

# 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

## 定位放射線治療のガイドライン作成研究

分担研究者 大西 洋 山梨大学 放射線科准教授

### 研究要旨：

- ① T1N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の JCOG0403 による前向臨床試験の症例登録、治療、経過観察、報告、分析を継続的に行っている。
- ② 臨床病期 I 期の非小細胞肺癌に対する定位照射の多施設データ集計のアップデート、結果の国内外での報告を行った。
- ③ 2006 年に発刊した体幹部定位放射線治療ガイドラインの適正評価を行った。

### 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・有害事象を研究する。また、体幹部定位放射線治療のガイドラインの適正評価を行う。

### B. 研究方法

①JCOG0403 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。②国内主要 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。③高精度放射線治療研究会において、体幹部定位放射線治療のガイドラインの適正を評価する。

(倫理面への配慮)

患者の権利と自由意志、患者情報に関するプライバシーは十分に保護される。

### C. 研究結果

①JCOG0403 にこれまで合計 34 症例を登

録した。②国内主要 14 施設の 300 症例中手術可能症例の 5 年生存率は IA 期 76%、IB 期 68%であった。③体幹部定位放射線治療のガイドラインは適正に使用されていた。

### D. 考察

①②過去データでは臨床病期 I 期の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の有効性、安全性はほぼ確認されたので、JCOG0403 の今後の結果が期待される。③体幹部定位放射線治療のガイドラインの改訂も検討されるべきである。

### E. 結論

・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有効性、安全性が確立されつつある。

・体幹部定位放射線治療のガイドラインは適正に使用されていた。

### F. 研究発表

1.論文発表

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.

2.学会発表

H Onishi, Y Nagata, H Shirato, et al.  
Stereotactic body radiotherapy for operable for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC).

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

3.その他

大西洋、遠藤真広. 体幹部定位放射線治療ガイドライン. 日放腫会誌 18:2-18,2006.

# 厚生労働省研究費補助金（がん臨床研究事業） 分担研究報告書

## 定位放射線治療の線量評価に関する研究

分担研究者 久保 敦司 慶應義塾大学医学部放射線科学教室 教授

### 研究要旨

我々は、9名の肺定位放射線治療をおこなった患者データを用いて、安静時息止め、吸気、呼気での線量分布の違いを検討した。また、convolution および superposition 計算をおこなって比較した。アイソセンターの線量は、呼吸状態の違いによりほとんど変化しなかった。実効長がむしろ吸気時に小さくなるが、2次電子の減少と相殺されることもあり、線量としてはほとんど変わらないものとおもわれた。DVH 解析では、呼気では PTV 内の線量均一性が劣った。

convolution および superposition 法にて計算した MU 値は superposition 法で 7-12% 多かった。

### A. 研究目的

定位放射線治療の呼吸移動に関連した、腫瘍内の線量評価をおこなう。

### B. 研究方法

直径 2.7-3.6 cm の原発性肺癌に対する定位放射線治療をおこなった 9 名の患者の CT データを用いた。CT は安静時息止め、吸気、呼気の 3 相を用いた。シミュレーションは治療計画装置 XiO Version 4.2 を用い、3 アーク円弧照射および 18 門 non-coplanar 照射を模擬した。6 MV の X 線で convolution および superposition 法にて計算した。

（倫理面への配慮）

実際の治療計画に用いた CT データを使用した。実際の治療には反映していない。

### C. 研究結果

各ビームにおいて実際の皮膚表面からアイ

ソセンターまでの深さ(PL)は当然ながら吸気により大きくなるが、CT 値を考慮した実効長(EPL)は呼気、安静時より吸気で小さくなった(Table 1)。

convolution および superposition 法にて計算した MU 値は superposition 法で 7-12% 多かった。すなわち convolution では過大評価されている。DVH 解析では、呼気では PTV 内の線量均一性が劣った(Figure 1)。

### D. 考察

吸気、呼気でのアイソセンターの線量の差は、EPL がむしろ吸気時に小さくなるが、2次電子の減少と相殺されることもあり、線量としてはほとんど変わらない。EPL がむしろ吸気時に小さくなるのは、胸郭の体積が 3 次元的に増加するので、距離の増加よりも密度の低下の影響がより大きいためとおもわれる。一方、DVH での線量分布を

