

H, Yamamoto M, Kazumoto T, Makino M, Yonekura R, Itami J, Sasaki S, Suzuki G, Hayabuchi N, Tamamura H, Onimaru R, Tamamoto T, Yamada S. Comparison of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy protocols combined with concurrent radiotherapy for esophageal cancer. Jpn J Radiol. 27(3):131-7, 2009.

3. 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 institute experience. J Cancer Res Clin Oncol 135:1117-23, 2009

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

研究分担者 今井 高志（放射線医学総合研究所・ゲノム診断）

研究要旨：

放射線肺炎発症リスクと関連した DNA 多型を同定するための遺伝子解析研究計画の策定を目的とし、多型マーカーの選択、タイピング条件、日本人集団における多型頻度、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則った患者血液・臨床試料の取扱等の面から検討を行った。文献調査の結果により、放射線肺炎発症リスクと関連した DNA 多型候補として *TGFBI* rs1982073 に注目し解析したところ、この多型は民族特異性が高く、白人/黒人では多型頻度は高いが、日本人集団では極めて低いことが示唆された。そこで日本人集団において多型が確認された炎症関連遺伝子など 12 遺伝子 15 SNPs のタイピングを行うことを提案した。匿名化を含む患者血液・臨床試料の取扱について概要案をまとめた。対象肺がん治療患者、肺炎発症リスクを推定するための統計学的手法については、現在班員と共に検討中である。

A. 研究目的

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た遺伝子解析研究計画の策定

B. 研究方法

これまでに関連が報告された *TGFBI* 遺伝子上の single nucleotide polymorphism (SNP)マーカーのうち、未タイピングのマーカーについて、タイピング条件を決定し、日本人集団における多型頻度を求めた。その他の候補マーカーについては、これまでに当研究室においてタイピングした日本人健常人集団多型頻度データから情報を抽出しまとめた。

匿名化を含む患者血液・臨床試料の取扱について概要案を作成した。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則り、検討を行った。

C. 研究結果

放射線肺炎発症リスクと関連した DNA 多型については、MD Anderson の X. Yuan らによる報告 (J Clin Oncol 2009) しかなく、タイピングされた *TGFBI* 遺伝子上の 3 種類の SNP, rs1800469: C-509T, rs1800471: G915C, rs1982073: T869C を第一の候補とした。このうち rs1800469 については、日本人集団でも多型があることを昨年報告した (minor allele frequency:0.07)。本年度は rs1800471、rs1982073 について検討した。rs1800471 は質量分析による DNA タイピング (MassARRAY 法, Sequenom) が可能であったが、rs1982073 は周辺に反復配列が存在し、MassARRAY 用のプライマーをデザインすることができなかった。Yuan らの原報では、制限酵素切断断片多型解析法が用いられていたが、本研究では直接、シーケンスを決定しタイピングを行った。その結果 rs1800471、rs1982073 は日本人健常集団(n =

133)または肺がん患者集団(n = 72)において共に多型は観られなかった。

ある民族で報告された疾病関連あるいは薬剤応答多型が他の民族では多型を示さず、標的遺伝子を含むパスウェイ上の別の遺伝子の多型と関連した、という報告は多数あるので、昨年の報告に加え、炎症関連パスウェイ上の 13 遺伝子、18 SNP マーカーについて日本人健常人における多型頻度データをまとめ、多型が確認できた 12 遺伝子、15 SNP マーカーを候補とした (表 1)。

患者血液・臨床試料の取扱については下記のような匿名化番号を付けた血液試料、診療情報の管理体制を提案した。

匿名化手順 (図 1)

1. 匿名化番号管理者は、ランダムに匿名化番号を発行し、バーコードを用いて表示する。
2. 匿名化番号管理者は、施設毎通し番号を付けた試料提供登録票/試料送付予定票、匿名化番号(バーコード)と施設毎通し番号の両方を付した診療情報調査用紙、匿名化番号(バーコード)を付した採血管 (EDTA 含む)、同意書を参加施設に郵送する。
3. 参加施設では、患者から同意を得たら (同意書にサイン)、試料提供登録票/試料送付予定票、同意書を匿名化番号管理者宛、簡易書留で送る。書留・配達記録郵便物受領証は参加施設で保管する。
4. 血液は、匿名化番号(バーコード)を付した採血管に入れ、ゆうパック (郵便局チルド便) を用いて遺伝子解析施設に送る。
5. 参加施設では、診療情報調査用紙に記入後、病院毎通し番号を切り離し、匿

名化番号(バーコード)だけを残して、データ解析センターへ簡易書留で送る。書留・配達記録郵便物受領証は参加施設で保管する。

D. 考察

肺がんの放射線治療においては、同じ照射条件であっても放射線肺炎を発症する症例としない症例があり、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有る。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については Yuan らの報告しかない。DNA タイピング技術や解析方法の進展により、現在ではゲノムワイドな関連解析 (genome wide association study, GWAS) が可能であるが、GWAS には 1,000 例オーダーの症例収集が必要となる。本研究では、アメリカ (白人 77.4%、黒人 16.5%の集団) から報告された TGFBI rs1982073 の放射線肺炎との関連が、日本人集団でも観察されるか、ということを一のエンドポイントとして研究計画を検討した。

Yuan らの上記集団における rs1800469: C-509T, rs1800471: G915C, rs1982073: T869C のマイナーアレル頻度は、其々 20.9%, 7.0%, 39.6%であったが、日本人集団(72-133 例)においては、rs1800469: C-509T が 7%、他の 2 種類のマーカーでは多型を示さなかった。したがって白人・黒人で観察された rs1982073 と放射線肺炎との関連が、日本人集団にあてはまる可能性は低い。日本人集

団においては、同じ TGFB1 上の rs1800469 か、TGFB1 と機能的に関連する同一パスウェイ上の遺伝子多型と放射性肺炎との関連を探索的に解析することがまず必要であろう。

匿名化手順については既に多施設共同研究を経験しており、本提案計画においても実行可能と考えている。

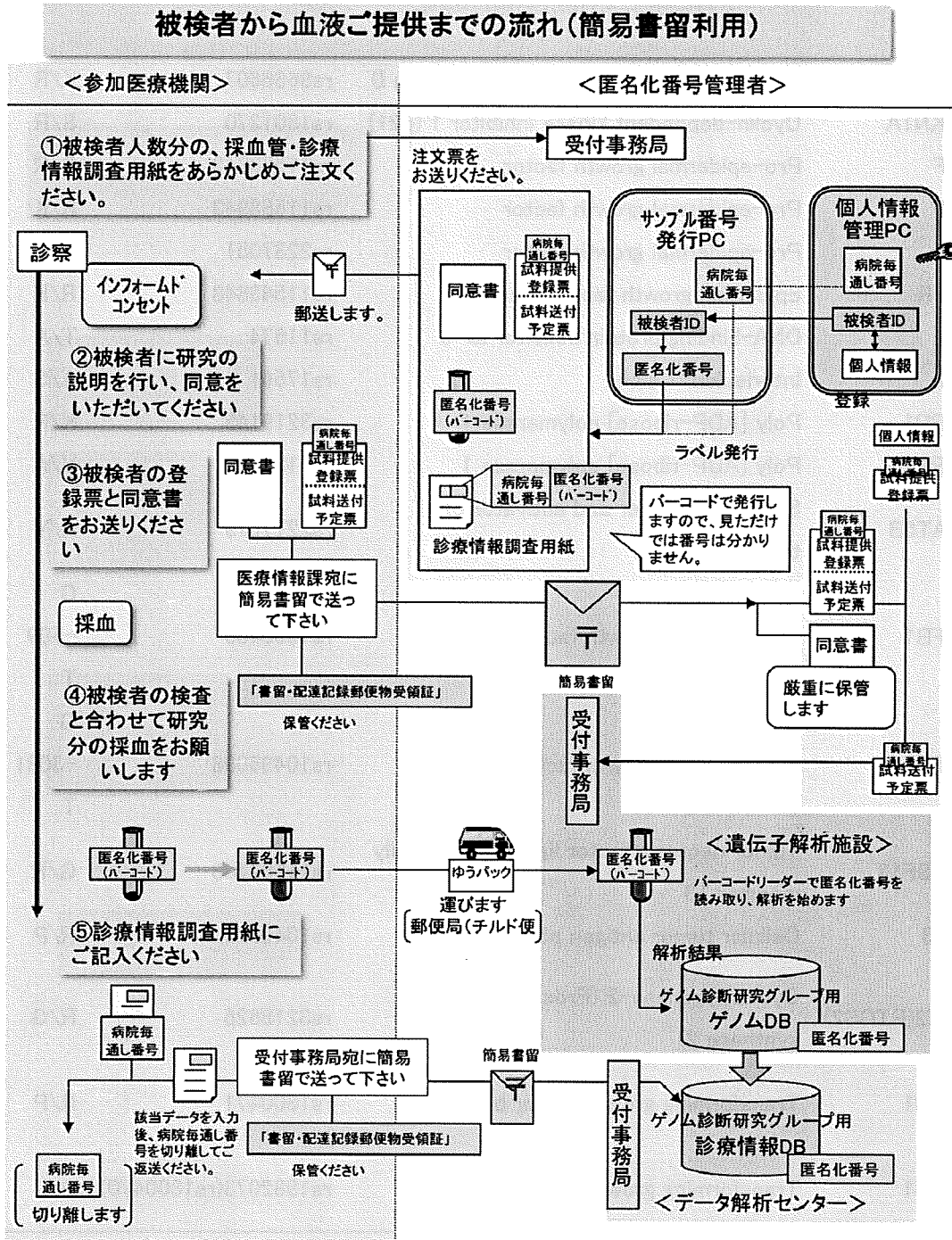
E. 結論

放射線肺炎発症リスクと関連した DNA 多型の関連解析では、日本人集団に特異的な多型マーカーを対象とした研究デザインを検討する必要がある。

表1 多型マーカー候補と日本人集団における多型頻度

遺伝子名	タンパク質名	rsID	多型	日本人における頻度
CD44	CD44 antigen (Phagocytic glycoprotein I)	rs9666607	K/R	0.04
CDKN1A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1 (p21)	rs1801270	S/R	0.48
EGF	Pro-epidermal growth factor	rs11568849	S/R	0.02
EGF	Pro-epidermal growth factor	rs11568943	R/K	0.20
EGF	Pro-epidermal growth factor	rs2237051	M/I	0.31
EGFR	Epidermal growth factor receptor	rs11543848	R/K	0.42
ID3	DNA-binding protein inhibitor ID-3	rs11574	T/A	0.02
IL1A	Interleukin-1 alpha	rs17561	A/S	0.12
PARP1	Poly [ADP-ribose] polymerase 1	rs3219145	K/R	0.06
PARP1	Poly [ADP-ribose] polymerase 1	rs1136410	V/A	0.38
STAT5B	Signal transducer and activator of transcription 5B	rs2277619	A/V	0.01
TGFB1	Transforming growth factor beta-1	rs1800469	C -509 T G	0.49
TGFB2	Transforming growth factor beta-2	rs10495098	-3081 T	0.39
TNFSF13	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 13	rs11552708	G/R	0.39
TP53	Cellular tumor antigen p53	rs1042522	R/P	0.33
COX2(PTGS2)	Cyclooxygenase-2 (Prostaglandin G/H synthase 2)	rs3218625	R/G	0 (対象外)
TGFB1	Transforming growth factor beta-1	rs1800471	R/P	0 (対象外)
TGFB1	Transforming growth factor beta-1	rs1982073(rs1800470)	P/L	0 (対象外)

図1 匿名化手順



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）

次世代定位放射線治療研究

研究分担者 大西 洋（山梨大学医学部 放射線科）

研究要旨：

- ① T2N0M0 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 に合計 6 症例を登録した。
- ②国内主要 8 施設の 1789 症例中致死性の放射線肺炎は 24 例であった。

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。放射線肺炎の重症化リスクについては今後の重要検討課題である。

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。
- ・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

1. Onishi H, Nagata Y, Shirato H, 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

1. Onishi H, Marino K, Yamashita H, Terahara A, Onimaru R, Kokubo M, Shioyama Y, Kozuka T, Matsuo Y, Aruga T, Ishikura T. Case series study of 24 patients who developed fatal radiation pneumonitis (RP) after stereotactic body radiotherapy for lung cancer. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 51th annual meeting, Chicago, 2009.

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 3.その他
（特願 2006-049454）

2.実用新案登録

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）

次世代定位放射線治療研究～肺定位照射後の肺障害に関する検討～

研究分担者 小川芳弘（東北大学大学院放射線腫瘍学分野）

研究協力者 白田佑子、有賀久哲、武田賢、小藤昌志、坂谷内徹、久保園正樹、奈良崎覚太朗、山田章吾（東北大学大学院放射線腫瘍学分野）
高井良尋（東北大学保健学科）

研究要旨：

【目的】肺定位照射後の放射線肺臓炎発症危険因子を検討した。

【対象・方法】2005年～2008年の肺定位照射97例を対象とした。放射線肺臓炎重症度はCTCAE Ver.3.0で評価し、照射パラメータや照射前併存疾患について放射線肺臓炎発症との関係を検討した。【結果】Grade 2以上の放射線肺臓炎は9例(9.28%)に認めた。放射線肺臓炎発症群で有意に多かったのは、照射前併存疾患数($p=0.0003$)、COPD($p=0.033$)、特発性間質性肺炎($p=0.04$)であり、PTV volumeで有意傾向($p=0.056$)であった。【結語】PTV volumeと照射前合併症が放射線肺臓炎発症に関連する可能性が示唆された。

A. 研究目的

肺腫瘍に対する定位照射の有用性については多くの報告があり、広く認知されているところであるが、肺定位照射後の肺障害（放射線肺臓炎）に関する報告は少ない。肺定位照射後の肺障害とその危険因子については、未だ明確な結論は得られていない状況である。今回、当施設における肺定位照射症例の放射線肺臓炎の発症状況を調べ、その危険因子に関して検討した。

B. 研究方法

2005年3月から2008年12月までに当施設において肺定位照射を行った97症例、101病変に関して、放射線肺臓炎と、照射パラメータ、照射前併存疾患との関連につき検討した。放射線肺臓炎の重症度はCTCAE Ver.3.0にて評価し、照射パラメータはPTV volume, Mean lung dose(MLD), V5, V20, V30, 線量分割に関して検討した。照射前併存疾患についてはカルテから抽出した。

（倫理面への配慮）

本研究は後向きの観察研究であり、治療患者に治療面で影響を与えることはない。また、解析時には患者名は匿名化し、個人情報漏出しをしないよう、十分に配慮して検討を行った。

C. 研究結果

・患者因子

対象症例97例101病変の内訳は、年齢は28歳から89歳、中央値76歳、男性72例76病変、女性25例25病変であった。観察期間は1か月から47か月、中央値18か月、照射前併存疾患数は0から7、中央値2であった。照射前併存疾患の内訳は他臓器癌53例、肺病変48例（肺切除後32例、COPD19例、特発性間質性肺炎4例、重複あり）、血管性病変32例、高血圧23例、糖尿病10例などであった。

・腫瘍因子

原発性肺癌74例、78病変、転移性肺腫

瘍 23 例、23 病変、腫瘍位置では末梢側 88 例、中枢側 13 例（両側肺門の第二機関分枝部より 5cm 以内を中枢、それより外側を末梢とした）であった。

・治療因子

放射線治療は Varian 社製 23EX、6 MVX 線を用い、照射野は固定 7 門（腹側 4 門 non-coplanar beam、背側 3 門 coplanar beam）、処方線量は iso-center にて 60Gy/15 分割（15 病変）、60Gy/8 分割（37 例）、48Gy/4 分割（53 病変）、その他 1 病変であった。PTV 辺縁線量が 90%以上となるよう margin を設定している。PTV volume は 3.8 から 185.8cm³、中央値 40.7 cm³、MLD は 0.4Gy から 9.0Gy、中央値 4.1Gy、V5 は 0.4 から 41.9%、中央値 20.4%、V20 は 0.0 から 24.8%、中央値 6.5%、V30 が 0.0 から 16.7%、中央値 4.0% であった。

・放射線肺臓炎

定位照射後の CTCAE Ver3.0 による放射線肺臓炎は grade1、88 例、grade2、3 例、grade3、4 例、grade4、2 例、grade5、0 例で、grade2 以上の肺臓炎は 9 例、9.3%に認めた。

・放射線肺臓炎と照射パラメータとの関連

放射線肺臓炎を発症した症例と発症しなかった症例の PTV volume の平均値は 65.1、38.5 であり、放射線肺臓炎を発症した群の PTV volume が大きい値になっており、有意傾向を認めた (P=0.056, Mann-Whitney U test)。その他のパラメータでは、MLD で肺臓炎有 4.67Gy、無 4.1Gy、V5 で肺臓炎有 24.3%、無 20.3%、V20 で肺臓炎有 9.5%、無 6.4%、V30 で肺臓炎有 4.0%、無 4.0%と統計学的有意差は見いだせなかった。線量分割別には放射線肺臓炎発症率は 60Gy/15 分割群で 10.0%、60Gy/8 分割群 10.81%、48Gy/4 分割群 7.5%と、線量分割による放

射線肺臓炎発症の差は認められなかった。

・放射線肺臓炎と照射前併存疾患数との関連

放射線肺臓炎を発症した群の照射前併存疾患数の平均は 4、放射線肺臓炎を発症しなかった症例の照射前併存疾患数の平均は 2 であり、放射線肺臓炎を発症した群で有意に照射前併存疾患数が多くなっていた (P=0.0003, Mann-Whitney U test)。照射前併存疾患別にみると、肺切除有無別では、放射線肺臓炎は肺切除有群で 32 例中 4 例 (12.5%)、肺切除無群で 65 例中 5 例 (7.7%) であり、統計学的有意差は見いだせなかった。COPD 有無別では、放射線肺臓炎は COPD 有群で 19 例中 5 例 (26.3%)、COPD 無群で 78 例中 4 例 (5.1%) であり、統計学的有意差を認めた (P=0.03)。特発性間質性肺炎有無別では、放射線肺臓炎は特発性間質性肺炎有群 4 例中 2 例 (50.0%)、特発性間質性肺炎無群 93 例中 7 例 (7.5%) と統計学的有意差を認めた (P=0.04)。

D. 考察

今回の当施設における定位照射後の放射線肺臓炎の発症率は 9.3%であり、許容できる範囲であると考えられた。これまでの報告では、V20、V30、MLD が増加すると放射線肺臓炎発症のリスクが高まるという報告があるが、今回の検討では、V20、V30、MLD に関して有意差は認められなかった。当施設での放射線肺臓炎発症例の PTV volume の平均は発症しなかった症例より倍近く大きくなっており、有意差は認められなかったものの、PTV volume も放射線肺臓炎に参与する可能性は示唆されたと考える。線量分割に関しても、1 回線量による放射線肺臓炎発症の差は認められなかった。

照射前併存疾患と放射線肺臓炎発症と

の関連については報告によって様々であり、同じ因子でも放射線肺臓炎発症のリスクを高めるといふ報告や変わらない、逆に低めるといふ報告もあり、定まった見解は得られていないようである。今回の検討では、放射線肺臓炎を発症した群での照射前併存疾患数の平均は4で、照射前併存疾患数は、放射線肺臓炎を発症しなかった群の倍であった。定位照射を受ける時点で併存疾患が複数存在する患者に対してはより注意深く経過観察を行う必要があると考えられる。肺癌手術後に再発、転移等で、定位照射に紹介されてくる患者も多くいるが、以前に肺切除を受けているかどうかでは、放射線肺臓炎の発症に差は認められなかった。今回の検討では、COPD、特発性間質性肺炎を併発している患者の定位照射後の放射線肺臓炎発症の割合は有意に高くなっており、これらの基礎疾患を持つ患者に対する肺定位照射は慎重に行う必要があると考えられた。

E. 結論

2005年から2008年に行った肺定位照射例97例について、放射線肺臓炎と照射パラメータ、照射前併存疾患との関連について検討した。Grade 2以上の放射線肺臓炎は9例、発症率は9.3%であった。PTV volumeと照射前併存疾患（特に肺病変として、COPD、特発性間質性肺炎）が放射線肺臓炎発症に関連する可能性が示唆された。今後さらに症例を増やし、多変量解析を含め詳細な検討を行う予定である。

F. 研究発表

論文発表

1. Takeda K, Ogawa Y, Ariga H, et al. Clinical Correlations between Treatment with Anticoagulants/Antiaggregants and Late Rectal

Toxicity after Radiotherapy for Prostate Cancer. Anticancer Research, 29, 1831-1834, 2009

2. Ariga H, Nemoto K, Miyazaki S, Yoshioka T, Ogawa Y, et al. Prospective comparison of surgery alone and chemoradiotherapy with selective surgery in resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 75, 348-356, 2009

3. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, et al. Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: A multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009 In press(e-pub Oct 28)

4. 小川芳弘 前立腺癌の放射線治療 Urology Today, 16, 32-33, 2009

5. 本田憲業、小川芳弘 PET/CTと治療計画はじめに 臨床放射線、54、1705-1706、2009 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、清水栄治、白田佑子、田邊隆哉、山田章吾、仲田栄子、高井良尋. 易出血性傍咽頭間隙腫瘍の治療経験 第120回日本医学放射線学会北日本地方会 6/19-20. 2009 弘前
2. 久保園正樹、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、小藤昌志、藤本圭介、坂谷内徹、奈良崎覚太郎、梅澤玲、清水栄治、白田佑子、田邊隆哉、山田章吾、仲田栄子、高井良尋. 外耳道癌の放射線治療成績 第120回日本医学放射線学会北日本地方会 6/19-20. 2009 弘前
3. 小藤昌志、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、藤本圭介、坂谷内徹、久保園正樹、奈良崎覚太郎、梅澤玲、清水栄治、白田佑子、田邊隆哉、山田章吾、仲田栄子、高井良

- 尋. 当院における上咽頭癌の放射線治療成績 第120回日本医学放射線学会北日本地方会 6/19-20. 2009 弘前
4. 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、奈良崎覚太朗、梅澤玲、清水栄治、白田佑子、田邊隆哉、山田章吾、仲田栄子、高井良尋. 当科における小児頭頸部腫瘍の検討 第120回日本医学放射線学会北日本地方会 6/19-20. 2009 弘前
 5. 有賀久哲、小川芳弘、武田賢、小藤昌志、藤本圭介、坂谷内徹、久保園正樹、奈良崎覚太朗、梅澤玲、清水栄治、白田佑子、田邊隆哉、山田章吾、仲田栄子、高井良尋. 生検標本免疫染色による食道癌放射線治療効果の予測 第120回日本医学放射線学会北日本地方会 6/19-20. 2009 弘前
 6. 奈良崎覚太朗、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、梅澤玲、清水栄治、白田佑子、田邊隆哉、山田章吾、仲田栄子、高井良尋. 当院における肛門管癌の根治的放射線治療成績 第120回日本医学放射線学会北日本地方会 6/19-20. 2009 弘前
 7. 武田賢、小川芳弘、有賀久哲、小藤昌志、坂谷内徹、久保園正樹、奈良崎覚太朗、梅澤玲、清水栄治、白田佑子、山田章吾、仲田栄子、高井良尋、根本建二. Clinical predictors of late rectal and urinary toxicity after three-dimensional conformal radiotherapy using seven coplanar fields to localize prostate cancer. 第121回日本医学放射線学会北日本地方会 11/6-7. 2009 仙台
 8. 三津谷正俊、佐藤清和、佐藤直志、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、小藤昌志、坂谷内徹、久保園正樹、奈良崎覚太朗、梅澤玲、清水栄治、白田佑子、山田章吾、仲田栄子、高井良尋. 東北大におけるRapidArcの初期治療経験 第121回日本医学放射線学会北日本地方会 11/6-7. 2009 仙台
 9. 白田佑子、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、小藤昌志、坂谷内徹、久保園正樹、奈良崎覚太朗、梅澤玲、清水栄治、山田章吾、仲田栄子、高井良尋. 体幹部定位放射線治療後の肺障害 第121回日本医学放射線学会北日本地方会 11/6-7. 2009 仙台
 10. 清水栄治、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、小藤昌志、坂谷内徹、久保園正樹、奈良崎覚太朗、梅澤玲、白田佑子、山田章吾、仲田栄子、高井良尋. 化学放射線療法が奏功した膵腺房細胞癌の1例 第121回日本医学放射線学会北日本地方会 11/6-7. 2009 仙台
 11. 小山翔、仲田栄子、高井良尋、三津谷正俊、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、奈良崎覚太朗、梅澤玲、清水栄治、白田佑子、田邊隆哉、山田章吾. 頭頸部癌放射線治療の線量分布に与えるPTV・耳下腺の体積変化および位置変化の影響-Adaptive IMRTの為の基礎研究- 第121回日本医学放射線学会北日本地方会 11/6-7. 2009 仙台
 12. 小藤昌志、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、坂谷内徹、藤本圭介、久保園正樹、奈良崎覚太朗、梅澤玲、山田章吾. 最近30年間の上咽頭癌に対する放射線治療 第22回日本放射線腫瘍学会 9/17-19. 京都

13. 梅澤玲、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、小藤昌志、坂谷内徹、久保園正樹、奈良崎覚太郎、松下晴雄、山田章吾. 前立腺癌術後P S A再発に対する放射線治療の予後不良因子の検討 第 22 回日本放射線腫瘍学会 9/17-19. 京都
14. 奈良崎覚太郎、小川芳弘、有賀久哲、武田賢、小藤昌志、坂谷内徹、仲田栄子、高井良尋、三津谷正俊、山田章吾. 画像誘導を用いた前立腺癌強度変調放射線治療 第 22 回日本放射線腫瘍学会 9/17-19. 京都

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

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）
研究協力者 前澤 奈緒子（がん・感染症センター都立駒込病院 放射線科）
張 大鎮（がん・感染症センター都立駒込病院 放射線科）
久保亘輝（がん・感染症センター都立駒込病院 放射線科）

研究要旨：

当院で施行した肺癌の三次元ノンコプラナー原体照射症例 112 例について、V10、V15、V20、V25、V30、V35、V40 と治療以降に発生した放射線肺臓炎の程度との相関を検討した。副腎皮質ホルモン製剤を要する群では他の群と比較して、V10-V20 においては有意に照射体積が大きかったが（ $P < 0.05$ ）、V25 以上では有意差が見られなかった。比較的重症の肺臓炎の発生には低線量域の照射体積の割合の大きさが関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

肺の放射線治療における重大な副作用である放射線肺臓炎のリスクや症状を照射体積との定量的に評価し比較する。

B. 研究方法

2005 年 8 月から 2008 年 12 月の間に当院で治療開始した患者のうち、初回の三次元ノンコプラナー原体照射を行った 112 例において比較検討した。照射の標的は原発巣、再発巣、転移巣のいずれも対象とした。全肺に対する、10、15、20、25、30、35、40Gy を照射された体積（V10、V15、V20、V25、V30、V35、V40）を計算し、治療以降に発生した放射線肺臓炎の程度との相関を検討した。また、発生した放射線肺臓炎の程度は Grade3（1 例）までであったため、Grade2 を副腎皮質ホルモン製剤の要否により 2 段階に分けて検討する事とした。

C. 研究結果

副腎皮質ホルモン製剤を要する群では他の群と比較して、V10-V20 においては有意

に照射体積が大きかったが（ $P < 0.05$ ）、V25 以上では有意差が見られなかった。

D. 考察

三次元ノンコプラナー原体照射は肺癌の放射線治療において定位照射と同様の線量分布をとり、一回線量を低下させる代わりに総線量を増加して治療を行う方法であり、大血管や気道などのいわゆる直列臓器に近接する孤立性肺腫瘍にも適応が拡大する照射技法である。正常肺の V20 等の値は総線量が定位照射よりも大きくなるため、定位照射のそれに比べて大きくなるが、従来の放射線治療のそれとは比較しやすい。実臨床においては V20 の値を 20% 以下に制限するように計画を行っており、それが Grade3 以上の肺臓炎の出現率の低さに繋がっていると考えられる。

肺は放射線治療の有害事象の発生パターンからみると並列臓器であるが、全臓器における耐容線量は低い。よって低線量の体積が大きいと有害事象の発生確率が高くな

ると推測される。今回の解析で、低線量域の体積の大きさを表す指標と放射線肺臓炎の頻度に関係があるということが示唆された。

今後は、さらに症例の呼吸状態やその他の因子についても含めて解析を行い、肺のピンポイント照射の安全性の確立を目指して探索して行く予定である。

また今年度は以下の研究を行った。JCOG0702 に関しては、適格規準および除外規準を全て満たす症例が現在までのところまだ受診せず、エントリーができていない状況であるが、年度末までに可能性のある症例が何例か存在する。組織診のついていない肺腫瘍症例の定位照射の臨床試験については、倫理委員会を通過して、エントリーを待つ状況である。Oligometastasis の調査研究については、倫理委員会を通過させて、調査票に回答した。この他に呼吸性移動のある臓器癌の IMRT の線量分布の検討、および呼吸同期 CT 画像における腫瘍形状の乱れの検討、について第 21 回日本高精度放射線外部照射研究会で発表した。

E. 結論

比較的重症の肺臓炎の発生には低線量域の照射体積の割合の大きさが関与している

可能性が示唆された。

F. 研究発表

学会発表

1. 前澤奈緒子、関原久仁子、岡野智行、久保亘輝、久賀元兆、張大鎮、羽生菜穂子、唐澤克之 放射線肺臓炎と照射体積割合の関連の検討 日放腫会誌 21 S163
2. 唐澤克之、神沼拓也、前澤奈緒子、久保亘輝、関原久仁子、久賀元兆、張大鎮、羽生菜穂子 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治療成績 日放腫会誌 21 S160
3. 唐澤克之、佐藤正信、岡野智行、高橋英一、渡辺洋平、細井智、久賀元兆、前澤奈緒子、久保亘輝、張大鎮、森岡美英、高木邦子 MapCHECK-XY/4D を使った呼吸性移動を伴う臓器癌の IMRT の線量分布の検討 第 21 回日本高精度放射線外部照射研究会抄録集 66
4. 野口修平、岡野智行、山本竜一、唐澤克之、森岡美英、渡辺洋平、佐藤正信、高橋英一、米川五朗 呼吸同期 CT 画像における腫瘍形状の乱れについての検討 第 21 回日本高精度放射線外部照射研究会抄録集 65

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

研究分担者 小久保 雅樹（先端医療センター 放射線治療科）

研究要旨：

- ・非小細胞肺癌に対する2つの定位放射線治療の臨床試験に参加し、症例を登録。
- ・過去の定位放射線治療のデータから予期せぬ有害事象と再発時の外科治療について検討。
- ・画像誘導放射線治療技術を利用した新たな定位放射線治療装置の動物追尾のための基礎的研究を行い、薬事承認を申請。

A. 研究目的

非小細胞肺癌に対する2つの定位放射線治療の臨床試験に患者を登録し、本治療の臨床評価を行うとともに、レトロスペクティブにまれな有害事象と再発時の治療を検討する。

新規開発高精度画像誘導放射線治療装置を用いた新治療法（動物追尾治療法）の基礎的検討を行い、薬事承認を申請する。

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期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と、北海道大学を事務局とする、臨床的に原発性肺癌と診断された病理診断のつかない小型肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の前向き臨床試験の2つの臨床研究に症例を登録し、臨床評価を行う。

当センターで肺癌に対する定位放射線治療を行った症例データベースから、レトロスペクティブにまれな有害事象である胸壁の障害と再発時の外科的治療の可否を検討する。

産学連携において新たに開発した高精度

画像誘導放射線治療装置を用いた新治療法である動物追尾治療法の肺癌に対する治療フローを確立し、それによってファントムを用いた基礎的データを取得し、薬事申請に必要な十分であるかを検討する。

（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、臨床試験のガイドライン等に従い、患者の権利は保護されている。

当センターでの治療症例に対しては、全員から文書で定位放射線治療に対する同意を得ている。

C. 研究結果

JCOG0702には2症例を、病理診断がつかない臨床試験には1症例を登録した。現在、嚴重に経過を観察中である。

症例データベースの検討から、胸壁の軟部組織にfibrosisをおこすことが示唆され、多施設で検討した結果を報告した（文献2）。また、定位放射線治療後の局所再発に対しては安全に外科的切除を行えることを示唆した（文献3）。

新治療法である動物追尾放射線治療法の治療フローを確立し、それによってファン

トムによるデータを取得した。このデータは薬事承認申請において必要かつ十分な質であることが確認できた(文献1)。本データを用いて医薬品・医療機器総合審査機構に薬事承認を申請した。

D. 考察

肺腫瘍の呼吸移動に合わせた動体追尾法による体幹部定位放射線治療が可能となれば、周囲正常肺への線量を低下させることができ、合併症なく腫瘍への線量増加が可能となる。その結果、局所制御率、すなわち、治癒率の向上につながることを期待される。ファントムを用いて行った基礎的検討から、臨床使用に関して問題がないことが予想され、薬事承認申請を行った。既に医薬品・医療機器総合審査機構審査部での審査は終了しており、来年度には承認が得られるものと考えている。承認後早期に本新治療法の臨床試験を計画し、その臨床効果と臨床での安全性を確認する予定である。

E. 結論

臨床試験への登録、臨床結果の検討、動体追尾法の薬事申請を行った。本新治療法が承認されれば、肺癌治療において画期的なことであり、局所制御率の向上が期待される。

F. 研究発表

論文発表

8. Kawase T, Takeda A, Kunieda E, Kokubo M, Kamikubo Y, Ishibashi R, Nagaoka T, Shigematsu N, Kubo A.: Extrapulmonary Soft-Tissue Fibrosis Resulting From Hypofractionated Stereotactic Body Radiotherapy for Pulmonary Nodular Lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:349-54.
9. Takayama K, Mizowaki T, Kokubo M, Kawada N, Nakayama H, Narita Y, Nagano K, Kamino Y, Hiraoka M.: Initial validations for pursuing irradiation using a gimbals tracking system. *Radiother Oncol* 2009;93:45-9.
10. 衞里真也, 喜多村次郎, 小林輝也, 高橋豊, 竹島好, 加地玲子, 林三千雄, 西村尚志, 富井啓介, 片上信之, 石原享介, 小久保雅樹. : 定位放射線治療後の局所再発肺癌に対する肺葉切除. *胸部外科.* 2009;62:812-5. 学会発表
9. 植木奈美, 小久保雅樹, 藤田史郎, 加地玲子, 片上信之, 小坂恭弘, 西村英輝, 田川裕美子, 奥野芳茂, 伊藤亨. : I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績. 第68回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2009.4.16-19.
10. 高山賢二, 小久保雅樹, 溝脇尚志, 永野一男, 山下幹子, 田邊裕朗, 古川宗, 成田雄一郎, 坂中克行, 平岡真寛. : 三菱重工製 IGRT システム MHI-TM2000 による初期臨床報告. 第68回日本医学放射線学会. 横浜. 2009.4.16-19.
11. Takayama K, Kokubo M, Mizowaki T, Narita Y, Nagano K, Kamino Y, Kaneko S, Sawada A, Hiraoka M.: Development and Clinical Application of a Genuine High-Precision Image-Guided Radiotherapy System. *World Conference on Medical Physics and Biomedical Engineering* 2009. Munich, 2009.9.7-12.
12. 小久保雅樹. : 高精度放射線治療装置 MHI-TM2000- 初期臨床経験 -. 第22回日本放射線腫瘍学会. 京都. 2009.9.17-19.
13. Kokubo M, Takayama K, Nagano K, Ueki N, Sakanaka K, Yamashita M, Tanabe H, Furukawa H, Mizowaki T, Hiraoka M.: Initial clinical experiences using a newly developed image-guided radiotherapy system. *ECCO15.*

Berlin, 2009.9.20-24.

