

200824079A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

高精度治療技術による低リスク高線量放射線治療
に関する臨床研究

平成 20 年度 総括研究報告書

主任研究者 白土 博樹

平成 21 (2009) 年 3 月

目次

1. 総括研究報告書

- 高精度治療技術による低リスク高線量放射線治療に関する臨床研究 4

白土 博樹

2. 分担研究報告書

- 線量増加試験に関する研究 15

鬼丸 力也

- 患者選択に関する研究 18

秋田 弘俊

- 肺の線量不均一補正の研究 20

石川 正純

- 品質保証に関する研究 22

石倉 聡

- 高精度照射後の肺臓炎発生研究 25

伊丹 純

肺炎感受性関連遺伝子の研究 今井 高志	27
次世代定位放射線治療研究 大西 洋	29
次世代定位放射線治療研究 小川 芳弘	30
肺炎の臨床的指標に関する研究 唐沢 克之	32
新治療の臨床試験に関する研究 小久保 雅樹	34
肺癌に対する IMRT の臨床研究 小塚 拓洋	36
傷害予測に関する研究 塩山 善之	38
高精度治療の品質管理の研究 新保 宗史	41

高精度治療の有害事象の研究	46
中川 恵一	
肺癌に対する IMRT の研究	49
西村 哲夫	
非小細胞肺癌に対する IMRT の研究	51
西村 恭昌	
定位放射線における患者位置精度に関する研究	54
西山 謹司	
肺癌に対する IMRT の臨床研究	56
松尾 幸憲	
3. 研究成果の刊行に関する一覧表	59
4. 研究成果の刊行物・別刷	69

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

高精度治療技術による低リスク高線量放射線治療に関する臨床研究

主任研究者 白土 博樹（北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野）

研究要旨：

線量集中性を高めた新たな放射線治療である体幹部定位放射線治療が、従来よりも低リスクで線量増加が可能であるか否か、個別化医療に繋がるか、従来よりも生存率の向上に繋がるかは、厚生労働行政にとって重要である。この問題を、いまだ予後不良の非小細胞肺癌 T2N0M0 症例に対する体幹部定位放射線治療の第 I 相臨床試験を中心に検討を開始した。「病理診断のつかない小型肺癌への定位放射線治療」の適応基準（原案）を、多施設の遡及的研究に基づいて作成した。

鬼丸力也（北海道大学・助教）、秋田弘俊（北海道大学・教授）、石川正純（北海道大学、准教授）、石倉 聡（国立がんセンター・室長）、伊丹 純（国立がんセンター・部長）、今井高志（放射線医学総合研究所・グループリーダー）、大西 洋（山梨大学・准教授）、小川芳弘（東北大学・准教授）、唐澤克之（都立駒込病院・部長）、小久保雅樹（先端医療センター・副部長）、小塚拓洋（癌研有明病院・医員）、塩山義之（九州大学・助教）、新保宗史（埼玉医大・准教授）、中川恵一（東京大学・准教授）、西村哲夫（静岡がんセンター・部長）、西村恭昌（近畿大学・教授）、西山謹司（大阪府立成人病センター・部長）、松尾幸憲（京都大学・助教）

験を実施する。

2. 世界で初めての線量計算に不均一補正を取り入れた第 I 相試験を試験参加による不利益を最小化するために Continuous reassessment method (CRM)を取り入れて行う。
3. 放射線の肺炎は、非腫瘍部への照射体積が大きく作用するため、
4. 腫瘍内科研究者を加え新規診断手法を用いて低リスク早期治療研究を行う。
5. radiogenomics の研究者を加え放射線肺臓炎の軽減に役立つ放射線感受性関連遺伝子多型のトランスレショナル研究を並列で行う準備を整える。
6. 高精度照射法を用いて腫瘍に線量集中を高める低リスク高線量放射線治療の開発研究を「平成 18 年度がん臨床研究 定位放射線治療による予後改善に関する研究」で行われた品質保証に基づき正確に行う。
7. 臨床現場で要求の多大な「病理診断のつかない小型肺癌への定位放射線治療」の適応基準案を、多施設の遡及的研究に基づいて作成する。
(倫理面への配慮)

A. 研究目的

非小細胞肺癌末梢性 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ための第 I 相試験の実施と関連する探索的研究の実施

