

2008240/4A

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 20 年度 総括研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成 21 (2009) 年 3 月

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20年度 総括研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成21(2009)年3月

## 目次

I.	総括研究報告書	4
	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	12
	定位放射線治療による予後改善に関する研究 永田 靖	14
	肺定位放射線治療の技術評価に関する研究 晴山 雅人	17
	定位放射線治療の臨床評価の研究 小口 正彦	19
	肺癌術後の孤立性肺腫瘍に対する定位放射線治療に関する研究 山田 章吾	21
	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 大西 洋	23
	定位放射線治療による予後改善に関する研究 久保 敦司	25
	定位放射線治療の臨床評価の研究 唐澤 克之	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	34
石倉 聡	
定位放射線治療の臨床評価に関する研究	37
塩山 善之	
定位放射線治療の臨床評価の研究	41
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	43
西尾 禎治	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	48
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	58

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、T1NOMO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T2NOMO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)、小口正彦((財)癌研究会附属病院・副部長)、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)、塩山善之(九州大学・助教)、小久保雅樹(先端医療センター・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・室長)

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T1NOMO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

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T1NOMO早期肺癌に対する多施設共同臨床試験JCOG0403の実行とT2NOMOを対象とした臨床試験の検討と環境整備

B. 研究方法

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. また体幹部定位放射線照射後に長期経過観察できている施設において、約10年間の治療成績を解析した。京都大学における1998年より2007年までの10年間にわたる237例に対する体幹部定位放射線照射による治療成績を解析した。237例の内訳は原発性肺癌133例、転移性肺癌81例、組織未確定肺腫瘍23例であった。治療方法は、体幹部定位放射線照射用フレーム（いわゆるボディフレーム）を用いて、6-MVのX線で1回線量（愛想センター評価）12-14Gyで合計4回を1-2週間以内に照射した。毎回の照射前に、治療位置照合を行った。
4. さらに新たにT2NOMO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作成を行った。
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Xi0、Varian社製のEclipse、そしてPhilips社製のPinacle<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、Eclipse/AAA、そしてPinacle<sup>3</sup>/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。京都大学医学部附属病院において、BrainLAB社の放射線治療装置Novalis及び治療計画装置iPlanの体幹部定位放射線治療に対して調査を実施した。

今回、新たに製作した、水タンク式肺ファントムを用いた。このファントムは、肺野部分がコルク、模擬腫瘍部分がタフウォーター、その他の部分は水で充填された3mm厚の亚克力容器で構成されている。3cmφの球形をした模擬腫瘍ファントムを、肺野中心、胸壁近傍の計4つの位置に設置した。治療計画用のCT撮影を各腫瘍位置の場合について実施した。尚、各腫瘍位置に対して、ガントリー角度が20度、315度及び260度のコプラナー3門照射で4つの計画を行った（Plan1,2,3,4）。治療計画による腫瘍中心の計算線量値と実測値との比較検証を実施した。腫瘍中心の線量測定には、PTW社製の3D PinPoint電離箱とUNIDOS電位計を利用した。電離箱による線量測定では、各計画において、腫瘍中心の合算線量で600cGyとなるようにX線照射を実施した。また、腫瘍中心を通る coronal 面及びアキシャル面での線量分布測定を実施した。線量分布測定にはガフクロミックフ

フィルム EBT を用いた。腫瘍中心の合算線量で 200cGy になるような照射を行い、また、フィルム黒化度-線量変換用の特性曲線データの取得は、照射野 10cm、深部 10cm、25 MU ステップで 350MU までの照射を実施した。尚、iPlan に搭載された線量計算アルゴリズム、“Pencil Beam 法 (PB)” と “モンテカルロ法 (MC)” の双方に関して計算精度の調査を実施した。また、基準照射野 (照射野 10cm、深部 10cm、200MU 照射) における線量均一性・対称性の評価のために線量分布測定も実施した。

#### (倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の変更規準を厳密に設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、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。4) 研究の第三者的監視: 本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

#### C. 研究結果

1. TINOMO を対象とした JCOG0403 「TINOMO 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。予定参加施設全施設で IRB の承認が得られ、標準手術可能例の症例集積は 2007 年 1 月に完了し、標準手術不能症例の症例集積は 2008 年 11 月に完了した。

