

201220076A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

呼吸移動を伴う胸部病変に対する先進的強度変調回転照射
に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 橋本成世

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

呼吸移動を伴う胸部病変に対する先進的強度変調回転照射
に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 橋本成世

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
呼吸移動を伴う胸部病変に対する先進的強度変調回転照射に関する研究 -----	3
橋本成世	
II. 分担研究報告	
1. 呼吸移動を伴う病変に対する強度変調回転照射における治療計画の臨床的評価 --	11
小口正彦	
2. 呼吸移動を伴う胸部病変に対する強度変調回転照射の線量制約に関する研究 -----	13
小塚拓洋	
3. 胸部病変に対する強度変調回転照射の線量処方方法に関する研究 -----	16
大友結子	
4. 胸部病変に対する強度変調回転照射における最適な治療計画に関する研究 -----	19
上原隆三	
5. 強度変調回転照射における 4 次元に対応した線量再構成法に関する研究: -----	24
静止ファントムによる検討 中島大	
6. 強度変調回転照射における 4 次元に対応した線量再構成法に関する研究: -----	29
動体ファントムによる検討 伊藤康	
7. 胸部腫瘍の四次元 CT の位相分割数と線量再構成精度に関する研究 -----	32
北村望	
8. 強度変調回転照射における腫瘍位置の検出に関する研究 -----	35
五月女達子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	39
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	43

I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
総括研究報告書

呼吸移動を伴う胸部病変に対する先進的強度変調回転照射
に関する研究

研究代表者 橋本 成世 がん研究会有明病院 放射線治療部

研究要旨

高精度照射法の1つである強度変調放射線治療（IMRT）は様々な部位で用いられるようになってきている。呼吸によって動きを伴う肺癌や悪性胸膜中皮腫においてもIMRTが使用されており、さらに強度変調回転照射（VMAT）を用いることで線量集中性の向上及び照射時間の短縮化等の利点が見出されている。しかしながら、呼吸移動を伴う部位にVMATを行う場合、治療時の呼吸状態に依存して投与線量が増減するおそれがある。これは、治療機の機器動作と呼吸による体内臓器の動きが照射毎に異なることが主な原因となる。そのため、日々の治療毎に投与線量が増減する可能性があるものの、実際に投与された線量を確認できる手法は確立されていない。また、呼吸停止下あるいは自由呼吸（呼吸抑制）下のVMATといった照射手法の違いによっても、投与線量の変化量が異なると考えられる。本研究では呼吸移動を伴う胸部病変において、VMATの最適な治療計画から日々の投与線量の評価までの一連の手法を開発し、システムを構築することを目的とする。

本研究は、(1) 治療計画・照射法に関する研究 (2) VMATにおける腫瘍位置の検出に関する研究 (3) VMATにおける4次元に対応した線量再構成法に関する研究の大きな3つの柱から成り立つ。平成24年度の研究によって、(1)では自由呼吸下・呼吸停止下のVMATにおいても、照射時の呼吸状態により10%程度の投与線量の変化が生じることが分かった。また、過去に治療を行った115例の肺癌患者の解析を行い、治療計画を行う上での線量制約および処方方法に関する検討も併せて行った。(2)では電子照合画像装置（EPID）に描出される腫瘍の陰影を追跡することで、単純な照射条件においては±1mm以内の精度で腫瘍位置を求めることができる手法を実現した。さらに、VMAT照射時の問題点と改善策についての検討を行った。(3)においては、呼吸移動を考慮した線量再構成法の構築を行い、本線量再構成法によって頭尾方向のみに腫瘍が動いた場合では、腫瘍の中心線量を±3%以内の精度で求められることが分かった。得られた成果を基盤とし、引き続き(1)では投与線量の誤差を小さくできる治療計画・照射法の確立、(2)では腫瘍位置の検出精度の向上、(3)では3次元的な腫瘍の動きに対しても線量再構成が可能なシステムの構築を行っていく。

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

小口正彦・がん研究会有明病院放射線治療部・部長

小塚拓洋・がん研究会有明病院放射線治療部・副部長

中島大・がん研究会有明病院放射線治療部・主任

伊藤康・がん研究会有明病院放射線治療部・主任

北村望・がん研究会有明病院放射線治療部・診療放射線技師

五月女達子・がん研究会有明病院放射線治療部・診療放射線技師

大友結子・がん研究会有明病院放射線治療部・診療放射線技師

上原隆三・がん研究会有明病院放射線治療部・診療放射線技師

A. 研究目的

社会の急速な高齢化に伴いがん患者、特に高齢のがん患者が急増している。比較的治療の負担が少ないことから放射線治療を受ける患者数は飛躍的に増加している。特に IMRT は前立腺癌や頭頸部だけではなく呼吸性移動を伴う肺癌や悪性胸膜中皮腫でも線量分布の向上を認め臨床でも利用され始めている。さらに身体 360 度方向から照射が可能な VMAT は、従来の IMRT よりも短時間で腫瘍に線量を集中することが可能となり、胸部病変においても利点が見出されている。

VMAT はガントリ角度と多分割コリメータ (MLC) 及び線量率を連続的に変化させて治療を行う照射法である。肺等

のように呼吸により腫瘍が移動する部位では息止め、呼吸抑制、呼吸同期といった手法を用いて腫瘍の動きに対応した治療を行う。いずれの手法も、照射時の腫瘍の位置を完全に一定にすることはできず、投与線量の誤差の原因となる。動きのある腫瘍に対して VMAT を行う場合には、このような誤差が特に顕著になるおそれがある。また、治療中の腫瘍あるいは体内臓器の動きを経時的に捉える方法は確立されておらず、治療中に腫瘍が動いた場合に患者体内においてどのような線量分布が形成されているかを知る方法は確立されていない。本研究では呼吸移動を伴う胸部病変において、VMAT の最適な治療計画から日々の投与線量の評価までの一連の手法を開発しシステムを構築することを目的とする。

本研究により従来以上に安全性が確保された高精度放射線治療が可能となり、治療効果の増加及び副作用発生頻度の低下が期待できる。また致死的な放射線肺臓炎が問題となり、重点的対象疾患の 1 つである呼吸移動を伴う悪性胸膜中皮腫の治療法の精度向上に資する研究でもあり、厚生労働行政の施策である医療安全対策に繋がる研究だと考えられる。

B. 研究方法

本研究は (1) 治療計画・照射法に関する研究、(2) VMAT における腫瘍位置の検出に関する研究、(3) VMAT における 4 次元に対応した線量再構成法に関する研究の大きな 3 つの研究項目から成り立つ。

(1) 治療計画・照射法に関する研究

最適な治療計画・照射法を決定するため、平成 24 年度では (a) 腫瘍の線量に影響を与える条件、(b) VMAT 治療計画における処方線量・線量制約の検討を行った。(a) の検討は、胸部動体ファントムに対して自由呼吸下・呼吸停止下の治療計画を立案して行った。そして、照射中の腫瘍の動きや停止位置を変化させて実測を行い、投与線量の変化及び変化に与える原因について検討した。(b) の検討では、がん研究会有明病院にて過去に 3D-CRT で治療を行った 115 例の非小細胞肺癌患者を対象とし、計画標的体積 (PTV)、肉眼的腫瘍体積 (GTV)、肺、脊髄、食道、の線量体積ヒストグラム (DVH) の解析を行った。PTV の解析により処方線量、肺野線量と有害事象の関係を調べることにより、肺における線量制約を検討した。また、今後治療計画の検討に用いる肺癌患者の 4 次元 CT (4D-CT) 画像の集積も行った。

(2) VMAT における腫瘍位置の検出に関する研究

呼吸移動を伴う胸部病変において実際に投与された線量を評価するためには、VMAT 照射中の腫瘍位置を把握する必要がある。VMAT 照射中に EPID を用いて画像の収集を行うことで、治療中の腫瘍陰影を得ることができる。この陰影を関心領域 (ROI) で追跡することで腫瘍位置を求められるソフトウェアを作成した。腫瘍位置の検出には正規化相互相関法を使用し、胸部動体ファントムの腫瘍の動きが追跡できるか検討した。

(3) VMAT における 4 次元に対応した線量再構成法に関する研究

VMAT 照射時の機器動作記録であるログデータを使用し、治療計画装置で線量分布を再計算させる方法を用いて線量再構成を行った。本手法では、VMAT 照射中における腫瘍の位置変化を線量計算に反映させるために以下の処理を行った。はじめに、回転照射である VMAT プランを固定多門照射に分割した。次に、治療計画用の 4D-CT 画像とログデータを用いて、照射門毎に治療時の腫瘍位置と機器動作を治療計画装置上で再現させて線量計算を行った。最後に、照射門毎に得られた線量分布を腫瘍の中心位置で座標を規格化して全てを合算させた。この処理により、腫瘍の呼吸移動を考慮した線量分布を再現することが可能となる。固定多門照射のプランは、新たに開発した専用のソフトウェアを用いて DICOM RT Plan として作成できるようにした。平成 24 年度は本線量再構成法の構築、静止ファントムによる精度評価及び動体ファントムによる精度評価を行った。さらに、線量再構成に用いる 4D-CT 画像の位相分割数が計算精度に及ぼす影響について検討を行った。

(倫理面への配慮)

4D-CT の撮影に関してはがん研究会有明病院の IRB で承認を受けたプロトコルに従って患者への説明と同意を得て行われている。本研究においては実験動物に対する動物愛護上の配慮等への対応に対する問題は発生しない。また、本

研究の実施において既存の医療用直線加速装置を利用するが、薬事法に触れる機器改造は伴わない。本研究の実施において、がん研究会有明病院で放射線治療を受けた患者の CT や MRI、PET などの画像を用いることがあるが、そのデータについては個人情報すべてを削除する措置を講じる。

C. 研究結果

(1) 治療計画・照射法に関する研究

(a) 自由呼吸下の検討において、VMAT 照射時の呼吸状態を変化させることによって同一プランを用いた場合でも最大 10%程度の線量変動が生じることが分かった。この変動は照射中に入る呼吸位相数が多いほど小さくなる傾向が見られた。呼吸停止下の照射においても、腫瘍位置の変異によって 10%程度の投与線量の変動が生じることが分かった。

(b) 従来通りのアイソセンタにおける線量処方と比較して PTV D50 のばらつきが最も小さく、アイソセンタ線量の 1~2%高い程度で安定していることが分かった。Gr2 以上の肺臓炎と肺線量を基に同時化学放射線療法群、順次化学放射線療法群を合わせて CART 法を用いて解析を行ったところ、Gr2 以上の放射線肺臓炎の Cut Off 値は V5=47.8%、V10=40.2%、V20=34.9%、V30=27.4%、V40=25.1%、V50=19.9%、MLD = 20Gy であった。

(2) VMAT における腫瘍位置の検出に関する研究

固定照射野を用いたガントリ固定の照射においては±1mm 以内で腫瘍位置を検出することが可能であった。回転照射においては、腫瘍と寝台あるいは椎体が重なる状況において検出精度が低下した。線量率を変化させた場合では EPID 画像にアーチファクトが生じ検出精度が悪化したものの、画像処理によってアーチファクトを低減させることで検出精度を向上させることが可能であった。VMAT を用いた照射では、MLC と ROI が重ならない画像においては±2mm 程度の誤差で腫瘍位置を検出できていたが、重なってしまう画像では腫瘍位置を検出することが困難であった。

(3) VMAT における 4 次元に対応した線量再構成法に関する研究

動きを伴わない静止ファントムを用いて実測と線量再構成値を比較したところ、ガンマ解析 (3% / 3 mm) の Pass 率は 99%以上であり、実測と良く一致した計算が行えていることが確認できた。胸部動体ファントムを用い、頭尾方向のみに腫瘍を動かしながら VMAT の照射を行った場合においても、腫瘍の中心線量は 3%以内、線量分布はガンマ解析 (3% / 3 mm) において 90%以上の Pass 率であり、実測と一致した線量再構成値を得ることができた。4D-CT 画像の位相分割数による線量再構成精度はデータを集積中であるが、現在得られているデータの解析からは 1 位相あたりの腫瘍最大移動距離が 2.9mm 以内であれば±3%以内の精度で計算が行えるという結果が得られた。

D. 考察

(1) 治療計画・照射法に関する研究

(a) 呼吸停止下及び自由呼吸下の照射においても、10%以上の投与線量の変化が生じることが分かった。呼吸停止下の VMAT では照射門毎の線量勾配、自由呼吸下の VMAT ではリーフ動作の複雑さ及び照射時の呼吸数が投与線量の変化に影響していると考えられた。これらの結果は適切な治療計画の検討をする上で重要なデータとなる。現在これらの原因を考慮し、最適な治療計画法の検討を実施している。

(b) 処方線量に関しては、PTV の D50 が従来から行われているアイソセンタ線量に対して安定性が良く、処方線量の有力な候補として考えられた。引き続き、VMAT 治療計画に対しても処方線量の検討を行っていく。VMAT 治療計画には平成 24 年度に取得した実患者の 4D-CT 画像を用いる。肺の線量制約に関しては、肺の線量と Gr2 以上の肺臓炎に、呼吸機能、間質性肺炎の有無、糖尿病などが影響を与えるかを評価していく予定である。

(2) VMAT における腫瘍位置の検出に関する研究

VMAT を用いた照射において MLC と ROI が重なる状況では腫瘍位置の検出が難しかったが、腹壁の動作から腫瘍の移動量を推定し、ROI の移動量に変換することで VMAT 照射時の全腫瘍位置を求めることが可能であった。今回は 1 つの ROI を用いて検討を行ったが、複数の ROI を配置することにより、MLC と ROI

が重なる状況を減らすことができると考えられる。また複数配置した ROI の移動量を平均化することで、腫瘍位置の検出精度の向上が期待できる。今後、複数の ROI を用いた検討を行っていく。また、実患者画像を用いた評価も行っていく。

(3) VMAT における 4 次元に対応した線量再構成法に関する研究

今年度の研究において、考案した線量再構成法の精度確認を行った。頭尾方向のみに腫瘍を移動させた状況では、腫瘍の中心線量は 3%以内、線量分布においてはガンマ解析 (3%/3 mm) で 90%以上の Pass 率という実測と良い一致を示す結果を得ることができた。今後は腫瘍の 3 次元的な動きにも対応できるようにシステムの構築を行っていく。さらに (2) の研究との統合作業を行い、実臨床で使用できるようにしていく。

E. 結論

最適な治療計画を検討する上での基礎データの取得及び、腫瘍位置検出と線量再構成法の実現が行えた。次年度はこれらの基盤を基に最適な治療計画の検討、腫瘍位置検出と線量再構成のさらなる精度向上を行っていく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto M, Uematsu M, Ito M, Hama Y, Inomata T, Fujii M, Nishio T, Nakamura N, Nakagawa K. “Investigation of the feasibility of a simple method for verifying the motion of a binary multileaf collimator synchronized with the rotation of the gantry for helical tomotherapy,” J. Appl. Clin. Med. Phys. 13(1), 27-43, (2012).

2. 学会発表

- 1) Hashimoto M, Haga A, Takahashi R, Nakajima M, Hashimoto T, Saotome S, Sato T, Nakagawa K, Kozuka T, Oguchi M. “Verification of MLC position using electric portal imaging device during VMAT delivery,” Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 84(3) Supplement, S768-S769, (2012). (Presented at the 54th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Boston, MA, USA, Oct 28-31, 2012)
- 2) 橋本成世, 伊藤康, 中島大, 北村望, 五月女達子, 大友結子, 上原隆三, 小塚拓洋, 小口正彦. “VMAT における腫瘍の呼吸性移動を考慮した線量再構成,” 医学物理 33 Sup.1, 99, (2013). 第 105 回日本医学物理学会学術大会, 横浜市, 平成 25 年 4 月 11-14 日.

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

II 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

呼吸性移動を伴う病変に対する強度変調回転照射における治療計画の臨床的評価

分担研究者 小口 正彦 がん研究会有明病院 放射線治療部

研究要旨：

遠隔転移のない手術不能肺癌は、化学療法と併用して放射線治療を行うことが多い。本研究は強度変調回転照射 VMAT を用いて、肺癌の放射線治療法の確立を目指している。本分担研究では、肺癌患者の 4D-CT データを収集し、VMAT プランの評価を目的とする。H24 年度は VMAT 治療計画に関するプロトコールを作成し、IRB で承認を得た。さらに、放射線治療を行う肺癌症例について、4D-CT 画像を蓄積するとともに、腫瘍の移動量についても検討した。

A. 研究目的

遠隔転移のない手術不能の肺癌は、化学療法と併用して放射線治療を行うことが多い。本分担研究では、VMAT の治療計画を行うための 4D-CT 画像を集積し、腫瘍の移動について調べる。

B. 研究方法

平成 24 年度に肺癌に対して放射線治療を行う症例に対し、前向き観察研究「呼吸性移動を伴う病変に対する放射線治療のための 4D-CT・4D-PET/CT の有効利用に関する検討」を作成する。IRB 承認後、肺癌で放射線治療を行う患者に対し、放射線治療の計画用に撮影する 4D-CT 画像を、実際の治療計画とは別の VMAT の計画用として使用することを説明し、同意を得る。同意を得た患者の 4D-CT 画像を蓄積する。

(倫理面への配慮)

VMAT 治療計画用に撮影する 4D-CT 画像はすべて放射線治療用画像サーバーに蓄積し、日常診療の画像として保管されている。IRB で承認したプロトコールに従って患者に説明しており、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

2012 年 8 月に 4D-CT についての前向き観察研究の申請が IRB で承認された。

IRB 承認後、放射線治療を依頼された非小細胞肺癌患者に、観察研究について説明し 2013 年 3 月までに、25 人より 4D-CT 画像を利用する同意を得た。25 症例では、腫瘍の移動は頭尾方向で最大 2.0cm であった。

D. 考察

肺癌は病変の部位によって、肺の線量が異なるため、VMAT の治療計画の有効性を評価するためには、時間をかけて様々な症例を集積する必要があると考えている。

E. 結論

来年度の VMAT 計画用に 4D-CT 画像を 25 症例で集積し、腫瘍の移動について検討した。今後なるべく多くの症例を集積し、H25 年度の計画の評価に進めていく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsunuma R, Oguchi M, Fujikane T, Matsuura M, Sakai T, Kimura K, Morizono H, Iijima K, Izumori A, Miyagi Y, Nishimura S, Makita M, Gomi N, Horii R, Akiyama F, Iwase T. "Influence of lymphatic invasion on locoregional recurrence following mastectomy: indication for postmastectomy radiotherapy for

breast cancer patients with one to three positive nodes,” Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 83(3), 845-852, (2012).

2. 学会発表

なし

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

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

呼吸移動を伴う胸部病変に対する強度変調回転照射の線量制約に関する研究

分担研究者 小塚 拓洋 がん研究会有明病院 放射線治療部

研究要旨：

現在、肺癌は日本の癌死亡原因の第1位である。遠隔転移のない手術不能肺癌は、化学療法と併用して放射線治療を行うことが多い。しかし、放射線治療を行った場合に、致命的な有害事象として放射線肺臓炎がおこることがある。現在の標準的照射法である三次元照射（3D-CRT）では、肺の線量が高いため放射線治療を行えない場合がある。病巣に高線量を保ちつつ、周辺の線量を低減させる技術として強度変調放射線治療（IMRT）、強度変調回転照射（VMAT）があり、肺癌にもこれらの照射法の導入が期待される。しかし、肺癌は呼吸とともに腫瘍の位置が大きく変わるため、実際の照射で腫瘍にどの程度の線量があたっているかは不明であった。本研究では、肺癌に対するVMATを行う上での不確定要素について検討し、適切なVMAT照射法の確立を目指している。本分担研究では、VMATを行う上で必要な線量制約を決め、最適なVMAT治療計画を確立することを目的としている。本年はがん研有明病院で2007年1月～2011年8月までに治療した肺癌放射線治療症例について、照射に関連する情報を元に、肺についての線量制約を定めた。その際に呼吸機能、併用した化学療法と有害事象の関連も考慮した。

A. 研究目的

肺癌は日本の癌死亡原因の第1位である。現在、遠隔転移のない手術不能の肺癌は、化学療法と併用して放射線治療が行われることが多い。我が国における「がんによる死亡者の減少」のためには、肺癌に対する放射線治療成績の向上が必要であるが、肺癌の放射線治療成績は近年足踏み状態である。その原因として以下のような課題があげられる。

①肺癌の放射線治療では、有害事象である放射線肺臓炎が致命的になる場合がある。そのため、放射線治療の主な適応であるⅢ期肺癌の中には、実際に放射線治療ができない症例が存在する。

②呼吸に伴い肺内の腫瘍が大きく動くため、自由呼吸下で放射線治療を行うと照射範囲が広がる。一方で、呼吸の深さと安定度は患者間のばらつきが大きく、安易に照射野を小さくすると、腫瘍に十分放射線が照射されない可能性がある。

③腫瘍と肺との境界では電子密度の差が

大きく、呼吸に伴って腫瘍が移動すると体内の線量分布は大きく変化する。また、現在の治療計画装置では、肺内の線量分布を正確に計算することも困難である。

肺癌の放射線治療の成績向上のためには、従来よりも腫瘍に高線量を照射し、周辺の肺の線量を低減させる必要がある。このような腫瘍への線量集中性の向上のために、強度変調放射線治療（IMRT）や強度変調回転照射（VMAT）が利用されているが、肺癌では上記課題にあげたように呼吸による腫瘍の移動が特に問題となる。

本研究では、肺癌に対しVMATで治療を行った場合の課題を検討し、肺癌に対する適切なVMAT治療法を確立することを目的とする。放射線肺臓炎は併用する薬剤によっても発症率が異なることが知られている。そのため、本分担研究では、現在の照射法（三次元照射）で腫瘍や周辺臓器に照射された線量と有害事象の関係を評価し、VMAT治療計画に必要な線

量制約を確立することを目的とした。

B. 研究方法

2007年1月～2011年8月に非小細胞肺癌に対し放射線治療を実施した症例を対象とする。照射法や併用した化学療法の薬剤と併用時期などの治療に関連する情報、呼吸機能など治療時の患者に起因する情報と放射線食道炎、放射線肺臓炎などの有害事象の関連を調べる。

照射に関連する情報は、分担研究者大友結子に協力を依頼した。併用した化学療法の有無、時期、併用薬剤については、電子カルテの登録内容を調査した。患者に起因する情報は、治療前に評価した呼吸機能、間質性肺炎の有無などの併存疾患を調べた。有害事象と関連する項目は、2011年以前は、診察時に系統的に問診を行い、2012年1月より同じ内容を、問診票を用いて漏れがないように記録した。

有害事象については、治療中診察および経過観察時のカルテ内容を記録したが、特に重要な放射線肺臓炎については、治療後の経過のCT画像、カルテ上の臨床症状、ステロイドなどの使用薬剤について見直し、今回新たに評価しなおした。有害事象と照射関連情報、化学療法に起因する情報、患者に起因する情報を解析し、VMAT治療計画時に必要な肺の線量制約を求めた。

(倫理面への配慮)

解析対象の臨床情報にはID等が結びついている。そのため、診療系ネットワーク上に一次データを集積した。一次データより個人を特定できる情報を除き、解析に必要なデータのみを二次データとして出力し、解析用のPCを用いて解析した。上記のようにデータの管理には十分配慮されており、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

2007年1月～2011年8月に非小細胞肺癌に対し放射線治療を実施した症例は、同時化学放射線療法(同時群)73例(IIIA期40例、IIIB期33例)、順次化学放射線療法(順次群)42例(IIB期2例、IIIA

期19例、IIIB期20例、IV期1例)であった。

肺活量中央値3090mL(1060～5260mL)、1秒量2045mL(960～4670mL)、間質性肺炎は1症例(順次群)であった。併用した化学療法は、同時群でCDDP/TS-171例、CDDP/VNR2例、順次群では、CBDCA/PAC28例、CDDP/DOC7例、CDDP/GEM5例、CDDP/TS-12例であった。処方線量は、同時群で60Gyが64症例、線量増加試験で66-74Gy照射したものが10症例、順次群は66Gyであった。

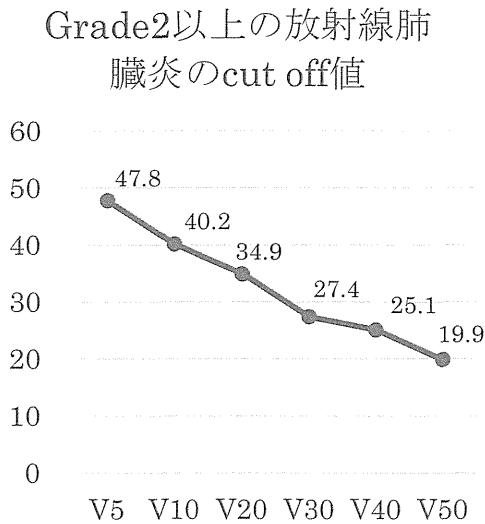
Gr1以下、Gr2、Gr3の放射線肺臓炎は、それぞれ同時群で64例、7例、2例、順次群では32例、9例、1例であった。順次群の方がGr2以上の放射線肺臓炎の割合が大きかった。また、順次群の併用化学療法と放射線肺臓炎との関連は表1に示すとおりであり、CDDP/GEM併用症例でGr2以上の放射線肺臓炎の発生頻度が高かった。

表1 併用化学療法と放射線肺臓炎

併用薬剤	症例数	Gr2,3以上の肺臓炎症例
CBDCA/PAC	27	7 (25.9%)
CDDP/DOC	7	1 (14.3%)
CDDP/GEM	5	2 (40.0%)
CDDP/TS-1	2	0 (0.0%)

照射関連情報として、分担研究者大友結子の研究結果を利用した。肺の線量は全肺-GTVとした。肺のV20中央値は、同時群(60Gy群のみ)で27.1Gy(6.4～38.1Gy)、順次群で29.4Gy(14.2～41.3Gy)であった。食道のD2、D33、D67の中央値は、それぞれ同時群で60.5Gy(46.2～67.7Gy)、46.7Gy(4.3～60.3Gy)、2.6Gy(0.6～43.2)、順次群では、66.4Gy(53.0～70.8Gy)、46.5Gy(6.6～67.5Gy)、4.0Gy(0.9～44.9Gy)であった。Gr2以上の肺臓炎と肺線量を元に、CART法を用いて解析を行った。症例数の関係から、同時群、順次群を合わせて解析を行うこととした。Gr2以上の放射線肺臓炎のCut

Off 値を求めた。V5=47.8%、V10=40.2%、V20=34.9%、V30=27.4%、V40=25.1%、V50=19.9%、MLD = 20Gy であった。(グラフ 1)



D. 考察

今回、がん研有明病院のデータを元に、肺癌のVMAT治療計画用に肺の線量制約を算出した。非小細胞肺癌に対して行われた RTOG-0617 の臨床試験 (60Gy と 74Gy を比較した第 3 相試験) の肺の制約は V5<65%、V10<45% V20<35%、MLD<20Gy であり、本研究の結果よりも低線量域で値が大きかった。

今回調べたところでは、同時群よりも順次群で放射線肺臓炎が多かった。これは、治療方針を決める際、肺の V20 の予測値や呼吸機能などを考慮して治療方針を決めたため、順次群には、リスクの高い症例が集まったためと考えている。有害事象に間質性肺炎を起こしやすい薬剤もあるため、併用薬剤により放射線肺臓炎の頻度が異なる可能性を考えているが、症例数も少ないため、併用薬剤との関連までは解析できていない。今後、肺の線量と Gr2 以上の肺臓炎に、呼吸機能、間質性肺炎の有無、糖尿病などが影響を与えるかを評価する予定である。

現在、3D-CRT では、前後対向照射で 40Gy まで照射し、斜入対向でブースト照射を基本的な治療法としている。3D-CRT に比較し、VMAT ではターゲット外の高線量域は低減可能だが、逆に低線量域は増加する。そのため、3D-CRT に比べ、DVH では低線量域と高線量域の比率が異なる可能性が高い。今回求めた線量制約は、3D-CRT の治療結果であり、低線量域が高くなりすぎないように注意が必要と考えられる。

E. 結論

2007 年 1 月～2011 年 8 月に非小細胞肺癌に対して放射線治療を行った 115 例について解析を行い、肺癌の VMAT 治療計画を行う上で重要な肺の線量制約を求めた。

本解析でも併用する薬剤の種類により放射線肺臓炎の発症頻度が異なることが示唆されており、今後、化学療法の併用時期や、呼吸機能、間質性肺炎の有無などとの関連を調べる予定である。

G. 研究発表

なし

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 |

胸部病変に対する強度変調回転照射の線量処方方法に関する研究

分担研究者 大友 結子 がん研究会 有明病院 放射線治療部

研究要旨：

現在、肺癌は日本の癌死亡原因の第1位である。遠隔転移のない手術不能肺癌は、化学療法と併用して放射線治療を行うことが多い。しかし、放射線治療を行った場合に、致命的な有害事象として放射線肺臓炎がおこることがある。現在の標準的照射法である三次元照射（3D-CRT）では、肺の線量が高いため放射線治療を行えない場合がある。病巣に高線量を保ちつつ、周辺の線量を低減させる技術として強度変調放射線治療（IMRT）、強度変調回転照射（VMAT）があり、肺癌にもこれらの照射法の導入が期待される。しかし、肺癌は呼吸とともに腫瘍の位置が大きく変わるため、実際の照射で腫瘍にどの程度の線量があたっているかは不明であった。本研究では、肺癌に対するVMATを行う上での不確定要素について検討し、適切なVMAT照射法の確立を目指している。本分担研究では、VMATを行う上で必要な線量制約を決め、最適なVMAT治療計画を確立することを目的としている。本年は、VMATにおける最適な処方方法の基礎資料とするため、2007年1月～2011年8月までにがん研有明病院で治療した非小細胞肺癌放射線治療症例について、実際に行った治療計画でGTV、PTV等のDVHを調べ、VMATの最適な処方方法について検討した。

A. 研究目的

肺癌は日本の癌死亡原因の第1位である。現在、遠隔転移のない手術不能の肺癌は、化学療法と併用して放射線治療が行われることが多い。我が国における「がんによる死亡者の減少」のためには、肺癌に対する放射線治療成績の向上が必要であるが、肺癌の放射線治療成績は近年足踏み状態である。その原因として以下のような課題があげられる。

①肺癌の放射線治療では、有害事象である放射線肺臓炎が致命的になる場合がある。そのため、放射線治療の主な適応であるⅢ期肺癌の中には、実際に放射線治療ができない症例が存在する。

②呼吸に伴い肺内の腫瘍が大きく動くため、自由呼吸下で放射線治療を行うと照射範囲が広がる。一方で、呼吸の深さと安定度は患者間のばらつきが大きく、安易に照射野を小さくすると、腫瘍に十分放射線が照射されない可能性がある。

③腫瘍と肺との境界では電子密度の差が

大きく、呼吸に伴って腫瘍が移動すると体内の線量分布は大きく変化する。また、現在の治療計画装置では、肺内の線量分布を正確に計算することも困難である。

肺癌の放射線治療の成績向上のためには、従来よりも腫瘍に高線量を照射し、周辺の肺の線量を低減させる必要がある。このような腫瘍への線量集中性の向上のために、肺癌以外の癌では強度変調放射線治療（IMRT）や強度変調回転照射（VMAT）が利用されているが、肺癌では上記課題にあげたように呼吸による腫瘍の移動が特に問題となる。

本研究では、肺癌に対しVMATで治療を行った場合の課題を検討し、肺癌に対する適切なVMAT治療法を確立することを目的とする。そのうち本分担研究では、現在の照射法である三次元照射で腫瘍や周辺臓器に照射された線量とVMATでの最適な処方方法について検討する。また、VMAT治療計画に必要な線量制約の基礎データについて調べる。

B. 研究方法

2007年1月～2011年8月に非小細胞肺癌に対し放射線治療を実施した症例を選択する。実際に放射線治療が行われた症例の臨床病期、照射期間、処方線量、および治療計画装置より、PTVの体積、D98(Gy)、D50(Gy)、D2(Gy)、GTVの体積、D98(Gy)、D2(Gy)、肺の平均線量、V5(%)、V10(%)、V20(%)、V30(%)、V40(%)、V50(%)、V60(%)、V70(%)、D2(Gy)、脊髄の体積、D2(Gy)、食道の体積、D2(Gy)、D33(Gy)、D66(Gy)を調査する。GTV体積、PTV体積に対する処方方法のうち、名目線量と処方線量の安定性について検討する。

(倫理面への配慮)

解析対象の臨床情報にはID等が結びついている。そのため、診療系ネットワーク上に一次データを集積した。一次データより個人を特定できる情報を除き、解析に必要なデータのみを二次データとして出力し、解析用のPCを用いて解析した。データの管理には十分配慮されており、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

2007年1月～2011年8月に非小細胞肺癌に対し放射線治療を実施した症例は、同時化学放射線療法(同時群)73例(IIIA期40例、IIIB期33例)、順次化学放射線療法(順次群)42例(IIB期2例、IIIA期19例、IIIB期20例、IV期1例)であった。(表1)

処方線量は、同時群で60Gy(線量増加試験で66-74Gy照射したものが10症例)、順次群66Gyであった。同時群のうち線量増加試験は症例数が少ないため、今回のDVHの解析対象から除外した。

表1 放射線治療を実施した非小細胞肺癌症例

	同時群	順次群
病期 IIB	0	2
IIIA	40	19
IIIB	33	20
IV	0	1
T分類 T0	3	1
T1	11	6
T2	30	20
T3	13	6
T4	16	9
N分類 N0	2	0
N1	3	3
N2	49	25
N3	19	14
M分類 M0	73	41
M1	0	1

GTV体積の中央値は、同時群で128.6 cm³ (21.0～760.1 cm³)、順次群で78.6 cm³ (6.2～580.4 cm³)であった。PTV体積の中央値は、同時群で410.0 cm³ (113.5～1181.1 cm³)、順次群で351.6 cm³ (24.1～903.5 cm³)であった。PTVの体積は同時群の方が大きい症例が多かった。PTV D50の中央値は、同時群で61.7Gy(58.8～65.5Gy)、順次群で67.1Gy(54.9～70Gy)であり、処方線量の101～102%と安定していた。肺のV20の中央値は同時群(60Gy)で27.1Gy(6.4～38.1Gy)、順次群で29.4Gy(14.2～41.3Gy)であった。食道線量の中央値は、同時群で31.3Gy(8.4～54.4Gy)、順次群で31.0Gy(22.3～46.8Gy)であった。詳細は表2に記載した。

D. 考察

治療前評価で肺V20が大きいと予測した症例に対し順次放射線治療を選択した。照射関連の情報のうち、V20だけでなく、GTV体積、PTV体積が大きいと予想していた。しかし、GTV、PTVの体積はむしろ同時群の方が大きかった。以前の検討で、同時群は上葉肺癌が多かったことから、体積よりも腫瘍のしめる部位が重要と考えられる。

表2 DVHの解析結果

	同時化学放射線療法		順次化学放射線療法	
	中央値	最小値～最大値	中央値	最小値～最大値
PTV D98 (Gy)	56.9	42.8～59.1	59.9	41.1～64.7
PTV D50 (Gy)	61.7	58.8～65.5	67.1	54.9～70
PTV D2 (Gy)	65.4	61.0～70.9	71.15	58.2～76.5
PTV 体積	410.0	113.5～1181.1	351.6	24.1～903.5
GTV D98 (Gy)	59.0	51.7～62.3	64.3	43.1～66.7
GTV D2 (Gy)	65.1	61.0～69.7	71.0	41.2～74.8
GTV 体積	128.6	21.0～760.1	78.6	6.2～580.4
肺 mean (Gy)	15.5	3.5～45.2	16.7	8.1～25.2
肺 V5 (%)	39.3	9.5～67.1	47.3	20.0～72.3
肺 V10 (%)	31.8	7.7～53.7	37.0	16.8～55.5
肺 V20 (%)	27.1	6.4～38.1	29.4	14.2～41.3
肺 V30 (%)	21.1	3.9～31.6	24	11.0～36.3
肺 V40 (%)	17.3	3.3～29.6	20	7.7～32.3
肺 V50 (%)	12.8	2.7～26.5	13.8	3.5～48.5
肺 V60 (%)	7.5	0.6～19.9	10.3	0.0～22.1
肺 V70 (%)	0.0	0.0～0.1	0.5	0.0～11.9
肺 D2 (Gy)	63.4	56.6～67.6	68.6	55.2～73.2
肺体積	2970.3	1081.4～5023.6	2822.5	1660.0～4691.1
脊髄 D2 (Gy)	43.8	2.1～50.5	45.4	4.7～55.5
脊髄体積	51.4	25.6～93.8	49.2	24.3～89.5
食道 D2 (Gy)	60.5	46.2～67.7	66.4	53.0～70.8
食道 D33 (Gy)	46.7	4.3～60.3	46.5	6.6～67.5
食道 D67 (Gy)	2.6	0.6～43.2	4	0.9～44.9
食道体積	31.3	8.4～54.4	31	22.3～46.8

IMRT や VMAT の治療計画では、アイソセンターのような特定の点で処方をする事ができない。そのため、新たな処方方法による線量が、3D-CRT と比べて大きな違いがなく安定した方法が望ましい。今回検討した方法のうち PTV D50 が同時群、順次群ともばらつきが最も小さく、線量も処方線量の 1-2% 高い程度で、非常に安定していた。有害事象の発生には、線量だけでなく、年齢、呼吸機能、併用薬剤などの影響を受けることが予想されるため、総合的な解析が望ましいと思われる。

E. 結論

2007 年 1 月～2011 年 8 月に非小細胞

肺癌に対して放射線治療を行った 115 例について解析を行った。肺癌の IMRT、VMAT の処方方法として、PTV D50 が、ばらつきが少なく、従来の照射法と線量差が少ないことがわかり、処方方法の有力な候補として考えられた。

線量制約については本分担研究で求めた DVH データを、分担研究者の一人の小塚に引き継ぎ、その他の臨床データを含めて検討する。

G. 研究発表

なし

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

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

胸部病変に対する強度変調回転照射における
最適な治療計画に関する研究

研究分担者 上原 隆三（公益財団法人 がん研究会有明病院 放射線治療部）

研究要旨：

呼吸の深さや周期は患者間でばらつきが大きく、さらに胸部病変は呼吸に伴い大きく変位する。また、腫瘍と肺の境界は電子密度の差が大きく、腫瘍の移動により線量分布は変化する。したがって、呼吸性移動を伴う胸部病変に対して強度変調回転照射(Volume Modulated Arc Therapy：VMAT)を実施するにあたり、マージンの設定や、呼吸周期や腫瘍の振幅の変化により、腫瘍への線量が変化すると考えられる。本年度は、VMAT の治療計画において、腫瘍の線量に影響を与える条件について検討する。

A. 研究目的

呼吸性移動を伴う胸部病変に対して VMAT を実施するにあたり、マージンの設定や照射門数の選択などの計画条件や、呼吸周期や腫瘍の振幅の変化などの照射条件により、腫瘍への線量が変化すると考えられる。本研究では、VMAT の治療計画において、腫瘍の停止位置や呼吸周期を変化させた条件を設定し、腫瘍の線量を測定し、各種設定条件が及ぼす影響を把握することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、Varian 社製 CLINAC 21 EX 及び Eclipse (Version 10.0)を用いた。また、CIRS 社製胸部動体ファントム (Model 008A) を用いて呼吸状態の模擬を行い、模擬腫瘍の中心線量の測定は、PTW 社製ピンポイント線量計 (0.016cm³) を用いた。CT の撮像は、

16 列検出器 Discovery ST ELITE (General Electric Medical)を用いた。また、4D 画像処理ソフトウェアは Advantage Workstation ver.4.4 (General Electric Medical)のアプリケーションである Advantage 4D を用いて再構成画像を作成した。

照射方法は 1 Arc (ガントリー320～179°、コリメータ 30°)、2 Arc (ガントリー320～179° ×2、コリメータ Field 1: 30° Field 2: 330°) とした。処方線量は 2.0Gy で PTV に対する D95 処方とした。さらに、条件 1 では固定 4 門 (ガントリー0、140、180、320°) による評価を行った。線量制約は、模擬腫瘍 (直径 30mm) を CTV、リスク臓器を肺、各条件に応じたマージンを設定し PTV とし、計画を作成した。本研究ではすべての計画で同一の線量制約を使用した。