B. 研究方法

本研究においては、以下の検討を行った。

1. 上記目的を実現するための臨床試験プロトコルを完成させ、多施設での第 I 層試

第 I 相試験であることから、参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、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。

④JCOG による多施設共同研究体制を基本とし、データセンター及び臨床統計家の全面的な協力を得て、試験参加者に不利益を最小化するための配慮をする。

C. 研究結果

1. cT2N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療第 I 相試験 のプロトコールを作成し、JCOG0702【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】として登録した。

同プロトコールに関するプロトコールコンセプトは、2005 年 2 月 26 日に JCOG 運営委員会にて承認された。2007 年 2 月に一次審査に提出し、2008 年 7 月 7 日に承認された。

2. キックオフ・ミーティングを 10 月 18 日に札幌にて開催して、患者登録が始まった。2008 年 2 月末現在で、登録患者数は 3 例である。

3. 京都大学での新しい治療装置 Novalis に移行するのに伴い、新たな物理学的な検証を行った。

4. 第 I 相試験の dose escalation の方法として、Continuous Reassessment Method(CRM) を用いることを可能にした。

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とした。

以下のごとく endpoint を設定することが妥当と判断された。

Primary endpoint：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。

Secondary endpoints：全生存期間、3 年生存割合、無増悪生存期間、局所無増悪生存期間、3 年局所無増悪生存割合、無イベント生存期間、増悪形式、Grade 3 以上の放射線肺臓炎の発生割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

放射線治療は、1 回 10~16.25 Gy、1 日 1 回、週 3~4 回、計 4 回、総線量 40~65 Gy の直線加速器を用いた体幹部定位放射線照射を、総治療期間が 4~8 日となるように行う。許容総治療期間 15 日間とする。

5. 試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収

集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。本試験では有効性の中間解析を行わないため、6ヵ月毎に行う定期モニタリングで、安全性の評価に併せて有効性の検討も行う。これらを基に、登録の一時中止、治療法の変更などプロトコル改訂の可否を、必要であれば登録を一時中止して検討を行う。また、モニタリングにおいてGrade 3の放射線肺臓炎が2例以上発現したことが判明した場合には、登録を中止し、試験継続の可否について検討することとした。

6. 全登録例に対し放射線治療終了後に放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。これにより実際の治療がプロトコル規定通りになされたかどうかをチェックし、その後の登録症例に対して問題点をフィードバックし、試験結果に対する品質を保証することとした。

7. 本研究の素案は、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の指導のもとになされ、今後患者リクルートに関してはJCOG放射線治療グループの協力が得られ、データセンター及び統計解析に関してもJCOG関係者から協力を得た。また、北海道大学に事務局を有する「北海道臨床開発機構」の臨床統計家のアドバイスを受けながら、今後の解析を進めることとした。

8. 「病理診断のつかない小型肺癌への定位放射線治療」の適応基準案を、多施設の遡及的研究に基づいて作成した。以下にそれを示す。

適格基準(案)

- 1) 登録前35日以内の胸部CT(スライス厚は3mm以下とする)にて腫瘍最大径が3cm以下の孤立性肺腫瘍の症例。
- 2) 生検術を施行したが悪性の診断がつか

ない、若しくは合併症により生検術が施行できない、あるいは生検術を拒否した症例。

3) 登録前35日以内のFDG-PETにて孤立性肺腫瘍への集積が認められ、明らかな転移所見を認めない。

4) 登録前35日以内の胸部CTにて原発性肺癌が強く疑われ、明らかな転移所見を認めない。胸部CT撮像は2週間以上間隔をあけて2回以上行い、経時的変化を確認することを必須とする。

5) PS(ECOG) 0-2で20歳以上である。

6) 外科医から、a.手術不能、b.即座の手術、あるいはc.注意深い経過観察を行ってから増大あれば手術するなど手術に関する適切な説明がされている上で、手術を選択しない。

7) 登録前35日以内の胸部CTにて近接臓器の線量制限を超えない治療計画が可能と判断される。

8) 胸部への放射線治療の既往がない。

9) 抗がん剤による化学療法の前歴がない。

10) 登録前35日以内の最新の臨床検査が以下の基準を満たす。PaO₂ 60torr以上(room air)、実測1秒量(FEV_{1.0}) 700ml以上

11) 本試験参加について本人から文書による同意が得られている。

D. 考察

定位放射線治療のT1N0M0に対する普及が著しいが、3cmを超えるT2N0M0に関する適応はあまり広がっていない。その背景には、小型肺癌がスクリーニングの普及にて1cm程度で発見されることが増えていること、手術的摘出術も数多く行われていることが挙げられる。

放射線治療の精度の向上はとどまるところを知らず、3cmを超えるがんでも十分な治癒率を期待できるところまで来ている。

適当な投与線量を決定するためには、質の高い phase I study を成功させ、十分な線量を安全に投与することにかかっている。

その意味で、本研究の意義は高く、さらには N1 のリンパ節転移が明らかな症例でも、高い制御率を上げるための工夫が必要になると予想される。

E. 結論

T2N0M0 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、2008 年 10 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、さらなる物理的な精度確認をしている。本年度は、さらに「病理診断のつかない小型肺癌への定位放射線治療」の適格基準(案)を作成した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

1. Kinoshita R, Shimizu S, Taguchi H, Katoh N, Fujino M, Onimaru R, Aoyama H, Katoh F, Omatsu T, Ishikawa M, Shirato H. 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, 931-934, 2008
2. Katoh N, Onimaru R, Sakuhara Y, Abo D, Shimizu S, Taguchi H, Watanabe Y, Shinohara N, Ishikawa M, Shirato H. Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. *Radiother Oncol*, 87, 418-424, 2008
3. Shiga T, Morimoto Y, Kubo N, Katoh N, Katoh C, Takeuchi W, Usui R, Hirata K, Kojima S, Umegaki K, Shirato H, Tamaki N, A New PET Scanner with Semiconductor Detectors Enables Better Identification of Intratumoral Inhomogeneity. *J Nucl Med*, 2009
4. Inoue T, Shimizu S, Onimaru R, ... Shirato H. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Small Lung Lesions Clinically Diagnosed as Primary Lung Cancer on Radiologic Examination. Available online 21 Feb 2009
5. Wu H, Zhao Q, Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H, Jiang SB. Gating based on internal/external signals with dynamic correlation updates. *Phys Med Biol*, 53, 7137-50, 2008.
6. Yasuda K, Taguchi H, Sawamura Y, Shirato H. 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), 486-492, 2008.
7. Ruan D, Fessler JA, Balter JM, Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H. Inference of hysteretic respiratory tumor motion from external surrogates: a state augmentation approach. *Phys Med Biol* 53, 2923-2936, 2008.
8. Coolsens C, Webb S, Shirato H, Nishioka K, Evans PM. A margin model to account for respiration-induced tumour motion and its variability. *Phys Med Biol* 53, 4317-4330, 2008.
9. Shimizu Y, Kinoshita I, Kikuchi J, Yamazaki K, Nishimura M, Birrer MJ, Dosaka-Akita H. Growth inhibition of non-small cell lung cancer cells by AP-1 blockade using a cJun dominant-negative mutant. *Br J Cancer*. 98:915-22, 2008.
10. Ishikawa K, Miyamoto M, Yoshioka T, Kato T, Kaji M, Ohbuchi T, Hirano S, Itoh T,

- Dosaka-Akita H, Kondo S. Up-regulation of CD40 with juxtacrine activity in human nonsmall lung cancer cells correlates with poor prognosis. *Cancer*. 113:530-41, 2008.
11. Kikuchi E, Yamazaki K, Nakayama E, Sato S, Uenaka A, Yamada N, Oizumi S, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Prolonged survival of patients with lung adenocarcinoma expressing XAGE-1b and HLA class I antigens. *Cancer Immun*. 8:13-18, 2008.
 12. Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Oizumi S, Nishimura M, Birrer MJ, Dosaka-Akita H. Simultaneous blockade of AP-1 and phosphatidylinositol 3-kinase pathway in non-small cell lung cancer cells. *Br J Cancer*. 99:2013-9, 2008.
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Ito Y, Yamada Y, Kagami Y, Itami J, Shimada Y: Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institution experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009 Feb 10. [EPUD]
 18. Murakami N, Itami J, Okuma K, Marino H, Nakagawa K, Ban T, Nakazato M, Kanai K, Naoi K, Fuse M: Urethral dose and increment of IPSS in transperineal permanent interstitial implant of prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 184:515-519, 2008.
 19. 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 treatment outcome for spinal recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1347-1354, 2008.
 20. 伊丹純. 放射線治療—線量集中性の改善. *IMRT.血液・腫瘍科*56:396-401, 2008.
 21. Yuichi Michikawa, Keisuke Sugahara, Tomo Suga, Yoshimi Ohtsuka, Kenichi Ishikawa, Atsuko Ishikawa, Naoko Shiomi, Tadahiro Shiomi, Mayumi Iwakawa, Takashi Imai: In-gel multiple displacement amplification of long DNA fragments diluted to the single molecule level. *Anal Biochem*, 2008, 383(2): 151-158.
 22. 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、奈良崎寛太郎、山田章吾. 1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
 23. 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 ;87(3):326-30.
24. 唐澤克之、他：肛門癌、映像情報メディカル 40、1028-1031、2008
25. 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
26. 小久保雅樹、高山賢。イメージガイド高精度放射線治療システムの先進性と有用性。新医療 35, Jul.54, 2008.
27. 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.
28. Nakamura K, Shioyama Y, Tokumaru S, Hayashi N, Oya N, Hiraki Y, Kusuhara K, Toita T, Suefuji H, Hayabuchi N, Terashima 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.
29. 新保宗史、総特集 最新の放射線治療の実力を知る「未だ不十分な放射線治療品質管理士への理解に警鐘を鳴らしたい」、新医療 2008年12月号 pp.86-88
30. 新保宗史、高橋健夫、本戸幹人、西村敬一郎、山野貴史、高精度放射線治療における画像の役割—医学物理学的視点から—、断層映像研究会雑誌 Vol.35 No.1 pp.34-38 April.2008
31. 山野貴史、高橋健夫、新保宗史、本戸幹人、西村敬一郎、岡田武倫、長田久人、本田憲業、高精度放射線治療における画像の役割 ①—定位放射線治療—、断層映像研究会雑誌 Vol.35 No.1 pp.39-42 April.2008
32. Nakagawa K, Yamashita H, Nakamura N, Igaki H, Tago M, Hosoi Y, Momose T, Ohtomo K, Muto T, Nagawa H.: Preoperative Radiation Response Evaluated by 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival in Locally Advanced Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008 ;51(7):1055-60
33. Yamashita H, Nakagawa K, Asari T, Murakami N, Igaki H, Ohtomo K.: Radiotherapy for 41 patients with stages I and II MALT lymphoma: A retrospective study. *Radiother Oncol.* 2008 Apr 16.
34. Hiroshi Igaki, Keisuke Maruyama, Masao Tago, Masahiro Shin, Naoya Murakami, Tomoyuki Koga, Keiichi Nakagawa, Nobutaka Kawahara, Kuni Ohtomo: Cyst Formation after Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Meningioma Stereotact *Funct Neurosurg* 2008;86:231-236
35. Igaki H, Nakagawa K, Shiraishi K, Shiina S, Kokudo N, Terahara A, Yamashita H, Sasano N, Omata M, Ohtomo K. Three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava invasion. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 Jun;38(6):438-44.
36. 原田英幸、西村哲夫他。転移性脊椎腫瘍のIMRTによる再照射の初期経験。臨床放射線, 53, 1739-1745, 2008
37. Koike R, Nishimura Y, Nakamatsu K, Kanamori S, Shibata T. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer with malignant fistula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 1418-1422, 2008

