

研究課題名：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放射線医学分野教授 白土博樹

1. 本年度の研究成果

1) 体幹部定位放射線治療の第 I 相臨床試験

医学物理学的な基本的品質管理調査を行った後、平成 20 年 11 月に 1 例目の試験を開始した。それぞれの bin で 5 例が登録されるたびに 180 日間の観察期間は登録ができないため、平成 21 年 11 月の時点で、bin 1 で 7 例、bin2 で 5 例、登録患者数は計 12 例であった。我国初めての CRM 法の導入により、bin1 において順調に線量増加が行われた。線量レベル 1 ではイベントの発生がなかったことからレベル 2 をスキップしてレベル 3 に進んでいる。平成 21 年 10 月 21 日に定期モニタリングを実施した。現在、肺臓炎の発生がなく、試験を続行中である。

2) 肺癌に対する IMRT に関する臨床試験を行う (T2N1M0, T3N0M0 などが対象)

動体追跡装置で得られた呼吸による体内金マーカーの動きを再現して動く偽腫瘍を有する人体ファントムを作成し、これにより IMRT など細かなビームレットが重なる場合に必要な品質管理、品質保証の方法を考案しつつある。

3) 新規診断手法を用いた早期治療の可能性を探る研究

a. 病理組織診断の付かない小型肺癌に対する体幹部定位放射線治療の治療成績の探索的研究を多施設共同で開始した。施設としては、北海道大学の他、国内 12 施設が参加を予定しており、平成 21 年 10 月に第 1 例目の登録があった。

b. 少数個の転移を有する小型非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の適応基準を探るため、少数個の転移(Oligo-metastasis)を有する小型非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の適応に関して遡及的に調査を開始した。平成 21 年 12 月時点で 2 施設からのデータ集積があり、さらに 5 施設が解析中である。

4) 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研究

同研究に関しては、放射線医学総合研究所と北海道臨床開発機構が中心となり、国内多施設データを利用して、解析を行う方向性が決定した。現時点で、参加可能施設が 10 施設あり、臨床試験プロトコルを作り始めた。

2. 前年までの研究成果

1)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新線量計算方法により行う研究

非小細胞肺癌末梢性 cT2N0M0 に対する体幹部定位放射線治療における最大耐容線量および推奨線量を決定するため、世界で初めての線量計算に不均一補正を取り入れた第 I 相試験を、試験参加による不利益を最小化するために Continuous reassessment method (CRM)を取り入れて行うためのプロトコルを作成した。不均一補正された線量計算を用い、医学物理学的品質保証に基づき正確に行うこと、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、CRM を用いて「Grade 2 の放射線肺臓炎の発生割合 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、標的体積により 2 つの bin を設け、それぞれで、放射線治療は、1 回 10~16.25 Gy、1 日 1 回、週 3~4 回、計 4 回、総線量 40~65 Gy 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こととした。日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の指導のもとに、データセンター及び統計解析に関しても JCOG 関係者から協力を得ている。

2) 肺癌に対する IMRT に関する臨床試験に向けた医学物理学的品質管理研究

非小細胞肺癌への強度変調放射線治療の応用を目指した、放射線治療の品質管理、

品質保証を行うための、医学物理学的な検討を行うためのファントムが設計された。

3) 新規診断手法を用いた早期治療の可能性を探る研究

a. 高性能 PET-CT や Thin Slice CT などの新規診断手法で、画像診断上は極めて高い確率で癌が疑われるが、腫瘍が小さいために組織診断が付かないなどの場合に、体幹部定位放射線治療が小リスクで施行できれば、優れた治療選択肢となる可能性がある。散発的な報告が見られたために、実際に、各施設で、そのような実態があるのかを遡及的に調査したところ、すでに国内で 100 症例以上が同治療を受けていたことがわかった(Inoue T, et al.2009)。

b. 高性能 PET-CT や 3T-MRI にて、従来よりも極めて早い段階で、転移性病変の出現を把握できるようになっている。少数個の転移を有する小型非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の予後の改善に資するか否かを遡及的に調査され、少数個の転移を有する非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の適応に関して、国内多施設での遡及的に調査を行うことが決定した。

4) 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研究。

国内の多施設共同試験にて得られた体幹部定位放射線治療のデータベースを元に、Grade2 以上の放射線肺臓炎と放射線肺臓炎との関係を SNIP にて調べることに意義があることが、放射線医学総合研究所のいままでの研究データから推定された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

過去 10 年間の体幹部定位放射線治療の精度向上により、放射線を末梢性肺癌に対して集中して正確に投与することが可能になっており、安全に大線量を腫瘍に与えることで、通常放射線治療よりも一期非小細胞肺癌の治癒率が高まりつつある。一方で、過去数年で、空気に近い肺組織でも信頼できる線量分布が計算できる不均一補正を取り入れた線量計算方法の確立がようやく普及してきた。そのため、従来肺癌への体幹部定位放射線治療の値を補正する必要のある時期にもある。今回は、世界で初めてこの不均一補正を用いた体幹部定位放射線治療の最適な投与線量を決定することを目的とした臨床試験が主なテーマで、対象は T2N0M0 非小細胞肺癌治療である。

線量集中性を高めた新たな放射線治療である体幹部定位放射線治療が、従来よりも低リスクで線量増加が可能であるか否か、個別化医療に繋がるか、従来よりも生存率の向上に繋がるかは、厚生労働行政にとって重要である。この問題を、いまだ予後不良の非小細胞肺癌 T2N0M0 症例に対する体幹部定位放射線治療の第 I 相試験から始めて優れた第 III 相試験を目指す意義は大きい。また、前向き観察試験、探索的臨床試験を通じて、体幹部定位放射線治療の医療上の新たな重要性を探索的に探り、次世代の癌の標準治療としての適応拡大範囲を探ることで、今後の発展性が高い。

4. 倫理面への配慮

臨床試験に関する倫理指針に則り、参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコ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、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従っている。

5. 発表論文

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 radiologic examination. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(3):683-7, 2009.

2. Nagata Y, .. Matsuo, Y, .., Onishi H, Shirato, H. Survey of Stereotactic Body Radiation Therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(2), 343 - 347, 2009.
3. Yoshitake T, Shioyama Y, Nakamura K, et al. A clinical evaluation of visual feedback-guided breath-hold reproducibility of tumor location. Phys. Med. Biol. 54, 7171-7182, 2009.
4. Matsugi K, Narita, Y, .. Matsuo Y, et al. Measurement of Interfraction Variations in Position and Size of Target Volumes in Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(2): 543 – 548, 2009.
5. Borst G, Ishikawa M, Mijkamp J, et al. Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. Radiother Oncol 91 (3):307 – 313, 2009.

6. 研究組織

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
白土博樹	研究総括	北海道大学・昭和56年・医博・放射線腫瘍学	北海道大学院医学研究科、放射線腫瘍学	教授
青山英史	少数の転移性臓器転移への臨床研究	北海道大学院・平成14年・医博・放治療	北海道大学院医学研究科、放射線腫瘍学	准教授
鬼丸力也	線量増加試験に関する研究	北海道大学院・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	北海道大学院・昭和62年・医博・腫瘍内科	北海道大学院医学研究科、腫瘍内科学	教授
石川正純	肺の線量不均一補正の研究	京都大学・平成14年・工博・エネルギー科学	北海道大学院医学研究科、医学物理学	准教授
石倉 聡	品質保証に関する研究	京都大学・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	千葉大学・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	筑波大学院・昭和61年農博・応用生物化学	放射線医学総合研究所・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	千葉大学・昭和63年・医博・放射線腫瘍学	山梨大学・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	東北大学・昭和59年・医博・放射線腫瘍学	東北大学院・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	東京大学・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	京都大学・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	東京大学院・平成12年・医博・放射線腫瘍学	癌研有明病院・放射線腫瘍学	医長
塩山善之	傷害予測に関する研究	九州大学・平成2年・医博・放射線腫瘍学	九州大学院・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	新潟大学院・平成8年・理博・物質科学	埼玉医科大学・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	東京大学・昭和60年・医博・放射線腫瘍学	東京大学院・放射線腫瘍学	准教授
永田 靖	T1NOMO 肺がんに関する研究	京都大学院・平成元年・医博・放射線腫瘍学	広島大学・放射線腫瘍学	教授
西村哲夫	肺癌に対するIMRTの研究	名古屋大学・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	京都大学院・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	大阪大学・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	京都大学・平成11年・医博、放射線科学	京都大学院・放射線腫瘍学	助教
新部 讓	少数の転移性臓器転移への臨床研究	岡山大学院・平成12年・医博、放射線腫瘍学	北里大学医学部放射線科学・放射線腫瘍学	講師
大泉聡史	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	北海道大学院・平成4年・医博、呼吸器内科学	北海道大学病院・呼吸器内科学	講師
西尾禎治	肺定位放射線治療に関する研究	立教大学・平成9年・理学博士、物理学	国立がんセンター東病院・臨床開発センター・粒子線医学開発	室長