

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006 ～ 2009

課題番号：18591384

研究課題名（和文）

肺癌定位照射の肺毒性とその生物学および物理学的先行指標に関する研究

研究課題名（英文） Study of biological and physiological parameters predicting lung toxicity after stereotactic body radiotherapy for lung cancer

研究代表者

塩山 善之（SHIOYAMA YOSHIYUKI）

九州大学病・大学病院・助教

研究者番号：10323304

研究分野：放射線腫瘍学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：肺癌、放射線治療、定位照射、肺毒性、先行指標

1. 研究計画の概要

小型肺腫瘍（I 期肺癌や肺転移など）に対する定位放射線治療は、高い線量集中性とそれによる線量増加により、従来の通常分割照射に比べて効果が高く、手術にも匹敵する有効な治療法と期待されている。しかし、従来の放射線治療に比べ線量分布が複雑であること、1 回大線量の短期照射であることなどから、副作用の面においてまだ不明な点も多い。

本研究では、定位照射を行う小型腫瘍（原発性および転移性肺癌）症例を対象に、肺定位照射における正常肺組織の影響を物理学および生物学的側面から詳細に検討するとともに、定位照射に関連する肺毒性に深く関与するリスク要因を治療関連因子と患者側因子の両面から明らかにすることを目的としている。

2. 研究の進捗状況

肺腫瘍に対する定位照射後の肺毒性予測に関する生物・物理学的先行指標を明らかにすることを目的とし、定位照射を施行し、6 ヶ月以上の経過観察を行った原発性肺癌および転移性肺癌、合計約 120 例を対象に肺毒性解析および患者側因子、治療関連因子との相関関係の解析を進めた。定位照射は、固定 6-8 門、1 回 6-12Gy、総線量 48-60Gy、4-17 日間で行った。計画的標的体積 PTV は 7-166 cm³（中央値 32cm³）であった。また、治療前の血清間質性肺炎マーカー（KL-6、SP-D）を測定し、その血清中レベルと治療後の肺毒性との関係について検討した、その他検討した患者側因子としては、年齢、性別、治療前の血清 LDH、喫煙歴、慢性閉塞性肺疾患の

有無等であり、治療関連因子としては、処方線量、計画的標的体積（PTV）、平均肺線量（MLD）、5Gy、10Gy および 20Gy 以上照射される相対的肺容積（V5、V10、V20）等である。

Grade3 以上の肺毒性は 7%であり、Grade3 以上の肺臓炎は治療後 6 ヶ月以内に生じる傾向にあった。肺毒性予測については、治療前の血清 KL-6 値、SP-D 値、計画的標的体積（PTV）が、定位照射後の臨床的肺臓炎発症と相関したが、肺 V5-V20 などの DVH パラメーターとの相関はなく、治療後 1-2 ヶ月での血清 KL-6、SP-D 値の変化率と臨床的肺臓炎との関連は見出せなかった。また、これらの血清マーカーは治療後 1 年程度で正常化する症例が多く、画像的变化と比較的一致した。

治療前の間質性肺炎の分子マーカーである血清 KL-6 値、SP-D 値が、肺癌定位照射後の肺臓炎の予測に有用である。定位照射では、肺の照射容積は高線量域が小さく、低線量域が大きい傾向にあるため、患者側因子（生物学的因子）がより重要である可能性が示唆された。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

（理由）

100 例以上の肺癌定位放射線治療の肺障害の程度およびそれに関連する 2 種類の分子マーカー、各種 DVH パラメーターとの相関を検討し発表を行うことができた。

4. 今後の研究の推進方策

約 50 例のデータを追加した上で最終解析および論文化を急ぐ。また、本研究の成果・限界を客観的に評価し、更なる研究の展開を図る。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

①Arimura H, Egashira Y, Shioyama Y, Nakamura K, Yoshidome S, Anai S, Nomoto S, Honda H, Toyofuku F, Higashida Y, Onizuka Y, Terashima H. 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. 査読有, 2009; 54(3):665-677.

②Yoshitake T, Nakamura K, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Toba T, Shiinoki T, Anai S, Terashima H, Kishimoto J, Honda H. Breath-hold monitoring and visual feedback for radiotherapy using a charge-coupled device camera and a head-mounted display: system development and feasibility. Radiat Med. 査読有, 2008, 26: 50-55.

③Nakamura 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. 査読有, 2007, 68: 267-272.

④Shioyama Y, Jang SY, LiuHH, 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. 査読有, 2007, 68: 1349-1358.

⑤寺嶋廣美、塩山善之、野元 諭、大賀才路、吉武忠正、鳥羽隆史、渥美和重、大西かよ子、本田 浩。放射線治療の発達：特に肺癌に対する定位放射線照射の応用について。福岡医学会雑誌, 査読無, 平成 20 年, 99 巻, p1-6.

[学会発表] (計 4 件)

①塩山善之

I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績。日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会、平成 20 年 10 月 16-18 日、札幌市

②Shioyama Y. Usefulness of serum KL-6 and SP-D levels for predicting radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors. 49th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Oct.28th- Nov. 1st.2007, Los Angeles.

③塩山善之. I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療:T1, T2 における治療成績の比較. 第 20 回日本放射線腫瘍学会学術大会、平成 19 年 12 月 13-15 日、福岡市

④塩山善之. 肺がん定位放射線治療後の肺毒性とその生物・物理学的先行指標. 第 5 回九州がん懇話会. 平成 19 年 4 月 21 日、福岡市.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：