見ると吸気で均一性が劣る結果であった。  
肺の密度が下がるためと思われる。

## 結論

### E. 結論

呼吸による線量の差は少ないが、若干線量分布が変化する。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

T. Kawase, E. Kunieda, H.M. Deloar, S. Seki, A. Sugawara, T. Tsunoo, E.N. Ogawa, A. Ishizaka, K. Kameyama, A. Takeda, A. Kubo: Experimental stereotactic irradiation of normal rabbit lung. Analysis by computed tomography of radiation injury and their histopathological features. *Radiat Med*, 25(9); 453-61, 2007.

E. Kunieda, H.M. Deloar, S. Takagi, K. Sato, T. Kawase, H. Saitoh, K. Saito, O. Sato, G. Sorell, A. Kubo: Interface software for DOSXYZnrc Monte Carlo dose evaluation on a commercial radiation treatment planning system. *Radiat Med*, 25(6); 309-14, 2007

茂松直之, 奥洋平, 国枝悦夫, 久保敦司, 高見博: 甲状腺疾患に対する放射線外照射. *日本臨牀*, 65(11); 2053-60, 2007

S. Seki, E. Kunieda, A. Takeda, T. Nagaoka, H.M. Deloar, T. Kawase, J. Fukada, O. Kawaguchi, M. Uematsu, A. Kubo: Differences in the definition of internal target volumes using slow CT alone or in combination with thinslice CT under breath-holding conditions during the planning of stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 85(3); 443-9, 2007

E. Kunieda, N. Kishitani, H.M. Deloar, T. Fujisaki, T. Kawase, S. Seki, Y. Oku, A. Kubo: Variation of dose distribution of stereotactic radiotherapy for small-volume lung tumors under different respiratory conditions (in printing). *Physica Medica*,

A. Takeda, E. Kunieda, T. Takeda, M. Tanaka, N. Sanuki, H. Fujii, N. Shigematsu, A. Kubo: Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for

lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(4); 1057-65, 2008

A. Takeda, M. Takahashi, E. Kunieda, T. Takeda, N. Sanuki, Y. Koike, K. Atsukawa, T. Ohashi, H. Saito, N. Shigematsu, A. Kubo: Hypofractionated stereotactic radiotherapy with and without transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma not eligible for other ablation therapies: Preliminary results for efficacy and toxicity. *Hepatol Res*, 38(1); 60-69, 2007

#### 2. 学会発表

1. 武田篤也, 榎本達治, 中島剛, 佐貫直子, and 国枝悦夫. 軽微な Idiopathic interstitial pneumonia (IIP)を有する患者で肺 SRT を契機に増悪を来した 1 例. in 第 16 回日本高精度放射線外部照射研究会. 2007. 東京都千代田区平河町.

2. 奈良徹, 渡辺恵莉, 川口修, 国枝悦夫, and 久保敦司. 定位手術的照射のための脳動静脈奇形領域のダイナミック血管造影画像と通常CTによる比較. in 第 66 回日本医学放射線学会学術集会. 2007. 横浜.

3. 川瀬貴嗣, 武田篤也, 国枝悦夫, 石橋了知, 上窪純史, 茂松直之, and 久保敦司. 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. in 第 15 回日本高精度放射線外部照射研究会. 2007. 大手町.

4. 橋本慎平, 齋藤秀敏, 国枝悦夫, 奥洋平, 北川五十雄, 岩崎隆一郎, 瀬黒清一, 宮下康弘, 中島麻衣子, and 久保敦司. 補償フィルタ IMRT での線質硬化による深部量の変化. in 日本放射線腫瘍学会第 20 回学術大会. 2007. 福岡.

5. 奥洋平, 国枝悦夫, 瀬黒清一, 宮下康弘, 中島麻衣子, 菅原章友, and 久保敦司. 固体物理フィルタを用いた IMRT の品質管理. in 第 93 回日本医学物理学会学術大会. 2007. 横浜.
6. 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.
7. Kunieda, E., A. Takeda, N. Sanuki, T. Ohashi, T. Kawase, J. Kukada, N. Shigematsu, A. Kubo, A. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Deloar, H., E. Kunieda, Y. Oku, T. Kawase, J. Griffin, and D. McKay. Monte Carlo modeling of stereotactic radiotherapy system for small lung tumors. in EPSM/ABEC2007. 2007. Fremantle, Western Australia.

Figure1

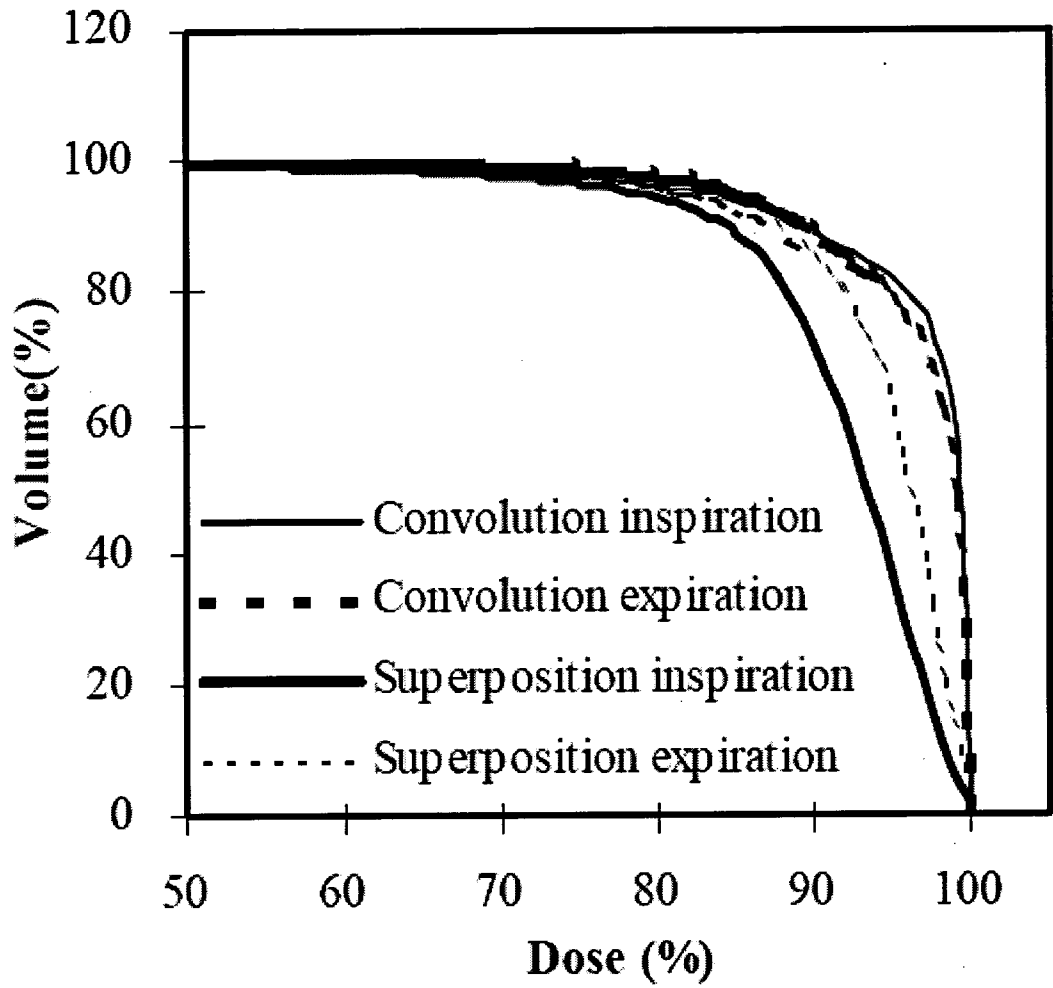


Table 1. Path-length, effective path-length, and relative electron density measured from CT data in three breathing conditions.

		Rotational Irradiation	Static Irradiation
Path-length (cm)	Stable-state	9.4±1.8	10.1±1.2
	Inspiration	9.7±1.9	10.6±1.2
	Expiration	9.2±1.8	9.8±1.3
Effective path-length (cm)	Stable-state	5.7±1.3	5.8±1.2
	Inspiration	5.3±1.3	5.5±1.4
	Expiration	5.8±1.3	5.9±1.3
Relative electron density	Stable-state	0.60	0.57
	Inspiration	0.55	0.52
	Expiration	0.63	0.60

Path-length is given as mean ± SD, effective path-length as mean ± SD, and relative electron density as mean. SD, standard deviation.

# 厚生労働省研究費補助金（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の研究

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。また最近では喫煙が関与しない癌も急速に増加傾向にあり、問題化している。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ー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ィアフレームを使用し、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、2007 年度末までに 13 例を登録した。

### D. 考察

標準手術可能例の登録が終了した後、新たな症例登録に時間を要している。現在までの 3 次元照射症例の臨床評価について検討したところ次のような結果を得た。過去 4 年間に当科で 3 次元放射線治療（体幹部定位照射もしくはノンコプラナー原体照射）を施行した非小細胞肺癌症例の再発形式について検討した。102 例の検討により、これまでに 30 例が再発を来したが（局所再発 10 例、所属リンパ節 7 例、胸膜播種 2 例、遠隔転移 11 例）部位別では肺の末梢（胸膜もしくはその近くに進展している腫瘍 63 例が、それ以外の腫瘍 39 例に比べて再発の確率が有意に高かった（25/63vs5/39； $p<0.01$ ）。この原因としては腫瘍の呼吸性移動、腫瘍の進展様式、近接する正常臓器の影響、線量分布等が考えられたが、今後の検討を要すものであった。この研究については日米がんセミナーにて発表し、続報を米国ラジウム学会にて発表予定である。また体幹部定位照射呼吸性移動の大きさ、セットアップエラーの大きさについて測定し、研究会及び誌上で発表した。

### E. 研究発表

学会発表

Karasawa K, et al. Patterns of failure following definitive SBRT and 3DNCRT for small NSCLC JUCTS 2007, Sendai



雑誌

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

# 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

## 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

分担研究者 石倉 聡 国立がんセンターがん対策情報センター 室長

**研究要旨**：I期非小細胞肺癌を対象として実施されている定位放射線治療の臨床試験に対して放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを実施した。現在までに評価が終了した登録症例132例中129例(98%)でプロトコール規定が遵守されており、本臨床試験の質、信頼性は確保されている。

### A. 研究目的

放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成、実施することにより臨床試験の質、信頼性を向上させ、より有効な標準的治療の早期確立に貢献する。

### B. 研究方法

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。

#### (倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で

得る。3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。

### C. 研究結果

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%)でプロトコール規定が遵守され、その**compliance**は良好であった。

### D. 考察

2000年代初めまでは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ておらず、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している。

今後は品質保証としての compliance 判定にとどまらず、品質管理活動として臨床試験開始前の放射線治療規定の周知活動、放射線治療開始後早期の放射線治療規定遵守の確認活動を実施することが重要であり、品質管理、品質保証についての教育、啓蒙活動とこれらの品質管理活動が結果として compliance の向上、臨床試験の信頼性の向上、治療成績の改善につながるものと思われる。

## E. 結論

臨床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により、本臨床試験の信頼性は極めて高いレベルに確保されている。

## F. 研究発表

### 1. 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* 68:416-425, 2007

2) 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:S115-117, 2007

### 2. 学会発表

1) 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.

2) 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

3) 石倉 聡, 峯村俊行. 臨床試験の品質管理・品質保証における放射線治療計画遠隔レビューシステムの構築. 第66回日本医学放射線学会学術集会, 2007年4月13-15日, 横浜

4) 石倉 聡. 高齢者肺癌の放射線治療. 第47回日本呼吸器学会学術講演会, シンポジウム「高齢者肺癌の治療」, 2007年5月10-12日, 東京

5) 石倉 聡. 肺癌に対する放射線療法 of 品質保証/品質管理 (QA/QC) の現況と課題. 第45回日本がん治療学会総会, ワークショップ「肺癌に対する化学放射線療法の現況」, 2007年10月24-26日, 京都

6) 石倉 聡. Practice Quality Improvementへの取り組み. 第20回日本放射線腫瘍学会学術大会, シンポジウム「高精度放射線治療の品質管理に関わる諸問題」. 2007年12月13-15日, 福岡

## 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 塩山 善之 九州大学大学院医学研究院 助教

### 研究要旨

定位放射線治療を行った肺腫瘍症例を対象に、治療成績および治療後の肺毒性とそのリスク因子に関する検討を行った。さらに、新たな呼吸同期照射法の開発を行った。

### A. 研究目的

臨床病期 I 期の非小細胞性肺癌に対する定位放射線治療の有効性、安全性を評価し、定位放射線治療技術の向上を図る。

### B. 研究方法

1. I 期非小細胞性肺癌を対象とした定位放射線治療の前向き臨床試験 (JCOG0403) に参加し、症例を登録した。
2. 並行して、JCOG0403 のプロトコール (1 回 12Gy、総線量 48Gy) とほぼ同様な治療を、I 期非小細胞性肺癌に対して行い、その有効性、安全性を検討した。また、特に、肺腫瘍に対する定位照射後の肺毒性を評価し、肺毒性と関連するリスク要因について患者背景因子、治療因子の両面より検討した。
3. 早期肺癌に対する定位放射線治療の有害事象として最も重要な放射線肺炎の発生率を減ずる方法として、照射野を縮小することを目的とした、呼吸同期照射法について更に検討した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の実施に当たっては、当施設の倫

理委員会の承認を経た上で行った。また、臨床試験の登録については、患者の権利と自由意志を尊重し、調査対象症例のプライバシー保護対策を強固にしている。

### C. 研究結果

1. JCOG0403 には、現在まで、当施設より 15 例 (平成 19 年度は 3 例) を登録した。現在再発なく、経過観察をおこなっている。
2. 2003 年—2006 年までに定位照射にて治療を行い、6 ヶ月以上経過観察を行った原発性肺癌 92 例、転移性肺腫瘍 17 例、計 109 例を対象とした。男性 62 例、女性 47 例、年齢中央値 75 才、腫瘍型は 8-50mm であった。定位照射は、Body Cast を用いた体幹部固定法を用い、固定 6-8 門、1 回 6-12 Gy、総線量 48-60Gy、4-17 日間で行った。肺毒性は CTCAE v3.0 にて評価した。なお、今回の検討では、ステロイド投与を要した肺臓炎は全て Grade3 以上とした。検討した因子は、年齢、性別、治療前の血清 LDH、KL-6、SP-D 値、処方線量、計画的標的体積

(PTV)、平均肺線量 (MLD)、5Gy、10Gy および 20Gy 以上照射される相対的肺容積 (V5、V10、V20)である。観察期間は 6-32 ヶ月 (中央値 14 ヶ月)であった。定位照射後の肺臓炎の重症度は、Grade 0-1: 82.7%, Grade2: 6.4%, Grade 3: 7.3%, Grade4: 2.7%であった。Grade3 以上の肺臓炎の発症時期は治療後 2~7 ヶ月、中央値 4 ヶ月であった。単変量解析の結果、性別、血清 KL-6 値、血清 SP-D 値および PTV が Grade3 以上の肺臓炎の発生率と有意に相関した。多変量解析では、血清 KL-6 値が有意因子であり、SP-D、PTV も有意傾向を示した。

I 期非小細胞性肺癌 85 例の 2 年粗、原病生存率は、それぞれ 85%(IA 期: 97%, IB 期: 53%)、92%(IA 期: 100%, IB 期: 75%)であった。2 年局所制御率は 85% (T1: 96%, T2: 62%)であった。T2 腫瘍では、T1 に比べ局所再発、領域リンパ節再発、遠隔転移が多い傾向にあった。

3. 画像処理システムによる視覚的フィードバックを用いた呼吸停止下照射法を開発した。ノーマルボランテアで検討した結果、その再現性は良好であり、実際の臨床例にも安全に応用可能であった。

#### D. 考察

I 期非小細胞性肺癌に対する定位放射線治療は有効な治療法と考えられた。しかし、特に IB 期例においては、局所再発やリンパ節、遠隔転移も少なからず発生するため、線量増加や照射後の補助化学療法などを検討する必要がある。

治療前の間質性肺炎の分子マーカーである血清 KL-6 値、SP-D 値が、肺腫瘍の定位

照射後の肺臓炎の予測に有用である。

肺毒性を低減化するために、呼吸同期照射など、有害事象を低減化する方法を積極的に検討すべきと考えられた。

#### E. 結論

I 期肺癌に対する定位放射線治療は有効な治療法と考えられるが、さらなる安全性の向上のため、肺障害の頻度とそのリスク要因について、更に検討を進めるとともに、治療技術の向上を目指す必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1)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.
- 2)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.
- 3)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.
- 4)寺嶋廣美、塩山善之、野元 諭 他. 放射

線治療の発達—特に肺癌に対する定位放射線照射の応用について—。福岡医学会雑誌, 平成 20 年, 99 巻, p1-6.

5) 塩山善之. 肺癌放射線治療における代謝画像、機能画像の応用. 映像情報 Medical, 平成 19 年, 39 巻, p1090-1095.

## 2. 学会発表

1) 塩山善之 他. I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績. 第 12 回九州肺癌カンファレンス. 平成 19 年 2 月 3 日

2) 塩山善之 他. 肺がん定位放射線治療後の肺毒性とその生物・物理学的先行指標. 第 5 回九州がん懇話会. 平成 19 年 4 月 21 日、福岡市.

3) 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.

4) Shioyama Y, et al. Usefulness of serum KL-6 and SP-D levels for predicting radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors. 49th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Oct. 28th- Nov. 1st. 2007, Los Angeles.

5) 塩山善之他. I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療: T1, T2 における治療成績の比較. 第 20 回日本放射線腫瘍学会学術大会、平成 19 年 12 月 13-15 日、福岡市

6) 吉武忠正、塩山善之他. 画像処理システムによる視覚的フィードバックを用いた呼吸停止下照射法の初期経験. 第 20 回日本放射線腫瘍学会学術大会、平成 19 年 12 月 13-15 日、福岡市

7) 大西かよ子、塩山善之他. 定位放射線治療後に気胸を生じた非小細胞肺癌の一例. 第 20 回日本放射線腫瘍学会学術大会、平成 19 年 12 月 13-15 日、福岡市

8) 椎木健裕、塩山善之他. 小肺病変に対する off-center dynamic conical radiotherapy の線量分布特性. 第 20 回日本放射線腫瘍学会学術大会、平成 19 年 12 月 13-15 日、福岡市

9) 江頭祐亮、有村秀孝、穴井重男、塩山善之 他. 体幹部定位放射線治療における肺腫瘍位置のずれ量自動推定法の開発. 第 20 回日本放射線腫瘍学会学術大会、平成 19 年 12 月 13-15 日、福岡市.

10) 具島優和、有村秀孝、塩山善之他. EPID を用いたポータル画像のアイソセンター位置の自動推定方法の開発. 第 20 回日本放射線腫瘍学会学術大会、平成 19 年 12 月 13-15 日、福岡市.

11) 穴井重男、塩山善之他. 肺定位放射線治療における肺等価ファントムのビームプロファイルの推定方法. 第 20 回日本放射線腫瘍学会学術大会、平成 19 年 12 月 13-15 日福岡市.

12) 塩山善之他. 肺がん定位照射後の肺毒性とそのリスク因子. 第 13 回九州肺癌カンファレンス、平成 20 年 2 月 2 日、福岡市

13) 椎木健裕、穴井重男、塩山善之他、肺定位放射線治療に対する線量計算アルゴリズムの検討. 第 17 回日本高精度放射線外部照射研究会、平成 20 年 3 月 8 日、東京

都

14)有村秀孝、江頭祐亮、塩山善之他、肺定位放射線治療におけるターゲット領域とずれ量の推定方法の開発. 第17回日本高精度放射線外部照射研究会、平成20年3月8日、東京都

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の研究

分担研究者 小久保 雅樹 先端医療センター診療開発部 副部長

### 研究要旨

- ・ 臨床病期 IA 期の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の臨床試験に参加し、効果を解析
- ・ 画像誘導放射線治療技術を応用した新たな定位放射線治療装置の薬事承認取得と、動体追尾のための基礎的研究

### A. 研究目的

臨床病期 IA 期の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の臨床試験に参加し、本治療の臨床評価を行う。また、効果的な定位放射線治療が行える装置の開発と動体追尾治療の基礎的検討を行う。

### B. 研究方法

JCOG 放射線治療研究グループによって行われている、臨床病期 IA の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の有効性と安全性を評価する臨床研究 JCOG0403 に症例を登録し、評価する。

新たに開発した画像誘導放射線治療技術を応用した定位放射線治療装置の物理的データを取得し、精度を検証して、薬事申請を行う。

動体追尾機能の基礎的検討のために肺腫瘍の変位を予測する技術の開発を行う。

(倫理面への配慮)

臨床試験への登録にあたっては当施設の倫理委員会の承認を得ており、ヘルシンキ宣

言等に従い、患者の権利は保護されている。

### C. 研究結果

JCOG0403 に症例を登録した。重篤な有害事象は観察されなかったが、局所再発 1 例を認めた。

取得した精度データにより、新たな定位放射線治療装置の薬事承認が取得できた。

高速メッシュ法を用いた肺腫瘍の変位予測方法を開発し、シミュレーションを行った。

### D. 考察

臨床試験への登録症例の解析から、臨床病期 IA 期の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は有効で安全な治療と考えられたが、1 例の局所再発があり、治療法のさらなる改良の余地があるかもしれない。

新たに薬事承認を得た画像誘導放射線治療技術を応用した定位放射線治療装置は、現在の放射線治療装置よりも高精度があることが証明され、照射位置のずれを減少させられる。これによって、マージナルミスに



よる局所再発を減少できる可能性がある。  
さらに、肺腫瘍の変位を予測できれば、動  
体追尾の早期実現に大きく前進し、今まで  
以上の高線量を投与できる可能性がまし、  
治癒率向上につながるものと考えられた。

通信学会論文誌、印刷中

## E. 結論

臨床病期 IA 期の非小細胞肺癌に対する定  
位放射線治療は安全で有効な治療法である。  
1 例の局所再発を認めたことから、動体追  
尾が可能な装置が開発されれば、さらに高  
線量の治療が可能となり局所制御率の向上  
が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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
3. 川島礼子, 中尾恵, 小久保雅樹, 湊小太郎:放射線動体追尾照射のための肺腫瘍の変位推定及び可視化方法, 電気情報

## 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

## 多施設共同研究における放射線治療の品質管理・品質保証プログラムに関する研究 —訪問調査による治療計画装置の QA 調査—

分担研究者 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

### 研究要旨

近年、光子線を利用した放射線治療において、定位放射線治療及び IMRT など腫瘍に対して線量集中性を高めることが可能である高精度放射線治療の進歩が急速に進んでいる。一方で、高精度放射線治療だからと言ってその品質保証・管理を怠ると質の高い放射線治療を患者に提供出来なくなってしまう。それゆえに、放射線治療の品質保証・管理を行い精度及び技術を向上させることが、患者の予後改善に大きく関わる。

本研究においては、特に高精度放射線治療において大きなウエイトを占めている治療計画に関わる部分について、臨床現場での使用状況、管理・維持体制の向上を目指す。それにより、多くの患者に対して安全で確実な高精度の放射線治療が可能となり、予後改善に大きく貢献するはずである。

### A: 研究目的

多施設共同研究プロトコール: JCOG0403 プロトコール “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” に引き続き、JCOG060X プロトコール “手術不能または高齢者手術拒否 T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の第 I 相試験” の実施が計画されている。JCOG0403 プロトコール実施において、治療計画の施設間統一性は不均質補正を考慮した上で Clarkson 法などの実測ベースの線量計算アルゴリズムを利用し、腫瘍中心の I.C. に線量を処方することで決定した。JCOG060X プロトコールにおける T2N0M0 非小細胞肺癌の体幹部定位放射線治療において、治療計画装置で扱う線量計算アルゴリズムは、水に相当する腫瘍と水の 5分の1程度である肺野のような不均質物質中での計算精度が最も高いとされる、不均質物質に対応した変形カーネルを有すモデルベースの計算アルゴリズム(不均質対応モデルベース計算アルゴリズム)を利用する方向で検討されている。そのため、各施設で所有している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の線量計算精度を検証し、施設間の統一性を調査する。

### B: 研究方法

JCOG060X プロトコールへの参加施設は、CMS 社製の XiO、Varian 社製の Eclipse、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 XiO/Superposition、Eclipse/AAA、そして Pinnacle<sup>3</sup>/CC である。

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 プロトコー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。XiO/Superposition 及び Pinnacle<sup>3</sup>/CC については、JCOG0403 プロトコー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。昨年度までは、AAA の最終検証結果が出ていなかったため、それを含めた評価を実施した。

肺定位放治専用ファントムの撮影により取得したファントムの CT 画像を利用して、各施設で所有する治療計画装置によって照射の計画を行う。Gross tumor target(GTV)は CT 画像上の 30mm φ 球の模擬腫瘍に対して一致するように設定し、GTV から一律 5mm の3次元マージンを付けた region-of-interest(ROI)を clinical target

volume(CTV)、更に5mmの3次元マージンを付けたROIをplanning target volume(PTV)とルールを決めて行った。M.L.C. マージンはリーフ幅中心のリーフ端がPTVライン上来るように開口幅を設定した。照射計画は、1門ずつの照射で専用ファントムの体軸側にガントリーを2度(ファントム隙間からのビーム漏れを防ぐため)及び45度傾けた方向からの2計画(plan1、plan2)で実施した。不均質補正を考慮した上で、Eclips/AAA、XiO/Superposition 及び Pinnacle<sup>3</sup>/CC でのIC(=腫瘍中心)における線量計算精度を線量実測と比較検証した。

### C: 研究結果

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 Pinnacle<sup>3</sup>/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に対して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
Pinnacle3	CC(he/he)	4	1	1	-1	2

### D: 考察

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 Pinnacle<sup>3</sup>/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 Pinnacle<sup>3</sup>/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(図1参照)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している。

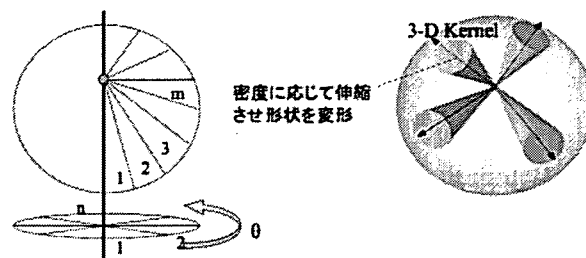


図1: 3次元線量カーネルの概念図。

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。

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。JCOG060X 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各施設において十分に実施する必要があると考えられる。また、D95 処方を想定した場合、MLC マージンを広めに修正する方向での計画の調整が必要であるのではと考える。それでも規定線量に達成しない場合は、一律、IC への線量投与アップを実施するしかなくなるが、その際は細心の注意が必要と考える。尚、D95 処方での線量評価は、線量分布の計算精度が非常に重要となるため、肺野内での低密度の

線量計算精度が重要となり、CT 値の精度、CT 値相対電子密度変換の精度、治療計画装置で合わせ込まれるエネルギースペクトル形状の精度も大きく絡んでくる。より一層、高いレベルでの治療計画装置の精度の維持管理が必要とされると思われる。Eclips/AAAはICにおけるポイント線量の精度としては、実測値との相違が見られたが、不均質中での線量分布計算精度としては、AAAが持つ物理的な特性から、従来、Eclips が搭載していた線量計算アルゴリズムよりも高精度な結果を導くと予想している(そのような文献報告はある)。

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

#### E: 結論

JCOG060X プロトコール“手術不能または高齢者手術拒否 T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の第 I 相試験”の開始の事前調査として、XiO/Superposition、Pinnacle<sup>3</sup>/CC は実測値との相違が1%以下、標準偏差で2%の結果を得た。Eclips/AAAは実測値より4%ほど大きな値となった。

不均質対応モデルベース計算アルゴリズムは、高い線量(分布)計算精度を有することが確認出来たが、D95 処方での臨床を実施する上においては、治療計画装置の計算精度の維持管理のみならず、実際の計画実施において、D95 が規定条件になるための線量計算の修正方法(MLC開度調整、一律照射MU値アップ、…)にも十分な注意を払う必要がある。

#### F: 研究発表

##### 学会発表

1. 西尾禎治、“放射線治療の品質保証とその管理”、兵庫県がん診療連携協議会・放射線治療セミナー、2008年3月1日
2. 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

#### G: 知的所有権の取得状況