

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791409

研究課題名(和文) 肝臓癌に対する体幹部定位放射線治療の実施手法確立に向けた研究

研究課題名(英文) Establishment of procedures in stereotactic body radiotherapy for liver cancer

研究代表者

松尾 幸憲 (Matsuo, Yukinori)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：80456897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間を通じて、肝臓癌に対する定位放射線治療の実施フロー(マーカー挿入、治療計画用CT撮像、治療計画と線量計算、動体追尾定位放射線の実施)確立は達成された。これにより肝臓癌の局所治療として定位放射線治療の選択肢を提供できるようになったことは我が国のがん治療にとって大変意義深いと考える。しかしながら、今回の研究期間では十分な症例数を経験できなかったため、もう一つの研究目的である治療後の経過観察手法の確立は達成されなかった。これに関しては今後の課題としたい。

研究成果の概要(英文)：A treatment flow in stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver cancer has been established through the present research. The flow includes insertion of a fiducial marker, optimal conditions for simulation CT, treatment planning and dose calculation, and dynamic tumor tracking irradiation. The present research adds a treatment option of SBRT to liver cancer. That can play an important role in cancer treatment in Japan. However, this research could not provide optimal procedures in follow-up after liver SBRT, and future research might be warranted.

研究分野：医歯薬学

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：肝臓癌 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

我が国における部位別癌死亡数において肝臓癌は肺癌と胃癌に次いで3番目に多く、年次推移を見ても増加傾向にある。また、肝臓癌の5年相対生存率は23.1%と主要部位の中では最も低いものであり、肝臓癌治療法の開発の重要性は非常に高いと考えられた。

体幹部定位放射線治療 (SBRT) は短期間の治療で高い局所制御率と低い有害事象発生率を両立させる治療であり、肺癌においてはその有用性が国内外ともに認められている。肝臓癌に対しても SBRT が有効であるとの初期報告がなされており、特に手術や RFA が困難な症例において有用性が高いと考えられる。しかし、我が国における肝臓 SBRT の実施数は少なく、その一因として実施手法が確立されていないことがあると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、肺癌での豊富な経験を生かし、肝臓に対する SBRT を実施するために必要な基礎的検討を行う。治療計画から経過観察までを含めた肝臓 SBRT 実施手法の確立を目的とした。

3. 研究の方法

肝臓癌 SBRT の実施に必要な要素技術に関して、肺癌 SBRT における経験と対比させながら検討を進めることとし、以下の9項目を基礎的検討項目として挙げた。

- (ア) 呼吸性移動の管理・評価
- (イ) 治療計画 CT における撮像タイミングの最適化
- (ウ) 固定精度の評価
- (エ) 病変の存在部位および移動量の日間変動評価
- (オ) 標的体積設定法の確立
- (カ) 照射方法の最適化
- (キ) 線量計算アルゴリズムの検討
- (ク) 画像による局所効果の判定
- (ケ) 有害事象と線量体積指標の評価

また、臨床的な評価項目として、以下も行った。

- (コ) 過去の肝臓癌 SBRT 症例治療成績の後方視的解析

4. 研究成果

- (コ) 過去の肝臓癌 SBRT 症例治療成績の後方視的解析

過去の肝臓 SBRT 症例の成績検討として、当院で2003年～2011年の8名9病変を評価。内訳は肝細胞癌5名5病変、肝転移2名2病変、肝細胞癌と肝転移の併発1名2病変である。用いた線量分割は2名2病変を除いて48Gy / 4分割であった。観察期間中央値16.5ヶ月の時点で肝転移の1病変のみ再発、その他の病変においては全例局所制御が得られていた。肝転移1名において他病死が見られ

たが、その他の症例は全例存命であった。観察期間を通じて放射線治療に関連した有害事象は認められなかった。

- (イ) 治療計画 CT における撮像タイミングの最適化

治療計画 CT の撮像タイミングに関しては、治療計画担当の技師と打ち合わせを行い、(1) 線量計算用の単純四次元 CT、(2) 造影剤注入開始後30秒の動脈相で呼吸息止め、(3) その直後の門脈相で軽い吸気息止め、(4) 最後に呼吸息止めという4相の撮像プロトコルを構築した。頻繁な息止めを要するが事前に説明を行うことで患者側の理解を得られ、撮像中の腹壁を赤外線カメラで監視することで適切なタイミングでの撮像が可能であった。また、病変部位の同定と共に腫瘍の呼吸性移動の範囲の把握が可能であった。

