

## 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）

### 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研究

分担研究者 石川正純（北海道大学医学研究科 医学物理工学分野）

#### 研究要旨：

本研究では、肺癌への高精度治療技術による低リスク高線量放射線治療の物理的な線量評価を目的として、実際の肺の動きによる線量評価が可能な計測システムの開発を行う。

#### A. 研究目的

近年、体幹部への高精度放射線治療を目的として、体幹部定位放射線治療および体幹部強度変調放射線治療が注目されている。体幹部、特に肺領域では、腫瘍が呼吸に伴って移動するため、外部呼吸同期モニタなどを利用した呼吸同期照射が盛んに行われている。しかしながら、外部呼吸同期モニタによる同期照射による詳細な線量測定は行われていない。そこで、本研究では、実際の肺の動きを考慮した線量評価を行うことを目的とする。平成20年度は、肺の動きを再現するための3次元駆動装置を作成した。実際の動きを再現するに当たり、時系列の座標データを入力する必要があるが、3次元駆動装置では時間軸がないため、時間軸を制御するための工夫が必要となる。そこで、3次元駆動装置の時間軸を制御するために、時間応答特性を調べた。

#### B. 研究方法

1ステップあたりの移動時間を測定するため、3次元駆動装置を0.01~1mm/stepで100step駆動させ、1回あたりの移動に必要な時間を測定する。また、移動に必要な時間の変化から、1ステップあたりの限界移動量を推定する。

（倫理面への配慮）

今年度の研究では、臨床データを用いて

いない。

#### C. 研究結果

1ステップあたりに必要な時間は、0.01~0.1mm/stepでは約67msecであったが、0.2mm/step以上では、徐々に1ステップあたりに必要な時間が増加する傾向にあり、0.5mm/stepで96.7msec、1mm/stepで125msecとなった。また、67msecで動作するための限界速度は、約1.5mm/secであることが分かった。

#### D. 考察

動体追跡装置では、33msec毎にデータを収集しているため、今回の結果から、1つおきのデータを採用して、座標を指示することにより、肺の動きを再現できる可能性が示唆された。しかし、これまでの研究成果から、肺の動きは最大10mm/secに達することもある。したがって、最大移動速度に合わせて、移動の周期を調節する必要があると考えられる。特に、1ステップの移動距離が短い場合、適切なタイミングでウェイト調整を行う必要がある。

#### E. 結論

3次元駆動装置の時間応答特性を調査したところ、最大67msecで動作することが分かった。しかし、67msecでの応答特性は1.5mm/sec以下の移動速度でしか有効でないため、それ以上の移動速度を考慮すると、

ステップタイミングの最適化が必要であると  
考えられる。

## F. 研究発表

### 学会発表

1. Bengua G, Ishikawa M, .. 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. 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)

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）

品質保証に関する研究

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）

研究要旨：

I期非小細胞肺癌を対象とした定位放射線治療の臨床試験（JCOG0702）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開始した。今後、全登録例の評価を行い、本臨床試験の質、信頼性の確保を図る予定である。

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

I期非小細胞肺癌を対象とした定位放射線治療の臨床試験（JCOG0702）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、実施する。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

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第 I 相試験」に対して、米国 NCI 傘下の 4 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作成し、開始した。登録開始の 2008 年 10 月 29 日以降 2009 年 2 月 17 日までに 3 例の登録があったが、全例でプロトコール規定は遵守され、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、その後、本臨床試験に先立つ体幹部定位放射線治療の臨床試験（JCOG0403）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本試験の compliance 判定を行うのみならず、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、品質管理、品質保証についての教育、啓発活動も重要であり、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確保されるものと思われる。

## F. 研究発表

### 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: Japan 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  
学会発表
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
3. 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.
4. 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.
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

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）

高精度照射後の肺臓炎発症に関する研究

分担研究者 伊丹 純（国立がんセンター中央病院）

研究要旨：

肺腫瘍に対する定位的放射線治療は有用な治療であるが、稀に臨床的に問題となる肺臓炎が発生することが知られている。当研究では定位的放射線治療後の肺臓炎の機序を検討する。今年度は定位的放射線治療後再発以外の呼吸器疾患で死亡した患者を解析し、定位的放射線治療の関与を明らかにする。死亡例は7例あるが、そのうち2例は治療後6か月以内にARDS様の変化でステロイド不応性で死亡した。その他は感染の増悪が主因であった。肺線維症や免疫失調がある患者での定位的放射線治療には注意が必要である。また、高齢者では定位的放射線治療後のわずかな線維化でも感染のFocusとなることがあり、予防的抗生物質の投与などが必要かもしれない。

A. 研究目的

肺腫瘍に対する定位的放射線治療は線量を腫瘍部に集中することができるために、線量増加を図れ、ついでには局所腫瘍制御率の向上が期待できる。しかし、その線量集中性が優れているにもかかわらずごく稀に臨床的に問題となる肺臓炎が発生することが知られている。この定位的放射線治療後の肺臓炎の発生機序を明らかにし、その予防ないしは定位的放射線治療適応症例選択基準を検討する。

B. 研究方法

初年度として、定位的放射線治療呼吸器系のトラブルで死亡した患者を抽出し、その原因の詳細を明らかにする。

（倫理面への配慮）

週及的な研究であり、現段階では倫理委員会に通してはいない。

C. 研究結果

イレッサによる肺臓炎で死亡した一例、白血病からの出血で死亡した一例は除いた（表1）。

D. 考察

感染があったものは、定位照射後のわずかな領域にしか認められなかった肺線維化部が感染のFocusとなったものもあった。高齢で、活動性または亜活動性の感染を持つ場合には、年単位で感染が重篤化する場合があります。予防的抗菌剤の投与なども必要かもしれない。

最も重篤なものは定位的放射線治療後6か月以内に発生したARDS様陰影によるものであり、パルス療法が全く奏功しなかった。それら2例ではいずれも治療前の検査で肺線維症の存在が示されていた。特に1例目の女性は、NK療法などもうけ、それが非常に奏功していたこともあり、免疫的に特異な状態も想定された。

E. 結論

定位的放射線治療は非常に有効な治療であるが、背景に肺線維症や特異な免疫状態が予想される患者では定位的放射線治療の適応にも注意が必要である。

表1：イレッサによる肺臓炎で死亡した一例

年齢	性別		並存疾患	V20		
84	女性	右 S7	薬剤性肺臓炎	8%	10Gy5 回	6 か月後 ARDS
89	男性	左 S9	間質陰影	10.6%	12Gy5 回	3 か月後 ARDS
73	男性	右 S10	喘息		35Gy1 回	7 か月後カンジダ
71	男性	右 S6	アスベスト		34Gy1 回	2 年後結核・肺線維症
74	男性	右 S1	手術既往		35Gy1 回	2 年後肺化膿症
54	男性	右 S2	肺気腫・喘息		30Gy1 回	3 年後肺結核・カンジダ
79	男性	右 S9	結核		12Gy4 回	14 か月後肺結核

## F. 研究発表

### 論文発表

1. 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]
2. Koga T, Morita A, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Shibahara J, Louis DN, Reifenberger G, Itami J, Hara R, Saito N, Todo T: Long-term control of disseminated pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features by means of stereotactic irradiation. Neuro Oncol. 2009 Jan 22. [Epub ahead of print]
3. 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.
4. 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 72:1347-1354, 2008.
5. Kono Y, Kubota K, Mitsumoto T, Tanaka A, Ishibashi A, Kobayashi K, Ito K, Itami J, Kanemura M, Minowada S: Schintigraphic detection of I-125 seeds after permanent brachytherapy for prostate cancer. J Nucl Med 49:541-545, 2008.
6. 伊丹純. 悪性リンパ腫—巨大腫瘍病変に対する放射線照射の役割.血液・腫瘍科 57:25-29, 2008.
7. 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.

