

平成 18 年 3 月 17 日、大阪国際会議場

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

無し

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：大西 洋  
山梨大学医学部放射線医学講座

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。

② JCOG0403 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した意義は非常に大きいと考える。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 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. 11<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer, Barcelona, 2005.

#### H. 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)  
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臨床評価に関する研究

分担研究者 早川和重 北里大学医学部放射線科学

研究協力者 益田典幸 北里大学医学部呼吸器内科学  
新部 譲 北里大学医学部放射線科学  
片桐真人 北里大学医療衛生学部  
石山博條 北里大学医学部放射線科学

研究要旨：呼吸同期を用いた体幹部定位放射線照射システムの開発を行い、定位放射線照射を行った I 期非小細胞肺癌 24 例の治療成績を分析・評価した。その結果、全体の 2 年死因特異的生存率は 84% で、とくに I A 期 (n=18) の 2 年局所制御率は 93% と良好であった。さらに、平成 16 年度からは動体追跡による定位放射線治療も開始し、その治療精度について検討した。また、平成 17 年度には 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 (JCOG0403) への症例登録を開始し、次年度以降も本試験への参加継続を予定している。

A. 研究目的

放射線治療の物理的・技術的・臨床的品質管理プログラムに基づく、肺がん放射線治療の照射野の位置精度ならびに投与線量の再現性を検証することを目的として、定位放射線照射を行った I 期非小細胞肺癌の治療成績を分析・評価した。また、通常照射時のランダムセットアップエラーを線量分布図に反映した線量分布図の作成を試みた。

B. 研究方法

平成 15 年度、16 年度に北里大学病院で体幹部照射に用いられている治療機器について、訪問調査による評価を受けた。その結果、線量評価などシステマティックエラーは許容範囲内であった。また、呼吸モニターを用いた呼吸制御による定位放射線照射例の治療成績

を分析し、評価した。

対象：非小細胞肺癌 I 期で、医学的に切除不能または切除拒否例のうち、平成 12~15 年に定位放射線照射を施行した 24 例を分析評価の対象とした。

倫理面への配慮：非小細胞肺癌の標準治療が手術療法であること、現在の定位放射線照射の治療成績、合併症のリスクなどを説明した上で同意を取得した症例を対象とした。

放射線治療法：放射線治療は先ず 2~多門照射にて 2Gy/回、週 5 回の単純分割照射法で計 30Gy/10 回あるいは 40Gy/20 回の照射を行った後、定位照射 20Gy/回を追加した。定位照射は non-coplanar 18 門での 1 回照射とし、呼吸モニターによる呼吸制御下の呼気停止下で施行した。

### C. 研究結果

全症例 24 例の内訳は、年齢 52～87 歳（中央値 72 歳）、男性 21 例、女性 3 例、組織型別内訳では、腺癌 11 例、扁平上皮癌 10 例、大細胞癌 1 例、分類不能 2 例であった。

非小細胞肺癌 I 期 24 例の定位照射の効果は、CR11 例(46%)、PR9 例(38%)、NC4 例で、治療後の観察期間 12～53 か月（中央値 24.5 か月）で、肺への有害事象として一例に grade 2（NCI-CTC）の肺臓炎が認められたが、他はいずれも grade 1 以下であった。その他の治療後の重篤な有害事象は認められなかった。実測生存率は 2 年 70%、4 年 58%、死因特異的生存率は 2 年 85%、4 年 85%、累積局所再発率は T1 で 2 年 7%、T2 では 60%であった。

### D. 考察

当施設で開発した呼吸モニターによる呼吸同期（呼吸停止下）治療計画システムを用いた定位放射線照射の精度は良好であると考えられた。また、本システムによる末梢型 T1N0M0 非小細胞肺癌の定位放射線治療の効果は十分期待できると考えられた。また、平成 16 年度からは動態追跡装置を用いた定位照射を開始しており、平成 17 年度から 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」に登録した 3 症例の初期治療経過は良好である。

一方、T1 とくらべて T2 症例の局所制御率は不十分であり、T2 に対する至適線量、照射法についてのさらなる検討が必要であると考えられた。

### E. 結論

T1N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線照射は手術適応とならない症例にとって有効な治療法と考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Ishiyama, H., Kitano, M., Niibe, Y., Uemae, M., Hayakawa, K.: Simple technique to visualize random set-up displacements using a commercially available radiotherapy planning system. *Radiat Med*, 23(3):216- 219, 2005.
- 2) Kawamura, S., Takai, D., Hayashi, J., Hayakawa, K., Akashi, M.: 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.
- 3) 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.
- 4) 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):644-9, 2005.
- 5) 早川和重：管理・治療：放射線療法。In：阿部庄作編。最新医学別冊：新しい診断と治療の ABC 34「肺癌」。大阪：最新医学社，2005，pp161-168.
- 6) 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.
- 7) Niibe, Y., 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.

