

200622043A

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

定位放射線治療による予後改善に関する研究

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成 19(2007)年 3 月

## 目次

I.	総括研究報告書	3
	定位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	
	定位放射線治療による臨床試験の研究 白土 博樹	10
	定位放射線治療による臨床試験の研究 永田 靖	13
	定位放射線治療の技術評価の研究 晴山 雅人	17
	定位放射線治療の臨床評価の研究 山下 孝	18
	定位放射線治療の技術評価の研究 山田 章吾	19
	定位放射線治療のガイドライン作成研究 大西 洋	22
	定位放射線治療の線量評価に関する研究 久保 敦司	23

定位放射線治療の臨床評価の研究 唐澤 克之	27
多施設共同試験における放射線治療の品質管理・品質保証プログラ ムの研究 石倉 聡	28
定位放射線治療の臨床評価の研究 中村 和正	30
定位放射線治療の臨床評価の研究 小久保 雅樹	32
多施設共同試験における放射線治療の品質管理・品質保証プログラ ムの研究 西尾 禎治	34
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	37
IV. 研究成果の刊行物・別刷	45

# 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業） 総括研究報告書

## 定位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（京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学）

### 研究要旨：

体幹部腫瘍に対する定位放射線照射は、わが国で開発された新しい放射線治療技術である。この技術を用いると副作用を軽減する一方で局所制御率の飛躍的な向上が期待される。体幹部における対象臓器は肝臓癌や脊髄腫瘍などがあるが、その中でも肺癌に対する臨床応用報告が最も多くまとまっている。特に早期肺癌症例に対する定位放射線照射は、国内の複数施設より報告された成績はいずれも良好である。しかしながら、各施設間で、患者固定法、ターゲットの定義、呼吸移動に関する表記、線量の表記法、照合方法などにおいて相違点が見られ、標準的治療法の確立が求められている。本研究は、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)を施行するとともに T2N0M0 腫瘍のためのプロトコールを作成し、なおかつその精度保証を行おうとするものである。

白土博樹(北海道大学・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・副院長)、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(国立がんセンターがん対策情報センター・室長)、中村和正(九州大学・助手)、小久保雅樹(先端医療センター・副部長)、西尾禎治(国立がんセンター東病院臨床開発センター・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 T1N0M0 早期肺癌に対する多施設共同臨床試験 JCOG0403 の実行と T2N0M0 を対象とした臨床試験の実施と環境整備

### B. 研究方法

本研究においては、以下の検討を行った。

1. 本研究の主目的である T1N0M0 非小細胞肺癌を対象とした定位放射線照射の臨床試験(JCOG0403)における症例登録を行った。
2. 上記臨床試験を行うためには、参加予定の全施設においての、定位放射線照射に関連する固定精度および照射

精度の確保が不可欠である。米国 NCI/ATC と共同で遠隔症例レビューシステムを構築し、放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを開始した。がん治療の放射線治療を含む臨床試験に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、放射線治療を用いた臨床試験における品質管理・品質保証活動を行う。また品質保証活動としては臨床試験実施計画書に定められた放射線治療規定の遵守の程度 (compliance) を判定する。compliance の判定は放射線治療終了後に治療開始前の各種画像診断フィルム、治療計画情報、位置照準フィルム、放射線治療照射記録等を収集し、放射線治療規定の遵守判定基準を用いて行う。

3. 一方で体幹部定位照射を広く国内で安全に普及させる目的で、「体幹部定位照射のガイドライン」を作成し出版した。
4. さらに新たに実地臨床への導入が可能と思われる T2N0M0 を対象とした定位放射線照射治療プロトコール (JCOG0702) の作成および物理的検証を行った。一般に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、あたらしいCRMを用いた第一相線量増加試験を行なうための方法論を研究した。

5. 一方では、JCOG0702 プロトコルへの参加施設は、CMS社製のXi0、Varian社製のEclips、そしてPhilips社製のPinnacle<sup>3</sup>の3機種をそれぞれ利用している。各治療計画装置に搭載された不均質対応モデルベース計算アルゴリズム名はXi0/Superposition、Eclips/AAA、そしてPinnacle<sup>3</sup>/CCである。これらの施設に対して施設訪問形式の調査法により、肺の体幹部定位放射線治療検証用のファントムと線量測定用フィルムを利用して実施した。尚、今回の調査においては、JCOG0403 プロトコルの事前調査内容と同様、肺ファントム内の模擬腫瘍中心のポイント線量の計算精度検証に特化した。Xi0/Superposition及びPinnacle<sup>3</sup>/CCについては、JCOG0403 プロトコルの事前調査の結果をそのまま利用することが可能である。Varian社製のEclips/AAAを利用する3施設：九州大学医学部付属病院、京都大学医学部付属病院、及び東北大学医学部付属病院についての訪問調査を実施した。

(倫理面への配慮)

上記臨床試験に当たっては、十分に倫理面に配慮している。

## C. 研究結果

1. T1N0M0 を対象とした JCOG0403 「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第 II 相臨床試験」の症例登録を継続した。また、参加予定施設への実地訪問調査により放射線治療の施設間較差が許容範囲内であることを確認した。臨床試験実施計画書は、平成16年6月に完成、同年7月20日よりIRBで承認された施設より順次症例登録を開始した。平成19年3月現在、予定参加施設全施設でIRBの承認が得られ、すでに117例の症例登録が行われ、標準手術可能例75

例の症例集積は既に完了した。現在は標準手術不能症例のみ症例登録継続中である。

2. JCOG0403 「T1N0M0非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療 第II相試験」に対して、米国NCI傘下の5カ所のQAセンターを統括するAdvanced Technology Consortium (ATC)と連携し、共同プロジェクトとして放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを実施した。2007年2月21日までに評価が終了した登録110例中、1例を除きいずれもプロトコル遵守の判定であった。
3. 本治療法を開始するにあたって、臨床的ないし技術的に求められる項目においてガイドラインを作成し出版した。具体的には、照射技術、固定技術、精度保証等の関連する治療体系を分類し、呼吸移動対策や照合技術、線量アルゴリズム等についての最適な方法と必要条件を検討した。また、特徴的なシステムを使用する場合の注意点、精度検証の検討について報告し、研究班としての推奨指針とした。これらの体幹部定位放射線治療ガイドラインは、日本放射線腫瘍学会と中外医学社から刊行した。
4. 非小細胞肺癌 cT2N0M0 に対する体幹部定位放射線治療における最大耐容線量および推奨線量を決定するには、用量規制毒性を Grade 3 以上の放射線肺臓炎と規定し、その代替指標に「治療開始後 180 日以内に発症した Grade 2 以上の放射線肺臓炎の発生割合」を Primary endpoint と設定する。これを CRM を用いて「Grade 2 の放射性肺臓炎の発生割合 25%程度、許容範囲を 40%」とした用量レベルを最大耐容線量として探索し、この用量を推奨線量と決定することが妥当である。主たる解析では、全適格例を対象として primary endpoint である治療開始後 6 ヶ月以内に発症した Grade 2 以上の放射線肺臓炎の発生割合ならびにその 95%信頼区間を二項分布の正確な信頼区間を用いて算出する。  
現在グループ内および JCOG データセンターとプロトコル最終決定に向け

て作業中であり、平成19年度の臨床登録開始を目標としている。

5. 表1に各施設が所有している

Xi0/Superposition及びPinnacle<sup>3</sup>/CCにおいて、Plan1、2に対する線量実測値と計算線量値の相違を示す。それぞれのPlanに対して、中央値で0%及び-1%、標準偏差は双方とも2%であり、非常に高い一致を示した。尚、Eclips/AAAについては、3施設分の訪問による調査の実施を終え、データの解析中である。

表1：フィルムによる実測線量値に対する治療計画装置及び線量計算アルゴリズムごとの計算線量値の相違のまとめ。

Institutions	Energy [MV]	RTP system	Data of Clarkson base		Data of superposition base			
			Algorithm	*Difference [%]		Algorithm	*Difference [%]	
				Plan 1	Plan 2		Plan 1	Plan 2
A	6	FOCUS/Xi0	Clarkson	4	3	Superposition	1	-1
		Pinnacle3	CC (hetero/homo)	6	4	CC (hetero/hetero)	0	-2
B	6	FOCUS/Xi0	Clarkson	5	5	Superposition	1	0
C	6	FOCUS/Xi0	Clarkson	1	2	Superposition	-3	-3
D	6	FOCUS/Xi0	Clarkson	3	3	Superposition	0	-1
E	10	FOCUS/Xi0	Clarkson	4	1	Superposition	0	2
F	6	CADPlan/ECLIPSE	Batho	3	2			
G	6	CADPlan/ECLIPSE	Batho	0	4			
H	6	Pinnacle3	CC (hetero/homo)	7		CC (hetero/hetero)	2	2
		PrecisePlan	Area Integration	3	-1			
I	6	CADPlan/ECLIPSE	Batho	4	2			
		RPS700i(3D)	Ratio TPR	6	6			
J	6	Pinnacle3	CC (hetero/homo)	7	5	CC (hetero/hetero)	1	-1
K	6	FOCUS/Xi0	Clarkson	4	6	Superposition	0	2
L	6	Pinnacle3	CC (hetero/homo)	5		CC (hetero/hetero)	0	-2
M	6	CADPlan/ECLIPSE	Batho	4	3			
N	6	FOCUS/Xi0	Clarkson	5	5	Superposition	-1	-1
O	6	CADPlan/ECLIPSE	Batho	4	2			
P	4	FOCUS/Xi0	Clarkson	2	3	Superposition	-3	-2
			Median	4	3		0	-1
* (Calculated Dose) - (Measured Dose) / (Calculated Dose) × 100			Max	7	6		2	2
			Min	0	-1		-3	-3
			SD	2	2		2	2

D. 考察

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

T1N0M0を対象としたJCOG0403「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第II相臨床試験」については、平成19年3月現在、15参加施設すべてでIRBの承認が得られ、117例の症例登録がなされている。標準手術可能例は既に症例登録が完了し、今後3年間の経過観察期間に入った。一方で標準手術不

能症例の集積ペースはややおくれているものの2年後に完了するものと思われる。

現在までに我が国で放射線治療を用いた臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが作成された実績はなく、そのことが我が国発の臨床試験データに信頼性がないという深刻な事態を生じていた。しかしながら、本臨床試験を含め複数の臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが策定され実施されることにより臨床試験データの信頼性が飛躍的に向上することが期待されている。特に本研究では、高精度放射線治療の中核をなす定位放射線治療における我が国初の品質管理・品質保証プログラムを策定した。また本活動を米国NCIのもとで放射線治療の品質保証活動を行っているAdvanced Technology Consortium (ATC)と共同で実施することで、本試験の質を世界レベルに保つのみならず、高精度放射線治療における品質管理・品質保証のグローバルスタンダードの確立にも寄与しており、今後高精度放射線治療が標準治療として普及する上で極めて意義が深い。

T2N0M0 症例に関連するプロトコールについては、現在グループ内およびJCOGデータセンターとプロトコール最終決定に向けて作業中であり、平成19年度の臨床登録開始を目標としている。予定登録数において、最低60名（実施可能性による）とすると、予定登録期間：3年、追跡期間：3年、総研究期間：6年となると思われる。参加可能施設として、北海道大学病院、東北大学病院、都立駒込病院、山梨大学医学部、京都大学病院、先端医療センター、九州大学病院が妥当であろうと思われる。これらの施設のアンケートでは、年間登録数見込みは計29名であり、2年から3年での研究は十分可能であると思われる。

肺の体幹部定位放射線治療では、肺野への照射線量を規定する指標値V20 (20Gy線量の肺野体積)、計画標的体積PTVについてのD95 (95% PTV体積の線量)、PTV内の線量均一性の指標値HI (Homogeneity Index)、無駄な照射領域の程度を表す指

標値 CI (Conformity Index) などがあるが、どの線量計算アルゴリズムを利用するかでこれらの値が大きく変わってしまう。JCOG0702 プロトコールでは計算精度の高い不均質対応モデルベース計算アルゴリズムの利用を視野に入れているため、指標値の設定も含め、肺野中腫瘍及びその近傍の領域における線量分布検証を実施する必要があると考えられる。

#### 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ールを作成し、2004 年 7 月より症例登録を開始した。現在その症例を集積しながらその精度を確認中である。本年度は臨床、技術、精度管理面におよぶ体幹部定位照射ガイドラインを作成し出版した。また新規の T2NOMO 早期肺癌に対するプロトコールを作成し、平成 19 年度より症例登録開始予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2483-91.
2. Oita M, Ohmori K, Obinata K, Kinoshita R, Onimaru R, Tsuchiya K, Suzuki K, Nishioka T, Ohsaka H, Fujita K, Shimamura T, Shirato H, Miyasaka K. Uncertainty in treatment of head-and-neck tumors by use of intraoral mouthpiece and embedded fiducials. Uncertainty in treatment of head-and-neck tumors by use of intraoral mouthpiece and embedded fiducials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Apr 1;64(5):1581-8.
3. Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H, Jiang SB. Residual motion of lung tumors in end-of-inhale respiratory gated radiotherapy based on external surrogates. Med Phys. 2006 ;33(11):4149-56.
4. Nishio T, Kunieda E, Shirato H, Ishikura S, Onishi H, Tateoka K, Hiraoka M, Narita Y, Ikeda M, Goka T. 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), Phys. Med. Biol., 2006, 51, 5409-5417.
5. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(1):107-11, 2006
6. 大西洋、平岡 真寛編著。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。体幹部定位放射線治療「ガイドラインの詳細とマニュアル」 中外医学社
7. 大西洋、永田靖、平岡真寛、他。I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療。臨床放射線51:1145-1153, 2006.
8. Kunieda E, Deloar HM, Kitamura M, Kawaguchi O, Shiba H, Takeda A, Kawase T, Seki S, Shigematsu N, Kubo A. Rotational and translational reproducibility of newly developed Leksell frame-based relocatable fixation system. Radiat Med. 2006 Aug;24(7):503-10.
9. Shigematsu N, Takeda A, Sanuki N, Fukada J, Uno T, Ito H, Kawaguchi O, Kunieda E, Kubo A. Radiation therapy after breast-conserving surgery. Radiat Med. 2006 Jun;24(5):388-404.

10. Deloar HM, Kunieda E, Kawase T, Tsunoo T, Saitoh H, Ozaki M, Saito K, Takagi S, Sato O, Fujisaki T, Myojoyama A, Sorell G. Investigations of different kilovoltage x-ray energy for three-dimensional converging stereotactic radiotherapy system: Monte Carlo simulations with CT data Medical Physics. 2006;33(12):4635-42.
11. Kunieda, E., Deloar, H. M., Takagi, S., Sato, K., Kawase, T., Saitoh, H., Saito, K., Sato, O., Sarell, G. & Kubo, A. Interface software for DOSXYZnrc Monte Carlo Dose Evaluation on a Commercial RTP System. Radiation medicine. 2007. (in printing)
12. 肺転移に対する放射線治療. 五味光太郎, 小塚拓洋、田原誉敏、熊田まどか、大城佳子、山下孝. 臨床消化器内 21(3), 2006
13. Jingu K, Nemoto K, Matsushita H, Takahashi C, Ogawa Y, Sugawara T, Nakata E, Takai Y, Yamada S. Results of radiation therapy combined with nedaplatin (cis-diammine-glycopolatinum) and 5-fluorouracil for postoperative locoregional recurrent esophageal cancer. BMC Cancer. 2006 Mar 4;6:50.
14. Nakata E, Fukushima M, Takai Y, Nemoto K, Ogawa Y, Nomiya T, Nakamura Y, Milas L, Yamada S. S-1, an oral fluoropyrimidine, enhances radiation response of DLD-1/FU human colon cancer xenografts resistant to 5-FU. Oncol Rep. 2006 Sep;16(3):465-71.
15. Ken Takeda, Kenji Nemoto, Haruo Saito, Yoshihiro Ogawa, Yoshihiro Takai, Shogo Yamada. Predictive factors for acute esophageal toxicity in thoracic radiotherapy. Tohoku J Exp Med. Vol 208(4), 299-306. 2006
16. Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, Ichinose A, Oikawa M, Takai Y, Ogawa Y, Nakata E, Sakayauchi T, Takai K, Sugawara T, Narazaki K, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 1;66(3):845-51.
17. 小久保 雅樹, 平岡 真寛. 肺腫瘍に対する定位放射線治療. 日本胸部臨床. 2006年, 第65巻増刊号. S275-S281
18. Yuichiro Kamino, Kenji Takayama, Masaki Kokubo, Yuichiro Narita, Etsuro Hirai, Noriyuki Kawada, Takashi Mizowaki, Yasushi Nagata, Takehiro Nishidai, Masahiro Hiraoka. Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:271-278
19. Yuichiro Kamino, Sadao Miura, Masaki Kokubo, Ichirou Yamashita, Etsuro Hirai, Masahiro Hiraoka, Junzo Ishikawa. Development of an ultra-small C-band linear accelerator guide for a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head. Med Phys in press.
20. 永田 靖、高山賢二、松尾幸憲、則久佳毅、溝脇尚志、平岡 真寛他:MOOK 肺癌の臨床 2007-2008 I期肺癌に対する体幹部定位照射一重粒子線を含む一篠原出版新社、 187-194、2007
21. Nagata Y, Matsuo Y, Takayama K, Norihisa Y, Mizowaki T, Mitsumori M, Shibuya K, Yano S, Narita Y, Hiraoka M. Current status of stereotactic body radiotherapy for lung cancer Int. J. Clinical Oncology 12:3-7, 2007.
22. 永田 靖、高山賢二、他。体幹部定位照射。Jpn J Cancer Chemother 癌と化学療法 33:455-461, 2006.
23. Matsuo Y., Takayama K., Nagata Y.,

Kunieda E., Tateoka K., Ishizuka N., Mizowaki T., Norihisa Y., Sakamoto M., Narita Y., Ishikura S., Hiraoka M. Interinstitutional variations in planning for stereotactic body radiation therapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 (in press)

#### 学会発表

1. 石倉聡他. 肺癌放射線治療における不均質補正の有無による線量分布の相違-不均質補正導入に向けた検証. 第65回日本医学放射線学会学術集会, 2006年4月7-9日, 横浜
2. 石倉聡. 臨床試験(JCOG)における放射線治療の品質管理. 第44回日本癌治療学会総会, シンポジウム「肺がんの化学療法・放射線療法: 現在と未来」, 2006年10月18-20日、東京
3. 石倉聡他. 肺癌放射線治療における不均質補正の有無による線量分布の相違. 第19回日本放射線腫瘍学会学術大会, 2006年11月23-25日、仙台
4. 五味光太郎、小塚拓洋、大城 佳子、田原誉敏、熊田まどか、能勢隆之、小口 正彦、山下孝、橋本竹雄、吉野慎一. ターゲットの再現性について (Linac CTシステムを用いた評価) 第13回日本高精度放射線外部照射研究会、山梨、2006.3
5. Y. Takai, M. Mitsuya, K. Narazaki, T. Sakayauti, K.R. Britton, Y. Ogawa, H. Ariga, K. Takeda, K. Jingu, S. Yamada. Image-guided IMRT reducing urethral dose for prostate cancer. -An evaluation of acute adverse effects- 48th annual meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Philadelphia, November 4-8, 2006
6. Jingu K. Results Of Radiation Therapy Combined With Nedaplatin (cis-diammine-glycopolatinum) And 5-fluorouracil For Postoperative Locoregional Recurrent Esophageal Cancer: Phase II Study. ASTRO's 48th Annual Meeting. 11. 5-9. 2006. Philadelphia
7. 川瀬貴嗣, 武田篤也, 国枝悦夫, 石橋了知, 上窪純史, 茂松直之, et al. 胸部SRT経過観察中に問題となった、軟部組織線維化に関連すると思われる有害事象の4症例. 第15回日本高精度放射線外部照射研究会; 2007 March 3; 大手町; 2007.
8. 菅原章友, 国枝悦夫, 奥洋平, 宮下康弘, 松下麻衣子, 瀬黒清一, et al. 固体物理フィルターを用いたIMRT3例の経験. 第15回日本高精度放射線外部照射研究会; 2007 March 3; 大手町; 2007.
9. 奥洋平, 国枝悦夫, 角尾卓紀, 久保敦司, 関智史, 北川五十雄, et al. 慶應大学病院におけるIMRTの現状. 日本放射線腫瘍学会第19回学術大会; 2006 NOV. 23-25; 仙台; 2006.
10. Takeda A, Oooka Y, Sudo Y, Iwashita H, Aoki Y, Sasajima N, et al. The discrepancy between the intended isocenter and that from orthogonal linacgrams at the first fraction of CT-guided body SRT. 1st Hokkaido International Crosscutting Symposium MOLECULAR BIO-IMAGING AND 4D IMAGE-GUIDED RADIOTHERAPY; 2006 July 14-16; 札幌; 2006.
11. Kawase T, Kunieda E, Tsunoo T, Seki S, Deloar HM, Ogawa EN, et al. Experimental stereotactic irradiation of normal rabbit lungs with a new computed tomography-type kilovoltage X-ray radiotherapy machine. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 25th (ESTRO25); 2006 October 9; Leipzig, Germany; 2006.
12. Kawase T, Kunieda E, Tsunoo T, Seki S, Deloar H, Ogawa EN, et al. Preliminary experience of stereotactic radiation to normal rabbit lung with a new computed tomography-typed radiotherapy machine with kilo-voltage X-ray. 1st Hokkaido International

- Crosscutting Symposium MOLECULAR
13. M. Fujino, C. Katoh, T. Kaji, N. Kubo, N. Kato, S. Onodera, T. Shiga, H. Aoyama, H. Shirato and N. Tamaki. Challenges in the Use of Breath-Hold (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy in Patients With Lung Cancer Without Atelectasis. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Philadelphia, PA. (U. S. A.). 2006. 11. 5-9.
  14. R. Kinoshita, S. Shimizu, N. Katoh, R. Onimaru, H. Shirato and K. Miyasaka. Real-Time and Precise Monitoring of the Breast Motion During Irradiation Using Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy (RTRT) System. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Philadelphia, PA. (U. S. A.). 2006. 11. 5-9.
  15. H. Taguchi, S. Takao, Y. Kogure, H. Shirato, S. Tadano, K. Suzuki, R. Onimaru, N. Katoh and R. Kinoshita. Prediction of Four-Dimensional (4D) Tumor Response Using Finite Element Method (FEM) and Radiobiological Model for Adaptive Radiotherapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Philadelphia, PA. (U. S. A.). 2006. 11. 5-9.
  16. H. Onishi, Y. Nagata, H. Shirato, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation (STI) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC): J. Clin Oncol 24, 18S:375s, 2006.
  17. Y. Nagata, Y. Matsuo, K Takayama et al. Survey of SBRT in Japan. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Philadelphia, PA. (U. S. A.). 2006. 11. 5-9.
  18. 永田 靖、松尾幸憲、高山賢二、平岡 真寛他。体幹部定位放射線治療 第44回日本癌治療学会シンポジウム 平成18年10月18日 東京
  19. Y. Nagata, Y Matsuo, K Takayama et al. Japanese experience in lung SBRT. SBRT 2006 meeting. 2006. 5. 19-20 Dallas, Tx
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**
- 1. 特許取得**  
 発明の名称: 体内埋め込み型リアルタイム式マイクロ線量計装置ならびに測定方法  
 出願番号: 特願 2004-188332  
 特許願: 整理番号P04061601  
 受付番号: 50401074476  
 出願者: 山田章吾、石井慶造、菊池洋平、仲田栄子  
 特開2006-10516 (p2006-10516A)  
 公開日 平成18年1月12日  
 起案日 平成19年3月13日
  - 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）

分担研究報告書

定位放射線治療による臨床試験の研究

分担研究者 白土博樹 北海道大学医学研究科放射線医学分野 教授

**研究要旨**：皮膚表面の動きを信号とした呼吸同期照射中の肺癌の動きの解析により、腫瘍の同期照射には不規則な動きの成分があることに注意を要することを示した。脳転移性腫瘍に関する第三相試験を完結させ、定位放射線治療を全脳照射に加えることによる生存率に関する効果はないこと、脳内再発に関しては全脳照射を加えることの重要性を示した。I期非小細胞肺癌のうち、腫瘍サイズが大きいT2N0M0に対するフルプロトコールを、CRMを用いて完成した。

**A. 研究目的**

I期非小細胞肺癌のうち、腫瘍サイズが大きいT2N0M0に対する体幹部定位放射線治療の線量増加試験に必要な諸条件について検討した。

**B. 研究方法**

JCOGのデータセンターを利用した、あたらしいCRMを用いた第一相線量増加試験を行なうための方法論を研究した。

**(倫理面への配慮)**

シミュレーションが中心であり、患者の個人情報に関する問題はない。

**C. 研究結果**

非小細胞肺癌 cT2N0M0 に対する体幹部定位放射線治療における最大耐容線量および推奨線量を決定するには、用量規制毒性を Grade 3 以上の放射線肺臓炎と規定し、その代替指標に「治療開始後 180 日以内に発症した Grade 2 以上の放射線肺臓炎の発生割合」を Primary endpoint と設定する。これを CRM を用いて「Grade 2 の放射性肺臓炎の発生割合 25%程度、許容範囲を 40%」とした用量レベルを最大耐容線量として探索し、この用量を推奨線量と決定することが妥当である。主たる解析では、全適格例を対象として primary endpoint である治療開始後 6 ヶ月以内に発症した Grade 2 以上の放射線肺臓炎の発生

割合ならびにその 95%信頼区間を二項分布の正確な信頼区間を用いて算出する。

**D. 考察**

予定登録数：最低 60 名（実施可能性による）として、予定登録期間：3 年、追跡期間：3 年、総研究期間：6 年となると思われる。参加可能施設として、北海道大学病院、東北大学病院、都立駒込病院、山梨大学医学部、京都大学病院、先端医療センター、九州大学病院が妥当であろうと思われた。これらの施設のアンケートでは、年間登録数見込みは計 29 名であり、2 年から 3 年での研究は十分可能であると思われる。

**E. 結論**

本研究により、非小細胞肺癌 cT2N0M0 に対する体幹部定位放射線治療における最大耐容線量および推奨線量を決定することである。

**F. 研究発表**

**論文発表**

1. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA.

2006 Jun 7;295(21):2483-91.

2. Oita M, Ohmori K, Obinata K, Kinoshita R, Onimaru R, Tsuchiya K, Suzuki K, Nishioka T, Ohsaka H, Fujita K, Shimamura T, Shirato H, Miyasaka K. Uncertainty in treatment of head-and-neck tumors by use of intraoral mouthpiece and embedded fiducials. Uncertainty in treatment of head-and-neck tumors by use of intraoral mouthpiece and embedded fiducials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Apr 1;64(5):1581-8.
  3. Nishio T, Kunieda E, Shirato H, Ishikura S, Onishi H, Tateoka K, Hiraoka M, Narita Y, Ikeda M, Goka T. 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). *Phys Med Biol*. 2006 Nov 7;51(21):5409-17.
  4. Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H, Jiang SB. Residual motion of lung tumors in end-of-inhale respiratory gated radiotherapy based on external surrogates. *Med Phys*. 2006 ;33(11):4149-56.
- 学会発表
1. M. Fujino, C. Katoh, T. Kaji, N. Kubo, N. Kato, S. Onodera, T. Shiga, H. Aoyama, H. Shirato and N. Tamaki. Challenges in the Use of Breath-Hold (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy in Patients With Lung Cancer Without Atelectasis. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Philadelphia, PA. (U.S.A.). 2006.11.5-9.
  2. R. Kinoshita, S. Shimizu, N. Katoh, R. Onimaru, H. Shirato and K. Miyasaka. Real-Time and Precise Monitoring of the Breast Motion During Irradiation Using Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy (RTRT) System. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Philadelphia, PA. (U.S.A.). 2006.11.5-9.
  3. H. Taguchi, S. Takao, Y. Kogure, H. Shirato, S. Tadano, K. Suzuki, R. Onimaru, N. Katoh and R. Kinoshita. Prediction of Four-Dimensional (4D) Tumor Response Using Finite Element Method (FEM) and Radiobiological Model for Adaptive Radiotherapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Philadelphia, PA. (U.S.A.). 2006.11.5-9.
  4. T. Nishioka, M. Yasuda and H. Shirato. Reduced Transactivation Activity of P53 And Repressed Cdk Inhibitor Expression Observed in Sub-clones That Survived 10Gy Irradiation: Possible Mechanisms of "Radiation Induced Cancer Cell Repopulation". American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Philadelphia, PA. (U.S.A.). 2006.11.5-9.
  5. K. Suzuki, T. Nishioka, H. Aoyama, K. Tsuchiya, H. Shirato and K. Miyasaka. Predictive Value of FDG-PET Before Radiation Therapy for Head and Neck Malignancy: Can SUV Tell the Truth? American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Philadelphia, PA. (U.S.A.). 2006.11.5-9.
  6. S. Shimizu, M. Hosokawa, K. Itoh, H. Takahashi, M. Fujita and H. Shirato. Can FDG-PET Detect Subclinical Lymph Node Metastasis of Esophageal Cancer and Contribute To the Radiation Treatment Planning? Compared With Images and Pathological Findings. American

Society for Therapeutic Radiology and  
Oncology (ASTRO) Annual Meeting.  
Philadelphia, PA. (U.S.A.). 2006.11.5-9.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

定位放射線治療による臨床試験の研究

分担研究者 永田 靖 京都大学大学院医学研究科 助教授

共同研究者 京都大学 松尾幸憲、高山賢二、則久佳毅、溝脇尚志、成田雄一郎

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較差を評価した。腫瘍によっては標的体積入力において施設間較差が大きくなることもあり、また線量分布においても線量計算アルゴリズムの影響で施設間較差が大きくなる可能性があり、注意を要すると考えられた。

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較差が存在した場合、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、治療計画の施設間較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。施設間較差の有意性に関しては、分散分析を行い判断した。

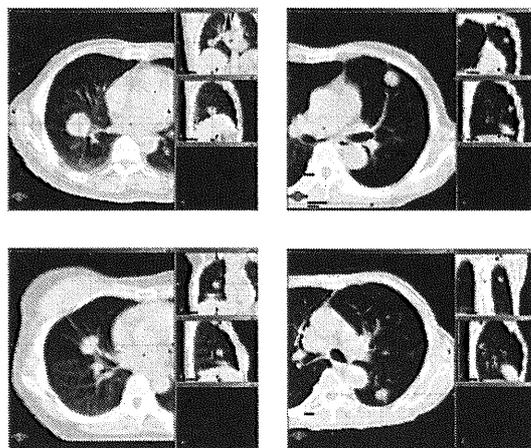


図 1

C. 研究結果

使用された治療計画装置は、FOCUS/Xi0 が 6 施設と最も多く、次いで Eclipse が 3 施設、他に Cadplan と Pinnacle がそれぞれ 1 施設であった。使用された X 線のエネルギーは 8 施設が 6MV であり、10MV、4MV および 6MV と 10MV の混合がそれぞれ 1 施設であった。

各施設より提出された ITV 体積を表 1 に示

す。ITV体積の施設間較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。施設間較差に関しては、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

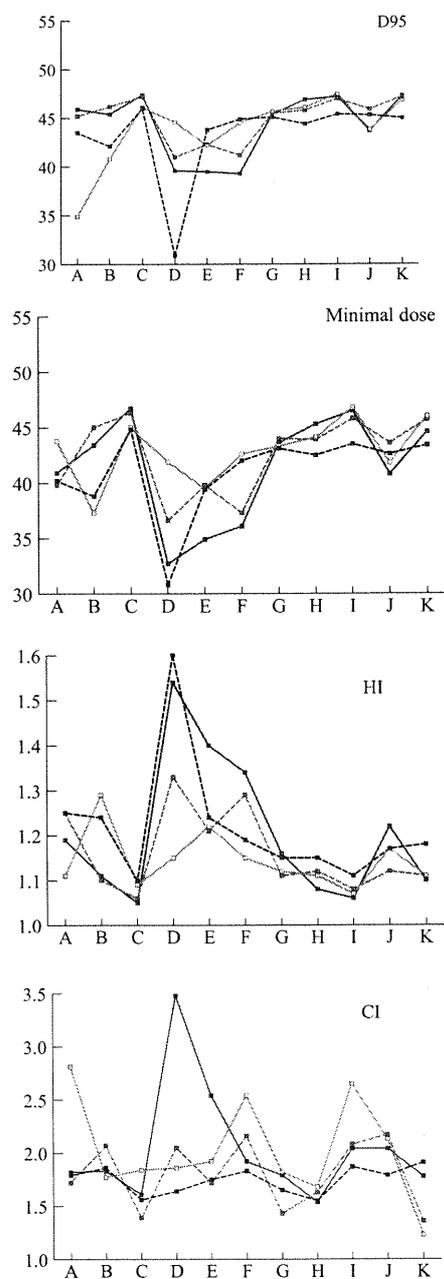
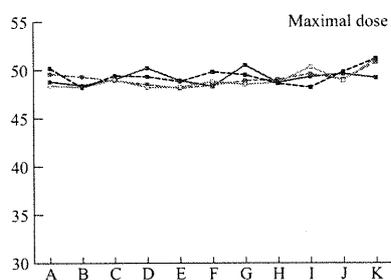


図 2

#### D. 考察

ITV体積の施設間較差に関しては統計上有意なものではなく、総合の変動係数は従来の報告と概ね一致するものであった。しかしながら症例3における変動係数は大きく、その原因として腫瘍周囲の motion blur や spiculation が考えられた。

線量分布の施設間較差の原因としては、線量計算アルゴリズムの影響が最も大きいと考えられた。このため実際の臨床試験では使用できる線量計算アルゴリズムを制限することとした。

#### E. 結論

腫瘍によっては標的体積入力において施設間較差が大きくなることもあり、また線量分布においても線量計算アルゴリズムの影響で施設間較差が大きくなる可能性があり、注意を要すると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Matsuo Y., Takayama K., Nagata Y., Kunieda E., Tateoka K., Ishizuka N., Mizowaki T., Norihisa Y., Sakamoto M., Narita Y., Ishikura S., Hiraoka M. :Interinstitutional variations in planning for stereotactic body radiation therapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 (in press)
2. Hiraoka M., Matsuo Y., Nagata Y. :Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer. Cancer Radiother. 11(1-2):32-35, 2007
3. Nagata Y., Matsuo Y, Takayama K, et al.: Current status of stereotactic body radiotherapy for lung cancer, Int. J. Clinical Oncology 12:3-7,2007.
4. Kamino Y., Takayama K., Kokubo M., Narita Y., Hirai E., Kawawda N., Mizowaki T., Nagata Y., Nishidai T., Hiraoka M. :Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 66(1):271-8, 2006
5. Kosaka Y., Mitsumori M., Araki N., Yamauchi C., Nagata Y., Hiraoka M., Kodama H. :Avascular necrosis of bilateral femoral head as a result of long-term steroid administration for radiation pneumonitis after tangential irradiation of the breast. Int J Clin Oncol. 11(6):482-6, 2006
6. Mitsumori M., Sasaki Y., Mizowaki T., Takayama K., Nagata Y., Hiraoka M., Negoro Y., Sasai K., Kinoshita H., Kamoto T., Ogawa O. :Results of radiation therapy combined with neoadjuvant hormonal therapy for stage III prostate cancer: comparison of two different definitions of PSA failure. Int J Clin Oncol. 11(5):396-402, 2006
7. Sakamoto M., Oya N., Mizowaki T., Araki N., Nagata Y., Takayama K., Takahashi J. A., Kano H., Katsuki T., Hashimoto N., Hiraoka M. :Initial experiences of palliative stereotactic radiosurgery for recurrent brain lymphomas. J Neurooncol. 77(1):53-8, 2006
8. 永田 靖、高山賢二、松尾幸憲、則久佳毅、溝脇尚志、平岡 真寛、他 :MOOK 肺癌の臨床 2007-2008 I 期肺癌に対する体幹部定位照射—重粒子線を含む—、篠原出版新社、187-194、2007 (分担執筆)

筆)

9. 島田真理、中村光宏、宮部結城、山本時裕、手島昭樹、成田雄一郎、溝脇尚志、永田 靖、平岡 真寛：最適化アルゴリズムが IMRT 治療計画の強度分布に及ぼす影響、医学物理 26:3, 97-106, 2007.
10. 永田 靖、平岡 真寛：画像診断技術の進歩と放射線治療、Radioisotopes 55:35-45, 2006.
11. 永田 靖、高山賢二、他：体幹部定位照射、Jpn J Cancer Chemother 癌と化学療法 33:455-461,2006.

#### 学会発表

1. Y Nagata, Y Matsuo, K Takayama et al. Survey of SBRT in Japan. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Philadelphia, PA. (U. S. A.). 2006. 11. 5-9.
2. 永田 靖：高精度放射線治療、第 19 回日本放射線腫瘍学会教育講演 平成 18 年 11 月 25 日 仙台
3. 永田 靖、松尾幸憲、高山賢二、平岡真寛他：体幹部定位放射線治療 第 44 回日本癌治療学会シンポジウム 平成 18 年 10 月 18 日 東京
4. Y Nagata, Y Matsuo, K Takayama et al. Japanese experience in lung SBRT. SBRT 2006 meeting. 2006. 5. 19-20 Dallas, Tx

#### G. 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)

分担研究報告書

定位放射線治療の技術評価の研究

(肺体幹部定位放射線治療における放射線治療計画装置の精度)

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 教授

**研究要旨：**肺腫瘍の体幹部定位放射線治療は 3D-RTPS を用いて仮想的に X 線ビームを正確に病巣に照射し、さらに正確な放射線量の計算を必要とする。3D-RTPS は CT などの画像情報から人体情報を決定後、シミュレーションソフトにて実際の放射線治療機器のガントリ、コリメータや治療寝台などの動きや上下段絞りや Multi-leaf collimator の開度位置などを仮想的に再現することが出来る。しかしながら、治療計画を用いて人体に放射線を投与するには 3D-RTPS の人体情報の決定やシミュレーションの精度の検証が必要である。

**A. 研究目的**

三次元放射線治療計画システム (以下 3D-RTPS) の QA には線量に関与しない Non-dosimetric QA と線量に関与する dosimetric QA の 2 つに分類される。しかし、Non-dosimetric QA に関する報告が少ない。我々は CT 画像収集および転送、仮想の三次元放射線ビームの表示や照射野の開度位置、MLC の開度位置、CT 画像の任意断面における再構成画像および Digitally reconstructed radiograph (以下 DRR) などの QA を行った。

**B. 研究方法**

測定に用いたファントムは Multi-Leaf Collimator Beam Geometry Phantom (以下 MLC ファントム、Modus Medical Devices 社製) である。MLC ファントムは基本となる固定台と正四角錐台形の角柱ファントムの 2 つで構成されている。固定台には 360 度の回転盤が取り付けられ、底面には CT の横断面画像上に 3 点 (左点、中点、右点) の高コントラストで描出される Z 形状の鉄線 (Z-line wire) が埋設されている。MLC ファントムの中心における横断面画像上では左点および右点から中点までの距離は 10cm で作成され、MLC ファントムの座標系を登録することが可能である。

**C. 研究結果**

1. MLC ファントムの CT 再構成画像を用いた上下段絞りの開度表示の検証

1) RTPS における仮想ビーム表示と MLC ファントムの CT 再構成画像の検証: MLC ファントムの内部構造の CT 再構成画像の辺縁と仮想ビーム表示の照射野の最大の相違は 1.1mm であった。

2) RTPS におけるビーム表示と DRR の検証: 仮想ビームより作成した MLC ファントムの第 1 (外側と内側) および 3 構造体の DRR 画像の辺縁と仮想ビーム表示の照射野の最大の相違は 1.2mm であった。

2. RTPS 内における MLC の位置精度

1) RTPS における MLC を用いたビーム表示と CT 再構成画像の検証: MLC ファントムの CT 再構成画像における第 2 構造体の辺縁と MLC を用いた仮想ビーム表示の MLC 位置の最大の相違は 2.2mm であった。

2) RTPS におけるビーム表示と DRR の検証: 仮想ビームにおける MLC ファントムの第 2 構造体の DRR 画像の辺縁と MLC を用いた仮想ビーム表示の MLC 位置の最大の相違はそれぞれ、1.9mm であった。

**D. 考察**

本研究は MLC ファントムを用いて上下段コリメータで作成される矩形照射野や MLC で作成される不整形照射野の RTPS の放射線ビーム表示能力を解析した。CT 画像のスライス厚が厚くなると、最大で約 2mm の相違を示す場合がある。これは CT のパーシャルボリューム効果の影響が考えられる。それ以下のスライス厚では約 1mm 未満の精度であった。その誤差の評価はファントムで本当の不確実性よりはむしろ測定ツールの限界に関係していると考えられる。

**E. 結論**

高精度放射線治療において放射線治療計画装置の仮想空間におけるビーム方向、ビーム表示および再構成画像の正確性の確認が必須である。これらを達成することにより、肺腫瘍の体幹部定位放射線治療における正確な標的体積と線量増加の可能で、小さな誤差範囲は治療過程のすべての時点で許容できると考えられる。

**F. 研究発表**

なし

**G. 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）

分担研究報告書

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 副院長

研究要旨：

転移性肺癌に対する定位照射を継続して行った。その内容はJCOG臨床試験への登録を4例行い、当院の自主研究症例は41例44病巣（原発性肺癌35例36病巣）である。また、Linac CTシステムを用いて、ターゲット（腫瘍）の位置変動（inter-fractional error）を解析を行い、その評価を解析中である

A. 研究目的

原発性肺癌に対する定位放射線治療を継続して行い、その治療成績を解析すると同時に、治療精度向上のための解析を行った。

B. 研究方法

1999年度からの症例の治療成績の解析をする。同時に治療時の患者固定は、必ず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、62.5Gy / 5frに線量を増加し、治療した。

（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充分配慮した。C.

C. 研究結果

- a. JCOG臨床試験登録 4例
- b. 自主研究症例 41症例44病巣（原発性肺癌35例36病巣）
1. 62.5Gyの定位放射線治療を行い2年以上経過した原発性肺癌症例の長期臨床成績を解析中である。
2. Linac CTシステムを用いて、ターゲット（腫瘍）の位置変動（inter-fractional error）の解析を行い、その評価を解析中である。

D. 考察

今までの経過から、治療成績の局所抑制向上を目指し投与線量を増やしてきた。既に十分な局

所制御率の向上をみたが、更に精度の向上を目指し、当院に新たに設置された呼吸同期を用いたIGRTシステムを利用して位置変動の解析を始めている。他施設の治療成績と比較ながら局所抑制率の向上と有害事象の軽減を計りたいと考えている。

E. 結論

今年度はまだ十分な解析ができていないが、来年度には2年以上経過した原発性肺癌症例の長期臨床成績とLinac CTシステムを用いて、ターゲット（腫瘍）の位置変動（inter-fractional error）の解析を報告する予定である。

F. 研究発表

論文発表

肺転移に対する放射線治療. 五味光太郎, 小塚拓洋, 田原誉敏, 熊田まどか, 大城佳子, 山下孝. 臨床消化器内 21(3), 2006

学会発表

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

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

定位放射線治療の技術評価の研究

分担研究者 山田 章吾 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療において呼吸性移動は肺毒性発生に重要な因子であり、移動が過大な症例には呼吸制御が必要である。

#### A. 研究目的

肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療（SBRT）における呼吸性移動の意義を、能動的呼吸制御（Active Breathing Control; ABC）の有無による肺毒性の頻度を retrospective に比較することで検討した。

#### B. 研究方法

対象は2003/3～2005/3にABC併用下にSBRTを施行した20例、26病変（A群）と、2000/1～2005/3にABC非併用で中下肺野病変に対しSBRTを施行し、かつ、呼吸性移動距離が判明・算出可能であった42例である。ABCの適応は、透視下における腫瘍の（自然呼吸下）呼吸性移動が1cm以上の症例のうち本人が同意した症例であるが、種々の理由によりABCを実施できない症例も存在した。ABC非併用例は上記適応に合わせ、呼吸性移動距離が1cm以上の症例（B群；26名、30病変）と1cm未満の症例（C群；16名、17病変）とに分けて解析した。放射線治療は、6MV-X、non-coplanar固定7門または4-5軌道回転照射法を用い、PTV中心を線量評価点とし、45Gy/3fxもしくは60Gy/8fxを標準処方線量とした。全例Vac-Lokを用いた患者固定を行い、セットアップにはon-board imagerを用いた。ABCは呼吸制御回路とレーザー測定器からなる独自装置を使用した。電磁バルブを用いて回路閉鎖することにより任意の位相で呼吸停止させ、on-board imagerで腫瘍を確認の上、SBRTを実施した。

肺毒性の評価は、RTOG/EORTCのLate Radiation Morbidity Scoring Schemeを用い、grade 2以上の肺障害を陽性とした。各種因子（肺平均線量、V20、V30、PTV、全肺容積に対するPTVの割合、呼吸性移動距離）と肺毒性発生との関係を単変量解析を用いて検討した。（倫理面への配慮）

すべての症例に対し、文書を用いてinformed consentを取得した。

#### C. 研究結果

肺障害（Grade2以上）を認めたのはA群では20例中1例、B群では26例中7例、C群は16例中1例であり、多重比較にてA群と比較してB群の肺障害発生頻度が高い傾向がみられた（ $p=0.067$ ）。照射時の呼吸性移動が1cm未満の患者群（A+C群）と1cm以上の患者群（B群）との比較では、後者の肺障害発生頻度が有意に高かった（ $p=0.034$ ）。肺毒性発生に関する因子解析では、照射時の呼吸性移動距離（ $<1\text{cm}$  vs.  $\geq 1\text{cm}$ ,  $p=0.03$ ）のみに有意予後因子であった。

#### D. 考察

肺腫瘍に対するSBRTにおいて、呼吸制御の重要性は早くから認識され、様々な装置・工夫がなされてきた。しかし肺毒性発生の指標としては、肺平均線量、V20またはPTV、全肺容積に対するPTVの割合などが用いられることが多く、呼吸移動の影響を臨床データに基づき評価した報告は少ない。今回の検討は