

201119075A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と
標準化のための臨床研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西村 恭 昌

平成 24 年 (2012 年) 3 月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究 西村恭昌 (資料)	----- 1
II. 分担研究報告	
1. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 柴田 徹 (資料) 分担研究報告書	----- 6
2. IMRTの品質管理・品質保証に関する研究 田村昌也 (資料) 分担研究報告書	----- 9
3. 頭頸部癌に対する化学放射線療法に関する研究 岡本 勇 (資料) 分担研究報告書	----- 11
4. IMRTの品質管理・品質保証に関する研究 石倉 聡 (資料) 分担研究報告書	-----13
5. IMRTの品質管理・品質保証に関する研究 峯村俊行 (資料) 分担研究報告書	-----15
6. 頸部食道癌に対するIMRTの有用性に関する研究 板坂 聡 (資料) 分担研究報告書	-----17
7. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 幡野和男 (資料) 分担研究報告書	-----18
8. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 古平 毅 (資料) 分担研究報告書	-----20
9. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 小口正彦 (資料) 分担研究報告書	-----24
10. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 中田健生 (資料) 分担研究報告書	-----26
11. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 伊藤芳紀 (資料) 分担研究報告書	-----28
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----30
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----34

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（総括・分担）研究報告書

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究
研究代表者 西村 恭昌 近畿大学医学部放射線腫瘍学部門 教授

研究要旨

強度変調放射線治療(IMRT)は、最新の高精度照射法の一つであり、晩期障害を低減して局所制御を高めることが期待されている。しかしながら、わが国ではIMRTの線量評価法、線量分割法、治療計画法など各施設が独自の方法で行い、標準的なIMRT照射法は確立しておらず、その有効性と安全性を明らかにした多施設臨床試験もわが国ではまだなされていない。本研究では、症例ごとの個別化が重要で標準化が困難な頭頸部腫瘍を対象にIMRTの有効性と安全性を評価することを目的とする。

平成23年5月から「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の多施設共同第II相臨床試験(JCOG1015)」の症例登録を開始し、平成24年3月までに14例が登録された。現時点においては全例プロトコールに合致したIMRTが実施されていることが確認できている。2年目以降は上咽頭癌に対する臨床試験の症例登録を継続するとともに、頸部食道癌に対するIMRTプロトコールおよび早期中咽頭癌に対するIMRTプロトコールを完成させ、上記3つの臨床試験での症例登録を行う。

IMRTは通常照射法では頭頸部がん患者のQOLを落としていた唾液腺障害も低減でき、有効性を保ったままで、これまで以上にQOLのよいがん治療法となることが期待される。本研究で実施する第II相試験で得られた結果およびノウハウは、今後わが国での頭頸部IMRTの参考・指針にもなると考えられる。以上より、本研究はわが国での頭頸部IMRT照射法の標準化・均てん化に極めて有益であると考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

柴田 徹・香川大学医学部放射線治療部・教授

田村昌也・近畿大学大学院医学研究科医学物理学・講師

岡本 勇・近畿大学医学部腫瘍内科部門・准教授

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・准教授

峯村俊行・独立行政法人国立がん研究センター医学物理学・研究員

板坂 聡・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・助教

幡野和男・千葉県がんセンター放射線治療部・部長

古平 毅・愛知県がんセンター中央病院・放射線治療部・部長

小口正彦・がん研有明病院放射線治療科・部長

中田健生・札幌医科大学放射線医学講

座・助教

伊藤芳紀・独立行政法人国立がん研究センター中央病院放射線治療科・医長

A. 研究目的

強度変調放射線治療(IMRT)は、最新の高精度照射法の一つであり、晩期障害を低減して局所制御を高めることが期待されている。しかしながら、わが国ではIMRTの線量評価法、線量分割法、治療計画法など各施設が独自の方法で行い、標準的なIMRT照射法は確立しておらず、その有効性と安全性を明らかにした多施設臨床試験もわが国ではまだなされていない。本研究では、症例ごとの個別化が重要で標準化が困難な頭頸部腫瘍を対象にIMRTの有効性と安全性を評価することを目的とする。

IMRTは通常照射法では頭頸部がん患者のQOLを落としていた唾液腺障害も低減でき、有効性を保ったままで、これまで以上にQOLのよいがん治療法となることが期待される。現状では限られた施設でしか頭頸部腫瘍に対するIMRTは行われていないが、本研究で実施する第II相試験で得られた結果およびノウハウは、今後わが国での頭頸部IMRTの参考・指針にもなると考えられる。以上より、本研究はわが国での頭頸部IMRT照射法の標準化・均てん化に極めて有益であると考えられる。

B. 研究方法

平成23年5月から「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の多施設共

同第II相臨床試験(JCOG1015)」の症例登録を開始した。本研究の目的は、臨床病期II~IVB期(UICC第7版)の上咽頭癌患者に対してIMRTを化学放射線療法として用いることの有効性と安全性を、多施設共同臨床試験において評価する。