8) 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.

9) 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.

## 2. 学会発表

1) Kazushige 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.

2) 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

3) 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.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 とくになし
2. 実用新案登録 とくになし
3. その他 とくになし

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臨床評価に関する研究

分担研究者 晴山 雅人  
札幌医科大学医学部放射線医学講座

研究要旨

肺腫瘍の体幹部定位放射線治療に代表される高精度放射線治療技術は従来の“曖昧さ”の概念をより客観的にし、実際の治療にフィードバックする必要がある。種々の検討の結果、加速器などの不確定度を考慮しこれらの相乗平均として、4.7mm 程度の PTV マージンの設定が必要と考えられる。

A. 研究目的

肺腫瘍の体幹部定位放射線治療(以下、SBRT)の照射技術を確立するためには放射線治療の全過程における不確定度を最小にし、治療計画にフィードバックする必要がある。本研究は上述した不確定度から患者体位決定と固定、治療計画画像の収集、標的容積と決定臓器の抽出および照射法の決定について客観化し、放射線治療計画においてフィードバックする方法につき考察した。さらに同照射法により治療を行った症例中に晩発性有害事象と推定される2例を認めたので検討を行った。

B. 研究方法

B-1) 患者体位の決定と固定

患者体位の決定と固定は再現性の維持が位置精度の点で求められる。治療前に正側2方向のPort-Grapyを撮影しアイソセンターの変位量につき比較検証した。

B-2) 治療計画画像の収集

ITVの収集方法として自由呼吸法を用い、肺腫瘍の変位範囲をX線透視下で移動距離および呼吸周期を確認する。吸気および呼気時におけるCT画像を収集し腫瘍の動きに対するCT画像が収集の問題を検討した。

B-3) 標的容積と決定臓器の抽出

4施設において同一のCT画像を用いた上で肺腫瘍を抽出し、その相違を検証した。

B-4) 照射法の決定

ガントリと治療寝台の接触などにより制限される背腹方向からのcoplanarビームを基本ビームとして、ビームの強さおよび方向を相殺するよう複数ビームを設定し集光性ビーム群の作成方法について検討した。

B-5) 晩発性有害事象分析

過去に同治療法を行った50例において晩発性有害事象分析の分析を行った。

C. 研究結果

C-1) 患者体位の決定と固定

RTPsで作成したDRR画像と放射線治療機で撮影したPort-Grapyにおけるアイソセンターの変位量は治療前検証では2mm以上の相違が4回の治療回数中、3回あった。また、治療前と治療後に対する検証はすべて2mm以内の相違であった。

C-2) 治療計画画像の収集

、吸気および呼気時の息止めのCT画像と比較すると、自由呼吸法における吸気画像は息止め画像に対して腫瘍の移動が少なかった。自由呼吸法における呼気画像は息止め画像に対して腫瘍の移動はほぼ同じであった。

### C-3) 標的容積と決定臓器の抽出

4 施設における同一の CT 画像を用いた場合の腫瘍を輪郭抽出した結果において、相違は最大で 3mm 程度の相違を示している。この結果は同一施設間であっても約 3mm の不確定度が存在していると考えられる。

### C-4) 照射法の決定

背腹方向からの coplanar ビームを基本ビームとして、この強さおよび方向を相殺するよう non-coplanar ビームを 2 から 6 ビーム設定した場合、すべてのビームが対向しないように 4 ビームを作成することで集光性のある線量分布が可能であった。

### C-5) 晩発性有害事象分析

1 例で治療 6 年後に照射された部位に肋骨骨折および皮膚潰瘍を形成した。1 例に 15 ヶ月後に左半回神経麻痺胸壁を生じた。

## D. 考察

固定具作成、治療計画画像収集時ならびに治療において同一の固定具内に同一体位で同定されるのが困難で、吸引式固定具の使用では 2mm 程度の不確定度が含まれていると考えられる。