- (ア) 呼吸性移動の管理・評価

肝臓体幹部定位放射線治療における至適な金マーカーを検討した。金球マーカーとコイルマーカー (Visicoil) の2種を対象とした。前者は直径2mmの球形で3次元位置把握のためには3個留置が必要となること、刺入の際にスポンゼルでの止血操作が必要であることが欠点で、利点としては回転移動への対応がしやすいことが挙げられた。後者は1個の留置で3次元位置の把握が可能であるが、回転移動に弱い点が欠点と考えられた。刺入操作の煩雑さや海外での実績を考慮し、最終的に visicoil をマーカーとして選定した。直径や長さに関してはファントム検討により、直径0.75mm、長さ10mmのものを選択した。

- (ウ) 固定精度の評価
- (エ) 病変の存在部位および移動量の日間変動評価
- (オ) 標的体積設定法の確立
- (カ) 照射方法の最適化

肝臓定位照射の2例に対し、visicoil 刺入を行い動態を観察した。動体追尾放射線治療実施に向けた治療フローの確立を行った。このフローには治療計画用 CT 撮像プロトコル、マーカー・腫瘍位置の相対誤差を考慮した PTV マージンの設定、治療中の透視条件設定が含まれた。問題となったのは実治療時におけるマーカー回転の影響である。当初は治療計画時に息止め CT を用いたが、実治療時と比べて大きな回転誤差を生じるために、マーカー誤認識を来す結果となった。この問題には自由呼吸下4次元 CT の呼吸相を治療計画に用いることで解決した。治療中のマーカー透視条件に関しては肝臓のような実質臓器では肺と異なる条件が必要となることは事前に予測されたが、それ以外に visicoil 認識アルゴリズムに合わせた条件の設定が必要となった。

なお、(キ)線量計算アルゴリズムの検討に関しては、肝臓における線量計算アルゴリズムの影響は小さいと考え、実施を見送った。

以上の検討から肝臓に対する動体追尾治療フローが概ね完成したと考え、平成 25 年 3 月から肝臓癌に対する動体追尾定位放射線治療を開始した。これまでに 3 例(4 病変)に対し実施したが、治療手技に関する不具合は特になく、全例で予定治療を完遂できた。動体追尾放射線治療により、通常の治療と比較して計画標的体積を約 40%縮小し、正常肝の平均線量は約 17%、20Gy 以上照射される体積は約 22%低減することが可能であった。治療一次効果としては全病変で腫瘍の縮小が認められた。その後 1 病変において再発と思われる腫瘍の再増大を認めたが、そのほかの病変では局所制御は良好であった。照射終了後に一過性の肝酵素軽度上昇を認めた症例はあったが、重篤な急性期有害事象は認められなかった。今後は長期的な治療成績や晩期毒性の評価が課題である。

対外的な活動として「呼吸性移動対策を伴う放射線治療に関するガイドライン」の策定に参与した。同ガイドラインの日本語版が平成 24 年 6 月に、英語版が平成 25 年 5 月にそれぞれ発行され筆頭著者を務めた。また、肝細胞癌に対する定位放射線治療の多施設臨床試験が発足しプロトコル策定に協力した。プロトコル策定の際に実施された治療計画比較試験は、研究事務局により論文化された。

研究期間を通じて、肝臓癌に対する定位放射線治療の実施フロー(マーカー挿入、治療計画用 CT 撮像、治療計画と線量計算、動体追尾定位放射線の実施)確立は達成された。これにより肝臓癌の局所治療として定位放射線治療の選択肢を提供できるようになったことは我が国のがん治療にとって大変意義深いと考える。しかしながら、今回の研究期間では十分な症例数を経験できなかったため、もう一つの研究目的である治療後の経過観察手法(ク)画像による局所効果の判定、(ケ)有害事象と線量体積指標の評価は達成されなかった。これに関しては今後の課題としたい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 37 件)

1. Mampuya WA, Matsuo Y, Ueki N, et al. The Impact of Abdominal Compression on Outcome in Patients Treated with Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Lung Cancer. *J Radiat Res.* in press. doi:10.1093/jrr/rru028.
2. Ueki N, Matsuo Y, Nakamura M, et al. Intra- and interfractional variations in geometric arrangement between lung tumours and implanted markers. *Radiother Oncol.* in press.

doi:10.1016/j.radonc.2014.01.014.