Primary endpoint : 全適格例の3年全生存割合

Secondary endpoints : 3年無増悪生存割合、3年局所領域無増悪生存割合、増悪形式、治療完遂割合、Grade 2以上の口内乾燥発生割合(1年、2年、3年時点)、有害事象発生割合

適格条件: 組織学的に診断されたII~IVB期の上咽頭癌、20歳以上75歳以下、PS0-1、主要臓器機能が保持されている、患者本人からの文書での同意など。

治療 : 放射線療法 : Two-step法 IMRTで1回2Gy、1日1回、週5回、計35回、総線量70Gyまで照射し、同時化学療法はCDDP 80mg/m², day1を3週ごとに3コース、その後補助化学療法 : 5FU 700mg/m², day1-5, CDDP 70mg/m², day1を4週ごとに3コース行う。

本臨床試験における品質管理・品質保証として、参加施設に放射線治療計画の線量分布計算精度の第三者評価を義務づけ、登録開始前に複数の模擬症例を用いてIMRT治療計画の事前練習(ドライラン)を実施することにより施設間差を最小化した。また、Washington University, Image-guided Therapy QA CenterのITC remote review toolを用いて、研究事務局で全例の治療計画と線量分布を確認することが可能である。

2 年目以降は上咽頭癌に対する臨床試験の症例登録を継続するとともに、頸部食道癌に対する IMRT プロトコールおよび早期中咽頭癌に対する IMRT プロトコールを完成させ、上記 3 つの臨床試験での症例登録を行う。

(倫理面への配慮)

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の多施設共同第 II 相臨床試験 (JCOG1015) は、JCOG のプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努めている。参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、その他の臨床試験も「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。

C. 研究結果

平成 23 年 5 月「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の多施設共同第 II 相臨床試験 (JCOG1015)」の症例登録を開始し、平成 24 年 3 月までに 14 例の症例が登録された。本研究では IMRT ファントムを参加予定施設に送付、線量測定し、IMRT 品質保証のための施設調査を行っている。全 11 施設で調査完了しており、全施設において計画標的体積 (PTV) 内の測定点での線量測定値に対する線量計算の相違は $\pm 3\%$ 以内で許容範囲であり、症例登録可能施設と認定された。ま

た、班会議においてドライラン 2 症例のプロトコールに従った治療計画の提示を行い、プロトコールに従った治療計画ができていると判定された。また、ITC remote review tool を用いて、研究事務局で全例の治療計画と線量分布を確認することが可能で、現時点においては全例プロトコールに合致した IMRT が実施されていることが確認できている。

D. 考察

頭頸部腫瘍に対する手術では外科的な臓器摘出により嚥下、発声などさまざまな機能が失われ、治療後の患者の生活の質 (QOL) は著しく下がる。一方、放射線治療は臓器とその機能を温存できるため頭頸部腫瘍に対して特に有用とされてきた。しかし、咽頭癌ではリンパ節転移の頻度が高いため全頸部照射が必要となることが多く、通常照射法では 80%~90% の患者に grade 2 以上 (経口摂取に支障あり) の唾液腺障害が生じ患者の QOL を落としていた。IMRT では、正常唾液腺への照射を回避しつつ腫瘍に対する充分量の照射を行うことが可能であり、これまでの報告では grade 2 以上の唾液腺障害を 20%~30% に低減できており、これまで以上に QOL のよい治療法となることが期待される。IMRT は先進医療を経て平成 20 年度から、頭頸部腫瘍、中枢神経腫瘍、前立腺癌を対象に保険収載された。このうち、解剖学的複雑性のため治療の標準化が困難な頭頸部腫瘍では、各施設が独自の方法で治療しており、このままの現状で普及が進めば、数年後には辺縁再発や予期せぬ晩期障害の発生など

の不利益が患者に頻発する可能性が危惧される。現状では限られた施設でしか頭頸部腫瘍に対する IMRT は行われていないが、本研究で実施する第 II 相試験で得られた結果およびノウハウに基づいて照射法の最適化を行うことによって、わが国での頭頸部腫瘍治療の標準化・均てん化が期待される。

E. 結論

「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の多施設共同第 II 相臨床試験 (JCOG1015)」の症例登録を開始し、平成 24 年 3 月までに 14 例の症例が登録された。放射線治療の品質保障も確認できている。

F. 健康危険情報

これまでのところ特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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

- 3) 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

- 4) Okamoto I, Takahashi T, Okamoto H, Nakagawa K, Watanabe K, Nakamatsu K, Nishimura Y, Fukuoka M, Yamamoto N. Single-agent gefitinib with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor. *Lung cancer* 72:199-204, 2011

- 5) Ishikura S, Ito Y, Hiraoka M. JCOG Radiation Therapy Study Group: History and achievements. *Jpn J Clin Oncol* 41:1241-1243, 2011

- 6) Nishimura Y, Koike R, Ogawa K, Sasamoto R, Murakami Y, Itoh Y, Negoro Y, Itasaka S, Sakayauchi T, Tamamoto T. Clinical practice and outcome of radiotherapy for esophageal cancer between 1999 and 2003: The Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey. *Int J Clin Oncol* 17:48-54, 2012

Society for Radiation Oncology, Miami
Beach, FL, USA, Oct 2- 6, 2011

2. 学会発表

1) Nishimura Y, Shibata T,
Nakamatsu K, Kanamori S, Koike R,
Nishikawa T, Tachibana I, Ishikawa K.
Adaptive radiation therapy scheme of a
two-step intensity modulated radiation
therapy (IMRT) method for
nasopharyngeal cancer (NPC). Int J
Radiat Oncol Biol Phys, 81 (2), suppl.:
S512-513, 2011. (Presented at the 53rd
Annual Meeting of the American
Society for Radiation Oncology, Miami
Beach, FL, USA, Oct 2- 6, 2011)

2) Tachibana I, Nishimura Y,
Shibata T, Kanamori S, Nakamatsu K,
Tamura M, Koike R, Nishikawa T,
Ishikawa K, Hosono M. A prospective
clinical trial on tumor hypoxia imaging
with 18F-misonidazole (F-MISO)
positron emission tomography (PET).
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 81 (2),
suppl.: S731-732, 2011. (Presented at
the 53rd Annual Meeting of the
American Society for Radiation
Oncology, Miami Beach, FL, USA, Oct
2- 6, 2011)

174. Nishi T, Nishimura Y, Shibata
T, Tamura M, Asai Y, Okumura M.
Dosimetric evaluation of two-step
method as adaptive replanning
strategies for head and neck IMRT.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 81 (2),
suppl.: S826, 2011. (Presented at the
53rd Annual Meeting of the American

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

研究分担者 柴田 徹（香川大学医学部附属病院放射線治療部）

研究要旨：強度変調放射線療法（IMRT）の確立と標準化を目指して検討を行い、上咽頭癌に対する JCOG1015 プロトコールの作成を完了、平成 23 年 2 月 3 日に JCOG プロトコール審査委員会の承認を受け、参加施設倫理委員会の承認後に実施がなされた。その過程で、上咽頭癌の IMRT の標準化に向けて、模擬症例データを用いて多施設間で治療計画実験（ドライラン）を事前実施した。参加施設の協力を得て、ワーキンググループ会議で治療計画結果の相互比較を行った。当初は標的、リスク臓器の輪郭入力等、施設間でかなりの格差があり、プロトコール通りの線量制約を達成できない施設が数多く認められたが、再検討と相互評価を繰り返し、修正回数を重ねた。その結果、徐々に規約に沿ったプランの立案が可能となってきた。また、標準化の一助とすべく、参加施設の合意のもと、治療計画図譜（アトラス）を作成し、プロトコールに添付する資料として提供した。試験の開始後は、Washington University の ITC remote review tool を活用して、全登録症例の治療計画データを遠隔（オンライン）で評価し、結果を班会議において提示した。これまでの登録症例については、プロトコールに沿った計画立案がなされていることが再確認された。さらに細部にわたる治療計画の内容検証とフィードバックにより、標準化の進展に助力した。今後も IMRT の標準化を進めることで、均一性の高い試験治療の実施に繋がるよう、治療計画内容の検討を継続する。

A. 研究目的

JCOG1015は強度変調放射線治療（IMRT）を採用する本邦初の多施設共同臨床試験である。従来、頭頸部腫瘍に対するIMRTの方法は施設間で多様な格差が存在することが知られており、本試験において信頼性の高い最終結果を得るためには、治療計画や最適化、線量評価手法の確立と格差是正が肝要と考えられた。そのため、分担研究課題として、模擬症例のデータを利用したドライランの事前施行、また試験開始後は全登録症例の治療計画データの遠隔解析ツールによる検証を実施することにより、本試験を通じたIMRT治療計画の標準化に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

本試験の実施に先立ち、上咽頭癌に対するIMRT治療計画手法の標準化を目指して、京都大学と近畿大学から上咽頭癌各1例をドライランのための模擬症例として選択した。適切な匿名化を施した後、MRI、PET-CTなどの治療計画用画像情報の提供を受け、本試験

の参加施設に配布し、プロトコールに従った治療計画の作成を依頼した。ワーキンググループおよび班会議の場で、各施設の治療計画内容の検討を行った。

その結果を踏まえて、最終プロトコールに反映させ、標準化を進めるのためのアトラスの作成を試み、その効果を実証した。

試験の承認、実施以降は、匿名化された登録症例の臨床画像データを収集し、Washington University, Image-guided Therapy QA Center の ITC remote review tool を活用して、全登録例の治療計画と線量分布を確認、検証した。

（倫理面への配慮）

本試験は、JCOG のプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を通じて、科学性と倫理性の確保に努めている。参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また「臨床研究に関する倫理指針

」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。分担研究に関しても、個人情報保護を徹底し、画像、臨床情報の適切な匿名化を行い実施した。

C. 研究結果

まず、JCOG1015 プロトコール作成において、近畿大学における上咽頭癌 IMRT（2ステップ法）に準じて、治療計画方法や最適化における線量制約と線量評価の記述策定に参加した。

次に、上述の通り、近畿大学、京都大学、千葉県がんセンター、愛知県がんセンター、国立がんセンター中央、癌研有明、札幌医大、大阪成人病センター、北海道大学の協力を得て、ドライランを施行した。プロトコール記載に基づく治療計画を依頼し、各施設の結果を班会議にて相互比較した。当初は、当初は標的輪郭、リスク臓器の入力等、施設間でかなりの格差があり、プロトコール通りの線量制約を達成できない施設が数多く認められ、特に IMRT 経験症例数の少ない施設において、設定した線量制約を大きく逸脱するレベルの過線量が認められるなど、統一は容易でないと思われた。

そのため、まず輪郭入力標準化を図るべく、治療計画の際に参考となる画像的なガイダンスが必要との結論に達し、参加施設全体のコンセンサスを得て、標的やリスク臓器の設定に関するアトラスを作成した。

同時にドライラン結果を踏まえてプロトコール内容の修正を図り、繰り返し検証を加えた。その結果、不統一の技術的原因として、（1）耳下腺の線量制約に依存して近傍の PTV の線量低下と offtarget のホットスポットを認める例（2）皮膚近傍のビルドアップ領域に存在する PTV 内での線量低下域に起因する線量制約逸脱例（3）脳や脳幹、耳下腺等のリスク臓器の輪郭が PTV との重なりが過大な例など共通する特徴があった。（1）については適切な線量制約の設定を指示（2）については線量計算マトリックスが小さい場合、空気の影響を排除できないので、腫瘍が皮膚表面まで近接している場合を除き、適切な PTV の削り込みを指示（3）については、アトラスの参照と遵守を指示するなど、繰り返し細部にわたる相互評価を行った結果、試験開始までに徐々に規約に沿ったプランの立案が可能となってきた。治療計画の施設間差を無くし、標準化を進める上で、貴重なデータが得られた。

試験の開始後は、事務局のからの指示のもとで、Washington University, Image-guided Therapy QA Center の ITC remote review tool を活用して、遠隔的に（オンライン）全登録例の治療計画と線量分布の検討を担当した。班会議において検証結

果の提示と相互の評価を進め、プロトコールに沿った治療が行われたか否か、技術的改善や更なる標準化の可能性について相互に確認を行った。現在までの全登録症例について、プロトコールに沿った治療計画が行われていると判定された。

D. 考察

模擬症例データを用いたドライランの実施、治療計画図譜（アトラス）の作成とプロトコールに添付する資料としての提供は、事前の治療計画の標準化に寄与した。試験の開始後、症例の治療計画データの遠隔評価により、これまでの登録症例については、プロトコールに沿った計画立案がなされたと再確認された。これらの検討は標準化と実質的検証に極めて有効であった。

E. 結論

JCOG1015 において IMRT の有効性と安全性を示すためには、上咽頭癌に対する IMRT 治療計画の標準化を推進し、実験的検討や継続的なフィードバックを通じた継続的な取り組みが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 柴田 徹 放射線治療最前線 2011. II 高精度放射線治療の適応と課題:疾患別の検討「8.前立腺がんの最新放射線治療 強度変調放射線治療(IMRT)—当施設における IMRT の運用と治療実績を中心に」INNERVISION 2011; 26(3):78-81.
2. Okubo M, Nishimura Y, Shibata T, Nakamatsu K, Kanamori S, Tachibana I, Koike R, Nishikawa T, Mori K. Definitive radiation therapy for moderately advanced laryngeal cancer: effects of accelerated hyperfractionation. Jpn J Clin Oncol. 2010 40(10):944-8.
3. 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. 2010 ;77(2):350-356.
4. 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. 2010,40(2):130-138.

5. 柴田 徹 近畿大学における取り組みと IMRTの標準化に関する提言 臨床放射線. 2009,54: 579-588.

2. 学会発表

1. 柴田 徹 シンポジウム6「放射線治療の進歩と将来展望」強度変調放射線治療(IMRT)の適応、成果と課題 第35回日本頭頸部癌学会 名古屋市 平成23年6月9-10日
2. 柴田 徹、中松清志、田村昌也、西川龍之、小池竜太、立花和泉、金森修一、西村恭昌 前立腺癌 IMRT の線量増加の治療成績と晩期有害事象の検討 第69回日本医学放射線学会総会 横浜市 平成22年4月8-11日
3. 柴田 徹、中松清志、小池竜太、西川龍之、立花和泉、石川一樹、金森修一、西村恭昌 局所進行副鼻腔癌に対する集学的治療の成績 日本放射線腫瘍学会第23回学術大会 浦安市 平成22年11月18-20日

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他

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）
IMRT の品質管理・品質保証に関する研究
研究分担者 田村 昌也（近畿大学大学院医学研究科）

研究要旨：上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験（JCOG1015）が平成 23 年 5 月から開始され、近畿大学からも 3 例の症例登録が行われた。本研究では、当施設の治療計画装置更新に伴う IMRT プランの評価および改善を目指した。

布中の 1 点を選択し全門合計で実施した。

A. 研究目的

治療計画装置 Varian Eclipse の更新に伴い、IMRT の計算アルゴリズムも変更された。本研究では、新バージョンの Eclipse10.0 による最適化計算で得られた IMRT プランが許容可能か、実測との比較により評価することを目的とした。

B. 研究方法

治療装置は Varian 社製 CLINAC-600C (CL-600C)、CLINAC-21EX (CL-21EX) を用いた。CL-600C では 4MV-X 線による頭頸部癌、CL-21EX では 6MV-X 線による頭頸部癌および 10MV-X 線による前立腺癌を対象とした。旧バージョン Eclipse7.3 で IMRT 治療計画を行った症例を各エネルギー 3 例選択した。Eclipse10.0 において、更新前の最適化条件を変えずに実行し、線量分布を作成した。

線量分布測定は、CL-600C(4X)では MapCheck (SUN NUCLEAR 社)を、CL-21EX (6X,10X)では EPID による Portal Dosimetry を使用して、各門につき実施した。絶対線量測定は、固体ファントムと電離箱線量計を用いて、線量分

C. 研究結果

線量分布測定では、ガンマ法を用いて %Pass を算出した。頭頸部癌(4X,6X)に対しては 3%/3mm (Dose Difference: $\Delta D=3\%$ 、DTA: $\Delta d=3\text{mm}$)、前立腺癌(10X)に対しては 2%/2mm を条件とし、それぞれ最大線量の 10%以上の領域とした。4X では、3 症例全 21 門に対し平均 $94.6\pm 3.3\%$ であった。6X では、Split Field を各門として含み 3 症例 38 門に対し $98.9\pm 1.4\%$ 、10X では、同様に 3 症例 24 門に対し $96.9\pm 2.8\%$ であった。各エネルギーで良好な結果が得られた。

絶対線量測定の結果は、4X では 3 症例でそれぞれ -1.1%、-3.3%、-2.5%となった。計算と比較し実測が低めの値となっているが、治療計画装置更新前から同様の傾向を示していたため問題はないと考えられる。6X および 10X では、全て $\pm 1\%$ 以内に収まっており良好な結果となった。

D. 考察

今回は更新前後の計算アルゴリズムの比較までは行っていない。最適化計算における線量制約や Priority の設定により、

以前とは異なる計算経過を辿っていると実感した。今後、現バージョンの最適な条件出しをする必要があると考えられる。

当施設では計算アルゴリズムに PBC を用いており、今後頸部食道癌など空気層に近接するような症例を扱う際には Superposition 相当のアルゴリズムへの変更を考えなければならない。今後の課題としたい。

E. 結論

更新後の治療計画装置による IMRT プランは、実測と比較してよい一致を示した。臨床試験の継続に全く影響はないと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）

頭頸部癌に対する化学放射線療法に関する研究

研究分担者 岡本 勇（近畿大学医学部内科学腫瘍内科学部門）

研究要旨：進行頭頸部癌症例に対してネダプラチンと S-1 顆粒製剤の安全性および薬物動態を検討するために第 I 相臨床試験を行った。推奨投与量はネダプラチン 80mg/m², S-1 80mg/m² であり本併用療法は安全に施行が可能であった、薬物動態も既知の S-1 カプセル製剤での報告と同等であった。

A. 研究目的

再発症例もしくは遠隔転移を有し根治的な放射線治療が不可能な頭頸部癌に対するネダプラチンと S-1 顆粒剤併用療法の推奨投与量の決定ならびに安全性及び、両薬剤の体内動態に及ぼす影響の検討を行う。さらに本併用療法の抗腫瘍効果についての検討も併せて行う。

B. 研究方法

体表面積により算定された S-1 の初回投与量 (80mg/m²/日) を第 1 日目の朝食後より、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、14 日間(2 週間)経口投与を行う。その後、S-1 は 1 週間休薬し、21 日間(3 週)1 コースとして本治療を繰り返す。各コース第 1 日目にネダプラチン(CDGP)を 90 分かけて点滴静注する。S-1 の投与量は 80mg/m² に固定し、ネダプラチン投与量を 80mg/m², 90mg/m², 100mg/m² の 3 レベルとして容量制限毒性を評価し推奨投与量を検討した。なお、S-1 とネダプラチンの薬物相互作用を検討する目的で薬物動態に関する採血を実施するために、第 1 ステージの 1 コース目ではネダプラチンの投与を Day2 に、2 コース目ではネダプラチンの投与は Day1 に施行し、それぞれネダプラチン投与日の朝食後 S-1 の投与は、ネダプラチンの投与開始時に行うこととする。

