

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ます、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、癌研究会付属病院の 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。

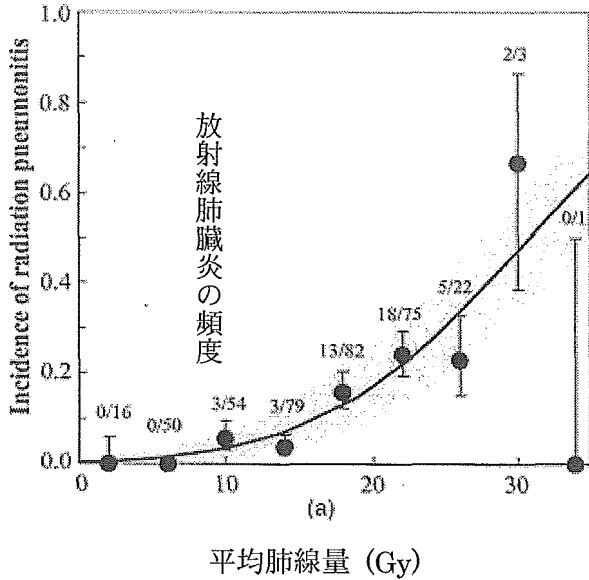
各臓器は放射線による晩期反応の出現のタイプにより、臓器の一部でも放射線による非可逆的反応が出現した場合に臓器機能を失う serial organ (脊髄、食道、気管など) と、臓器全体の中である一定の割合で非可逆的反応が起きた場合に臓器機能が不十分となる parallel organ (肺、肝臓、腎臓など) に分けられている (参考文献)。

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

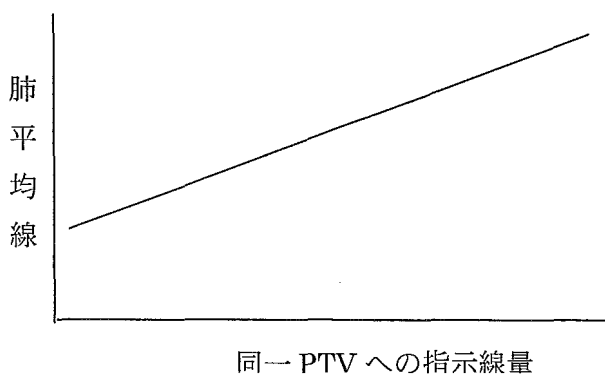
Grade 2 の放射線肺臓炎が起きると報告されている (Seppenwoolde)。Grade 3 については、発生症例数が少ないが、さらに高い線量で同様な関係があると考えられる。

図1 平均肺線量と放射線肺臓炎の頻度の関係



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)。

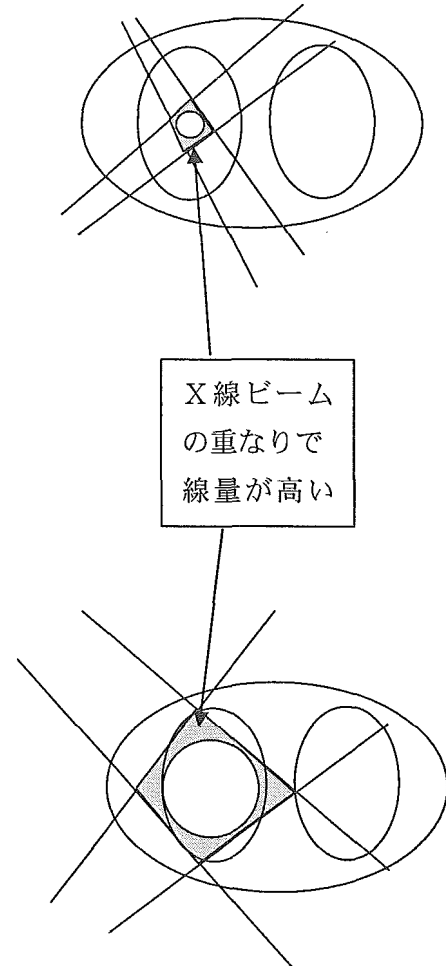
図2. 体幹部定位照射における同一 PTV への指示線量と肺平均線量の関係



(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を比較すると、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

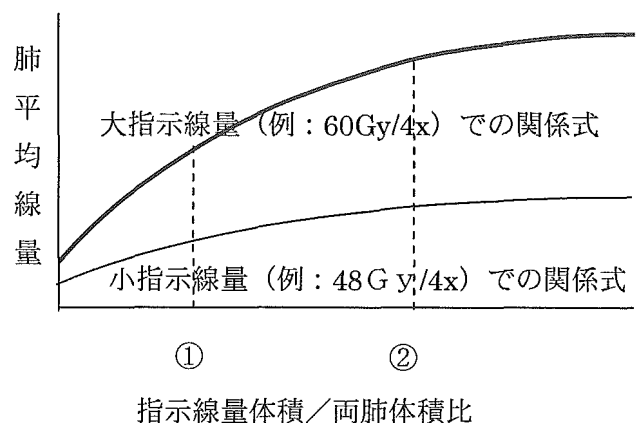
単位数に対する重なり合う部分の比率) が大きくなり、その部分の線量が影響して PTV 外の肺の平均線量が高くなり肺平均線量が高まる (図3)。

図3. PTV の大きさと X 線ビームの重なりとの関係



(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。

図4. 指示線量体積/両肺体積比と肺平均線量の関係



すなわち、

- ① 指示線量体積／両肺体積比が同一であれば、指示線量が大きいが肺平均線量は大きい。
- ② 同一指示線量を P T V 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。

(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。

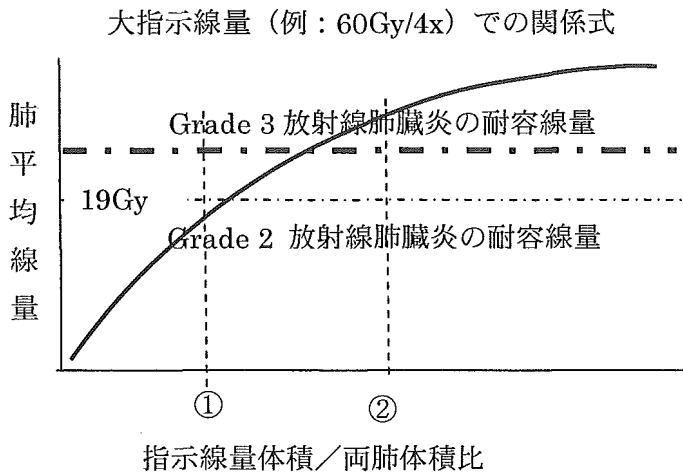


図 5. 指示線量体積/両肺体積比と肺平均線量の耐容線量の関係

(7) よって、指示線量体積／両肺体積比毎に P T V 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コンシン大学の Fowler J らから発表された (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。

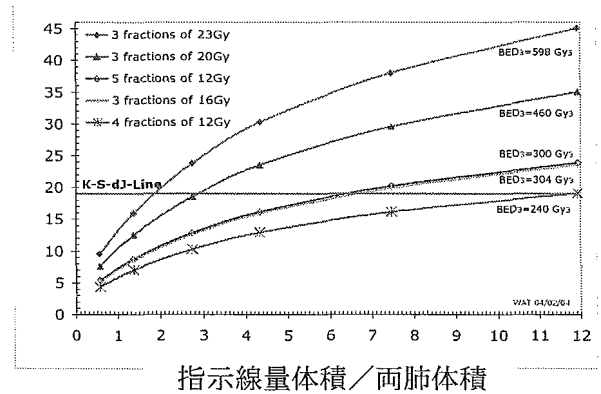


図 6. Grade 2 放射線肺臓炎の指示線量体積—線量関係(Fowler J, et al.)

(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 $V = (\text{指示線量体積/両肺体積比}) \times 100\%$ として、両肺の体積が 3 L の患者に直径約 4cm の腫瘍があった場合に $V = 4\%$ 、5 cm の腫瘍で $V = 6\%$ 、6 cm 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 で線量増加を行うことで、致命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。

(10) 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。

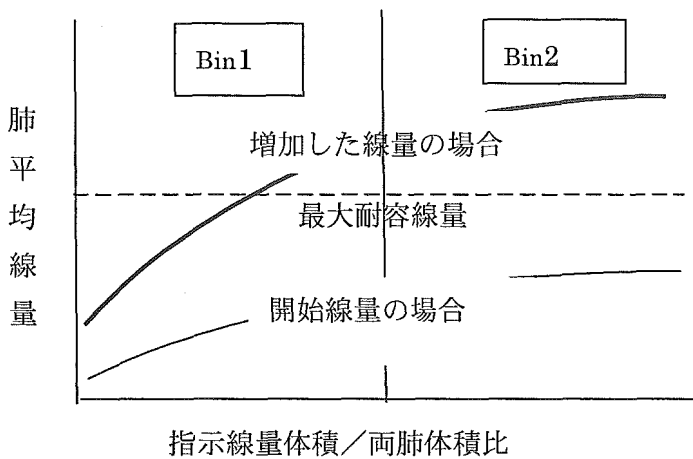


図7. 線量増加試験における安全対策としてのBinの設定

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 (BED₃) 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
- 8) ECOG-PS は 0~2
- 9) 登録前 14 日以内の最新の検査値で以下のすべての項目を満たす

(1) PaO₂ \geq 60 torr (room air)

(2) 実測 1 秒量 (FEV1.0) \geq 700mL

10) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

4. 治療計画

4.1. プロトコール治療

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とする (「4.2. 線量増加の方法」参照)。許容総治療期間を 15 日間とする。

プロトコール治療を行うに当たっては、入院・外来のどちらも可とする。

登録後 10 日以内にプロトコール治療を開始する。なんらかの理由で開始が 10 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。登録後、治療開始までに臨床検査値等が悪化して適

格規準を満たさなくなった場合にはプロトコール治療を中止する。

4.1.1. 体幹部定位放射線治療

1) 開始時期

放射線治療の開始は曜日を問わない。

2) 線量と分割法

1 回 12-16.5Gy、1 日 1 回、週 3-4 回、計 4 回、総線量 48-66Gy、総治療期間 4-8 日、許容総治療期間 15 日間とする（「4.2. 線量増加の方法」参照）。総治療期間内で終了するように照射日を設定すればよく、連日照射、隔日照射を問わない。

3) 放射線治療装置

以下のすべてを満たす装置を用いる。

(2) 4-10MV の X 線発生装置

(3) Source Axis Distance (SAD)が 100cm 以上

4) 標的体積 (target volume)

肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

GTV は、画像診断等により明らかに腫瘍が存在すると判断される領域の体積である。肺野条件 CT(レベル-700、ウィンドウ幅 2000)を基準として、必要に応じて、他の表示条件で検討した上、腫瘍が存在すると判断される範囲を決定する。spiculation 部分など腫瘍浸潤の疑われる部分は GTV に含める。自由呼吸下にて Long scan time CT を用いる場合は GTV を規定できない。

臨床標的体積(clinical target volume: CTV)

CTV は、上記の GTV と同一とする。

内的標的体積(internal target volume: ITV)

ITV は、CTV に臓器移動に対する margin を加えた標的体積であり、治療計画用 CT の撮影方法により、CTV と区別できる場合とできない場合がある。自由呼吸下にて Long scan time CT を用いる場合は、直接 ITV を決定できる。呼吸同期、追従照射をおこなう場合は、同期・追従精度に応じた Internal margin を CTV に加えることで ITV を決定する。

5) 計画リスク臓器体積 planning organ at risk volume (PRV)の線量制限

PRV は、照射により障害を受ける可能性のある臓器（リスク臓器）であり、移動などを考慮した照射範

囲内にある正常組織の体積と定義される。各臓器の算出法は以下の通りである。

・ 肺実質

肺実質全体から PTV を差し引いた部分を用いる。

・ 脊髄

各ビームに含まれる可能性のある範囲で、脊髄の代わりに脊柱管を CT 上で同定し、これに位置誤差に対する安全域として各方向に 3 次元的に 3mm を加える。

・ 食道、胃・腸、気管・主気管支

20Gy の線量分布曲線内にこれらの臓器が含まれる場合は（腫瘍近傍にこれらが存在する場合には）、CT 上で外輪郭抽出を限局して行う。これに位置誤差に対する安全域として各方向に 3 次元的に 5mm を加える。

・ その他の臓器

腫瘍近傍にこれらが存在する場合には、CT 上で輪郭抽出を限局して行う。これに位置誤差に対する安全域として各方向に 3 次元的に 5mm を加える。ただし、肋骨、胸壁は、線量制限値の算出において、「その他の臓器」に含めないこととする。

以下に計画リスク臓器体積 (PRV) に対する線量制限を示す。表記法は、線量制限を最大線量とする場合は max、ある線量 X(Gy)以上の体積が、その臓器全体の体積に対する割合である場合には $V_x(\%)$ 、特に指定のない場合には、その該当する線量が照射される許容体積とする。

・ 皮膚については「皮膚表面が線量分布図による評価で 40Gy/4 回以下」を線量制限とする。

・ 患者登録後に行った治療計画で、上記の線量制限を超える場合は、治療開始前に研究事務局に連絡する。研究事務局が不在の場合には研究代表者に連絡する。

PRV	制限線量	許容体積
肺実質	40Gy/4回	<100cc
	平均線量 ≤ 18.0 Gy	-
	V15 ≤ 25%	-
	V20 ≤ 20%	-
脊髄	25 Gy/4回	Max
食道	40Gy/4回	<1cc
	35Gy/4回	<10cc
胃・腸	36Gy/4回	<10cc
	30Gy/4回	<100cc
気管・主気管支	40Gy/4回	<10cc
その他の臓器	48Gy/4回	<1cc (ホットスポット)
	40Gy/4回	<10cc (ホットスポット)

*のちに、肺動脈の線量制限も加わった。

6) 線量分布計算

a) 標的基準点

標的基準点はアイソセンターとする。固定多門照射法においては中心軸上の各ビームの交点、多軌道回転運動照射においては回転中心である。

b) 線量分布図、線量計算

治療に先立ち、連続撮影された CT 画像を使用して 3 次元治療計画を行なう。計画に当たっては PTV 内の線量分布を可能な限り均一化し、かつ周囲リスク臓器の許容線量を超えない治療計画を行う。周囲重要臓器の許容範囲については「5) 計画リスク臓器体積」を参照。

- ・ フレームを用いる場合は、その線量吸収補正を行う。

- ・ 不均一補正には、各施設で使用出来るアルゴリズム (散乱線計算に対する密度補正も考慮した計算法など) およびマトリックスサイズ 2.5mm 以下を用いる。使用したアルゴリズムによる計算で、PTV、PRV 内の Dose Volume Histogram(DVH)を求め、PTV の最大線量、最小線量、平均線量、D95、Homogeneity Index (HI)、Conformity Index (CI) などを記録する。

7) 治療計画および位置決め

- ・ 体位の指定はない
- ・ 固定方法：放射線照射中の照射中心位置の固定精度が ±5 mm 以内に収まるようにできる固定方法とする。

- ・ X 線 CT 所見に基づき、治療計画用 CT (CT シミュレータ) による撮影を行う。また同時に位置決めの照射写真を撮影ないし作成しておく。

- ・ 治療計画用 CT 撮影は、診断用 CT とは別個に標的体積の決定の目的のため、治療体位でおこなう。すなわち、治療計画用 CT 装置、または通常の診断用 CT 装置の場合は平天板、ボディフレームなどで治療体位と同じにした状態で撮影する。設定は以下を満たすものとする。

① 患者状態：治療条件と同じ呼吸状態とし、呼吸同期照射を行う場合はそれを考慮する。

② 撮影範囲：腫瘍範囲の頭尾方向に少なくとも 3cm 以上の scan 範囲の余裕をとって、なおかつすべての肺野を含む範囲

③ 造影剤：使用しない。

④ スライス厚：

腫瘍近傍 1-3mm 幅、1-3mm 間隔

腫瘍と離れた部位 10mm 幅以下、10mm 間隔以下

⑤ 呼吸同期照射：

行う場合 呼吸同期照射と同じ条件で CT 撮影を行う。

行わない場合 1 スライスあたり、1 呼吸周期以上のスキャン時間をかけたいわゆる Long scan time CT を自由呼吸下で撮影する方法、あるいは呼気相と吸気相の CT を組み合わせる方法を用いる。

- ・ 治療計画

治療計画は上記治療計画用 CT を用いた 3 次元放射線治療計画を行う。

- ・ 照射法：

5-10 門の固定多門照射 (Non-coplanar static beam) ないし総計 400 度以上の多軌道回転運動照射 (Multiple-arc beam) を用い、一日全門あるいは全軌道の照射を行う。

- ・ 照射野形成法：

照射野の形成には PTV の周囲に 5mm 程度のマージンを設定した照射野を用いる。

- ・ アイソセンターは標的体積の中心ないしその近傍に位置するようにする。

8) 毎回の照合

・ 照射回毎に CT、正側 2 方向のリニアックグラフィまたは正側 2 方向の EPID (electronic portal imaging device) を撮影し、治療計画時の写真と位置照合をおこなう。治療計画時のアイソセンター位置(planning isocenter)と毎回の治療時のアイソセンター位置の誤差は 5mm 以内でなければならない。

4.2. 線量増加の方法

腫瘍への指示線量の増加は、以下の group 毎に行う。

	Group 1 (V ≤ 3%)	Group 2 (V > 3%)
Level 1 (48 Gy/4 fx)		
Level 2 (54 Gy/4 fx)		
Level 3 (60 Gy/4 fx)		
Level 4 (66 Gy/4 fx)		

V : 「指示線量体積/両肺体積」比

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 がいない場合には 15x4 = 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 がいない場合には、さらに総線量 6 Gy ごとの線量増加を行う。

4.3. プロトコル治療完了の定義

48-66Gy/4 回の定位放射線治療を終了。

4.3.1. プロトコル治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

- ① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
- ② 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合
 - 1) Grade4 の有害事象が認められた場合
 - 2) 何らかの有害事象により、治療開始日から 15 日以内に 48-66Gy /4 回の定位放射線照射が終了しなかった場合
- ③ 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合
- ④ 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合
- ⑤ プロトコル治療中の死亡
- ⑥ その他、登録後の治療計画により線量制限を超える臓器があることが判明、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコル治療が開始できなかった）、プロトコル違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合、照射装置の故障により治療開始日から 15 日以内に 48-66Gy /4 回の定位放射線照射が終了しなかった場合など。

5. 効果判定の方法と判定基準

本試験では腫瘍径の計測に基づく腫瘍縮小効果判定は行わず、以下に規定に従って局所制御や増悪の有無を判定する。

5.1.1. 腫瘍様陰影 (mass-like shadow)

胸部 CT あるいは胸部 X-P 上、原発巣と放射線肺臓

炎による充実性陰影を含む原発巣周囲の陰影を「腫瘍様陰影」と定義する。

5.1.2. 腫瘍様陰影の増悪 (exacerbation of mass-like shadow)

胸部 CT あるいは胸部 X-P 上、明らかな腫瘍様陰影のサイズの増大または陰影濃度の増強を「腫瘍様陰影の増悪」と定義する。腫瘍様陰影の増悪が見られた場合、画像所見によりそれを以下の 3 つに分類する。ただし、治療開始後 6 ヶ月未満に①と明らかに判断される場合を除いて、①または②の判定は 6 ヶ月以上の経過を加味して行う。

- ①がんによるもの
- ②放射線肺臓炎によるもの
- ③上記のいずれともいえないもの

5.1.3. 局所増悪 (local progression)

腫瘍様陰影の増悪があり、かつ以下のいずれかを満たす場合を「局所増悪」とする。

- 1) 画像上がんによると判断された (11.1.2 の①)
- 2) 生検もしくは手術的摘出にて病理学的にがんが確認された

5.1.4. 局所制御 (local control)

局所増悪 (11.1.3.) がない状態を「局所制御 (local control)」とする。

5.1.5. 新病変 (new lesion)

腫瘍様陰影以外の新病変が出現した場合、1)~4)のいずれかに分類する。

- 1) 領域リンパ節転移：肺門、縦隔、鎖骨上窩リンパ節の増大
- 2) 悪性胸水/胸膜播種/心嚢水
- 3) 二次性原発肺癌：原発巣との関連がないと判断された、異なる肺区域に出現した孤立性の腫瘍
- 4) 遠隔転移：1)~3)以外の新病変

5.1.6. 転移 (metastasis)

新病変 (11.1.5.) のうち 1)、2)、4) のいずれかが見られた場合、「転移」と定義する。

5.1.7. 増悪 (progression)

局所増悪 (11.1.3.) または転移 (11.1.6.) のいずれかがみられた場合、「増悪 (progression)」と定義する。

6. エンドポイントと統計学的考察

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

予定症例数：30 例

予定登録期間：2~3 年

7. 症例集積見込

Onishi らの報告では stageIA と stageIB の症例数はほぼ 2:1 であった。JCOG0403 における年間登録見込が約 60 例であり、本試験では年間 30 例の登録を見込む。

8. その他特記事項

なし

II. 臓器特有の品質管理

放射線治療は、対象とする臓器ごとに考えるべき有害事象が異なる。今回は肺に関する品質管理上の諸要因を検討した。

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。

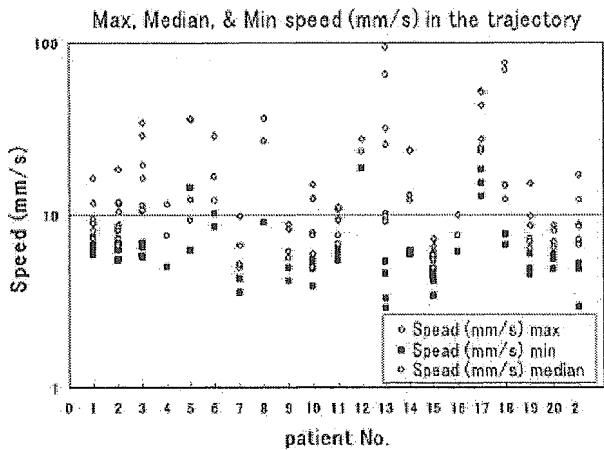


Fig. 6. The maximum, minimum, and median speeds of the marker for 60 treatment days in 21 patients are plotted in log scale.

図8. 21症例の肺内金マーカの最大、最小、中間スピード

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や、体表面の動きとの関係を、Harvard大学の医学物理学講座と協同研究し、これを報告した。

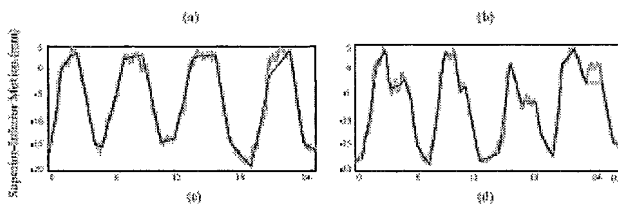


図9. 予測された不規則な肺内金マーカの動き

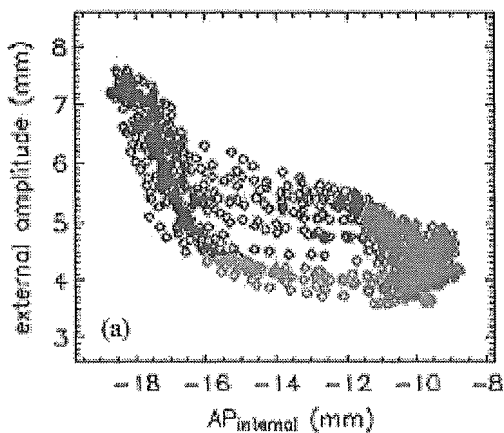


図10. 体表面の動きと体内マーカの前後方向の動きの相関

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。

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られた(59%から71%, 死亡のhazard ratio 0.62, $p=0.028$). 日本からの発表でも、stageIB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。従来は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越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)を越えないように、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積極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-stage IA と c-stage IB 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-stage IA 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-stage IA～IB 245 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。Stage IB 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、癌研究会付属病院の 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. T2N0M0 非小細胞肺癌に対する線量増加試験の必要性に関する考察

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 - 75 Gy 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べきである。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りと考える。

4. 放射線治療の線量増加試験の品質管理

今回の線量増加試験は、体積が関係する放射線治療の phase I 試験のために重要なものであり、今後の同様な試験のための典型例として捉えることができる。腫瘍自体に対する線量とは別の“肺平均線量”が線量制限となることは、抗ガン剤では考えなくてもよい（あるいは調整することができない）因子で

あるが、放射線治療では必ず考える必要がある。

最近の強度変調放射線治療に用いる逆計算による治療計画(inverse planning)は、多臓器の耐容線量を規定して、これを上回ることはないような最適化が電算機で可能になっている。この機能は、多臓器の線量増加を考える必要のある放射線治療の線量増加試験に向いており、今後の線量増加試験は好むと好まざるとを問わず inverse planning を指向したものになるであろう。

結論として、高精度放射線治療における予後改善に向けて、放射線治療の品質管理を均てん化した状況下で、線量増加試験を多施設共同で行うことが可能になった。今回の研究に基づき、体幹部定位放射線治療の高精度品質管理下での第 I 試験の準備が整い、同治療の肺癌に対する標準治療としての位置づけを目指した研究を進めたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Zhang XQ, Shirato H, Aoyama H, Ushikoshi S, Nishioka T, Zhang DZ, Miyasaka K. Clinical significance of 3D reconstruction of arteriovenous malformation using digital subtraction angiography and its modification with CT information in stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(5):1392-9.
2. Sawamura Y, Shirato H, Sakamoto T, Aoyama H, Suzuki K, Onimaru R, Isu T, Fukuda S, Miyasaka K. Management of vestibular schwannoma by fractionated stereotactic radiotherapy and associated cerebrospinal fluid malabsorption. *J Neurosurg.* 2003 ;99(4):685-92.
3. Kitamura K, Shirato H, Shinohara N, Harabayashi T, Onimaru R, Fujita K, Shimizu S, Nonomura K, Koyanagi T, Miyasaka K. Reduction in acute morbidity using hypofractionated intensity-modulated radiation therapy assisted with a fluoroscopic real-time tumor-tracking system for prostate cancer: preliminary results of a phase I/II study. *Cancer J.* 2003 Jul-Aug;9(4):268-76.
4. Aoyama H, Kamada K, Shirato H, Takeuchi F, Kuriki S, Iwasaki Y, Miyasaka K. Visualization of the corticospinal tract pathway using magnetic resonance axonography and magnetoencephalography for stereotactic irradiation planning of arteriovenous malformations. *Radiother Oncol.* 2003 Jul;68(1):27-32.
5. Hida K, Shirato H, Isu T, Seki T, Onimaru R, Aoyama H, Ushikoshi S, Miyasaka K, Iwasaki Y. Focal fractionated radiotherapy for intramedullary spinal arteriovenous malformations: 10-year experience. *J Neurosurg.* 2003 Jul;99(1 Suppl):34-8.
6. Hosokawa Y, Shirato H, Nishioka T, Tsuchiya K, Chang TC, Kagei K, Ohomori K, Obinata K, Kaneko M, Miyasaka K, Nakamura M. Effect of treatment time on outcome of radiotherapy for oral tongue carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Sep 1;57(1):71-8.
7. Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, Sawamura Y, Miyasaka K. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 1;56(3):793-800.
8. Neicu T, Shirato H, Seppenwoolde Y, Jiang SB. Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): average tumour trajectory for lung patients. *Phys Med Biol.* 2003 Mar 7;48(5):587-98.
9. Shirato H, Harada T, Harabayashi T, Hida K, Endo H, Kitamura K, Onimaru R, Yamazaki K, Kurauchi N, Shimizu T, Shinohara N, Matsushita M, Dosaka-Akita H, Miyasaka K. Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1;56(1):240-7.
10. Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, Shimizu T, Kodama Y, Endo H, Onimaru R, Oda M, Fujita K, Shimizu S, Miyasaka K. Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor

- movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1;56(1):221-8.
- 1 1 . Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Xu B, Fukumoto S, Chang TC, Fujita K, Oita M, Miyasaka K, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1;56(1):126-35.
 - 1 2 . Chang TC, Shirato H, Aoyama H, Ushikoshi S, Kato N, Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, Iwasaki Y, Miyasaka K. Stereotactic irradiation for intracranial arteriovenous malformation using stereotactic radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;60(3):861-70, 2004.
 - 1 3 . Yamamoto R, Yonesaka A, Nishioka S, Watari H, Hashimoto T, Uchida D, Taguchi H, Nishioka T, Miyasaka K, Sakuragi N, Shirato H. High dose three-dimensional conformal boost (3DCB) using an orthogonal diagnostic X-ray set-up for patients with gynecological malignancy: a new application of real-time tumor-tracking system. *Radiother Oncol.*;73(2):219-22, 2004.
 - 1 4 . Sharp GC, Jiang SB, Shimizu S, Shirato H. Tracking errors in a prototype real-time tumour tracking system. *Phys Med Biol.*;49(23):5347-5356, 2004.
 - 1 5 . Wu H, Sharp GC, Salzberg B, Kaeli D, Shirato H, Jiang SB. A finite state model for respiratory motion analysis in image guided radiation therapy. *Phys Med Biol.*;49(23):5357-5372, 2004.
 - 1 6 . Aoyama H, Kamada K, Shirato H, Takeuchi F, Kuriki S, Iwasaki Y, Miyasaka K. Integration of functional brain information into stereotactic irradiation treatment planning using magnetoencephalography and magnetic resonance axonography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;58(4):1177-83, 2004.
 - 1 7 . Shirato H, Seppenwoolde Y, Kitamura K, Onimura R, Shimizu S. Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin Radiat Oncol.* 2004 Jan;14(1):10-8.
 - 1 8 . Sharp GC, Jiang SB, Shimizu S, Shirato H. Prediction of respiratory tumour motion for real-time image-guided radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2004 Feb 7;49(3):425-40.
 - 1 9 . Shirato H, Aoyama H, Ikeda J, Fujieda K, Kato N, Ishi N, Miyasaka K, Iwasaki Y, Sawamura Y. Impact of margin for target volume in low-dose involved field radiotherapy after induction chemotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 ;60(1):214-7.
 - 2 0 . Homma A, Shirato H, Furuta Y, et al. Randomized phase II trial of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin or daily low-dose cisplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer J.* 2004 Sep-Oct;10(5):326-32.
 - 2 1 . Nishioka T, Tsuchiya K, Nishioka S, et al. Pilot study of modified version of CHOP plus radiotherapy for early-stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):847-52.
 - 2 2 . Homma A, Furuta Y, Suzuki F, et al. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2005 Jan;27(1):65-71.
 - 2 3 . Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer.* 2004;101(7):1623-31.
 - 2 4 . Ahn YC, Shimizu S, Shirato H, et al. Application of real-time tumor-tracking and gated radiotherapy system for unresectable pancreatic cancer. *Yonsei Med J.* 2004 Aug 31;45(4):584-90.
 - 2 5 . Berbeco RI, Jiang SB, Sharp GC, et al.

- Integrated radiotherapy imaging system (IRIS): design considerations of tumour tracking with linac gantry-mounted diagnostic x-ray systems with flat-panel detectors. *Phys Med Biol*. 2004 ;49(2):243-55.
26. Shirato H, Oita M, Fujita K, Watanabe Y, Miyasaka K. 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.
27. Shirato H, Oita M, Fujita K, Shimizu S, Onimaru R, Uegaki S, Watanabe Y, Kato N, Miyasaka K. 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.
28. Engelsman, .., Onimaru R, Shirato H. How much margin reduction is possible through gating or breath hold ? *Phys med Biol* 50; 477-90, 2005.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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-guded 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)
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

高精度放射線治療の品質管理に関する研究

分担研究者： 永田 靖

京都大学医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学

研究協力者	溝脇 尚志	京都大学医学研究科	放射線腫瘍学・画像応用治療学
	高山 賢二	京都大学医学研究科	放射線腫瘍学・画像応用治療学
	坂本 匡人	京都大学医学研究科	放射線腫瘍学・画像応用治療学
	松尾 幸憲	京都大学医学研究科	放射線腫瘍学・画像応用治療学
	則久 佳毅	京都大学医学研究科	放射線腫瘍学・画像応用治療学
	成田 雄一郎	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

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した。標的体積入力において施設間差は許容範囲内と考えられたが、線量分布においては許容できない有意な施設間差が認められた。その原因は線量計算アルゴリズムの違いと考えられた。

A. 研究目的

多施設共同研究において治療方法に大きな施設間差が存在した場合、その研究結果の信頼性が損なわれることになりかねない。そこで、肺定位放射線治療の多施設共同臨床試験 (JCOG 0403) の実施に先立ち、治療計画の施設間差を評価する試験を行った

B. 研究方法

参加予定 11 施設に模擬症例 4 例の CT データ (図 1) を配布。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。JCOG 0403 プロトコルに従い、処方線量は 48Gy/4fr で線量評価点はアイソセンターとした。リスク臓器の線量制約も JCOG 0403 プロトコルに従うように指示。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

力の指標として内的標的体積 (ITV) の体積を評価し、線量分布の指標として計画標的体積 (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。施設間差の有意性に関しては、分散分析を行い判断した。

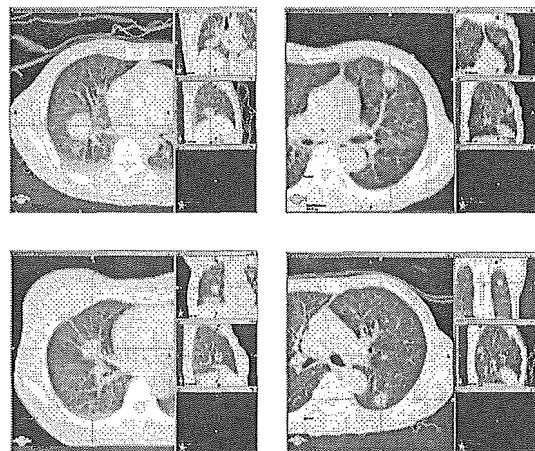


図 1

C. 研究結果

各施設より提出されたITV体積を表 1 に示す。ITV 体積の施設間差は有意とは言えなかった。4 症例総合のばらつきは、変動係数(=平均÷標準偏差)で 16.6%であった。線量分布の結果を図 2 に示す。施設間差に関しては、Max, Min, D95, HI において有意であった。

	ITV 体積 (cc)			
	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
A	9.0	11.0	6.0	34.0
B	4.8	8.2	5.1	36.0
C	5.7	10.7	6.2	35.4
D	8.6	14.1	3.1	28.5
E	7.4	10.7	7.8	33.4
F	6.9	9.5	4.2	28.7
G	7.5	12.8	7.4	29.2
H	6.6	13.1	5.5	34.8
I	7.5	14.2	6.7	38.9
J	8.0	10.0	4.0	30.0
K	9.0	12.0	10.0	38.0
平均	7.4	11.5	6.0	33.4
標準偏差	1.3	1.9	2.0	3.7
変動係数	17.9%	16.8%	32.7%	11.2%

表 1

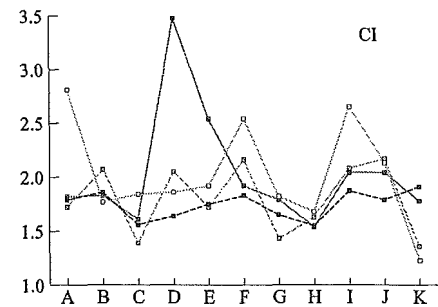
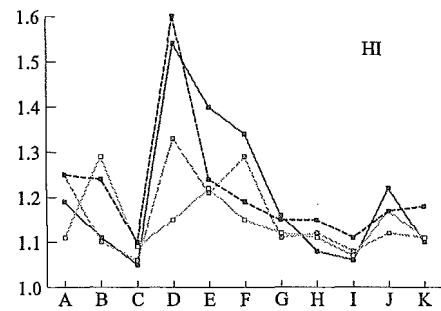
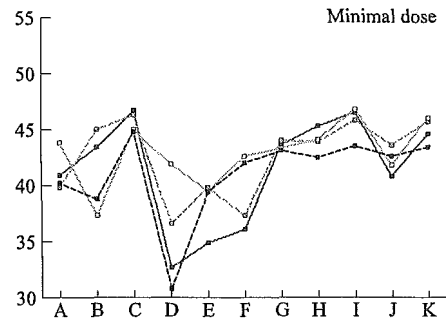
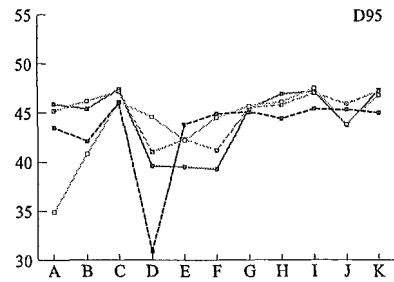
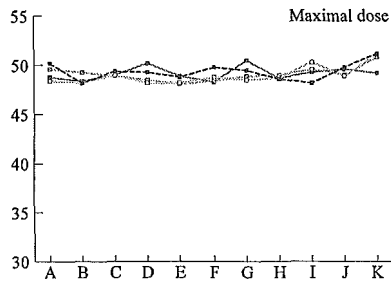


図 2

D. 考察

ITV の施設間差に関しては、統計上有意なものではなく、その変動係数は従来の報告と概ね一致するものであるため、許容範囲内と考えられた。

線量分布の施設間差に関しては許容されるものではなく、その原因として線量計算ア

ルゴリズムの影響が最も大きいと考えられた。

E. 結論

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、線量計算アルゴリズムに起因する施設間差を低減するために、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。

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. 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
7. Hiraoka M, Nagata Y. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 9:352-355, 2004
8. 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.
9. 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.
10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. K. Takayama, Y. Nagata, Y. Negoro, T. Mizowaki, T. Sakamoto, M. Sakamoto, T. Aoki, S. Yano, S. Koga and M. Hiraoka. :Treatment planning of steraotactic radiotherapy for lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 61(5):1565-1571. 2005.
 18. 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 consideraton of radiation technique. Breast Cancer. 12:135-139. 2005.
 19. S. Zhu, T. Mizowaki, Y. Nagata, K. Takayama, Y. Norihisa, S. Yano and M. Hiraoka. :Comparison of three radiotehrapy treatment planning protocols of definitive

external-beam radiation for localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 10:398-404, 2005.

20. 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
21. 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. 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. M Hiraoka, Hypoxia Targeting by Fusion Proteins, ECCO 13th European Cancer Conference, 10/13-11/7 2005, Paris
7. M Hiraoka, A JCOG Trial for SRT of NSCLC, International Association for the study of Lung Cancer Workshop, 2/17-19 2006, Hawaii
8. 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
9. 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
10. 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、