治療計画画像の収集では自由呼吸法での同一スライスを複数回撮像することで空間分解能が高く腫瘍の辺縁の認識も可能であり、明確な ITV の決定が容易であった。腫瘍の輪郭の決定では 4 施設における不確定度は最大で 3mm 程度であり、決定者である腫瘍医により相違があることが示唆された。しかしながら、この相違は同一施設でも腫瘍医が異なれば含まれると考えられる。照射方法では腫瘍に対して集光ビームの作成では非対向ビームの作成が有用と考えられる。非対向ビームが少ない場合には頭尾方向に対しての PTV マージンが必要であると考えられる。

周囲正常組織に対する線量容積制限（耐容線量）は解明されていない。局所制御向上が期待される一方で晩期障害の発生も予想され、治療計画初期工程である各重要臓器の輪郭抽出と決定を精緻に行うべきと考える。

## E. 結論

肺腫瘍の体幹部定位放射線治療に代表される

高精度放射線治療技術は従来の“曖昧さ”の概念をより客観的にし、実際の治療にフィードバックする必要がある。患者体位の決定と固定精度では約 2mm、治療計画画像の収集では CT 撮像条件に依存するが、今回の研究における ITV の同定では不確定度は無視可能である。また、腫瘍の輪郭の決定においては少なくとも 3mm である。ビーム設定では集光ビームを作成することで頭尾方向のマージンの必要性がない。総合的には、加速器などの不確定度を考慮しこれらの相乗平均として、4.7mm 程度の PTV マージンの設定が必要と考えられる。晩期障害の発生に注意が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 館岡邦彦、大内 敦、長瀬大輝、和歌正明、才川恒彦、清水目一成、杉本晴美、中田健生、晴山雅人. . Segmental multileaf collimator (SMLC)-IMRT における線量 照合と評価 第一報：線量分布. 日放腫会誌 15 : 89-100, 2003
- 2) 館岡邦彦、大内 敦、長瀬大輝、和歌正明、才川恒彦、清水目一成、杉本晴美、中田健生、晴山雅人. Segmental multileaf collimator (SMLC)-IMRT における線量照合と評価 第二報：絶対線量. 日放腫会誌 15 : 101-110, 2003
- 3) Aratani K, Oouchi A, Sakata K, Nagakura H, Someya M, Tsuchimoto T, Hori M, Hareyama M. A case report: thoraco-cutaneous fistula was developed stereotactic radiotherapy to early lung cancer. Proceedings of The 4th S.Takahashi Memorial Workshop on 3-Dimensional Conformal Radiotherapy. 145, 2004
- 4) Tateoka K, Oouchi A, Hareyama M. Development of the IMRT phantom which an arbitrary point can measure. Proceedings of The 4th S.Takahashi Memorial Workshop on 3-Dimensional Conformal Radiotherapy. 112, 2004
- 5) Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T,

Okawa 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. *Cancer* 101(7):1623-31, 2004

6) 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 2006,13-7.

7) 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.* 2006, 26(1). in print.

## 2. 学会発表

1) Onishi H, Nagata Y, Shirato H, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for patients with stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 241 cases of a Japanese multi-institutional study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(2 Suppl) S142, 2003

2) 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

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 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)  
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臨床評価に関する研究

分担研究者 山下 孝  
癌研有明病院 放射線治療科部長

研究要旨：原発性肺癌に対する定位照射を行い、再発形式の検討を行なった。再発形式は肺内転移が多く、次いで局所再発であった。2年累積局所再発率は9%と良好な結果を示した。肺内転移では、重複癌が既往である症例が多く、治療開始時に原発性肺癌と転移との鑑別が困難であった。局所再発では、初期経験例でPTVマージンが不十分であったこと、X線エネルギーが10MVと高かったことが原因であると考えた。

A. 研究目的

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を行なった。

小細胞癌(2)、非小細胞肺癌(1)、不明(1)であった。

B. 研究方法

[患者背景]

症例は1999年4月から2004年6月までに肺定位照射を施行した57症例(男性:48例、女性:9例)、60病巣を対象とした。年齢は39-92歳(中央値:75歳)、呼吸機能などにより手術適応がない症例が約半数であった。

臨床病期はIA期:57病巣(97%) IB期:3病巣(5%)であった。腫瘍径は7-50mm(中央値:20mm)であった。

組織型では、腺癌が32病巣と多く、次いで扁平上皮癌(19)、大細胞癌(5)、

[治療方法]

