

る効果が期待できると考えられた。呼吸停止再現性を考慮した照射野決定や、対象とする患者の選択条件を決定する。今後は治療計画など再現性以外の面も考慮して良い呼吸相を決定し、検討症例数を増やす予定である。将来の進行期肺がん例に対する強度変調放射線治療を行うことも考え、呼吸同期照射を行っている肺がんの患者に対しても、呼吸停止照射の実施可能性の検討を行っていく予定である。

E. 結論

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、呼吸停止照射を行う。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

1. 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

4. 学会発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

- 1) Impact of the visual feedback on cardiac-sparing radiation therapy with deep breath-holding for left breast cancer. Keiko Murofushi, Masahiko Oguchi et al. ASTRO Boston MA U.S.A. 2008
- 2) Upfront Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for Localized Nasal NK/T-Cell Lymphoma: Radiotherapy Quality Assurance (QA) Review in Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial 0211. Masahiko Oguchi et al. ASTRO Boston MA U.S.A. 2008

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

研究分担者 山田章吾 東北大学 がんセンター長

研究要旨

肺癌術後の孤立性腫瘍に対する定位照射の有用性を評価した。

A. 研究目的

肺癌患者の8割は喫煙歴があり、根治後も2次肺癌発症のリスクが高い。肺癌根治手術後の長期生存例の2次肺癌の発生率は10%前後とされている。また、肺癌手術後の定期検診で比較的小さい孤立性腫瘍が発見されること多い。しかし、手術の既往、高齢、低心肺機能などの理由で手術が困難なことも多く、また、肺転移との鑑別も困難なことも少なくない。画像上悪性腫瘍が疑われる腫瘍に対する治療は上記の理由から悩まされることが多い。近年I期肺癌の定位照射の有用性も報告されており、肺癌術後の孤立性腫瘍に対する定位照射の安全性、有用性を検討する。

B. 研究方法

対象は2000年から2007年までに肺癌術後の孤立性腫瘍に定位照射を行った21例、年齢は56歳から80歳平均75歳、男性17例、女性4例、腫瘍径は10~29mm、中央値19mm、腺癌6例、扁平上皮癌2例、大細胞癌1例、不明12例であった。定位照射は45Gy/3Fr (BED:113Gy)が4例、48Gy/4Fr6例 (BED:106Gy)、60Gy/8Fr7例 (BED:105Gy)、60Gy/15

Fr4例 (BED:84Gy)であった。これらの症例に対し、再発形式、生存率、急性期、晩期の有害事象を検討した。

C. 研究結果

観察期間は3.5か月から43.4か月、中間値28.9か月。再発なしは15例、局所再発は1例のみで3年局所制御率は100%であった。3年全生存率は94.7%、無病生存率は58.3%であった。急性期の肺障害はGrade1:17例、Grade2:2例、Grade3:1例、晩期の肺障害は1年以上経過観察された15例を対象とすると、Grade2以上の有害事象は認められなかった。

D. 考察

定位照射は肺癌術後症例に対して、安全に施行可能で高い局所制御率が得られ、また全生存率、無病生存率とも良好であった。今回の治療対象は肺癌術後症例であり、肺の予備能が低下している症例も多く、また高齢者も多いため、再手術にはリスクが高い症例群である。それらの症例に対する定位照射が安全かつ有効に施行できたということは、今後のこれらの症例に対する新た

な治療の選択肢として有望なものと考えることができる。また、病理診断がつかない症例に対して、画像上悪性がかなり疑われる場合、患者が希望すれば定位照射も治療の選択肢のひとつになりうる可能性もあると考えられた。

E. 結論

肺癌術後症例に発症した悪性、あるいは画像上悪性が疑われる症例に対する定位照射は治療法の一つとして考慮されるべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. JAST ORO.

Japanese structure survey of radiation oncology in 2005 based on institutional stratification of patterns of care study. Int. J. radiation Oncology Biol. Phys. 72(1):144-152, 2008

小藤昌志、高井良尋、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、坂谷内徹、藤本圭介、奈良崎覚太郎、山田章吾。I期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の現況と今後 放射線生物研究 2008. 43(4): 371-383
神宮啓一、武田賢、目時隆博、小川芳弘、有賀久哲、山田章吾、高井良弘、細貝良行、金田朋洋、三津谷正俊、渡邊暁。直腸癌術後再発に対するPET/CT planningに関する初期研究～GTVとBTVの相違～ 日本放射線腫瘍学会誌(20): 127-131, 2008

山田章吾。特集・粒子線治療はどこまで必要か?次世代放射線治療装置の必要性 臨床放射線53(9):1087-1090, 2008.

