

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 松尾 幸憲（京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学）

研究要旨：当院で行った原発性肺癌に対する定位放射線治療の成績を評価し関連する予後因子を解析した。治療後3年の全生存率は58.6%、局所増悪および病勢増悪の3年累積発生率はそれぞれ13.2%および40.8%であった。予後因子として腫瘍径と性別が最も重要であった。「女性もしくはT1a」と「男性かつT1b-2a」の2群を設定した場合、3年全生存率は前者で69.9%に対し、後者では47.1%と有意な差が認められた。

A. 研究目的

当院では1998年より孤立性肺腫瘍に対する定位放射線治療を実施している。現在までにのべ300例を経験し、うち原発性肺癌症例は100例を超えた。今回は原発性肺癌に対する治療成績を評価し、関連する予後因子を解析した。

B. 研究方法

対象は、2007年12月までに当院にて組織確定の原発性肺癌に対し1回12 Gyを4回、総線量48 Gyの定位放射線治療が実施された101例である。男性74例、女性27例。年齢中央値は77才。

腫瘍径、性別、年齢、PS、手術可能性、組織型、総治療期間を変量とし、局所増悪率、病勢増悪率、全生存率それぞれにおいてコックス比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。また、再帰的分割解析の手法を用い予後モデルを構築した。

解析に当たっては、患者情報は匿名化を行ったデータを用いた。

C. 研究結果

経過観察期間の中央値は31.4ヶ月。生存期間中央値および治療後3年の全生存率（95%信頼区間）は、それぞれ48.8ヶ月（35.9–91.9ヶ月）、58.6%（48.7–70.6%）で

あった。43例において病勢増悪が見られ、うち局所増悪は15例に認められた。局所増悪および病勢増悪の3年累積発生率はそれぞれ13.2%および40.8%であった。

局所増悪における腫瘍径（ $P=0.02$ ）、病勢増悪における年齢（ $P<0.01$ ）と腫瘍径（ $P<0.01$ ）、全生存における腫瘍径（ $P=0.01$ ）と性別（ $P<0.01$ ）がそれぞれ有意な因子として同定された。再帰的分割解析では、予後良好群として「女性もしくはT1a（20 mm以下）」、不良群として「男性かつT1b-2a（21 mm以上）」の2群が設定された。3年全生存率は前者で69.9%に対し、後者では47.1%と有意な差が認められた。

D. 考察

当院における原発性肺癌定位放射線治療の成績は、諸家の報告と比較して遜色のないものであった。

腫瘍径や性別の重要性は肺癌治療全般においてよく知られたものであるが、定位放射線治療においてもその重要性が確認された。

E. 結論

原発性肺癌に対する定位放射線治療の予後因子として腫瘍径と性別が最も重要であると考えられた。

F. 研究発表

論文発表

1. Matsugi K, Narita Y, Sawada A, Nakamura M, Miyabe Y, Matsuo Y, Narabayashi M, Norihisa Y, Mizowaki T, Hiraoka M. Measurement of Interfraction Variations in Position and Size of Target Volumes in Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75, 543-548, 2009
 2. Miyabe Y, Narita Y, Mizowaki T, Matsuo Y, Takayama K, Takahashi K, Kaneko S, Kawada N, Maruhashi A, Hiraoka M. New algorithm to simulate organ movement and deformation for four-dimensional dose calculation based on a three-dimensional CT and fluoroscopy of the thorax. *Med Phys* 36, 4328-4339, 2009
 3. Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, Onishi H, Shirato H. Survey of Stereotactic Body Radiation Therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75, 343-347, 2009
 4. Nakamura M, Narita Y, Matsuo Y, Narabayashi M, Nakata M, Sawada A, Mizowaki T, Nagata Y, Hiraoka M. Effect of Audio Coaching on Correlation of Abdominal Displacement With Lung Tumor Motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75, 558-563, 2009
 5. Nakamura M, Narita Y, Sawada A, Matsugi K, Nakata M, Matsuo Y, Mizowaki T, Hiraoka M. Impact of motion velocity on four-dimensional target volumes: a phantom study. *Med Phys* 36, 1610-1617, 2009
 6. 松尾 幸憲, 則久 佳毅, 榎林 正流, 高山 賢二, 堀井 直敏, 溝脇 尚志, 平岡 真寛
京都大学における IMRT. *臨床放射線* 54, 590-595, 2009
学会発表
1. 松尾 他. 原発性肺癌に対する定位放射線治療における予後因子の検討. 第19回 日本高精度外部照射研究会 2009.1.31 名古屋
 2. 松尾 他. 原発性肺癌に対する定位放射線治療における予後因子の検討. 第68回 日本医学放射線学会総会 2009.4.16-19 横浜
 3. 松尾 幸憲. シンポジウム1 : 肺定位放射線治療における腫瘍径と予後の関係. 日本放射線腫瘍学会 第22回学術大会 2009.9.17-19 京都
 4. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, Narabayashi M, Mizowaki T, Hiraoka M. Local Recurrence in Long-term Survivors after Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Cancer. 51st ASTRO annual meeting 2009.11.1-5 Chicago, IL.

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）

少数の転移性臓器転移への臨床研究

研究分担者 新部 譲（北里大学医学部放射線科学）

研究要旨：

脳転移のみの oligometastases 状態の非小細胞肺癌に対する局所治療としての放射線治療の役割を明らかにする遡及的調査を行った。

A. 研究目的

脳転移のみの oligometastases 状態の非小細胞肺癌に対し、脳転移には定位放射線治療を施行し、原発巣（同時の場合）には定位放射線治療もしくは通常分割放射線治療を施行した際の治療成績を多施設共同レトロスペクティブ研究にて検討すること。

B. 研究方法

1) 研究計方法

平成 21 年度中に、参加 5 施設を対象調査表による遡及的な調査を行った（遡及的調査に関しては、疫学研究の倫理指針に従い実施した）

2) 研究対象：患者

①脳のみ転移を有した非小細胞肺癌患者で、脳には定位放射線治療が施行され、原発の肺病変には定位放射線治療もしくは通常分割照射が施行された患者（同時脳転移）。

②脳転移のみで再発した非小細胞肺癌患者で原発巣が制御されている患者（原発巣の治療方法は放射線治療、手術療法どちらも可）（異時脳転移）

対象期間：1996 年-2008 年（放射線治療開始日）

3) 実施方法

①研究実施予定施設：

北里大学病院、北海道大学病院、東北

大学病院、静岡県立静岡がんセンター、九州大学病院

②実施者：

各施設における常勤の放射線治療担当医

③調査方法：

レトロスペクティブ研究

④調査項目：

別紙の調査票のとおり

⑤データ集積方法：

ファイルメーカーにて作成された調査票を記録媒体にて郵送し、各施設にて入力後、事務局まで返送する。

⑥データ分析方法：

生存率、局所制御率等を Kaplan-Meier 法を用いて算出する。有害事象についても NCI-CTCAE ver3.0 に基づき調査する。

4) その他

放射線治療に関する因子、予後に関する因子を統計学的に解析する。

（倫理面への配慮）

・個人情報の取り扱いについて

症例のデータについては各施設において匿名化を行った上でデータ提出を行うが、各施設において症例の同定が可能であるよう、症例対応表は各施設において

作成し、管理する（連結可能匿名化）。

・倫理面

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に従い、各施設の倫理審査委員会の承認および研究機関長の許可を得て実施する。

C. 研究結果

H21 年度中に予定していた参加 5 施設（北里大学病院、北海道大学病院、東北大学病院、静岡県立静岡がんセンター、九州大学病院）全てで、疫学研究に基づく倫理審査を各施設で行い、承認された。H22.2 月現在、4 施設から 45 例の該当症例の報告が済まされている。残り 2 施設も今年度中に報告がなされる予定となっている。

D. 考察

oligometastases や oligo-recurrence は近年米国を中心に注目されている。本年度には新部らにより Oligometastases and Oligo-recurrence: The New Era of Cancer Therapy (Jpn J Clin Oncol) も公表され、日本国内でも受け入れられつつある状況になっている。来年度は、米国放射線腫瘍学会で発表を行い、英文論文文化もし、非小細胞肺癌における oligometastases や oligo-recurrence に対する極小療法の意義を明らかにする予定である。

E. 結論

非小細胞肺癌での本週及的研究によって、oligometastases や oligo-recurrence に対する局所両方の意義を明らかにすることとともに、他の癌種においても oligometastases や oligo-recurrence への局所療法の意義の検討につながり得る成果が期待される。

F. 研究発表

論文発表

1. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. Jpn J Clin Oncol 40: 107 – 111, 2010.
2. Satoh T, Ishiyama H, Matsumoto K, Tabata K, Kitano M, Iwamura M, Kimura M, Minamida S, Yamashita H, Matsuda D, Kotani S, Niibe Y, Uemae M, Hayakawa K, Baba S. Cost comparing of curative therapies for localized prostate cancer in Japan: a single institutional experience. Jpn J Radiol 27: 348 – 354, 2009.
3. Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Kodaira T, Kazumoto T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Teshima T, Kagami Y. Quality assurance in the prospective multi-institutional trial on definitive radiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: the individual case review. Jpn J Clin Oncol 39: 813 – 819, 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）

病理診断の付かない小型末梢性肺癌の体幹部定位放射線治療の臨床試験

研究分担者 大泉 聡史（北海道大学病院 第一内科）
研究協力者 井上 哲也（北海道大学病院 放射線科）

研究要旨：

肺癌患者は増加の一途をたどっているが、CT の普及などもあり早期発見例も増えている。しかし 1) PS や合併症により気管支鏡などの診断目的の検査が不可能であるが、臨床的に肺癌と考えられる、2) 臨床的に肺癌と考えられ手術が可能であっても、高齢者の場合は拒否する などの例が見受けられる。そのような場合に定位放射線治療は有用な治療法と考えられる。今回我々は、病理組織のつかない原発性肺癌に対する定位放射線治療の有効性および安全性を検討することとした。本臨床試験は多施設共同の前向き臨床研究として、現在症例を集積中である。

A. 研究目的

肺癌患者は増加の一途をたどり死亡数が悪性腫瘍中の第1位であり、2010年には死亡数は10万人を超えると予想されている。

それに伴い CT などの普及とともに c-stage I、II の早期で発見される肺癌が増加しており、その加療も重要な課題である。Stage I 肺癌は隣接臓器への浸潤も所属リンパ節転移もなく、外科的に摘出可能な限局した病変をもつ病期であるが、拡大区域切除や体幹部定位照射といった低侵襲治療が開発されてきている。

このような状況の中、1) PS や合併症により気管支鏡などの診断目的の検査が不可能であるが、臨床的に肺癌と考えられる、2) 臨床的に

肺癌と考えられ手術が可能であっても、高齢者の場合は拒否する などの例が見受けられる。

我々は、病理組織診断のつかない臨床的原発性肺癌 115 例に対する体幹部定位放射

線治療について retrospective に 12 施設での共同調査を施行した。その結果、この治療法が有効であり、かつ安全に施行されていたことを確認しえた。

今回このような病理組織のつかない原発性肺癌に対する体幹部定位放射線治療の有効性および安全性を検討することを目的として、前向き多施設共同研究を計画した。

B. 研究方法

1) 以下を評価項目とする。

プライマリーエンドポイント：3年生存割合

セカンダリーエンドポイント：全生存期間、無増悪生存期間、増悪形式、Grade2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

2) 以下の条件をすべて満たす症例を対象とする。

登録基準

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 以下で 3 個以内の肺腫瘍の症例。
- 2) 生検術/細胞診 (喀痰細胞診のみは不可) 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。ただし画像的非浸潤癌の場合で経時的に明らかな増大傾向を有する場合は、FDG-PET への集積はなくても登録可とする。
 - 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 1 ヶ月以上間隔をあけて 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、①手術不能、②即座の手術、あるいは③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) 内科医から経過観察という選択肢についての適切な説明がされている上で、経過観察を選択しない。
 - 8) 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。
 - 9) 胸部への放射線治療の既往がない。
 - 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

除外基準

- 1) 胸部 X-P にて明らかな間質性肺炎また

は肺線維症を有する。

- 2) 外用薬以外の治療を必要とする、活動性の感染症を合併している。
- 3) 活動性の重複癌がある (同時性重複癌および無病期間が 2 年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断されるものは活動性の重複癌に含めない)。
- 4) 妊娠中・妊娠の可能性のある女性。
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 6) ステロイド剤の継続的な全身投与 (内服または静脈内) を受けている。
- 7) 間欠的または持続的酸素投与を必要としている。
- 8) 38 度以上の発熱がある。

治療

1 回 12Gy、1 日 1 回、計 4 回、総線量 48Gy 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。

予定登録数と研究期間

| | |
|-------|---------|
| 予定登録数 | 65 例 |
| 登録期間 | 5 年間 |
| 追跡期間 | 3 年間 |
| 総研究期間 | 8 年間の予定 |

(倫理面への配慮)

患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省告示第 255 号) に従って本試験を実施する。

患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、内容を口頭で詳しく説明する。

同意の取得

患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師・患者各々が署名する。

個人情報保護と患者識別

登録患者の同定や照会は、登録番号、患者イニシャルを用いて行い、氏名は参加施設から研究事務局へ知らされることはない。

プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB で承認されなければならない。

C. 研究結果

現在までに4例が登録されており、プロトコル治療を受けた。今後も登録を継続していく予定である。

D. 考察

今後増加してくる診断未確定の肺癌症例において、本試験結果は定位照射の新しい可能性を見出すことが期待される。

有効性および安全性を評価して、今後の臨床応用に役立てていきたい。

E. 結論

上記のように現在症例を登録中である。臨床試験の登録および観察期間が終了してから、解析をして結論をだす予定である。

F. 研究発表

論文発表

Inoue T, Shimizu S, Onimaru R, Takeda A, Onishi H, Nagata Y, Kimura T, Karasawa K, Arimoto T, Hareyama M, Kikuchi E, Shirato H.
Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiological examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,75(3):683-7, 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）

肺定位放射線治療に関する研究

研究分担者 西尾 禎治（国立がんセンター東病院臨床開発センター）

粒子線医学開発部 粒子線生物学室）

研究要旨：

近年の技術進歩によって、放射線を腫瘍に集中させる高精度放射線治療が実現可能になってきている。一方で、高精度放射線治療は質の高い放射線治療を患者に提供するには、その品質保証や管理が非常に重要となってくる。体幹部定位放射線治療は、日本において確立された高精度放射線治療法の一つである。本研究においては、施設訪問による調査法において、多施設共同研究プロトコール：JCOG0702 プロトコール“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”における物理面での品質保証を実施する。

A. 研究目的

多施設共同研究プロトコール：JCOG0702 プロトコール“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の第I相試験”が実施されている。JCOG0702プロトコール実施においては、治療計画装置で扱う線量計算アルゴリズムは、水に相当する腫瘍と水の5分の1程度である肺野のような不均質物質中での計算精度が最も高いとされる、不均質物質に対応した変形カーネルを有すモデルベースの計算アルゴリズム（不均質対応モデルベース計算アルゴリズム）を利用する方向となっている。そのため、各施設で所有している治療計画装置に搭載された不均質対応モデルベース計算アルゴリズムの線量計算精度を検証し、施設間の統一性を調査する必要がある。本研究では、肺の体幹部定位放射線治療における治療計画装置の検証に適した検証システムの構築とそのシステムを利用した調査を実施し、物理面での品質を保証することである。

B. 研究方法

JCOG0702プロトコール参加7施設（東京都立駒込病院、山梨大学医学部附属病院、先端医療センター、東北大学医学部附属病院、北海道大学医学部附属病院、九州大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院）において、体幹部定位放射線治療で利用する放射線治療装置及び治療計画装置の線量精度管理に対する施設訪問調査を実施した。

本訪問調査においては、開発した水タンク式肺ファントムを用いた。このファントムは、肺野部分がコルク、3cmφの球形をした模擬腫瘍部分がタフウォーター、その他の部分は水で充填された3mm厚の亚克力容器で構成されている。模擬腫瘍の位置を肺野中で動かすことが可能である。模擬腫瘍中心にPTW社製の3D PinPoint電離箱などの微小容積電離箱が設置可能である。電位計はUNIDOSを利用する。ISP社製のGAFCROMIC FILMを利用することで、模擬腫瘍の中心を通る断面を含んだ肺野中での3面（アキシャル・サジタル・コロナル）

の線量分布測定が可能である。図1は施設訪問調査で利用する使用機器一式である。

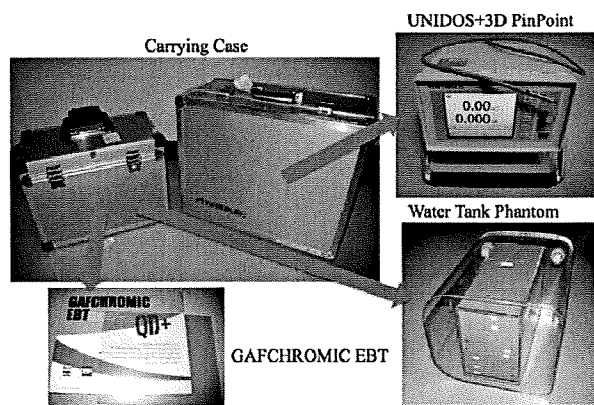


図1：施設訪問調査使用機器一式。

模擬腫瘍を、肺野中心、胸壁近傍の計3つの位置に設置し、治療計画用のCT撮影を各腫瘍位置の場合について実施した。各腫瘍位置に対して、3つの計画(plan id#1-3)を実施した(図2参照)。Plan id#1及び2の照射ガントリー角度及び計画線量は20、315及び260度の3門及び600cGy、plan id#3は貴施設での体幹部定位照射法に則した照射角度及び1200cGyの計画線量で行った。模擬腫瘍より5mmの3次元マージンを付けたものをPTV、MLCマージンはリーフ幅中心点でPTV外接から5mm、線量計算は不均質補正を考慮し、搭載された最上位の線量計算アルゴリズムを利用した。対象となった治療計画装置/線量計算アルゴリズムは、CMS社製XiO/Superposition、Varian社製ECLIPS/AAA、BrainLab社製iPlan/MCであった。腫瘍中心に3D PinPoint電離箱を挿入し、3つの計画のそれぞれに対して、治療計画装置より計算された600cGy及び1200cGyのMU値で照射及び実測した(図3参照)。ISP社製のGAFCHROMIC EBTフィルムを利用して、3つの計画のそれぞれに対して、治療計画より計算されたMU値の200cGy相当分

(既に算出されたMU値を1/3(plan id#1及び2)、1/6(plan id#3))の照射により、腫瘍中心を含む、コロナル面(plan id#1、2及び3)・アキシャル面(plan id#3のみ)の線量分布測定を実施した。GAFCHROMIC EBTフィルムの線量-黒化度変換用の特性曲線データの取得は、照射野10cm、深部10cm、25 MUステップで350MUまでの照射で行った。また、基準照射野(照射野10cm、深部10cm、200MU照射)における線量均一性・対称性の評価のために線量分布測定も実施した。

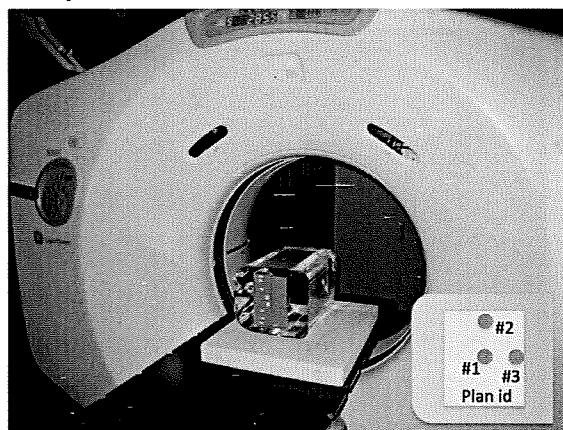


図2：水タンク式肺ファントムのCT撮影風景。

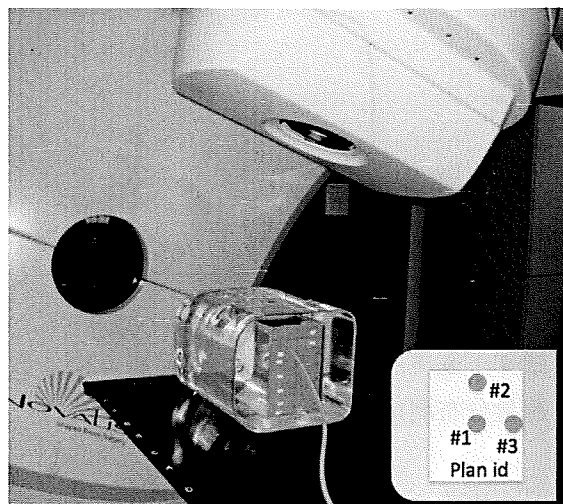


図3：計画されたビームのファントムへの照射風景。

C. 研究結果

C-1: 基準照射野

図4は各施設において、基準照射野条件でGAFCHROMIC EBTフィルムによって実測された線量分布結果の一例である。実測された分布データのノイズはGAFCHROMIC EBTフィルムの特徴と思われる。尚、図4において、ICでの照射線量は200MU → 155.2cGyで実施され、フィルムの黒化度-線量変換特性曲線データからの線量換算では155.2cGyとなり、高い一致を示した。

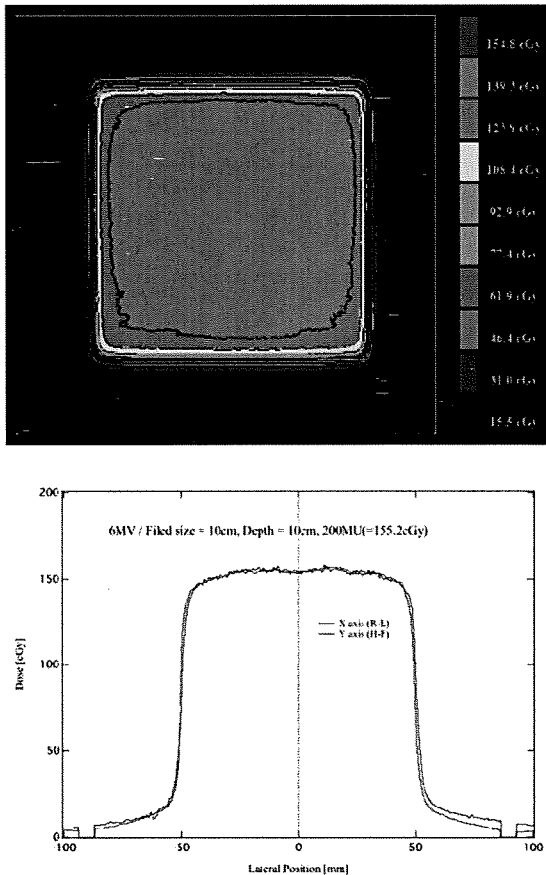


図4：基準照射野におけるフィルムによる線量分布測定結果。

各施設において、基準条件で測定された線量プロファイルの結果から、照射野サイズを算出した結果を図5に示す。測定誤差

を1mm、照射野サイズの許容範囲を±3mmとすれば、調査を実施した全ての施設は照射野精度管理が許容範囲内である。

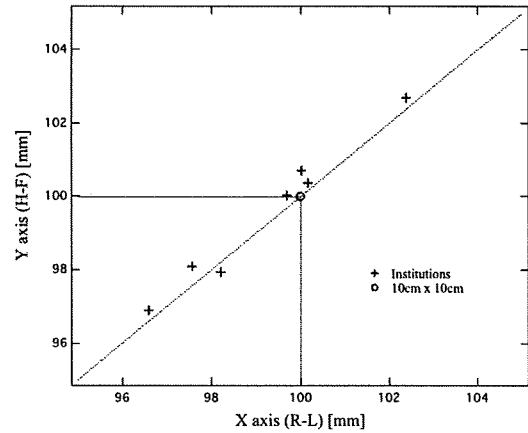


図5：基準照射野における照射野サイズの実測結果。

基準照射野における線量均一性（対称性及び平坦性）をIEC1989に基づいて以下の式で定義し、その値の評価を行った。

$$\left\{ \begin{array}{l} S_{FWHM} = \frac{A_+ - A_-}{A_+ + A_-} \times 100[\%] \quad (\leq FWHM) \\ F_{0.8FWHM} = \frac{D_{Max} - D_{Min}}{D_{Max} + D_{Min}} \times 100[\%] \quad (\leq FWHM \times 0.8) \end{array} \right.$$

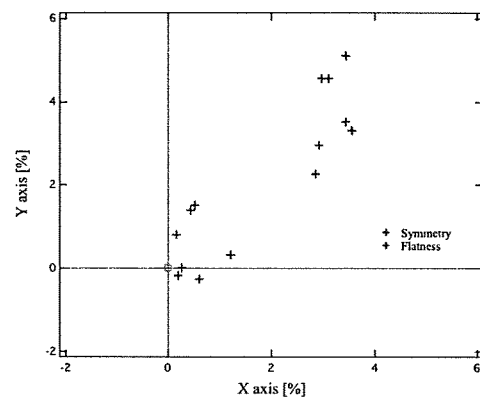


図6：基準照射野における線量均一性（対称性及び平坦性）の実測結果。

図6は施設ごとの線量均一性の結果である。IEC1989では、線量分布の対称性は2%以内、平坦性は5%以内であることが望ましいと勧告している。今回の結果は、十分その許容範囲内であった。

C-2：治療計画装置の不均質補正の変換

各施設の治療計画装置中で利用している、CT値-相対電子密度変換テーブルまたは関数の精度を、水タンク式肺ファントムを利用して調査した結果が図7である。計画された plan id#1 及び 2 に対して、模擬腫瘍中心に I.C.を設定し体表面からの実寸に対する水等価厚及び平均相対電子密度を算出した。図中の青+のマークは、ファントム設計上の寸法及び相対電子密度値（模擬腫瘍部分及び水部分は1、アクリル部分は1.16、コルク部分は0.309）から算出した結果である。各施設のデータは基準データ近傍に集中していた。尚、参考までに、治療用6-MV X線は深部線量ピーク後の部分において0.4%線量/1mm程度で深部に従い減少していくので、水等価厚で10mmは約4%線量の違いに相当する。

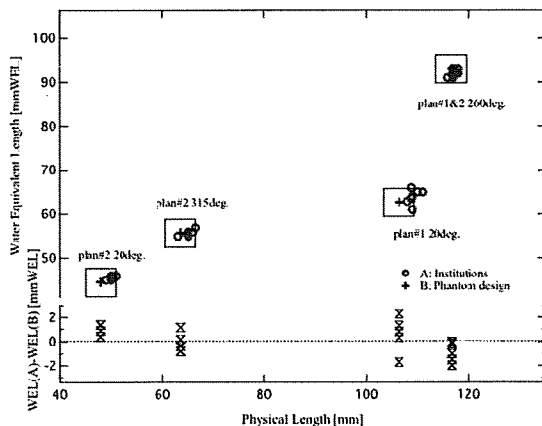


図7：治療計画における不均補正変換精度の相関結果。

C-3：模擬腫瘍中心における照射線量

表1は、各施設で実施した治療計画 plan id#1 及び 2 の照射門ごとに対する模擬腫瘍中心での線量計算値と3D PinPoint電離箱線量計による線量実測値の相違の結果である。それらの相違結果は±3%以内であった。これらの結果から、治療計画による模擬腫瘍中心の照射線量の計算については、高い精度で計算が実施されていた。

表1：各計画の照射門ごとにおける模擬腫瘍中心での線量計算値に対する実測値の相違。

| Plan ID | Port | 線量相違 (〔計算値-実測値〕/実測値) [%] | | | | | | |
|---------|------|--------------------------|----|----|---|----|----|----|
| | | A | B | C | D | E | F | G |
| 1 | 1 | -2 | -2 | 0 | 2 | 1 | 3 | -1 |
| | 2 | -1 | -1 | 1 | 2 | 1 | 3 | -1 |
| | 3 | -1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 2 | -1 |
| 2 | 1 | -3 | -1 | -1 | 0 | -1 | 0 | -1 |
| | 2 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | -2 |
| | 3 | -1 | -1 | 0 | 1 | 1 | -1 | -1 |

同様に、表2は治療計画 plan id#1、2 及び 3 の計画ごとの照射門の合算における模擬腫瘍中心での線量計算値と実測値の相違の結果である。それらの相違結果は±2%以内であった。

表2：各計画の照射門の合算における模擬腫瘍中心での線量計算値に対する実測値の相違。

| Plan ID | 線量相違 (〔計算値-実測値〕/実測値) [%] | | | | | | |
|---------|--------------------------|----|---|---|---|---|----|
| | A | B | C | D | E | F | G |
| 1 | -1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 2 | -1 |
| 2 | -2 | -1 | 0 | 1 | 0 | 0 | -1 |
| 3 | -1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | -1 |

C-4：模擬腫瘍中心を含む断面の線量分布

図8は、各施設で実施した、GAFCHROMIC EBT フィルムの線量-黒化度変換特性の結果である。調査を実施した7施設中、1施設のみ4MVのX線利用であったが、図8の

