

200721026A

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19年度 総括研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成20(2008)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	
	T2N0M0非小細胞肺癌の体幹部放射線治療の 線量増加試験に関する研究	9
	白土 博樹	
	少数肺転移（いわゆるOligometastases） に対する体幹部定位照射の有用性に関する研究	11
	永田 靖	
	定位放射線治療の技術評価の研究	14
	晴山 雅人	
	高精度放射線治療の臨床評価に関する研究	16
	山下 孝	
	定位放射線治療の臨床評価に関する研究	18
	山田 章吾	
	定位放射線治療のガイドライン作成研究	20
	大西 洋	
	定位放射線治療の線量評価に関する研究	22
	久保 敦司	
	定位放射線治療の臨床評価の研究	27
	唐澤 克之	

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	29
石倉 聡	
定位放射線治療の臨床評価に関する研究	31
塩山 善之	
定位放射線治療の臨床評価の研究	35
小久保 雅樹	
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	37
西尾 禎治	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	40
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	46

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、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(広島大学・教授)、晴山雅人(札幌医科大学・教授)、山下 孝((財)癌研究会附属病院・副院長)、山田章吾(東北大学・教授)、大西 洋(山梨大学・准教授)、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・助教)、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。また本年はガイドラインが遵守されているかどうかの評価を行った。
4. さらに新たに T2N0M0 を対象とした定位放射線照射治療プロトコル(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。その他、放射線肺臓炎の定義についても施設間での認識差が

あり、最終的なプロトコルの検討を行った。

5. 一方では、JCOG0702 プロトコルへの参加施設は、放射線治療計画装置としてCMS社製のXiO、Varian社製のEclips、そしてPhilips社製のPinnacle³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XiO/Superposition、Eclips/AAA、そしてPinnacle³/CCである。これらの異なった治療計画装置間の精度検証を、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。

(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20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142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2007年1月に完了した。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。2008年1月30日までに評価が終了した登録132例中129例(98%)でプロトコル規定が遵守され、そのcomplianceは良好であった。
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。2007年には高精度放射線治療外部照射研究会にてその検証を行い、各施設において遵守されていることを確認した。

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ヵ月以内に発症した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。

また線量増加試験を多施設で行うためにCTCに規定された文言だけではなく、さらに言葉を加えて、放射線肺臓炎の定義を正確にしておくことが必要であることがわかった。特に、あいまいであるが臨床医が肺臓炎の診断に利用している臨床症状として以下のものが挙げられた。

- (1) 発熱
- (2) 著しい倦怠感
- (3) CRPの上昇

一方で、これらの非特異的な症状やサインを用いたmaximum tolerance doseの決定は非現実的であることも確認された。その他に、放射線治療を行う前からステロイドや酸素を利用している場合には、それぞれに対応した有害事象の定義が必要であることが示された。

現在グループ内およびJCOGデータセンターとプロトコル最終決定に向けて作業中であり、平成20年内の臨床登録開始を目標としている。

5. ICにおいて、実測値に対する線量計算値の相違の結果を表1に示す。

XiO/Superposition 及び Pinnacle³/CC は、相違が1%以内で、高い計算精度があると判断してよい結果となった。

それに対して、Eclips/AAA の計算結果は実測値対して4%程の相違があり、やや高めの傾向を示した。これはIC処方の治療計画を実施した場合に実際の照射線量より低めの線量投与（同じMU値に対して高めの線量投与）となることを意味している。

表1: アルゴリズムごとの線量計算精度の結果。

RTP	Algorithm	Sample number	Plan1		Plan2	
			Mean[%]	SD[%]	Mean[%]	SD[%]
Eclips	AAA	3	4	2	4	2
XiO	Superposition	9	0	2	-1	2
Pinnacle ³	CC(hc/hc)	4	1	1	-1	2

D. 考察

JCOG0403「T1NOMO 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。

T1NOMOを対象としたJCOG0403「T1NOMO 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第II相臨床試験」については、平成20年3月現在、15参加施設すべてでIRBの承認が得られ、142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あと25例となり、1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。

T2NOMO症例に関連するプロトコルについては、現在グループ内およびJCOGデータセンターとプロトコル最終決定に向けて作業中であり、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、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。

また放射線肺臓炎の定義には、X線写真の所見、ステロイドの利用、酸素の利用など客観的な指標が必須である。しかしながら、X線写真に肺臓炎の所見が現れる前に、臨床的に上記のような症状が現れることも事実であり、危険な高線量を与えることを避けるためには、上記の症状にも注意をしていく必要がある。