2. JCOG0403 「TINOMO 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」に対して、米国 NCI 傘下の 5 か所の 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。2009 年 1 月 30 日までに評価が終了した登録 169 例中 161 例 (95%) でプロトコル規定が遵守され、その compliance は良好であった。

3. 京都大学において過去 10 年間に治療を受けた 237 例の内訳はリンパ節や遠隔転移を伴わない原発性肺癌が 133 例、原発巣が制御されかつ他臓器転移を伴わない転移性肺癌 81 例、そして種々の理由で組織学的な確定診断に至らなかった臨床的な肺癌 23 例であった。原発性肺癌、組織未確定肺腫瘍と一部の転移性肺腫瘍の合計 196 例は 48Gy/4 分割で照射されていた。転移性肺癌においては 60Gy/5 分割や 56Gy/4 分割が

用いられた。局所制御率はT1腫瘍で90%、T2腫瘍で88%、転移性腫瘍で86%であった。3年粗生存率はT1腫瘍で69%、T2で80%であった。再発パターンは遠隔転移が23%であり、局所再発が5%、領域リンパ再発が8%であった。合併症として重篤なGrade 5の肺臓炎は1例(0.5%)のみであった。その他の合併症としては、軽度の肺臓炎、肋骨骨折、胸痛、皮膚炎が見られたのみであった。

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した。平成20年に最終的なプロトコールが承認された。
5. 基準照射野において、フィルムで実測された線量分布結果では、X軸方向(R-L)の線量分布の安定性が悪い傾向にあり、ガフクロミックフィルムの特性と思われる、フィルム面の方向依存性らしき現象が観られている。表1

は、照射野サイズ、線量均一性及び対称性の実測結果である。IEC1989では、線量分布の対称性は2%以内、均一性は5%以内であることが望ましいと報告している。今回の結果は、十分その許容範囲内であった。尚、基準照射野における、ICでの照射線量は155cGyで実施し、フィルムデータからの線量換算でも155cGyと高い一致を示した。

各計画に対する、PBとMCの線量計算法による、腫瘍中心での線量計算結果と電離箱線量計による実測結果及びそれらの相違結果を検討した。その結果MC法では、各門照射及び合算照射の何れにおいても、線量実測値に対する線量計算値の相違は3%未満であった。PB法では、Plan#1と4において、その相違は大きかった。

#### 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20年11月現在、15参加施設すべてでIRBの承認が得られ、169例の症例登録が完了した。標準手術可能例は19年1月にすでに症例登録が完了し、平成22年1月に最終解析予定である。

21世紀に入るまで、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。

体幹部定位照射は、現在までに国内120施設以上で実施されるまでに普及している。今回の我々の治療成績の解析結果でも、長期的な有効性と安全性とが確認された。今後は、縦隔近傍肺癌に対する最適な照射分割法の決定、定位照射前後の追加治療、再発時の後治療、等の検討が必要である。現在国内では多施設共同研究JCOG0403が症例集積を終了し、経過観察中である。現在までの途中経過において、特に予期せぬ有害事象はみられておらず、2年後の結果解析が待たれる。一方ではT2腫瘍に対する最適な照射線量、転移性肺腫瘍における最適な照射線量、転移を予防するための併用抗がん剤の要否、間質性肺炎や呼吸機能不良患者に対する治療適応、縦隔再発時の化学放射線

療法の適応、局所再発の場合における手術適応、組織未確認肺腫瘍に対する治療適応、等解決が必要な問題点も多い。

肺がんに対する体幹部定位放射線照射における精度保証において、水タンク式の肺ファントムを用いた、ガフクロミックフィルムEBTを利用した線量分布検証において、現像を必要としないフィルムであることから、現像作業による変動を無視することが出来る、また、照射の際、扱いが容易などの利点はある。その一方で、現像を必要とするEDR2フィルムと比較すると、黒化度の安定性などは低く、まだ、ガフクロミックフィルムの開発余地がある。また、フィルム黒化のフィルム面上での方向依存性があることも、フィルムメーカーからも報告されているが、今回の検証でもその効果を観測した。今後のフィルム開発に期待するところである。

腫瘍中心の線量測定は、方向依存性が少ないとされる、放射線に対する微小有感体積を持つ3D PinPoint電離箱を利用した。どの方向からも、空間分解能が高い利点を有しているが、基準電離箱とされるFarmer型 (PTW/30013など) と比較すると、放射線の線質依存における測定値の僅かな相違が観測された。3D PinPoint電離箱線量計を水タンク式肺ファントムによる治療計画装置の検証に利用するには、今後も十分な測定線量の特性などの検証が必要である。

