

## 肺がんに対する国際共同臨床試験

～個々の肺がんの腫瘍サイズ、部位、病理学的性質に沿った放射線治療への貢献に期待～

### ポイント

- ・国際連携研究教育機構（GI-CoRE）で始めた国際共同臨床試験の10年間の成果が国際誌に発表。
- ・非小細胞肺がん T1-3N0M0 に対する GCP 基準での多施設共同第 II 相試験を実施。
- ・腫瘍サイズ、部位、病理学的性質に沿って定めた線量/分割回数/日数での体幹部定位放射線治療。

### 概要

北海道大学大学院医学研究院の白土博樹教授、田口大志助教らの研究グループは、スタンフォード大学との国際共同臨床試験を行い、その成果が国際誌に発表されました。本研究は、本学の国際連携研究教育機構（GI-CoRE）量子医理工学グローバルステーションにて白土博樹教授・井上哲也助教（当時）らが参加し、現在の医学研究院医理工学グローバルセンター（GCB）と医学研究院放射線治療学教室の田口助教らにバトンが渡され、足掛け10年をかけて行ってきた国際多施設共同第 II 相試験です。

本研究は、2011-2018年の間に登録された、末梢性小型肺がんの217の症例に対する体幹部定位放射線治療<sup>\*1</sup>において、予め腫瘍サイズと部位と病理学的性質に沿って定めた線量/分割回数/日数での体幹部定位放射線治療を行い、その有効性と安全性を実証しました。

本研究は、GCP基準に沿った前向き臨床研究として、アカデミア主導で、企業の関与なく、北米の医療施設（スタンフォード大学病院）と日本の医療施設（北海道大学病院）で行われ、その研究体制が学会で高く評価されました。これは、文部科学省のご支援のもと、国際連携研究を推進してきた本学 GI-CoRE と医学研究院 GCB そして臨床研究中核病院の北海道大学病院のご協力の賜物です。

本研究成果により、世界中の体幹部定位放射線治療において、個々の肺がん患者の腫瘍サイズ、部位、病理学的分類に沿った線量/分割回数/日数の個別化医療が推進されることが期待されます。

なお本研究成果は、JAMA Oncology 誌で2023年9月14日（木）にオンライン公開されました。



## 【背景】

体幹部定位放射線治療は、高精度大線量放射線治療の一種で、末梢性肺がんにも有効ですが、肺門部や縦隔に対しては重篤な有害反応を起こすリスクを含んでいます。過去のデータは、10ccまでの小さな末梢性肺がんであれば1回照射で安全な治療が可能で、中枢部肺がんや、サイズが大きい場合には、分割照射が良いことを示唆していますが、具体的にどのような線量/分割回数/日数を用いるべきかは明確になっていません。このような背景のもとで本研究では、肺がんの腫瘍サイズ、部位、病理学的分類に沿って個別化した線量/分割回数/日数を用いた体幹部定位放射線治療が、安全に高い局所制御率を得ることができるか否かを検証しました。

## 【研究成果】

2011-2018年の国際多施設第II相試験で、スタンフォード大学が中心となり、北海道大学も患者登録に加わりました。患者は3グループからなり、グループ1はT1-3N0M0非小細胞性肺がん新規症例、グループ2は以前に非小細胞性肺がん罹患した既往歴がある症例の新たなT1-3N0M0非小細胞性肺がんあるいは多発性肺がん、グループ3は転移性肺がんです。4個までの腫瘍は1回の体幹部定位放射線治療にて治療されました。線量は、①0-10cm<sup>3</sup>の腫瘍体積の末梢性腫瘍には25Gy/1回、②0-10cm<sup>3</sup>で中枢性腫瘍には40Gy/4回(1回10Gy)、③0-10cm<sup>3</sup>の結腸癌からの転移には50Gy/4回、④10-30cm<sup>3</sup>の腫瘍体積の末梢性/中枢性腫瘍には50Gy/4回、⑤30cm<sup>3</sup>を超える末梢性腫瘍には54Gy/3回、⑥30cm<sup>3</sup>を超える中枢性腫瘍には60Gy/8回を照射しました(図1)。

217例が登録され、グループ1は79例、グループ2は82例、グループ3は79例でした。平均観察期間は33月(範囲2-109月)で、平均生存期間は50月(95%信頼限界:87-97%)でした。285部位が治療され、26(9%)が局所再発し、そのうち17(65%)が標的体積内、3(12%)が辺縁、6(23%)が同肺葉内でした。実測1年局所非再発率は、グループ1で97%(95%信頼限界:91-99%)、グループ2で94%(95%信頼限界:87-97%)、グループ3で96%(95%信頼限界:89-98%)でした。217例の実測5年局所非再発率は、3グループで83%から93%に分布していました。グレード3~5度の有害反応発生率は5%と低く、グレード5は1名(1%)でした。極中心性腫瘍はグレード3~5度の有害反応発生率は33.3%(3/9)で、それ以外では3%(7/208)でした。上記の非ランダム化試験の結果は、個別化された体幹部定位放射線治療は、有害反応を最小化し優れた局所制御率を達成し得ることを示唆しました。極中枢性腫瘍に関しては、さらに安全な線量/分割回数/日数を見出す必要があります。以上より、肺がんの体幹部定位放射線治療では、腫瘍サイズ、部位、病理学的分類に沿って個別化した線量/分割回数/日数を用いることを、今後の臨床試験では考慮すべきです。

## 【今後への期待】

従来、肺がんの定位的体幹部放射線治療では、腫瘍サイズ、部位、病理学的分類に関わらず、施設毎に、最大耐容線量以下であれば、同じ線量/分割回数/日数を用いることが標準的でした。この研究を基に、今後は、定位的体幹部放射線治療において、どの患者にも一律同じ線量/分割回数/日数を利用することは相応しくないと認知され、個々の患者の腫瘍サイズ、部位、病理学的分類に沿って、最適化されることが期待されます。この研究の弱点は、対象となる群がない点であり、すべての患者に同じ線量/分割回数/日数を用いる場合との正確な比較ができていません。今後の発展として、同じ患者に、2か所以上に腫瘍があった場合に、それぞれの腫瘍サイズ、部位によって、2か所それぞれに最適な分割回数と総線量があることが示唆されますが、その場合には、2か所間の相互作用を考慮する必要があるため、制限付き最適化という高度な数理学的研究が求められます。中枢部

肺がんや多発性肺がんの有害反応を減らすために、本学発の動体追跡放射線治療<sup>\*2</sup>や実時間画像同期陽子線治療<sup>\*3</sup>などの4次元放射線治療技術は、さらにその真価を発揮するでしょう。

## 論文情報

論文名 Ablative Radiotherapy for Lung Tumors: The iSABR Phase 2 Nonrandomized Controlled Trial (肺腫瘍への体幹部定位放射線治療：第2相非ランダム化前向き試験)  
著者名 Michael F Gensheimer<sup>1</sup>、Harriet Gee<sup>2</sup>、白土博樹<sup>3</sup>、田口大志<sup>3</sup>、John M Snyder<sup>1</sup>、Alexander L Chin<sup>1</sup>、Lucas K Vitzthum<sup>1</sup>、Peter G Maxim<sup>4</sup>、Heather A Wakellee<sup>1</sup>、Joel Neal<sup>1</sup>、Millie Das<sup>1</sup>、Daniel T Chang<sup>1</sup>、Elizabeth Kidd<sup>1</sup>、Steven L Hancock<sup>1</sup>、David B Shultz<sup>5</sup>、Kathleen C Horst<sup>1</sup>、Quynh-Thu Le<sup>1</sup>、Samantha Wong<sup>1</sup>、Eleanor Brown<sup>1</sup>、Ngan Nguyen<sup>1</sup>、Rachael Liang<sup>1</sup>、Billy W Loo Jr<sup>1</sup>、Maximilian Diehn<sup>1</sup> (<sup>1</sup>スタンフォード大学、<sup>2</sup>シドニー大学、<sup>3</sup>北海道大学大学院医学研究院、<sup>4</sup>カルフォルニア大学アーヴィン、<sup>5</sup>トロント大学)  
雑誌名 JAMA Oncology (医学専門誌)  
DOI 10.1001/jamaoncol.2023.3495  
公表日 2023年9月14日(木)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学病院放射線治療科/大学院医学研究院医理工学グローバルセンター

助教 田口大志 (たぐちひろし)

TEL 011-706-5977 メール t.hiroshi@pop.med.hokudai.ac.jp

北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンター 教授 白土博樹 (しらとひろき)

TEL 011-706-8028 メール shirato@med.hokudai.ac.jp

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

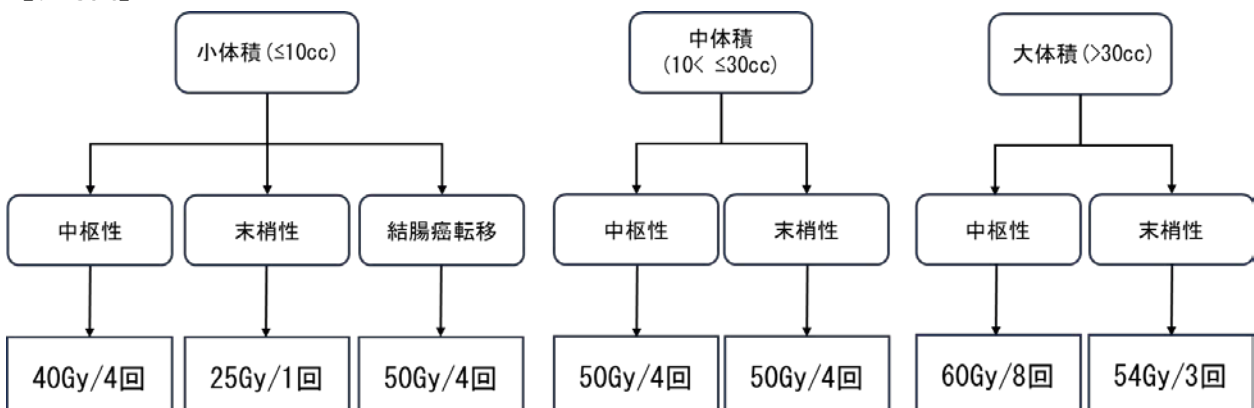


図1. 腫瘍サイズ、部位、病理学的分類に沿って個別化した線量/分割回数

### 【用語解説】

- \*1 体幹部定位放射線治療 … 体幹部（頭部や四肢を除く体の部分の総称）のがん等に対して、体外から放射線を集中して照射するがん治療。
  
- \*2 動体追跡放射線治療 … 体内の腫瘍の位置を2台と透視装置と腫瘍近傍の金マーカを用いて、0.03秒毎に正確に把握しつつ、体幹部定位放射線治療等の高精度放射線治療を行う治療技術。
  
- \*3 実時間画像同期陽子線 … 動体追跡放射線治療技術とスポットスキャン陽子線治療技術を融合した装置。