38. Nakamatsu K, Suzuki M, Nishimura Y, Kanamori S, Koike R, Shibata T, Shintani N, Okumura M, Okajima K, Akai F. Treatment outcomes and dose-volume histogram analysis of simultaneous integrated boost method for malignant gliomas using intensity modulated radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 13:48-53, 2008
39. Okubo M, Nishimura Y, Nakamatsu K, Okumura M, Shibata T, Kanamori S, Hanaoka K, Hosono M. Static and moving phantom studies for radiation treatment planning in a positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) system. *Ann Nucl Med* 22: 579-586, 2008.
40. Isomura M, Oya N, Tachiiri S, Kaneyasu Y, Nishimura Y, Akimoto T, Hareyama M, Sugita T, Mitsuhashi N, Yamashita T, Aoki M, Sai H, Hirokawa Y, Sakata K, Karasawa K, Tomida A, Tsuruo T, Miki Y, Noda T, Hiraoka M. IL12RB2 and ABCA1 genes are associated with susceptibility to radiation dermatitis. *Clin Cancer Res* 14:6683-6689, 2008
41. Nishino K, Imamura F, Ueno K, Uchida J, Imai A, Nakamura S, Suzuki O, Akazawa Y, and Nishiyama K. Three-dimensional conformal radiation therapy for in situ or early invasive central airways lung cancer. *J Bronchol*. 2008; 15: 146-151
42. Yamazaki H, Nishiyama K, et al. Reduction of irradiation volume and toxicities with 3-D radiotherapy planning over conventional radiotherapy for prostate cancer treated with long-term hormonal therapy. *Anticancer Res*. 2008; 28: 3913-3920.
43. Takayuki Nose, Masahio Koizumi, Ken Yoshida, Kinji Nishiyama, et al. In vivo dosimetry of high-dose-rate interstitial brachytherapy in the pelvic region: use of a radiophotoluminescence glass dosimeter for measurement of 1004 points in 66 patients with pelvic malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70: 626-633.
44. Nakamura, M.; Narita, Y.; Matsuo, Y.; Narabayashi, M.; Nakata, M.; Yano, S.; Miyabe, Y.; Matsugi, K.; Sawada, A.; Norihisa, Y.; Mizowaki, T.; Nagata, Y. & Hiraoka, M. (2008), 'Geometrical differences in target volumes between slow CT and 4D CT imaging in stereotactic body radiotherapy for lung tumors in the upper and middle lobe.', *Med Phys* 35(9), 4142—4148
45. Norihisa, Y.; Nagata, Y.; Takayama, K.; Matsuo, Y.; Sakamoto, T.; Sakamoto, M.; Mizowaki, T.; Yano, S. & Hiraoka, M. (2008), 'Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors.', *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(2), 398--403
46. 松尾 幸憲, 成田 雄一郎, 中田 学, 中村 光宏, 永田 靖, 溝脇 尚志, 高山 賢二, 則久 佳毅, 榎林 正流, 平岡 真寛. (2008), '肺定位放射線治療における不均質補正法の評価', *日放腫会誌* 20(4), 151-154.
47. 松尾 幸憲, 平岡, 真寛. (2008), '低侵襲かつ高精度を目指す局所療法 肺癌に対する体幹部定位放射線治療', *カレントセラピー* 26(5), 403-407.
48. 中村 光宏, 成田 雄一郎, 松尾 幸憲, 榎林 正流, 中田 学, 矢野 慎輔, 澤田 晃, 溝脇 尚志, 永田 靖, 平岡 真寛. (2008), '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', *日放腫会誌* 20(3), 119-125

学会発表

1. Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K,Onimaru R...Shirato H, 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, 2008.
2. Katoh N, Shiga T, Hasegawa M... Shirato H, 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, 2008.
3. Wu H, Langer M, Demir D.... Shirato H, Hysteresis Analysis of Lung Tumor Motion in Radiation Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72. Supple 1, S443-S444, 2008.
4. Inoue T, Shimizu S, Takeda A,...Shirato H, 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, 2008.
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, 2008.
6. Nishioka T, Yasuda M, Haga H, ..Shirato H. 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, 2008.
7. 関原和正, 石川正純, Kenneth Sutherland, Gerard Bengua, 宮本直樹, 鈴木隆介, 清水伸一, 白土博樹「生物学的効果を考慮した治療計画-Dose Volume Histogram 解析による考察」第119回日本医学放射線学会北日本地方会(2008.1114-15 仙台)
8. 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
9. 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III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
10. "Oguchi M, Kagami Y, Ishikura S, Nihei K, Ito Y, Yamaguchi M, Tobinai K, Hotta T, Wasada I, Oshimi K. 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. The 50th ASTRO Annual Meeting, September 21-25, 2008.
11. Boston."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.
12. 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

13. 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
14. 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
15. 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
16. Mayumi Iwakawa, Takashi Imai: Genetic variation and radiosensitivity: towards an individual radiation therapy, Proceedings of NIRS-MD Anderson Symposium on Clinical Issues for Particle Therapy, NIRS-M-210, 181-187, 2008
17. 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.
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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. The 50th Annual Meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (in Boston)
23. 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
24. 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

25. 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.
26. 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
27. 塩山善之、野元 論、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
28. 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
29. 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
30. 新保宗史, 神奈川県放射線治療研究会吸収線量測定会実施報告(神奈川県放射線治療研究会), 第 95 回医学物理学学会学術大会 2008/4/6
31. 新保、榎戸、上前、有路、川越、佐々木、岡本、中島、遠藤、池田、班研究による訪問吸収線量調査結果, 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会
32. 高橋、新保、本戸、西村、木谷、山野、柳田、長田、奥、本田, 放射線治療品質管理室ならびに QA 委員会の放射線治療業務における役割, 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会
33. 東大病院における Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) の臨床応用, 日本放射線腫瘍学会誌 Vol.20 Supplement 1 October ・ 252 ・ 2008
34. 原田英幸、西村哲夫 他. 肺定位放射線治療計画における計算アルゴリズムの比較. 日本放射線腫瘍学会雑誌 20
35. Suzuki, M. Morimoto, H. Hashiguchi, K. Tanaka, S. Nakamura, A. Imai, K. Nishiyama. Standardization of PET Standard Uptake Value for Delineating GTV in Integrated PET-CT of Head and Neck Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 72 Supplement: S409.
36. 鈴木修、中村聡明、中嶋綾、森本将裕、西山謹司. 肺定位照射における患者回転の検討. 日本高精度放射線外部照射研究会. 2008: p39
37. 中村聡明、鈴木修、中嶋綾、森本将裕、西山謹司. T3, T4 肺癌の呼吸性移動. 日本高精度放射線外部照射研究会. 2008: p40
38. 松尾 幸憲; 成田 雄一郎; 中田 学; 伊東宏之; 植林 正流; 永田 靖; 溝脇 尚志; 則久 佳毅; 平岡 真寛, 'Novalis による肺定位放射線治療導入に向けた検討 - 1. 治療計画装置の比較 -' 第 67 回 日本医学放射線学会総会, 横浜, 2008
39. Matsuo, Y.; Nagata, Y.; Nakamura, M.; Narita, Y.; Shibuya, K.; Narabayashi, M.; Mizowaki, T.; Norihisa, Y.; Nakata, M. & Hiraoka, M. 'Differences in Dose-Volumetric Data between Heterogeneity Correction Algorithms for Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Cancer: Is There Any Impact of the Algorithms on Local Control?' 50th Annual Meeting, ASTRO, Boston, MA, 2008.

40. 松尾 幸憲; 永田 靖; 中村 光宏; 成田 雄一郎; 中田 学; 楢林 正流; 溝脇 尚志; 則久 佳毅; 平岡 真寛 '肺定位放射線治療における線量分布指標と局所制御の関係および不均質補正が与える影響' 日本放射線腫瘍学会第21回学術大会, 札幌, 2008.
42. 松尾 幸憲、溝脇 尚志、成田 雄一郎、則久 佳毅、高山 賢二、楢林 正流、平岡 真寛. 京都大学における IMRT 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会, 札幌, 2008.
43. Yukinori Matsuo, Keiko Shibuya, Yasushi Nagata, Kenji Takayama, Yoshiki Norihisa, Masaru Narabayashi, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka. Impact of Tumor Size on Clinical Outcomes in Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology, Chicago, IL, 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

1. Abches (呼吸換気量インジケータ) 申請中 (特願 2006-049454, 大西洋)
2. 治療用 X 線照射中の腫瘍位置を画像化する方法 (特願 2007-154112, 中川恵一)

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.

線量増加試験に関する研究

分担研究者 鬼丸 力也（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 井上 哲也（北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野）

研究要旨：

線量集中性を高めた新たな放射線治療である体幹部定位放射線治療を用いた非小細胞肺癌 T2N0M0 症例に対する体幹部定位放射線治療の第 I 相臨床試験を、試験参加による不利益を最小化するために Continuous reassessment method (CRM)を取り入れて、患者登録を 2008 年 10 月より開始した。

A. 研究目的

非小細胞肺癌末梢性 cT2N0M0 に対する体幹部定位放射線治療における線量増加試験の実施。

B. 研究方法

本研究においては、以下の検討を行った。

1. 上記目的を実現するための臨床試験プロトコルを完成させ、多施設での第 I 層試験を実施する。

2. 世界で初めての線量計算に不均一補正を取り入れた第 I 相試験を試験参加による不利益を最小化するために Continuous reassessment method (CRM)を取り入れて行う。

（倫理面への配慮）

第 I 相試験であることから、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中止変更規準を厳しく設けており、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。

⑤JCOG による多施設共同研究体制を基本とし、データセンター及び臨床統計家の全面的な協力を得て、試験参加者に不利益を最小化するための配慮をする。

C. 研究結果

1. cT2N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療第 I 相試験 のプロトコルを作成し、JCOG0702【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】として登録した。

同プロトコルに関するプロトコルコンセプトは、2005 年 2 月 26 日に JCOG 運営委員会にて承認された。2007 年 2 月に

一次審査に提出し、2008年7月7日に承認された。

2. キックオフ・ミーティングを10月18日に札幌にて開催して、患者登録が始まった。2008年2月末現在で、登録患者数は3例である。

3. 第1相試験の dose escalation の方法として、Continuous Reassessment Method(CRM)を用いることを可能にした。

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とした。

以下のごとく endpoint を設定することが妥当と判断された。

Primary endpoint : 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。

Secondary endpoints : 全生存期間、3年生存割合、無増悪生存期間、局所無増悪生存期間、3年局所無増悪生存割合、無イベント生存期間、増悪形式、Grade 3 以上の放射線肺臓炎の発生割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

放射線治療は、1回 10~16.25 Gy、1日1回、週3~4回、計4回、総線量 40~65 Gy の直線加速器を用いた体幹部定位放射線照射を、総治療期間が 4~8 日となるように行う。許容総治療期間 15 日間とする。

5. 試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則と

して年2回定期モニタリングが行われる。本試験では有効性の中間解析を行わないため、6ヵ月毎に行う定期モニタリングで、安全性の評価に併せて有効性の検討も行う。これらを基に、登録の一時中止、治療法の変更などプロトコール改訂の可否を、必要であれば登録を一時中止して検討を行う。また、モニタリングにおいて Grade 3 の放射線肺臓炎が2例以上発現したことが判明した場合には、登録を中止し、試験継続の可否について検討することとした。

6. 全登録例に対し放射線治療終了後に放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。これにより実際の治療がプロトコール規定通りになされたかどうかをチェックし、その後の登録症例に対して問題点をフィードバックし、試験結果に対する品質を保証することとした。

7. 本研究の素案は、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の指導のもとになされ、今後も患者リクルートに関しては JCOG 放射線治療グループの協力が得られ、データセンター及び統計解析に関しても JCOG 関係者から協力を得た。また、北海道大学に事務局を有する「北海道臨床開発機構」の臨床統計家のアドバイスを受けながら、今後の解析を進めることとした。

D. 考察

定位放射線治療の T1N0M0 に対する普及が著しいが、3cm を超える T2N0M0 に関する適応はあまり広がっていない。その背景には、小型肺癌がスクリーニングの普及にて 1cm 程度で発見されることが増えていること、手術的な摘出術も数多く行われていることが挙げられる。

放射線治療の精度の向上はとどまるところを知らず、3cm を超えるがんでも十分な

治癒率を期待できるところまで来ている。適当な投与線量を決定するためには、質の高い phase I study を成功させ、十分な線量を安全に投与することにかかっている。

E. 結論

一人の患者の全ての VMAT 中、またその前後に CBCT を撮影し、その比較によって治療中の照射位置精度の定量的な評価を、世界で初めて行うことができた。今後のさらなる照射位置精度の向上が期待される。

F. 研究発表

論文発表

1. Kinoshita R, Shimizu S, Taguchi H, Katoh N, Fujino M, Onimaru R, Aoyama H, Katoh F, Omatsu T, Ishikawa M, Shirato H. : 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, 931-934, 2008
2. Katoh N, Onimaru R, Sakuhara Y, Abo D, Shimizu S, Taguchi H, Watanabe Y, Shinohara N, Ishikawa M, Shirato H. : Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. *Radiother Oncol*, 87, 418-424, 2008
3. Inoue T, Shimizu S, Onimaru R, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Small Lung Lesions Clinically Diagnosed as Primary Lung Cancer on Radiologic Examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, Available online 21 Feb 2009

学会発表

1. Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K, ...Onimaru R, .. 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... Shirato H, 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.... Shirato H. 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....Onimaru R, .. Shirato H. 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, .. Onimaru R, 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.

