

図2 標的体積・治療体積決定の手順

(1) CTで把握できる病巣をGTVとして囲む。(2) GTVに適切なマージン(例えば2cm)を加える。(3)浸潤が疑われる上咽頭と副鼻腔・皮膚を含めてCTVとする。(4)進展予測範囲や解剖学的構造を考慮して、総合的に進展予測範囲を修正する。(5)PTVを、CTVから適切なSet-up Margin, Internal marginを取って設定する。

われてきた<sup>14)</sup>。鼻NK/T細胞リンパ腫に用いられる照射技術は、鼻腔原発悪性腫瘍の方法に準拠して行われている。他の頭頸部がん比べて、鼻腔腫瘍の頻度は稀であり、放射線腫瘍医の鼻腔への放射線治療の経験は決して多くない。

鼻腔への放射線治療に関しては、楔状フィルターを用いた前1門と左右対向2門の3門照射(前方からの照射の低線量部分を左右から補償する方法)が基本である<sup>14)</sup>。(他に、左右対向2門を主体とし、眼窩に挟まれた上鼻腔の照射線量不足

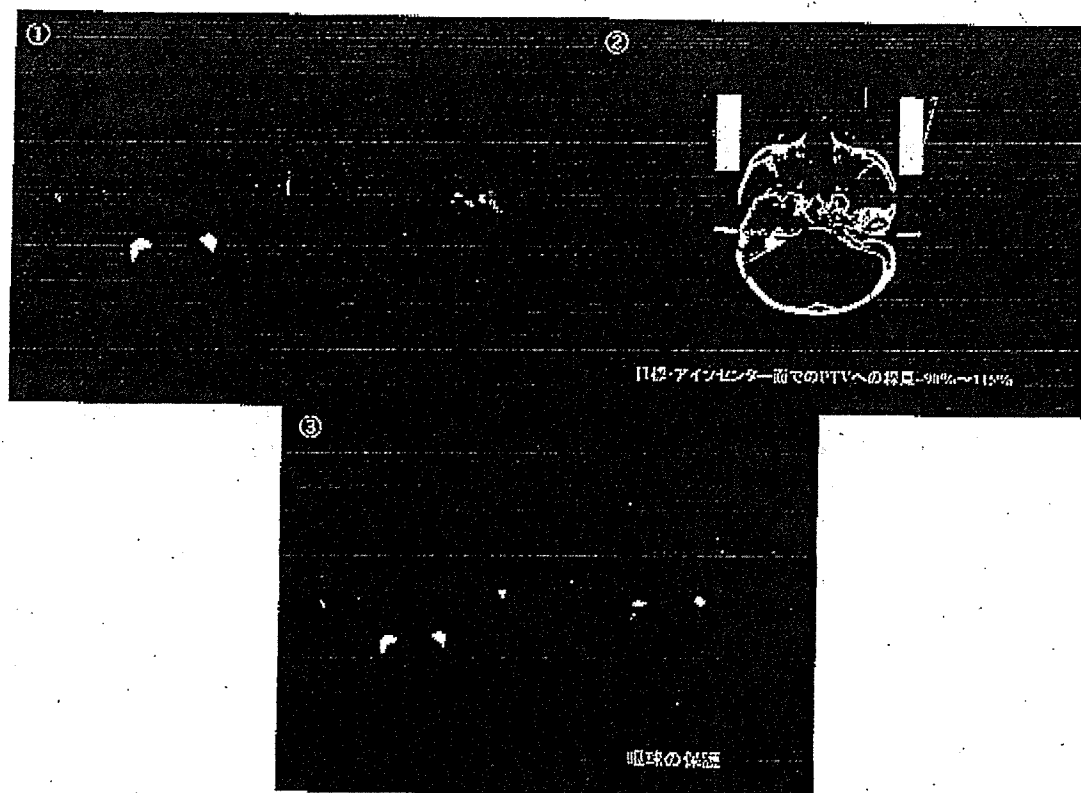


図3 典型的な3門照射と線量分布

① PTVから適切なリーフマージンをとって照射野形状を設定する。② 各ビームの比重量を変化させることにより、線量分布を最適化する。③ 30～40 Gyでリスク臓器の耐容線量を考慮して、照射野を修正縮小する。

領域に前1門電子線照射を追加する3門照射法もある。) 鼻腔・副鼻腔は、空間的に複雑に構成され周囲にリスク臓器が存在するので、綿密なCT放射線治療計画が必須である。

① 照射野中心 (isocenter) を鼻中隔の後鼻孔部に置くことにより、多くの症例では線量処方点が照射野外にならずに適切な空間的線量配分が可能となる。

② 前方1門照射は、PTVから適切なリーフマージンをとって照射野形状を決定する。左右に偏った場合は、15度の楔状フィルターを用いる。鼻腔前方や皮膚に低線量域が認められる場合は、ボラスによる補償を行う必要がある。

③ 左右の側方照射については、患側の照射野形

状を先に決定するので、左右で形状が異なる場合もある。前方線は、頭蓋底から眼球レベルで眼球後極のやや後方(5 mm程度)とし、副鼻腔レベルでは、前1門の深部線量減衰に合わせて決定し、過線量域や低線量域が生じないように修正する。左右の側方照射ともに60度の楔状フィルターを用いる。

④ 各ビームの比重量を変化させることにより、線量分布を最適化する。例えば、前1門と左右対向2門の比重量を、およそ70～80%:10～15%:10～15%とすることにより、適切な線量分布(少なくとも90～115%の範囲内)を得やすい。理想的な線量分布の均等性を得ることはなかなか困難である。

⑤ 口腔や頭蓋底部・上咽頭に過線量域が生じる

場合があるので、線量分布を各スライスで確認する。高線量域を解消するために、左右の照射野を修正して縮小する。左右をそれぞれ別の照射野形状（マルチリーフの絞り）に調整すると、高線量域や低線量域を改善しやすい。こうした工夫により、口腔・中咽頭・視神経の過線量域を少なくすることが可能な場合がある。

⑥ リスク臓器である眼球や中枢神経は、30～40 Gy でブロックするなどの配慮を要する。

#### 5) 照射線量

正常NK細胞とNKリンパ腫細胞は、他のリンパ球と比べて放射線感受性が低いことから、鼻NK/T細胞リンパ腫には、他の悪性リンパ腫に対する標準治療線量である40 Gyより大きな線量を必要とする。鹿間らはケースシリーズ研究にて、鼻リンパ腫において局所線量が46 Gy以上を投与した症例では局所再発率は低い傾向があり（ $P=0.087$ ）、局所制御率は90%前後であることが示した<sup>16)</sup>。磯部らは50 Gy以上が<sup>18)</sup>、Cheungらも50 Gy以上が必要であると報告している<sup>19)</sup>。坂田らは62例にて、52 Gy以上が必要であると報告している<sup>17)</sup>。Koomらは102例にて、46 Gy以上で局所制御が良好であり（ $P=0.02$ ）、照射線量効果曲線 dose-response curve はS字状となり、54 Gyで平坦化すると報告している<sup>18)</sup>。網膜・脊髄の耐容線量（網膜症・横断麻痺）は40 Gyであり、脳幹部の耐容線量（脳壊死）は54 Gyである<sup>18)</sup>。カナダでは大線量による中枢神経障害を軽減するために過分割照射が実施されていた（personal communication）。化学療法同時併用時通常照射の場合は、耐容線量に若干の余裕をもって50 Gyが最適総線量として推奨される。

#### 6) 遅発性放射線有害反応

遅発性放射線有害反応は、不可逆性であり難治

性であり最も懸念される<sup>18)</sup>。水晶体は5 Gyで白内障が発症する。漿液性唾液を分泌する耳下腺に24 Gy以上の照射をすると、唾液分泌低下をおこし、虫歯や味覚障害を引き起こす。脊髄は46 Gyを超えると横断麻痺が、脳幹部は54 Gyを超えると脳壊死が、網膜は40 Gyを超えると網膜症による視力低下が、視神経は54 Gyを超えると神経性失明が生じる可能性がある。

### 4. 放射線療法の将来展望

近年、病巣部への空間的線量配分に優れ、リスク臓器を低線量被曝に抑えられる「強度変調放射線治療（Intensity modulated radiation therapy: IMRT）」が開発され、悪性リンパ腫にも臨床応用が進みつつある<sup>20,21)</sup>。リスク臓器に囲まれた病巣の線量を増加させつつ、放射線有害反応を抑えることにより、より強力な全身療法を選択でき、治療率および患者の生活の質が向上することが期待される。IMRTを行うためには、綿密な計画と最新計算アルゴリズム、綿密な線量測定による検証が必要である。放射線治療品質管理士や医学物理士が作業に参加することが望ましい。

### まとめ

難治性の鼻NK/T細胞リンパ腫に対する放射線治療には、次の項目が重要である。

- ① 放射線治療を早期に開始する。
- ② 進展範囲を総合的に診断し、標的体積の決定を慎重に行う。
- ③ マージンをもった照射野を設定する。
- ④ 照射線量は50 Gy以上が必要である。
- ⑤ 周囲のリスク臓器に配慮するため、3次元CT放射線治療計画が必須である。

〈略語・略〉

IMRT (Intensity modulated radiation therapy: 強度変調放射線治療)

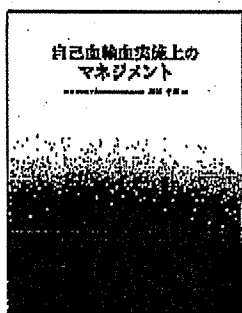
## 謝辞

ご指導いただきました山口素子先生 (三重大学)、飛内賢正先生 (国立がんセンター中央病院)、押味利夫先生 (順天堂大学)、堀田知光先生 (独立行政法人名古屋病院)、中村榮男先生 (名古屋大学)、池田愷先生 (国立がんセンター中央病院放射線治療部)、鹿間直人先生 (石州大学放射線科)、瓶室可先生 (国立がんセンター東病院放射線部)、JCOG リンパ腫研究グループの諸先生、JAROG (Japan Radiation Oncology Group) の諸先生に感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Jaffe ES, Chan JK, Su JJ, et al : Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas: Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 20: 103-111, 1996
- 2) Chan JKC, Jaffe ES, Ralfkiaer E : Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (edited by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al), IARC Press, Lyon, France, 2001, p204-207
- 3) Y-L Kwong : Natural killer-cell malignancies : diagnosis and treatment. *Leukemia* 19 (12) : 2186-2194, 2005
- 4) Nakamura K, Uehara S, Omagari J, et al : Primary non-Hodgkin lymphoma of the sinonasal cavities : correlation of CT evaluation with clinical outcome. *Radiology* 204 : 431-435, 1997
- 5) Kim TM, Park YH, Lee SY, et al : Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage I (E)/ II (E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 106 (12) : 3785-3790, 2005
- 6) Kim GE, Cho JH, Yang WI, et al : Angiocentric lymphoma of the head and neck : patterns of systemic failure after radiation treatment. *J Clin Oncol* 18 : 54-63, 2000
- 7) Kim WS, Song SY, Ahn YC, et al : CHOP followed by involved field radiation : is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? *Ann Oncol* 12 : 349-352, 2001
- 8) Yamaguchi M, Ogawa S, Nomoto Y, et al : Treatment outcome of nasal NK-cell lymphoma : A report of 12 consecutively-diagnosed cases and a review of the literature. *J Clin Exp Hematopathol* 41 : 93-99, 2001
- 9) Aviles A, Diaz NR, Neri N, et al : Angiocentric nasal T/natural killer cell lymphoma : a single centre study of prognostic factors in 108 patients. *Clin Lab Haematol* 22 : 215-220, 2000
- 10) Ribrag V, Eli Hajj M, Janot F, et al : Early locoregional high-dose radiotherapy is associated with long-term disease control in localized primary angiocentric lymphoma of the nose and nasopharynx. *Leukemia* 15 : 1123-1126, 2001
- 11) Cheung MM, Chan JK, et al : Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx : clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 16 : 70-77, 1998
- 12) 小口正彦, 池田 愷, 中村榮男ほか : 顔外性悪性リンパ腫. *日放腫会誌* 14 (1) : 1-14, 2002
- 13) Isobe K, Uno T, Tamaru J, et al : Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type : the significance of radiotherapeutic parameters. *Cancer* 106 (3) : 609-615, 2006
- 14) Cox JD, Ang KK, eds. *Radiation Oncology*. Mosby, St Louis, 2003
- 15) Shikama N, Ikeda H, Nakamura S, et al : Localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity : a survey by the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 : 1228-1233, 2001
- 16) Cheung MMC, Chan JKC, Lau W-H, et al : Early stage nasal NK/T-cell lymphoma : clinical outcome, prognostic factor, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 : 182-190, 2002
- 17) Sakata K, Fuwa N, Kodaira T, et al : Analyses of dose-response in radiotherapy for patients with mature T/NK-cell lymphomas according

- to the WHO classification. *Radiother Oncol* 79 (2) : 179-184, 2006
- 18) Koom WS, Chung EJ, Yang WI, et al: Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: radiotherapeutic viewpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 1127-1137, 2004
- 19) Emami B, Lyman J, Brown A, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 : 109-122, 1991
- 20) Chao KSC, Ozyigit D, eds: Intensity modulated radiation therapy for head & neck cancer. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002
- 21) Mundt AJ, Roeske JC, eds: Intensity modulated radiation therapy: a clinical perspective. BC Decker, London, 2005



# 自己血輸血実施上の マネジメント

東京大学医学部附属病院輸血部教授 高橋 孝喜 編集

A4変型判 144頁 定価 1,995円(本体 1,900円+税5%)送料実費

ISBN4-7532-2044-3 C3047

## おもな内容

### I 各科における自己血輸血の現状と問題点

1. 整形外科
  - 1) 整形外科領域の自己血輸血の現状と問題点  
—輸血部主導の自己血輸血、貯血式と希釈式の併用—
  - 2) 関節リウマチ患者に対する自己血輸血実施の留意点  
—貯血困難例の自己血輸血—
  - 3) 輸血部のない医療機関における自己血輸血  
—貯血式、希釈式、回収式  
自己血輸血の組み合わせ—
2. 循環器科
  - 1) 循環器疾患患者に対する自己血輸血  
—狭心症・心不全患者からの自己血採血時の注意点—
  - 2) 国立循環器病センターにおける自己血輸血の現状と問題点  
—輸血管理室主導の自己血貯血・輸血用血液の管理—
  - 3) 輸血部のない医療機関における自己血輸血  
—外科医主導による自己血輸血・適正輸血の実践—

### 3. 泌尿器科

- 1) 泌尿器科領域における自己血輸血の現状と問題点
- 2) 泌尿器科悪性腫瘍患者の手術における自己血輸血  
—貯血式、希釈式に加え  
回収式自己血輸血の有用性—

### 4. 産婦人科

- 1) 婦人科領域悪性腫瘍患者の手術における自己血輸血  
—採血後貧血例および  
化学療法併用例に対する配慮—
- 2) 産科領域の自己血輸血実施上の留意点  
—周産期妊婦および胎児への負担に対する配慮—

### 5. 消化器科

- 1) 食道癌手術における自己血輸血  
—術前検査期間中の自己血輸血、自己フィブリン糊の応用、および術前放射線/化学療法併用例に対する配慮—

### 6. 脳神経外科

- 1) 脳神経外科領域の自己血輸血実施上の留意点

### 7. 口腔外科

- 1) 口腔外科領域の自己血輸血実施上の留意点  
—一般貯血量に基づく採血計画、自己フィブリン糊の応用—

### 8. 小児科

- 1) 小児に対する自己血輸血実施上の留意点

### 9. 麻酔科

- 1) 自己血輸血に果たす麻酔科の役割

### II. 輸血部における自己血輸血システム

- 1) 大学病院における輸血部主導の自己血輸血体制の構築
- 2) 一般総合病院における輸血部主導の自己血輸血体制の構築
- 3) 自己血輸血インフォームドコンセント、安全確認
- 4) 自己血輸血推進のための輸血部の責務

### III. 展望

- 1) 細胞治療としての自己血輸血の展望  
—樹状細胞療法の実状と問題点
- 2) 貯血式自己血輸血の品質向上に向けての課題

株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)8295 (探検番号)  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)

## 直腸癌に対する術前化学放射線療法

大矢雅敏\*1 上野雅資\*1 黒柳洋弥\*1 藤本佳也\*1 山口俊晴\*1 武藤徹一郎\*1  
小口正彦\*2 山下 孝\*2 加藤 洋\*3 石川雄一\*3 下地 尚\*4

### はじめに

直腸癌の中でも下部直腸進行癌の治療には、1) 再発形式として局所再発が多い、2) 永久的人工肛門をはじめとする排便障害や骨盤内自律神経の切除や損傷による排尿障害や勃起障害、射精障害などの後遺症を生じやすい、3) 腸間膜リンパ節への転移のほかに内外腸骨動静脈領域のいわゆる側方リンパ節への転移を伴うことがある<sup>1)</sup>といった他部位の大腸癌とは異なる問題点がある。直腸癌に対する術前放射線療法は、局所再発の減少を第一の目的としているが、術前治療によって腫瘍が縮小すれば肛門括約筋温存術の適応を拡大できることも副次的な目的となっている。さらに、下部直腸癌に対して本邦では標準的と考えられている側方リンパ節転移郭清を省略できる可能性も報告されている<sup>2)</sup>。

放射線療法の際に化学療法を併用して放射線療法の効果を高めようとするのが放射線化学療法 (chemoradiation : CRT) である。本稿では、直腸癌に対する術前 CRT の現状、筆者らの臨床成績、および今後の展望について述べる。

### 1. 術前療法と術後療法

直腸癌に対する CRT には、病巣切除に先行し

て行う術前療法と、病巣切除後に行う術後療法がある。欧州においては術前療法が主に行われており、米国では初期には放射線単独の術後療法が行われていた。

術前療法と術後療法にはそれぞれ長所と短所がある。術前療法の長所として、1) 照射される組織の血行が良好で放射線効果が大きい、2) 手術の根治性の向上や機能温存手術の適応拡大が期待できる、3) 小腸や、肛門括約筋温存術の再建腸管への被曝がないといった点がある。短所としては、1) 術前期間が延長する、2) 放射線照射野での切除手術となり手術合併症が懸念される、3) 過剰治療になる例や術前治療中に遠隔転移が出現する例がある、といった点があげられる。一方、術後療法には、1) 切除標本の病理組織学的診断に基づいて適応を決定できる、2) 術中のマーキングにより照射部位を指定できる、3) 手術自体は非照射例と同様に施行できるといった長所と、切除術後の小骨盤腔を占める小腸や肛門括約筋温存術後の再建腸管が被曝するといった短所がある。

術前療法と術後療法の無作為化比較試験として、2004年に German Rectal Cancer Study Group が発表した成績では、遠隔転移再発には両群間で差がないが、術前療法群で局所再発率が低く、

\*1 M. Oya, M. Ueno, H. Kuroyanagi, Y. Fujimoto, T. Yamaguchi, T. Muto 癌研有明病院消化器外科 \*2 M. Oguchi, T. Yamashita 同放射線治療部 \*3 Y. Kato, Y. Ishikawa 癌研究会病理部 \*4 T. Shimoji 癌研究会ゲノムセンター

〔索引用語：直腸癌，術前化学放射線療法〕

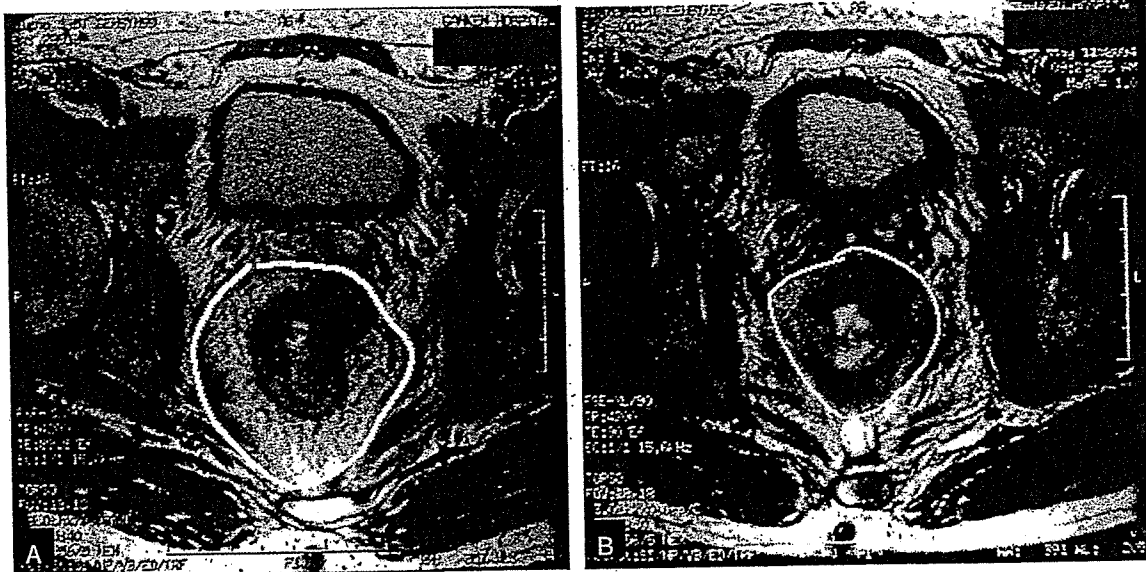


図1 MRI所見からみた術前放射線化学療法による腫瘍縮小効果  
 A. 術前放射線化学療法前 B. 術前放射線化学療法後 腫瘍の縮小, 特に左前壁の壁外への浸潤が縮小し, total mesorectal excision (TME) で切除手術を行う際の剥離面 (白線) に癌が露出するリスクが低下する。

肛門括約筋温存手術を施行できた比率が高かった<sup>3)</sup>。そこで、直腸癌に対するCRTは術前に行うのが今後は標準的になるものと考えられる。

## 2. 術前CRTの組織学的効果

術前CRTの組織学的効果は、CRTの前に存在したと考えられる癌細胞のうち治療後に残存している viable な細胞の比率によって評価するのが一般的である。大腸癌取扱い規約<sup>4)</sup>では、組織学的に全く変化が認められない場合を grade 0, 癌細胞の消失や壊死が1/3未満の場合を grade Ia, 癌細胞の消失や壊死が1/3から2/3までの場合を grade Ib, 癌細胞が2/3以上消失または壊死に陥っているが遺残が認められる場合を grade II, 癌細胞が完全に消失している場合を grade IIIとしている。grade Iaとgrade IbはNCに相当し, grade IIはPR (partial response), grade IIIはCR (complete response) に相当する。

原発巣に対して grade II以上の効果が得られれば腫瘍自体も縮小し, 剥離断端 (ew) が陽性となるリスクが低下する (図1)。欧米では, 本邦の ewに近い概念である circumferential resection margin (CRM) が局所再発のリスクと強く関連

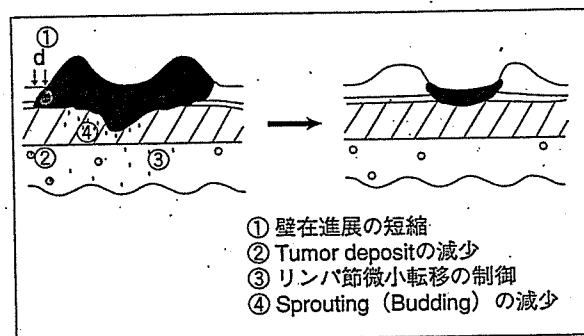


図2 術前放射線化学療法による組織所見の変化

する因子であることが示されているが<sup>5)</sup>, 術前CRTはCRM陽性となるリスクを低化させ, 局所再発を減少させるものと考えられる。

一方, Kinoshitaら<sup>6)</sup>は術前放射線照射の組織学的効果を詳細に検討し, 1) 壁在進展距離の短縮, 2) 癌周囲の組織内の微小な癌巣である tumor depositの減少, 3) 所属リンパ節への微小転移の減少, 4) 癌の増殖先進部における buddingの減少を観察している (図2)。壁在進展距離の短縮は, 癌肛門側の切除範囲を短縮により





図3 注腸造影所見からみた術前放射線化学療法による腫瘍縮小効果

A 術前放射線化学療法前 B 術前放射線化学療法後 図1と同じ症例。腫瘍の縮小とともに壁の伸展性も改善している。放射線化学療法前には肛門括約筋温存術は困難と考えられたが、器械吻合を用いる肛門括約筋温存術が可能であった。

肛門括約筋温存術の適応を拡大できることを支持する所見である(図3, 4), また, 所属リンパ節への微小転移の減少は, 下部直腸癌に対して本邦で標準的に行われている側方リンパ節の予防的郭清を術前放射線療法で代用できる可能性を示唆する。

### 3. long course と short course

放射線照射の方法には, 総線量45~50Gyを25回に分割して照射する long course と総線量20~25Gyを5日間に分割して行う short course とがあり, 米国では long course が, 欧州では short course が主に行われてきた。long course の CRT と short course の放射線照射単独を比較する無作為化試験の結果がポーランドから最近報告されている。それによると, 組織学的に CR となった比率は CRT で高く (16.1% 対 0.7%), CRM 陽性の率は CRT で低かった (4.4% 対 12.9%) が, 肛門括約筋温存率には差がなかった。また, 早期の合併症は CRT で高率, 4年全生存率や4年無再発生存率, 局所再発率, 晩期合併症には差がなかった<sup>7)</sup>。long course の CRT と short course

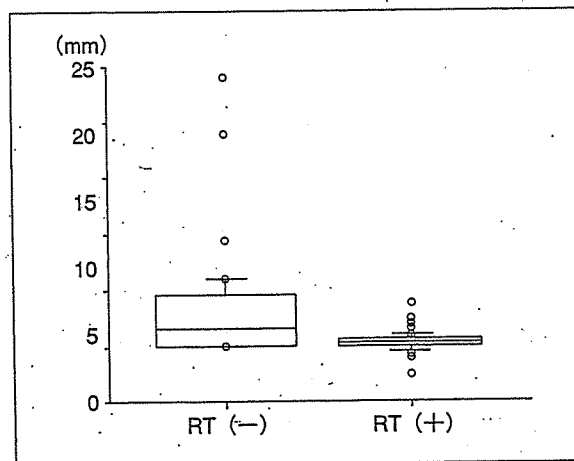


図4 術前放射線療法による肛門側壁在進展距離の短縮  
肛門側壁在進展距離の短縮により, 切除手術の際の肛門側切除範囲を短縮でき, 肛門括約筋温存術の適応を拡大できる可能性がある。

を比較した研究はこの臨床試験以外にはなく, 優劣に関する結論は今後の研究に委ねられている。



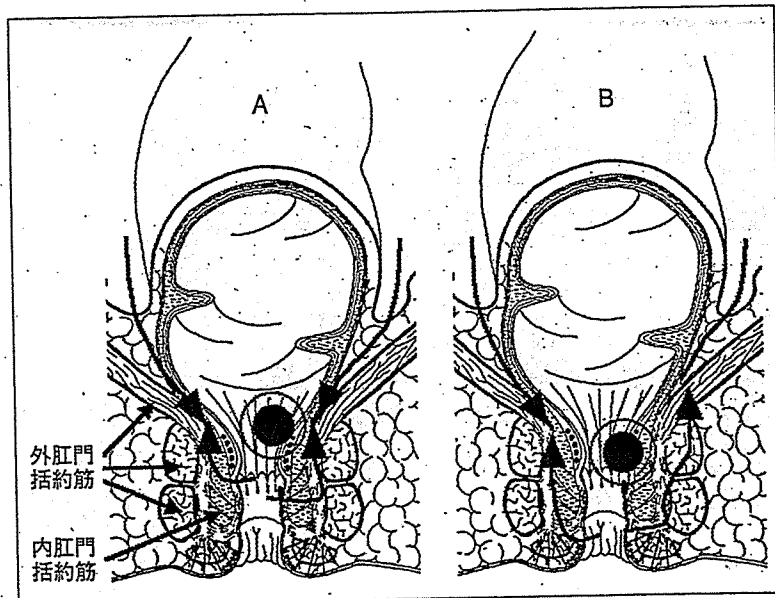


図5 筋間切除術 (Intersphincteric resection)

Aのように内肛門括約筋を部分切除する 경우가多いが、B左のように内肛門括約筋を全切除したり、B右のように外肛門括約筋の一部を切除することもある。

#### 4. 術前CRTの適応

直腸癌に対する術前CRTの適応は一般に、癌の局在と深達度から決定される。欧米の臨床試験では、直腸S状部を除いて、上部直腸（日本の大腸癌取扱い規約のRa）と下部直腸（大腸癌取扱い規約のRb）の進行癌が対象となっている。深達度に関しては、T3以深としているものが多い。

しかしながら、Raの癌に対しては、治癒切除が施行できれば肛門括約筋温存術が原則として可能であり、側方郭清は本邦でも一般には行われない。そのため、Raの癌では術前CRTを行っても、肛門括約筋温存術の適応拡大や側方郭清の省略という面でのメリットはない。そこで筆者らは、下部直腸（大腸癌取扱い規約のRb）または肛門管（大腸癌取扱い規約のP）に肛門側の辺縁を有する進行癌（T3またはT4）を放射線療法の適応としている。

#### 5. 筆者らの術前CRTと手術の方針

##### 1) 術前CRTのスケジュール

筆者らが現在行っている術前CRTでは、放射

線照射は総線量45～50Gy、1.8～2Gy/回の25回分割照射を週5日ずつ5週間かけて行う。四門照射で照射野は側方リンパ節の領域を含む全骨盤腔としている。併用する化学療法は、入院で5FU 300mg/m<sup>2</sup>/日の5日間持続点滴静注を放射線照射中の5週間行う方法と、外来で経口5FU製剤である5'-DFUR 800mg/body・日を放射線照射中の5週間連日内服する方法とを、患者の通院の便などに応じて使い分けている。術前CRT完了から切除手術までの待機期間は4～6週間としている。

##### 2) 術前CRT後の切除手術術式

術前CRT施行後の切除手術では肛門括約筋温存術を可及的に行い、可能であれば器械吻合で再建する。しかし、開腹部操作と経肛門操作を併用して内外肛門括約筋の筋間の層で下部直腸全層を切除する筋間切除術 (Intersphincteric resection: ISR, 図5) を要する例も多い。ISRでは肛門管の一部も全層切除することがあり、再建は経肛門的に結腸肛門吻合を手縫いで行う。肛門括約筋温存術の場合、一時的な回腸または結腸のストーマを原則として造設し、3～6カ月後に閉鎖手術を行う。

側方郭清は、CRT前の画像検査（CTやMRI）で転移が疑われるリンパ節が認められない場合には原則として施行しない。一方、CRT前の画像検査で転移疑いのリンパ節が認められる場合、CRT後の画像検査でも転移疑いであれば、骨盤内自律神経や内腸骨血管の合併切除を含む治療的郭清を行い、CRT後の画像検査で転移疑いのリンパ節がなければ、郭清は骨盤内自律神経を温存してのサンプリングにとどめている。

### 3) 術後補助化学療法

切除術後の補助化学療法として当初は、術後4週間から5FU+I-LV（ロイコボリン）を週1回静注、6週間投与、2週間休薬で1コースとする補助化学療法を2～3コース施行していた。しかし、この術後補助化学療法の時点では多くの患者は一時的な回腸ストーマの状態になっており、下痢が高度な例が多かった。そこで最近では、補助化学療法は、切除標本でリンパ節転移が認められた患者に限定しており、ストーマ閉鎖術後に行う場合や、薬剤として経口の Tegafur-Uracil (UFT) + leucovorin を使用するケースが多くなっている。

## 6. 術前CRT後の切除手術の成績

### 1) 手術術式

切除手術を最近施行した例を含む計41例の手術術式は、肛門括約筋温存術31例（器械吻合による再建17例、経肛門手縫い吻合による再建14例）、ハルトマン手術1例、直腸切断術9例であった。肛門括約筋温存術を行えた31例中13例は、術前CRT前には直腸切断術が必要と考えられた

例であった。

### 2) 術前および周術期合併症

筆者らの方法では、術前CRT中に肛門周囲皮膚炎や直腸粘膜炎など皮膚合併症はほぼ全例で発生する。しかし、術前CRTの中止を余儀なくされるような重篤な合併症の発生はなかった。

周術期の合併症は41例中22例（53.7%）に発生した。周術期死亡は1例もないが、姑息的切除（根治度C）の1例が尿道会陰瘻となり、転院後に在院死亡となった。術後合併症として多かったのは、創感染6例、直腸切断術における会陰創の遷延治癒6例（67%）などで、肛門括約筋温存術31例における縫合不全は2例（6.5%）であった。再手術を要した例が3例（縫合不全2例、術後出血1例）あった。

### 3) 術前CRTの組織学的効果

術前CRT後に原発巣切除を施行し、原発巣に対する組織学的効果が評価できた40例において、17例（42.5%）でgrade II以上が得られており、うち4例はgrade III（癌遺残なし）であった。なお、併用化学療法が5FU持続点滴の患者と、経口5' DFURの患者との間で、術前CRTの組織学的効果に差はない（表）。

側方リンパ節はCRT前の画像検査上12例（29.3%）で転移が疑われ、そのうちの2例ではCRT後の画像検査では転移陰性と判定され、病理組織学的にも転移陰性であった。一方、CRT後の画像検査で転移陽性と診断された10例中9例（全41例中の22.0%）で病理組織学的にも転移が認められた。

表 術前放射線化学療法の組織学的効果（2002年7月）

	癌細胞の変性・壊死・崩解	併用化学療法		計
		静注5FU	経口5' DFUR	
grade 0	なし	0	0	0
grade Ia	1/3未満	5	7	12
grade Ib	1/3以上2/3未満	6	5	11
grade II	2/3以上	8	5	13
grade III	全体（残存癌組織なし）	2	2	4
計		21	19	40

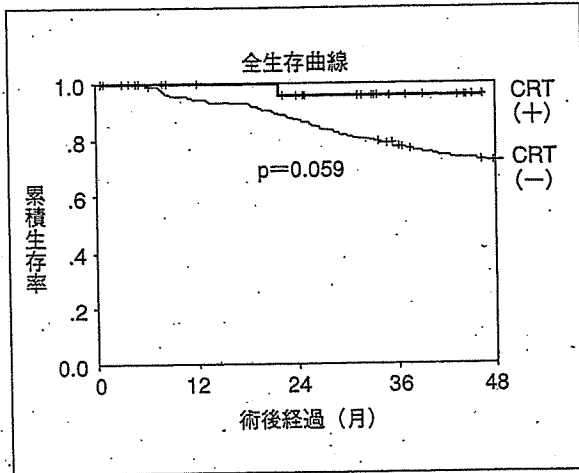


図6 術前CRT施行例と非施行例の全生存期間の比較  
CRT (-) は1986～1999年に術前CRTを行わず、系統的側方郭清を施行した下部直腸の深達度A以深の234例。

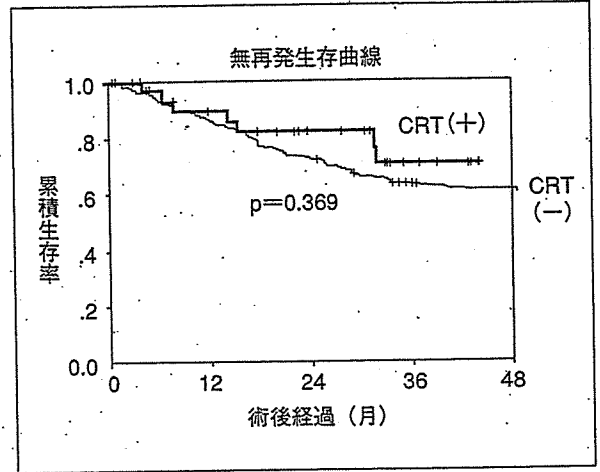


図7 術前CRT施行例と非施行例の無再発生存期間の比較  
CRT (-) は1986～1999年に術前CRTを行わず、系統的側方郭清を施行した下部直腸の深達度A以深の234例。

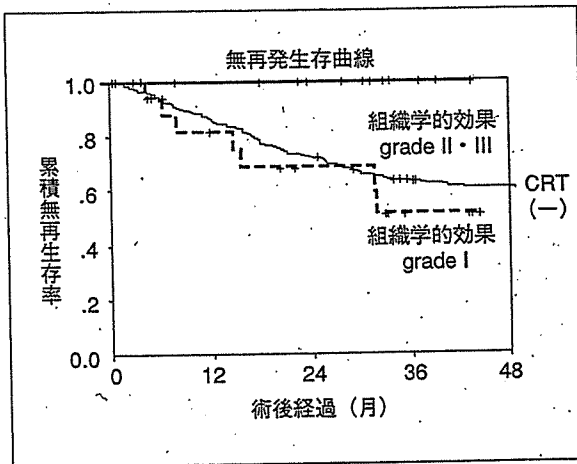


図8 術前CRTの組織学的効果による無再発生存期間の比較  
CRT (-) は1986～1999年に術前CRTを行わず、系統的側方郭清を施行した下部直腸の深達度A以深の234例。

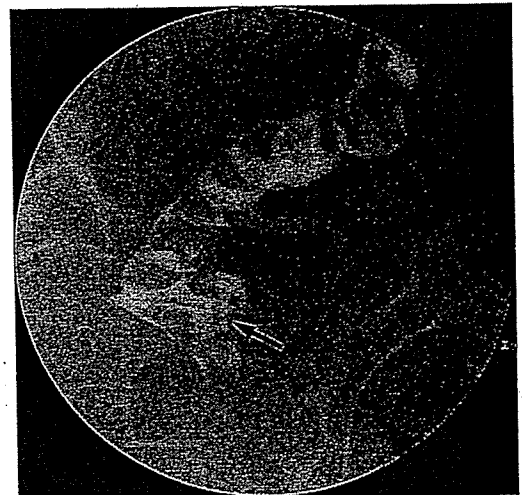


図9 切除術後2年6カ月に確認された直腸尿道瘻

#### 4) 術後再発と生存率

これまでに切除手術を施行した41例中、根治度Cの姑息的切除となった3例を除く根治度A (組織学的に癌遺残なし) またはB (組織学的には癌遺残ありの可能性あり、遠隔転移合併切除例など) の38例のうち9例で再発が生じた。骨盤内再発は3例で、2例では肺転移または大動脈周囲リンパ節転移を伴っていた。遠隔転移単独で再発した例は5例で、肝転移2例、肺転移1例、

大動脈周囲リンパ節転移2例であった。このほか、そけいリンパ節転移再発が1例あった。再発を生じた9例の術前CRTの組織学的効果はすべてgrade I (Ia 5例, Ib 4例) であった。

術前CRT後に根治度Aの切除手術を施行した35例と1986～1999年の間に癌研究会附属病院において術前放射線照射を行わず系統的な側方郭清を施行した234例との間での全生存および無再発生存の比較を図6, 7に示す。全生存期間で

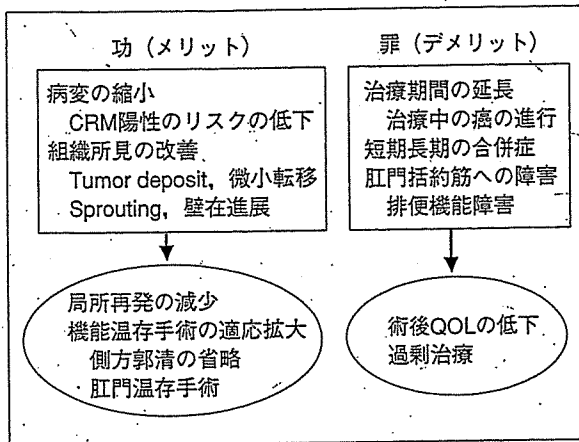


図10 術前放射線化学療法の功罪

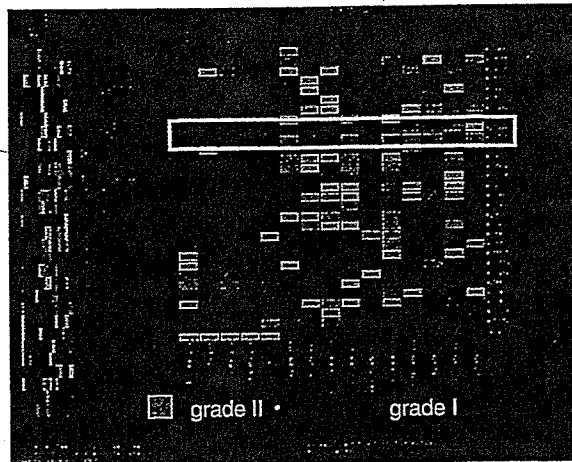


図11 術前放射線化学療法の組織学的効果に関連する遺伝子群のクラスター解析

術前CRTの組織学的効果がGrade IIまたはIIIであった5例とGrade Iであった10例の術前放射線化学療法前の生検材料を用いて、マイクロアレイでの遺伝子発現解析を行い、発現に差があった遺伝子でクラスター解析を行った結果を示す。術前放射線化学療法の効果は少数個の遺伝子の発現の有無から予測できる可能性がある。

は術前CRT施行例で良好であるが、無再発生存曲線では差がなかった。この結果には、再発発見のための検査と再発後の治療の進歩が影響していると考えられる。また、術前CRTの組織学的効果がgrade Iであった19例とgrade IIまたはIIIであった16例とを比較すると、grade IIまたはIIIであった例には再発例がなくgrade Iの例よりも良好であった(図8)。

#### 5) 肛門括約筋温存術後症例の排便状況

肛門括約筋温存術を施行された31例中30例では一時的ストーマが造設され、2例は切除術後2年以上未閉鎖となっている(肝転移1例、肛門狭窄1例)。ストーマ閉鎖術は25例で施行されたが、うち5例ではストーマ再造設を余儀なくされた(骨盤内再発1例、瘻孔2例、排便機能不良2例)。ストーマ閉鎖術後2年6カ月目に確認された直腸尿道の例を図9に示した。

### 7. 術前CRTの今後の展望

術前CRTの功罪は図10にまとめられる。術前CRTは有効な例では再発予防に効果があり、機能温存術の適応拡大も得られるが、無効な例で

は治療期間の延長と短期長期の副作用による術後QOLの低下が問題になる。また、手術単独でも治癒させ得る患者では、術前CRTが過剰治療と考えられる。そこで、術前CRTを必要とし、かつ有効で副作用のない患者に対して行うことが必要である。

術前CRTが必要な例としては、切除時にCRM陽性となるリスクがある例、術前CRTが有効であれば肛門括約筋温存が可能となる例などがあげられる。術前CRTが過剰治療とならないためにも、肛門指診とともにCT・MRIなどの画像診断法による局所進展やリンパ節転移の正確な術前診断が不可欠である。

術前CRTへの感受性に関しては、種々の分子マーカーとの関係が従来から検討されてきたが、マイクロアレイなど包括的な方法を用いての感受性関連遺伝子群の抽出(図11)が試みられている<sup>9)</sup>。また、放射線照射の副作用に関しては、SNPsとの関係が注目されている<sup>9)</sup>。

術前放射線照射と併用する化学療法に関しては、oxaliplatinやCPT-11, capecitabineなどの新規抗癌剤を併用した臨床試験が欧米では開始さ

れている<sup>10-12)</sup>。

## おわりに

以上、直腸癌に対するCRTの現状と今後の展望について述べた。術前CRTの有効性はメタアナリシスによって示されており<sup>13)</sup>、海外ではすでに標準的治療となっている。本邦においては術前CRTがまだ普及しておらず、側方郭清を含む手術単独療法への信頼がその背景にあると考えられる。しかし、本邦でも、手術単独では5～10%の局所再発が発生している。したがって、下部直腸癌全体の治療成績を一層向上させるためには、術前CRTを適切に施行していく必要があると考えられる。

## 文献

- 1) Ueno M et al : Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer. *Br J Surg* 92 : 756-763, 2005
- 2) Nagawa H et al : Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 44 : 1274-1280, 2001
- 3) Sauer R et al : Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 1731-1740, 2004
- 4) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約，第7版。p30，金原出版，2006
- 5) Adam IJ et al : Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 344 : 707-711, 1994
- 6) Kinoshita H et al : Pathological changes of advanced lower-rectal cancer by preoperative radiotherapy. *Hepatogastroenterology* 51 : 1362-1366, 2004
- 7) Bujko K et al : Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 93 : 1215-1223, 2006
- 8) Watanabe T et al : Prediction of sensitivity of rectal cancer cells in response to preoperative radiotherapy by DNA microarray analysis of gene expression profiles. *Cancer Res* 66 : 3370-3374, 2006
- 9) Damaraju S et al : Association of DNA repair and steroid metabolism gene polymorphisms with clinical late toxicity in patients treated with conformal radiotherapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 12 : 2545-2554, 2006
- 10) Gerard JP et al : Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen ; the Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 21 : 1119-1124, 2003
- 11) Klautke G et al : Intensified concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and irinotecan as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 11 : 1215-1220, 2005
- 12) Hofheinz RD et al : Phase I trial of capecitabine and weekly irinotecan in combination with radiotherapy for neoadjuvant therapy of rectal cancer. *J Clin Oncol* 23 : 1350-1357, 2005
- 13) Colorectal Cancer Collaborative Group : Adjuvant radiotherapy for rectal cancer ; a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 20 : 1291-1304, 2001

## Summary

Preoperative chemoradiation for advanced low rectal cancer

Preoperative chemoradiation (CRT) reduces pelvic recurrence after curative resection for advanced low rectal cancer. Especially, if PR or CR is achieved histologically, the incidence of overall recurrence is low. However, postoperative morbidity is common, and defecatory function after sphincter-preserving operation is very poor in some patients. The overall effectiveness of preoperative CRT should be enhanced by properly selecting patients who need preoperative CRT, and those who is predicted to have a good response without serious toxicity. Accurate preoperative staging is essential, and gene expression analysis may help predict radiation effect and toxicity.

Masatoshi Oya et al  
Department of Gastroenterological Surgery  
Cancer Institute Hospital

# Topics

## 放射線治療における臨床試験 —エビデンスを求めるために—

癌研有明病院放射線治療科  
小口正彦

### 1. 臨床試験の定義

医師個人の限られた経験によらず、科学的根拠に基づき最適な治療を選択して実施するために、evidence based medicine (EBM) が提唱された。EBMの生成を行う研究のなかで、「医学的判断の根拠を科学的に探索する方法」を臨床試験という。臨床試験は「特定の医学的条件に合致する将来の患者に対して最適な治療法を明らかにすべく企画された、患者を用いた計画的実験」と定義される。

### 2. 臨床試験の歴史

古をたどればヒッポクラテス、ガレンらによって始まった医学は、18世紀までシャーマニズムなどの宗教と渾然一体となっていた。1866年にベルナルは、偶然の出来事や思い込みにより右往左往しないように、比較するという科学的判断を医学に取り入れるという説を発表した。20世紀前半までは、科学的研究手法が未発達であったため、医学研究成果の多くは試行錯誤の繰り返しと経験の積み重ねによって成し遂げられてきた。20世紀半ばから、科学的研究手法である臨床試験が医学にも取り入れられるようになり、客観的・科学的な結果が重要視されるようになってきた。最初の臨床試験は、1946年に英国でヒル、マーシャルらにより行われた抗結核剤：ストレプトマイシンの有効性を証明するためのランダム化比較試験であった。当時の英国では、自然治癒する症例があり抗結核剤の有効性について疑問視されていた。また有効例を認めるものの無効例もあり、抗結核剤を使用すべき患者を選択したいと多くの医師が考えていた。そこで、「安静」対「抗結核剤投与」の2群に無作為割付を行い、1～2年後の生存割合を比較した。その結果、ストレプトマイシンの有効性を証明したのみならず、進行例においては薬剤耐性が生じて無効になることが示され、15年にわたる論争に終止符が打たれた。その後、多剤併用療法が結核に対する標準治療になったことは周知のことと思われる。こうした成果により臨床試験は科学的医学判断の方法として、多くの領域で推進された。

がん治療においては、1982年の米国のズブロード、

コーンフィールドらによる、小児白血病に対する抗がん剤のランダム化比較試験が行われたのが始まりである。欧米では臨床試験を実施する組織：Cancer and Leukemia Group-B (CALGB), East Cooperative Oncology Group (ECOG), South-West Oncology Group (SWOG), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)などが整備された。これらの代表的な多施設共同臨床試験機構は、これまでに数多くの標準治療を打ち立ててきた。臨床腫瘍学全体の動向として、臨床試験は放射線腫瘍医・腫瘍外科医・腫瘍内科医などの専門家を統合したチーム医療 multi-disciplinary team によって行われる場合が多くなってきた。わが国の臨床試験をリードしてきた Japan Clinical Oncology Group (JCOG) では放射線治療委員会と放射線治療グループが設立され、臓器別に各領域で放射線療法を含む臨床試験が進行している。

20世紀初頭に放射線が発見され、直ちに臨床に応用された放射線治療についても、普遍的な原則となった研究成果は、試行錯誤の繰り返しと経験の積み重ねによって成し遂げられてきた。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) が、放射線治療の発展に推進的役割を果たしてきた。わが国では放射線治療における臨床試験は、ようやく開始されたところであり体制も未熟である。放射線医学総合研究所の重粒子線治療の臨床試験の研究方法は、先駆的放射線治療のパイロット試験や単一施設内で臨床試験を実施する際に参考になる。多施設共同臨床試験については、いま歩み始めたばかりであり、わが国の実情に即して倫理性・科学性が損なわれないような臨床試験を実現していく体制を確立しなくてはならない。

### 3. 臨床試験の精神規範

第2次世界大戦の人体実験に対する非難は、1946年のニュルンベルグ・コードにまとめられた。非人道的臨床研究に対する反省から、患者を対象とする臨床研究の精神的規範として、1953年にヘルシンキ宣言が採択され、1964年に改訂された。米国では1970年に臨床医学ガイドラインが示されたが、1972年のタスキ



Table 1 臨床試験にかかわる主な人と組織

	名称	役割
研究組織	研究代表者・研究責任者	臨床試験を実施する組織を総括する
委員会	運営委員会・倫理委員会 臨床試験検討委員会 効果安全性評価委員会 品質保証管理委員会	臨床試験を承認し、各委員会活動を集約し、組織運営を円滑にする 立案された臨床試験の問題点を検討し、よりよいプロトコル作成を支援する 予期せぬ毒性や効果について報告を受け、臨床試験継続の可否を判断する プロトコルを遵守して治療が行われているかを判断し、遵守できるように指導する
研究事務局	研究事務局 事務局秘書・事務員	臨床試験・プロトコルを立案し、試験中の庶務を行う 臨床試験の経済的活動を支援する
データセンター	センター長 生物統計家 データマネージャ 秘書・事務員	データセンターを総括し、研究事務局を指導する エンドポイントや必要症例数など試験デザインを担当し、科学的判断を行う 臨床データを収集・督促する データセンターの経済的活動を支援する
参加施設	コーディネータ リサーチナース データマネージャ 担当医師・技師・看護師 医学物理士・品質管理師	研究事務局やデータセンターと連携をとる実際の病院・診療科における診療責任者 患者に臨床試験について説明し、場合によっては同意を取得する 参加施設にてカルテ・画像など診療資料を整備し、データセンターに送る 患者を直接に診療する主治医・担当技師・担当看護師 放射線治療では患者データだけではなく治療機器の精度を報告しなくてはならない

ギー事件を経て、1974年に国家研究法として法整備された。わが国では1989年にやっとgood clinical practice (GCP)が制定された。

臨床試験など臨床研究は「研究成果は将来の患者に役立つものであり、研究治療に参加する患者はボランティアであること」を忘れてはならない。決して研究者の名誉のために行われるようなことがあってはならない。また、試験のデザインや内容に無理がある場合や研究組織の能力を超えた臨床試験は、結果の解釈が困難となり、患者にボランティアとしての負担を強いのみであり非倫理的である。最近、医は仁術であり、算術でもあるといわれる。仁術は精神的規範を示す。科学的研究手法が算術であり、臨床試験はこれに相当する。

#### 4. 臨床試験の体制と組織

臨床試験にはがん治療の専門医だけでなく、専任看護師(リサーチナース)・放射線治療技師・医学物理士・生物統計家・疫学研究者などが参加する(Table 1)。研究事務局やデータセンターには、専任研究者や生物統計家・リサーチナース・データマネージャ、また参加施設においては、コーディネータやリサーチナースが必要である。特に医師主導の研究治療では、医師が単独で研究して報告する過程で、結果を良くしようとする意図が入りやすく、それを排除して正しい結果を導くために、臨床試験内容を十分理解した専任看護師(リサーチナース・データマネージャ)が参加することが必要である。また臨床試験を実施するためには十分な資金が必要である。

#### 5. 臨床試験のデザイン

臨床試験を企画する際に、「どんな患者に対して」、「どんな治療を」、「どうやって評価し」、「どう判断するか」が、重要な基本要素である(Fig. 1)。臨床試験は、治療法開発のスクリーニングの過程であり、第I相から第III相までに分けられる(Table 2)。どの相(phase)においても、基本姿勢は「比較すること」であり、その評価の指標をエンドポイント(endpoint)という。臨床試験のエンドポイントとは、「患者の利益を測る尺度」(criterion by which patient's benefit is measured)である。primary endpointは一つであるべきで、判断規準であり、これを用いて必要症例数の算定を行う。secondary endpointは複数設定してよい。

第I相試験は、「試験治療が、過去のデータから導かれる毒性の許容水準と比較して安全であるか」を評価することを目的に企画され、第II相に進めるかを判断し、第II相で用いる治療方法・投与量を決定する。

第II相試験は、「試験治療が、過去のデータから導かれる有効性の水準と比較して有効であるか」を評価する目的で企画され、第III相に進めるかを判断し、詳細な毒性プロファイルを明らかにし第III相で用いる治療法の注意点などを決定する。

第III相試験では、「試験治療と現在の標準的治療法とを、総合的かつ直接的に有用性を同時比較し、どちらが標準治療として適しているか」を評価する目的に実際に治療を担う一般病院が参加して実施される。

精度ベース試験は、すでに実施されている治療の有効性・安全性を、正確に評価する目的で、前向き症例登録を行う場合に企画される。例えば欧米での標準治



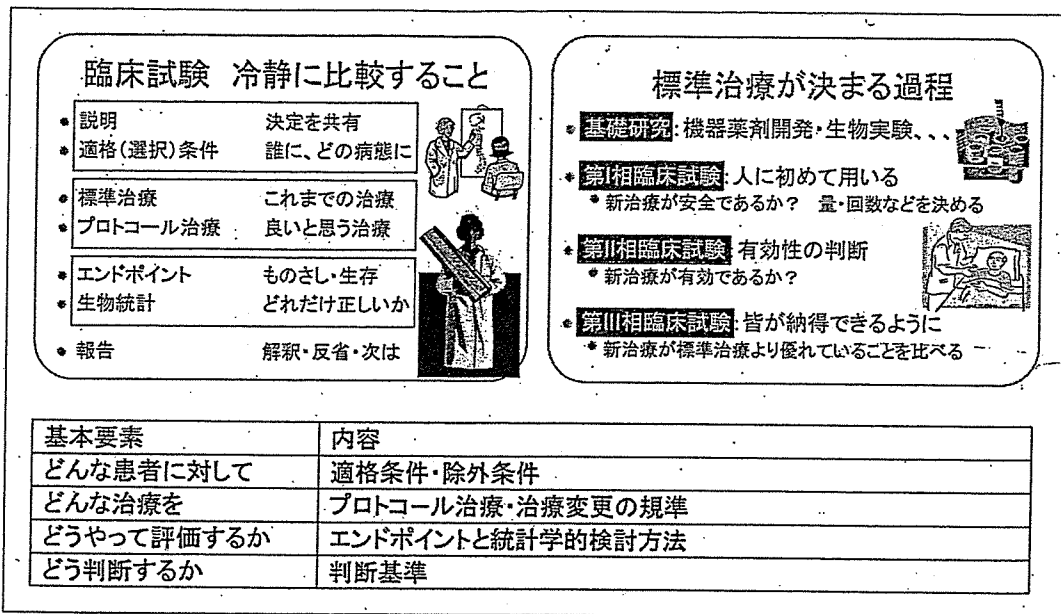


Fig. 1 臨床試験の基本要素

Table 2 臨床試験のデザイン

	目的	比較	評価指標・エンドポイント	対象
第I相	安全性・毒性の評価	過去のデータから導かれる安全性の許容水準と比較	最大耐容量DLT <sup>1</sup> ・MDT <sup>2</sup> の探索許容される毒性レベル	標準治療が奏効しなかった患者 (疾患要因は広くてもかまわないが、宿主要因は臓器機能が正常であること)
第II相	有効性の初期評価	過去のデータから導かれる有効性の水準と比較	有効性の短期的な代理エンドポイント 奏効率(割合)・CR率(割合)	特定の患者に限定 (疾患要因は特定で狭く、宿主要因はやや広く規定)
第III相	標準治療を決める	現在の標準的治療法と総合的な有用性を直接同時比較	有効性の真のエンドポイント 生存期間	第II相と同じ (疾患要因は特定で狭く、宿主要因は広い)
精度ベース試験 橋渡し試験	治療の精度を証明 国内導入	なし 国外の臨床試験データと比較	従来から行われている治療がある精度で有効・安全であるか前向きに症例登録して証明  国外の臨床試験で認定された新標準治療の安全性と有効性の確認	標準治療が実施できる患者 (疾患要因・宿主要因は広く規定)

1 DLT (dose limiting toxicity) 2 MDT (maximum tolerable dose) 3 疾患要因: がん種・病期 4 宿主要因: 年齢・臓器機能

療を、医療の体制基盤が異なる日本に導入する際に実施される。

評価方法と判断規準は、試験の目的・相・対象・比較する治療法によって異なり、三つのシナリオに大別される (Fig. 2)。①「標準治療 対 強毒性の新治療」の場合は、少なくとも強毒性の不利益に見合うだけの有効性が認められなければ、臨床医は新治療を選ぶことはない。臨床的に意味のある差があるか統計学的に検証する。臨床的に意味ある差とは、「標準治療に対して新治療は、毒性が強いが有効性に大きな差があるので、臨床医は新治療を選ぶ」と言い換えられる。②「標準治療A 対 標準治療B、または同等毒性の

新治療」の場合は、両治療の毒性が同等であることが試験を通じて再確認されれば、わずかな有効性の差であったとしても優れた治療法が標準治療になる。③「標準治療 対 低毒性の新治療」の場合は、毒性が低いことが試験を通じて再確認され、新治療の有効性が許容下限以下にならなければ、低毒性の新治療が標準治療になる。

がん治療の多くは集学的治療であり、総合的に治療法を評価する必要がある。こうしたmulti-regimenの臨床試験では、検討する治療のパラメータにそって複数のアームを設定し、多段階登録を行い、適切に割付を行わなくてはならない。ランダム割付には、単純ラン

## 臨床試験: 目的をもって比べる

- **強力な強毒性新治療** より有効で治る！
  - 標準治療(これまでの治療)より生存割合でかなり優越であることを証明する
- **毒性が軽い新治療** 同じように有効
  - 標準治療より生存率で劣らないことを証明する
- **橋渡し試験 bridging study**
  - 海外での新治療の導入、日本でもよいことを証明する

## 臨床試験のシナリオ ①

- 標準治療 対 強毒性の新治療
- Standard versus Toxic New
- 不利益(強毒性)以上の大きな利益(有効性)
- 片側仮説の優越性試験
  - 新治療が有効性で負けることは論外です
- 難治性がん 絶対にKOで勝たなくっちゃね！



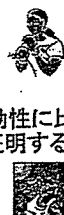
## 臨床試験のシナリオ ②

- 標準治療 対 同等毒性の新治療
- Standard versus Equally Toxic New (社会的・経済的理由)
- 毒性が同等であれば
- 有効性わずかでも上であれば利益
  - 両側仮説の優越性試験
- 判定勝ち! でもいい



## 臨床試験のシナリオ ③

- 標準治療 対 低毒性の新治療
- Standard versus Less Toxic New
- 低毒性の新治療が標準治療の有効性に比べて許容下限を下回らないことを証明する
- 片側仮説の非劣性(同等性)試験
- 引き分け、汗をかかない方が勝ち



	目的
標準治療 対 強毒性の新治療 Standard versus Toxic New	強毒性の不利益以上の有効性の大きな利益を証明する
標準治療 対 同等毒性の新治療 Standard versus Equally Toxic New	有効性が上回っていれば新しい標準治療となることを証明する
標準治療 対 低毒性の新治療 Standard versus Less Toxic New	毒性の不利益以上の有効性の大きな利益を証明する

Fig. 2 臨床試験における判断規準: シナリオ

ダム割付・静的ランダム割付・動的ランダム割付があり、データセンターにて実施する。

## 6. 臨床試験のプロセス

臨床試験の企画プロセスは、コンセプトの立案・エンドポイントの決定・対象の決定・新治療と標準治療の明確化・評価方法の検討などの段階に分けられる。各段階で整合性を保たないと、矛盾点が生じるので、臨床試験の企画にあたっては、計画書を繰り返し読み合わせ、複数で検証する。企画検討委員会およびデータセンターで、内容を検証することが重要である。特に生物統計家による症例数の算定やデータサンプリングの検討は重要である。とかく生存割合など数値が一人歩きしやすいが、数値の意味する内容を正確に理解することが科学的判断には必要である(Fig. 3)。

臨床試験を開始する際には、多施設研究グループの臨床試験審査委員会での承認を経て、各参加施設のinstitutional review board (IRB)の承認を必要とする。実施中に計画書・プロトコルの内容を、追加・変更しなくてはならないことがある。患者の危険や負担を増大させたり、エンドポイントに関連する重大な改正(amendment)の場合は、効果安全性評価委員会での審

査・承認を経て、各参加施設のIRBの再承認を必要とする。患者の不利益や負担がなくエンドポイントにかかわらない改訂(revision)の場合や、解釈のばらつきを減らしたり注意を喚起する覚書(memorandum)の場合は、効果安全性評価委員会へ報告し審査を受ける必要がある。

## 7. 放射線治療の品質保証と品質管理

臨床試験が正しい結果を得るには、治療がプロトコルを遵守して実施されなくてはならない。品質保証管理委員会にて、放射線治療の技術的かつ臨床的な品質保証作業を行う必要がある(Fig. 4)。また、処方線量が正しいか、照射野形状が正確であるか、など放射線機器が高い精度で保持されていることを示さなければならない。難しいプロトコルでは、治療開始時と治療中も放射線治療が安全かつ遵守されているかを支援していく活動が必要である。

## 8. まとめ

すべてのがんや治療法について臨床試験を行うことは不可能であり、稀な疾患や特殊な治療法の検討においては、必ずしも臨床試験が適した科学的な研究手法で

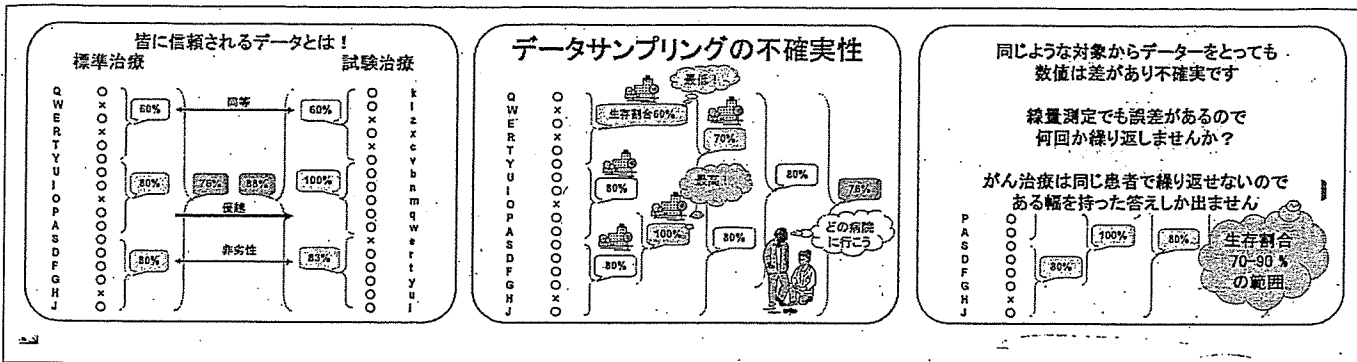


Fig. 3 データサンプリングの不確実性：生物統計家の役割

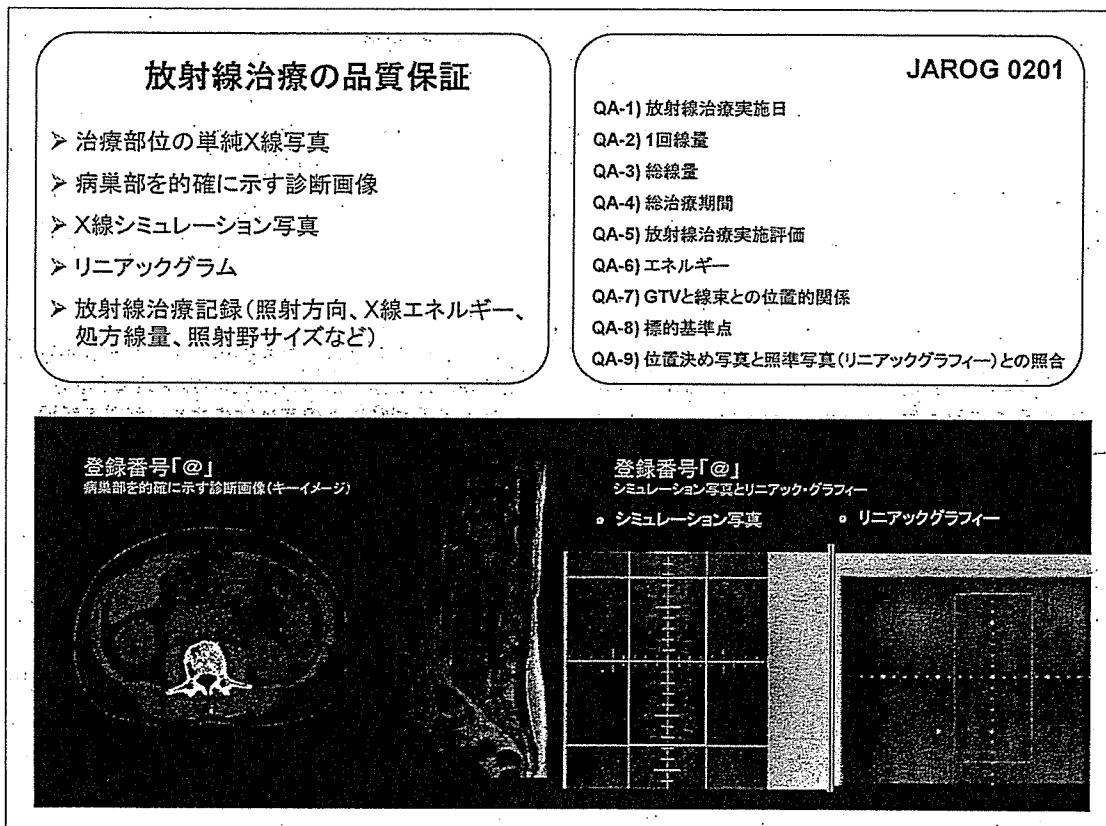


Fig. 4 放射線治療の品質保証の例 JAROG 0201

はない。患者の視点に立って「真の利益」を検討する姿勢を忘れてはならない。しかし未来の多くの患者にとって、臨床試験は有益な科学的根拠をもたらす。祖父の時代の臨床試験結果が父母のがん治療に役立ち、

父母の時代の臨床試験結果が子供のがん治療に役立つように、世代を超えて進歩するための努力を惜しむべきではない。

参考文献

- 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集。平成17年度国立がんセンター、東京、(2005)。
- Clinical trials in Oncology: Interdisciplinary statistics. 2nd Ed. (Ed) Green S, Benedetti J, Crowley J. Chapman & Hall/CRC, New York, (2002)。
- 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹 訳: 米国SWOGに学ぶがん臨床試験を实践—臨床医と統計家の協調をめざして—。医学書院, 東京, (2004)。
- EORTC Quality Control Group, Therasse P. (eds): A practical guide to EORTC studies. EORTC data center, Brussels, (1996)。
- 下山正徳: 質の高いがん臨床試験を実施する共同研究グループ機構の設立とその成果。癌の臨床, 52(4), 301-359, (2006)。
- 石倉 聡, 石塚直樹, 福田治彦: 集学的治療の臨床試験デザイン。臨床放射線, 48(12), 1499-1505, (2003)。
- <http://www.eortc.be>
- <http://www.jcog.jp>
- <http://www.rtog.org>

Phase III randomised trial

# AK-2123 (Sanazol) as a radiation sensitizer in the treatment of stage III cervical cancer: Results of an IAEA multicentre randomised trial<sup>☆</sup>

Werner Dobrowsky<sup>a,\*</sup>, Nagraj G. Huigol<sup>b</sup>, Ranapala S. Jayatilake<sup>c</sup>,  
Noor-I-Alam Kizilbash<sup>d</sup>, Sait Okkan<sup>e</sup>, V. Tsutomu Kagiya<sup>f</sup>, Hideo Tatsuzaki<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Northern Centre for Cancer Treatment, Newcastle General Hospital, Newcastle upon Tyne, UK, <sup>b</sup>Division of Radiation Oncology, Dr. Nanavati Hospital and MRC, Bombay, India, <sup>c</sup>38 Nelson Place, Colombo, Sri Lanka, <sup>d</sup>Nuclear Medicine, Oncology and Radiotherapy Institute, Islamabad, Pakistan, <sup>e</sup>Radiation Oncology Department, Cerrahpasa Medical School, Istanbul, Turkey, <sup>f</sup>Health Research Foundation, Kyoto, Japan, <sup>g</sup>Section of Applied Radiation Biology and Radiotherapy, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria

## Abstract

**Purpose:** AK-2123, a nitrotriazole hypoxic cell sensitizer, has reportedly improved results in head and neck cancers, uterine cervical cancers and other solid tumours when added to radical radiotherapy. A prospectively randomised trial was initiated by the International Atomic Energy Agency (IAEA) evaluating AK-2123 and radiotherapy in treatment of uterine cervical cancer stage III and IV.

**Patients and methods:** A total of 462 patients were randomised from 8 centres. Patients from four centres were excluded due to lack of accrual, closing of the centre and insufficient documentation and reporting. The final study population consisted of 333 patients who were randomised between May 1995 and December 1998. Patients were randomised to either standard radical treatment (radiation therapy alone, RT) or standard radical radiotherapy and additional administration of AK-2123 (RT+AK-2123). The total dose of 45–50.8 Gy was delivered by 20–28 fractions in an overall time of 4–5½ weeks, with further dose escalation by brachytherapy or external beam. In the study arm, patients received 0.6 g/sqm AK-2123 by intravenous administration before external beam radiotherapy, treating with AK-2123 on alternate days (e.g. Monday–Wednesday–Friday) during the entire course of external beam therapy. Following exclusion of 7 patients who did not undergo treatment, a total of 326 patients remained for evaluation.

**Results:** The rate of local tumour control was significantly higher in the group after radiotherapy and additional administration of AK-2123. Local tumour control was 61% (95/155) after AK-2123 and 46% (79/171) after radiotherapy alone ( $p = 0.006$ ). The actuarial survival at 60 months was 57% after RT+AK-2123, compared to 41% after RT (Log Rank  $p = 0.01$ ). AK-2123 did neither increase gastro-intestinal toxicity nor was it attributed to any haematological toxicity. A mild peripheral toxicity (Grade 1: 13% and Grade 2: 2%) usually completely reversible was infrequently seen after AK-2123 administration.

**Conclusion:** We conclude that the addition of AK-2123 to radical radiotherapy significantly increases local tumour control and survival in advanced squamous cell cancer of the uterine cervix without the addition of any major toxicity. © 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 82 (2007) 24–29.

**Keywords:** Radiotherapy; Hypoxic radiosensitizer; Cervical cancer

It is estimated that 470,000 cases of cancer of the uterine cervix were diagnosed in 2000. Early disease can be curatively treated either by surgery or irradiation but patients with locally advanced cervical cancer have a poor prognosis mainly due to failure to control the local disease with radiotherapy even though technique and methods of

treatment have improved over the last decade. In spite of the various efforts to enhance the efficacy of irradiation, local failure is still the main problem in these cases. One of the reasons of failure of radiation to achieve a better survival is the presence of a less radiosensitive hypoxic cell population [10]. Hyperbaric oxygen trials and blood transfusion studies have suggested that hypoxia is a major problem for tumour control in carcinoma of the cervix [3,24]. However, clinical trials to overcome the radioresistance with radiosensitizers have generally not shown a significant

<sup>☆</sup> This study was partly supported by the Coordinated Research Project E.3.30.12 of the International Atomic Energy Agency (IAEA). The drug AK-2123 was supplied by Dr. V.T. Kagiya.

clinical benefit. The reason for this may be attributed to limitations of the sensitizer dose because of the neurotoxicity of the drug. Experimental data and preliminary clinical studies in the literature demonstrated that, a nitrotriazole derivative, AK-2123, is a hypoxic cell sensitizer with lower neurotoxicity than most nitroimidazoles [23]. Early studies testing AK-2123 as a radiosensitizer with irradiation in various tumours showed encouraging results [7,12].

A phase III randomised trial was designed in order to evaluate the sensitizing effect of the drug.

This multicentric randomised study was conducted under the auspices of IAEA and analysed complete data in July 2001 with participating centres from India, Sri Lanka, Pakistan and Turkey.

## Patients and methods

Initially, a total of 462 patients were randomised from 8 centres. Four of the centres had to be excluded due to lack of randomisation (1), insufficient reporting and documentation (2) and closure of the centre (1). After further exclusion of 7 patients who did not start treatment 326 patients remained and were analysed. These patients were randomised between May 1995 and December 1998. Patients were randomised to either standard radical treatment (radiation therapy alone, RT) or standard radical radiotherapy and additional administration of AK-2123 (RT+AK-2123), a hypoxic cell radiation sensitizer. All patients were diagnosed with stage IIIA or IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Inclusion criteria were patients up to 75 years at diagnosis, absence of distant metastases and no prior therapy for cancer (except skin cancer). The mean (=median) age of the patients at time of randomisation was 52 years. Prior to therapy all patients were informed about the randomisation and had given written informed consent to participate in the study. All centres participating in the trial did this after approval of their local Ethical Committee, respectively. Patients were stratified for centre of therapy. The characteristics of the patients in the two randomisation groups are seen in Table 1.

The distribution of the patients prior to therapy regarding stage, age, presence of hydronephrosis or bilateral disease and their haemoglobin level and performance status shows an equal distribution in the two groups.

## Pharmacokinetics

AK-2123 (*N*-(2-methoxyethyl)-3-(3'-nitro-1'-triazoyl)acetamide) is a water soluble compound. It has an octanol to water coefficient of 0.15, which ensures decreased distribution of the drug in neural tissues including brain. The drug can be administered orally or parenterally. The drug is well absorbed following oral administration but takes time to achieve peak plasma level [11]. However, intravenous administration of the drug results in an almost instantaneous peak plasma level [11]. The pharmacokinetics of AK-2123 follows a two compartment model. The elimination of the drug from plasma follows a biexponential decay with

Table 1  
Patient characteristics

	Radiotherapy	AK-2123 and radiotherapy
Total number (randomised)	173	160
Stage IIIA	30 (17%)	26 (16%)
Stage IIIB	143 (83%)	134 (84%)
Performance status		
0	51 (29%)	47 (29%)
1	121 (70%)	109 (68%)
2	1	4
Age (mean)	32–79 years (52)	27–73 years (51)
Hb (g/dl)	11.6 (5.2–19.7)	11.4 (4.5–15.3)
Hydronephrosis	9 (5%)	10 (7%)
Bilat. pelvic wall inf.	86 (50%)	80 (51%)
Total number treated	171	155
External beam dose (mean)	53 Gy	54 Gy
Patients receiving brachy-therapy	107	90
Dose to point A (mean)	68 Gy	65 Gy
Dose to point B (mean)	59 Gy	58 Gy

an elimination half-time of 5.18 h. Thus most of the drug is eliminated in 24 h and, cumulative toxicity of the drug is negligible. It is predominantly excreted in urine in unchanged form. Few 3-aminoderivatives have been isolated as metabolites of AK-2123 in urine.

## Treatment

External radiation treatment was performed with Co-60 machines or by linear accelerators. Dose prescription was performed according to ICRU 38. The treatment volume comprised the primary tumour and pelvic lymph nodes. The upper field border was at L4/L5 or L5/S1, the lower border was at the obturator foramen, or at least one cm beyond palpable disease. The lateral borders were outside of the bony pelvis by at least 1–2 cm. Treatment was given by parallel opposed fields or a four-field arrangement ('box technique'). In the case of four-field technique, the upper and lower borders were identical as above, the ventral field border was the symphysis and the dorsal border parallels the anterior part of the S2/S3 region. The fraction sizes ranged between 1.8 and 2.25 Gy as measured in the mid-plane. The total dose of 45–50.8 Gy was delivered by 20–28 fractions in an overall time of 4–5½ weeks. This variety of doses and fractions is due to the individual participant's standard therapy and was maintained throughout the study and was the same in the two randomisation groups. Brachytherapy was performed either by HDR or LDR (Sources: Ir, Co, Cs) aiming to increase the dose in point A to at least 70.0 Gy by application of 1–3 fractions. If brachytherapy was not performed, the dose of external beam should be increased to ensure that the total dose in point A was at least