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肺ファントムでの模擬腫瘍中心におけるポイント線量の計算精度について、不均質対応モデルベース計算アルゴリズムは精度が高く、肺野中にある腫瘍の線量計算に適した線量計算アルゴリズムであると一般的には言うことが出来る。しかしながら、本調査の結果において、XiO/Superposition 及び Pinnacle³/CC は計算精度が高い結果であったが、Eclips/AAA は実測との相違が観測された。これは、XiO/Superposition 及び Pinnacle³/CC の計算アルゴリズムにおいては、3次元の線量計算カーネル参照）を利用して実施しているのに対して、Eclips/AAA の線量計算アルゴリズムでは、ビーム軸を直交する面（2次元）+深部方向の数値的処理で実施している（メーカー情報からの個人的な理解）とのことなので、深部方向の数値的な処理計算の精度が場合によっては悪化するからではないかと推測され

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

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20年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

- Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumor. Yoshiaki Norihisa, Yasushi Nagata, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys (in press)
- Matsuo Y., Takayama K., Nagata Y., et al.: Interinstitutional variations in planning for stereotactic body radiation therapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 68(2):416-25, 2007
- Nagata Y., Matsuo Y., Takayama K., et al.: Current status of stereotactic body radiotherapy for lung cancer., Int J Clin Oncol., 12(1): 3-7, 2007
- Matsuo Y., Nagata Y., Mizowaki T., et al.: Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. Int J Clin Oncol 2007. 12(5): p. 356-62.
- Yamamoto T., Mizowaki T., Miyabe Y., Takegawa H., Narita Y., Yano S., Nagata Y., Teshima T., Hiraoka M.: An integrated Monte Carlo dosimetric verification system for radiotherapy treatment planning. Phys Med Biol, 52(7): 1991-2008, 2007
- Hiraoka M., Matsuo Y., Nagata Y.: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer, Cancer Radiother, 11(1-2): 32-5, 2007
- Hiraoka M., Ishikura S.: A Japan clinical oncology group trial for stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer., J Thorac Oncol., 2(7 Suppl 3): S115-117, 2007
- Murphy MJ, ...Shirato H, et al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: report of the AAPM Task Group 75. Med Phys 34(10):4041-63, 2007
- Onimaru R, ..Shirato H. Steep Dose-Response Relationship for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer using Hypofractionated High-Dose Irradiation by Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008 ;70(2):374-81
- Nishioka S, ..Shirato H. Exhale fluctuation in respiratory-gated radiotherapy of the lung: A pitfall of respiratory gating shown in a synchronized internal/external marker recording study. Radiother Oncol. 2008 ;86(1):69-7
- Wu H, ..Shirato H, et al. Statistical analysis and correlation discovery of tumor respiratory motion. Phs Med Biol 52(16):4761-74, 2007
- Kanoulas E, ..Shirato H, et al. Derivation of the tumor position from external respiratory surrogates with periodical updating of the internal/external correlation. Phys Med Biol. 52(17):5443-56, 2007
- Seppenwoolde Y., ..Shirato H., ..et al. Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: a simulation study. Med Phys. 34(7):2774-84, 2007
- Yoshitake T, Nakamura K, Shioyama Y, et al. Breath-hold monitoring and visual feedback for radiotherapy using a charge-coupled device camera and a head-mounted display: system development and feasibility. Radiat Med. 2008, 26: 50-55.
- Nakamura K, Shioyama Y, Nomoto S, et al. Reproducibility of the abdominal and chest wall position by voluntary breath-hold technique using a laser-based monitoring and visual feedback system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007, 68: 267-272.
- Shioyama Y, Jang SY, Liu HH, et al. Preserving functional lung using

