

研究課題：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

課題番号：H20—がん臨床—一般-020

研究代表者 北海道大学大学院医学研究科 教授 白土博樹

## 1. 本年度の研究成果

A) cT2N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の第 I 相試験を平成 20 年 10 月 29 日に UMIN-CTR に登録し、試験を開始した。第 I 相試験の dose escalation の方法としては、Continuous Reassessment Method(CRM)を用いた。用量規制毒性を Grade 3 以上の放射線肺臓炎と規定し、その代替指標に「治療開始後 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 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%」とした用量レベルを最大耐容線量として探索し、この用量を推奨線量と決定する予定である。

B) 放射線治療品質管理に関する米国の重要な各組織の委員 (NCI (Dr. Deye)、ATC (Dr. Purdy)、RPC (Dr. Ibbott)、RTOG(Dr. Galvin) との会合を白土、石川が持ち、今後の肺強度変調放射線治療 (IMRT) の品質管理に関する意見交換を行った。今後の本国での IMRT 臨床試験における品質管理に関しての会合を継続的に持ち、国際的な放射線治療の標準治療を確立するために必要な情報交換を行うことが可能となった。

C) 病理診断を生検をしても得られないほど小さな 2 cm 以下の末梢性肺癌 58 例に対する体幹部定位放射線治療の長期成績を調査し、5 年生存率 89.8%、5 年局所制御率 96.6%、症状を伴う内科的治療を必要とした放射線肺臓炎 (grade 2) は 3.4%、それ以上の有害反応は認めないことを明らかにした。

D) 放射線肺臓炎に関して放射線感受性を TGF- $\beta$  などに関する遺伝子多型の面から探るためのプロトコールコンセプトを作成開始した。この付随研究だけでは統計学的パワーが足りないので、平岡班で行ってきた治療患者さんをお願いして、再度採血することも検討すべきことがわかった。この研究により、放射線肺臓炎発症リスクとの関連が示唆される SNP マーカーが見つければ、大規模な多型解析研究に繋げることも可能である。

## 2. 前年までの研究成果

なし (本年開始)

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

体幹部定位放射線治療の第 I 相臨床試験を高品質管理体制にて世界で初めて不均一補正を取り入れた新線量計算方法により行うことにより、cT2N0M0 非小細胞肺癌に対する標準的治療スケジュールを確立する基盤ができる。

新規診断手法を用いて、従来は発見できなかったような早期からの cT2N0M0 非小細胞肺癌治療を可能とする。

放射線肺臓炎に関して放射線感受性を遺伝子多型の面から探ることで、放射線肺臓炎の予測率に基づいた線量分割や照射範囲の最適化を図る。

#### 4. 倫理面への配慮

試験参加による不利益は最小化され、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している。すなわち、 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予定である。

#### 5. 発表論文

1. Kinoshita R, Shirato H, Three-Dimensional Intrafractional Motion of Breast During Tangential Breast Irradiation Monitored With High-Sampling Frequency Using a Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy System. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70 (3): 931 - 934.
2. Onimaru R, Shirato H, Steep Dose-Response Relationship for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Using Hypofractionated High-Dose Irradiation by Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70 (2): 374 - 381.
3. Shimizu Y, Kinoshita I, Kikuchi J, Yamazaki K, Nishimura M, Birrer MJ, Dosaka-Akita H. Growth inhibition of non-small cell lung cancer cells by AP-1 blockade using a cJun dominant-negative mutant. Br J Cancer. 2008. 98:915-22.
3. Ishikura S, Quality assurance of radiotherapy in cancer treatment: toward improvement of patient safety and quality of care. Jpn J Clin Oncol 2008; 38(11):723-9.
4. Nakamatsu K, Suzuki M, Nishimura Y, Kanamori S, Koike R, Shibata T, Shintani N, Okumura M, Okajima K, Akai F. Treatment outcomes and dose-volume histogram analysis of simultaneous integrated boost method for malignant gliomas using intensity modulated radiotherapy. Int J Clin Oncol 2008; 13:48-53.
5. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, Mizowaki T, Yano S, Hiraoka M. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(2):398-403.
6. Arimura H, Egashira Y, Shioyama Y, et al. Computerized method for estimation of the location of a lung tumor on EPID cine images without implanted markers in stereotactic body radiotherapy. Phys Med Biol (in press).

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
白土博樹	研究総括	北大・昭和56年・医博・放射線腫瘍学	北大院医学研究科、放射線腫瘍学	教授
鬼丸力也	線量増加試験に関する研究	北大院・平成16年・医博・放治療	北海道大学病院、放射線腫瘍学	助教
秋田弘俊	患者選択に関する研究	北大院・昭和62年・医博・腫瘍内科	北大院医学研究科、腫瘍内科学	教授
石川正純	肺の線量不均一補正の研究	京大・平成14年・工博・エネルギー科学	北大院医学研究科、医学物理学	准教授
石倉 聡	品質保証に関する研究	京大・平成元年・医博・放射線腫瘍学	国立がんセンター・放射線腫瘍学	室長
伊丹 純	高精度照射後の肺臓炎発生研究	千葉大・昭和56年・医博・放射線腫瘍学	国立がんセンター・放射線腫瘍学	部長
今井高志	肺炎感受性関連遺伝子の研究	筑波大院・昭和61年農博・応用生物化学	放医研・ゲノム診断研究	グループリーダー
大西 洋	次世代定位放射線治療研究	千葉大・昭和63年・医博・放射線腫瘍学	山梨大・放射線腫瘍学	准教授
小川芳弘	次世代定位放射線治療研究	東北大・昭和59年・医博・放射線腫瘍学	東北大院・放射線腫瘍学	准教授
唐澤克之	肺炎の臨床的指標に関する研究	東大・昭和59年・医博・放射線腫瘍学	都立駒込病院・放射線腫瘍学	部長
小久保雅樹	新治療の臨床試験に関する研究	京大・平成3年・医博・放射線腫瘍学	先端医療センター・放射線腫瘍学	部長
小塚拓洋	肺癌に対するIMRTの臨床研究	東大院・平成12年・医博・放射線腫瘍学	癌研有明病院・放射線腫瘍学	医員
塩山善之	傷害予測に関する研究	九大・平成2年・医博・放射線腫瘍学	九大院・放射線腫瘍学	助教
新保宗史	高精度治療の品質管理の研究	新潟大院・平成8年・理博・物質科学	埼玉医大・放射線腫瘍学	准教授
中川恵一	高精度治療の有害事象の研究	東大・昭和60年・医博・放射線腫瘍学	東大院・放射線腫瘍学	准教授
西村哲夫	肺癌に対するIMRTの研究	名大・昭和50年・医博・放射線腫瘍学	静岡県立がんセンター・放射線腫瘍学	部長
西村恭昌	非小細胞肺癌に対するIMRT	京大院・平成元年・医博・放射線腫瘍学	近畿大学医学部、放射線腫瘍学	教授
西山謹司	定位放射線における患者位置精度に関する研究	阪大・昭和51年・医博・放射線腫瘍学	大阪府立成人病センター・放射線治療	部長
松尾幸憲	肺癌に対するIMRTの臨床研究	京大・平成11年・医博、放射線科学	京大院・放射線腫瘍学・	助教