

研究分担報告書

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 青山 英史（新潟大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍放射線医学分野）

研究協力者 福田 貴徳（新潟大学医歯学総合病院 放射線科）

川口 弦（新潟大学医歯学総合病院 放射線科）

研究要旨：画像技術の適用により、脳定位照射での固定精度が概ね 1mm 未満であることが確認された。肺定位照射では治療時に CT を行うことにより、治療計画時と腫瘍重心位置に 5-7mm のずれがあることが確認され、治療時 CT の意義が示された。前立腺癌高線量率組織内照射では毎回の治療時に再プランを行うことで直腸照射の有意な減少が示された。聴神経鞘腫定位照射後の機能予後検証では、一過性腫瘍膨大と有効聴力温存率、および一過性顔面神経麻痺出現頻度に有意な相関がみられ、長期経過観察の重要性が示された。

A. 研究目的

①画像誘導技術を用いた高精度放射線治療の部位別精度検証。②定位照射後の長期機能温存予後の検証。

B. 研究方法

①画像誘導技術を用いた脳定位照射における非侵襲的頭蓋固定具の精度検証。肺定位照射において照射毎に CT 撮像を行う意義を検証。前立腺癌高線量率腔内照射において照射毎に CT を撮像し再プランニングを行う customized planning (CP) 法による有害反応発生率低下に関して検証。②聴神経鞘腫定位照射後の長期機能予後の検証。

（倫理面への配慮）

①物理的検証であり介入を伴わない。②施設内倫理委員会承認。

C. 研究結果

①脳定位照射時の非侵襲的頭蓋固定具の精度検証において、治療経過時の Digital reconstructed radiography(DRR)と患者セット

アップ時の二軸透視画像のオートフュージョンによって表示された誤差は、治療前後で平均 0.32mm、0.57mm であり、また CBCT での検証では三方向とも検出限界の 1mm 以下であった。カウチ回転時の検証では平均で 0.73mm であったが、左右方向で 15% に 1mm を超える誤差（最大値 1.6mm）が計測され、検定において systematic error の可能性が示唆された。これらの結果からコプラナー照射時は 1mm 未満、ノンコプラナー照射時でも 2mm 未満の高い精度が確認された。肺定位照射では、毎回の CT における腫瘍重心の左右、前後、頭尾方向でのずれ量の 95%信頼区間は±5mm、±5mm、±7mm 程度であり、CT 撮像により誤差補正が可能となった。前立腺癌における組織内照射では直腸が 75Gy 照射線される体積（V75-rectum）が、初回プランデータを外挿して治療する single plan 法での 1.73ml と比較して、CP 法では 0.34ml に有意に低下し、有害反応リスクを潜在的に減少させる可能性が示された。

②中央値 72 か月の経過観察により、照射後の一過性腫瘍膨大と有効聴力温存率、一過性顔面神経・三叉神経麻痺の関連性を証明。

D. 考察

①の研究において画像技術の導入により照射精度が向上し、潜在的な正常組織有害反応発生リスク低減の可能性が示された。一方で②の研究から、その臨床的意義の実証には長期に渡る経過観察が必要であることが示された。

E. 結論

画像誘導放射線照射技術は正常組織有害反応の発生リスクを低減する。またその臨床的意義検証には長期経過観察が不可欠である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. 青山英史 高精度放射線治療について 新潟県医師会報 H22.8 No 728 2-7
2. Aoyama H. Radiation therapy for brain metastases in breast cancer patients. Breast Cancer. 2010 May 11.
3. Matsuo M, Aoyama H., et al. Impact of [(11)C]Methionine Positron Emission Tomography for Target Definition of Glioblastoma Multiforme in Radiation Therapy Planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Nov 20

学会発表

1. Aoyama H., Shirato H., et al. Conventionally

Fractionated Stereotactic Radiotherapy For Vestibular Schwannoma: A Single Institutional Long-term Outcomes. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) 52nd Annual Meeting, Oct 31 –Nov 4, 2010, San Diego, USA

2. Maruyama K., Aoyama H., et al. Customized Treatment Planning to Improve the Dose Distribution in Fractionated High-Dose Rate Brachytherapy Boost for Prostate Cancer. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) 52nd Annual Meeting, Oct 31 –Nov 4, 2010, San Diego, USA
3. 青山 英史. 「転移性脳腫瘍の放射線治療：放射線腫瘍医の立場から」パネルディスカッション：転移性脳腫瘍に対する治療方針 第19回日本定位放射線治療学会 大津市 平成22年7月30日
4. Aoyama H. Clinical outcome for intracranial lesions. Symposium 2 Clinical Outcome of Stereotactic Irradiation: First International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique. February 3-4, 2011, Kyoto, Japan
5. 福田貴徳、青山英史 他 当院の肺定位照射における静止骨格から腫瘍までの距離の誤差についての検討 第23回日本高精度放射線外部照射研究会 東京 平成23年02月11日
6. 川口弦、青山英史、他 ノバルリスTxによる頭部定位放射線治療の初期経験 第23回日本高精度放射線外部照射研究会 東京 平成23年02月11日

