

手立てを模索している。

E. 結論

放射線治療の物理・技術的な品質管理状況は施設の外からは判断できず、また、内部にいても、その手法が本当に正しいかどうかの判断は難しい、訪問調査を受け入れる施設については、「きちんと品質管理ができています。」あるいは、「たぶんできている。」と施設の担当者が判断した施設であると考えられることができるが、それでも一定の割合で線量の相違が大きく、修正が必要になる施設がある。これらの施設の品質管理担当者は学会や研究会の主催する講習会などに参加しているが、実際に施設に赴いて測定・評価を行わなければ、間違いがあることは明らかにならない。

外部調査を受け入れる土壌が醸成されるときともに、短時間で、要点を抑えた測定および評価を行い、問題点、修正点を明らかにし、施設担当者が納得できるような測定・説明方法の研究を継続して行う必要がある。また、測定現場ではさまざまなトラブルが発生するため、調査を行うものには高いレベルの「問題解決能力」が要求される。調査員の養成もあわせて実施する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. 学会報告：池田恢、新保宗史、福村明史、黒澤忠弘、峯村俊行、高橋豊、山田崇裕、川村慎二 第 97 回日本医学物理学会学術大会シンポジウム「線量校正と標準測定法の動向」のまとめ：Jpn. J. Med. Phys. Vol.29 No.3:57-86(2010)
2. 総説：池田恢、佐方周防、新保宗史、他：

JSMP 第 100 回学術大会 財団企画線量計のトレーサビリティと治療線量の統一化のまとめ (印刷中)

著書

1. 遠山尚紀、幡野和男 監修：新保宗史、他 編著：詳説強度変調放射線治療・物理・技術的ガイドラインの詳細：中外医学社

学会発表

1. 新保宗史 医学物理士：合同企画 3 放射線治療における専門職の役割 2010/4/10:JRC/JSMP 合同企画
2. 新保宗史 放射線治療施設の吸収線量についての訪問調査と相違の原因について：第 100 回医学物理学会財団企画シンポジウム 2010/9/24
3. 新保宗史、榎戸義浩、上前峰子、他：放射線治療施設の訪問による線量調査 2009 年度：日本放射線腫瘍学会展示発表：2010/11/20
4. 山野貴史、高橋健夫、新保宗史、他：当施設における頭蓋内良性腫瘍に対する定位放射線治療の報告：日本放射線腫瘍学会展示発表：2010/11/18
5. 本戸幹人、西村敬一郎、新保宗史、他：多発性骨転移における当院での治療方針（放射線治療とストロンチウムの比較検討）：日本放射線腫瘍学会展示発表：2010/11/19
6. 西村敬一郎、高橋健夫、新保宗史、他：当センターの末梢型肺癌ならびに肺転移に対する定位放射線治療：日本放射線腫瘍学会展示発表：2010/11/18
7. 保坂勝仁、中島剛、新保宗史、他：リニアックターゲット交換時の課題：日本放射線腫瘍学会展示発表：2010/11/20

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）

高精度治療の有害事象に関する研究

研究分担者 中川 恵一（東京大学大学院医学研究科 放射線医学分野）

研究要旨：

肺がんに対する体幹部定位照射においては、治療前の CT で間質性肺炎像があること、血清 KL-6 や SP-D 値が高値であることが、治療後に重篤な放射線肺臓炎が出現してくるリスクが高い予測因子となる。

A. 目的

原発性肺がんならびに転移性肺がんに対する体幹部定位照射（SBRT）後の重篤な放射線肺臓炎発生のリスク因子を後ろ向き調査によって決定することである。

B. 方法

2003 年から 2009 年にかけて、当科で肺がんに対して SRT を施行した 117 症例を対象とした。その内訳は、原発性肺がんが 74 症例、転移性肺がんが 43 症例であった。また、2005 年以前の症例が 32 症例、2006 年以降が 85 症例であった。重篤な放射線肺臓炎をグレード 4 と 5 のものと定義した。放射線肺臓炎の発生を予測する因子として間質性肺炎のマーカーである血清の KL-6（Krebs von den Lungen-6）ならびに SP-D（Surfactant protein-D）を使用した。SBRT 施行前の CT における間質性肺炎像も放射線肺臓炎の予測因子として使用した。2006 年以降、CT で間質影をチェックするだけでなく生物学的マーカーである KL-6 と SP-D も治療前にスクリーニングするようになった。