以後、腫瘍の増悪、以後、腫瘍の増悪、新病変の出現または投与継続が困難な有害事象の発現を認めるまで、1 コースを 21 日間隔として治療を継続する。

C. 研究結果

20 例の症例が登録された。原発巣の内訳は、下咽頭 9 例、中咽頭 6 例、口腔 3 例、喉頭 1 例、上咽頭 1 例であった。年齢中央値は 64 歳(53-72 歳)、20 例中 17 例が男性であった (85%)。ネダプラチン 80mg/m² 投与群にて 6 例中 1 例の DLT(白血球減少)が発現、90mg/m² 投与群では 3 例中 3 例の DLT(白血球、好中球減少の遷延)が発現したため推奨投与量はネダプラチン 80mg/m², S-1 80mg/day と決定した。薬物動態を S-1 80mg/m² 群 3 例、90mg/m² 群 3 例で検討した結果、1 サイクル目の Oxo の血中濃度が高い傾向ではあったが、S-1、ネダプラチンともに薬物動態は過去の報告と同様の結果であった。さらに 11 例において安全性、有効性をさらに検討した。

最も高頻度な毒性は白血球減少、好中球減少であり、次に食欲不振、口内炎、血小板減少が認められたが、過去のネダプラチン、S-1 カプセル製剤で報告された毒性と同等の結果であった。20 例中 7 例において部分奏効が認められた。

D. 考察

S-1 は、血中および腫瘍内 5-FU の濃度・持続時間を高めて抗腫瘍効果を増強させ、かつ消化器毒性の軽減を図った経口の抗悪性腫瘍剤である。5-FU が標準治療の一つとして用いられている頭頸部がんにおいて S-1 を用いた治療は有効な可能性が考えられるが、過去の報告で使用されていた経口カプセル製剤は嚥下機能に支障がある頭頸部がん患者には使用が困難な事が多い。

今回検討した顆粒製剤は 2009 年に新たに導入された製剤であり、嚥下障害を有する患者でも内服が容易で、また経管栄養中の患者においても使用可能である利点がある。ただし、顆粒製剤は体内での薬物動態が吸収などの面で懸念され、安全性の検討も過去に報告がほとんど無い。本試験において S-1 顆粒製剤はカプセル製剤と同様の安全性、薬物動態を示すことが確認された。頭頸部がんに対する放射線治療との併用での使用などの可能性を検討しうる結果であった。

E. 結論

S-1 顆粒製剤とネダプラチンの併用療法の安全性が示された。今後頭頸部がんに対する有効性を検討するための第 II 相臨床試験を計画する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto I, Takahashi T, Okamoto H, Nakagawa K, Watanabe K, Nakamatsu K, Nishimura Y, Fukuoka M, Yamamoto N. Single-agent gefitinib with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor. *Lung Cancer* 2011;72(1):199-204.
2. Tanizaki J, Okamoto I, Fumita S, Okamoto W, Nishio K, Nakagawa K. Roles of BIM induction and survivin down-regulation in lapatinib-induced apoptosis in breast cancer cells with HER2 amplification. *Oncogene* 2011;30:4097-4106.
3. Tanizaki J, Okamoto I, Sakai K, Nakagawa K. Differential roles of trans-phosphorylated EGFR, HER2, HER3, and RET as heterodimerisation partners of MET in lung cancer with MET amplification *British Journal of Cancer* 2011;105:807-813
4. Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, Satoh T, Cappuzzo F, Souglakos J, Ercan D, Rogers A, Roncalli M, Takeda M, Fujisaka Y, Philips J, Shimizu T,

Maenishi O, Cho Y, Sun J, Destro A, Taira K, Takeda K, Okabe T, Swanson J, Itoh H, Takada M, Lifshits E, Okuno K, Engelman A J, Shivdasani A R, Nishio K, Fukuoka M, Garcia V M, Nakagawa K, and Jänne A.P. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Science Translation Medicine* 2011;3:99ra86

5. Ichinose Y, Seto T, Sasaki T, Yamanaka T, Okamoto I, Takeda K, Tanaka M, Katakami N, Sawa T, Kusoh S, Saka H, Nishimura Y, Nakagawa K, Fukuoka M. S-1 plus cisplatin with concurrent radiation for locally advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; 6: 2069-2075

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

放射線治療の品質管理・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：上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験（JCOG1015）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。現在まで登録 11 例に対しプロトコル規定の遵守を評価し、問題となる逸脱がないことを確認した。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。

B. 研究方法

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験（JCOG1015）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開始直後および終了後の 2 回、治療開始前の各種診断画像、治療計画情報、放射線治療照射記録等を用いて放射線治療規定の遵守判定基準を用いて行う。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づ

く自発的同意を本人より文書で得る。3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

JCOG1015「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験」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。2012 年 2 月 8 日までに登録された 11 例のレビューを行った。現在まで、問題となるプロトコル逸脱は認められず、compliance は良好であった。

D. 考察

2000 年代前半より、我が国においても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るようになり、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, JCOG0702) 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。特に本試験はわが国で最初のIMRTを用いた多施設共同臨床試験であり、質の確保および安全な普及の観点から、品質管理・品質保証プログラムを実施する意義は大きい。

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. Ishikura S, Ito Y, Hiraoka M. JCOG Radiation Therapy Study Group: History and achievements. Jpn J Clin Oncol 2011 ;41(11):1241-3

学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）

IMRTの品質管理・品質保証に関する研究

研究分担者 峯村俊行（国立がん研究センターがん対策情報センター）

研究要旨： 腫瘍に対して強度変調放射線治療（IMRT）のような線量集中性を高めた高精度放射線治療が急速に普及している。それゆえ、高度な放射線治療技術が求められ、その品質保証・品質管理（QA・QC）が要求される。本研究では、IMRTファントムを用いた訪問による第三者評価プログラムを作成、実施し、臨床試験参加施設に対する吸収線量の整合性を図ることで放射線治療の品質保証を行う。

A. 研究目的

JCOG放射線治療グループ主導による強度変調放射線治療(IMRT)を用いた多施設臨床試験の品質保証のため、本研究で作成したIMRT用ファントムを用いて、訪問測定による測定方法や評価項目を検討し、IMRT第三者評価プログラムを作成する。また、臨床試験参加施設に対して訪問測定を実施することにより各施設での整合性を図る。

B. 研究方法

測定は、IMRTファントムを用いた施設訪問測定によって実施した。IMRTファントムは筐体とモジュールに分けられ、筐体の中には線量測定用モジュールやCT撮影用モジュール等の検証項目ごとにモジュールが挿入可能であり、また、モジュール単体でも検証可能な構造とした。

CT撮影モジュールは、内部が低密度組成物質の円柱状リスク臓器とそれを取り囲む馬蹄形のターゲットから成り、CT撮影後にOARやPTVについて施設間で同じ輪郭設定を可能とした。IMRT治療計画は、以下の最適化条件を満たすように各施設で計画を立案した。

・ D95処方線量(PTV) : 2 Gy

・ PTV最大線量 : $D_{max}(PTV) < 110\%$ 処方線量

・ リスク臓器(OAR) : $D_{max}(OAR) < 60\%$

立案したIMRT治療計画に対する線量検証は、電離箱線量計用モジュールおよびフィルム用モジュールを用いて実施した。治療計画結果の線量検証には、以下の機器を使用した。

・ フィルム・・・Gafchromic Film (EBT2)

・ 電離箱・・・PTW30013

・ 電位計・・・応用技研AE-132a

吸収線量の評価は、PTV内の2点(C1,C2)に対して実施した。線量計算値と実測値の相違比較では、ICRU Report 24によるファントム内の出力線量評価(±2.5%)に測定誤差も考慮し、許容範囲を前門合計で±3%以内とした。また、線量分布はAxial面、Coronal面、Sagittal面をフィルムで測定し、計算による線量分布と比較した。測定した軸における位置ズレの相違を1 mm以内とし、空間的な相違は測定誤差も考慮に入れて位置のズレに対する許容範囲を±2 mm以内とした。測定値と計算値の

線量勾配が急峻となっている部分をそれぞれ線形近似することにより、その近似曲線間の距離を求め、位置のズレが許容範囲内であることを確認した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者個人識別情報は扱わない。

C. 研究結果

臨床試験参加11施設に対してIMRT訪問測定を実施した結果、全ての施設が許容範囲内であることを確認した。電離箱線量計による線量検証では、PTV内の2点 (C1, C2) において、線量測定値に対する線量計算値の相違が全て $\pm 3\%$ 以内であった。フィルムによる線量分布測定結果では、位置ズレの相違に対し、全て $\pm 2\text{mm}$ 以内であった。また、勾配の傾きにも大きな変動はみられなかった。

D. 考察

電離箱線量計による線量検証において、評価対象外としたOAR中心での相違結果が、10.0%を超える相違を示めす場合もあった。これは、線量勾配が急峻な場所での計算グリッドの影響や、処方線量の50%等線量域以下での比較による線量の僅かな差により大きな相違を示したと考えられる。通常、線量分布の検証では分布についての比較が行われるが、評価項目の多様化により未だ統一されていない状況を考え、本プログラムではIMRTの最大の特徴であるPTV周囲の正常組織との接点で見られる急峻な線量勾配の位置ずれのみを評価対象とした。また、線量分布の検証方法については今後の課題としてさらに検討する。

E. 結論

本研究では、IMRTを用いた多施設共同臨床

試験を支援する目的で、線量の品質保証を行うべく検証用ファントムや測定機器の開発を行い、第三者評価プログラムを作成した。また、臨床試験参加11施設に対してIMRT訪問測定を実施した結果、全ての施設が許容範囲内であることを確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

T.Minemura, Y.Narita, M.Tamura, M.Ishikawa, S.Ozawa, T.Miyagishi, T.Nishio, Independent Quality Control and Quality Assurance Programs for IMRT, 53rd 2011 Joint AAPM/COMP Meeting, July 31–August 4, 2011, Vancouver

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

頸部食道癌に対する IMRT の有用性に関する研究

研究分担者 板坂 聡（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：

頸部食道癌に対して、IMRT の有効性と安全性を臨床試験にて評価する

A. 研究目的

頸部食道癌に対して、IMRT の有効性と安全性を臨床試験にて評価する。

B. 研究方法

頸部食道癌に対して、上咽頭癌と同様に IMRT の有効性と安全性を評価する臨床試験を施行するため、多施設臨床試験プロトコルを作成する。

（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、臨床研究に関する倫理指針に則った研究を行う。

C. 研究結果

IMRT を用いた同時ブースト (simultaneous integrated boost) 法による頸部食道癌プロトコルについて対象、治療内容 (処方線量 60Gy/30fr. 予防照射領域は 48Gy/30fr.、化学療法) が了承されプロトコル作成を進めることとなった。IMRT 治療の均一性を担保する上で、不均質補正の手法によって線量計算の差が大きくなるという問題が明らかになり、引き続き検討することになった。

D. 考察

多施設での臨床試験導入に向けての更なる検討と、早期の臨床試験導入を進めることとなった。

E. 結論

自主研究の方向性として西村班と日本放射線腫瘍研究グループ (JROSG) 消化器委員会の合同試験とすることとし、早期に JROSG にプロトコルの提出を目指すこととなった。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishimura Y, Koike R, Ogawa K, Sasamoto R, Murakami Y, Itoh Y, Negoro Y, Itasaka S, Sakayauchi T, Tamamoto T. *Clinical practice and outcome of radiotherapy for esophageal cancer between 1999 and 2003: the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) Survey*. Int J Clin Oncol. 17:48–54. 2012

2. 学会発表

The Progress of IMRT for Esophageal Cancer
日本臨床腫瘍学会 2011年7月23日（横浜）

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

なし

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）
頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究
研究分担者 幡野和男（千葉県がんセンター放射線治療部部長）

研究要旨： 新たなIMRTの手法としてRapidArcが臨床応用可能となった。今回、この手法と従来の固定多門IMRTとを比較した。RapidArcによる線量分布はほぼ同等であり、治療時間短縮、MU値減少が得られた。これにより、臨床現場においては治療件数増加および治療中のIntrafraction organ motionを減少させる可能性が示唆され、患者への身体的負担の軽減も考えられた。

A. 研究目的

実臨床における頭頸部IMRT実施における問題点を探り、新たな手法であるRapidArcの問題点、利点を検討し、臨床現場における改善がどの程度可能かを検討する。

B. 研究方法

実臨床におけるIMRT実施における問題点を探り、新たなIMRT手法であるRapidArcを用いた際の利点および臨床現場に及ぼす影響を検討する。IMRTは従来法に比べ、その良好な線量分布において有用性が引き出される治療法である。IMRTを実臨床で実施する際に問題となるのは、マンパワー、設備以外では、使用するMU値が大きくなること、それに伴い、治療時間が長くなることである。施設によっては、古い治療室に治療装置を更新で導入する際に、十分な壁厚が確保できないまま、高精度治療装置に更新されることもあり得る。実際に千葉県がんセンターでは、建屋の構造上、十分な壁厚補強ができない状態で新規治療装置が導入された経緯がある。こうした場合、使用MU値増加や、治療時間の延長により治療件数に影響を及ぼすことが問題となる。そこで、IMRTに要する使用MU値および治療時間について固定多門による

IMRTと、RapidArc(Acuros)によるVMATとの間で比較検討を行った。また、2つの照射法における線量分布の比較も行った。

（倫理面への配慮）

今回利用する臨床画像においては、あらかじめDICOM dataから患者情報を削除しているため、個人情報管理上は問題ないものと考ええる。

C. 研究結果

RapidArcによる治療では、固定多門のIMRTに比べ、PTV内の線量均一性は高くなる傾向があったが、PTV辺縁に高線量領域が出現する傾向にあった。全体として線量分布においては、従来の固定多門IMRTとRapidArc(Acuros)との間で、有意な相違点は認められず、ほぼ同等の線量分布を得る事が可能であった。照射時間においては頭頸部がんでは固定多門では12分程度必要であるが、RapidArcでは長くとも3分であり、およそ77%時間短縮が可能であった。脳腫瘍、前立腺がんにおいても平均で5分(60%)の時間短縮が可能となった。また、使用するMU値においては、全ての部位において平均180MU/Gy (45%)の減少が可能となった。特に頭頸部がんにおいては、60%の減少となった。