結果を観ると、他の 6MV の X 線データと比較して僅かに違った特性曲線を示していた。

図 9 は、治療計画 plan id#1 で照射において、サジタル面における GAFCHROMIC EBT フィルムの黒化データの例である。

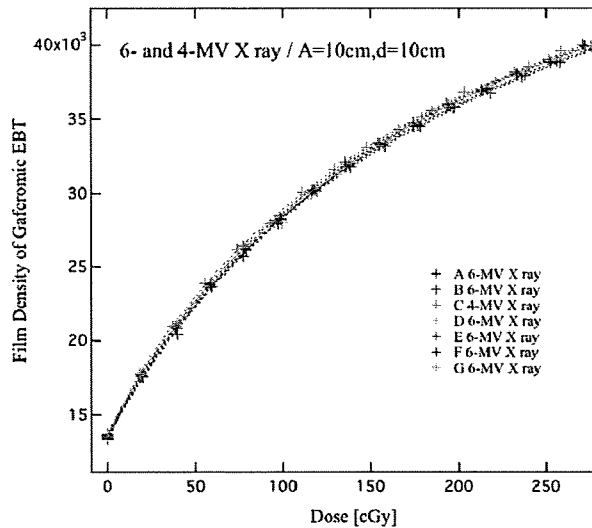


図 8 : 各施設で得た GAFCHROMIC EBT フィルムの線量—黒化度特性の結果。

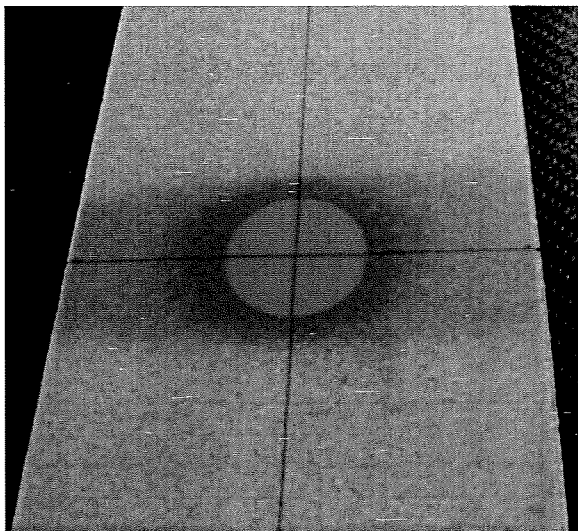


図 9 : 線量照射された GAFCHROMIC EBT フィルムの黒化の例。

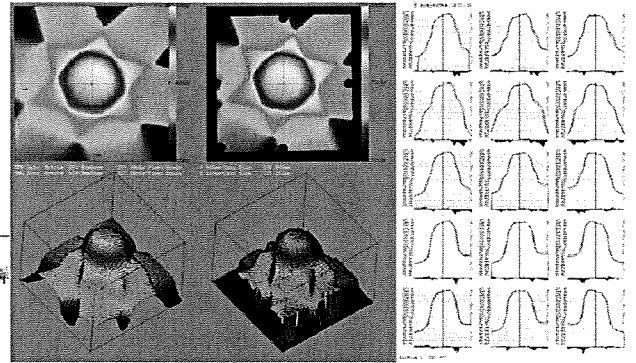


図 10 : 治療計画による線量分布計算結果と GAFCHROMIC EBT フィルムによる線量分布実測結果の比較検証の例。

図 10 は治療計画 plan id#3 の模擬腫瘍中心の剖面を含むアキシャル面において、治療計画装置の線量分布計算結果と GAFCHROMIC EBT フィルムによる線量分布測定結果の比較検証を実施した例である。この比較検証では、アールテック社製の DD system/DD IMRT を利用した。治療計画装置の線量分布計算精度に関する評価の詳細結果は、まだ出せていない状況である。

D. 考察

水タンク肺ファントムによる、微小電離箱線量計による吸収線量測定システム及び現像を必要としない線量測定フィルムを用いた施設訪問調査システムは、治療計画装置による線量計算精度を検証する上で、有用なシステムであると言える。

腫瘍中心の線量測定は、方向依存性が少ないとされる、放射線に対する微小有感体積を持つ 3D PinPoint 電離箱を利用した。どの方向からも、空間分解能が高い利点を有しているが、基準電離箱とされる Farmer 型 (PTW/30013 など) と比較すると、放射線の線質依存における測定値の僅かな相違が、施設訪問調査の事前の線量検証によって観

測された。3D PinPoint 電離箱線量計を水タンク式肺ファントムによる治療計画装置の検証に利用するには、今後も十分な測定線量の特性などの検証が必要である。また、GAFCHROMIC EBT フィルムを利用した線量分布検証において、現像を必要としないフィルムであることから、現像作業による変動を無視することが出来る、照射の際の扱いが容易などの利点はある。その一方で、現像を必要とする EDR2 フィルムと比較すると、黒化度の安定性などは低く、施設訪問で取得した線量分布プロファイルの結果を觀ても、ノイズ成分が観測されている。更に、現在、GAFCHROMIC EBT フィルムは生産中止の状況にあり、新たに GAFCHROMIC EBT2 フィルムが発売されている。この双方のフィルムは構造上の違い等あるため、今後、GAFCHROMIC EBT2 フィルムの利用へ切り替えるためのフィルム検証作業が必須である。今後のフィルム開発に期待するところである。

治療計画装置の線量分布計算精度に関する評価については、現時点では十分な結果を出せていない状況である。肺体幹部低放射線治療の JCOG0702 プロトコールにおいては、D95 の処方線量で臨床試験がスタートしている。フィルム測定による 2 次元線量分布データから、D95 といった 3 次元線量評価指標との関連をどのように結びつけていくか、フィルム線量分布結果から D95 処方の線量精度をどのように定量化するか、その方法自体を十分吟味して行く必要がある。図 1 1 は、2 次元のフィルム線量分布結果から D95 処方の線量精度を定量的に評価する手法の一案である。今後、これらの線量定量的評価法の研究の必要性和その成果が要望されるところである。

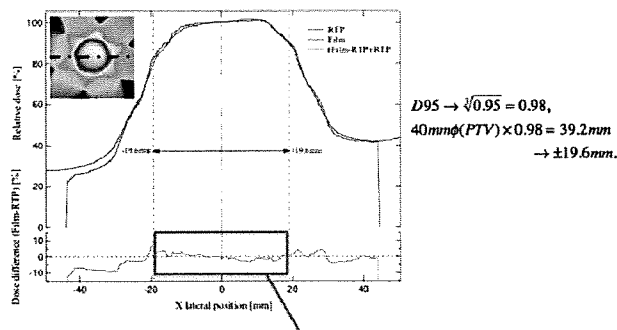


図 1 1 : 治療計画による線量分布計算結果と GAFCHROMIC EBT フィルムによる線量分布実測結果の D95 の精度評価手法。

E. 結論

肺の体幹部定位放射線治療における治療計画装置の検証に適した検証システムを構築し、他施設訪問調査の実績を得て、そのシステムの有用性を示すことが出来た。そのシステムを利用し、JCOG0702 プロトコール参加施設の治療計画装置の線量計算検証実施することで、線量計算に関する物理面の品質を保証することが出来た。

F. 研究発表

学会発表

1. 西尾禎治、高精度放射線治療実施先行施設、第 21 回の日本高精度放射線外部照射研究会 シンポジウム-高精度放射線治療広域展開時代を迎えて-先行施設と新規開始施設の対話、2010 年 1 月 31 日
2. 西尾禎治、石川正純、小澤修一、成田雄一郎、峯村俊行、水タンク式肺ファントムを利用した治療計画装置の線量計算精度検証、第 99 回日本医学物理学会学術大会、4 月 9-11 日、2010 年

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|------------------------------|----|----------|----------|
| <u>Aoyama H.</u> | Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. | Prog Neurol Surg | 23 | 96-105 | 2009 |
| <u>Aoyama H.</u> | Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases: could it thoroughly replace whole brain radiotherapy? | J Bras Neurocirurg | 20 | 183-186 | 2009 |
| <u>Aoyama H.</u> | Radiation therapy for brain metastases in breast cancer patients | Breast Cancer | 27 | in press | 2010 |
| Inoue T, Shimizu S, <u>Onimaru R</u> , Takeda A, <u>Onishi H</u> , Nagata Y, Kimura T, <u>Karasawa K</u> , Arimoto T, Hareyama M, Kikuchi E, <u>Shirato H.</u> | 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 | 75 | 683-687 | 2009 |
| Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Hauptmann M, <u>Shirato H</u> , <u>Onimaru R</u> , van den Heuvel MM, Belderbos J, Lebesque JV, Sonke JJ. | Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. | Radiother Oncol. | 91 | 307-313 | 2009 |
| Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Konishi J, Oizumi S, Nishimura M, <u>Dosaka-Akita H.</u> | Distinctive expression of polycomb group proteins Bmi1 and EZH2 in non-small cell lung cancers and their clinical and clinicopathological significance | Cancer | | | in press |
| <u>Ishikawa M</u> , | Can the Real-time | Int J Radiat | 75 | S590-591 | 2009 |

| | | | | | |
|--|---|---------------------------------|----|-----------------------------|-----------------|
| Sutherland KL, Bengua G, Suzuki R, Miyamoto N, Katoh N, Shimizu S, <u>Onimaru R</u> , <u>Aoyama H</u> , <u>Shirato H</u> | Tumor-tracking Radiotherapy Give the Planned Dose to the Tumor? DVH Analysis Based on Measured Real-time Tracking Data | Oncol Biol Phys | | | |
| <u>石倉聡</u> , 佐貫直子, 伊藤芳紀, 二瓶圭二 | 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 | 臨床放射線 | 54 | 851-856 | 2009 |
| Sanuki-Fujimoto N, <u>Ishikura S</u> , Hayakawa K, Kubota K, Nishiwaki H, Tamura T | Radiotherapy quality assurance review in a multi-center randomized trial of limited-disease small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0202 | Radiation Oncology | 4 | 16 | 2009 |
| Spiegelherm FO, Senan S, Le Péchoux C, <u>Ishikura S</u> , Casas F, Ball D, Price A, De Ruyscher D, van Sörnsen de Koste JR; Lung Adjuvant Radiotherapy Trial Investigators Group | Variations in Target Volume Definition for Postoperative Radiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of an International Contouring Study | Int J Radiat Oncol Biol Phys | | [Epub ahead of print] | 2009 |
| <u>石倉聡</u> | 治療の進歩—放射線治療の品 質管理. 工藤翔二他編 | Annual Review 呼吸器 2009 | | 285-291 | 2009 |
| Bengua G, <u>Ishikawa M</u> , Sutherland K, Horita K, Yamazaki R, <u>Onimaru R</u> , Katoh N, Inoue T, Onodera S, <u>Shirato H</u> | RTRT-based Evaluation of the Effectiveness of the Stereotactic Body Frame in Reducing Respiratory Intra-fractional Organ Motion | Int J Radiat Oncol Biol Phys | | Accepted | |
| Yoshimura RI, Kagami Y, Ito Y, | Outcomes in patients with early-stage hypopharyngeal cancer treated with | Int J Radiat Oncol Biol Phys | | [Epub ahead | 2009 Nov 10. |

| | | | | | |
|--|---|----------------------------------|-----|-----------|------|
| Asai M, Mayahara H, Sumi M, <u>Itami J.</u> | radiotherapy. | | | | |
| Sakayauchi T, Nemoto K, Ishioka C, <u>Onishi H,</u> Yamamoto M, Kazumoto T, Makino M, Yonekura R, <u>Itami</u> <u>J,</u> Sasaki S, Suzuki G, Hayabuchi N, Tamamura H, <u>Onimaru R,</u> Tamamoto T, Yamada S. | Comparison of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy protocols combined with concurrent radiotherapy for esophageal cancer. | Jpn J Radiol | 27 | 131-137 | 2009 |
| Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Ito Y, Yamada Y, Kagami Y, <u>Itami J,</u> Shimada Y. | Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. | J Cancer Res Clin Oncol | 135 | 1117-1123 | 2009 |
| Sasaki T, Nakamura K, Ogawa K, <u>Onishi</u> <u>H,</u> Okamoto A, Koizumi M, Shioyama Y, Mitsumori M, Teshima T. | Radiotherapy for patients with localized hormone-refractory prostate cancer: results of the Pattern of Care Study in Japan. | BJU International | 104 | 1462-1466 | 2009 |
| <u>Nagata Y,</u> Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, <u>Matsuo Y,</u> Norihisa Y, <u>Onishi H,</u> <u>Shirato H.</u> | Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. | Int J Radiat Oncol Biol Phys. | 75 | 343-7 | 2009 |
| Takeda K, <u>Ogawa Y</u> Ariga H, Koto M, Sakayauchi T, Fujimoto K, Narazaki K, Mitsuya M, | Clinical Correlations between Treatment with Anticoagulants/Antiaggregants and Late Rectal Toxicity after Radiotherapy for Prostate | Anticancer Reserch | 29 | 1831-1834 | 2009 |

| | | | | | |
|--|--|------------------------------|----|------------------------------------|------|
| Yamada S. | Cancer | | | | |
| Ariga H, Nemoto K, Miyazaki S, Yoshioka T, <u>Ogawa Y</u> , Sakayauchi T, Jingu K, Miyata G, Onodera K, Ichikawa H, Kamei T, Kato S, Ishioka C, Satomi S, Yamada S | 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 |
| Ogawa K, Ito Y, Karasawa K, <u>Ogawa Y</u> , Onishi H, Kazumoto T, Shibuya K, Shibuya H, Okuno Y, Nishino S, Ogo E, Uchida N, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y | Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: A multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. | Int J Radiat Oncol Biol Phys | | Epub ahead of print 2009 Oct 28 | 2009 |
| <u>小川芳弘</u> | 前立腺癌の放射線治療 | Urology Today | 16 | 32-33 | 2009 |
| 本田憲業、 <u>小川芳弘</u> | P E T / C T と治療計画はじめに | 臨床放射線 | 54 | 1705-1706 | 2009 |
| Kawase T, Takeda A, Kunieda E, <u>Kokubo M</u> , 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 | 74 | 349-54 | 2009 |
| Takayama K, Mizowaki T, <u>Kokubo M</u> , Kawada N, Nakayama H, Narita Y, Nagano K, Kamino Y, | Initial validations for pursuing irradiation using a gimbals tracking system. | Radiother Oncol | 93 | 45-9 | 2009 |

| | | | | | |
|--|--|---------------|-------|---------|------|
| Hiraoka M | | | | | |
| Neri S, Kitamura J, Komatsu T, Takahashi Y, Takeshima Y, Kaji R, Hayashi M, Nishimura T, Tomii K, Katakami N, Ishihara K, Kokubo M | Lobectomy for local recurrence following stereotactic radiotherapy to non-small cell lung cancer. (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 | 62 | 812-5 | 2009 |
| Ohnishi K, <u>Shioyama Y</u> , Nomoto S, Sasaki T, Ohga S, Yoshitake T, Toba T, Atsumi K, Shiinoki T, Terashima H, Honda H. | Spontaneous pneumothorax after stereotactic radiotherapy for non-small-cell lung cancer. | Jpn J Radiol. | 27(7) | 269-274 | 2009 |
| Nakamura K, Yoshikawa H, Akai T, Nomoto S, <u>Shioyama Y</u> , Kuwabara Y, Yoshimitsu K | Corrugated Fiberboard as a Positioning Insert for Patients Undergoing Radiotherapy | J Radiat Res. | 51 | 87-90 | 2010 |
| Atsumi K, <u>Shioyama Y</u> , Nakamura K, Nomoto S, Ohga S, Yoshitake T, Nonoshita T, Ueda M, Hirata H, Honda H | Predictive Factors of Esophageal Stenosis Associated with Tumor Regression in Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer | J Radiat Res. | 51 | 9-14 | 2010 |
| Nonoshita T, <u>Shioyama Y</u> , Nomoto S, Ohga S, Ohnishi K, Atsumi K, Terashima K, Matsuura S, | Effective palliative radiotherapy in primary malignant melanoma of the esophagus: a case report | CASE Journal | 2 | 6928 | 2009 |

| | | | | | |
|--|---|------------------|-------|-----------|------|
| Nakamura K, Hirata H, Honda H | | | | | |
| Atsumi K, <u>Shioyama Y</u> , Nomoto S, Ohga S, Toba T, Sasaki T, Kunitake N, Yoshitake T, Nakamura K, Honda H | Chemoradiation for Small Cell Esophageal Carcinoma: Report of 11 Cases from Multi-institution Experience. | J Radiat Res | 51 | 15-20 | 2010 |
| <u>塩山善之</u> | 放射線治療: 根治から症状緩和まで - 集学的治療の一部として不可欠な領域 1 肺癌 | 治療学 | 43(7) | 59-64 | 2009 |
| 木谷哲, 吉村真奈, <u>新保宗史</u> , 山田崇裕, 本田憲業 | 塩化ストロンチウム-89 投与後に大腿骨頸部病的骨折を受傷し, 骨頭置換術を施行した, 乳癌骨転移の 1 例 | 日本放射線腫瘍学会誌 | 21 | 155-158 | 2009 |
| Nakamura K, Ogawa K, Sasaki T, <u>Onishi H</u> , Koizumi M, Araya M, Mukumoto N, Mitsumori M, Teshima T. | Patterns of Radiation Treatment Planning for localized prostate cancer in Japan:2003-05 Patterns of Care Study report. | Jpn J Clin Oncol | 39 | 820-824 | 2009 |
| <u>Nakagawa K</u> , Haga A, Shiraishi K, Yamashita H, Igaki H, Terahara A, Ohtomo K, Saegusa S, Shiraki T, Oritate T, Yoda K | First clinical cone-beam CT imaging during volumetric modulated arc therapy | Radiother Oncol. | 90 | 422-423 | 2009 |
| <u>Nakagawa K</u> , Shiraishi K, Kida S, Haga A, Yamamoto K, Saegusa S, Terahara A, Itoh S, Ohtomo K, Yoda K | First report on prostate displacements immediately before and after treatment relative to the position during VMAT delivery | Acta Oncol. | 48 | 1206-1208 | 2009 |
| Haga A, <u>Nakagawa K</u> , Shiraishi K, Itoh | Quality assurance of volumetric modulated arc therapy using | Acta Oncol | 48 | 1193-1197 | 2009 |

| | | | | | |
|--|---|----------------------------------|-------|---------|------|
| S, Terahara A, Yamashita H, Ohtomo K, Saegusa S, Imae T, Yoda K, Pellegrini R | Elekta Synergy | | | | |
| Nakamura M, Narita Y, <u>Matsuo Y</u> , Narabayashi M, Nakata M, Sawada A, Mizowaki T, <u>Nagata Y</u> , Hiraoka M. | Effect of audio coaching on correlation of abdominal displacement with lung tumor motion. | Int J Radiat Oncol Biol Phys. | 75(2) | 558-563 | 2009 |
| Kaneyasu Y, Nagai N, <u>Nagata Y</u> , Hashimoto Y, Yuki S, Murakami Y, Kenjo M, Kakizawa H, Toyota N, Fujiwara H, Kudo Y, Ito K. | Intra-arterial infusion chemotherapy using cisplatin with radiotherapy for Stage III squamous cell carcinoma of the cervix. | Int J Radiat Oncol Biol Phys. | 75(2) | 369-377 | 2009 |
| Kenjo M, Uno T, Murakami Y, <u>Nagata Y</u> , Oguchi M, Saito S, Numasaki H, Teshima T, Mitsumori M. | Radiation therapy for esophageal cancer in Japan: results of the Patterns of Care Study 1999-2001. | Int J Radiat Oncol Biol Phys. | 75(2) | 357-363 | 2009 |
| Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, <u>Nagata Y</u> , Hiraoka M. | Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids. | Radiother Oncol | 91(2) | 271-276 | 2009 |
| Matsuura K, Kimura T, Kashiwado K, Fujita K, Akagi Y, Yuki S, Murakami Y, Wadasaki K, Monzen Y, Ito A, Kagemoto M, Mori M, Ito K, <u>Nagata Y</u> . | Results of a preliminary study using hypofractionated involved field radiation therapy and concurrent carboplatin/paclitaxel in the treatment of locally advanced Non-Small-Cell lung cancer. | Int J Clin Oncol | 14(5) | 408-415 | 2009 |
| Numasaki H, | National structure of radiation | Int J Clin Oncol | 14(3) | 237-244 | 2009 |