C. 結果

当科では、この間、グレード 4 以上の放射線肺臓炎が 7.7%、グレード 5 が 6.0% で発生した。放射線肺臓炎の発生と治療前の血清 KL-6・SP-D が高値であったことには相関関係があった（下の表）。治療前の CT での間質影の存在も重篤な放射線肺臓炎の発生と高い相関関係があった。重篤な放射線肺臓炎は 2005 年以前の 18.8% から、治療前に血清 KL-6・SP-D の測定を開始した 2006 年以降の 3.5% に有意に減少した ($p = 0.042$)。肺の V20 や MLD（平均肺野線量）などの DVH（dose volume histogram）のパラメータと重篤な放射線肺臓炎には相関関係はなかった。

Relationship between G4-5 RP and pre-SBRT factors

Pre-SBRT factors	G4-5 RP	G0-3 RP	Total	X2 test	1-year cumulative incidence of G4-5 RP	log-rank
Serum KL-6						
high value	6	17	23	$p = 0.0002$	32%	$p < 0.0001$
within normal level	2	78	80		3%	
not available	1	13	14			
Serum SP-D						
high value	5	14	19	$p = 0.0002$	29%	$p = 0.0001$
within normal level	2	79	81		3%	
not available	2	15	17			
IP shadow in CT						
(+)	7	6	13	$p < 0.0001$	57%	$p < 0.0001$
(-)	2	102	104		2%	

D. 考察

重篤な放射線肺臓炎が発生した症例を見てもみると、非常に小さな腫瘍に対して非常に小さな SRT の照射野を用いた症例にも少なからず発生していることが分かった。こ

のことから、治療計画をどんなに工夫して放射線があたる正常肺野の容積を少なくする努力をしても放射線肺臓炎の発生の抑制には限界があるだろうと考えた。治療前に軽度でも間質性肺炎の兆候がある症例では治療後にその間質性肺炎が急性増悪して重篤な放射線肺臓炎につながることを少なからず経験した。SBRT 前には CT や血清のマーカ―などで間質性肺炎の存在を否定しておくことが治療後の放射線肺臓炎の発生の抑制には重要であろう。

E. 結論

肺がんに対する定位照射においては、治療前の CT で間質性肺炎像があり、血清 KL-6 や SP-D 値が高値の場合、治療後に重篤な放射線肺臓炎が出現してくるリスクが高い。当科で放射線肺臓炎の発生率が有意に減少したのは治療前の間質性肺炎のマーカ―の測定を始めたことと関係していると考えられる。肺がんに対する SRT 治療の前に施行すべき検査として、CT で間質影をチェックするだけでなく、血清の KL-6・SP-D の測定を推奨する。

F. 研究発表

論文発表

1. Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, Okuma K, Haga A, Wakui R, Ohtomo K, Nakagawa K. Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010 May 9; 5: 32.
2. Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Koyanagi H, Tago M, Igaki H, Shiraishi K,

Sasano N, Ohtomo K. Exceptionally high incidence of symptomatic grade 2-5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors. *Radiat Oncol* 2007 Jun 7; 2: 21.

学会発表

1. 小林紫野, 山下英臣, 中川恵一. 『肺腫瘍に対する SBRT 後の Grade4-5 放射線肺臓炎について』 日本放射線腫瘍学会 第 22 回学術大会. 国立京都国際会館. 2009 年 09 月.
2. 高橋渉, 山下英臣, 中川恵一. 『肺定位放射線治療における不均質補正法の評価—従来法と Monte Carlo 法の比較』 東京ベイホテル東急. 日本放射線腫瘍学会 第 23 回学術大会. 2010 年 11 月.

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）

T1N0M0 肺がんに関する研究

研究分担者 永田 靖（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線腫瘍学）
研究協力者 木村智樹、村上祐司、西淵いくの（広島大学病院 放射線治療科）
権丈雅浩、兼安祐子（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線腫瘍学）

研究要旨：低肺機能（COPD）を有する肺癌患者 8 例を対象に肺機能画像を用いた IMRT の有効性を検討した。CT 値の閾値から描出される low attenuation area を基に機能肺を作成し、これを基にした固定 5 門 IMRT と VMAT で計画した。通常の治療計画と比較して肺 V20 及び平均線量の低減が可能となった。今後、肺機能の T1N0M0 肺癌患者においてもより安全な放射線治療が行える可能性がある。

A. 研究目的

COPD を有する肺癌における肺機能画像を用いた IMRT の有効性を検討する。

B. 研究方法

COPD を有する肺癌患者 8 例を対象とした。4D-CT を撮影後、治療計画装置上で CT 値の閾値（-860HU）から Low Attenuation Area を描出して低肺機能部とし、これを肺野全体から除いた領域を機能肺（f-lung）と定義した。治療計画は呼吸同期を併用した以下の 2 つのプランを固定 5 門 IMRT と VMAT で計画した（70Gy/35 回処方）。1) Plan A（anatomical plan）：通常肺を基に計画 2) Plan F（functional plan）：機能肺を基に計画

肺 V20 及び MLD を算出し、プラン及び照射法別に比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は広島大学病院倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

固定 IMRT において、肺 V20、MLD の

平均値は Plan A で 21.2 %、12.2 Gy、Plan F で 19.8 %、12.0 Gy であった（ $p=0.0254$ 、 $p=0.083$ ）。同様に VMAT において、肺 V20、MLD の平均値は Plan A で 20.8 %、13.3 Gy、Plan F で 19.3 %、12.8 Gy であった（ $p=0.044$ 、 $p=0.042$ ）。照射法別では、V20 は Plan A、F とほぼ同様であったが、MLD は両プランとも VMAT で有意に増加した。

D. 考察

機能肺を用いた IMRT を用いることで低肺機能の T1N0M0 肺癌患者においてもより安全な放射線治療が行える可能性がある。

E. 結論

肺機能画像を用いた IMRT により正常肺 V20、MLD の減少が可能になった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Nagata Y, Wulf J, Lax I, Timmerman R, Zimmermann F, Stojkovski I, Jeremic B.: Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and other targets. Results of consultant meeting of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79,660-669, 2011.
 2. Matsuo Y, Nakamoto Y, Nagata Y, Shibuya K, Takayama K, Norihisa Y, Narabayashi M, Mizowaki T, Saga T, Higashi T, Togashi K, Hiraoka.: Characterization of FDG-PET images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Radiother Oncol*, 97,200-204, 2010.
 3. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Niibe Y, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Kozuka T, Arimoto T, Hara R, Itami J, Araki T.: Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Can SBRT Be Comparable to Surgery?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Epub ahead of print, 2010.
 4. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, Takayama K, Norihisa Y, Mizowaki T, Narabayashi M, Sakanaka K, Hiraoka M.: Prognostic Factors in Stereotactic Body Radiotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Epub ahead of print, 2010.
 5. Zimmermann F, Wulf J, Lax I, Nagata Y, Timmerman RD, Stojkovski I, Jeremic B. Stereotactic Body Radiation Therapy for Early Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Radiat Ther Oncol*, 42, 94-114, 2010.
- 学会発表
1. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shinoyama 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). *ASTRO's 52nd Annual Meeting*, 2010.10.31 -11.4, San Diego,America.
 2. Nagata Y. Current status of SBRT in Japan. *Workshop of the German-Japanese Radiological Affiliation*. 2010.5.21-23, Tokyo, Japan.

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）

肺癌に対する IMRT の研究

（根治切除不能臨床病期 I 期非小細胞肺癌に対する高精度放射線治療成績）

研究分担者 西村哲夫（静岡県立静岡がんセンター放射線治療科）

研究協力者 原田英幸（静岡県立静岡がんセンター放射線治療科）

研究要旨：根治切除不能臨床病期 I 期非小細胞肺癌 33 例を対象に後方視的に体幹部放射線治療成績を検討した。全症例 2 年全生存割合 (OS) は 81%、無増悪生存割合 (PFS) は 51%であった。縮小手術可能例 (11 例) vs 不能例 (22 例) では 2 年 OS ; 100%vs70% (P=0.06) ,PFS : 80% vs 34% (P=0.02)と縮小手術可能群が良好な結果であった。根治切除不能群でも、縮小切除可能群と不可能群とは別の患者集団と考えるべきである。

A. 研究目的

当院では臨床病期 I 期非小細胞肺癌は手術可能なものは肺葉切除を行うが、肺葉切除困難例については消極的縮小手術または放射線治療を行う。今回根治切除不能臨床病期 I 期非小細胞肺癌に対する高精度放射線治療成績を検討したので報告する。

B. 研究方法

2006 年から 2009 年に体幹部定位放射線治療 (SBRT) をおこなった根治切除不能臨床病期 I 期非小細胞肺癌 33 例を対象に後方視的に成績を検討した。この治療成績を同時期に当院で外科的切除を行った症例の治療成績を比較した。SBRT の線量分割は 60Gy/8 回である。

今回の検討は、通常の日常診療の範囲で実施されたものを対象とし、新たな介入研究ではなく個人情報保護などに関して倫理面の配慮が払われている。

C. 研究結果

全症例の経過観察期間の中央値は 20 ヶ月で、再発は 11 例、死亡は 6 例であった。

2 年全生存割合 (OS) は 81%、無増悪生存割合 (PFS) は 51%であった。予後因子をみると 2 年 OS では年齢、性別、組織型は有意差なく、PS2, 縮小手術不可能で不良の傾向があった。一方 2 年 PFS では PS、性別、組織型は有意差なく、縮小手術不可能で不良、高齢はリスクではないという結果が得られた。特に縮小手術可能例 (11 例) vs 不能例 (22 例) では 2 年 OS ; 100%vs70% (P=0.06) ,PFS : 80% vs 34% (P=0.02)と縮小手術可能群が良好な結果であった。

一方切除症例において消極的切除群 81 例では 3 年 OS:85.1%、PFS : 65.7%であった。

D. 考察

今回の検討結果で肺葉切除不能、臨床病期 I 期非小細胞肺癌において、肺葉切除不能かつ消極的縮小手術可能例では、不能例よりも成績が良好であることが分かった。根治切除不能群でも、縮小切除可能群と不可能群とは別の患者集団と考えるべきである。

また後方視的な検討により根治切除不能

かつ縮小切除可能群は SBRT と消極的切除群が類似した治療成績であり、この群を対象として縮小手術と定位放射線治療とのランダム化比較試験の実施が検討できるかもしれない

E. 結論

臨床病期 I 期非小細胞肺癌は根治切除不能群でも、縮小切除可能群と不可能群とは別の患者集団と考えるべきである。根治切除不能かつ縮小切除可能群を対象として縮小手術と定位放射線治療とのランダム化比較試験の実施が検討できるかもしれない

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

学会発表

1. 原田英幸、西村哲夫. 根治切除不能臨床病期 I 期非小細胞肺癌に対する高精度放射線治療成績. 多地点メディカルカンファレンス、国立がん研究センターがん対策情報センター 2010年11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）

非小細胞肺癌に対する IMRT に関する研究

研究分担者 西村 恭昌（近畿大学医学部放射線腫瘍学部門）

研究協力者 中松 清志、田村 昌也（同上）

研究要旨：肺癌の放射線治療計画では正確な肺補正をした線量分布を得る必要がある。本研究では局所進行肺癌に対して強度変調放射線治療（intensity modulated radiotherapy; IMRT）を実施することを目指し、IMRT の線量分布に対する線量計算アルゴリズムの影響を検討した。その結果、IMRT の治療計画ではより高い精度の計算アルゴリズムが必要であることが示された。

A. 研究目的

肺癌に対する強度変調放射線治療（intensity modulated radiotherapy; IMRT）を実用化するためには正確な線量分布を得ることが必要である。肺癌の放射線治療では、治療計画において空気の影響を考慮に入れた線量計算アルゴリズムの役割は大きい。本研究では当施設で実行可能な線量計算アルゴリズムを用いて肺癌の IMRT 治療計画を行い、その線量分布と dose-volume histogram (DVH) を比較検討した。

B. 研究方法

通常照射法で根治照射した非小細胞肺癌患者 4 例（T4N3M0、T2N2M0、T2N1M0、T1N2M0）と、脊髄の線量制約が守れず照射できなかった 1 例（T2N3M0）を分析の対象とした。

当施設で使用する治療計画装置は以下の 2 機種で、使用可能な X 線エネルギーは 6MV と 10MV である。

(a) Eclipse Ver.7.3：使用可能なアルゴリズムは Pencil Beam Convolution (Batho Power Law) と Analytical Anisotropic

Algorithm (AAA) である。Pencil Beam Convolution が X 線の線束に沿った方向にのみ不均質補正を行うのに対し AAA は水平方向の不均質補正も計算するアルゴリズムである。Eclipse Ver.7.3 は Batho Power Law で inverse planning された結果を、Batho Power Law あるいは AAA で再計算する方式である。

(b) Pinnacle3 Ver.8.0：使用可能なアルゴリズムは Superposition である。

Superposition では三次元的にすべての方向を含めて不均質補正を処理可能なアルゴリズムである。

これらの装置を使用して以下の 3 点について検討した。

(1) Eclipse Ver.7.3 を用いた Batho Power Law と AAA の線量分布の比較。

(2) Pinnacle3 Ver.8.0 を用い Superposition で計算を行った conformal radiation therapy (CRT) と IMRT の線量分布の比較。

(3) 通常照射法での治療が不可能と判断された症例における Pinnacle3 Ver.8.0 を用い Superposition で計算を行った IMRT 線量分布の分析。

放射線治療計画における線量制約は

IMRT、CRT とともに以下の 3 点をすべて満たす計画を目標とした。

- (1) PTV は D95% で normalization し、60Gy/30 回の照射を行う。
- (2) 肺 (肺 - gross tumor volume) の V20<35%, V10<45%, V5<65% とする。
- (3) 脊髄に 5mm マージンをつけた脊髄 planning risk volume (PRV) に対して Dmax<45Gy とする。

(倫理面への配慮)

治療計画のみのシミュレーション研究なので該当しない。

C. 研究結果

(1) Batho Power Law と AAA の IMRT 線量分布の比較の結果：

T2N2M0、T2N1M0、T1N2M0 の 3 症例を分析した。線量制約の条件を満たす 7 門あるいは 5 門 IMRT プランを Batho Power Law による inverse planning で決定した。できたプランを、Batho Power Law と AAA で再計算した結果、Batho Power Law の結果が AAA に比較し、PTV の Dmax および Dmean が最大 5.8% および 5.3%、肺 V20、V10、V5 が最大 6.4%、12.3%、13.6%、脊髄 Dmax が最大 6.8% すべて高かった。

(2) Superposition で計算を行った CRT と IMRT の線量分布の比較：

4 症例を分析したうちの T4N3M0 および T2N2M0 の 2 症例では、CRT で PTVmean が 70Gy になる、あるいは脊髄 Dmax、肺 V20、V10 規定を満たすことができなかったのに対し、6 門あるいは 7 門照射を用いた IMRT ではすべての条件を満たす治療計画が可能であった。また IMRT では PTV 内の線量均一性が向上した。

T2N1M0 および T1N2M0 の 2 症例では CRT にてすべて規定内の治療が可能であったが、5 門あるいは 7 門の IMRT では CRT に比べ PTV の均一性が改善し、脊髄線量を低下させることが可能であった。(3) 通常照射が不可能であった症例における IMRT の線量分布：

両側頸部リンパ節腫大があり、通常照射を断念した T2N3M0 症例に対して Pinnacle3 で IMRT 治療計画を行ったところ、7 門で脊髄線量、肺への線量を規定内に保つと同時に PTV に対して必要な線量分布を得ることが可能であることが確認できた。

D. 考察

放射線の線束方向にのみ不均質補正を行う Batho Power Law での線量計算の結果と、水平方向からの散乱も補正可能な AAA では線量分布に大きな差が生じる。この結果から、肺癌に対する IMRT 治療計画ではより高い精度の計算アルゴリズムが必要といえる。Eclipse Ver.7.3 は inverse planning の段階で、Batho Power Law でのみ計算するが、Pinnacle3 Ver.8.0 は、inverse planning においても Superposition で計算する。Superposition は水平方向のみならずあらゆる方向からの散乱線の補正が可能な、精度の高いアルゴリズムであり、肺癌の IMRT は、Pinnacle3 Ver.8.0 を用いるのが適切と考えられるが、Pinnacle3 Ver.8.0 では step and shoot 法での IMRT プランとなる問題がある。

当院では通常照射での肺癌の治療計画は Pinnacle3 Ver.8.0 を用いており、今回の研究では Pinnacle3 Ver.8.0 を用いて CRT と IMRT の比較を行った。その結果、CRT に比べ IMRT では脊髄および肺への線量を制

御しつつ PTV への比較的均一な照射が可能であることが確認できた。また、腫瘍の分布によりこれまで CRT が困難であった症例に対しても IMRT では安全に必要な照射が可能であることが確認できた。

今後は実際の治療で問題となる肺の呼吸運動を加味した線量分布の分析を行う必要がある。

E. 結論

肺癌に対する IMRT の治療計画ではより高い精度の計算アルゴリズムが必要である。また、物理的な課題が残ってはいるが、IMRT では通常照射が困難な肺癌症例を治療可能とする可能性が示された。

F. 健康危険情報

臨床試験でないので該当しない。

G. 研究発表

論文発表

1. Okamoto K, Okamoto I, Takezawa K, Tachibana I, Fukuoka M, Nishimura Y, Nakagawa K. Cisplatin and etoposide chemotherapy combined with early concurrent twice-daily thoracic radiotherapy for limited-disease small cell lung cancer in elderly patients. *Jpn J Clin Oncol* 40:54-59, 2010
2. Nishimura Y, Shibata T, Nakamatsu K, Kanamori S, Koike R, Okubo M, Nishikawa T, Tachibana I, Tamura M, Okumura M. A two-step intensity modulated radiation therapy method for nasopharyngeal cancer: the Kinki University Experience. *Jpn J Clin Oncol* 40:130-138, 2010
3. Okumura M, Obata Y, Shimomura K, Tamura M, Nishimura Y. The effect of gantry and collimator angles on leaf limited velocity and position in dynamic multileaf collimator intensity-modulated radiation therapy. *Phys Med Biol* 55: 3101-3113, 2010
4. Okubo M, Nishimura Y, Nakamatsu K, Okumura M, Shibata T, Kanamori S, Hanaoka K, Hosono M. Radiation treatment planning using positron emission and computed tomography (PET/CT) for lung and pharyngeal cancers: A multiple thresholds method for FDG activity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:350-356, 2010
5. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, Hida T, Kawahara M, Takeda K, Katakami N, Sawa T, Yokota S, Seto T, Imamura F, Saka H, Iwamoto Y, Semba H, Chiba Y, Uejima H, Fukuoka M. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 28:3739-3745, 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）

定位放射線における患者位置精度に関する研究

研究分担者 西山 謹司（大阪府立成人病センター 放射線治療科）

研究協力者 鈴木 修（大阪府立成人病センター 放射線治療科）

研究要旨：肺癌定位照射 23 例で治療計画時の 4 次元 CT と 3 回の治療時の EPID cine 画像における運動量と腫瘍位置を比較した。運動量の変化(平均 \pm SD)は 0.6 ± 1.4 mm であり、腫瘍位置の変化は 0.1 ± 1.5 mm であった。腫瘍運動が不規則であった 1 例を除く 22 例で、上記 2 つの誤差を補償する PTV マージンは 4.4 mm であった。

A. 研究目的

肺癌定位照射における主要な誤差要因である腫瘍運動の変化と患者セットアップエラーの 2 つの誤差を補償する PTV マージンを求める。

B. 研究方法

定位照射を行った 23 例のシュミレーション用 4 次元 CT と治療時 3 回の EPID cine を撮像した。両者の頭尾方向での運動量と腫瘍中心位置を測定した。その誤差を補償する PTV マージンを Stroom の式を用いて求めた。

（倫理面への配慮）

シュミレーション用 4 次元 CT と治療時 EPID cine を用いたため倫理面での配慮は不要である。

C. 研究結果

シュミレーション用 4 次元 CT と治療時 EPID cine での腫瘍運動量はそれぞれ 3.3 ± 3.5 mm、 4.3 ± 3.8 mm であり、その差は 0.6 ± 1.4 mm であった。また両者における腫瘍中心位置の差は 0.1 ± 1.5 mm であった。両者の systematic error Σ と random error σ は 1.1, 1.3 mm, および 1.1, 1.0 mm であり、これら 2 つを補償するマージン M を Stroom の式 $M=2\Sigma+0.7\sigma$ から求めると、4.4 mm と

なった。

D. 考察

肺癌定位照射の PTV マージンは 5 mm が用いられることが多いが、必ずしも一定していない。また 5 mm についても、その根拠は明らかではない。本研究では腫瘍運動と患者セットアップエラーの 2 つの主要な誤差要因をもとに PTV マージンを求めたが、4.4 mm と 5 mm に近かった。

E. 結論

肺癌定位照射でしばしば用いられる 5 mm の PTV マージンは妥当である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

学会発表

1. Y. Ueda, K. Tsujii, K. Nishiyama et al.

Interfractional Variations of Lung Tumor in the Stereotactic Body Radiotherapy with Cine EPID at treatment. International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics Vol. 78, Issue 3, Supplement, Page S682

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： 肺癌定位放射線治療施行後の局所制御と線量分布指標との相関関係について検討した。原発性肺癌に対し定位放射線治療が行われた 89 例を対象に PTV D95、最低線量、平均線量を算出し、局所制御例と再発例の間で比較した。局所再発に関連する線量体積因子は認められなかった。3 種の線量計算アルゴリズムを用いたがいずれも同様の結果であった。線量体積因子以外にも局所再発の原因を検討すべきと考えられた

A. 研究目的

肺癌に対する定位放射線治療施行後の局所制御と線量分布指標との相関関係について検討した。

肺癌の線量分布計算においては、線量計算アルゴリズムの影響が大きいことが知られており、新しい世代のアルゴリズムを用いることで、局所制御と線量の相関関係がより明らかになるかも検討した。

B. 研究方法

2003 年 9 月から 2009 年 3 月に当院で原発性肺癌に対し定位放射線治療が施行された 89 例を対象とした。対象群の詳細は以下の通りである。性別：男性 66, 女性 23、年齢：中央値 77 才（範囲 63-88 才）、組織型：腺癌 42, 扁平上皮癌 34, 大細胞癌 2, 非小細胞肺癌 11。

線量評価点はアイソセンターで、Batho power law (BPL) 法による計算で 1 回 12Gy を 4 回、計 48Gy が処方されている。

臨床プランを以下の 3 種の線量計算アルゴリズムで再計算（BPL, analytical anisotropic algorithm [AAA], 不均質補正無し [NC]）し、PTV における D95、最低線量、平均線量を算出した。局所制御例と再発例

の間で PTV の線量指標を比較した

（倫理面への配慮）

解析時にはデータの匿名化を行った

C. 研究結果

観察期間中央値 29.7 ヶ月（範囲 4.2-70.6 ヶ月）の時点で、局所再発は 16 例（18%）に認められた。

下表に示すとおり、いずれの線量計算アルゴリズムを用いても、局所制御例と局所再発例の間に有意な線量指標の差は見られなかった。

	線量指標	制御例 (73 例)	再発例 (16 例)	P 値
BPL	D95 (Gy)	45.5	45.2	0.43
	最低 (Gy)	42.6	42.4	0.74
	平均 (Gy)	47.5	47.5	0.38
AAA	D95 (Gy)	42.1	42.1	0.96
	最低 (Gy)	38.7	38.6	0.95
	平均 (Gy)	45.5	45.7	0.65
NC	D95 (Gy)	41.6	40.9	0.18
	最低 (Gy)	39.0	38.5	0.41
	平均 (Gy)	44.3	43.8	0.33

D. 考察

肺癌に対する体幹部定位放射線治療後の

局所制御は線量依存性が示されている。Onishiらは、日本の複数施設で行われた肺定位放射線治療のデータを後ろ向きに解析し、アイソセンターにおけるBED 100Gyで2群に分けたところ局所制御に有意差(8.1%対26.4%)が見られたと報告している(Cancer 2004)。Wulfらは局所制御にPTV辺縁線量が重要としている(Radiother Oncol 2005)。

今回の我々のデータでは、局所制御と線量の間には明らかな相関関係を示すことができなかった。その原因としては、処方がアイソセンター48Gyと均一であり、行われた治療計画も均質で、新しいアルゴリズム(AAA)による再計算でも大きなばらつきが認められなかったことが考えられる。

昨年度の本研究では、最も重要な予後因子として腫瘍径と性別が見いだされており、これらを含めた形で局所再発因子を今後評価していきたい。

E. 結論

肺癌定位放射線治療後の局所再発に関連する線量体積因子は認められなかった。我々の治療計画の範囲内では、線量体積因子以外に局所再発の原因を検討すべきと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Matsuo Y, Nakamoto Y, Nagata Y, Shibuya K, Takayama K, Norihisa Y, Narabayashi M, Mizowaki T, Saga T, Higashi T, Togashi K, Hiraoka M. Characterization of FDG-PET

images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. Radiother Oncol, 97, 200-4, 2010.

2. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, Takayama K, Norihisa Y, Mizowaki T, Narabayashi M, Sakanaka K, Hiraoka M. Prognostic Factors in Stereotactic Body Radiotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 in press.
3. Hiraoka M, Matsuo Y, Takayama K. Stereotactic body radiation therapy for lung cancer: achievements and perspectives. Jpn J Clin Oncol, 40, 846-54, 2010.
4. Chen F, Matsuo Y, Yoshizawa A, Sato T, Sakai H, Bando T, Okubo K, Shibuya K, Date H. Salvage lung resection for non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy in initially operable patients. J Thorac Oncol, 5, 1999-2002, 2010.
5. Abe E, Mizowaki T, Norihisa Y, Narita Y, Matsuo Y, Narabayashi M, Nagata Y, Hiraoka M. Impact of multileaf collimator width on intraprostatic dose painting plans for dominant intraprostatic lesion of prostate cancer. J Appl Clin Med Phys, 11, 3193, 2010.
6. Nakamura M, Shibuya K, Shiinoki T, Matsuo Y, Nakamura A, Nakata M, Sawada A, Mizowaki T, Hiraoka M. Positional Reproducibility of Pancreatic Tumors Under End-Exhalation Breath-Hold Conditions Using a Visual Feedback Technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 in press.

学会発表

1. Matsuo Y. Stereotactic Body Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Kyoto

University Experience. 9th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society. 2010/8/25-27, Gifu Grand Hotel, Gifu, Japan.

2. Matsuo Y. Analysis of Dose-volume Metrics Associated with Radiation Pneumonitis after Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. ASTRO's 52th Annual Meeting, 2010/10/31-11/4, San Diego Convention Center, San Diego, USA
3. Matsuo Y. Evaluation of Dose-Volume Metrics Associated with Local Recurrence after Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Cancer. 2010 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology, 2010/12/9-11, Chicago Hilton, Chicago, USA.

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 新部 譲（北里大学医学部放射線科学（放射線腫瘍学））

研究要旨：脳転移のみの oligometastases 状態の非小細胞肺癌（NSCLC）に対する放射線治療成績を研究班 6 施設（北海道大学病院，北里大学病院，東北大学病院，がん・感染症センター都立駒込病院，静岡県立静岡がんセンター，九州大学病院）にて多施設遡及的調査研究を行った。1996 年～2008 年の間に治療された総計は 67 例で，全体の 3 年生存率，5 年生存率はそれぞれ，42.1%と 13.6%と NSCLC III 期（UICC 2002 年版）とほぼ同等だった。この結果は第 52 回米国放射線腫瘍学会にて発表した。

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歳の治療成績を 6 施設共同遡及的研究にて検討した（なお，本研究では，原発巣制御例を oligo-recurrence 群，原発巣非制御例を oligometastases 群としている）。

B. 研究方法

1. 研究実施施設：
北海道大学病院，北里大学病院，東北大学病院，がん・感染症センター都立駒込病院，静岡県立静岡がんセンター，九州大学病院の計 6 施設である。
2. 調査方法：
調査用紙を使用した遡及的調査研究
3. 調査項目：
生存率，有害事象，治療方法，治療実施時期など
4. データ収集方法：
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方法とした。

5. データ分析方法：生存率，局所制御率等を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

6. 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する方法をとった。なお，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た（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を得て実施した。

C. 研究結果

1. 対象：対象となる脳転移のみの NSCLC 患者は 1996 年-2008 年の間に下記の治療が行われたものとした。

- ① 脳のみ転移を有した NSCLC 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，通常分割照射もしくは根治手術が施行され

た患者 (oligometastases 群)。

- ② 脳転移のみで再発した NSCLC 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) (oligo-recurrence 群)。

2. 生存率 :

全体 (①と②両群) の MST は 25 か月で, 3 年全生存率 42.1 %, 5 年全生存率 13.6 % であった。全体の無再発生存率 (RFS) は MST 10 か月, 3 年無再発生存率 16.8 %, 5 年無再発生存率 6.0 % であった。全体の頭蓋内無再発生存率 (CRFS) は MST 18 か月, 3 年頭蓋内無再発生存率 20.0%, 5 年頭蓋内無再発生存率 7.1 % であった。oligometastases 群と oligo-recurrence 群での全生存率は, 前者で, MST 18 か月, 3 年全生存率 8.3 %, 5 年全生存率 0 % であった。後者は, MST 37 か月, 3 年全生存率 51.8 %, 5 年全生存率 17.8% と後者で統計学的に有意に予後良好であった ($p = 0.002$)。

D. 考察

脳転移のみの oligometastases 状態の NSCLC に対する定位放射線治療成績は, 全体の MST が 25 か月で, 3 年全生存率 42.1 %, 5 年全生存率 13.6 % であり, III 期の NSCLC (UICC 2002 年版) とほぼ同等な治療成績であった。さらに oligo-recurrence 群で統計学的に有意な生存期間の延長を認めた。

E. 結論

脳転移のみの oligometastases 状態の NSCLC うち, とくに病態が oligo-recurrence である群では転移巣の脳病巣に定位放射線治療を加えることにより, 生存への寄与があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

1. Niibe Y, Kenjo M, Onishi H, Ogawa Y, Kazumoto T, Ogino I, Tsujino K, Harima Y, Takahashi T, Anbai A, Tsuchida E, Toita T, Takemoto M, Yamashita H, Hayakawa K. High-dose-rate intracavitary brachytherapy combined with external beam radiotherapy for stage IIIb adenocarcinoma of the uterine cervix in Japan: a multi-institutional study of Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology 2006-2007 (study of JASTRO 2006 - 2007). *Jpn J Clin Oncol* 40: 795-799, 2010.
2. Nakayama M, Hayakawa K, Okamoto M, Niibe Y, Ishiyama H, Kotani S. Phase I/II trial of concurrent use of S-1 and radiation therapy for T2 glottic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 40: 921 - 926, 2010.
3. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Niibe Y, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Kozuka T, Arimoto T, Hara R, Itami J, Araki T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: Can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *in press*.
4. Niibe Y, Watanabe J, Tsunoda S, Arai M, Arai T, Kawaguchi M, Matsuo K, Jobo T, Ono S, Numata A, Unno N, Hayakawa K. Concomitant expression of HER2 and

HIF-1 α is a predictor of poor prognosis in uterine cervical carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy:

prospective analysis (KGROG0501). Eur J Gynaecol Oncol 31: 491 – 496, 2010.

5. Hamada Y, Naitoh H, Niibe Y, Kotani A, Takayanagi R, Tsunoda S, Unno N, Hayakawa K, Kusu F, Yago K, Yamada Y. Initial analysis of relationship between plasma platinum concentration and hematological adverse reaction associated with weekly chemotherapy using nedaplatin in combination with radiotherapy for cervical carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 31: 517 – 521, 2010.

学会発表

1. Niibe Y, Nishimura T, Inoue T, Karasawa K, Shioyama Y, Ogawa Y, Takemoto M, Shirato H. Oligometastases of brain only in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with stereotactic irradiation (STI): a multi-institutional study in Japan. The 52nd American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (サンディエゴ, 米国) .
2. 新部 譲, 西村哲夫, 井上哲也, 唐澤克之, 塩山善之, 小川芳弘, 武本充広, 白土博樹. 脳転移のみの oligometastases 状態の NSCLC に対する定位放射線照射. (日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会, 幕張, 千葉)

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）

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（北海道大学大学病院 第一内科）

研究協力者 井上 哲也（北海道大学大学病院 放射線治療科）

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发性肺癌 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发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

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、経時の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 30 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 30 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. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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 2009 Nov 1;75(3):683-7