3. 飯塚裕介, 松尾幸憲, 中村光宏, et al. 肝腫瘍に対するリアルタイムモニタリング下動体追尾照射の初期経験. 定位的放射線治療. 2014;18:9-16.
4. Mampuya WA, Matsuo Y, Nakamura A, et al. Differences in dose-volumetric data between the analytical anisotropic algorithm and the x-ray voxel Monte Carlo algorithm in stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Med Dosim.* 2013;38(1):95-9. doi:10.1016/j.meddos.2012.07.007.
5. Mampuya WA, Nakamura M, Matsuo Y, et al. Interfraction variation in lung tumor position with abdominal compression during stereotactic body radiotherapy. *Med Phys.* 2013;40(9):091718. doi:10.1118/1.4819940.
6. Matsuo Y, Onishi H, Nakagawa K, et al. Guidelines for respiratory motion management in radiation therapy. *J Radiat Res.* 2013;54(3):561-8. doi:10.1093/jrr/rrs122.
7. Ueki N, Matsuo Y, Shibuya K, et al. Differences in the dose-volume metrics with heterogeneity correction status and its influence on local control in stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J Radiat Res.* 2013;54(2):337-43. doi:10.1093/jrr/rrs084.
8. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, et al. Preliminary Report of Late Recurrences, at 5 Years or More, after Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):453-6. doi:10.1097/JT0.0b013e31823c5b29.
9. Matsuo Y, Shibuya K, Nakamura M, et al. Dose-volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):e545-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.018.
10. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, et al. Prognostic factors in stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1104-11. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.022.

[学会発表](計 21 件)

1. Matsuo Y. Stereotactic Body Radiotherapy for the Lung. In: 37th Annual MD Anderson Radiation

- Oncology/Gilbert H. Fletcher Society Meeting. The Westin Miyako Kyoto, Kyoto, Japan; 2013:Apr 18-19.
2. Matsuo Y., Ueki N, Takayama K, et al. Dynamic Tumor Tracking Radiotherapy with Real-Time Monitoring using Vero4DRT. In: 15th World Conference on Lung Cancer. Sydney, Australia; 2013:Oct 27-30.
 3. 松尾幸憲. Vero4DRT を用いた リアルタイムモニタリング下の動体追尾放射線治療. In: 第 26 回日本高精度放射線外部照射研究会. 京都テルサ、京都; 2013:Feb 23.
 4. Matsuo Y. Dynamic Tumor Tracking Irradiation with Real-time Monitoring using Vero4DRT (MHI-TM2000). In: GAP 2013 Conference. MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; 2013:Apr 3.
 5. Matsuo Y. Image-guided Radiotherapy and Dynamic Tumor Tracking with Real-time Monitoring using Vero4DRT (MHI-TM2000). In: The 6th S. Takahashi Memorial Symposium and the 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium. 広島国際会議場、広島, Japan; 2012:7/19-7/21.
 6. Matsuo Y., Hiraoka M. Dynamic Tumor Tracking with Real-time Monitoring using a Gimbaled Linac of Vero4DRT (MHI-TM2000). In: EPI2k12. Four Points by Sheraton, Darling Harbour, Sydney, Australia, Australia; 2012:3/12-14.
 7. 松尾幸憲. 肺癌定位放射線治療における呼吸性移動対策：MHI-TM2000 (Vero) を用いた動体追尾照射を中心に シンポジウム 2 「高精度放射線治療の現状と今後の展望」. In: 第 24 回日本高精度放射線外部照射研究会. パシフィコ横浜; 2012.
 8. Matsuo Y., Sawada A, Ueki N, et al. An Initial Experience of Dynamic Tumor Tracking Irradiation with Real-time Monitoring using Vero4DRT (MHI-TM2000). In: ESTRO 31. CCIB, Barcelona, Spain, Spain; 2012:5/9-13.
 9. Matsuo Y., Sawada A, Ueki N, et al. Dynamic Tumor Tracking Irradiation with Real-time Monitoring using Vero4DRT (MHI-TM2000). In: The 4th Japan-Korea-China Trilateral Symposium on Radiation Oncology. 東京国際フォーラム、東京; 2012:11/23.

〔図書〕(計 2 件)

1. 松尾幸憲. 体幹部定位放射線治療後の晩期再発. 日本臨牀. 2013;71(増刊号 6):507-10.
2. Matsuo Y., Shibuya K, Narabayashi M,

Hiraoka M. Stereotactic Body Radiotherapy for the Lung. In: De Salles AAF, Gorgulho A, Agazaryan N, et al., eds. Shaped Beam Radiosurgery. Springer Berlin Heidelberg; 2011:267-277.
doi:10.1007/978-3-642-11151-8_24.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
なし

取得状況(計 0 件)
なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松尾 幸憲 (MATSUO, Yukinori)
京都大学大学院医学研究科・講師
研究者番号：80456897

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし