施設すべてでIRBの承認が得られ、15施設より合計75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症例のほぼ全例で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. また体幹部定位照射を普及させる目的でガイドラインを作成した。この中には、Q&A形式で、体幹部定位照射の原理、定義、精度管理までを詳しく述べた。本研究で作成したガイドラインは一般診療における体幹部定位照射の指標となる。このガイドラインの一部は日本放射線腫瘍学会誌に掲載された。
7. また、本臨床試験の対象である TINOMO (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ール作成を開始した。

具体的には以下の5点のプロトコー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) 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 (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

本試験のプロトコール治療は 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、この中に MTD がない場合には  $15\text{Gy} \times 4 = 60\text{Gy}$  が採択される。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 ではそれを超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 がない場合には、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ー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

後ろ向き研究の結果では、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、長期観察により初期結果より若干の低下はあるものの依然として、手術可能症例に対する治療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、従来方法での放射線治療成績を凌ぐ治療成績が見られている。

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、最終的なガイドラインにまとめ上げて刊行した。

具体的に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。訪問調査の結果を考慮して、多施設共同研究プロトコールでは、治療計画装置からの MU 値計算は、アイソセンターでの処方線量に対して Clarkson base の計算アルゴリズムで不均質補正効果を考慮して行うこととした。ここで、線量計算アルゴリズムとして、計算精度の高い superposition base ではなく、Clarkson base を選択した理由は、共同研究参加施設が所有する全ての治療計画装置が superposition base の計算アルゴリズムを搭載していないこと、及び投与線量の規定はこれまでの肺の体幹部定位放射線治療の臨床データに基づいており、そのデータは Clarkson base で不均質補正効果を考慮した結果のためである。今回の測定・計算結果は、実際の人体構造よりシンプルな

形状のファントムを利用したこと、及び照射条件や腫瘍のある位置も特定例のみなので、実際の治療においては更に相違が大きくなる場合が考えられる。その為にも、各施設側において多くの臨床ケースを想定した治療計画の検証試験を実施することが非常に重要である。

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18年4月現在、75例の症例登録がなされている。とくに手術可能症例は予定より速いスピードで症例が集積され、平成18年中には症例集積を終了する予定である。おおむね症例集積のスピードは順調と思われる。

従来、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。2006年4月現在75症例の登録を終了し現在も症例登録を継続中である。また登録各症例について精度を確認中であり、新規の T2NOMO 早期肺癌に関する臨床試験を本年度に開始予定である。

## F. 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.
4. 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.
5. 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.
  6. 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.
  7. 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
  8. Hiraoka M, Nagata Y. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 9:352-355, 2004
  9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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. *Radiation Oncol*, 70(1): 45-8. 2004.
  15. 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
  16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. H Onishi, H Kawakami, K Marino, T Komiyama, S Kashiya, 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
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Yuzuru Niibe, Hayakawa K, Kanai T, Tsunoda S, Arai M, Jobo T, Kuramoto H, Unno N :Optimal dose for stage IIB adenocarcinoma of the uterine cervix on the basis of biological effective dose. *Eur J Gynaec Oncol*. 27(1):47-49. 2006.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 早川和重 :Ⅲ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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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
46. 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
47. 関智史, ホサイン デロア, 国枝悦夫, 館岡邦彦, 晴山雅人, 高山賢二, 木村智樹\*, 小宮山貴史, 新部譲, 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.
  48. 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.
  49. 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
  50. 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.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
  56. 館岡邦彦, 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.
  57. 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.
  58. 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.
  59. 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.
  60. 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.
61. 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.
  62. 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.
  63. 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).
  64. 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.
  65. Y. Nagata, K. Takayama, Y. Matsuo, Y. Norihisa, T. Mizowaki, T. Sakamoto, M. Sakamoto, M. Mitsumori, K. Shibuya, N. Araki, S. Yano and M. Hiraoka :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.
  66. K. Takayama, 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 lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 61(5):1565-1571. 2005.
  67. C. Yamauchi, M. Mitsumori, Y. Nagata, M. Kokubo, T. Inamoto, K. Mise, H. Kodama and M. Hiraoka :Bilateral breast-conserving therapy for bilateral breast cancer. Results and consideration of radiation technique. Breast Cancer. 12:135-139. 2005.
  68. S. Zhu, T. Mizowaki, Y. Nagata, K. Takayama, Y. Norihisa, S. Yano and M. Hiraoka :Comparison of three radiotherapy treatment planning protocols of definitive external-beam radiation for localized prostate cancer. Int J Clin Oncol. 10:398-404, 2005.
  69. N. Oya, K. Sasai, S. Tachiiri, T. Sakamoto, Y. Nagata, T. Okada, S. Yano, T. Ishikawa, T. Uchiyama and M. Hiraoka : 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. 83:86-91, 2006
  70. M. Sakamoto, N. Oya, T. Mizowaki, N. Araki, Y. Nagata, K. Takayama, J. A. T, H. Kano, T. Katsuki, N. Hashimoto and M. Hiraoka : Initial experience of palliative stereotactic radiosurgery for recurrent brain lymphoma. J. of Neuro-Oncology. 77(1):53-58, 2006