山田章吾。特集・放射線治療:切らずに治す早期の癌(1)序説。映像情報Medical 40(11):1001, 2008

5. 学会発表(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

梅澤玲、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、小藤昌志、藤本圭介、坂谷内徹、久保園正樹、奈良崎覚太郎、山田章吾、仲田栄子、高井良尋、前立腺癌術後PSA再発に対する放射線治療 第119回日本医学放射線学会北日本地方会 11/14-15. 2008. 仙台

小藤昌志、高井良尋、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、坂谷内徹、藤本圭介、奈良崎覚太郎、山田章吾。肺癌術後の孤立性腫瘍に対する定位放射線治療 第21回日本放射線腫瘍学会10/16-18. 2008. 札幌

藤本圭介、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、坂谷内徹、小藤昌志、神宮啓一、奈良崎覚太郎、高井良尋、山田章吾。「医学生・研修医のための放射線腫瘍学冬季セミナー」開催報告 第21回日本放射線腫瘍学会10/16-18. 2008. 札幌

神宮啓一、金田朋洋、武田賢、奈良崎覚太郎、目時隆博、小川芳弘、有賀久哲、藤本圭介、高井良尋、山田章吾。PET guided IMRTに関する初期研究 第67回日本医学放射線学会総会 4/4-6. 2008. 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他

分担研究報告書

先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究

分担研究者 大西 洋 山梨大学 放射線科 准教授

研究要旨：①T1N0M0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た。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。③2006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43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1A期76%、1B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が、画像誘導や呼吸移動対策などアップデートが必要と考える。

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?. In 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 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.

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

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.

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 久保 敦司 慶應義塾大学医学部 教授

研究要旨

肺および肝腫瘍に対してSBRTが実施され自由呼吸または腹部圧迫による呼吸抑制手技を用いた75症例について、体幹部定位照射において、骨構造を基準とした場合に、腫瘍中心に対しどの程度誤差が生じるかを定量的に検討した。

三次元的な直線距離にて腫瘍中心に平均3.8mm、最大12.3mmの位置誤差が認められ、かつ5mm以上の位置誤差が症例の37%に発生していることがわかった。この誤差要因は明確でないが、直交LGとDRRによる骨構造基準の位置照合では高率に誤差が発生する可能性が示唆された。体幹部定位照射実施時、アイソセンタの位置をLGにおける骨構造を基準に位置照合している場合は、骨構造に対して腫瘍の位置が変動している可能性があることに注意が必要である。

A. 研究目的

治療機と寝台を共有した同室設置CT-ライナックシステムを用いて、体幹部定位照射において、骨構造を基準とした場合に、腫瘍中心に対しどの程度誤差が生じるかを定量的に検討する

B. 研究方法

1 使用機器

ライナックは、パリアン社製CLINAC2100Cであり、同室設置型のCT装置（GEメディカル社製Hispeed DX/I SmartGantry）と可動式レーザーポインタ（LAP社製 Dorado）付きの簡易CTシミュレータ装置（GEメディカル社製REXXAM）を用いている。治療計画装置はCMS社製 XiO (ver 4.2.1-4.3.1)

を用い、吸引式固定具（Med-Tec社製 Vac-Loc）を用いて体動を制限している。

2 治療計画

2.1 呼吸変動観察および固定具作成

治療計画にあたり、まずX線透視像にて呼吸による腫瘍変動距離を頭尾・左右・腹背方向で観察した。腫瘍が描出されない場合、腫瘍周囲の肺紋理や横隔膜の変動を観察した。呼吸抑制方法として①自由呼吸下にて呼吸抑制なし、②腰痛コルセットを改造した呼吸抑制帯を巻いた場合、③呼吸抑制帯に加えて自作圧迫補助具を用いた場合と3通りの方法から、患者が楽に安定した状況を維持でき、かつ原則として呼吸変動が透視上1cm以内になる方法を選択した。患者固定のため全身を覆う吸引式固定具を

作成した。

2.2 治療計画CT撮影

治療計画CTの撮影条件は2mm厚2mm間隔、同一レベルを1スライス/秒×連続6-8秒とした長時間撮影 (long scan time CT : LS TCT) を行い、その平均加算画像を作成し、治療計画装置に転送した。この方法は直接 internal target volume (ITV) を描出することが可能である。

2.3 治療計画

アイソセンタはITV中心に設定した。計画時、正側方向のLG確認用DRRと毎回治療時の位置決めCTによるアイソセンタ決定に用いる参照画像を作成した。

3 治療

治療は連続5日間、5回照射を行った。1回の治療に要する時間は約40分である。毎回の治療手順は以下のとおりである。

3.1 セットアップ

治療計画時に作成した吸引式固定具を用い、計画時と同様の条件で呼吸抑制し、位置決めCT撮影および平均加算画像作成を行った。参照画像を参考に毎回治療時のアイソセンタを決定した。決定したアイソセンタ位置は連動する可動型レーザーポイントにより投光され、マーキング後に寝台を回転、ライナックのアイソセンタを合わせた。

3.2 LG確認作業

治療初回のみ正側方向のLGを撮影し、大きな誤差がないか、確認した。ここで何らかのエラーが疑われた場合は、再度CTによる確認を行い、LGによる位置修正は行わなかった。治療2回目以降は前日のマーキングを参考にし、再現性を確認できるため、治療前のLG撮影は行わなかった。

4 位置誤差の測定と解析

4.1 対象

対象は2005年2月～2006年10月に肺および肝腫瘍に対してSBRTが実施された78例である。このうち自由呼吸または腹部圧迫による呼吸抑制手技を用いた75症例について解析した。対象における腫瘍サイズは平均28mm (range: 10-80) であった。腫瘍位置は上肺野27例、中下肺野24例、肝臓24例であった。

4.2 誤差の計測

正側面のLG上で、アイソセンタ近傍に存在する同定可能な脊椎構造からアイソセンタまでの距離を頭尾 (SI)、左右 (LR)、腹背 (AP) 成分ごとに計測した。計測は目測により行い、画像照合ソフト等は使用していない。頭尾方向成分は正側の画像の計測値を平均した。治療計画時に作成されたDRRでも同様の測定を行った。LGとDRRにて求められた各成分の差 (方向成分) を求め、3方向成分の自乗和の平方根

$(\sqrt{(SI)^2 + (LR)^2 + (AP)^2})$ より三次元的距離 (三次元的誤差) を求めた。

4.3 解析

症例を三次元的誤差が5mm以上ある群とない群に分類し、腫瘍存在部位と呼吸抑制方法毎に χ^2 検定とフィッシャーの直接確率検定を行った。また三次元的誤差と呼吸変動の大きさ、ならびに三次元的誤差と腫瘍サイズとの直線的な相関関係について、ピアソン相関 (相関係数=R) を用いて調べた。p<0.05を有意差ありと定義した。

(倫理面への配慮)

本研究は位置決めの際に撮影したCTでの後

ろ向き研究であり、患者への影響はない。治療開始にあたっては、患者本人より治療承諾と共に、データの研究への使用承諾をいただいている。

C. 研究結果

1 呼吸変動距離および呼吸抑制方法

透視にて観察された頭尾方向の腫瘍変動距離は中央値5.0mm (range: 0.0-12.0)であった。呼吸抑制方法は①自由呼吸下(呼吸抑制なし): 9例, ②呼吸抑制帯のみ使用: 24例, ③呼吸抑制帯+圧迫補助具併用: 42例であった。

2 DRRとLGにおける誤差

頭尾, 左右, 腹背方向成分誤差の中央値はすべて0mmであり, 平均値±標準偏差(最小-最大)はそれぞれ尾側 0.51 ± 1.84 mm (0-6.0), 右側 0.59 ± 3.25 mm (0-10.0), 腹側 0.98 ± 3.41 mm (0-10.0)であった。また三次元的誤差は平均値±標準偏差(最小-最大)で 3.80 ± 3.53 mm (0.0-12.3)であった。5mm以上の三次元的誤差は75例中28例(37%)に認めた。