## 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）

### 肺炎感受性関連遺伝子の研究

分担研究者 今井 高志（放射線医学総合研究所 ゲノム診断研究）

#### 研究要旨：

放射線肺炎発症リスクと関連した DNA 多型を同定することを目的とし、第1ステップとして日本人集団におけるサイトカイン、DNA 損傷修復系遺伝子上の多型マーカー頻度をこれまでに構築したデータベースから抽出し、TGF $\beta$ 1 など 12 遺伝子上の 15SNPs をタイピング候補として選択した。

#### A. 研究目的

本研究では、推奨線量を決定するための線量増加試験によって放射線肺炎の発症が予想されるが、中には同じ照射条件であっても放射線肺炎を発症しない症例があると考えられる。このような症例間では放射線感受性に関連する DNA 配列が互いに異なっている可能性があり、この特定の DNA 配列を同定出来れば、放射線治療前にリスク予想が可能になることから放射線肺炎の軽減に役立てることが期待出来る。

放射線治療後の副作用発症リスクに関わる DNA 多型マーカーの報告は未だ少なく、放射線肺炎に関する遺伝的因子の報告は米国からの一報だけである。本研究では、線維化に関わることが示唆されているサイトカインや DNA 損傷修復系の遺伝子マーカーについて、放射線肺炎発症症例に特異的な多型頻度の偏りが観られるか、解析を行う。

#### B. 研究方法

これまでの多型頻度に関する研究から、多くの多型マーカーにおいて人種間差があり、欧米人集団の解析から報告された副作用リスク関連多型マーカーが日本人集団では、多型でなかったり、多型であっても副

作用リスクとは関連しないことを経験している。そこで、以前私共が報告した放射線感受性遺伝子候補の多型頻度データベースから、TGF $\beta$ 1 パスウェイ及びその関連遺伝子群のリストを作成し、アミノ酸置換を引き起こす一塩基多型(SNP)について、日本人集団でも多型頻度（マイナーアレル頻度）が5%以上であるマーカーを選択した。

#### （倫理面への配慮）

ゲノム研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針を遵守し研究を行うこととして放射線医学総合研究倫理委員会の承認を受けている。方針は以下の通りである、

連結可能匿名化後、個人情報管理者のみが連結表を管理し、研究者には特定の患者を識別することはできない。研究の結果が治療診断に有効であることが明らかとなった場合には、集団としての解析結果を学術誌などを通じて公開する。試料提供者個人が特定される情報については一切を公開の対象としない。

#### C. 研究結果

日本人一般健常人 130 名における多型頻度を調べたところ、TGF $\beta$ 1, TNF(TNFSF13), TP53, CDKN1A, EGF, EGFR, ID3, IL1A, PARP1, STAT5B, CD44, COX2 の 12 遺伝子上の 15 SNPs がマイナーアレル頻度5%以上

を示した。

#### D. 考察

これまでに構築してあるデータベースの検索から TGF $\beta$ 1 パスウェイに関連する 12 遺伝子 15SNPs を選択した。一般健常人 (日本人) におけるこれらの多型頻度は 6-49% であり、またこれらの多型は機能との関連が推定されることから、放射線治療患者の解析によって多型頻度に統計学的に有意な偏りがみられた場合には機能解析研究に発展することも期待できる。したがって、これら候補マーカーのタイピングは大変興味深い。

#### E. 結論

放射線肺炎を発症した症例においてタイピングする SNP 候補を選択したので、症例の収集に応じてタイピングを行う。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

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.

##### 学会発表

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

## 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）

### 定位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）

#### 研究要旨：

①T2N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の JCOG0702 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。

#### A. 研究目的

①臨床病期 IB 期の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の適切な線量・効果・有害事象を研究する。

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・分析する。

#### B. 研究方法

①JCOG0702 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。

（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

①JCOG0702 にこれまで合計 2 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。

#### 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、JCOG0702 の今後の結果が期待される。

#### 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。

・臨床病期 IB 期の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の適切な線量・効果・有害事象の研究を進める。

#### F. 研究発表

##### 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.

##### 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

##### 特許取得

Abches（呼吸換気量インジケータ）申請中（得願 2006-049454）

##### 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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

### 非小細胞肺癌の定位放射線治療成績の解析

分担研究者 小川 芳弘（東北大学 放射線腫瘍学分野）

#### 研究要旨：

1998年から2004年までに当科にて施行したI期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績を解析、評価した。

#### A. 研究目的

I期の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の治療成績を解析し、障害等の問題点がないかどうかを評価する。

#### B. 研究方法

対象は1998年から2004年までに当科にて定位放射線治療を施行したI期非小細胞肺癌症例31例である（男性25名、女性6名）。年齢の中央値は77歳、T1 19例、T2 12例、手術不能例20例、手術拒否例11例であった。治療線量は45Gy/3Fr 20例、60Gy/8Fr 11例であった。これらの症例の局所制御率、生存率、障害発生率等を検討した。

#### C. 研究結果

定位放射線治療期間中に治療が中断になるような有害事象は全くなく、全例安全に治療は終了した。経過観察期間4ヶ月から87ヶ月、3年局所制御率はT1症例で77.9%、T2症例で40.0%であった。3年全生存率は71.7%、3年原病生存率は83.5%であった。晩期の有害事象はGrade2の肺臓炎が3例、Grade3の肺臓炎が1例、Grade3の気管閉塞に伴う肺障害が1例認められた。Grade2の肺臓炎症例はステロイド投与により速やかに症状は改善した。

#### D. 考察

I期の非小細胞肺癌に対する定位放射線

治療成績はこれまでの報告同様に良好なものであった。3年全生存率も71.7%と、大西らのT1の全国集計の成績（3年全生存率56%）よりも良好であった。今回の当科で行った定位放射線治療は45Gy/3Fr、60Gy/8Frで、いずれもBEDは100Gyを超えていた（45Gy/3Fr：113Gy、60Gy/8Fr：105Gy）。T1症例の局所制御率は77.9%と良好であったが、T2症例では40%と局所制御率は低かった。T1症例ではBEDが100Gy以上でよく制御できそうであるが、T2症例では低酸素細胞も多く含まれる可能性はあり、さらなる線量増加が必要かもしれない。

#### E. 結論

当科におけるI期非小細胞肺癌の定位放射線治療成績は良好で、障害も少なく、安全な治療であるといえる。特にT1症例では有効であるが、T2症例に関してはさらなる線量増加などの検討が必要であると思われる。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. 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
2. 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 2008.20. 127-131

3. 小川芳弘. 膀胱癌・精巣癌の放射線治療  
臨床放射線 2008. 53(13) 1823-1831
4. 小川芳弘. 放射線治療: 切らずに治す早期  
の癌(2) 前立腺癌の放射線治療 映像情  
報 2008. 40(12) 1125-1133

#### 学会発表

1. 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
2. 小川芳弘. 教育講演 子宮頸癌の放射線治  
療 第 21 回日本放射線腫瘍学会 10/16-18.  
2008. 札幌
3. 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  
朗、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
4. 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
5. 神宮啓一、金田朋洋、武田賢、奈良崎覚太  
朗、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

## 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）

### 肺炎の臨床的指標に関する研究

分担研究者 唐澤 克之（がん・感染症センター都立駒込病院 放射線科）

#### 研究要旨：

T2N0M0 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3番目の臨床試験 0702 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

1 回線量の増加を行い、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。Primary endpoint は治療開始後 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とする。

#### B. 研究方法

体幹部定位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 Superposition 法を用いて D95 処方にて最初の線量レベル（40Gy/4fr）で施行した。（倫理面への配慮）

倫理的には IC の取得を徹底し、個人情報の院外提出に際しては、当院倫理委員会と JCOG データセンターとの覚え書きに従った。

#### C. 研究結果

2008 年 10 月から登録開始して、当院からは 2008 年度末までに 1 例を登録した。

#### D. 考察

孤立性肺癌に対する定位放射線治療は、従来の放射線治療に比して局所制御率、及び生存率に優れ、また手術に比べて非侵襲的であるとの評価を受け、主に高齢者や手術不能例、および手術拒否例に対して、広

く治療が行われている。非小細胞肺癌で腫瘍の大きさが 3 cm 以下の T1 症例に関しては 48Gy/4fr/1 wk の線量分割で治療を行った JCOG0403 に準じたプロトコールで定位照射が広く行われているが、3 cm を超える T2 症例に関しては線量不足を指摘している報告も多い。そのような中、T2 症例の最大耐容線量および推奨線量を決定する線量増加試験が始められた。定位放射線治療の普及のためには、不可欠の臨床試験と考えられる。一方当院では、通常の体幹部定位照射の他に一回線量 3-4Gy で総線量 60-75Gy 程度の線量分割を用いた 3 次元ノンコプラナー原体照射を用いて、これまで定位照射とほぼ同等の成績を得ている。I 期非小細胞肺癌の場合、その約 9 割が手術不能例で、5 年全生存率はおよそ 50% であるが、有害事象について評価をしてみると、急性期及び晩期をすべて含めた呼吸器有害事象は Grade 2 が約 8%、Grade 3 以上が約 9% に発生していた。それらはすべて治療前に呼吸器合併症を有していた症例であった ( $p < 0.005$ )。今後さらにどのような合併症が問題となるか検討を重ねるとともに、本臨床試験にも役立てて行く予定である。

#### E. 結論

1 回線量の増加を行い、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臨床試験 JCOG0702 が開始された。当院からは1例の症例登録を行った。

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

## F. 研究発表

### 論文発表

1. 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.
2. 唐澤克之、他：肛門癌、映像情報メディカル40、1028-1031、2008
3. 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

### 学会発表

1. 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
2. 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
3. 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 50<sup>th</sup> Annual Meeting. *IJROBP* 72, S457-8, 2008
4. 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次元ノンコブ

## 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）

### 新治療の臨床試験に関する研究

分担研究者 小久保 雅樹（先進医療センター 放射線治療科）

#### 研究要旨：

- ・ 臨床病期 IB 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動体追尾のための基礎的研究

#### A. 研究目的

臨床病期 IB 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を開発したので、それを用いた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 IB 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 JCOG0702 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を用いて、動体追尾機能の基礎的なデータを取得する。（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

JCOG0702 は 2008 年 10 月 30 日より症例登録が開始された。残念ながら当施設では、適応となる T2N0M0 の肺癌症例がなく、症例登録ができなかった。

尾のための基礎的な精度データを用いて、医薬品医療機器総合審査機構と、機能追加のための申請前相談を行った。その結果、試験方法、データには問題はなく、一部変更申請として本申請を行うこととなり、実際に申請を行った。

#### D. 考察

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で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、肺腫瘍の呼吸性移動に合わせて動体追尾法による定位放射線治療が可能になれば、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る。

2009 年夏と予想される承認後早期に動体追尾法を用いた肺癌に対する定位放射線治療を行い、その臨床効果を評価する予定である。

#### E. 結論

動体追尾法が承認されれば、定位放射線治療によって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

### 論文発表

1. Shibamoto Y, Baba F, Oda K, Hayashi S, Kokubo M, Ishihara S, Itoh Y, Ogino H, Koizumi M. Incidence of brain atrophy and decline in mini-mental state examination score after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys.72, 1168-73,2008
2. 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.

### 学会発表

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)

## 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）

### 肺癌に対する IMRT の臨床研究

分担研究者 小塚 拓洋（癌研有明病院 放射線治療科）

#### 研究要旨：

本分担研究では肺癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の確立を目指している。肺癌は我が国の癌死亡の第一位であり、毎年増加傾向にある。肺癌の多くは進行癌であり、手術適応のないものも多く、その中で遠隔転移のない症例が放射線治療の適応となる。化学療法との組合せで治療成績の向上が見られてきたが、依然として局所再発、遠隔転移とも多いことが課題である。局所制御向上のためには線量を上げる必要があるが、従来の方では正常肺、脊髄、食道の線量を押さえつつ腫瘍に放射線を集中させることは困難であった。そのため、肺癌に対し腫瘍の範囲に線量分布の形状を近づけることが可能な IMRT で治療を行うことを想定し、その課題と対応策を検討する。