## 2.学会発表

1. Y. Nagata, Y. Negoro, K. Takayama, T. Mizowaki, S. Yano, M. Hiraoka :Phase I/II study of 3-d conformal hypofractionated high dose radiotherapy for lung cancer using a stereotactic technique. American Society of Clinical Oncology 39<sup>th</sup> annual meeting, 2003:5:31-6:3, Chicago, USA.

2. Y Nagata, K Takayama, T Aoki, T Mizowaki, S Yano, T Sakamoto, M Sakamoto, Y Negoro, M Hiraoka :Clinical outcome of 3-D conformal hypofractionated radiotherapy for primary or secondary lung cancer using a stereotactic technique. American Society of Therapeutic Radiology & Oncology 45<sup>th</sup> annual meeting, 2003:10:19-23, Salt lake city, USA.
3. 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
4. Y Nagata: Evaluation of lung injury after stereotactic radiotherapy. 3rd annual conference on stereotactic body radiotherapy. 2004.5.21-23, Indianapolis, USA.
5. Y Nagata, K Takayama, Y Norihisa, T Mizowaki, T Sakamoto, M Sakamoto, M Hiraoka: 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.
6. Y Nagata, K Takayama, Y Norihisa, T Mizowaki, T Sakamoto, M Sakamoto, M Hiraoka: Stereotactic body radiotherapy for lung cancer. 3rd International Chicago Symposium for lung, head & neck cancer. 2004.10.7-9, Chicago, USA.
7. 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)
8. 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
9. 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
10. M Hiraoka, Hypoxia Targeting by Fusion Proteins, ECCO 13th European Cancer Conference, 10/13-11/7 2005, Paris
11. M Hiraoka, A JCOG Trial for SRT of NSCLC, International Association for the study of Lung Cancer Workshop, 2/17-19 2006, Hawaii
12. 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
13. 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
14. 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
15. Onishi H. 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.
16. Ishikura S. Radiotherapy quality assurance in multicenter clinical trials in Japan. The fourth Japan-USA Cancer Treatment Symposium (JUCTS), May 2005, Maui
17. Shirato H, et al. Image-guded radiotherapy for lung cancer : Japanese experience. Presidential course. 47<sup>th</sup> ASTRO annual meeting, Denver, October 16-20, 2005.
18. Shirato H, et al. Real-time tumor-tracking intensity-synchronized

- radiation therapy. 47<sup>th</sup> annual meeting of ASTRO, Denver, October 16-20, 2005.
19. 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
  20. 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、舘岡邦彦、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
  21. 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.
  22. 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
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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、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、第14回定位放射線治療学会、大阪、2005.9
  28. 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) 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. 第13回日本高精度放射線外部照射研究会、山梨、2006.3

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 国枝悦夫 放射線照射位置決め装置 特願2003-190015, 2003
2. 荒井賢一、石山和志、山口正洋、薮上信(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
3. 高井良尋(東北大学医学部) 井戸達雄(東北大学サイクロロンセンタ) 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)

4. 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)
5. 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）  
総合研究報告書

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  
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： 高精度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。本研究では、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。さらに、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ことが示された。

A. 研究目的

高精度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。

本研究では、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 相試験のプロトコルコンセプトを作り、その過程で、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

I. T2N0M0 肺非小細胞肺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 肺非小細胞肺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 JCOG0403 で決めた放射線治療品質管理体制を利用できる試験
- 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

II. StageI 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)

プロトコー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、プロトコー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

I. 放射線治療では、化学療法と違い、線量だけではなく、体積効果に対する配慮が必要になる。ここでは、体積効果を考慮した線量増加試験における放射線治療の品質管理を研究した。例として T2N0M0 の非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線照射を取り上げ、以下のプロトコールコンセプトが提案され、JCOG 委員会にて承認され、現在本プロトコール作成がほぼ完成している。

[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 12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-stageI で約 60~70%、c-stageII で 35~40%、c-stageIII で 10~20%、c-stageIV では 10% 以下である。限局期である c-stageI、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-stageIII では化学放射線療法が行われる。悪性胸水を伴う c-stageIII や転移性病変を伴う c-stageIV では化学療法が標準的である。

#### 2.1.2. c-stageI の非小細胞肺癌

c-stageI、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-stageI 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-stageI 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-stageI 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) が末梢発生の小型肺癌 (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の肺葉切除が可能の場合は手術であり、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 $\gamma$ 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、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