3 三次元的誤差要因の検討

3.1 腫瘍存在部位, 呼吸抑制方法

腫瘍存在部位をそれぞれ上肺野, 中下肺野, 肝臓また右肺, 左肺に分類し, 三次元的誤差との関係をTable 2に示す。5mm以上の誤差を認めた症例は上肺野27例中7例(26%), 中下肺野24例中11例(46%), 肝臓24例中10例(42%)でありいずれの群にも有意差を認めなかった。また左右肺野病変を比較すると, 5mm以上の三次元的誤差を認めた症例は左肺28例中14例(50%), 右肺23例中4例(17%)であり, 左右肺野病変では関連がないとはいえないという結果 ($p=0.015$)

となった。

また呼吸抑制方法と三次元的誤差において, 5mm以上の三次元的誤差を認めた症例は①呼吸抑制なし, ②呼吸抑制帯のみ, ③呼吸抑制帯+圧迫補助具併用にてそれぞれ9例中2例(22%), 24例中11例(46%), 42例中15例(36%)であり, いずれも有意な関連を認めなかった。

3.2 呼吸変動距離, 腫瘍サイズ

治療計画時に透視にて計測した腫瘍存在部位別における呼吸変動距離と三次元的誤差の相関を示す。呼吸変動距離と誤差の間には有意な相関を認めなかった。(上肺野・中下肺野・肝でおのの $R=-0.06, 0.19, 0.02$)次に, 肺腫瘍における腫瘍サイズと三次元的誤差の間においても有意な相関を認めなかった ($R=0.06$)。

D. 考察

1 計測結果

左肺病変に誤差が多く生じた要因として, 心陰影による腫瘍位置の描出の差が挙げられるが, 本研究ではLGは脊椎とアイソセンタの位置のみを計測しているため, 特にこれが強く影響しているかは疑問であり, 理由は不明である。

腹部圧迫を行う場合, 特に圧迫部に近い肝臓は変形を来しうる。毎回の腹部圧迫はなるべく治療計画時の圧迫強度と呼吸抑制状態を再現するよう留意してはいるが, 当日の患者の体調や担当技師の力加減など, 確実に再現されていない可能性もある。しかし今回の結果では, これら腹部圧迫の有無と誤差に相関は見られず, 圧迫手技の違いが誤差を引き起こす強い要因とはいえないかった。

各方向別に誤差発生頻度を見ると、頭尾方向よりも、左右・腹背方向に誤差が多く生じた。X線透視にて腫瘍の動態を観察した際、呼吸性移動は最も頭尾方向に大きく移動したが、その誤差は頻度、量ともに最も少なく、腫瘍の呼吸移動が誤差に寄与するとはいえない結果となった。呼吸変動距離と三次元的誤差の関係でも相関はなく、同様に呼吸変動が誤差の発生に大きく関与しているとはいえなかった。またX線透視にて、上肺野の病変が中下肺野病変や肝臓に比較して呼吸性移動は小さいことが多いが、下肺野に比べて上肺野の病変に誤差が少ないという傾向は見られず、腫瘍の存在位置も誤差の発生に関与しているとはいえない結果となった。

2 位置照合における誤差が発生する因子

従来の放射線治療において、LGとDRRまたはシミュレータ画像との照合により照射位置を確認する方法が標準的である。LGの撮影目的は、照射野が患者の解剖学的観点より正確に位置づけられているかの確認と、マルチリーフコリメータや遮蔽ブロックが治療計画通りに位置づけられているかの二つがある。照射野がずれる、あるいは傾いているときには比較的容易に修正可能である。しかし高エネルギーX線ではコンプトン散乱による吸収が主体であるため、診断用X線画像に比べて濃度および空間分解能が低下し、多くの場合に軟部組織に囲まれた微細な病変を描出することは困難である。肺腫瘍は周囲に密度の低い肺組織があるために比較的描出し易いが、呼吸停止をせずに撮影していることもあり、呼吸移動のある病変がたまたま撮影時にあった位置を示しているにすぎない。そのため、呼吸によ

る変動の少ない脊椎などの骨構造を基準に位置照合を行う。また、3次元の構造を2次元に投影した画像であるため、回転照射の場合は通常正面および直交方向の2方向のLGによりアイソセンタの確認を行う必要がある。

3 骨構造による位置照合の精度的限界

我々はCT上で直接アイソセンタ (=ITV中心) を決定した場合の、正側方向のLGと、治療計画時のDRRを比較検討した。この検討では、誤差原因は明確に確認できなかった。SBRTのプロセスにおいて誤差を引き起こす前述以外の因子としては、①DRRの精度的問題、②CTでのアイソセンタ決定、③DRRおよびLG上の計測作業、④吸引式固定具内での患者体位の再現性、⑤呼吸抑制の再現性等があげられる。

①に関して、DRR画像は腫瘍周囲では6-8秒間かけた2mm厚、ピクセルサイズ0.98mmのCT画像より得ている。LSTCTにより作成されたDRR画像では、腫瘍は呼吸変動によりぶれた像を呈しているが、基準となる脊椎構造には動きは見られず、計測基準としては問題ないと考える。②、③は目視にて実施されているため、多少の誤差の発生は否めない。特に側面像におけるLGとDRRでは、上腕や肩が重なる症例で正確な脊椎の同定が困難な場合があり、CTによる照合と位置誤差が生じた可能性がある。④⑤については患者の位置および体位再現性、呼吸抑制の再現性には十分に注意を払い治療を遂行している。具体的には体位のねじれや体輪郭の変形等を予防するために皮膚および固定具に多くの基準線を設定し、治療計画時の体位を再現するよう努力している。しかしSBRTにとって重要な固定精度を高めるた

めには、狭い固定具に患者を挿入ししっかりと腹部圧迫するため、患者の体輪郭にゆがみや変形を引き起こす可能性がある。すなわち、固定精度を高めることと体位再現性を保つことは相反する場合があります、これらの点で施設により考え方や細かな手順には多様性があると考えられる。LGを用いてSBRTを行う場合、従来の位置照合に係る誤差発生因子に加え、骨構造と腫瘍との位置関係にも注意を払うことが、より精度の高い治療を行う上で重要である。また、コンビームCTを用いた同様の検証でも、骨構造とアイソセンタの関係に位置誤差が生じることが報告されており、三次元的誤差はそれぞれ最大30.3mm平均6.8mm±4.9mm、最大11.1mm平均5.4mm±1.3mm、最大10.8mm平均4.0mm±2.5mmであった。我々の結果は最大12.3mm、平均3.8mm±3.5mmであり、コンビームCTで同様の検証をした上記3つの報告と比較して最大値は同等、平均値は同等かむしろ小さな値となっている。これよりLGとDRRによる骨構造基準の位置照合誤差はCT-ライナックシステムやLSTCT撮影に特有に生じるものではないことが伺える。そのためSBRT実施時、アイソセンタの位置をLGにおける骨構造を基準に位置照合している施設では、骨構造に対して腫瘍の位置が変動している可能性を検証する必要があると思われる。

E. 結論

三次元的な直線距離にて腫瘍中心に平均3.8mm、最大12.3mmの位置誤差が認められ、かつ5mm以上の位置誤差が症例の37%に発生していることがわかった。この誤差要因は明確でないが、直交LGとDRRによる骨構

造基準の位置照合では高率に誤差が発生する可能性が示唆された。SBRT実施時、アイソセンタの位置をLGにおける骨構造を基準に位置照合している施設では、骨構造に対して腫瘍の位置が変動している可能性があることに注意が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Takeda A, Kunieda E, Sanuki N, Ohashi T, Oku Y, Sudo T, Iwashita H, Ooka Y, Aoki Y, Shigematsu N, Kubo A: Dose distribution analysis in stereotactic body radiotherapy (SBRT) using dynamic conformal multiple arc therapy (DCMAT), Int J Radiat Oncol Biol Phys, in print, 2009
- Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, Ohashi T, Oku Y, Takeda T, Shigematsu N, Kubo A: Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 73(2); 442-8, 2009
- Sugawara A, Nakashima J, Shigematsu N, Kunieda E, Kubo A: Prediction of seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds, Brachytherapy, 8(1); 52-6, 2009
- Ohashi T, Takeda A, Shigematsu N, Fukada J, Sanuki N, Amemiya A, Kubo

- A: Dose distribution analysis of axillary lymph nodes for three-dimensional conformal radiotherapy with a field-in-field technique for breast cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73(1); 80-7, 2009
- Kawase T, Kunieda E, DeLoar HM, Tsunoo T, Seki S, Oku Y, Saitoh H, Saito K, Ogawa EN, Ishizaka A, Kameyama K, Kubo A: Converging stereotactic radiotherapy using kilovoltage x-rays: Experimental irradiation of normal rabbit lung and dose-volume analysis with Monte Carlo simulation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, in print, 2009
 - Kawaguchi O, Nyui Y, Kunieda E, Onozuka S, Tsukamoto N, Fukada J, Ohashi T, Hashimoto S, Ogawa K, Kubo A: Radiosurgical treatment planning for intracranial AVM based on images generated by principal component analysis - A simulation study, *The Keio Journal of Medicine*, in print, 2009
 - 国枝悦夫, 久保敦司: 放射線治療の最前線 高精度放射線治療, *クリニシア*ン, 55(6); 650-6, 2008
 - Nakahara T, Suzuki T, Kunieda E, Momoshima S, Shigematsu N, Kubo A: Detection of perineural tumor invasion of the head and neck: clinical use of thallium-201 SPECT/CT image fusion, *Clin Nucl Med*, 33(8); 567-70, 2008
 - Kunieda E, Hara H, Morikawa Y, Hirobe S, Kamagata S, Kubo A: Accumulation of gallium-67 within mature and immature teratoma in pediatric patients: investigation for the uptake mechanism., *Ann Nucl Med*, 22(3); 207-13, 2008
6. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 萩谷敬二, 石川樹一, 藤田日出男, *et al.* 側方照射における高エネルギーX線の距離による減弱. 日本放射線腫瘍学会第21回学術大会. 札幌; 2008.
 - 橋本慎平, 奥洋平, 国枝悦夫, *et al.* Body shellを使用しないCone-beam CTとOBIによる骨盤部IMRTのsetup評価. 第18回日本高精度放射線外部照射研究会. 福岡; 2008.
 - 奥洋平, 国枝悦夫, 橋本慎平, *et al.* Cone-Beam CT dataを用いた臓器移動による線量体積ヒストグラム変化の評価. 第18回日本高精度放射線外部照射研究会. 福岡; 2008.
 - 中原理紀, 株木重人, 窪秀利, *et al.* コンプトンカメラを用いた広視野撮像. 第48回日本核医学会学術総会. Vol 45. 幕張メッセ; 2008. p. S214.
 - Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Primary Lung Cancer at a Dose of 50 Gy per 5 Fractions to the Periphery of the Planning Target Volume (PTV) Calculated by a Superposition Algorithm. ASTRO 50th Annual Meeting. Boston; 2008.
 - Nakahara T, Kabuki S, Kubo H, *et al.* Compton scattering-based gamma-ray detector (Compton camera): an outline of detector equipment and a performance characteristic. EANM'08 (Annual

- Congress of the European Association of Nuclear Medicine). Munich, Germany; 2008.
- Hashimoto S, Kunieda E, Fujita Y, *et al.* Influence of beam hardening in verification of compensator based IMRT. The 5th Korea-Japan joint Meeting on Medical Physics. Jeju, Korea; 2008.
 - Fukada J, Shigematsu N, Kitagawa K, *et al.* Pleural and Pericardial Effusion after Radiotherapy or Concurrent Chemo-radiotherapy (CCR) for Esophageal Cancer - Single Institutional Retrospective Study. 50th Annual ASTRO Meeting. Boston, U.S.A.; 2008

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

定位放射線治療の臨床評価の研究

研究分担者 唐澤克之 がん・感染症センター都立駒込病院放射線科 部長

研究要旨

TINOMO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。(倫理面への配慮)
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、2008年度末までに16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た。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、今後の検討を要するものであった(米国ラジウム学会にて発表)。また同時に放射線治療前のFDG-PETのSUV-maxが5を超える症例はそれ以下の

症例に比し、有意に予後が不良であった（米国放射線腫瘍学会にて発表）。またI期非小細胞肺癌に対して3次元ノンコプラナー原体照射法を用いて当院で治療を行った症例と、縮小手術を行った症例の治療成績を比較したところ、放射線治療群で呼吸機能がより悪かったものの、生存率では劣っていなかった（米国放射線腫瘍学会にて発表）。さらに後期高齢者I期非小細胞肺癌46例に対する同照射法の治療成績について、3年局所制御率83%、全生存率64%、原病生存率73%、無再発生存率55%で、若年群に比べ全生存率以外は劣っていないが、良好な成績を残しているが、他病死が死因の37%と高率で、今後如何に他病死を減らして行くかが課題と考えられた（日本放射線腫瘍学会にて発表）。