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

患者選択に関する研究

分担研究者 秋田 弘俊（北海道大学大学院医学研究科 腫瘍内科学分野）

研究要旨：

病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例に定位放射線照射を施行する際の症例選択基準を明らかにすることを研究目的として検討した。病理・細胞診断未確定の肺野結節性陰影症例において、その臨床的特徴から厳格に基準を設けること必要と考えられた。

A. 研究目的

病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例に定位放射線照射を施行する際の症例選択基準を明らかにすることを研究目的とした。

B. 研究方法

病理・細胞診断未確定のため外科手術生検によって病理診断された肺野結節性陰影症例を対象として、原発性肺癌と病理組織診断された症例の臨床的特徴を検討した。

C. 研究結果

CT検査における陰影の性状、FDG-PET所見などが、原発性肺癌と病理組織診断された症例の臨床的特徴であることが示唆された。

D. 考察

CT検査上の陰影の性状、FDG-PET所見を用いることによって、肺悪性腫瘍とそれ以外の疾患（良性腫瘍や炎症性疾患）の鑑別診断を相当の特異度で施行できるとしても、病理・細胞診断未確定のデメリットが個々の症例においては発生する可能性がある。よって、全身状態良好で安全に胸腔鏡下生検可能な症例においては、病理組織診断されることのメリットが優れることもある。後治療として化学療法を実施するか否か（例：小細胞癌、大細胞神経内分泌癌

などのハイグレード神経内分泌癌の場合）、経過観察のための定期検査の間隔や方法をどのようにするか（再発・転移のリスクが異なれば経過観察の間隔や方法が異なる）、良性腫瘍や炎症性疾患を悪性腫瘍疑いとして定位照射した場合の over-diagnosis と過剰な定期検査による経過観察の可能性などが考えられる。

今後、病理・細胞診断未確定の肺野結節性陰影症例において、定位放射線照射の対象症例を選択するために、さらに対象症例選択基準を検討する必要がある。CT検査において原発性肺癌を強く示唆する所見、かつFDG-PET陽性に加えて、一定期間を置いた経過観察CT検査で縮小がないこと（あるいは増大があること）、合併症や全身状態不良等の理由による生検手術不能との呼吸器外科医専門医の判断、等々の基準について今後、検討する余地がある。

E. 結論

病理・細胞診断未確定の肺野結節性陰影症例において、定位放射線照射の対象症例を選択するためには対象症例選択基準を検討する必要があり、今後さらに検討する予定である。

F. 研究発表

論文発表

1. Shimizu Y, Kinoshita I, Kikuchi J, Yamazaki K, Nishimura M, Birrer MJ, Dosaka-Akita H. Growth inhibition of non-small cell lung cancer cells by AP-1 blockade using a cJun dominant-negative mutant. *Br J Cancer*. 98:915-22, 2008.
2. Ishikawa K, Miyamoto M, Yoshioka T, Kato T, Kaji M, Ohbuchi T, Hirano S, Itoh T, Dosaka-Akita H, Kondo S. Up-regulation of CD40 with juxtacrine activity in human nonsmall lung cancer cells correlates with poor prognosis. *Cancer*. 113:530-41, 2008.
3. Kikuchi E, Yamazaki K, Nakayama E, Sato S, Uenaka A, Yamada N, Oizumi S, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Prolonged survival of patients with lung adenocarcinoma expressing XAGE-1b and HLA class I antigens. *Cancer Immun*. 8:13-18, 2008.
4. Takeda K, Kinoshita I, Shimizu Y, Ohba Y, Itoh T, Matsuno Y, Shichinohe T, Dosaka-Akita H. Clinicopathological significance of expression of p-c-Jun, TCF4 and beta-Catenin in colorectal tumors. *BMC Cancer*. 8:328-336, 2008.
5. Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Oizumi S, Nishimura M, Birrer MJ, Dosaka-Akita H. Simultaneous blockade of AP-1 and phosphatidylinositol 3-kinase pathway in non-small cell lung cancer cells. *Br J Cancer*. 99:2013-9, 2008.
6. 竹内啓、秋田弘俊：血管新生阻害薬の作用機序と臨床応用. *最新医学*, 63:45-50, 2008.
7. 秋田弘俊、木下一郎：化学療法に対する反応性の分子生物学的予測因子. *Medical Practice*, 25:106-109, 2008.
8. 秋田弘俊：肺癌の増殖における分子機構と標的分子. *呼吸器科*, 13:207-213, 2008.
9. 秋田弘俊、木下一郎：非小細胞肺癌（分子標的薬剤と化学療法または放射線治療併用の現況）. *癌と化学療法*, 35:720-724, 2008.
10. 秋田弘俊：ERCC1、RRM1：非小細胞肺癌の化学療法バイオマーカー. *癌の臨床*. 54:561-566, 2008.