#### A. 研究目的

肺癌に対する IMRT の課題は、腫瘍が呼吸で移動すること、電子密度の異なる組織に囲まれ不均質補正を考慮した線量計算を行う必要があること、IMRT の治療計画に必要な標準的な輪郭が定義されていないことなどがあげられる。当院の IMRT は照射中にマルチリーフの形状が変化する sliding window 方式のため、照射中の腫瘍の呼吸性移動は線量計算の大きな影響を与える。そのため、本年度は呼吸停止下で IMRT を行うことを想定し、再現性の高い呼吸停止法の確立を目標とした。

#### B. 研究方法

肺癌の定位照射症例で、治療計画時に呼吸相、吸気相の CT 撮影、治療日毎に治療の前後で吸気相、呼気相の CT 撮影を行った。患者にははめがね型のモニタを装着してもらい、当院で使用している呼吸同期照射システム (RPM システム) の情報を提示し、息止め時の呼吸停止位置が安定するようにした。取得した CT 画像を治療計画装置に

転送し、腫瘍の重心位置を求め、重心位置の再現性を調べた。

(倫理面への配慮)

本研究の概略と CT 撮影回数が増えることについて事前に説明を行い、書面にて同意を得た。

#### C. 研究結果

現在のところ 5 症例のデータ収集を集積し、解析を行っている。同日の治療前後の CT で、腫瘍重心位置の再現性は、呼気相で平均して 2.3~5.9mm、吸気相では、2.3~9.2mm であった。症例毎の差が大きいが呼気位での呼吸停止の方が停止位置のずれが小さい傾向にあった。

#### D. 考察

現在のところ、腫瘍重心位置の再現性は呼気位ではおおむね 5mm 以内であり、IMRT を行う上で許容範囲内と考えられる。症例によっては、5mm 以上大きく移動する場合もあり、そのような症例を事前に判別する方法が必要かもしれない。

#### E. 結論

症例の集積を進め、呼気停止、吸気停止での腫瘍の停止位置のずれを検討し、症例毎に異なる因子があるかも含めて解析し、5mm程度を目標に呼吸停止方法の改善を行う必要がある。

## 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）

### 障害予測に関する研究

分担研究者 塩山 善之（九州大学病院 放射線科）

#### 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. 手術不能または高齢者手術拒否 T2N0M0 非小細胞性肺癌を対象とした体幹部定位放射線治療の前向き Phase 1 臨床試験 (JCOG0702) に参加し、施設倫理委員会に申請、承認を得た上で、症例登録および治療後の評価を行う。

2. 過去に体幹部定位放射線治療（主に 1 回 12Gy、総線量 48Gy）を行った I 期非小細胞性肺癌を対象に、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. 2 に付随して、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. JCOG0702「手術不能または高齢者手術拒否 T2N0M0 非小細胞性肺癌に対する体幹部定位放射線治療 第 1 相試験」の参加施設として、施設倫理委員会に申請し承認が得られた。症例登録の準備が整ったので、今後積極的に症例登録および治療後の評価を行っていく予定である。

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、体幹部定位放射線治療を行った I 期非小細胞肺癌 102 例 (T1: 73 例、T2: 29 例) の治療成績および有害事象について解析した。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り、T2 症例において肺臓炎の頻度が高い傾向にあった。また、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。稀なその他の合併症として、肋骨骨折、胸水、気胸が認められた。

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、 $1.47 \pm 0.67$  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、T2N0M0 (IB 期) 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。JCOG0702 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と重要性が確認された。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、T2 への至適線量が決定された後に、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と考えられた。

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ことがわかった。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である。また、照射中のターゲットの動きを正確に評価することにより、内的標的体積の最適化が可能かも知れない。

#### 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

##### 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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