E. 結論

以上より、早期肺癌に対する3次元照射は、特に手術不能もしくは困難な高齢者、呼吸機能低下例においては、手術に替わるもしくは手術に匹敵する治療成績を上げることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Karasawa K, et al. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study. *Radiother Oncol.* 2008 Jun;87(3):326-30.
唐澤克之、他：肛門癌、映像情報メディカル40、1028-1031、2008
唐澤克之、他：頭頸部癌の過分割照射法、

癌と化学療法35：1827-32、2008

7. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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 90th 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 50th Annual Meeting. *IJROBP* 72, S448, 2008

Karasawa K, et al. Prognostic significance of high SUV-max of the pretreatment FDG-PET scan in the conformal treatment of solitary non-small cell lung cancer. Proc. of ASTRO 50th Annual Meeting. *IJROBP* 72, S457-8, 2008

前澤奈緒子、唐澤克之、他：後期高齢者I期非小細胞肺癌に対する3次元ノンコプラナー原体照射の有用性。日本放射線腫瘍学会第21回学術大会報文集 158、2008

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

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 研究分担者 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た定位放射線治療の臨床試験(JCOG0403)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。全登録例169例の評価が終了し、161例(95%)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I

RB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。2009年1月23日までに全登録例169例の評価が終了し、161例(95%)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た。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、啓発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) 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
- 2) 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: Japanese Clinical Oncology Group study (JCOG 0701). *Jpn J Clin Oncol* 38:387-389, 2008

er of T1-2N0M0 Phase III study: Japanese Clinical Oncology Group study (JCOG 0701). *Jpn J Clin Oncol* 38:387-389, 2008

- 3) 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
- 4) 石倉聡. がん対策の新たな展開—がん対策基本法に基づく総合的・計画的な推進に向けて「放射線治療の推進：現状と課題」. *保健医療科学* 57(4):314-318, 2008

8. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) 峯村俊行, 石倉聡. 品質保証・品質管理 (QA/QC) プログラムの確立に向けて—“Dosimetry audit”による放射線治療計画装置のQC—. 日本医学物理学会第95回学術大会, 2008年4月4-6日, 横浜
- 2) 佐貫直子, 石倉聡, 他. 限局型小細胞肺癌に対する化学放射線療法の第II相試験(JCOG0202)における放射線治療の品質保証. 第67回日本医学放射線学会総会学術集会, 2008年4月4-6日, 横浜
- 3) "Oguchi M, Kagami Y, Ishikura S, Nihei K, Ito Y, Yamaguchi M, Tobinai K, Hotta T, Wasada I, Oshimi K. U

- front Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for Localized Nasal NK/T-Cell Lymphoma: Radiotherapy Quality Assurance (QA) Review in Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial 0211. The 50th ASTRO Annual Meeting, September 21-25, 2008, Boston.
- 4) Sanuki-Fujimoto N, Ishikura S, Kubota K, Nishiwaki H, Tamura T. Radiotherapy Quality Assurance Review in the Multi-center Randomized Trial for Limited-disease Small Cell Lung Cancer: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial 0202. The 50th ASTRO Annual Meeting, September 21-25, 2008, Boston.
- 5) 小野澤正勝, 石倉 聡, 他. 食道癌放射線治療における不均質補正と線量の相違に関する検討. 日本放射線腫瘍学会第21回学術大会, 2008年10月16-18日, 札幌
- 6) Matsuno Y, Ishikura S, et al. Pathology Image Presentation in Comprehensive Cancer Image Reference Database. 日本癌学会第67回総会, 2008年10月28-30日, 名古屋
- 7) 石倉 聡. III期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法～新たな戦略と仮説の検証に向けて. パネルディスカッション「化学放射線治療の現状と将来」. 日本放射線腫瘍学会第21回学術大会, 2008年10月16-18日, 札幌
- 8) 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
- 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

定位放射線治療の臨床評価に関する研究

研究分担者 塩山 善之 九州大学病院・放射線科・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・治療成績に影響する因子に関する検討を行った。さらに、定位照射中のターゲットの動きを測定・評価システムの開発を行った。

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 (JCO G0403) に参加し、症例登録および治療後の評価を行った。
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、定位照射後の肺毒性と関連するリスク要因についての検討、治療成績の影響する因子についての解析を行った。
3. Electronic Portal Imaging Device (EPID) を用いた、肺定位照射中のターゲットの動きの測定・評価する方法の開発を行った。