## E. 結論

本研究により体幹部定位放射線照射の信頼できる臨床データを提供でき、従来の放射線治療を凌駕する治療成績が検証

されれば、手術不能な早期非小細胞肺癌に対する新たな標準治療が一気に確立される。また手術成績に比肩しうる成績が得られれば侵襲が少なくQOLの高い新たな治療法の確立につながり、その社会的意義は大きい。更に、本治療技術は肝がん、前立腺がん、腎臓癌、すい臓がん、脊椎脊髄腫瘍など他の体幹部悪性腫瘍へも応用できる基盤技術であり、その波及効果も多大である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Samamoto M, Mizowaki T, Yano S, Hiraoka M: Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 72 (2):398-403, 2008
- Chvetsov AV, Palta JJ, Nagata Y: Time-dependent cell disintegration kinetics in lung tumors after irradiation. *Phys. Med. Biol.*, 53 (9):2413-2423, 2008
- Zhu S, Mizowaki T, Norihisa Y, Nagata Y, Hiraoka M: 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
- Katoh N, Onimaru R, Sakuhara Y, et al. Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. *Radiother Oncol* 87 (3); 418-424, 2008
- Kinoshita R, Shimizu S, Taguchi H, et al. Three-Dimensional Intrafractional Motion of Breast During Tangential Breast Irradiation Monitored With High-Sampling Frequency Using a Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 70 (3); 931-934, 2008
- Yasuda K, Taguchi H, Sawamura Y, et al. Low-dose craniospinal irradiation and Ifosfamide, cisplatin, and etoposide for non-metastatic embryonal tumors in the central nervous system. *Jpn J Clin Oncol* 38 (7); 386-492, 2008
- Arimura H, Egashira Y, Shioyama Y, Nakamura K, Yoshidome S, Anai S, Nomoto S, Honda H, Toyofuku F, Higashida Y, Onizuka Y, Terashima H.: Computerized method for estimation of the location of a lung tumor on EPID cine images without implanted markers in stereotactic body radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2009; 54 (3):665-677.
- Teshima T, Numasaki H, Shibuya H, Nishio M, Ikeda H, Ito H, Sekiguchi K, Kamikonya N, Koizumi M, Tago M, Nagata Y, Masaki H, Nishimura T, Yamada S.

- JASTRO. Japanese structure survey of radiation oncology in 2005 based on institutional stratification of patterns of care study. *IJROBP*. 72(1):144-152, 2008
- Ishikura S. Quality assurance of radiotherapy in cancer treatment: Toward improvement of patient safety and quality of care. *Jpn J Clin Oncol* 38:723-729, 2008
  - Nakamura K, Kodaira T, Shikama N, Kagami Y, Ishikura S, Shibata T, Hiraoka M. Accelerated fractionation versus conventional fractionation radiation therapy for glottic cancer of T1-2N0M0 Phase III study: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 0701). *Jpn J Clin Oncol* 38:387-389, 2008
  - Mizuno H, Kanai T, Kusano Y, Ko S, Ono M, Fukumura A, Abe K, Nishizawa K, Shimbo M, Sakata S, Ishikura S, Ikeda H. Feasibility study of glass dosimeter postal dosimetry audit of high-energy radiotherapy photon beams. *Radiother Oncol* 86:258-263, 2008
  - Nakayama H., Mizowaki T., Narita Y., Kawada N., Takahashi K., Mihara K., Hiraoka, M.: Development of a three-dimensionally movable phantom system for dosimetric verifications., *Med Phys.*, 35(5): 1643-1650, 2008
  - Nagata Y: Role of RT in early stage disease. 2nd Asian Pacific Conference Perspectives in Lung Cancer, 2008. 8.1-2, Sapporo, Japan.
  - Nagata Y, Matsuo Y, Norihisa Y, Narabayashi M, Shibuya K, Takayama K, Yamauchi C, Mizowaki T, Mitsumori M, Hiraoka M: Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for primary and secondary lung cancer. ASTRO's 50th Annual Meeting, 2008. 9.21-25, Boston, USA.
  - H Onishi, Y Nagata, H Shirato, et al. Stereotactic body radiotherapy with the use of patient voluntary breath-hold method and a CT-linac unit for 105 patients with stage I non-small cell lung cancer - Is four fractions of 12 Gy is adequate? American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 50th annual meeting, Boston, 2008.
  - Ishikura S, Hiraoka M, Bosch W, Purdy J. Radiotherapy Quality Assurance (QA) in a Multi-Center Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Trial for Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial 0403. Fourth International Conference on Translational Research and Pre-Clinical Strategies in Radiation Oncology (ICTR 2009). March 11-13, 2009, Geneva
  - Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K, et al. RTRT-based evaluation of the effectiveness of the stereotactic body frame in

学会発表

- reducing intrafraction organ motion. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72. Supple 1, S610-S611.
- Katoh N, Shiga T, Hasegawa M. et al. A New Positron Emission Tomography with Semiconductor Detectors for Target Volume Delineation and Radiotherapy Treatment Planning in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72. Supple 1, S589-S560.
  - Wu H, Langer M, Demir D, et al. Hysteresis Analysis of Lung Tumor Motion in Radiation Treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72. Supple 1, S443-S444.
  - Inoue T, Shimizu S, Takeda A, et al. Outcome of Stereotactic Body Radiotherapy for Small Lung Lesions Highly Suggestive of Primary Non-small Cell Lung Cancer on Clinical/Radiological Examination. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72. Supple 1, S432.
  - Bourst GR, Shirato H, Nijkamp J, et al. Radiation Pneumonitis for Stereotactic Irradiated Lung Cancer Patients: Is the LQ Model Valid for High Doses per Fraction?. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72. Supple 1, S68-S69.
  - Karasawa K, et al. Patterns of failure following definitive SBRT and 3D-NCCRT for small NSCLC — Does location of the tumor influence the outcome? Proc. of 90<sup>th</sup> Annual Meeting of American Radium Society, 2008
  - Kaminuma T, Karasawa K, et al. Three dimensional non-coplanar conformal radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer - Comparison with cases treated with limited surgery. Proc. of ASTRO 50<sup>th</sup> Annual Meeting. IJROBP 72, S448, 2008
  - The 50th Annual Meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (in Boston), 2008.9: K. Takayama, K. Nagano, S. Kaneko, H. Nakayama, N. Kawada, K. Takahashi, Y. Narita, T. Mizowaki, M. Kokubo, M. Hiraoka. Imaging Dose on a Dual On-board kV X-ray Imaging System in MHI-TM2000.
  - 塩山善之、肺小細胞癌（教育講演）日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会、平成 20 年 10 月 16-18 日、札幌市
  - 塩山善之、野元 諭、大賀才路 他：I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会、平成 20 年 10 月 16-18 日、札幌市
- 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

## 分担研究報告書

### 定位放射線治療による臨床試験の研究

研究分担者 白土 博樹 北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 教授  
研究協力者 鬼丸 力也 Gerard Bengua 石川 正純 井上 哲也  
清水 伸一 木下留美子 青山英史

#### 研究要旨

定位放射線治療を用いた臨床試験を進めるうえで、多施設の精度の理解を高めるために、体幹部定位放射線治療に用いられるボデイフレームによる体内腫瘍の移動に関する研究を、ボデイフレームと動体追跡放射線治療装置を用いて行った。その結果、ボデイフレームの利用により治療精度が高まる場合は、腹部圧迫による呼吸制限にもとづく腫瘍の動きの振幅の低減であることがわかったが、その程度は患者ごとに異なり、必ずしもボデイフレームの効果を期待しにくい症例が多いことも判明した。

#### A. 研究目的

体幹部定位放射線治療に用いられるボデイフレームによる体内腫瘍の移動が、どのような場合に改善するかを解明する。

#### B. 研究方法

肺がんの体幹部定位放射線治療において金マーカーを刺し動体追跡照射を行う患者に対して、合意が得られた場合にボデイフレームを事前に使いながら、動体追跡装置にて、体内腫瘍の動きが減るか否かを十数例にて確認する。

(倫理面への配慮)

大学病院内の「医の倫理委員会」にて審議のうえ、臨床試験として行うことを認められた。

#### C. 研究結果

肺下部では、ボデイフレームの付属品による腹部圧迫により、体内の腫瘍近傍の金

マーカーの動きが若干小さくなることが示された。しかし、他の部位での影響は少なく、肺下部でも個人差が大きく、効果のない患者も多かった(Bengua et al. ASTRO 2008)。

#### D. 考察

ボデイフレームを体幹部定位放射線治療の目的で用いることは、肺下部ではその効果が得られる場合があるが、必ずしも精度向上に役立つ訳ではなく、さらなる改善が必要であると思われた。

#### E. 結論

多施設共同研究を定位放射線治療に関し行う場合には、現状のボデイフレームだけに頼ることは不十分である。

Internal motionに関する細かな規定が可能になる時期が来るとすれば、動体追跡装置に相当するリアルタイム性が普及した

後であろう。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Katoh N, Onimaru R, Sakuhara Y, et al. Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. *Radiother Oncol* 1 87(3); 418-424, 2008

23. Kinoshita R, Shimizu S, Taguchi H, et al. Three-Dimensional Intrafractional Motion of Breast During Tangential Breast Irradiation Monitored With High-Sampling Frequency Using a Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 70(3); 931-934, 2008

3. Yasuda K, Taguchi H, Sawamura Y, et al. Low-dose craniospinal irradiation and Ifosfamide, cisplatin, and etoposide for non-metastatic embryonal tumors in the central nervous system. *Jpn J Clin Oncol* 38(7); 386-492, 2008

##### 2. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K, et al. RTRT-based evaluation of the effectiveness of the stereotactic body frame in reducing intrafraction organ motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72. Supple 1, S610-S611.

2. Katoh N, Shiga T, Hasegawa M. et al. A New Positron Emission Tomography with Semiconductor Detectors for Target Volume Delineation and Radiotherapy Treatment Planning in

Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72. Supple 1, S589-S560.

3. Wu H, Langer M, Demir D, et al. Hysteresis Analysis of Lung Tumor Motion in Radiation Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72. Supple 1, S443-S444.

4. Inoue T, Shimizu S, Takeda A, et al. Outcome of Stereotactic Body Radiotherapy for Small Lung Lesions Highly Suggestive of Primary Non-small Cell Lung Cancer on Clinical/Radiological Examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72. Supple 1, S432.

5. Bourst GR, Shirato H, Nijkamp J, et al. Radiation Pneumonitis for Stereotactic Irradiated Lung Cancer Patients: Is the LQ Model Valid for High Doses per Fraction?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72. Supple 1, S68-S69.

6. Nishioka T, Yasuda M, Haga H, et al. Novel Function of Transcription Factor ATF5: Blockade of p53-dependent Apoptosis Induced by Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72. Supple 1, S68-S69.

#### 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

## 分担研究報告書

### 定位放射線治療による予後改善に関する研究

研究分担者 永田 靖 広島大学病院放射線治療部 教授

#### 研究要旨

1998年より2007年までの10年間に京都大学において237例に対する体幹部定位放射線照射を行った。局所制御率はT1腫瘍で90%、T2腫瘍で88%、転移性腫瘍で86%であった。再発は遠隔転移が23%で最頻であり、局所再発が5%、領域リンパ再発が8%であった。有害事象として1例（0.5%）のGrade 5の肺臓炎以外は軽度であった。

#### A研究目的

早期肺癌に対する高精度照射技術を用いた体幹部定位放射線照射（いわゆるピンポイント照射）は広く国内外で普及しつつある。本研究では、早期肺癌に対する体幹部定位放射線照射における精度の向上に貢献するために、長期的な過去（京都大学）の治療成績の分析を行う。

#### B研究方法

京都大学における1998年より2007年までの10年間にわたる237例に対する体幹部定位放射線照射による治療成績を解析した。237例の内訳は原発性肺癌133例、転移性肺癌81例、組織未確定肺腫瘍23例であった。治療方法は、体幹部定位放射線照射用フレーム（いわゆるボディフレーム）を用いて、6-MVのX線で1回線量（愛想センター評価）12-14Gyで合計4回を1-2週間以内に照射した。毎回の照射前に、治療位置照合を行った。

#### C研究結果

237例の内訳はリンパ節や遠隔転移を伴わない原発性肺癌が133例、原発巣が制御されかつ他臓器転移を伴わない転移性肺癌81例、そして種々の理由で組織学的な確定診断に至らなかった臨床的な肺癌23例であった。原発性肺癌、組織未確定肺腫瘍と一部の転移性肺腫瘍の合計196例は48Gy/4分割で照射されていた。転移性肺癌においては60Gy/5分割や56Gy/4分割が用いられた。局所制御率はT1腫瘍で90%、T2腫瘍で88%、転移性腫瘍で86%であった。3年粗生存率はT1腫瘍で69%、T2で80%であった。再発パターンは遠隔転移が23%であり、局所再発が5%、領域リンパ再発が8%であった。合併症として重篤なGrade 5の肺臓炎は1例（0.5%）のみであった。その他の合併症としては、軽度の肺臓炎、肋骨骨折、胸痛、皮膚炎が見られたのみであった。

#### D考察

体幹部定位照射は、現在までに国内120

施設以上で実施されるまでに普及している。今回の我々の治療成績の解析結果でも、長期的な有効性と安全性とが確認された。今後は、縦隔近傍肺癌に対する最適な照射分割法の決定、定位照射前後の追加治療、再発時の後治療、等の検討が必要である。現在国内では多施設共同研究JCOG0403が症例集積を終了し、経過観察中である。現在までの途中経過において、特に予期せぬ有害事象はみられておらず、2年後の結果解析が待たれる。一方ではT2腫瘍に対する最適な照射線量、転移性肺腫瘍における最適な照射線量、転移を予防するための併用抗がん剤の要否、間質性肺炎や呼吸機能不良患者に対する治療適応、縦隔再発時の化学放射線療法の適応、局所再発の場合における手術適応、組織未確認肺腫瘍に対する治療適応、等解決が必要な問題点も多い。

## E 結論

10年間にわたる経過観察により、体幹部定位照射の長期的な有効性と安全性とが確認された。JCOG0403臨床試験の成果が待たれるとともに、縦隔近傍肺癌への対応、追加治療の必要性、後治療の選択、等に関連した新たな臨床試験を実施することにより、体幹部定位放射線照射の適応拡大も期待されている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- (1) Zhu S, Mizowaki T, Norihisa Y, Nagata Y, Hiraoka M: 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) 永田 靖, 澁谷景子, 松尾幸憲, 山内智香子, 小倉健吾, 平岡真寛: 肺癌-照射野決定のための画像診断のポイントと効果判定・経過観察の注意点-. *画像診断*, 28(6):522-528, 2008
- (3) 永田 靖, 松尾幸憲, 則久佳毅, 溝脇尚志, 平岡真寛: 肺癌 -基礎・臨床研究のアップデート- 臨床研究 IV. 治療 放射線療法 早期肺癌に対する定位放射線照射. *日本臨牀*, 66(増刊号6):468-474, 2008
- (4) Teshima T, Numasaki H, Shibuya H, Nishio M, Ikeda H, Ito H, Sekiguchi K, Kamikonya N, Koizumi M, Tago M, Nagata Y, Masaki H, Nishimura T, Yamada S: Japanese structure survey of radiation oncology in 2005 based on institutional stratification of patterns of care study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 72(1):144-152, 2008
- (5) 中村光宏, 成田雄一郎, 松尾幸憲, 植林正流, 中田 学, 矢野慎輔, 澤田晃, 溝脇尚志, 永田 靖, 平岡真寛: 非侵襲的呼吸同期照射に向けた腹壁運動と肺腫瘍運動との相関解析. *日本放射線腫瘍学会誌*, 20(3):119-125, 2008
- (6) Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K,



- Matsuo Y, Sakamoto T, Samamoto M, Mizowaki T, Yano S, Hiraoka M: Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 72 (2):398-403, 2008
- (7) Chvetsov AV, Palta JJ, Nagata Y: Time-dependent cell disintegration kinetics in lung tumors after irradiation. *Phys. Med. Biol.*, 53 (9):2413-2423, 2008
- (8) 永田 靖, 権丈雅浩, 村上祐司, 兼安祐子, 橋本泰年, 藤田 實, 伊藤勝陽: 中咽頭. 臨床放射線, 53 (11):1621-1625, 2008
- (9) Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, Nagata Y, Hiraoka M: Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids. *Radiother. Oncol.*, inpress, 2009
3. 学会発表
- (1) Nagata Y: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for lung cancer. 2008 The 13th Taiwan joint cancer conference, 2008. 5. 3, Taipei, Taiwan.
- (2) Nagata Y, Matsuo Y, Norihisa M, Mizowaki T, Yano S, Narita Y, Hiraoka M: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for lung cancer. 14th Workshop of the Japanese-German radiological affiliation, 2008. 5. 30-6. 1, Dresden, Germany.
- (3) Nagata Y: Role of RT in early stage disease. 2nd Asian Pacific Conference Perspectives in Lung Cancer, 2008. 8. 1-2, Sapporo, Japan.
- (4) Nagata Y, Matsuo Y, Norihisa Y, Narabayashi M, Shibuya K, Takayama K, Yamauchi C, Mizowaki T, Mitsumori M, Hiraoka M: Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for primary and secondary lung cancer. ASTRO's 50th Annual Meeting, 2008. 9. 21-25, Boston, USA.
- (5) 永田 靖: 小細胞肺癌に対する放射線治療成績. 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会, 2008. 10. 16-18, 札幌.
- (6) 永田 靖: 放射線治療. 第 49 回日本肺癌学会総会, 2008. 11. 13-14, 北九州市.
- (7) 永田 靖, 兼安祐, 権丈雅浩, 村上祐司, 幸慎太郎, 藤田 實, 豊田尚之, 伊藤勝陽: 放射線治療技術の将来: IVR、重粒子線/陽子線, 第 7 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2009. 3. 20-21, 名古屋.
- 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

## 分担研究報告書

### 肺定位放射線治療の技術評価に関する研究

研究分担者 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における照射位置照合はDRRとポートフィルムの画像照合が行われている。しかし、ポートフィルムはMVX線画像である為、呼吸性移動を伴わない椎体を基準としている。従って、腫瘍と椎体の相対的位置に不確かさが存在した。IGRTの普及に伴いKVX線画像が用いる事が可能となり、従来では不可能であった呼吸性移動を伴う肋骨を基準として画像照合が可能となった。IGRT (KVX線画像) および呼吸停止法を用いたIGRT-SBRTは肋骨と腫瘍の相対位置は左右、頭尾、背腹方向でそれぞれ、0.19, 0.21, 0.16 cm と従来の椎体を用いた画像照合に比べて約半分に減少する。

#### A. 研究目的

肺腫瘍の体幹部定位放射線治療（以下、SBRT）における照射位置照合は放射線治療計画装置（Radiation Treatment system、以下RTP）で作成されるDRR (Digitally Reconstructed Radiography) とポートフィルム（グラフィ）の画像照合で行われている。ポートフィルムは治療に用いるMVX線を用い、約10秒の撮影時間が必要であるため、X線吸収差の小さい骨や呼吸性移動と伴う骨などを描写することが困難である。従って、画像照合は呼吸性移動と伴わない椎体などを基準とするため、呼吸性移動を伴う腫瘍と椎体の相対的位置の不確かさが存在している。近年、IGRT (Image guided radiotherapy、画像誘導放射線治療) の普及に伴いKVのX線画像を用い画像照合が可能となっている。これにより、呼吸性移動を伴う肋骨を基準とした画像照合が可能となっている。

本研究は肋骨と腫瘍の相対的位置を解析するとともに、KVのX線画像を用いたIGRT-SBRTについて検討する。

#### B. 研究方法

対象は2007年7月から2009年12月までにSBRTを施行した25例である。実際の照射は呼気時呼吸停止法でおこなった。実際には腹部呼吸センサ（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、これらで得られる信号から呼吸位相波形の呼気時を決定した。患者固定は体幹部固定具（ES-FORM ボディーサポート、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。

治療計画に用いるCT画像収集は上述と同様に呼気時呼吸停止法を用いた。ただし、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RTP (XiO, CMS社製) に

転送した。RTP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（肋骨および椎体）による画像の重ね合わせを行った。次に、各シリーズにおける腫瘍の輪郭を決定した。解析は第1シリーズ画像を基本画像とし、他のシリーズの画像の重ね合わせ時のX,YおよびZ軸の相違を求めた。次に腫瘍輪郭重心のX,YおよびZ軸の座標値を求め、椎体および肋骨と腫瘍の相対的位置を解析した。

#### (倫理面の配慮)

実際の治療計画に用いたCT画像を用いたが、患者の治療に使用していない。さらに、個人情報管理を徹底した。

### C. 研究結果

表1に椎体と腫瘍の相対的位置を示す。左右、頭尾および背腹方法に約0.4cmの相違を示した。1標準偏差は約0.2cmであったが、頭尾方向で0.42cmであった。表2に肋骨と腫瘍の相対的位置を示す。左右、頭尾および背腹方法に約0.2cmの相違を示した。1標準偏差は約0.1cmであった。

表1 椎体と腫瘍の相対的位置

	左右(cm)	頭尾(cm)	背腹(cm)
平均値	-0.45	0.40	0.35
標準偏差	0.15	0.42	0.12

表2 肋骨と腫瘍の相対的位置

	左右(cm)	頭尾(cm)	背腹(cm)
平均値	-0.19	0.21	0.16
標準偏差	0.12	0.13	0.10

### D. 考察

SBRTにおける腫瘍位置の同定は照射精度および治療計画におけるマージンの設定に関与している。従来の椎体を用いた画像照合では約0.4 cmの相違が見られる。しかし、頭尾方向の標準偏差は0.42 cmと大きい。これらは、任意呼吸時における腫瘍位置の変動を示していると考えられる。一方、肋骨を用いた画像照合では約0.2 cmの相違が見られ、椎体照合と比べて約半分に減少している。さらに、1標準偏差は全方向で0.1 cmと小さい値を示した。これは、腫瘍と肋骨の相対的位置関係が呼吸移動とともに比例の関係になっていると考えられる。

SBRTは治療時間中の体動の動きおよび肺腫瘍に対する呼吸移動対策が必要である。現在前者は固定精度を解析することによりPTVに含める必要がある。後者はInternal Margin(IM)としてCTV(GTV)に含める必要がある。実際には、統計学的な指標により決定されていると思われる。今報告におけるIGRT(KVX線画像)を用いた画像照合はこの両者を含める事が可能であり、マージンの減少になると考えられる。

### E. 結論

IGRT(KVX線画像)および呼吸停止法を用いたIGRT-SBRTは左右、頭尾、背腹方向でそれぞれ、0.19, 0.21, 0.16 cmと従来の椎体を用いた画像照合に比べて約半分に減少する。

### F. 研究発表

なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 分担研究報告書

### 定位放射線治療の臨床評価の研究

研究分担者 小口 正彦 癌研究会有明病院 放射線治療科 副部長

#### 研究要旨

原発性肺癌に対する定位放射線照射の臨床研究・基礎研究を継続して行った。臨床試験JC 0G 0403に11例の登録を行った。体幹部定位放射線照射の呼吸同期・停止時の放射線照射に関する基礎的研究および臨床的研究を行った。

#### A. 研究目的

体幹部定位放射線治療において、呼吸性移動を加味することによる正常臓器への照射範囲の増加を小さくすることを目的に、呼吸停止（息止め）照射を行う。その準備として、呼吸停止位置再現性を検討する。

#### B. 研究方法

- ① 体幹部定位放射線治療を受ける患者に対し、治療計画用CT撮影時および実際の治療前後に吸気および呼気停止において複数回の撮影を行い、その停止位置再現性を検討した。呼吸停止時により再現性が保たれるように視覚的モニタを用いて、患者自身の呼吸による胸の動きを簡易的に見ながら息止めを行うよう指導した。第一段階として、呼吸相の検討を行うために同一患者で吸気および呼気停止両方の呼吸相下での撮影を実施した。
- ② 乳がんの乳房照射例に対し、治療計画用CT撮影時および位置決め時、実際の治療前後に深吸気および自由呼吸において複数回の撮影を行い、その呼吸停止時の照射野位置再現性を検討した。胸の動きを簡易的

に見る視覚的モニタを用いた視覚的呼吸停止指導に加えて、音声による呼吸停止指導も併用して実施した。

（倫理面への配慮）

全例で書面による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

- ① 現在のところ体幹部定位放射線治療患者5名のデータを取り終え、解析中である。連続した呼吸停止における再現性は呼吸相を問わないことがわかった。しかし、時間をおいた場合は、吸気停止では最大で10mmのばらつきがみられる場合があったが、呼気停止では5mm以内であった。
- ② 乳がんの乳房照射15例に対し、深吸気息止め放射線治療を実施し、モニタを用いた視覚的および音声による呼吸停止指導により良好な照射位置の再現性が確認され、心臓の保護結果を得た。

#### D. 考察

照射時間短縮や、小MU値での照射により生じる直線性や平坦度の不確かさを排除でき