患者固定はボディフレームを使用し、治療毎のCT撮影によりアイソセンタを決定した。照射方法はノンコプラナー照射法による3アーク180°回転照射を行なった。

線量について、初期経験例では、50Gy / 5frの線量を用いた。2000年9月以降は、62.5Gy / 5frに線量を増加し、治療を行なった。うち5例については、T2症例が2例であったため、定位照射の前に通常分割照射を併用した。

(倫理面への配慮) すべての症例で書面でのICを取っており、今回の研究でも個人情報

の管理を十分に配慮した。

## G. 研究結果

経過観察期間は4-54ヶ月(中央値:21ヶ月)で、再発症例は14例(23%)に認めた。再発までの期間は、2-30ヶ月(中央値:11ヶ月)であった。全症例における無増悪生存率では、2年の無増悪再発率は74.5%、2年全生存率は90%となった。

初回の局所再発形式は、肺内転移(6例:10%)が多く、次いで局所(5例:8%)であった。2年の累積局所再発率は9%となった。

## D. 考 察

肺内転移では、既往に重複癌のある症例が6例中5例あり、臨床的に再発との鑑別が難しい症例が3例含まれていた。これらの症例では、診断時の重複癌と転移・再発との鑑別が困難であり、実際は転移・再発であった可能性が示唆された。

局所再発は、初期経験例のうち10例中3例認めた。3例の照射野サイズは3×3cmと腫瘍径に対して小さく、PTV マージンが不十分であった可能性があった。使用した X 線エネルギーは10MVであり、腫瘍への辺縁線量が不十分であったことが考えられた(現在は6MV-X線を使用)。

定位照射の治療成績

著者	1回線量(Gy)	分割回数(回)	局所制御率(%)	生存率(%)
Uematsu	10 (80% Isodose)	5-6	96	66(3年)
Nagata	10-12	4	94	79(2年)
Onimaru	6-7.5	8	80	47(2年)
Wulf	10-12.5	3	95	32(2年)
癌研	10-12.5	5	91	90(2年)

## E. 結 論

2年累積局所再発率は9%と良好であった。PTV やエネルギーを適切に選択することで、局所再発率を低下させることができると考えられた。

肺内転移の症例が多かったが、重複癌の合併が多く、治療開始時に原発性肺癌と転移との鑑別診断が困難であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 小型肺癌の治療：I期非小細胞肺癌の放射線治療，五味光太郎，小口正彦，道本幸一，相澤豊昭，福留潤，山下孝，日本胸部臨床62(8)別冊、克誠堂出版2003
2. 癌治療における放射線治療の最前線，山下孝，癌治療と宿主(別冊)、メディカルレビュー社、16:3、8-9、2004.7

## 2. 学会発表

1. 肺腫瘍に対する定位放射線照射の治療  
経験、五味光太郎、福留 潤、相澤豊昭、  
道本幸一、小口正彦、木村雅春、橋本竹  
雄、桑原秋夫、山下 孝、日本放射線腫  
瘍学会第 15 回学術大会、東京、2002.11
2. 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
3. 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

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臨床評価に関する研究

分担研究者 久保 敦司  
慶応義塾大学医学部 放射線科学

研究要旨:肺癌定位放射線治療(SRT)治療計画において、施設間でのGTV輪郭設定、体積、空間分布の差異を統計画像により解析検討した。施設間で輪郭設定とそれに基づいた標的体積に明らかな違いが見られた。また、定位治療後の肺病変の変化についても検討した。これらの研究成果は、高精度放射線治療の標準化および統一的臨床評価のための基盤として欠かせないものとする。

A. 研究目的

肺癌に対する定位放射線治療(SRT)の治療計画の際に、肉眼的標的体積(GTV)を如何に設定するかは、その後の治療計画を左右する重要な出発点であり、また肺癌の標的体積の大きさは予後を評価するうえでも重要な指標となる。高精度に放射線を集中するため、標的範囲の治療施設での認識の差は、治療結果に影響し、さらには治療法としての臨床評価にも大きく関与する。我々は輪郭設定、体積、空間分布の差異を統計画像により検討した(1)。また、定位治療後の病変の変化については、しばしば再発と紛らわしいことがある。これらの所見について詳細に検討するため、治療後CTで観察した所見を分類する(2)。

B. 研究方法

1. 施設間差について:T1肺癌2例に対して6施設において異なった治療計画装置を用いて標的体積の輪郭設定を行なった。輪郭は各施設の治療計画装置で描画し、スクリーンキャプチャにより画像として得られた。施設毎に画像サイズや解像度が異なるため、腫瘍近傍領域を解剖学的指標に基づき全画像で位置が等しくなるように切り出して同一サイズに調整した。同時に画像スケールを基に尺度(pixel/mm)を算出、各断面でGTV輪郭内の面積を計算し、合計と画像間隔から体積(GTVc)を算出した。施設毎のGTVの違いを画像的に評価するため、各施設の同一断面の画像から、それぞれの平均と分散の画像を製作した。

2. 照射後の変化について: 定位放射線治療を施行した、腫瘍径3cm以下、呼吸変

動1cm以内、個数3個以下の18例（、21病巣を対象とした。照射後、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月（以降3ヶ月ごと）にCTを撮影した。CT上のスリガラス陰影・濃厚浸潤影の出現時期、部位、経時的変化、陰影の移動、気管支拡張の有無、につき検討した。

（倫理面への配慮）患者データは匿名化した。

### C. 研究結果

1. 施設間差について：上記方法で得られた体積(GTVc)  $7.0 \pm 0.7$  ml (case1)、および  $12.3 \pm 1.8$  ml、RTPS上で測定した値(GTVr)はそれぞれ  $7.0 \pm 0.7$  ml および  $12.1 \pm 1.7$  ml とほぼ一致した。施設間で輪郭設定とそれに基づいた標的体積に明らかな違いが見られる。分散画像上は気管支・血管等と近接した部分で施設毎の輪郭設定の違いが大きくなることが明らかになった。

2. 照射後の変化について：スリガラス陰影は21病巣中5病巣に、照射後約3ヶ月頃から生じた。うち3病巣は濃厚浸潤影の周囲でPTVにほぼ一致した広がりを示したが、1病巣はPTV内に不均等に散在し、1例ではisocenterから離れた部位から生じた。これらは消失もしくは縮小しながら濃厚浸潤影に移行した。濃厚浸潤影は21病巣中15病巣に認められた。出現時期は3-14ヶ月であった。9病巣はPTVに一致し、6病巣ではisocenterから離れた部位に生じた。濃厚浸潤影は縮小し、濃厚陰影、線状陰影として

残った。約12ヶ月で陰影は固定した。経過中に濃厚浸潤影は15病巣中8病巣で、主に肺門側への移動が認められた。気管支拡張を13病巣に認めたが、出現時期は濃厚浸潤影とほぼ一致していた。

### D. 結論

血管像等と重なる場合など条件によっては標的体積認識の施設間差が大きく注意が必要である。また定位治療に伴うスリガラス陰影は比較的少なく、早期から濃厚浸潤影が出現することが多い。これらは必ずしも線量分布と一致せず、isocenterから離れた部位から発生し、縮小に伴って移動することがある。陰影の形状が固定するまでの約1年間は、腫瘍の再増大や新たな病変と見まちがうような所見も呈しうるので、注意深い経過観察が必要である。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 関智史, Hossain MD, 国枝悦夫, et al. 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 2005;17:25-30.

2. Takeda A, Kunieda E, Shigematsu N, et al. Small lung tumors: long-scan-time CT for planning of hypofractionated stereotactic radiation therapy--initial findings. Radiology 2005;237:295-300.

3. Ohashi T, Takeda A, Shigematsu N, et al. Differences in pulmonary function before vs. 1 year after hypofractionated stereotactic radiotherapy for small peripheral lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1003-1008.

2. 学会発表

1. 川瀬貴嗣, 国枝悦夫, ホサイン・デロア, et al. ウサギ肺に対する定位照射による有害事象の実験的検討 日本医学放射線学会 2004;64:S307.

2. 国枝悦夫, Hossain Deloar, 関智史, et al. 1期非小細胞肺癌に対する治療戦略 小腫瘍に照射する際の諸問題. 日本放射線腫瘍学会誌(1040-9564) 2004;16:77.

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

高精度放射線治療によるがんの予後改善に関する研究

分担研究者 唐澤 克之  
東京都立駒込病院放射線科部長

研究要旨： T1N0M0 非小細胞肺癌の予後改善のため、定位的放射線治療を用いて治療する JCOG 放射線治療グループの最初の臨床試験 0403 の立案に参加し、同試験への症例のエントリーを行なった。

A. 研究目的

リンパ節転移のない早期肺癌の標準治療は手術であるが、今後人口の急速な高齢化により、手術不能例が爆発的に増加することが予想されている。一方放射線を精度よく原発巣に集中させる方法で、高率に腫瘍制御がなされることが報告されており、もし手術と同等もしくはそれに近い割合で治癒すれば、手術侵襲なしに治療することができ、手術不能例の治療法として価値が大きい。今回の臨床試験 JCOG0403 ではその治療法を全国の多施設で同じプロトコルで前向きに登録し、少なくとも手術不能例においてこの治療法が標準治療になるかを見るものである。

B. 研究方法

高精度放射線治療として当施設ではボデイフレームを使用し、治療を行なった。線量分割法は規定通り 48Gy/4 分割にて施行した。倫理的には IC の取得を徹底した。

C. 研究結果

2004 年 10 月から登録開始をして、2005 年度末までに 9 例を登録した。

D. 考察

上記の期間中に 70 例を超える早期非小細胞肺癌の治療依頼があったが、結局 JCOG に登録可能であったのは 9 例にとどまった。治療の適格規準を満たさなかった理由としては、腫瘍の大きさが 3cm を超えて T2 となったもの、過去 5 年以内に別の癌種への治療の既往があるもの、および種々の要注意臓器へ近接して一回大線量の照射に不適であったもの等が多かった。

当該症例は、一部は定位的放射線治療を施行したが、特に要注意臓器近接例には一回線量を低下させて治療を行なう 3 次元ノンコプラナー原体照射法を用いて治療した。同方法は基本的には 3 次元的に放射線を集光させる点で定位照射に共通するが、治療回数が 20-25 回 (4-5 週間) かかるため、固定を施行しないかわりに、ターゲットを若干大きく設定して geographic miss を防いで治療する方法である。1999 年以来この方法を採用して、安全性有効性を評価しながら線量を増加させつつあるが、2002 年以来線量を 75Gy/25fr に上げて治療を施行している。この線量では BED10 が 97.5Gy に相当するが、現在までのところ局所制御及び生存率にすぐれ、体幹部定位照射不適例にはその代わり

となる治療法となりうると考えられる。

#### E. 研究発表

学会発表

Karasawa K, et al. Non-coplanar conformal radiotherapy for stage I NSCLC using middle-sized fractions. ASTRO 2004

Harada K, et al. The intercomparison of the dose distributions of the 3D-CRT for lung tumors by Clarkson's method and superposition method. 4<sup>th</sup> 3D-CRT Meeting 2004

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臨床評価に関する研究に関する研究

分担研究者 山田 章吾

東北大学大学院医学系研究科 放射線腫瘍学分野

研究要旨：

リアルタイムトラッキング放射線治療法の開発と  
イメージガイド放射線治療の実践

A. 研究目的

X線装置とアモルファスシリコンを用いて、腫瘍内に刺入した金マーカをリアルタイムで追跡しながら、その座標位置をリアルタイムで算出し、計算された座標をダイナミック MLC によってリアルタイムで追跡しながら照射を行う装置を開発する。

B. 研究方法

1. ガントリーに2台のX線透視装置とアモルファスシリコン平板検出器を搭載したバリアン社製直線加速器 ClinacEX23 の透視装置をもちいて、肺内腫瘍に刺入した金マーカのリアルタイムトラッキングを試みる。座標計算はアモルファスシリコンのピクセルごとの X 線線量に依存する荷電量をデジタル化した情報により行う。
2. 3次元的に自由に動くファントム内の金マーカを追跡し、金マーカの室内座標系とリアルタイムトラッキングシステムで計算された座標との差を調べ、トラッキングの精度を調べる。
3. バリアン社で開発されるダイナミック MLC をコントロールするためのソフトをインストールし、ダイナミック MLC の動きの確認、指示通りの呼吸サイクルになっているかどうかの計測を行う。
4. リアルタイムトラッキングシステムより得られた座標をダイナミック MLC で追跡可能かどうかのチェックを、行いその精度を3次元ファントムを使って調べる。
5. 呼吸位相ごとの CT を当科で開発した Active Breathing Control システムを用いて撮像し、各位相ごとに治療計画を行い、呼吸位相ごとの照射野を決定する。
6. 5. の治療計画通り、ダイナミック MLC が動くかどうかを確認する。

C. 研究結果 (基礎)

東北大学放射線治療科では、照射中にリアルタイムで腫瘍ないし、腫瘍内に刺入した金マーカの確認ができるようにするため、バリアン社製直線加速器 ClinacEX23 のガントリーに2台の X 線透視装置とアモルファスシリコン平板検出器の搭載を試み、成功した。さらに、我々は、この直線加速器搭載 X 線透視装置を用いて、肺癌内に挿入した金マーカをリアルタイムで追跡するプログラムの開発に成功した。リアルタイムトラッキングが成功しているときには、金マーカが小さな緑色の正方形の枠に囲まれており、トラッキングに失敗すると枠が拡大し赤色に変化するようにして、容易にトラッキングの状態が確認できるようにした。トラッキングされているときのロッド型の金マーカの中心座標は、緑色の正方形枠の中心座標で与えられ、X-Y、Y-Z、Z-X 3 方向で同時に表示できるようになっている。また、腫瘍の形に作った dMLC の照射野が、仮想呼吸移動を追跡するようにしたプログラムの開発にも成功した。

研究結果 (臨床)

このリアルタイムトラッキングソフトを用いて、前立腺内に埋め込んだ金マーカ位置を照射野毎に確認、3次元座標を測定し、前立腺癌に対する強度変調照射法 (Intensity Modulated Radiotherapy: IMRT) 時における毎回の照射間、照射中における前立腺の動き (inter-, intrafractional organ motion) を評価した。Interfractional motion が 1mm 以上動いたケースは 33% で、repositioning することによりすべて 1mm 以内の誤差で

照射が可能となった。1mm 以内の位置精度で照射が可能となり、尿道周囲の線量を 5% 減少させる非常に高精度な放射線治療が出来るようになった。現在まで 67 例に対し 80Gy/40 回の大線量を用いた IMRT を行ったが、24 例では前立腺全体に 80Gy (D95)、43 例では尿道周囲の線量を減じた IMRT である。急性期 grade1 の頻尿、排尿困難の訴えが、前者で 11/24(46%)、後者では 12/43(28%)と明らかに減少していた。

この装置に当科において開発した能動的呼吸停止装置 (Active Breathing Control: ABC) を連動させることにより、任意の呼吸位相で呼吸をとめ(停止位置の誤差は±1.5mm 程度である)、その位置を透視装置で確認しながら照射することができるため、極めて精度の高い肺癌に対する定位照射が可能となった。透視装置がガントリーに取り付けられていることから、治療ビームと透視装置が同じアイソセンターを持つため、回転照射や、ガントリーとベッドが種々の位置関係になる非共面ビームを用いた照射など、どのような照射法を用いようとするアルタイムで金マークと周囲正常構造との相対位置を変化させずに容易に位置確認ができる。現在まで 20 名 26 病変の原発性、転移性肺癌対して、臨床応用を行ったが、6 例に grade1 の、1 例のみに grade2 の放射線肺炎を認めたのみで、非常に安全な定位照射が可能となった。

#### D. 結論

当科で開発された 2 台の X 線透視装置を搭載したイメージガイド放射線治療用ライナックとトラッキングシステムは、臨床的に極めて有用であることが示された。また、この装置をモデルとしてバリアン社よりロボットアームに取り付けた on-board imager が開発され市販されるに至った。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 高井良尋、三津谷正俊、根本建二 他 体幹部小病巣に対するボディフレームレス簡易定位照射法 日医放会誌 61: 403-407, 2001
2. Takai Y, Mitsuya M, Nemoto K et al. Development of a new linear accelerator mounted with dual fluoroscopy using amorphous silicon flat panel X-ray sensors to detect a gold seed in a tumor at real treatment position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51:381, 2001
3. 高井良尋 定位放射線治療の基礎と肺癌治療における実際 現代医療 34:103-109, 2002
4. Takai Y, Mitsuya M, Nemoto K et al.

Development of real-time tumor tracking system with dmlc with dual X-ray fluoroscopy and amorphous silicon flat panel on the gantry of linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 54:193-194, 2002

5. 高井良尋、三津谷正俊、小川芳弘、根本建二、山田章吾. X 線透視装置搭載ライナック連動呼吸抑制装置を用いた超高精度自動照射法の研究 *INNERVISION* 18:27, 2003
  6. Wada H, Takai Y, Nemoto K, Yamada S. Univariate analysis of factors correlated with tumor control probability of three-dimensional conformal hypofractionated high-dose radiotherapy for small pulmonary or hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 58:1114-20, 2004
  7. Takai Y. Image-guided radiotherapy—current and future state—Proceedings of 10th Varian European Users Meeting. 8-14, 2004
  8. Takai Y, Mitsuya M, Yamada S et al. Development of a dual kV X-ray on-board imager for patient setup and dynamic tumor tracking. Proceedings of 10th Varian European Users Meeting. 15-19, 2004
  9. Takai Y, Britton KR, Koto M et al. Clinical feasibility of newly developed dual kV X-ray on-board imager: IMRT for prostate cancer and SRT for early lung cancer. Proceedings of 10th Varian European Users Meeting. 82-92, 2004
  10. 高井良尋、小藤昌志、根本建二、小川芳弘、山田章吾. 定位放射線療法の適応と長期予後. *治療学* 38:671-675, 2004
  11. 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*. 23:14-24, 2005
2. 学会発表
1. Y. Takai, M. Mitsuya, K. Nemoto, Y. Ogawa, H. Ariga, K. Takeda, C. Takahashi, S. Yamada, H. Mostafavi, M. Marc et al. Development of real-time tumor tracking system with dMLC with dual X-ray fluoroscopy and amorphous silicon flat panel on the gantry of linear accelerator. 44th annual meeting of

- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, October 6-10, 2002, New Orleans, USA
2. Y. Takai, M. Mitsuya, Yamada, H. Mostafavi, M. Marc, C. Van Antwerp, S. Mansfield Development of real-time tumor tracking system with dMLC using dual X-ray fluoroscopy and amorphous silicon flat panel on the gantry of linear accelerator. 6th international stereotactic radiosurgery society congress. Kyoto, 6/22-26, 2003
  3. Y. Takai. Development of real-time tumor tracking system with dMLC using dual X-ray fluoroscopy and amorphous silicon flat panel on the gantry of linear accelerator Image Guided Radiotherapy, 9/12-13, 2003, Lake Tahoe, USA (invited)
  4. Y. Takai, T. Kaneta, T. Hakamazuka, K. Nemoto, Y. Ogawa, R. Iwata Y. and S. Yamada. Imaging of Hypoxic cells... Tumor, Ischemic Myocardium and Brain... 3rd Japan-USA cancer treatment symposium Kyoto, 10/2-4, 2003 (invited)
  5. Y. Takai. Development of Dual X-ray Fluoroscopy and Amorphous Silicon Flat Panel System on the Gantry of Linear Accelerator for Setup of the Patient and Dynamic Tracking of Tumor in the future. Research Partners Symposium of Varian Medical System January 29-30 2004, Orland USA (invited)
  6. Y. Takai. Keynote Address: I ) Image-guided radiotherapy – current and future state II ) Development of dual kV-Xray on-board imager. 10th Varian European Users Meeting, May 6-8 2004, Malaga, Spain (invited)
  7. Y. Takai K. R. Britton, M. Koto, K. Nemoto, Y. Ogawa, M. Mitsuya, S. Yamada. Clinical feasibility of newly developed dual kV-Xray on-board imager: IMRT for prostate cancer and SRT for early lung cancer. 10th Varian European Users Meeting, May 6-8 2004, Malaga, Spain (invited)
  8. Y. Takai, Y. Ogawa, S. Yamada. I ) Image-guided radiotherapy – present and future (Development of dual kV-Xray on-board imager for IGRT) II ) Image-guided stereotactic radiotherapy for early stage lung cancer (Initial clinical data of SRT for early stage lung cancer in Japan). Tohoku-Panama Symposium for Radiation Oncology 2004 (TOPS 2004), August 12 2004, Panama (invited)
  9. KR. Britton, Y. Takai, M. Mitsuya, K. Nemoto, Y. Ogawa, S. Yamada. Field-based verified IMRT for prostate cancer using a newly developed dual kilovoltage on-board imager-evaluation of inter/intra-fraction motion and early clinical outcomes. 46th annual meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, October 3-7, 2004, Atlanta, USA,
  10. Y. Takai K. R. Britton, M. Koto, K. Nemoto, Y. Ogawa, M. Mitsuya, S. Yamada. Two kV Xray on-board image guided radiotherapy. 1. SRT for lung cancer 2. IMRT for prostate cancer. The 4th S. Takahashi Memorial Workshop on 3D-CRT IMRT Nagoya, December 10-12, 2004
  11. 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