(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例を登録した。現在再発ないが、1例に異時性の肺重複癌が認められた。本症例を含めて引き続き経過観察をおこなっている。
2. 2003年4月～2007年12月までに組織・細胞学的検査により確認されたI期非小細胞肺癌102例 (T1: 73例、T2: 29例)。男性67例、女性35例、年齢中央値76才、腫瘍型は8-50mmである。定位照射は、固定6-8門照射、線量/分割は48 Gy/4回: 99例、60 Gy/10回: 3例。2年粗生存率、無病生存率、

局所制御率は、それぞれ86% (T1: 92%, T2: 63%)、73% (T1: 84%, T2: 52%)、84% (T1: 92%, T2: 62%)と、いずれもT1に比較しT2で有意に不良であった。再発形式は、局所13例 (T1: 5例、T2: 8例)、リンパ節11例 (T1: 6例、T2: 5例)、遠隔8例 (T1: 4例、T2: 4例) (重複あり)であった。T2ではT1に比べ、局所再発が多く、所属リンパ節転移、遠隔転移の頻度が高い傾向にあった。また、局所制御率と腫瘍体積 (腫瘍径) との相関も見られた。但し、2cm以下の腫瘍では再発が認められなかった。Grade3以上の肺毒性は7% (T1: 5%、T2: 10%)であり、Grade3以上の肺臓炎は治療後6ヵ月以内に生じる傾向にあった。治療前の血清KL-6値/SP-D値、計画的標的体積 (PTV) などが、定位照射後の肺臓炎と相関する傾向にあった。

3. 肺定位照射中のターゲットの動きをテンプレートマッチング法にて自動解析する方法を開発した。12例の定位放射線治療患者で検証した結果、 1.47 ± 0.67 mmの誤差でターゲットの動きを測定することが可能であった。

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ことがわかった。今後、線量増加試験によって、T2に対する至適線量を決定することが必要であると考えられた。また、

T2では後発リンパ節転移や遠隔転移が少なからず認められ、照射後の補助化学療法などの必要性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。定位照射における肺臓炎のリスク評価に肺の照射容積は重要であるが、通常照射に比べ、高線量域が小さく・低線量域が大きい傾向にあるため、患者側因子 (生物学的因子) がより重要な可能性が示唆された。

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 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Arimura H, Egashira Y, Shiroyama 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.

Ogawa K, Yoshii Y, Shikama N, Nakamura K, Uno T, Onishi H, Itami J, Shioyama Y, Iraha S, Hyodo A, Toita T, Kakinohana Y, Tamaki W, Ito H, Murayama S. Spinal recurrence from intracranial germinoma: risk factors and treatment outcome for spinal recurrence.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 72 (5):1347-1354.

Nakamura K, Shioyama Y, Tokumaru S, Hayashi N, Oya N, Hiraki Y, Kusuhara K, Toita T, Suefuji H, Hayabuchi N, Terahima H, Makino M, Jingu K.

Variation of clinical target volume definition among Japanese radiation oncologists in external beam radiotherapy for prostate cancer.

Jpn J Clin Oncol. 2008;38 (4):275-280.

9. 学会発表

寺嶋広太郎、塩山善之、野元 論 他
定位放射線治療後に局所再発と鑑別が困難な

腫瘍様consolidationを認めた放射線肺臓炎の一例

第168回日本医学放射線学会九州地方会、平成21年2月14-15日、佐賀市

塩山善之、野元 論、大賀才路 他.

九州大学病院における肺癌定位放射線治療。第14回九州肺癌カンファレンス、平成21年2月7日、福岡市

Atsumi K, Shioyama Y, Nomoto S, et al.

Predictive Factors of Esophageal Stenosis After Radiation Therapy For Locally Advanced Esophageal Cancer

50th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Sep.21th- 25th.2008, Boston.

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 論、大賀才路 他

1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

野元 論、塩山善之、大賀才路 他

頭頸部放射線抵抗性腫瘍に対するサイバーナイフ低分割照射の応用

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

野元 論、塩山善之、大賀才路 他

頭頸部腺様嚢胞癌に対するサイバーナイフ低分割照射の応用

第18回日本高精度放射線外部照射研究会、平成20年7月26日、福岡市

塩山善之 野元 論 大賀才路 他

T1-2下咽頭癌放射線治療における局所制御に影響する臨床的因子。

第67回日本医学放射線学会総会、平成20年4月4日-6日、横浜市