研究分担報告書
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

線量増加試験に関する研究に関する研究

研究分担者 鬼丸 力也（北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野）

研究要旨：「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(JCOG0702)」を実施中である。「治療開始 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 と設定し、CRM（Continual Reassessment Method）を用いて第 I 相試験を行っている。登録は順調に進んでおり、平成 23 年 2 月 1 日現在 22 例が登録された。予想されていない有害事象の発生はない。引き続き試験を継続中である。

A. 研究目的

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（第 I 相試験）。

B. 研究方法

線量制限毒性を 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 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（Continual Reassessment Method）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%」とした線量レベルを最大耐容線量として探索し、この線量を推奨線量と決定する。

Secondary endpoints は、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、とした。

（倫理面への配慮）

治療に伴うリスクについては、これまでの定位放射線治療の調査研究の報告では、従来法の放射線治療に比して放射線肺臓炎の頻度は低いとされているが、あくまでも調査研究のデータであるため過小評価されている可能性は否定できず、前向きに行う本試験において、むしろ従来法の放射線治療以上の頻度で放射線肺臓炎が生じる可能性、つまり従来法の放射線治療よりも放射線肺臓炎のリスクが高い可能性は否定できない。また、定位放射線治療は開発されてから 10 年を経ないため、晩期有害反応の詳細は不明であり、心臓、食道、気管支、大血管、脊髄等、放射線照射の影響が考えられる臓器で重篤な晩期合併症が発生する可能性も否定できない。

こうしたリスクや不利益を最小化するために、患者選択規準、体幹部定位放射線治療における守るべき事項、併用療法・支持療法、説明文書等がグループ内で慎重に検討された。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義

務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

また、参加各施設での倫理委員会でのプロトコールについての審査を受け、了承されている。

C. 研究結果

平成 23 年 2 月 1 日現在、全体で 22 例の登録が済んだ。PTV が 100cc 未満の群では 13 例、PTV が 100cc 以上の群では 9 例の登録が済んだ。治療後 180 日以内の経過観察している症例は 3 例である。

平成 23 年 2 月 12 日現在、予想されていない有害事象の発生はない。引き続き患者さんの登録を受け付けている段階であり、登録ペースとしては順調であると考えられる。

D. 考察

まだ臨床試験の登録中であるため、考察できる状態ではない。

E. 結論

まだ臨床試験の登録中であるため、結論は出ていない。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Inoue T, Katoh N, Aoyama H, Onimaru R, Taguchi H, Onodera S, Yamaguchi S, Shirato H. Clinical outcomes of stereotactic brain and/or body radiotherapy for patients with oligometastatic lesions. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Aug;40(8):788-94. Epub 2010 Apr 20.
2. Onodera Y, Nishioka N, Yasuda K, Fujima N, Torres M, Kamishima T, Ooyama N, Onimaru R, Terae S, Ooizumi S, Nishimura M, Shirato H. Relationship Between Diseased Lung Tissues on Computed Tomography and Motion of Fiducial Marker Near Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jun 2. [Epub ahead of print]
3. Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K, Horita K, Yamazaki R, Fujita K, Onimaru R, Katoh N, Inoue T, Onodera S, Shirato H. Evaluation of the effectiveness of the stereotactic body frame in reducing respiratory intrafractional organ motion using the real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jun 1;77(2):630-6.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究分担報告書
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

研究分担者 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を対象とする定位放射線照射療法の臨床試験の症例選択基準を具体的に検討、作成し、この症例選択基準に基づいて、臨床試験の研究計画書を作成して、臨床試験に向けて準備を行った。

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し、それに基づいて臨床試験研究計画書を作成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、それに基づいて、上記対象に対する定位放射線照射療法の臨床試験を計画する際の症例選択基準、研究計画書を作成した。

（倫理面への配慮）

試験参加者の不利益を最小化するための配慮を行って研究計画書を作成した。

C. 研究結果

病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例を対象とする定位放射線照射療法の臨床試験の症例選択基準として、原発性肺癌を強く示唆する CT 所見、経時的に撮影した 2 回以上の CT 検査で陰影の縮小を認めないこと、登録前 35 日以内の CT 検査で腫

瘍最大径が 3cm 以下であること、FDG-PET 検査で異常集積を認めること（ただし、CT 検査上、非浸潤癌の場合は必須としない）、経過観察・診断的手術を拒否または手術不能例であること、などを挙げた。以上の選択基準に基づいて、病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例を対象とする定位放射線照射療法の臨床試験の研究計画書を作成した。

D. 考察

今回作成した症例選択基準・研究計画書に基づいて、病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例を対象とする定位放射線照射療法の臨床試験の実施に向けて、さらに準備する予定である。

E. 結論

病理・細胞診断未確定の小型原発性肺癌症例を対象とする定位放射線照射療法の臨床試験の症例選択基準・研究計画書を検討、作成した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Konishi J, Oizumi S, Kaga K, Matsuno Y, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Distinctive expression of the polycomb group proteins Bmi1 polycomb ring finger oncogene and enhancer of zeste homolog 2 in nonsmall cell lung cancers and their clinical and clinicopathologic significance. *Cancer*. 116:3015-24, 2010.
 2. Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Takeda K, Aburatani H, Oizumi S, Konishi J, Kaga K, Matsuno Y, Birrer MJ, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Minichromosome maintenance (MCM) protein 4 as a marker for proliferation and its clinical and clinicopathological significance in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010 Sep 28. [Epub ahead of print]
 3. Takeda K, Kinoshita I, Shimizu Y, Matsuno Y, Shichinohe T, Dosaka-Akita H. Expression of Lgr5, an intestinal stem cell marker, during each stage of colorectal tumorigenesis. *Anticancer Res*, in press.
2. Satoshi Takeuchi, Songji Zhao, Yuji Kuge, Yan Zhao, Ken-ichi Nishijima, Toshiyuki Hatano, Yasushi Shimizu, Ichiro Kinoshita, Nagara Tamaki, Hirotooshi Dosaka-Akita. ¹⁸F-Fluorothymidine (¹⁸F-FLT) as tumor response predictor for anti-epidermal growth factor receptor antibody in human lung cancer xenograft. **Abstract # 3743:** Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Washington, D.C. Apr 2010.

学会発表

1. Junko Kikuchi, Ichiro Kinoshita, Eiki Kikuchi, Jun Konishi, Yasushi Shimizu, Satoshi Oizumi, Masaharu Nishimura, Hirotooshi Dosaka-Akita. Distinctive expression of polycomb group proteins Bmi1 and EZH2 in non-small cell lung cancers and their clinical and clinicopathological significance. **Abstract # 4641:** Annual Meeting of American

研究分担報告書
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

肺の線量不均一補正の研究

研究分担者 石川 正純（北海道大学大学院医学研究科先端医学講座）

研究要旨：現在、体幹部定位放射線治療における照射法として、自由呼吸下、呼吸同期、追従照射などが選択可能であるが、腫瘍への投与線量が同じであっても、周辺正常組織への投与線量は、治療計画の方法に依存して施設間で大きな差異を生じている可能性がある。本研究では、多施設共同研究における線量投与の施設間誤差を評価することを目的として、呼吸性移動を伴う腫瘍に対する肺定位放射線治療における腫瘍及び肺への投与線量について、動体追跡装置による実際の臓器の動きを考慮した解析を行った。

呼吸同期の有無による腫瘍への線量投与の違いは少ないことが示唆されたが、正常肺への線量投与については、呼吸同期の有無によって大きな差が見られる結果となった。多施設共同研究における解析結果において、肺線量に伴うリスクを解析する場合には、施設間による肺線量違いを考慮する必要があると考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的は、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」の一環として、多施設共同研究 JCOG0702 における線量投与の施設間誤差を評価することである。JCOG0702 のプロトコルでは、体幹部定位放射線治療における照射法として、自由呼吸下、呼吸同期、追従照射などの選択を自由としているため、腫瘍への投与線量が同じであっても、周辺正常組織への投与線量は、治療計画の方法に依存して施設間で大きな差異を生じている可能性がある。そこで、本研究では、呼吸性移動を伴う腫瘍に対する肺定位放射線治療における腫瘍及び肺への投与線量について、動体追跡装置による実際の臓器の動きを考慮した解析を行った。

肺に対する定位放射線治療を施行した4例（右肺中葉2例、右肺下葉1例、左肺下葉1例、年齢：69～83才、Stage：T1N0M0 or T2N0M0）を対象として解析を行った。処方線量は40Gy / 4fr (D95指示) である。

JCOG0702では、治療計画プロトコルとして、

$$GTV = CTV$$

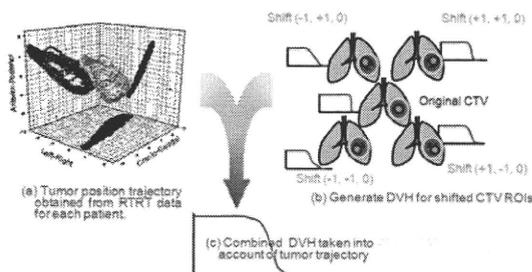


Fig 1 Procedure of DVH-based absorbed dose analysis for the tumor or the lung taking tumor motion into account.

$$ITV = CTV + IM$$

$$PTV = ITV + 5 \text{ mm}$$

B. 研究方法

とすることが規定されており、自由呼吸、呼吸同期、追従照射に応じて各施設独自のIMを加えることとなっている。

本研究では、動体追跡装置により取得した腫瘍の動きデータを元に、移動範囲全域について1 mm単位で移動させたCTVを作成し、各CTVが投与される線量をDVH (Dose Volume Histogram)として算出した (Fig.1参照)。さらに、各移動CTVの頻度確率を考慮した上で各DVHを足し合わせることで、動きを考慮した腫瘍および肺のDVHを作成した。また、呼吸同期を用いない場合の治療を想定して、移動範囲を全てカバーする領域として、移動させたCTVの統合領域をITVとして定義した。

治療計画プロトコルでは、施設ごとにCTVに付加されるマージンが異なることから、付加するマージンを変化させた場合のD95, D99線量および肺の線量としてV5, V20, MLD (Mean Lung Dose)について解析した。なお、治療計画装置にはXiO Ver 4.40(CMS)を用い、線量計算にはsuperposition法を適用した。また、DVHの計算には、in-houseのソフトウェアを用いた。

C. 研究結果

Fig.2 に腫瘍に対する投与線量解析結果を示す。D95 線量では、いずれの症例においても呼吸同期の有無による系統的な差はみられず、いずれの症例においても、マージンを付加する量が多くなるほど、処方線量である 40Gy に近い線量が投与される結果となった。一方、D99 線量では、4 例中3例の症例において、呼吸同期を行わない場合よりも低い結果となった。いずれの症例においても、マージンを付加する量が多くなるほど、処方線量に近い線量が投与され

る結果となった。

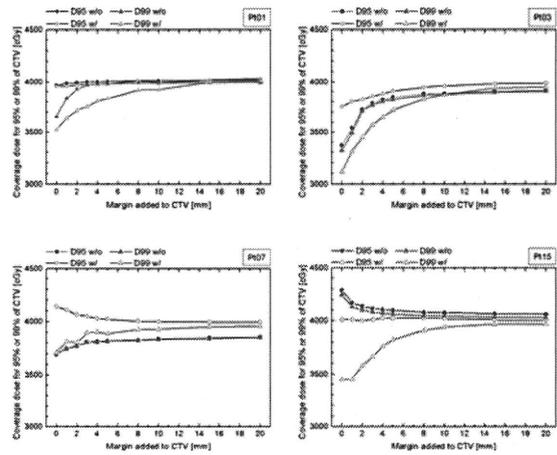


Fig. 2 Dose covered with 95% or 99% volume of CTV as a function of the margin added to the CTV with and without gating irradiation.

D. 考察

肺に対する投与線量解析結果をFig. 3に示す。いずれの症例においても、呼吸同期による大幅な肺線量の低減が確認された。JCOG0702プロトコルでは、 $V20 \leq 37\%$ を制限としているため、呼吸同期を用いない場合、4症例中2例についてプロトコルを遵守できない可能性が示唆された。一方、呼吸同期を用いる場合には、マージン付加量20mm以内では、いずれの症例においても $V20 \leq 37\%$ を満足する結果となった。

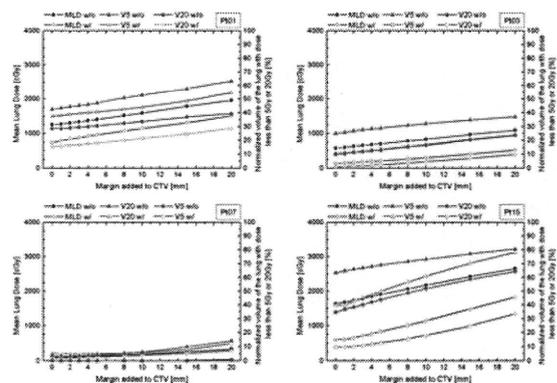


Fig. 3 Mean lung dose or lung volume covered with 5 or 20 Gy as a function of the margin added to the CTV with and

without gating irradiation.

E. 結論

本研究の成果から、呼吸同期の有無による腫瘍への線量投与の違いは少ないことが示唆されたが、正常肺への線量投与については、呼吸同期の有無によって大きな差が見られる結果となった。多施設共同研究における解析結果において、肺線量に伴うリスクを解析する場合には、施設間による肺線量違いを考慮する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 石川正純、Kenneth Sutherland, Gerard Bengua、鈴木隆介、宮本直樹、加藤徳雄、鬼丸力也、清水伸一、青山英史、白土博樹、「動体追跡データに基づく腫瘍および周辺臓器のDVH線量解析-JCOG0702プロトコルへの適用」第100回日本医学物理学会学術大会(2010.9.23-25)東京

研究分担報告書
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

研究分担者 石倉 聡（名古屋市立大学大学院医学研究科 放射線医学分野）

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実施した。現在までの登録22例全例のレビューを終え、2例の逸脱例を除きプロトコル規定の遵守を確認した。引き続き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。

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。

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。

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、実施した。2010年12月26日までに22例の登録があり、全例のレビューが終了したが、2例の逸脱例を除きプロトコル規定が遵守されており、complianceは良好であった。

（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、

D. 考察

2000年代当初まで、我が国では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きた。

今後、引き続き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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H. Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 (in press)
2. Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Uno T, Yoshimura R, Kodaira T, Furutani K, Kasuya G, Ishikura S, Kamura T, Hiraoka M. A consensus-based guideline defining the clinical target volume for pelvic lymph nodes

in external beam radiotherapy for uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 40(5):456-463, 2010

3. Spoelstra FO, Senan S, Le Péchoux C, Ishikura S, 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* 76(4):1106-1113, 2010

学会発表

1. Hiraoka M, Nagata Y, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama Y, Onimaru R, Kunieda E, Ishikura S. Results of a Phase II Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer by Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). 2010 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology, 2010, Chicago
2. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama Y, Onimaru R, Kunieda E, Ishikura S. A phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer, Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). The 52th ASTRO Annual Meeting, 2010, San Diego
3. 石倉聡, 篠田雅幸, 中村健一, 伊藤芳紀, 西村哲夫, 古平毅, 小野澤正勝, 光森通英, 中村隆二, 安藤暢敏. 切除不能胸部食道癌に対する化学放射線療法のランダム化第 II/III 相試験 (JCOG0303). 日本放射

- 線腫瘍学会第 23 回学術大会, 2010, 浦安
4. 小久保雅樹, 永田靖, 柴田大朗, 大西洋, 唐澤克之, 塩山善之, 鬼丸力也, 国枝悦夫, 石倉聡, 平岡真寛. IA 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の第 II 相試験 (JCOG0403): 手術可能例の報告. 日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会, 2010, 浦安
 5. 石川正純, Kenneth Sutherland, 石倉聡, 遠山尚紀, 成田雄一郎, 峯村俊行, 西尾貞治, 宮本直樹, Gerard Bengua, 鈴木隆介. 線量分布検証における誤差の要因と判定基準に関する考察. 日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会, 2010, 浦安
 6. 石倉聡. 安全を確保するクオリティマネージメントシステムの構築に向けて. 第 61 回放射線治療分科会シンポジウム「放射線治療におけるニアミス, インシデントへの取り組み」. 第 38 回日本放射線技術学会秋季学術大会. 2010, 仙台
 7. 篠田雅幸, 安藤暢敏, 石倉聡, 福田治彦. 食道がんを対象とした多施設共同研究の課題—JCOG0303 を通して—. 第 64 回日本食道学会学術集会, 2010, 久留米

研究分担報告書
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生の研究

研究分担者 伊丹純（国立がん研究センター中央病院放射線治療科）

研究要旨：定位的放射線治療後致命的肺臓炎を発生した2症例に関して検討した。肺臓炎は放射線治療後3か月および6か月後に発生した。まったく放射線を照射されていない部位まで広がる肺臓炎であり、免疫学的機序の存在も疑われたがステロイドパルス療法は全く無効であった。

A. 研究目的

定位的放射線治療は小さな体積に集光照射を行うために正常組織の有害事象なく大線量を投与可能な治療法である。しかし、肺腫瘍に対する定位的放射線治療によりPTV外に広範にひろがる肺臓炎を経験することがある。今年度は致命的な経過をとった症例の背景因子を検討した。

B. 研究方法

国立国際医療センターで経験された肺腫瘍に対する定位的放射線治療後の致命的経過をとった肺臓炎症例を検討した。

（倫理面への配慮）

すべて書面による同意の後に定位的放射線治療を施行したものである。いずれの症例も高齢で肺機能が劣悪であったため定位的放射線治療による呼吸不全および死亡の可能性についても了解していただいていた。

C. 研究結果

2例のGrade5の肺臓炎を経験した。84歳および89歳の高齢者であり、背景に間質性変化を伴っていた。しかし、LDHおよびKL-6は正常値であった。V20は8%、10%程度であった。肺炎は両側肺に広範に広がるいわゆるARDS様の陰影を呈していた。

放射線治療終了後6か月および3か月で発生し、ステロイドパルス療法にまったく反応せず2-3週間で不幸な転帰をとった。

D. 考察

両者ともに背景に間質性肺疾患があったが、LDHおよびKL-6は正常範囲内であったため定位的放射線治療に踏み切った。われわれはKL-6はLDHと比較して定位的放射線治療後の肺臓炎をより予測可能なことを示したが、(Chest2004;125:340-4.) 事前の致死性肺臓炎発生の予測はKL-6でも不可能であった。照射野外に広がる病変の出現は免疫機序の介在を疑わせるがステロイドパルス療法は全く無効であった。

E. 結論

定位的放射線治療でも致命的な呼吸不全を来すことがあり注意が必要である。

F. 健康危険情報

予想された範囲内の有害事象である

G. 研究発表

論文発表

1. Itami J, et al. High-dose rate brachytherapy alone in postoperative soft tissue

- e sarcomas with close or positive margins. *Brachytherapy* 9:349-53, 2010.
2. Oshiro Y, Aruga T, Tsuboi K, Marino K, Hara R, Sanayama Y, Itami J. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors at the pulmonary hilum. *Strahlenther Onkol* 186:274-9, 2010.
 3. Yoshimura R, Kagami Y, Ito Y, Asai M, Mayahara H, Sumi M, Itami J. Outcomes in patients with early-stage hypopharyngeal cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:1017-23, 2010.
 4. Ito K, Kubota K, Morooka M, Aruga T, Mochizuki N, Itami J, Matsuda H. F-18 FDG PET/CT finding in two patients with pyothorax-associated lymphoma. *Clin Nucl Med* 35:802-5, 2010
 5. Ito K, Shida Y, Kubota K, Morooka M, Aruga T, Itami J, Matsuda H. Management of pyothorax-associated lymphoma using (18)F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med* 24:649-54, 2010.
 6. Ueda T, Andreas C, Itami J, Miyakawa K, Fujimoto H, Ito H, Roos JE. Pyothorax-associated lymphoma: imaging findings. *Am J Roentgenol* 194:76-84, 2010.

研究分担報告書
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（（独）放射線医学総合研究所・ゲノム診断研究）

研究要旨：

非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療後の放射線肺臓炎リスクに關与する遺伝子多型同定を目的とする Case-Control 研究計画案を作成した。また、解析多型候補の選択、タイピング条件の決定、日本人集団におけるアレル頻度を求めた。

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。このように症例間では放射線肺臓炎リスクに關連する DNA 配列が互いに異なっている可能性が有り、本分担課題では、この特定の DNA 配列を同定するための研究立案を行う。また、実際に多型解析候補について日本人集団におけるアレル頻度を求め、多型解析が可能であるか検証する。

B. 研究方法

非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療後の放射線肺臓炎症例の収集可能数、統計学的解析デザインについて、放射線治療医師、統計学専門家と共に検討を行った。

放射線肺炎リスクに關連する遺伝子群について文献検索を行い、候補遺伝子上の多型情報について国内外の多型データベースを検索し、候補を提案した。

日本人由来の DNA 試料を用いて MassARRAY 法（質量分析法）によるタイピングを行い、アレル頻度を計算した。この

とき反復配列のため MassARRAY 法によりプライマーをデザインできなかった TGFb1 上の多型マーカー rs1982073, rs1800470 については DNA 配列を直接シーケンスすることにより多型解析を行った。

（倫理面への配慮）

ゲノム研究に關する倫理指針および疫学研究に關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、研究者には特定の血液提供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う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

「非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療後の放射線肺臓炎に關与する遺伝子多型に關する Case-Control 研究計画書」案を北海道大学病院放射線科白土、山梨大学放射線科大西、北海道大学大学院医学研究

科・北海道臨床開発機構治験管理部伊藤と共に作成した。特に、匿名化手順、試料輸送方法、遺伝情報開示方針、試料等の保存、破棄方法について、班員の確認・同意を得た。

日本人一般健常人 130 名を用いて下記の 13 遺伝子における 18 SNP の頻度を調べた: TGFb1 (3 SNPs)、TGFb2、STAT5B、PARP1 (2 SNPs)、IL1A、ID3、CD44、CDKN1A、COX2、EGF (3 SNPs)、EGFR、TNFSF13、TP53。このうち 12 SNPs がマイナーアレル頻度 5%以上を示した。Yuan らが報告した TGFb1 遺伝子の rs1800471 は、本研究において解析した日本人集団では多型は観察されなかった。

D. 考察

「非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療後の放射線肺臓炎に関与する遺伝子多型に関する Case-Control 研究計画書」案に関して班員の同意は得られ、概要はほぼ固まったので、今後本計画を実施することは可能となった。

放射線肺炎リスクに関連する可能性がある 13 遺伝子上に、アミノ酸変化を引き起こす、あるいはプロモーター調節領域に存在する多型を 18 種類選択し、日本人一般健常人におけるタイピングを行ったところ、多型頻度は 0 - 48.9%で、1 種類の SNP (rs1800471)をのぞいてタイピングが可能であった。rs1800471 は Yuan らがアメリカで放射線肺炎との関連報告で用いた多型マーカーであるが、白人中心の集団と日本人集団の間では多型に関する人種差があることが示唆された。また Yuan らが放射線肺炎リスクとの関連を示した rs1982073, rs1800470 の遺伝子型は白人と日本人の間

で大変よく似た分布を示し、放射線治療患者での解析は大変興味深いと思われる。

E. 結論

非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療後の放射線肺臓炎リスクに関与する遺伝子多型同定を目的とする Case-Control 研究は実施可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Atsuko Ishikawa, Tomo Suga, Yoshimi Shoji, Shingo Kato, Tatsuya Ohno, Hitoshi Ishikawa, Shinji Yoshinaga, Kiyoshi Ohara, Hisanori Ariga, Kuninori Nomura, Yuta Shibamoto, Kenichi Ishikawa, Takashi Moritake, Yuichi Michikawa, Mayumi Iwakawa and Takashi Imai : Genetic Variants of *NPAT-ATM* and *AURKA* are Associated with an Early Adverse Reaction in the Gastrointestinal Tract of Patients with Cervical Cancer Treated with Pelvic Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011 in press.

研究分担報告書
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 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、結果を国内外で報告した。

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。

C. 研究結果

①JCOG0702 にこれまで合計 9 症例を登録した。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をアジアオセアニア定位放射線シンポジウムで報告した。

D. 考察

①JCOG0702 のでは線量増加が比較的安に進められており、局所制御効果の向上など、今後の結果が期待される。

②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、更に観察期間を延ばして検討を続けている。放射線肺炎の重症化リスクについては今後。

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. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. H Onishi, H Shirato, Y Nagata, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Can SBRT Be Comparable to Surgery? [Epub ahead of print]

学会発表

1. H Onishi, Stereotactic body radiotherapy for operable stage I non-small cell lung cancer.

Asian Pacific Conference Perspectives in Lung Cancer. September 3rd. Hong Kong, China.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- ・ 特許 Abches (呼吸換気量インジケータ) 申請中 (得願 2006-049454)
- ・ 3.その他 大西洋、唐澤克之、唐澤久美子. がん・放射線治療 2010. 篠原出版新社, 2010.

研究分担報告書

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 有賀久哲（東北大学大学院放射線腫瘍学分野）

研究協力者 白田佑子、菅原俊幸、久保園正樹、清水栄二、阿部恵子、
山田章吾（東北大学大学院放射線腫瘍学分野）、高井良尋
（弘前大学放射線科）、小川芳弘（仙台総合放射線クリニック）、
武田賢（東北大学保健学科）、小藤昌志（放射線医学総合研究所）

研究要旨：【目的】次世代定位放射線治療を考察する基礎として、定位照射における局所制御に影響を与える因子を検討した。【方法】2005年から2009年に当院で治療したStage I 非小細胞肺癌定位照射 80 症例について、Kaplan-Meier 法を用いて局所制御率を、Cox 回帰分析にて局所制御と関連する各症例の背景因子・治療因子を検討した。【結果】3年局所制御率は、T1 で 97%、T2 では 51.1%であった。線量分割法により局所制御率に有意差が認められた($p=0.015$)。Cox 回帰分析では BED($p=0.015$)、T 因子($p=0.006$)、Minimum dose($p=0.026$)が説明因子として選択された。【結論】局所制御率に、BED、T 因子、Minimum dose の影響が示唆された。BED が同等でも線量分割法により局所制御率が異なる可能性が考えられた。

A. 研究目的

肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療は、放射線治療技術として確立したものとなってきており、早期肺腫瘍の治療法のひとつとして社会的認知も得られてきたと考えられる。しかし一方で、定位照射後の局所再発例も少なからず見受けられ、更なる局所制御率の向上が、次世代定位放射線治療を検討する上で重要な課題の一つである。治療成績の改善には、局所制御に影響を及ぼす因子を特定することが重要と考え、自験例を用いてレトロスペクティブに解析した。

B. 研究方法

2005年3月から2009年7月の間に、当院で定位放射線治療を実施したI期非小細胞肺癌患者80例、81病変を対象に、局所制御をエンドポイントとした場合の、各種病

気因子、治療パラメータの影響を検討した。検討項目は、患者・腫瘍因子として、年齢、性別、病理組織、T因子、治療因子として、PTV容積、Minimum dose (%、Gy)、Biologic effective dose (BED)、Minimum BED 等である。BEDは α/β 値を10として計算した。局所再発の判定は、CT、PET/CT所見をもとに、臨床情報を加味して診断した。局所再発率をKaplan-Meier法を用いて計算し、ログランク試験を用いて有意性を検定した。また、局所再発をエンドポイントにCox比例ハザード分析を行い、尤度比増加法にて有意因子を抽出した。

放射線治療因子の検討にはバリアン社製Eclipseを用いた。線量計算はmodified pencil beam convolution (PBC)、不均質補正アルゴリズムはmodified bartho power lawを用い、Analytical Anisotropic

Algorithm (AAA)で処方されていた症例もPBCで再計算して評価した。

(倫理面への配慮)

本報告は後向きの観察・検討であり、対象患者に治療面で影響を与えることはないが、解析時には患者名は匿名化し、個人情報が出漏らないよう、十分に配慮して検討を行った。今後の更なる研究には、倫理委員会の承認を受ける予定である。

C. 研究結果

患者・腫瘍因子

対象 I 期非小細胞肺癌 80 例、81 病変の内訳は、男性 65 例、女性 16 例、年齢中央値 77 歳 (54 歳~90 歳)であった。病理組織は、腺癌 29 例、扁平上皮癌 17 例、大細胞癌 4 例、不明 31 例であり、T1N0M0 63 病変、T2N0M0 18 病変であった。多くは末梢型肺癌であるが、いわゆる中枢型が 5 例含まれていた。

治療因子

放射線治療は Varian 社製 23EX、6 MVX 線を用い、固定多門照射法にて実施されていた。治療線量は、PTV 辺縁線量が 90%以上となるよう margin 設定を原則として、iso-center 処方にて 48Gy/4 分割 (BED 105.6Gy) 53 病変、60Gy/8 分割 (BED 105Gy) 37 例、60Gy/15 分割 (BED 84Gy) 15 病変、その他 2 病変であった。全治療期間は中央値 8 日 (4 日~22 日)であった。

治療成績

観察期間中央値 17 カ月 (0.13~55.1 カ月)にて、3 年全生存率 93.3% (95%信頼区間 (95%CI) : 93.2~93.4%)、3 年局所制御率 92.6%であった。

因子解析では、T1 病変の 3 年局所制御率は 97% (95%CI: 96.4~97.6%)、T2 病変 51.1% (95%CI: 50.8~51.4%) と、T 因子による局所制御率の有意差がみられた ($p < 0.001$)。線量分割法にても違いが認められ、48Gy/4 分割法の 3 年局所制御率が 100%なのに対し、60Gy/8 分割法では 77.8%、60Gy/15 分割法では 50.0%であった ($p = 0.015$)。前二者は、BED 換算するとほぼ等価であるが (BED=105.6Gy, 105Gy)、同等といえない可能性がある。

Cox 回帰分析では、T 因子、Minimum dose%、BED が、局所再発に対する有意の説明変数として選択された。

D. 考察

I 期肺癌定位照射後の局所制御に影響する因子を、レトロスペクティブに解析した。Cox 比例ハザードモデルでは、T 因子、Minimum dose (%)、BED が、説明変数として選択され、年齢、性別、病理組織等の影響は少なかった。サイズが大きな腫瘍に対しては、BED、Minimum dose など物理学的パラメータの最適化の重要性が確認されたと考える。JCOG0702 において、T2 腫瘍に対する線量増加が適切に進められており、サイズが大きな腫瘍に対する至適照射パラメータの提案が可能となるかもしれない。一方で、BED 換算するとほぼ等価である 48Gy/4 分割照射と 60Gy/8 分割照射とで、I 期肺癌の局所制御率が異なる可能性が示唆された。生物学的効果を同一の尺度に変換することの有用性は大変大きく、また、BED>100Gy における定位照射の有効性は広くコンセンサスが得られている事項と考えられる。しかし、実臨床のデータから離れて、BED のみに基づいて 1 回線量を減らし