- perfusion imaging and intensity-modulated radiation therapy for advanced-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007, 68: 1349-1358.
- Yuichiro Kamino, Sadao Miura, Masaki Kokubo, Ichiro Yamashita, Etsuro Hirai, Masahiro Hiraoka, Junzo Ishikawa Development of an ultrasmall C-band linear accelerator guide for a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled x-ray head. *Med Phys*, 34:1797-808, 2007
 - Yuichiro Kamino, Kazuhiro Tsukuda, Masaki Kokubo, Sadao Miura, Etsuro Hirai, Masahiro Hiraoka, Junzo Ishikawa Development of a new concept automatic frequency controller for an ultrasmall C-band linear accelerator guide. *Med Phys.* 34: 3243-8, 2007,
 - Koto M, Takai Y, Ogawa Y, Matsushita H, Takeda K, Takahashi C, Britton KR, Jingu K, Takai K, Mitsuya M, Nemoto K, Yamada S. A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2007 Dec;85(3):429-34. Epub 2007
 - Jingu K, Nemoto K, Kaneta T, Oikawa M, Ogawa Y, Ariga H, Takeda K, Sakayauchi T, Fujimoto K, Narazaki K, Takai Y, Nakata E, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. Temporal change in brain natriuretic Peptide after radiotherapy for thoracic esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Dec 1;69(5):1417-23.
 - Takeda, A., T. Takeda, E. Kunieda, N. Sanuki, A. Uetake, T. Ohashi, N. Shigematsu, A. Kubo, M. Takahashi, H. Saito, Y. Koike, and K. Atsukawa. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Small Hepatocellular Carcinoma Not Eligible for Other Ablation Therapies: Preliminary Results for Efficacy and Toxicity. in *RSNA 93rd Scientific Assembly and Annual Meeting.* 2007. Chicago, Illinois.
 - Kunieda, E., A. Takeda, N. Sanuki, T. Ohashi, T. Kawase, J. Kukada, N. Shigematsu, A. Kubo, Sugawara, and S. Kutsuki. Size Enlargement Phenomenon on Follow-up CT Scans in Patients Receiving Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Primary Lung Cancer-Demarcated Solid Patterns of Radiation Fibrosis Can Be Misinterpreted as Tumor Recurrence. in *49th Annual ASTRO Meeting.* 2007. Los Angeles, U.S.A.
 - Kunieda, E., T. Kawase, H. Deloar, S. Seki, Y. Oku, H. Saitoh, K. Saitoh, A. Myojoyama, A. Takeda, and A. Kubo. An experimental converging stereotactic radiotherapy machine using kilo-voltage narrow beam X-ray. in *The 5th Japan-US Cancer Therapy Symposium.* 2007. Sendai.
 - Kawase, T., A. Takeda, E. Kunieda, R. Ishibashi, Y. Kamikubo, A. Sugawara, T. Ohashi, J. Fukuda, N. Shigematsu, and A. Kubo. Symptomatic Extrapulmonary Soft-Tissue Fibrosis Resulting From Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy Pulmonary Nodular Lesion. in *49th Annual ASTRO Meeting.* 2007. Los Angeles, U.S.A.
 - H. Onishi, Y. Nagata, H. Shirato, et al. Stereotactic radiotherapy (SRT) for operable stage I non-small cell lung cancer: Is SRT comparable to surgery?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69, S86, 2007.
 - Onishi H., Shirato H., Nagata Y., Hiraoka M., Fujino M., Gomi K., Niibe Y., Karasawa K., Hayakawa K., Takai Y., Kimura T., Takeda A., Ouchi A., Harevama M., Kokubo M., Hara R., Itami J., Yamada K., Araki T.: Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study., *J Thorac Oncol*, 2(7 Suppl 3): S94-100, 2007
 - 唐澤克之他、Body frame を用いた体幹部定位放射線治療時の呼吸性移と setup error 臨床放射線 53:396-402, 2008
 - 肺癌への定位照射 小塚拓洋、五味光太郎、熊田まどか、利安隆史、尾上剛士、鶴貝雄一郎、根本景子、大川綾子、能勢隆之、小口正彦、山下孝 臨床放射線 2008年1月

学会発表

- 永田 靖、他。肺癌の治療に必要な画像診断 第65回日本医学放射線学会。2007年4月13-15日 横浜
- 永田 靖、他。「肺癌診療におけるピットフォール」放射線治療 第24回日本呼吸器外科学会総会。2007年5月16日 横浜
- Nagata Y et.al. SBRT for lung cancer

- 12th WCLC meeting at Seoul, Sep 2-6, 2007
- Nagata Y. et al. Survey of Stereotactic Body Radiotherapy in Japan by the Japan 3-d conformal external beam radiotherapy group (J-CERG). The 5th Japan-US Cancer Therapy Symposium & The 5th S. Takahashi Memorial International Joint Symposium, Sep. 7th-9th, 2007, Sendai.
 - Shioyama Y et al. Preserving functional lung using perfusion imaging and intensity-modulated radiation therapy for advanced-stage non-small cell lung cancer. The 5th Japan-US Cancer Therapy Symposium & The 5th S. Takahashi Memorial International Joint Symposium, Sep. 7th-9th, 2007, Sendai.
 - Senan S, Ishikura S, et al. Lack of consensus on post-operative radiotherapy (PORT) fields used in non-small cell lung cancer (NSCLC). The 43rd ASCO Annual Meeting, June 1-5, 2007, Chicago.
 - Senan S, Ishikura S, et al. A need to standardize post-operative radiotherapy (PORT) fields used for non-small cell lung cancer (NSCLC): Analysis of an international dummy-run study. The 12th World Conference on Lung Cancer, September 2-6, 2007, Seoul
 - 西尾禎治、“高精度放射線治療の品質管理に関わる諸問題-放射線治療の物理QA/QCと人材育成”、日本放射線腫瘍学会第20回学術大会、2007年12月13日-15日
 - Karasawa K, et al. Patterns of failure following definitive SBRT and 3DNCRT for small NSCLC JUCTS 2007, Sendai
 - Hypofractionated (62.5Gy/5fx) Stereotactic Body Radiotherapy for Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer. K. Gomi, T. Kozuka, M. Kumada, K. Nemoto, T. Nose, M. Oguchi, T. Yamashita ASTRO, November, 2007
 - 転移性肺癌に対する定位放射線治療 (SRT)の臨床成績の検証 尾上剛士、小塚拓洋、熊田まどか、利安隆史、大川綾子、根本景子、鶴貝雄一郎、能勢隆之、小口
- 正彦、山下孝
- 日本放射線腫瘍学会 2007年12月
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**
1. 特許取得
Abches (呼吸換気量インジケータ) 申請中 (得願 2006-049454)
 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

T2N0M0非小細胞肺癌の体幹部放射線治療の線量増加試験に関する研究

分担研究者 白土博樹 北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野
研究協力者 北海道大学 鬼丸力也、田口大志、加藤徳雄、石川正純

研究要旨

I期非小細胞肺癌の中でも、T2N0M0に関しては、今だ予後が不良であり、T1N0M0とは異なり、線量増加などの工夫が必要である。しかし、線量増加試験を行う上で、Grade 2放射線肺臓炎の定義を明確にしておかなければ、施設間での判断に誤差が生まれる。一方で、これらの非特異的な症状やサインを用いたmaximum tolerance doseの決定は非現実的であることも確認された。また、放射線治療を行う前からステロイドや酸素を利用している場合には、それぞれに対応した有害事象の定義が必要である放射線治療における肺臓炎の発見をできるだけ早くするために患者の背景因子と臨床症状を加えた細かな、しかし明確な判断をしながらdose escalation studyを進める必要がある。

A. 研究目的

体幹部定位放射線治療におけるT2N0M0非小細胞肺癌における線量増加試験を開始するための準備を行う。

B. 研究方法

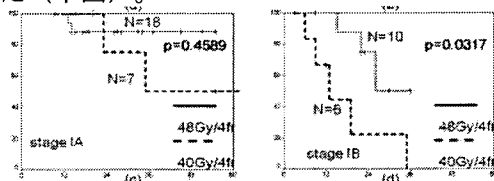
多施設共同臨床試験として体幹部定位放射線治療におけるT2N0M0非小細胞肺癌における線量増加試験を開始するための諸条件を会議形式での討論、アンケートを行い検討する。

(倫理面への配慮)

倫理委員会提出用のインフォームド・コンセントの内容に関して、会議形式にて検討する。

C. 研究結果

放射線線量の40Gy/4回から48Gy/4回への増加がStage IB(T2N0M)の原病生存率に有意に作用することが、動体追跡照射の単施設内線量増加試験の結果から示された(下図)。



図：Stage別の線量

線量増加試験を多施設で行うためにCTCに規定された文言だけではなく、さらに言葉を加えて、放射線肺臓炎の定義を正確にしておくことが必要であることがわかった。特に、あいまいであるが臨床医が肺臓炎の診断に利用している臨床症状として以下のものが挙げられた。

- (1) 発熱
- (2) 著しい倦怠感
- (3) CRPの上昇

一方で、これらの非特異的な症状やサインを用

いたmaximum tolerance doseの決定は非現実的であることも確認された。

また、放射線治療を行う前からステロイドや酸素を利用している場合には、それぞれに対応した有害事象の定義が必要であることが示された。

D. 考察

放射線肺臓炎の定義には、X線写真の所見、ステロイドの利用、酸素の利用など客観的な指標が必須である。しかしながら、X線写真に肺臓炎の所見が現れる前に、臨床的に上記のような症状が現れることも事実であり、危険な高線量を与えることを避けるためには、上記の症状にも注意をしていく必要がある。

さらに、放射線治療を行う前からステロイドや酸素を利用している場合には、薬物の増量や酸素流量の増量をひとつの有害事象として規定する必要があると考えらる。問題は、そのgradeの等価性であり、いたずらな独善的な定義は、これらの背景を持たない患者が耐えられる線量の確定には、これらの患者データを使うべきでないであろう。一方で“手術不能癌”であっても、T2N0M0の比較的早期の癌患者に対するphase I studyの倫理性に関しても再考する必要があるという意見がある。しかし、Onimaru R et al. 2007に発表したように、実際にはT2N0M0の非小細胞肺癌の予後は悪く、十分phase I studyの倫理性があるという意見もあり、これらを考慮した慎重かつ厳格な計画が必要である。

E. 結論

放射線治療における肺臓炎の発見をできるだけ早くするために患者の背景因子と臨床症状を加えた細かな、しかし明確な判断をしながらdose escalation studyを進める必要がある。

F. 研究発表

論文発表

1. Murphy MJ, ...Shirato H, et al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: report of the AAPM Task Group 75. *Med Phys* 34(10):4041-63, 2007
2. Onimaru R, ..Shirato H. Steep Dose-Response Relationship for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer using Hypofractionated High-Dose Irradiation by Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008 ;70(2):374-81
3. Nishioka S, ..Shirato H. Exhale fluctuation in respiratory-gated radiotherapy of the lung: A pitfall of respiratory gating shown in a synchronized internal/external marker recording study. *Radiother Oncol*. 2008 ;86(1):69-77 Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. In press
4. Wu H, ..Shirato H, et al. Statistical analysis and correlation discovery of tumor respiratory motion. *Phys Med Biol* 52(16):4761-74, 2007
5. Kanoulas E, ..Shirato H, et al. Derivation of the tumor position from external respiratory surrogates with periodical updating of the internal/external correlation. *Phys Med Biol*. 52(17):5443-56, 2007
6. Seppenwoolde Y., ..Shirato H., ..et al. Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: a simulation study. *Med Phys*. 34(7):2774-84, 2007
7. Imura M, ..Shirato H, et al. Histopathologic Consideration of Fiducial Gold Markers Inserted for Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy Against Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. In press

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

少数肺転移 (いわゆる Oligometastases)
に対する体幹部定位照射の有用性に関する研究

分担研究者 *永田 靖、則久佳毅、松尾幸憲、高山賢二、溝脇尚志、榎林正流、澁谷景子
京都大学 放射線治療科
*広島大学病院 放射線治療部

研究要旨

本研究では、2カ所以内でかつ各病変が4cm以内の肺転移を持つ患者いわゆる Oligometastases に対する体幹部定位照射の治療成績について検討した。2年の全生存率、局所無再発生存率、無再発生存率は、各々84%、90%、35%であった。局所制御率に関しては60Gy照射群が48Gy照射群より良好であったが、明らかな有意差は認めなかった。再発パターンは、新規転移が出現したものが19例と最頻であり、局所再発は3例のみであった。合併症については、Grade 3が1例(3%)とGrade 2が4例(12%)と軽度であった。少数の肺転移病変のみ(いわゆる Oligometastases)の患者に対する体幹部定位照射は、非常に有用な可能性がある。

A. 研究目的

少数の転移病変のみで、原発巣が制御されている場合は、いわゆる Oligometastases として、長期生存が期待できる可能性がある。本研究では、2カ所以内でかつ各病変が4cm以内の肺転移を持つ患者に対する体幹部定位照射の治療成績について検討した。

B. 研究方法

1998年より2004年までに当院で転移性肺腫瘍に対して体幹部定位照射を行った34人について検討した。転移の原発巣は肺癌が15例、大腸・直腸癌が9例、頭頸部癌が5例、腎臓癌が3例、等であった。全例5-7門の三次元方向からの多門照射を体幹部定位照射用固定フレームを用いて行った。

治療期間は4-18日(中央値12日)であり、照射には6MVのX線を用いて、1回線量は12Gyで48Gyが18人に60Gyが16人に照射された。

本治療法の詳細はすべての治療患者に事前に説明し、全員より治療の同意書を取得した。

(倫理面への配慮)

上記臨床試験に当たっては、充分倫理面に配慮している。

C. 研究結果

2年の全生存率、局所無再発生存率、無再発生存率は、各々84%、90%、35%であった。

局所制御率に関しては60Gy照射群が48Gy照射群より良好であったが、明らかな有意差は認めなかった。

再発パターンは、新規転移が出現したものが 19 例と最頻であり、局所再発は 3 例のみであった。

再発に関連した因子として、化学療法の有無、Performance status、手術療法、腫瘍サイズ、病変数、等についても検討したが、最終的に初発病変と転移出現までの期間が長い症例に予後の良好な所見が見られた。

合併症については、Grade 3 が 1 例 (3%) と Grade 2 が 4 例 (12%) と軽度であった。

D. 考察

少数肺転移に対する体幹部定位照射のまとまった成績報告は少ない。我々は、初期経験より肺癌以外の肺転移性病変は通常肺癌より放射線抵抗性であることと、原発性肺癌患者より転移性肺癌は肺機能が良好に保たれていることより、体幹部定位照射線量を 4.8 Gy から 6.0 Gy に線量増加した。しかし、本結果では重篤な合併症は見られていない。

一方で、従来はこれらの少数肺転移に対しては手術療法が選択されることも多かった。これらの成績のまとめには、IRLM によるものがある。そしてその 5 年生存率は 36% と報告されている。今回の我々の治療成績によると 90% の高い局所無再発生存率が得られており、体幹部定位照射の意義は高いと考えられる。

E. 結論

少数の肺転移病変のみ (いわゆる Oligometastases) の患者に対する体幹部定位照射は、非常に有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Norihisa Y, Nagata Y, et. al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys (in press)
2. Matsuo Y., Takayama K., Nagata Y., et al.: Interinstitutional variations in planning for stereotactic body radiation therapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 68(2):416-25, 2007
3. Nagata Y., Matsuo Y., Takayama K., et al.: Current status of stereotactic body radiotherapy for lung cancer., Int J Clin Oncol., 12(1): 3-7, 2007
4. Matsuo Y., Nagata Y., Mizowaki T., et al.: Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. Int J Clin Oncol 2007. 12(5): p. 356-62.
5. Zhu S., Mizowaki T., Norihisa Y., et al.: Comparisons of the impact of systematic uncertainties in patient setup and prostate motion on doses to the target among different plans for definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer., Int J Clin Oncol., 13(1):54-61, 2008

2. 学会発表

1. 永田 靖、他。肺癌の治療に必要な画像診断 第 65 回日本医学放射線学会。2007 年 4 月 13-15 日 横浜
2. 永田 靖、他。「肺癌診療におけるピットフォール」放射線治療 第 24 回日本

呼吸器外科学会総会. 2007年5月16日
横浜

3. Nagata Y et.al. Current status of
SBRT for lung cancer IASLC Seoul,
Korea 2007年9月

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働省科学研究費補助金(がん臨床研究事業) 分担研究報告書

肺定位放射線治療の技術評価の研究

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 教授

研究要旨

肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療(以下、SBRT)における呼吸停止照射法は internal margin(以下、IM)について解析が必要となる。腹部呼吸センサから得られる呼吸位相波形の呼気時における腫瘍の移動距離は極めて小さく、腫瘍移動の存在確率 95% 以上を必要とする IM は左右、頭尾、背腹方向でそれぞれ、0.22, 0.64, 0.3 cm であった。

A.研究目的

肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の照射法は、自由呼吸下照射法(全時間、同期、迎撃、追尾)および呼吸停止照射法がある。これらの照射法は腫瘍の呼吸性移動に対応し画像収集を行い IM を設定する必要がある。IM の設定において自由呼吸下照射法(同期、迎撃、追尾)は腫瘍の呼吸性運動(直線、ヒステリス、ループ、前後運動)を解析、さらにこれらに用いる装置間の位相の影響(位相シフト)を検討する必要がある。呼吸停止照射法(吸気または呼気)は呼吸停止位置の再現性を解析する必要がある。

本研究は呼吸停止照射法における呼吸停止位置再現性を解析するとともに、IM について検討した。

B.研究方法

対象は 2007 年 7 月から 2008 年 2 月までに SBRT を施行した 15 例である。呼吸停止法は腹部呼吸センサ(ロードセル)と WAVE DECK(Respiratory Gating system

AZ-733V, 安西メディカル社製)を用いた。

患者固定は体幹部固定具(ES-FORM ボディサポート, エンジニアリング社製)に Vac-Lock(MedTec 社製)と体幹部シェルを用いた。呼吸停止時における腫瘍位置は腹部呼吸センサで得られる信号から呼吸位相波形の呼気時を決定し、CT 画像より同定した。

実際の CT 画像収集は IM および治療中の患者の動きの解析のために 10 分毎に計 4 回、第 1 から 4 シリーズ撮像した。得られた画像を治療計画装置(XiO, CMS 社製、以下 TPS)に転送した。TPS 内で第 1 シリーズを基本画像とし、他のシリーズ画像を骨(椎体)によるフージョンした。これにより画像収集時間における患者の動きによる腫瘍の変位の影響を減少することが可能となる。次に、各シリーズにおける腫瘍の輪郭を決定した。実際の IM の解析は第 1 シリーズ画像の腫瘍中心を原点座標として他のシリーズの腫瘍中心位置および体積の相違を解析した。

(倫理面の配慮)

すべての症例で文書を用い IC を取得した。さらに、今回の研究でも個人情報の管理を徹底した。

C.研究結果

表 1 に全 15 例における腫瘍中心の動きおよび体積の相違を示す。腫瘍の動きの平均値はほぼ 0 付近であった。標準偏差は頭尾方法で 0.32cm と左右および背腹方法と比べて大きな値を示した。最大値に関しても頭尾方向で 1.0cm と大きな値を示したが、最小値には大きな相違を示さなかった。腫瘍体積相違の平均値は腫瘍の動きとほぼ同様に 0 付近であった。標準偏差、最大値および最小値は 1 から 3cc のとなった。

表1 腫瘍中心の動きおよび体積の相違

	左右(cm)	頭尾(cm)	背腹(cm)	体積(cc)
平均値	-0.03	0.11	-0.07	-0.42
標準偏差	0.11	0.32	0.15	1.19
最大値	0.18	1.00	0.21	2.74
最小値	-0.28	-0.40	-0.36	-2.89

D.考察

肺腫瘍に対する呼吸移動対策方法は多くの報告がある。しかし IM の設定には SBRT を実施する施設で解析する必要がある。本報告の呼吸停止法における腫瘍の動きは平均値が 0 付近に限局している結果からほぼ同じ位置に腫瘍を同定可能と考える。しかし、腫瘍の動きの標準偏差は左右および背腹方法に比べて頭尾方向で 0.32cm となった。これらの結果は、腫瘍輪郭を設定する腫瘍医師の影響は少なく、CT 画像のパーソナルボリュームの影響が考えられる。体積の相違は本報告では示していないが腫瘍体積は 15cc 以上での相違が大きいことが影

響したと考えられる。

IM の決定はすべての腫瘍の存在位置を含む必要がある。従って IM は左右、頭尾および背腹方法腫瘍の存在確率が 95%以上 (2 標準偏差) とする場合はそれぞれ、0.22, 0.64, 0.3 cm が必要と考える。

E.結論

呼吸停止照射法における IM は腫瘍動きの存在確率 95%以上を含む場合、左右、頭尾、背腹方向でそれぞれ、0.22, 0.64, 0.3 cm が必要と考える。

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：

原発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3例行った。また、定位照射の長期治療成績について56例60病巣について評価した。転移性肺癌に対する定位照射についても44例50病巣について、転移性肺癌に対する当院の手術成績と比較検討を行った。

A. 研究目的

原発性肺癌に対する長期の治療成績について検討する。また、転移性肺癌に対する定位照射の有効性についても解析する。

B. 研究方法

2000年8月～2005年1月にIA期原発性肺癌に対し62.5Gy/5fの定位照射を行った56症例60部位の治療成績と有害事象について評価した。また、1999年度から転移性肺腫瘍に対し50～62.5Gyの定位照射を行った44症例50部位について、転移性肺癌に対する当院の手術成績と比較検討を行った。

（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. 研究結果

a. JCOG臨床試験登録 3例

b. 自主研究症例

1. 原発性肺癌 56症例60病巣について解析
5年局所制御率は95%で、5年生存率は75.5%であった。局所再発が3症例、領域リンパ節再発が2症例、遠隔転移が7症例であった。有害事象は早期の症例で皮膚炎Gr4が1症例、食道炎Gr3が1症例あった他は、放射線肺炎Gr3、4がそれぞれ1症例ずつであった。

2. 転移性肺癌 44症例50病巣について解析
全体の局所制御率は3年で85%であったが、照射法が不適切であった早期の症例を除くと3年局所制御率90.4%であった。また、SRT後の5年生存率は41.7%で、肺転移615症例に対する当院の手術後5年生存率48%と比較してほぼ同等の成績であった。

D. 考察

原発性肺癌、転移性肺癌ともに腫瘍径が3cm以下の場合には60Gy/5fの照射により90%以上の局所制御が得られることがわかった。今後は3cm以上の腫瘍に対しても、照射野を最小限にするため、呼吸周期にあわせて照射を行うシステムが必要である。新たに当院では呼吸同期にあわせてLinac CTの撮影および照射を行うことができるようになった。現在これらを用いた治療法の確立に向けての基礎データ集積を行っている。

E. 結論

3cm以下の腫瘍に対し、従来の照射法で十分な治療効果が示された。今後はより大きな腫瘍に対して、安全に定位照射を行えるように、呼吸周期にあわせた照射方法の確立が必要である。

F. 研究発表

論文発表

肺癌への定位照射 小塚拓洋、五味光太郎、熊

田まどか、利安隆史、尾上剛士、鶴貝雄一郎、
根本景子、大川綾子、能勢隆之、小口正彦、山下孝 臨床放射線 2008 年 1 月号

学会発表

Hypofractionated (62.5Gy/5fx) Stereotactic
Body Radiotherapy for Stage IA Non-Small
Cell Lung Cancer.

K. Gomi, T. Kozuka, M. Kumada, K. Nemoto, T.
Nose, M. Oguchi, T. Yamashita ASTRO,
November, 2007

転移性肺癌に対する定位放射線治療(SRT)の臨
床成績の検証 尾上剛士、小塚拓洋、熊田まど
か、利安隆史、大川綾子、根本景子、鶴貝雄一
郎、能勢隆之、小口正彦、山下孝

日本放射線腫瘍学会 2007 年 12 月

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

定位放射線治療の臨床評価に関する研究

分担研究者 山田 章吾 東北大学がんセンター長

研究要旨

1998年から2004年までに当院で施行された一期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績を評価した。

A. 研究目的

一期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の臨床成績を評価し、現段階での成績、問題点を評価する。

B. 研究方法

1998年から2004年に当院にて、一期非小細胞肺癌に対して定位放射線治療を施行した症例の局所制御率、生存率、障害発生について検討した。対象は31症例、年齢中間値は77歳。手術拒否症例11例、手術不能症例20例。腫瘍径3cm以下(T1)19例、3cm以上(T2)12例であった。投与線量は45Gy/3Fr:20例、60Gy/8Fr:11例であった。

C. 研究結果

定位放射線治療は全例に安全に施行可能であった。経過観察期間の中間値は32ヶ月。3年局所制御率はT1腫瘍で77.9%、T2腫瘍で40.0%であった。3年全生存率、原病生存率は71.7%、83.5%であった。Grade 3の肺臓炎、気管閉塞に伴う肺障害がそれぞれ1例ずつ認められた。

D. 考察

今回用いた線量は biologic effective dose($\alpha/\beta=10$)でいずれも大西らが一期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療に推奨する線量 100Gy 以上であった(45Gy/3Fr:113Gy, 60Gy/8Fr:105Gy)。

T1腫瘍については局所制御率77.9%と良好であったが、T2腫瘍に関しては40%と低値であった。これらに統計学的な差は認められなかったが、腫瘍の増大による、低酸素細胞の増大があるようであれば、更に多くの線量の必要性が報告されている。

E. 結論

一期非小細胞肺癌に対する45Gy/3Fr、60Gy/8Frを用いた定位放射線治療は安全な治療である。特にT1腫瘍については有効である。しかし、T2腫瘍については線量増加などの改善が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Koto M, Takai Y, Ogawa Y, Matsushita H, Takeda K, Takahashi C, Britton KR,

Jingu K, Takai K, Mitsuya M, Nemoto K, Yamada S. A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2007 Dec;85(3):429-34. Epub 2007 Nov 26.

Jingu K, Nemoto K, Kaneta T, Oikawa M, Ogawa Y, Ariga H, Takeda K, Sakayauchi T, Fujimoto K, Narazaki K, Takai Y, Nakata E, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. Temporal change in brain natriuretic Peptide after radiotherapy for thoracic esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Dec 1;69(5):1417-23.

2. 学会発表

小藤昌志、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、藤本圭介、坂谷内徹、神宮啓一、目時隆博、奈良崎覚太郎、山田章吾、仲田栄子、高井良尋。一期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療後再発に対する再照射。第116回日本医学放射線学会北日本地方会。6.23.2007. 福島

小川芳弘、有賀久哲、武田賢、小藤昌志、藤本圭介、坂谷内徹、神宮啓一、目時隆博、奈良崎覚太郎、山田章吾、仲田栄子、高井良尋。過去25年間の放射線治療患者14000例の検討。第116回日本医学放射線学会北日本地方会。6.23.2007. 福島
神宮啓一、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、坂谷内徹、小藤昌志、藤本圭介、奈良崎覚太郎、目時隆博、山田章吾、根本建二、高井良尋、仲田栄子。放射線心筋障害における血清BNP濃度の有用性。第66回日本医学放射線学会学術集会。4.13-15.2007.横浜

藤本圭介、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、坂谷内徹、小藤昌志、奈良崎覚太郎、神宮啓一、目時隆博、高井良尋、山田章吾。直腸癌術後の局所再発症例に対する放射線治療。第66回日本医学放射線学会学術集会。4.13-15.2007.横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他