

平成22年 5月 1日現在

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的小および物理学的小の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・大学院医学研究院・講師

研究者番号：10323304

研究成果の概要（和文）：肺癌定位照射後の臨床的肺臓炎は約10%に見られ、そのほとんどが治療後6ヶ月以内に生じる。また、これらの予測においては、性別、計画的標的体積、治療前の血清KL-6値、SP-D値が有用と考えられた。定位照射後の肺臓炎には、DVHパラメーターなどの物理的因子以上に患者側因子（生物学的小的要因）が、その発症リスク評価の上でより重要である。

研究成果の概要（英文）：This study showed that the symptomatic radiation pneumonitis (RP) were observed 10% of patients treated with stereotactic body radiotherapy (SBRT) for lung tumors. Furthermore, majority of symptomatic RP tends to develop within six months after completion of SBRT. Regarding risk factors, pretreatment serum levels of KL-6 and SP-D in addition to gender and the size of planning target volume (PTV), were suggested useful biological predictors for estimating the risk of grade 2 or greater radiation pneumonitis after SBRT for lung tumors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,200,000	0	1,200,000
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,500,000	690,000	4,190,000

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、定位照射、肺毒性、先行指標

1. 研究開始当初の背景

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。また、一般に

定位放射線治療は従来型の放射線治療と比較して副作用は軽いと考えられているが、時に重篤な副作用が観察されることもあり、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。

2. 研究の目的

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。

3. 研究の方法

1) 肺腫瘍に対する定位照射後の肺毒性予測に関する生物・物理学的の先行指標を明らかにすることを目的とし、2003年4月～2008年12月までに組織・細胞学的検査により確認されたI期非小細胞肺癌130例(T1:96例、T2:34例)。男性87例、女性43例、年齢中央値76才、転移性肺腫瘍31例(男性14例、女性17例、年齢中央値64歳)、その他組織未確定肺癌も対象とした。腫瘍型は8-50mmである。

2) 定位照射の方法は、ノンコプラナー固定多門(6-8門)照射、1回6-12Gy、総線量48-60Gy、4-17日間で行った。治療計画はすべてCTをベースとした3次元治療計画コンピューターを用いて行った。各種腫瘍体積の設定については、肉眼的標的体積(GTV) = 臨床的標的体積(CTV)とし、呼吸性移動を観察した上で内的標的体積(ITV)とした。また、ITVに全方向5mmのマーヅンを付加し、計画的標的体積(PTV)とした。最終的なPTVは7.0~166 cm³(中央値32cm³)であった。また、線量計算アルゴリズムにはclarkson法を用いた。

3) 治療後の肺毒性評価は治療後6ヶ月までは1-2毎、その後は約3ヶ月毎に行った。臨床的肺臓炎の定義としては、CTCAE ver.3の重症度分類にてGrade2以上とした。なお、経口ステロイド投与を要したものはGrade2に分類した。これら臨床的肺臓炎と患者側因子、治療関連因子との相関関係の解析を進めた。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。

4. 研究成果

Grade2以上の肺臓炎の累積発生頻度は全体で10%(T1:7%、T2:14%)と推定され、その90%以上の症例が治療後6ヵ月以内に生じた(図1)

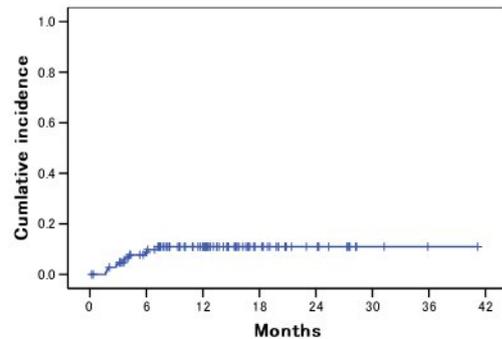


図1 臨床的放射線肺臓炎の累積発生率

これらの臨床的肺臓炎の発生と治療前の血清KL-6値、SP-D値、計画的標的体積(PTV)および性別(男性で高リスク)が有意に相関した。特に、血清KL-6値とSP-D値がともに高い症例では肺臓炎が多く認められる傾向が認められた(図2)。肺V5-V20、平均線量などのDVHパラメーターも肺臓炎発症例では大きい傾向にはあったが統計学的有意差は認められなかった。

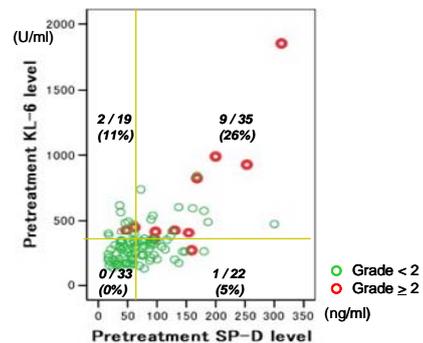


図2 臨床的放射線肺臓炎と治療前の血清KL-6/SP-D値の関係

肺臓炎発症例では血清KL-6、SP-D値の上昇を認めたが、治療後早期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。

肺癌定位照射後の臨床的肺臓炎予測において、性別、計画的標的体積、治療前の血清KL-6値、SP-D値が有用と考えられた。定位照射後の肺臓炎には、DVHパラメーターなどの物理的因子以上に患者側因子(生物学的要因)が、その発症リスク評価の上でより重要である可能性が示唆された。今後、定位照射

においては、より大きな腫瘍を対象にした線量増加や補助化学療法併用の検討がされている。本研究の結果は定位照射における肺毒性の治療前リスク予測に有用と考えられ、更にその重要性を増すと考えられる。

5. 主な発表論文等

(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10件)

①Terashima K, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Nonoshita T, Ohnishi K, Atsumi K, Yabuuchi H, Hirata H, Honda H.

A case of radiation fibrosis appearing as mass-like consolidation after SBRT with elevation of serum CEA. Case Report in Medicine. 査読有, (In press)

②Ohnishi K, Shioyama Y, Nomoto S, Sasaki T, Ohga S, Yoshitake T, Toba T, Atsumi K, Shiinoki T, Terashima H, Honda H.

Spontaneous pneumothorax after stereotactic radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Jpn J Radiol*. 査読有, 27(7):269-274, 2009.

③Yoshitake T, Shioyama Y, Nakamura K, Ohga S, Nonoshita T, Ohnishi K, Terashima K, Arimura H, Hirata H, Honda H.

A clinical evaluation of visual feedback-guided breath-hold reproducibility of tumor location. *Phys. Med. Biol*. 査読有, 54: 7171-7182, 2009.

④Nakamura K, Yoshikawa H, Akai T, Nomoto S, Shioyama Y, Kuwabara Y, Yoshimitsu K. Corrugated Fiberboard as a Positioning Insert for Patients Undergoing Radiotherapy. *J Radiat Res*. 査読有, 51: 87-90, 2010.

⑤. 塩山善之. 放射線治療: 根治から症状緩和まで - 集学的治療の一部として不可欠な領域1 肺癌 - 治療学 査読無, 43(7): 59-64, 2009.

⑥Arimura 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.

⑦Yoshitake 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.

⑧Nakamura 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.

⑨Shioyama 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.

⑩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11件)

①浅井佳央里、塩山善之、大賀才路、野々下豪、吉武忠正、大西かよ子、寺嶋広太郎、平田秀紀、本田 浩。肺定位照射後の放射線誘発肋骨骨折の検討。第21回日本高精度放射線外部照射研究会, 2010年1月。

②Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Nonoshita T, Ohnishi K, Terashima K, Nakamura K, Hirata H, Honda H. Clinical Results of Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Lung Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75. Supplement, S456-S457, 2009.

③ Yoshitake T, Shioyama Y, Ohga S,

Nonoshita T, Ohnishi K, Terashima K, Asai K, Hirata H, Nakamura K, Honda H. Visual Feedback-guided Breath-hold Technique For Radiotherapy Using A Machine Vision System With A Charge-coupled Device Camera And A Head-mounted Display: An Evaluation Of Breath-hold Reproducibility In Clinical Use. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75. Supplement, S601-602, 2009.

④Arimura H, Shioyama Y, Nakamura K, Anai S, Nomoto S, Hirata H, Honda H, Toyofuku F, Onizuka Y, Terashima H. Automated Localization Method for a Lung Tumor on EPID Images without Implanted Markers in Stereotactic Body Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75. Supplement, S97, 2009.

⑤Onishi H, Marino K, Terahara A, Kokubo M, Onimaru R, Shioyama Y, Matsuo Y, Kozuka, T, Ishikura S, Hiraoka M. Case Series Study of 26 Patients Who Developed Fatal Radiation Pneumonitis (RP) after Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75. Supplement, S62, 2009.

⑥塩山善之、中村和正、大賀才路、野々下豪、吉武忠正、大西かよ子、寺嶋広太郎、野元諭、平田秀紀、本田浩 転移性肺腫瘍に対する定位照射の治療成績, 日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会, 2009 年 9 月

⑦塩山善之、野元 諭、大賀才路、野々下 豪、大西かよ子、渥美和重、寺嶋広太郎、平田秀紀、本田 浩. 転移性肺腫瘍に対する定位放射線治療. 第 109 回日本外科学会定期学術集会ワークショップ. 2009 年 4 月

⑧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

⑨Shioyama 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.

⑩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

⑪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 1 件)

①第 III 章 肺がん薬物療法の実際 1. 化学療法の実際

「化学放射線療法の適応には年齢や腫瘍の大きさなどに制限があるか」

中西洋一編 肺がん薬物療法 Q&A 臨床現場での考え方

南江堂、p 75-77, 2009.

〔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:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.radiol.med.kyushu-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩山 善之 (SHIOYAMA YOSHIYUKI)

九州大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号: 10323304

(2) 研究分担者

大賀 才路 (OHGA SAIJI)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 90380427

本田 浩 (HONDA HIROSHI)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号: 90145433

中村 和正 (NAKAMURA KATSUMASA)
九州大学・大学病院
・別府先進医療センター・准教授
研究者番号：20284507
(H18→H19：連携研究者)