

令和 3 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H04903

研究課題名（和文）脳放射線治療の個別最適化に向けた包括的研究

研究課題名（英文）Comprehensive research on individualized optimization of brain radiation therapy

研究代表者

青山 英史（Aoyama, Hidefumi）

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：80360915

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、転移性脳腫瘍の放射線治療を個別最適化する方法を開発することを目的として行った。研究を通じて、予後が12か月以上あると想定される患者群では、定位照射に全脳照射を併用することで、脳腫瘍再発率の低下と生命予後の改善の可能性があること、国際標準認知機能検査バッテリーの日本への導入と、臨床的に意義のある認知機能変化のカットオフ値は「1.5SD」であること、定位照射に併用する全脳照射線量を従来法（30 Gy/10分割）から25 Gy/10分割に低減しても腫瘍制御率の悪化はなく、認知機能温存率が向上する可能性があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、近年発症頻度が高くなっている転移性脳腫瘍に対して、国際標準認知機能検査バッテリー日本語版の本邦で行われる臨床研究への導入が可能となり、また精密な予後の推定も可能とし、更に脳内の腫瘍制御を犠牲にせず、認知機能の温存が可能な新たな全脳照射法が開発された。これらの結果から「予測予後に応じて治療法を個別化し、定位照射に併用する際の全脳照射の放射線量を低減し、腫瘍制御と認知機能を両立した転移性脳腫瘍に対する新たな放射線治療法の確立」に向け着実な進歩を遂げることができた。これらの点において、本研究は高い社会的意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate a method for individual optimization of radiation therapy for patients with brain metastases. Through this research, a possibility was shown as follows; 1) the combined use of whole-brain radiation therapy (WBRT) with stereotactic irradiation (STI) may reduce the recurrence rate of brain tumors and improve the prognosis in a group of patients with an estimated prognosis of 12 months or longer, 2) the cut-off value reflecting the clinically significant changes in neurocognitive function should be 1.5SD or higher in the international standardized neuro-cognitive battery, 3) the WBRT dose when combined with STI could be reduced from 30Gy-in-10 to 25Gy-in-10 without compromising brain tumor control and the reduction of dosage may improve the rate of preservation of neurocognitive function.

研究分野：放射線科学

キーワード：放射線腫瘍学 転移性脳腫瘍 放射線治療 認知機能

1. 研究開始当初の背景

- (1) 申請研究代表者らは「転移性脳腫瘍に対する定位照射単独治療と全脳照射 + 定位照射併用治療を比較した世界初の無作為割り付け試験：JROSG99-1」を行い、定位照射単独群で頭蓋内局所・遠隔の腫瘍再発率が有意に高いことを証明した (JAMA 2006)。また簡易指標 (MMSE) を用いて検討した認知機能に関する解析において、治療後 1 年以内では、定位照射単独群で腫瘍再発による認知機能の低下が多く、治療後 2 年以降では全脳照射群で晚期放射線障害による認知機能低下が多いことを示した (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007)。
- (2) 予後予測指標 (diagnosis-specific GPA : Graded Prognostic Assessment) を用いて層別化した場合、非小細胞肺癌脳転移の予後良好群において定位照射+全脳照射群の全生存は定位照射単独治療よりも有意に優れる可能性があることを示した。これは全脳照射併用群における高い頭蓋内腫瘍制御率に起因すると推定された (JAMA Oncol 2015)。このことから、長期予後が望める患者群に対して機能予後を損なうことなく生命予後を延長するためには、放射線性晩期障害の起こる可能性を低減した全脳照射法の最適化の必要がある。

2. 研究の目的

予後予後に応じて個別化して、定位照射に併用する際の全脳照射の放射線量を最適化することで腫瘍再発と晩期障害の両者に起因する認知機能低下の危険性が低い、転移性脳腫瘍の新たな放射線治療法を確立する。

3. 研究の方法

- (1) 転移性脳腫瘍や小細胞肺癌の予防的全脳照射などに対して異なった線量分割法で脳照射を受けた症例を対象として、治療前後に「放射線照射の影響に鋭敏な国際標準認知機能バッテリー-日本語版」(Lancet Oncol 2013) を用いて認知機能検査を行い、転移性脳腫瘍に対する放射線治療が認知機能に与える影響について解析する。また、認知機能検査結果の最適な解析方法を明らかにする。
- (2) 腫瘍制御を損なうことなく認知機能を温存することを目的とした「転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射を併用した低線量全脳照射：多施設共同第 II 相臨床試験 (JROSG13-1)」を日本放射線腫瘍学研究機構 (JROSG) 全国多施設共同研究として立ち上げ、遂行する。

4. 研究成果

- (1) 「転移性脳腫瘍に対して治療的もしくは予防的全脳照射を行い、国際標準認知機能バッテリー-日本語版を用いた認知機能と EORTC QLQ-C30 と BN-20 を用いた QOL 調査の両検査を経時的に調査した症例の解析」(Int J Mol Sci 17, 1834, 2016、BMC Cancer 20:66, 2020 他)
- 全身状態 (KPS 70 未満) と年齢 (65 歳以上) がベースラインにおいて認知機能の低下に最も強く影響する因子である。
 - 全脳照射後 4 か月時点での認知機能に関する検討では、8 か月時点での検査が行えた否かが有意な因子であった。つまり、4 か月目での認知機能の低下は、その後の予後予測因子になりうる可能性がある。一方で、全脳照射の線量分割スケジュールの影響は、治療後 8 か月目までの期間では、影響を少ないこと。
 - 国際標準認知機能バッテリーを用いて認知機能低下を評価するにあたり、「低下の定義」は報告において標準化されていない。そのため同じ症例群を用いても低下割合の数字に大きなばらつきがあること。
 - 各々の指標において有意な変化とするカットオフ値を 1.0SD, 1.5SD, 2.0SD と変化させた場合の「改善」「変化なし」「悪化」の割合は大きく異なる。HVL-T-R (ホプキンズ言語学習試験改訂版) の Total recall (TR) を例にとると、低下割合は 34%、24%、12% と変化すること。
 - 合計 6 検査 (HVL-T-R の Total recall (TR), Delayed recall (DR), Delayed recognition (Drec) と、言語流暢性検査 (COWAT)、Trail making test (TMT)-A、TMT-B) において、カットオフ値を 1.0SD, 1.5SD, 2.0SD と変化させ、6 検査の内一つでもカットオフ値を超える変化があった場合に「患者レベルで」有意な変化と定義した場合、「悪化」「変化なし」「改善」の他に、悪化と改善がそれぞれ 1 項目以上で混在する「両方」の症例が存在することがあ

らかになった。この「両方」の症例の割合は、1.0SD, 1.5SD, 2.0SD それぞれにおいて以下のようになる。

表 1. 患者毎の治療前と治療後 4 か月、8 か月目の認知機能変化割合

| 4 か月目 | 悪化 | 変化なし | 改善 | 両方 (悪化と改善) |
|-------|-----|------|-----|------------|
| 1.0SD | 41% | 12% | 15% | 32% |
| 1.5SD | 37% | 22% | 19% | 22% |
| 2.0SD | 37% | 37% | 17% | 9% |
| 8 か月目 | 悪化 | 変化なし | 改善 | 両方 (悪化と改善) |
| 1.0SD | 34% | 4% | 31% | 31% |
| 1.5SD | 45% | 10% | 35% | 10% |
| 2.0SD | 31% | 38% | 28% | 3% |

また、上記の認知機能変化割合と、QOL の変化割合を総合的に判断した場合、認知機能の有意な変化とするカットオフ値は、1.5SD 以上に設定すべきであることを明らかにした。

(2) 転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射を併用した 低線量全脳照射: 多施設共同第 II 相臨床試験 (JROSG13-1: UMIN 000009055) (米国放射線腫瘍学会 2020 年度、論文投稿準備中)

- 予定登録症例数の登録終了 (2018 年 11 月)、予定観察期間終了 (2019 年 11 月)
- 主要評価項目の頭蓋内腫瘍の再発率に関して、ヒストリカルデータである JROSG99-1 の標準線量放射線治療群と比較して、全観察期間を含んだ解析において非劣勢であることが示された (論文投稿前につき具体的な数値を提示せず)
- 認知機能低下割合は、標準線量放射線治療と比較して低い傾向にあることが示された。