14. Takayama K, Kokubo M, Mizowaki T, Nagano K, Narita Y, Yamashita M, Tanabe H, Sakanaka K, Miyabe Y, Hiraoka M.: Initial Clinical Experiences of a Newly Developed Image-guided Radiotherapy (IGRT) System “MHI-TM2000”. ASTRO51. Chicago. 2009.11.1-5.
15. Onishi H, Marino K, Terahara A, Kokubo M, Onimaru R, Shioyama Y, Matsuo Y, Kozuka T, Ishikura S, Hiraoka M.: Case Series Study of 26 Patients Who Developed Fatal Radiation Pneumonitis (RP) after Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. ASTRO51. Chicago. 2009.11.1-5.
16. Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Tanaka M, Kodaira T, Kokubo M, Fukuda H, Yamamoto N, Nakagawa K, Fukuoka M.: Phase III Study of Mitomycin/Vindesine/Cisplatin (MVP) vs. Weekly Irinotecan/Carboplatin (IC) or Weekly Paclitaxel/Carboplatin (PC) with Concurrent Thoracic Radiotherapy (TRT) for Unresectable Stage III Non-small-cell Lung Cancer (WJTOG0105); Special Reference on Delivery of TRT. ASTRO51. Chicago. 2009.11.1-5.
17. 衿里真也, 高橋豊, 寺師卓哉, 浜川博司, 片上信之, 小久保雅樹. : 定位放射線治療後の局所再発肺癌に対する手術症例の検討. 第50回日本肺癌学会. 東京. 2009.11.12-13.

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

研究分担者 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。III期肺癌に対し強度変調放射線治療(IMRT)を行う場合、呼吸同期下で治療を行うとIMRT治療ビームは小MUの間歇照射となる。本分担研究では、Clinac-21EX (Varian社)を用いたIMRTにおいて、小MUによる間歇照射が線量プロファイルに与える影響を調べ、実用上問題ないことを確認した。

A. 研究目的

III期肺癌に対するIMRTでは、呼吸によって肺内を腫瘍が移動するため、計画用CTと治療時では体内の電子密度の分布が異なる。そのため、自由呼吸器下でIMRTをおこなうと、体内の線量分布が計画通りにならない。そのため、呼吸同期照射など呼吸に合わせた照射を行う必要がある。

当院ではsliding window方式のIMRTを採用しているが、呼吸同期を併用するとsliding window方式のIMRTでも小MUによる間歇照射となる。そこで呼吸同期下のIMRTを想定し小MUによる間歇照射が線量プロファイルに与える影響を調べた。

B. 研究方法

3D水ファントムやフィルムでは、小MUの線量プロファイル特性を解析することはできない。近年利用可能となった、多数の半導体や空気電離箱を2次的に配列した測定器を用い小MUの線量プロファイル特性について測定をおこなった。

治療装置はVarian社製Clinac 21EX 3台(4, 10MV, 6, 10MV, 6, 15MV)を用いた。測定器は、1020個の並行平板型の空気電離箱

を2次元に配列したIBAドジメトリー社製I'mRT Matrixxを用いた。リニアックは通常照射のモード(以後 non-gated モードと表記)とIMRTを想定したモード(以後 gated モードと表記)を用いて、その比較をおこなった。

タフウォーター10cm深に2次元検出器I'mRT Matrixxを設置し、照射野20×20cmで100MU照射した値を基準値とした。基準値測定と同一幾何学条件にて non-gated モードと gated モードで、100MUを2, 4, 10, 20分割して照射を行ない、それぞれの線量プロファイルを解析した。

(倫理面への配慮)

本研究はファントムを用いた研究であり倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

non-gated モードと gated モードでは10MU以下の小MUにて、治療装置や使用エネルギーによって違いがみられた。non-gated モードでは小MUのビームの照射において分割回数が多い(MUが小さいほど)ほど基準線量との線量差が顕著であったが、gated モードでは、5MU程度の小

MU においても、通常の治療に用いている MU を照射した場合とほぼ同様の線量プロファイルの結果となった。線量率を 300MU/min、600MU/min と変化させても、結果は変わらなかった。線量プロファイルの観点からは、IMRT のビームが呼吸同期により小 MU の間歇照射は実用上問題ないと考えられた。

D. 考察

分割回数を大きくした場合に non-gated モードと gated モードでは線量プロファイルに違いがあった。gated モードではビームオフ時にパラメータのリセットがかからず、ビーム立ち上がりのプロファイルが良好なため、分割回数を大きくしても全体のプロファイルとしての影響が小さかったと推察された。

次の段階として、小 MU による間歇照射の線量に対する影響や MLC の動作の影響について解析する予定である。

E. 結論

呼吸同期により IMRT のビームが小 MU による間歇照射担っても、線量プロファイルに問題ないことが確認された。

F. 研究発表

学会発表

1. 橋本竹雄、伊藤康、中島大、高橋良、佐藤智春、小塚拓洋 Small MU におけるプロファイル特性について 第 37 回日本放射線技術学会 秋季学術大会