

研究課題 定位放射線治療による予後改善に関する研究  
課題番号 H18-がん臨床-一般-014  
主任研究者 京都大学大学院医学研究科  
平岡 真寛

### 1. 本年度の研究成果

2004年7月20日に登録を開始した、「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第II相試験」を継続し、2007年11月末時点で133例を登録した。平成20年3月時点では予定175例のうち約140例(手術可能75例は登録完了、手術不能約65例、登録完了まであと35例)が登録される見込みであり、登録ペースはほぼ順調と考えられる。また、定期モニタリングにより、追跡調査、CRF回収状況のチェック、CRFレビュー等を行うとともに、班会議においてプロトコル逸脱に関する検討、安全性および有効性の評価を行った。現在までのところ試験の遂行上問題となるものは認めていない。また、米国NCIのもとで放射線治療の品質保証活動を行っている Advanced Technology Consortium(ATC)との共同プロジェクトであるJCOG0403登録全症例のreviewを引き続き実施した。これまでに126例の検討が終了しているが、3例の逸脱を除き全例でプロトコル規定が遵守されており、本試験の質は国際的に見ても極めて高いレベルに保たれていた。

本年度は新たに計画している、T2N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の至適線量を決定する線量増加試験における放射線治療の品質管理活動として、参加予定施設の放射線治療計画装置において、この試験から新たに使用する第4世代線量計算アルゴリズムの精度が保たれていることを検証し、また班会議において従来の線量計算アルゴリズムとの変更点、留意点等の周知を行うとともに論文化した。この線量増加試験は平成20年度早期に登録開始が見込まれるが、JCOG0403同様にATCとの共同プロジェクトとして登録全症例のreviewを行い、その質を高く保つ予定である。早期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は欧米でも注目されており、本研究班の成果は、米国放射線腫瘍学会、米国臨床腫瘍学会、等で報告されている。

### 2. 前年度の研究成果

「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第II相試験」の症例登録を2004年7月20日より開始した。2007年3月末の時点で120例が登録され、ほぼ順調な登録ペースであった。前年度は計3回の班会議を行い、定期モニタリングにより、追跡調査、CRF回収状況のチェック、CRFレビュー等を行うとともに、班会議においてプロトコル逸脱に関する検討、安全性および有効性の評価を行った。また、品質保証活動として、米国NCIのもとで放射線治療の品質保証活動を行っている Advanced Technology Consortium(ATC)との共同プロジェクトとして、JCOG0403登録全症例のreviewを開始し、検討した114例中1例を除いて全例がプロトコル規定遵守の結果であった。

また、T2N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の至適線量を決定する線量増加試験のコンセプトがJCOG運営委員会で承認されたのを受け、この臨床試験における放射線治療品質管理プログラムの検討を行った。

### 3. 研究成果の意義および今後の発展

高齢者ががんの増加、肺がんスクリーニングの普及により、手術不能な早期肺癌患者が数多く発見されるようになってきているが、従来の放射線治療では6-27%の5年生存率しか期待できない。本臨床試験にて、従来の放射線治療を凌駕する治療成績が検証されれば、手術不能な早期非小細胞肺癌に対する標準治療が一気に確立される。また手術成績に比肩しうる成績が得られれば、侵襲が少なくQOLの高い新たな治療法への発展につながるため、その社会的意義は大きい。

本治療法を技術的に研究・発展させたのは日本での研究であり、臨床応用についても先鞭をつけている。この分野の研究は、近年国際的な関心が持たれており、国際的なシンポジウム等が数多く開催されている。米国共同研究グループのRTOGでは、早期肺癌に対する第II相試験(RTOG-0239)がほぼ時を同じくして開始され、欧州でも同様な動きがある。本研究は重要な臨床試験として国際的に注目されており、わが国から世界に先駆けてエビデンスを発信できることは画期的なことである。

また、本治療法は、より進行した病期の肺癌、肝臓がん、前立腺がんなど他の多くの癌種への適用が可能な基盤治療技術である。本研究は、がんの治療成績向上に大きく貢献しうる高精度三次元治療を標準治療として如何に確立するかのモデル研究の役割も担っている。

この研究組織を基に、JCOG内に放射線治療グループを立ち上げたが、本年度には厚

生労働省がん研究助成金計画研究「放射線治療期間の短縮に関する多施設共同臨床試験の確立に関する研究」班が「T1-2N0M0 声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」を実施するためにJCOG放射線治療グループに参加した。今後はこの組織を基盤に、放射線治療単独あるいは放射線治療を含む集学的治療の臨床試験が更に発展するものと期待される。

#### 4. 倫理面への配慮

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変更規準を厳密に設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、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。4) 研究の第三者的監視: 本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

#### 5. 発表論文

1. Hiraoka M., Ishikura S.: A Japan clinical oncology group trial for stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer., J Thorac Oncol., 2(7 Suppl 3): S115-117, 2007
2. Kamino Y., Miura S., Kokubo M., Yamashita I., Hirai E., Hiraoka M., Ishikawa J.: Development of an ultrasmall C-band linear accelerator guide for a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled x-ray head., Med Phys., 34(5): 1797-1808, 2007
3. Ren Q, Nishioka S, Shirato H., Berbeco RI. : Adaptive prediction of respiratory motion for motion compensation radiotherapy. Phys Med Biol. 2007 Nov 21;52(22):6651-61.
4. Taguchi H, Sakuhara Y, Hige S, Kitamura K, Osaka Y, Abo D, Uchida D, Sawada A, Kamiyama T, Shimizu T, Shirato H., Miyasaka K. : Intercepting radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for highly selected patients with hepatocellular carcinoma unresectable with other modalities. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Oct 1;69(2):376-80.
5. Ionascu D, Jiang SB, Nishioka S, Shirato H., Berbeco RI. Internal-external correlation investigations of respiratory induced motion of lung tumors. Med Phys. 2007 Oct;34(10):3893-903.
6. Matsuo Y., Takayama K., Nagata Y., Kunieda E., Tateoka K., Ishizuka N., Mizowaki T., Norihisa Y., Sakamoto M., Narita Y., Ishikura S., Hiraoka M.: Interinstitutional variations in planning for stereotactic body radiation therapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 68(2):416-25, 2007
7. Nagata Y., Matsuo Y., Takayama K., Norihisa Y., Mizowaki T., Mitsumori M., Shibuya K., Yano S., Narita Y., Hiraoka M.: Current status of stereotactic body radiotherapy for lung cancer., Int J Clin Oncol., 12(1): 3-7, 2007
8. Matsuo Y., Nagata Y., Mizowaki T., Takayama K., Sakamoto T., Sakamoto M., Norihisa Y., Hiraoka M.: Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. Int J Clin Oncol 2007. 12(5): 356-62.
9. Onishi H., Shirato H., Nagata Y., Hiraoka M., Fujino M, Gomi K, Niibe Y, Karasawa K., Hayakawa K., Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M., Kokubo M., Hara R, Itami J, Yamada K, Araki T. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. J Thorac Oncol. 2007 Jul;2(7 Suppl 3):S94-100
10. Shioyama Y., Jang SY, Liu HH, Guerrero T, Wang X, Gayed IW, Erwin WD, Liao Z, Chang JY, Jeter M, Yaremko, BP, Borghero YO, Cox JD, Komaki R, Mohan R. Preserving functional lung using perfusion imaging and intensity-modulated radiation therapy for advanced-stage non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 68(5):1349-1358, 2007.
11. Nakamura K, Shioyama Y., Nomoto S, Ohga S, Toba T, Yoshitake T, Anai S,

Terashima H, Honda H. Reproducibility of the abdominal and chest wall position by voluntary breath-hold technique using a laser-based monitoring and visual feedback system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. May 1; 68(1):267-72, 2007.

12. Kamino Y., Tsukuda K., Kokubo M., Miura S., Hirai E., Hiraoka M., Ishikawa J. Development of a new concept automatic frequency controller for an ultrasmall C-band linear accelerator guide. Med Phys 2007;34:3243-8
13. Kawase T, Kunieda E, Deloar HM, Seki S, Sugawara A, Tsunoo T, Ogawa EN, Ishizaka A, Kameyama K, Takeda A, Kubo A. Experimental stereotactic irradiation of normal rabbit lung. Analysis by computed tomography of radiation injury and their histopathological features. Radiat Med 2007; 25(9):453-461

## 6. 研究組織

(1) 研究者名	(2) 分担する研究項目	(3) 最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	(4) 所属施設及び現在の専門(研究実施場所)	(5) 所属施設における職名
平岡 真寛	定位放射線治療の研究総括	京都大学医学部昭和52年卒・京大医博・放射線腫瘍学	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、腫瘍放射線科学(京都大学)	教授
白土 博樹	定位放射線治療による臨床試験の研究	北海道大学医学部昭和56年卒・北大医博・放射線腫瘍学	北海道大学大学院医学研究科放射線医学教室、放射線腫瘍学(北海道大学)	教授
永田 靖	定位放射線治療による臨床試験の研究	京都大学医学部昭和57年卒・京大医博・放射線腫瘍学	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、腫瘍放射線科学(京都大学)	准教授
晴山 雅人	定位放射線治療の技術評価の研究	札幌医科大学医学部昭和47年卒・札幌医科大医博・放射線腫瘍学	札幌医科大学医学部放射線医学講座、放射線医学(札幌医科大学)	教授
山下 孝	定位放射線治療の臨床評価の研究	京都府立医科大学 昭和45年卒・京都府立 医博・放射線治療学	(財)癌研究会附属病院 放射線治療科、放射線腫瘍学((財)癌研究会附属病院)	部長
山田 章吾	定位放射線治療の技術評価の研究	東北大学医学部昭和50年卒・東北大医博・放射線腫瘍学	東北大学大学院医学系研究科量子治療学分野、放射線腫瘍学(東北大学)	教授
大西 洋	定位放射線治療のガイドライン作成研究	千葉大学医学部昭和63年卒・山梨大医博・放射線腫瘍学	山梨大学医学部放射線科、定位放射線治療(山梨大学)	准教授
久保 敦司	定位放射線治療の線量評価に関する研究	慶應義塾大学医学部 昭和43年卒・慶応医博・放射線医学	慶應大学医学部放射線科学教室、放射線医学(慶應大学)	教授
唐澤 克之	定位放射線治療の臨床評価の研究	東京大学昭和59年卒・東大医博・放射線腫瘍学	東京都立駒込病院放射線診療科治療部門、放射線腫瘍学(東京都立駒込病院)	放射線診療科部長
石倉 聡	多施設共同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の研究	京都大学医学部平成元年卒・京大医博・放射線腫瘍学	国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部、放射線腫瘍学(国立がんセンター)	がん治療品質管理推進室長
塩山 善之	定位放射線治療の臨床評価の研究	九州大学医学部平成2年卒・九大医博・放射線腫瘍学	九州大学病院放射線科、放射線腫瘍学(九州大学)	助教
小久保 雅樹	定位放射線治療の臨床評価の研究	京都大学医学部平成3年卒業・京大医博・放射線腫瘍学	先端医療センター診療開発部、放射線腫瘍学(先端医療センター)	副部長
西尾 慎治	多施設共同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の研究	立教大学大学院理学研究科博士後期課程平成8年卒・物理学	国立がんセンター東病院放射線部、放射線治療物理学(国立がんセンター東病院)	物理専門官