表 2. 認知機能低下割合: 本研究と文献データの比較

| 試験名 | 治療 | 認知機能低下の定義 | 低下割合 |
|------------------------------|--------------------|---------------------------------|-------|
| JROSG13-1 (present study) | RD-WBRT + SRS | >1.0 SD in ≥ 1 test | 75.0% |
| | | >1.5 SD in ≥ 1 tests | 59.6% |
| | | >2.0 SD in ≥ 1 test | 48.6% |
| | | >RCI in ≥ 1 test | 56.7% |
| | | >2.0 SD or RCI in ≥ 1 test | 59.7% |
| NCCTG N0574 | SD-WBRT + SRS | >1.0 SD in ≥ 1 test | 91.7% |
| | SD-WBRT + SRS | >1.5 SD in ≥ 2 tests | 45.8% |
| | SD-WBRT + SRS | >2.0 SD in ≥ 1 test | 72.9% |
| | SRS-alone | >1.0 SD in ≥ 1 test | 63.5% |
| | SRS-alone | >1.5 SD in ≥ 2 tests | 19.0% |
| | SRS-alone | >2.0 SD in ≥ 1 test | 42.9% |
| NCCTG N107C/CEC3 | Surgery + SD-WBRT | >1.0 SD in ≥ 1 test | 85.0% |
| | Surgery + SRS | >1.0 SD in ≥ 1 test | 52.0% |
| RTOG 0614 | SD-WBRT + mem | >2.0 SD or RCI in ≥ 1 test | 53.5% |
| | SD-WBRT + placebo | >2.0 SD or RCI in ≥ 1 test | 64.9% |
| NRG CC001 | SD-WBRT + mem | >2.0 SD or RCI in ≥ 1 test | 41.3% |
| | SD-HA**-WBRT + mem | >2.0 SD or RCI in ≥ 1 test | 29.5% |

RCI; reliable change index, HA; hippocampal avoidance, mem; memantine

- これらの結果から、定位照射に併用する全脳照射線量は、25 Gy/10 分割に低減しても従来法 (30 Gy/10 分割) と比較して、腫瘍制御率を犠牲にすることなく、認知機能低下のリスクを低減できる可能性があることが明らかになった。

- (3) 予後予測指標 (diagnosis-specific GPA : Graded Prognostic Assessment) のアップデートに関する国際共同研究 (J Clin Oncol 38, 3773-3784, 2020 他)
- ✚ 消化器癌と乳癌からの脳転移症例の予後予測指標 (DS-GPA) に、分子マーカー情報を統合することで、より精密な予後予測が可能となった。現在、肺癌についてのアップデート研究に着手している。

研究成果の総括：

- ✚ 本研究を通じて、国際標準認知機能検査バッテリーの日本語版の本邦で行われる臨床研究に導入することが可能となり、また結果の解釈法の標準化に関する新たな知見を得た。
- ✚ 患者の予後のより精密な推定が可能となった。
- ✚ 予後良好な患者群に対して、脳転移制御を犠牲にせず、認知機能の温存が可能な全脳照射法を提案した。

これらの結果から、「予測予後に応じて個別化して、定位照射に併用する際の全脳照射の放射線量を最適化することにより、腫瘍再発と晩期障害の両者に起因する認知機能低下の危険性が低い、転移性脳腫瘍の新たな放射線治療法を確立」に向け着実な進歩を遂げることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 7件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Saito Hirotake, Nakano Toshimichi, Aoyama Hidefumi | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Clues to improve the cost-effectiveness of radiotherapy for brain metastases from non-small cell lung cancer: cost reduction, patient selection, and better understanding of neurocognitive deterioration | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Palliative Medicine | 6. 最初と最後の頁 199 ~ 202 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/apm.2018.12.02 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Sperduto Paul W., Fang Penny, Li Jing, Breen William, Brown Paul D., Saito Hirotake, Aoyama Hidefumi, Masucci Laura, Roberge David, Mehta Minesh P. | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Estimating survival in patients with gastrointestinal cancers and brain metastases: An update of the graded prognostic assessment for gastrointestinal cancers (GI-GPA) | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Clinical and Translational Radiation Oncology | 6. 最初と最後の頁 39 ~ 45 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ctro.2019.06.007 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Sperduto Paul W., Fang Penny, Li Jing, Breen William, Brown Paul D., Saito Hirotake, Aoyama Hidefumi, Masucci Laura, Roberge David, Mehta Minesh P. | 4. 巻 208 |
| 2. 論文標題 Survival and prognostic factors in patients with gastrointestinal cancers and brain metastases: have we made progress? | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Translational Research | 6. 最初と最後の頁 63 ~ 72 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trsl.2019.02.011 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Tanabe Satoshi, Takahashi Haruna, Saito Hirotake, Ohta Atsushi, Nakano Toshimichi, Sasamoto Ryuta, Shioi Miki, Utsunomiya Satoru, Abe Eisuke, Kaidu Motoki, Aoyama Hidefumi | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Selection criteria for 3D conformal radiotherapy versus volumetric-modulated arc therapy in high-grade glioma based on normal tissue complication probability of brain | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Radiation Research | 6. 最初と最後の頁 249 ~ 256 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry106 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Nakano Hisashi, Tanabe Satoshi, Utsunomiya Satoru, Yamada Takumi, Sasamoto Ryuta, Nakano Toshimichi, Saito Hirotake, Takizawa Takeshi, Sakai Hironori, Ohta Atsushi, Abe Eisuke, Kaidu Motoki, Aoyama Hidefumi | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Effect of setup error in the single isocenter technique on stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics | 6. 最初と最後の頁 155 ~ 165 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13081 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Sperduto Paul W., Mesko Shane, Li Jing, Cagney Daniel, Aizer Ayal, Lin Nancy U., Nakano Toshimichi, Aoyama Hidefumi, Mehta Minesh P. | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology | 6. 最初と最後の頁 3773 ~ 3784 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.20.01255 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Sperduto Paul W., Mesko Shane, Li Jing, Cagney Daniel, Aizer Ayal, Lin Nancy U., Nakano Toshimichi, Aoyama Hidefumi, Mehta Minesh P. | 4. 巻 107 |
| 2. 論文標題 Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics | 6. 最初と最後の頁 334 ~ 343 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2020.01.051 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 Nakano Toshimichi, Aoyama Hidefumi, Saito Hirotake, Tanabe Satoshi, Tanaka Kensuke, Maruyama Katsuya, Oshikane Tomoya, Ohta Atsushi, Abe Eisuke, Kaidu Motoki | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 The neurocognitive function change criteria after whole-brain radiation therapy for brain metastasis, in reference to health-related quality of life changes: a prospective observation study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 BMC Cancer | 6. 最初と最後の頁 66 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-6559-3 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Harada Ken, Igaki Hiroshi, Abe Eisuke, Ariga Takuro, Hayashi Nobuyuki, Kanemoto Ayae, Komiyama Takafumi, Matsumoto Yasuo, Nakano Toshimichi, Onimaru Rikiya, Saito Hirotake, Sumi Minako, Tago Masao, Tanaka Kensuke, Maebayashi Katsuya, Aoyama Hidefumi | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Present clinical practices of stereotactic irradiation for metastatic brain tumors in Japan: results of questionnaire survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) working subgroup for neurological tumors | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology | 6. 最初と最後の頁 1015 ~ 1022 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-1313-4 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Saito Hirotake, Nakano Toshimichi, Aoyama Hidefumi | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Clues to improve the cost-effectiveness of radiotherapy for brain metastases from non-small cell lung cancer: cost reduction, patient selection, and better understanding of neurocognitive deterioration | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Palliative Medicine | 6. 最初と最後の頁 199 ~ 202 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/apm.2018.12.02 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Tanabe Satoshi, Umetsu Osamu, Sasage Toshikazu, Utsunomiya Satoru, Kuwabara Ryota, Kuribayashi Toshiki, Takatou Hiromasa, Kawaguchi Gen, Aoyama Hidefumi | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Clinical commissioning of a new patient positioning system, SyncTraX FX4, for intracranial stereotactic radiotherapy | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics | 6. 最初と最後の頁 149 ~ 158 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12467 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Tanabe Satoshi, Takahashi Haruna, Saito Hirotake, Ohta Atsushi, Nakano Toshimichi, Sasamoto Ryuta, Shioi Miki, Utsunomiya Satoru, Abe Eisuke, Kaidu Motoki, Aoyama Hidefumi | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Selection criteria for 3D conformal radiotherapy versus volumetric-modulated arc therapy in high-grade glioma based on normal tissue complication probability of brain | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Radiation Research | 6. 最初と最後の頁 249 ~ 256 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry106 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Sperduto Paul W., Fang Penny, Li Jing, Breen William, Brown Paul D., Hidefumi Aoyama, et al. | 4. 巻 208 |
| 2. 論文標題 Survival and prognostic factors in patients with gastrointestinal cancers and brain metastases: have we made progress? | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Translational Research | 6. 最初と最後の頁 63～72 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trsl.2019.02.011 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Utsunomiya Satoru, Yamamoto Jun, Tanabe Satoshi, Oishi Mayu, Satsuma Aruha, Kaidu Motoki, Abe Eisuke, Ohta Atsushi, Kushima Naotaka, Aoyama Hidefumi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Complementary Relation Between the Improvement of Dose Delivery Technique and PTV Margin Reduction in Dose-Escalated Radiation Therapy for Prostate Cancer | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Practical Radiation Oncology | 6. 最初と最後の頁 172～178 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prro.2019.02.001 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Saito Hirotake, Ohta Atsushi, Abe Eisuke, Kaidu Motoki, Shioi Miki, Nakano Toshimichi, Oshikane Tomoya, Tanaka Kensuke, Maruyama Katsuya, Kushima Naotaka, Tanabe Satoshi, Utsunomiya Satoru, Sasamoto Ryuta, Aoyama Hidefumi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Definitive chemoradiotherapy with low-dose continuous 5-fluorouracil reduces hematological toxicity without compromising survival in esophageal squamous cell carcinoma patients | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Clin Transl Radiat Oncol | 6. 最初と最後の頁 12～17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ctro.2017.12.003 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Alexander Brian M, Brown Paul D, Ahluwalia Manmeet S, Aoyama Hidefumi, Baumert Brigitta G, Chang Susan M, Gaspar Laurie E, Kalkanis Steven N, Macdonald David R, Mehta Minesh P, Soffietti Riccardo, Suh John H, van den Bent Martin J, Vogelbaum Michael A, Wefel Jeffrey S, Lee Eudocia Q, Wen Patrick Y | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases working group | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 The Lancet Oncology | 6. 最初と最後の頁 e33～e42 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1470-2045(17)30692-7 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 高橋春奈、棚邊哲史、斎藤紘文、太田篤、中野智成、笹本龍太、宇都宮悟、阿部英輔、海津元樹、青山英史 | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 悪性神経膠腫における正常脳の正常組織障害発生確率を用いた強度変調回転放射線療法の適応基準の検討 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 定位放射線治療22 : 125-133 , 2018 | 6. 最初と最後の頁 125-133 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 青山 英史 | 4. 巻 62 |
| 2. 論文標題 予後指標に基づいた転移性脳腫瘍治療の個別化 - JROSG99-1の二次解析結果を踏まえて | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 臨床放射線 62:1625-1634, 2017 | 6. 最初と最後の頁 1625-1634 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Saito H, Tanaka K, Kanemoto A, Nakano T, Abe E, Aoyama H | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Factors Affecting the Baseline and Post-Treatment Scores on the Hopkins Verbal Learning Test-Revised Japanese Version before and after Whole-Brain Radiation Therapy | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Int J Mol Sci | 6. 最初と最後の頁 1834 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms17111834 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Saito H, Nakano T, Shioi M, Aoyama H | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Toward the clarification of the role of whole-brain radiation therapy for brain metastases from non-small cell lung cancer: a comment about the QUARTZ trial | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Transl Cancer Res | 6. 最初と最後の頁 1465-1468 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr.2016.12.71 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Maruyama K, Tsuji H, Nomiya T, Katoh H, Ishikawa H, Kamada T, Wakatsuki M, Akakura K, Shimazaki J, Aoyama H, Tsujii H and the Working Group for Genitourinary Tumors | 4. 巻 58 |
| 2. 論文標題 Five-year quality of life assessment after carbon ion radiotherapy for prostate cancer | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 J Radiat Res | 6. 最初と最後の頁 260-266 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrw122 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Ohta A, Kaidu M, Tanabe S, Utsunomiya S, Sasamoto R, Maruyama K, Tanaka K, Saito H, Nakano T, Shioi M, Takahashi H, Kushima N, Abe E, Aoyama H | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Respiratory gating and multifield technique radiotherapy for esophageal cancer | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Jpn J Radiol | 6. 最初と最後の頁 95-100 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-016-0606-7 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 Mehta MP, Aoyama H, Gondi V | 4. 巻 NA |
| 2. 論文標題 The Changing Role of Whole-Brain Radiotherapy Demise or Time for Selective Usage? | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 JAMA Oncol | 6. 最初と最後の頁 NA |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaoncol.2016.5414 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Aoyama H, Tago M, Shirato H. | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. | 5. 発行年 2015年 |
| 3. 雑誌名 JAMA Oncol. | 6. 最初と最後の頁 457-464 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaoncol.2015.1145. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, Bendszus M, Brown PD, Camidge DR, Chang SM, Dancey J, E de Vries EG, Gaspar LE, Harris GJ, Hodi FS, Kalkanis SN, Linskey ME, Macdonald DR, Margolin K, Mehta MP, Schiff D, Soffiatti R, Suh JH, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group | 5. 発行年 2015年 |
| 3. 雑誌名 Lancet Oncol | 6. 最初と最後の頁 e270-278 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1470-2045(15)70057-4. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Katsura K, Soga M, Abe E, Matsuyama H, Aoyama H, Hayashi T | 4. 巻 epub |
| 2. 論文標題 Effects of casein phosphopeptide - amorphous calcium phosphate with sodium fluoride on root surface conditions in head and neck radiotherapy patients | 5. 発行年 2015年 |
| 3. 雑誌名 Oral Radiol | 6. 最初と最後の頁 epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-015-0218-4 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Liu J, Kaidu M, Sasamoto R, Ayukawa F, Yamana N, Sato H, Tanaka K, Kawaguchi G, Ohta A, Maruyama K, Abe E, Kasahara T, Nishiyama T, Tomita Y, Aoyama H | 4. 巻 epub |
| 2. 論文標題 Two-fraction high-dose-rate brachytherapy within a single day combined with external beam radiotherapy for prostate cancer: single institution experience and outcomes. | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 J Radiat Res | 6. 最初と最後の頁 epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrw003 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 8件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nakano T, Aoyama H, Onodera S, Matsumo Y, Shimamoto S, Igaki H, Matsuo M, Oya N, Ohta A, Saito H, Maruyama K, Kanemoto A, Sakurai T, Tanaka T, Kitamura N, Akazawa K, Maebayashi K |
| 2. 発表標題 Reduced-dose Whole Brain Radiation Therapy combined with Stereotactic Irradiation for solitary or oligo brain metastases aiming at minimizing deterioration of neurocognitive function without compromising intracranial tumor control: Preliminary Results. |
| 3. 学会等名 62nd ASTRO, Annual Meeting, Virtual, USA (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hidefumi Aoyama, Vinai Gondi, Seema Nagpal, Eric A. Mellon. |
| 2. 発表標題 Controversies in Brain Metastasis Management: Interactive Case-Based Discussion. |
| 3. 学会等名 62nd ASTRO, Annual Meeting, Virtual, USA (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hidefumi Aoyama. |
| 2. 発表標題 Radiotherapeutic approach for patients with multiple brain metastases from NSCLC: Toward the optimal treatment selection. |
| 3. 学会等名 2020 KALC (Korean Association for Lung Cancer) International Conference Virtual. (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 青山英史. |
| 2. 発表標題 脳腫瘍における放射線治療の展望. |
| 3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍学会学術集会. (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 青山英史 |
| 2. 発表標題 脳腫瘍の診断から治療まで「4.放射線治療」(合同教育セッション) |
| 3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会、横浜市(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nakano T, Saito H, Tanaka K, Shioi M, Oshikane T, Maruyama K, Ohta A, Kaidu M, Abe E, Aoyama H |
| 2. 発表標題 risk factors for early cognitive deterioration after whole-brain radiotherapy for brain metastasis |
| 3. 学会等名 60th ASTRO, San Antonio, USA (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 青山英史 |
| 2. 発表標題 放射線治療の基礎 (教育セミナー) |
| 3. 学会等名 第27回日本定位放射線治療学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 青山英史 |
| 2. 発表標題 放射線治療後の認知機能とQOL |
| 3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hidefumi Aoyama |
| 2. 発表標題 Radiosurgery with or without whole brain radiation therapy for brain metastases |
| 3. 学会等名 2017 Annual Spring Symposium of the Korean Society for Radiation Oncology (KOSRO) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hidefumi Aoyama |
| 2. 発表標題 The prognosis-based treatment selection of brain metastases: Debate session 01, Treatment strategy for brain metastases. |
| 3. 学会等名 24th Asia Pacific Cancer Conference (APCC) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 青山英史 |
| 2. 発表標題 定位放射線照射 現状と適応拡大に向けて「脳疾患の定位放射線照射」 |
| 3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 青山英史 |
| 2. 発表標題 高精度放射線治療「脳転移治療における個別最適化」 |
| 3. 学会等名 第53回日本医学放射線学会秋季臨床大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中野智成、塩井美希、斎藤紘丈、田中研介、太田篤、丸山克也、阿部英輔、海津元樹、青山英史 |
| 2. 発表標題 脳転移全脳照射後の認知機能の推移 |
| 3. 学会等名 第136回日本医学放射線学会北日本地方会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中野智成、斎藤紘丈、田中研介、塩井美希、太田篤、丸山克彦、阿部英輔、海津元樹、青山英史 |
| 2. 発表標題 脳転移に対する全脳照射前後での認知機能の比較 |
| 3. 学会等名 第30回日本放射線腫瘍学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 斎藤紘丈、田中研介、金本彩恵、中野智成、太田篤、丸山克也、松本康夫、杉田公、青山英史 |
| 2. 発表標題 ホプキンス言語学習試験を用いた全脳照射後の認知機能評価 |
| 3. 学会等名 第29回日本放射線腫瘍学会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 青山英史 |
| 2. 発表標題 予測予後に基づいた肺癌オリゴ脳転移の治療戦略 |
| 3. 学会等名 第54回日本癌治療学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 青山英史 |
| 2. 発表標題 転移性脳腫瘍に対する定位照射単独 vs. 全脳照射併用：JROSG 99-1 二次解析（阿部賞受賞講演） |
| 3. 学会等名 第29回日本放射線腫瘍学会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Saito H, Nakano T, Abe E, Tanaka K, Kanemoto A, Ohta A, Sato H, Kawaguchi G, Kaidu M, Ayukawa F, Matsumoto Y, Sugita T, Aoyama H |
| 2. 発表標題 Memory After Whole-Brain Radiation Therapy With Different Dose Fractionation Using the Hopkins Verbal Learning Test: The Revised Japanese Version. |
| 3. 学会等名 57th ASTRO (国際学会) |
| 4. 発表年 2015年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Aoyama H |
| 2. 発表標題 Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation |
| 3. 学会等名 Novalis Circle Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2015年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 青山英史、多湖正夫 |
| 2. 発表標題 Secondary analyses of JROSG 99-1 RCT between SRS-alone and WBRT+SRS for 1-4 brain metastases after post-stratification by DS-GPA |
| 3. 学会等名 第74回日本医学放射線学会総会 |
| 4. 発表年 2015年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|-------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 阿部 英輔 (Eisuke Abe) (50571923) | 新潟大学・医歯学系・助教 (13101) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------------------|--|--|----|
| 研究 分 担 者 | 稲川 正一 (Shoichi Inagawa) (60303567) | 新潟大学・医歯学系・准教授 (13101) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |