

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究分担者 晴山雅人 札幌医科大学教授

研究要旨

テーマ：多分割照射の基礎と臨床- 多分割照射の理論の臨床への応用
多分割照射法では、放射線生物学的には二つの異なった概念がその理論的根拠になっている。1つは低線量では細胞の回復能力が晩期組織反応の方が早期組織反応より大きいことで、過分割照射法はこのことに基づいている。もう1つは腫瘍幹細胞の増殖速度が治療期間中の後半に著しく加速されることで、これを克服するために加速分割照射法が提唱された。上記の二つの概念は独立した現象であり、線量分割法よっては、両方の線量分割法の要素が含まれる場合もあると考えられる。これらの照射法の臨床における効果は、照射期間中の腫瘍細胞の再増殖を考慮した放射線生物学モデル（分割照射のL-Qモデル）によりある程度は予測可能である。しかし、これらのモデルは、未解明な数値を前提条件として使用しているし、実際の臨床の条件に比べ単純化されているので、注意が必要である。特に、多分割照射と化学療法の同時併用するような場合は、単純化した放射線生物学モデルで予測する事は困難である。従って、その有効性の検証には、慎重に計画されたランダムイズ試験が必要である。

A. 研究目的

多分割照射法では、放射線生物学的には二つの異なった概念がその理論的根拠になっている。1つは低線量では細胞の回復能力が晩期組織反応の方が早期組織反応より大きいことで、過分割照射法（hyperfractionation）はこのことに基づいている。もう1つは腫瘍幹細胞の増殖速度が治療期間中の後半に著しく加速されることで、これを克服するために加速分割照射法（Accelerated Fractionation；AF）が提唱された。上記の二つの概念は独立した現象であり、線量分割法よっては、両方の線量分割法の要素が含まれる場合もあると考えられる。

過分割照射法（Hyperfractionation）：1回線量が1.1-1.3Gy程度で総線量を増加し、総治療期間は通常分割方法とほぼ同じとするものである。低線量では細胞の回復能力が晩期組織反応の方が早期組織反応より大きいことに基づくもので、通常分割照射と比べ、照射による晩期障害の発生頻度を同程度に抑え合計線量を安全に増加し、局所制御率の向上を目的とする。

加速多分割照射法（Accelerated hyperfractionation, AHF）：1回線量が1.3-2Gy程度で、1日2-3回照射し、総線量は通常分割の照射法と同じで、総治療期間を短縮し、照射中の腫瘍細胞の再増殖を抑え、局所制御率の向上を目的とする。ただし、原法通り施行すると、頭頸部領域では、急性粘膜反応が強くなるのみではなく、晩期反応も強くなることが報告されており、下記のような修正がなされている。1) 照射期間中に、照射休止期間を入れるsplit course AHF、2) 1回1.5Gyの照射を6時間以上の間

隔で1日3回行い、合計54Gyの照射を12日で終了させるCHART、3) 照射期間の一部でブースト照射野と広い照射野の1日2回を行う concomitant boost AHFなどがある。

本研究では、多分割照射の理論が実際に、どのような形で臨床に応用され、どのような結果が得られているか、我々の経験も含めて検討したい。

B. 研究方法

- 【1】札幌医大における声門癌（T1、T2）に対する加速多分割照射
1984年6月から2005年3月までに根治的放射線治療を施行した声門癌196例（扁平上皮癌）を分析の対象とした。
(1) 通常分割群は1984年6月～1989年12月に治療した、T1：37例、T2：19例で総線量は64～70Gy/32～35fr（平均64.6Gy）、治療期間は41～59日（平均46.8日間）であった。
(2) 加速過分割群は1990年1月～2005年3月に治療した、T1：94例、T2：46例で、1.72Gy/frの1日2回照射（照射間隔6時間以上）総線量は55Gy/16×2frまたは58.4Gy/17×2fr、治療期間は18～28日（平均22.1日間）であった。
- 【2】多分割照射の理論の臨床への応用
分割照射のLinear quadraticモデルを用いて、照射期間中の腫瘍細胞の増殖を考慮した効果を比較するため、下記のような理論式が提案されている。

$$\frac{E}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) - \frac{0.693}{\alpha} \frac{(t)}{T_{pot}}$$

(1) ここで、E はある効果（例えば、局所制御率）、1回線量をd、分割回数をn、治療期間をtとする。Tpot (potential doubling time) とは、cell lossを考慮せず、細胞周期時間と増殖分画から得られた腫瘍の倍加時間である。

(1)の理論式を用いて、RTOG9003 studyで用いられた各線量分割法について解析を試みた。

RTOG9003 studyは、多分割照射の領域で最も影響が大きいstudyの一つである。このstudyでは、局所進行癌（口腔、中咽頭、声門上、下咽頭）に対して、標準分割照射、過分割照射、休止期間付きの加速多分割照射、後期期間のみの加速多分割照射 (Accelerated fractionation with concomitant boost) をランダム化し、過分割照射と後期期間のみの加速多分割照射は、通常分割照射に比べ局所制御率を有意に改善したという。しかし、休止付きの加速分割照射は、通常分割照射と同等の結果であった。

そこで、(1)の理論式を用いて、RTOG9003 studyで使用された線量分割法に対するE/・値を求め、実際の治療結果と比較した。ただし、

(1)式において、 $\alpha/\beta = 10$ 、 $\alpha = 0.3$ として計算した。Tpotの値は様々な値が報告されているので、ここではTpot値が2から9までの場合において、RTOG9003 studyでの各線量分割法に対するE/・値がどのような値をとるか計算した。

C. 研究結果

【1】札幌医大における声門癌 (T1、T2) に対する加速多分割照射の成績結果はT1で58.4Gyを照射した加速過分割群は、通常分割群より有意に局所制御が向上した。T2症例でも加速過分割群のほうが通常分割群より局所制御率が良好な傾向がみられたが、有意差はみられなかった。

【2】多分割照射の理論の臨床への応用分析

(1) 休止付き加速多分割照射は、Tpot値が3以上では、他の3つの線量分割法に比べ、E/・値が低い。

(2) 後半期間のみの加速多分割照射は、Tpot値がどの値でも、他の3つの線量分割法に比べE/・値が高い。

(3) 過分割照射は、Tpot値がどの値でも、通常分割照射より、E/・値が高く、後半期間のみの加速多分割照射に次いで、2番目にE/・値が高い。

このように、実際に臨床で得られた各分割照射法による局所制御の結果と、分割照射のL-Qモデルより導きだされた(1)式より予想される結果がある程度一致した。

D. 考察

加速過分割群は、通常分割群より有意に局所制御が向上した。これは、放射線生物学より導き出された多分割照射のLinear quadraticモデルが、臨床に、ある程度適用可能である

事を示唆していると思われる。しかし、多分割照射と化学療法を同時併用するような場合は、単純化した放射線生物学モデルで予測する事は困難である。

E. 結論

化学療法を同時併用するような場合は、これらの有効性の検証には、慎重に計画されたランダム化試験が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Inoue T, Onimaru R, Takeda A, Onishi H, Nagata Y, Kimura T, Karasawa K, Arimoto T, Hareyama M, Kikuchi E, Shirato H. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiologic examination. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009, 75(3):683-687.
- Oouchi A, Sakata K, Masuoka H, Tamakawa M, Nagakura H, Someya M, Nakata K, Asai shi K, Okazaki M, Okazaki Y, Ohmura T, Hareyama M, Hori M, Shimokawara I, Okazaki A, Watanabe Y, Yamada T, Yuyama T, Satoh T, Hirata K. The treatment outcome of patients undergoing breast-conserving therapy: the clinical role of postoperative radiotherapy. Breast Cancer. 2009, 16(1):49-57.
- 坂田耕一、廣川直樹、晴山雅人. 舌癌の治療 日本医事新報. 2009, 4433:65-68.

2. 学会発表

- 高木克、浅井真由美、高田優、三浦勝利、小島一男、中田健生、染谷正則、館岡邦彦、坂田耕一、晴山雅人. :前立腺癌に対する3D-CRTの治療成績. 第25回前立腺シンポジウム 2009, 12月12-13日 東京都.
- 中田健生、高田優、浅井真由美、高木克、小島一男、染谷正則、坂田耕一、晴山雅人. : 当院における肺定位放射線治療の成績. 第121回日本医学放射線学会北日本地方会 2009, 11月6-7日 仙台市.
- 八重樫祐司、館岡邦彦、中澤拓也、島勝美、鈴木淳司、藤本和則、晴山雅人. :4DCTを用いた呼吸同期照射法におけるInternal Marginの解析. 日本放射線腫瘍学会代22回学術大会 2009, 9月17-19日 京都市.
- 清水目一成、館岡邦彦、長瀬大輝、佐藤崇史、斎藤航、吉川健太、晴山雅人. :IMRTの検証のためのamorphous silicon EPIDの基礎的検討. 日本放射線腫瘍学会第22回学術大会 2009, 9月17-19日 京都市.
- 中田健生、高木克、染谷正則、坂田耕一、晴山雅人. :当院における進行した咽頭癌TS-1併用放射線治療成績. 第52回北日本放射線腫瘍学研究会 2009, 6月20日 弘前市.
- 三浦勝利、高木克、小島一男、中田健生、染谷正則、坂田耕一、晴山雅人. :当院における小線源治療の推移. 第120回日本医学放射線学

会北日本地方会2009, 6月19-20日弘前市

7. 中田健生、晴山雅人、渋谷均、山田章吾、藤田寛、武本充弘、西岡健太郎、青木昌彦、喜多みどり、大泉幸雄、平川浩一. :早期頬粘膜癌に対する放射線治療(他施設調査報告). 第33回日本頭頸部癌学会 2009, 6月10-12日 札幌市

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

乳房温存療法術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験に関する研究

研究者分担者 光森 通英 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 准教授

研究要旨

乳房温存療法における全乳房短期照射の多施設前向き橋渡し研究のプロトコールを作成し、実施にあたって放射線治療マニュアルの作成およびQA体制を構築した。

A. 研究目的

わが国では現在年間約5万人が乳がん罹患している。そのうち約60%の患者が初回手術として乳房温存療法を受け、さらにその約80%が全乳房照射を受けている。現在全乳房照射は総線量50Gy、一回2Gy、5週間で行われる通常分割照射がほとんどであり、乳がん患者にとって時間的経済的な負担となっている。一方カナダや英国では従来より一回あたりの線量を増やして治療回数を減らす、いわゆる短期照射が行われ、通常分割照射との無作為比較試験で同側乳房内制御率、整容性ともに同等であることが示されている。わが国の実臨床にこの短期全乳房照射を導入する際には、彼我の患者の体格の差による皮下軟部組織での線量増加とそれによる整容性の変化を多施設共同前向き試験で見極める必要がある。

B. 研究方法

JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）において、多施設による前向き試験を企画した。研究事務局を組織し（獨協医大：野崎、京大：光森）、JCOG放射線治療グループおよびJCOGデータセンターの支援を得てプロトコールを作成した。

試験治療では乳房温存術後に総線量42.56Gy、一回2.66Gy、16回の全乳房照射を行い、切除断端が5mm以内の近接例においては総線量10.64Gy、一回2.66Gy、4回の腫瘍床ブースト照射を追加する。

Primary endpointは遅発性有害事象発生割合（Grade 2以上の皮膚、筋骨格/軟部組織、肺、心臓の遅発性有害事象発生割合）Secondary endpointsは全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療完遂割合、急性有害事象発生割合（CTCAE v3.0）、乳房整容性増悪割合である。

primary endpointであるGrade 2以上の遅発性有害反応発生割合について、全適格例を対象に、各被験者の治療開始後3年までに観察されたGrade 2以上の遅発性有害反応発生割合に基づいて「真の遅発性有害反応発生割合が、無効と判断する閾値遅発性有害反応発生割合（ $P_0=8\%$ ）以上である」という帰無仮説（ H_0 ）の検定を有意水準片側5%で二項分布に基づく正確な方法を用いて行う

。帰無仮説が棄却され、試験治療の安全性に問題ないと判断された場合には、短期照射法を新たな標準治療のひとつと位置づける。

（倫理面への配慮）

海外での研究結果から治療成績については通常分割照射と同等であると考えられているが、整容性・放射線治療の晩期障害について体格の異なる日本人では欧米人種より増強される可能性がある。これらを十分に説明した上で自発的な同意が得られた場合のみ臨床試験への登録を行う。

C. 研究結果

試験プロトコールを完成し、JCOG運営委員会での審査・承認を経て、京都大学の倫理委員会審査を受審した。（22年3月の倫理委員会で承認の見通し）これにより、京都大学では2009年度末より症例登録が可能となる見通しである。また、3月に臨床試験参加施設の放射線治療担当医で会合を開き、乳房整容性評価基準の統一とJCOG0306で得られた放射線治療QAに関する問題点の周知を行った。

D. 考察

これまで放射線治療の効果については明らかな人種差は報告されておらず、本試験治療の有効性については改めて追試験を行う必要はないと考えられる。一方、人種間の体格の差によって全乳房照射に用いるX線のエネルギーが異なり、それに伴うビルドアップ深度の差によって皮膚・皮下組織の線量は日本人の方が大きくなるものと考えられる。これによる有害事象の増強の有無についてはわが国独自の検証が必要である。

E. 結論

乳房温存療法における短期全乳房照射の多施設前向き試験プロトコールを作成し、試験を開始した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitsumori, M., Hiraoka, M., Inaji, H., Noguchi, S., Oishi, H., Kodama, H. and Koyama, H. Impact of radiation therapy on breast-conserving therapy for breast cancer in Japanese women: a retrospective analyses of multi-institutional experiences of multi-institutional experience. Kansai Breast Cancer Radiation Therapy Study Group. *Oncol Rep.* 2009, (21) 6 1461-146.
 2. Sasaki, T., Nakamura, K., Ogawa, K., Onishi, H., Okamoto, A., Koizumi, M., Shioyama, Y., Mitsumori, M. and Teshima, T. Radiotherapy for patients with localized hormone-refractory prostate cancer: results of the Patterns of Care Study in Japan. *BJU Int.* 2009, (104) 10 1462-1466.
 3. Ogawa, K., Nakamura, K., Sasaki, T., Onishi, H., Koizumi, M., Shioyama, Y., Araya, M., Mukumoto, N., Mitsumori, M. and Teshima, T. External beam radiotherapy for clinically localized hormone-refractory prostate cancer: clinical significance of Nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, (74) 3 759-765.
 4. Ogawa, K., Nakamura, K., Sasaki, T., Onishi, H., Koizumi, M., Araya, M., Mukumoto, N., Mitsumori, M. and Teshima, T. Postoperative radiotherapy for localized prostate cancer: clinical significance of nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Anticancer Res.* 2009, (29) 11 4605-4613.
 5. Nishimura, Y., Mitsumori, M., Hiraoka, M., Koike, R., Nakamatsu, K., Kawamura, M., Negoro, Y., Fujiwara, K., Sakurai, H. and Mitsuhashi, N. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). *Radiother Oncol.* 2009, (92) 2 260-265.
 6. Nakamura, K., Ogawa, K., Sasaki, T., Onishi, H., Koizumi, M., Araya, M., Mukumoto, N., Mitsumori, M. and Teshima, T. Patterns of Radiation Treatment Planning for Localized Prostate Cancer in Japan: 2003-05 Patterns of Care Study Report. *Jpn J Clin Oncol.* 2009, (39) 12 820-824.
 7. Matsumoto, K., Ando, M., Yamauchi, C., Egawa, C., Hamamoto, Y., Kataoka, M., Shuto, T., Karasawa, K., Kurosumi, M., Kan, N. and Mitsumori, M. Questionnaire survey of treatment choice for breast cancer patients with brain metastasis in Japan: results of a nationwide survey by the task force of the Japanese Breast Cancer Society. *Jpn J Clin Oncol.* 2009, (39) 1 22-26.
 8. Kenjo, M., Uno, T., Murakami, Y., Nagata, Y., Oguchi, M., Saito, S., Numasaki, H., Teshima, T. and Mitsumori, M. Radiation therapy for esophageal cancer in Japan: results of the Patterns of Care Study 1999-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, (75) 2 357-363.
2. 学会発表
 1. 光森通英: 博多 第6回乳癌学会九州地方会: 乳癌分子標的治療と放射線治療 H21.03.07
 2. 光森通英: 京都 Kyoto Breast Cancer Consensus Conference 2009 : Current Patterns of Care for localized breast cancer in Japan: Results from 2003-2005 national survey H21.04.17
 3. 光森通英: 金沢 第10回乳癌最新情報カンファレンス : 乳癌における放射線治療の位置 H21.08.22
- H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
現在のところありません。
 2. 実用新案登録
現在のところありません。
 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

「乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験に関する研究」

研究分担者 野崎美和子 獨協医科大学教授

研究要旨

乳房温存療法とは乳房温存術と術後照射を組み合わせた早期乳癌の標準治療法の一つである。術後照射によって乳房内再発は1/3以下に減少するが、標準照射法では通常25～30回の照射が必要とされており、約5～6週間を要するため乳房温存術後患者が術後放射線治療を受ける場合の時間的負担が大きいことが問題点としてあげられている。これは、日本のみならず世界的に指摘されている問題で、乳房温存療法における術後照射期間を短縮する試みとして、外国では1回照射線量を増加させて治療期間を短縮する「短期照射」と「標準照射」のランダム化比較試験が複数行われ、安全性や有効性に差がなかった。一方で、この「短期照射」を日本人に適応する場合には、日本女性の乳房の形や大きさが西洋人とは異なるため、乳房や皮膚などの正常組織の有害事象が同じかどうかについて確認する必要がある。そこで、1回の照射線量を通常の2Gyから、2.66Gyに増量して16回、約3週間で全乳房照射を完遂するレジメンを用いた「乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射の安全性に関する多施設共同試験」をJCOG放射線治療グループで行って「短期全乳房照射」が日本で安全に施行できるかを確認することとした。

A. 研究目的

浸潤性乳癌の乳房温存手術後で切除断端に癌細胞の露出がない患者を対象として、術後残存乳房への短期照射法「全乳房照射42.56 Gy/16分割/22日間（断端近接例では腫瘍床へのブースト照射10.64 Gy/4分割/4日間あり）」が、我が国において安全に施行可能かどうかを確認する。

- ・ Primary endpoint：3年遅発性有害反応発生割合（Grade 2以上）
- ・ Secondary endpoints：全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療達成割合、急性有害事象発生割合、乳房整容性増悪割合、5年遅発性有害反応発生割合（Grade 2以上）

B. 研究方法

1. 試験デザイン：多施設共同無対照試験

2. 対象患者：乳房温存術後乳癌患者

1) 術前に以下の条件をすべて満たしていたことが確認されている

- ① 原発腫瘍が単発（マンモグラフィ）
- ② 最大腫瘍径が3.0 cm以下（術前超音波）
- ③ 肺転移を認めない（胸部X線）
- ④ 術前に薬物療法（化学療法、ホルモン療法、分子標的療法）が施行されていない
- ⑤ 術前に行ったすべての検査において遠隔転移がない

2) 以下の条件をすべて満たす乳房温存手術が施行された

- ① 乳房円状部分切除術または乳房扇状部分切除術のいずれか
- ② Level Iおよびlevel IIの腋窩リンパ節郭清が行われている、もしくはセンチネルリ

ンパ節転移陰性と診断されている。

- ③ 鏡視下手術ではない
 - ④ 同時乳房再建術が行われていない
 - ⑤ 術後合併症に対して切開・排液・縫合などの外科的処置が行われていない、あるいは、行われた場合には終了している
- 3) 術後の病理組織診断で以下の条件をすべて満たす
- ① 浸潤癌である（[3.1.病理組織分類]参照）
 - ② 腋窩リンパ節転移陽性個数が3個以下である、もしくはセンチネルリンパ節生検が行われて、センチネルリンパ節転移陰性である
 - ③ 切除断端に癌細胞の露出がない
- 4) 以下のリスク因子のいずれかを有する場合には、日本乳癌学会乳癌診療ガイドラインに準じて、アンストラサイクリン系薬剤あるいはタキサン系薬剤を用いた術後補助化学療法が行われている。
- ① pT2
 - ② エストロゲンレセプター（ER）陰性、かつプロゲステロンレセプター（PGR）陰性
 - ③ 核グレード分類Grade 2-3
 - ④ 腫瘍周囲の広域な脈管浸潤あり
 - ⑤ Her2/neu過剰発現（IHC3+またはFISH陽性）
 - ⑥ 35歳未満
- 5) 術後補助化学療法を行わない場合、手術から登録日までの期間が70日（10週）以内である。術後補助化学療法を行った場合は、最終化学療法日から28日（4週）以降42日（6週）以内である。
- 6) 日本語での説明・同意が可能な東洋人女性

である

- 7) 20歳以上75歳以下
- 8) Performance status (ECOG) が0または1である
- 9) あらゆる疾患に対して胸部への放射線治療の既往がない
- 10) 主要な臓器機能が保たれている
- 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

3. 試験治療:

乳房温存手術後の残存乳房に対して下記の放射線治療を行う。病理組織診断による切除断端近接例(切除断端距離 5 mm以下)に対しては腫瘍床へブースト照射を行う。

- ① r 割照射法は以下のとおりとする。
残存乳房照射 (42.56 Gy/16分割 /22日間)
ブースト照射 (10.64 Gy/4分割/4日間)
- ②線源: 線源は以下のとおりとする。
残存乳房接線照射: 6 MV以下の X線
ブースト照射: 6MeV以上13MeV以下の電子線、あるいは6MV以下の X線
- ③照射野・線量評価点: 臨床標的体積 (Clinical Target Volume: CTV) ならびに計画標的体積 (Planning Target Volume: PTV) は乳房温存療法ガイドライン[10, 23]の記述に従う。腋窩リンパ節・胸骨傍リンパ節は照射野に含めないものとし、腋窩リンパ節郭清例と郭清省略例とでPTVは変更しない。線量評価点は乳房接線照射野では照射野の中心 (アイソセンター) とし、電子線を用いたブースト照射ではピーク深度地点とする。

4. 試験の流れ

乳房温存術後→参加同意→登録→試験治療→5年後まで追跡調査 (倫理面への配慮)

- 1) 同意取得方法: 登録に先立って担当医は医療機関の承認の得られた同意説明文書を患者本人に渡し、試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で患者に試験への参加について依頼する。
- 2) 機密保持および個人情報保護: 個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。
- 3) 健康被害が生じた場合の対策: 通常診療と同様に適切に対応する。

C. 研究結果

本臨床研究プロトコールは平成21年12月8日にJCOGプロトコール審査委員会で承認され、研究代表者(加賀美芳和)施設である国立がんセンター中央病院でIBR承認の後、平成22年2月18日から試験開始となった。

D. 考察

乳房温存術後の照射期間短縮の試みとして、外国では1回照射線量を増加させて治療期間を短縮する「短期照射」と「標準照射」のラン

ダム化比較試験が複数行われ、安全性や有効性に差がなかったが、この「短期照射」を日本人に適応する場合には乳房の形や大きさが西洋人とは異なるため、乳房や皮膚などの正常組織の有害事象が同じかどうかについて確認する必要がある。本試験では、primary endpointをGrade 2以上の3年遅発性有害反応発生割合とし、短期照射法を現在の我が国の乳房温存療法に日常診療に導入する場合に安全性に問題がないかどうかを確認する。

E. 結論

本研究の主たる解析は全登録終了後3年後、最終解析は全登録終了後5年後に行う。本試験の結果から短期照射法の安全性が証明できれば、短期照射法を乳房温存手術後の標準照射法の選択枝の一つとして位置づけ、日常診療に導入する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 川島実穂、野崎美和子: 局所再発への照射—乳房・胸壁: 乳癌の診断と治療update、五味直哉・山下孝(編)、金原出版社、東京、2009

2. 学会発表

1. 川島実穂、野崎美和子、古田雅也、西岡俊子、堀口幸子、後藤茜、高村香織、寺田千恵子、駒崎和博、橋本克実: 乳房温存療法における急性反応の検討—クリニカルパスを用いた経時的評価の試み。第22回日本放射線腫瘍学会。京都。2009. 9. 25
2. 野崎美和子: がん対策推進基本計画—がん診療連携拠点病院—第15回埼玉県放射線腫瘍研究会。さいたま。2009. 9. 12
3. 川島実穂、野崎美和子、古田雅也、奈良橋健、瀧澤淳、小島誠人: 乳房温存療法後乳房皮膚反応の経時的変化の検討。第17回日本乳癌学会学術総会。東京。2009. 7. 3.
4. 小島誠人、瀧澤淳、奈良橋健、斎藤一幸、山口真彦、川島実穂、野崎美和子: 転移再発乳癌におけるvinorelbineの位置づけと今後の展望。第17回日本乳癌学会学術総会。東京。2009. 7. 3

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

現在のところありません。

2. 実用新案登録

現在のところありません。

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究者分担者 小口 正彦 癌研究会有明病院放射線治療科部長

研究要旨

症状があり薬物療法に抵抗性である高悪性度リンパ腫病巣に対する「8 Gy 1回病巣部に限局した緩和放射線治療」の有効性と安全性について癌研究会有明病院の院内臨床研究データを回顧的に評価した。本研究を第51回米国放射線腫瘍学会にて報告し、注目に値するポスター賞を獲得し、欧米の放射線腫瘍医の関心を集め、貴重な意見交換ができた。欧米の臨床試験内容と比較検討し遜色なかった。本治療法の多施設共同臨床試験の実施可能性を検討した。高悪性度リンパ腫再発病巣に対する8 Gy1回緩和照射の多施設共同臨床第II相試験ドラフトコンセプトを提案した。

A. 研究目的

症状があり薬物療法に抵抗性である高悪性度リンパ腫病巣に対する「8 Gy 1回病巣部に限局した緩和放射線治療」の有効性と安全性を評価する。

が再増大するまでの期間は4.7ヶ月 (range: 0-40)であった。急性毒性は、頭頸部粘膜炎症grade 1が3例であった。5例では疼痛が持続して追加再照射を行った。

B. 研究方法

症状があり薬物療法に抵抗性である高悪性度リンパ腫病巣に対する「8 Gy 1回病巣部に限局した緩和放射線治療」の有効性と安全性について、2005年から2009年における癌研究会有明病院の院内臨床研究データを回顧的に評価した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（付表）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>）に従って実施した。

D. 考察

悪性リンパ腫患者では、薬物療法の進歩にもかかわらず再発が稀でない。時に再発病巣の症状は患者に苦痛をもたらし、積極的治療を終え緩和ケアを主体とする時期だけでなく、救済薬物療法の治療期間であっても、緩和目的の放射線療法が必要な場合がある。低悪性度リンパ腫の緩和照射に関して、4 Gy1回の限局照射(involved field radiotherapy)が有効であることが過去の検討から報告されている。Haastらは低悪性度リンパ腫109例について、4 Gy1回照射でRR:92%、CR:61%、PR31%であったと報告している。高悪性度リンパ腫に対する4 Gy1回緩和照射による緩和効果は、低悪性度リンパ腫と比較して差がない(80% vs 93% p=0.12) (CR: 37% vs 56%)と報告されているが症例数は少ない。一般に高悪性度リンパ腫に対する一次治療の放射線療法(30-50 Gy)では、低悪性度リンパ腫(24-36 Gy)より大きい線量が必要であるとされている。強力な薬物療法で一次治療が行われ治療抵抗性となった高悪性度リンパ腫の再発病巣では、大きい線量が必要であるかもしれない。8 Gy1回緩和照射は有痛性骨転移に対して広く用いられ、その有効性と安全性は国内外で確認されている。

C. 研究結果

癌研究会有明病院では、高悪性度リンパ腫再発病巣に4 Gy1回照射で緩和照射の効果がなかった3例を経験した後、26例73部位に対する8 Gy1回緩和照射(PTV=GTV + 1cm)を経験してを積んできた。WHO分類の内訳は、DLBCL: 17例、PTCL: 4、MCL: 2、ALCL: 2、NKTL: 1であり、PSは低い例が多かった(PS-0: 5例、PS-1: 6、PS-2: 6、PS-3: 9)。年齢中央値は72才(range: 40-94)であった。主な症状は、疼痛・巨大腫瘍による圧迫感・黄疸・気道閉塞・嚥下障害などであった。平均3レジムの薬物療法が先行していた。観察期間の中央値は6ヶ月(range: 3-40)であった。観察期間での最大症状緩和割合は89%(65/73)であり、症状の完全消失割合は35%(26/73)、症状部分軽快割合は53%(39/73)であった。緩和効果持続期間の中央値は5.2ヶ月(range: 0-40)であり、病巣の大きさ

当院のデータによって、8 Gy1回緩和照射は、高悪性度リンパ腫の再発病巣による症状の緩和だけでなく体積においても、有効かつ安全な緩和治療法であることが示唆された。

また、我が国では、がん治療における放射線治療の急速な需要の増加にともなって放射線治

療患者が急増しており、放射線治療施設や放射線治療専門医の数が絶対的、相対的に不足しているという社会的問題がある。間接的な意義ではあるが、短期照射法により治療期間が短くなることは同一施設内で治療を受ける患者数を増加させることにつながり、他疾患に対する放射線治療の機会を増加させることができる。

E. 結論

高悪性度リンパ腫再発病巣に対する8 Gy1回緩和照射は、緩和治療のオプションとして有効かつ安全である可能性が示唆された。本治療法が多施設共同臨床第II相試験は、実施可能であると判断された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Masaki N, Itoh K, Usui N, Wasada I, Kinoshita T, Ohshima K, Matsuno Y, Terauchi T, Nawano S, Ishikura S, Kagami Y, Hotta T, Oshimi K.: Phase I/II Study of Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211 J Clin Oncol. 2009, 23 5594-5560.
- 2) Morota M, Gomi K, Kozuka T, Chin K, Matsura M, Oguchi M, Ito H, Yamashita T.: Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma Int. J Radiat Oncol Biol Phys. 2009, 75 122-128.
- 3) Kenjo M, Uno T, Murakami Y, Nagata Y, Oguchi M, Saito S, Numasaki H, Teshima T, Mitsumori M.: Radiation therapy for esophageal cancer in Japan: results of the Patterns of Care Study 1999-2001 Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009, 75 357-363.

2. 学会発表

1. Oguchi M, et al. Palliative Single 8 Gy Radiotherapy for Symptomatic Aggressive Lymphomas Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(3) S481-S482 2009

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究者分担者 萬 篤憲 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター放射線科

研究要旨

限局性前立腺癌の放射線治療のうち、もっとも治療期間が短縮できる方法がI-125シード療法である。当初は低リスクの前立腺癌のみがその適応であったが、治療技術を高めると同時に線量増加を行うことによりシード療法の適応を拡大できると米国では考えられている。当院において段階的な線量増加を行い、線量体積因子と急性毒性を評価した。術前から術中計画法への変更では尿道・直腸線量を増加せずに前立腺への線量増加が可能であった。術中計画法にて処方線量を増加した結果、尿道線量が軽度増加し、軽度の尿道毒性のみが増え、薬剤による管理が十分可能であった。今後は長期的な有効性と安全性の確認が必要である。

A. 研究目的

限局型前立腺癌の放射線治療の主力のひとつである外照射は70-80Gyを7-8週の期間で行う必要があり、長期間の通院あるいは入院生活が多く、多くの患者に大きな負担をかける。一方、I-125シード線源永久挿入療法は1回の治療で同等の治療効果を得られ、2,3日の入院で治療が終了する。ただし、シード療法の適応はごく初期の低リスク前立腺癌に限られ、現在の日本の前立腺癌患者の多くを占める中間リスク限局型前立腺癌患者に対しては効果が不十分な可能性があった。米国では技術の進歩に伴い、シード療法の処方線量を安全に増加することが可能となり、中間リスクの一部にもシード療法単独を適用させることが一般臨床になっている。当施設ではシード療法の経験を積みながら、米国で開発された術中計画法を導入した。600名以上の経験の上、前立腺癌の短期照射としてシード療法の線量増加を段階的に行い、その適応を拡大した。現在、当院ではグリーンソンスコアが3+4の場合、生検陽性率が33%以下の中間リスクに対してシード療法単独としている。線量増加を行ってきたわれわれの初期経験と有害事象を報告する。

B. 研究方法

術中計画を勧めるStoneらは処方線量を160Gyとし、線量増加による成績の向上を報告した。彼の直接の指導の元にわれわれも術中計画を採用し、処方線量145Gyを経験後160Gyに変更した。線量増加に伴う急性毒性を報告する。

2003年9月から2008年4月までに当院にてI-125シード治療を施行した前立腺癌患者1000名のうちシード単独507名を対象とした。初期の術前計画145Gy処方125名、中期の術中計画145Gy処方199名、後期の術中計画160Gy処方183名について術後1か月の線量評価を比較した。急性毒性はCTC-AE3.0を用いた。

患者全員に対し治療前に当治療法に関する不利益、危険性、他の治療の選択肢を十分に説明し、患者の同意を書面にて記録した。定期的に米国の専門医と共同で治療を実地で行い、技術の更新を確認し、倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

術後評価の前立腺D90平均値は術前計画145Gy群が155Gy、術中計画145Gy群が174Gy、術中計画160Gy群が190Gyと確実に投与線量は増加していた。尿道D5値は各224Gy、219Gy、244Gyとなり、尿道線量は処方線量に依存した。直腸V150値は各0.34mL、0.16mL、0.30mLであった。急性毒性G2-3の頻度は頻尿・逼迫が各10%、6%、10%、尿失禁が各0%、1.5%、2.7%、尿閉が各0%、2.5%、3.2%、排尿痛は各0%、0.5%、1.1%、血尿は各0%、0.5%、0%、直腸炎が各0%、0.5%、0%、直腸出血が各0%、0.5%、0.5%であった。αブロッカーの処方期間中央値は各2か月、5か月、9か月と延長した。

D. 考察

術前から術中計画法への変更ではD90増加に伴う尿道・直腸線量の増加はなかった。術中計画にて処方線量を160Gyに増加した結果、尿道線量の増加に伴い尿道毒性が増加したが程度は軽度であり、薬剤管理が有用と考えられた。いずれも重症な急性毒性（G3）は1%未満であり、長期的な毒性および効果の確認が待たれる。

E. 結論

長期的安全性と治療効果を十分確認した上で、今後はシード療法の適応を拡大し、多くの限局型前立腺癌に対して放射線治療の期間短縮が可能になることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoki M, Yorozu A, Dokiya T.: Results of a dummy run of postimplant dosimetry between multi-institutional centers in prostate brachytherapy with 125I seeds. Jpn J Radio l. 2009, Dec;27(10):410-5.
2. Aoki M, Yorozu A, Dokiya T.: Evaluation of interobserver differences in postimplant dosimetry following prostate brachytherapy and the efficacy of CT/MRI fusion imaging. Jpn J Radiol. 2009, Nov;27(9):342-7.
3. Kojima H, Yorozu A. New method for obtaining position and time structure of source in HDR remote afterloading brachytherapy unit utilizing light emission from scintillator. J Applied Clinical Medical Physics. 2009, 10:86-95.

2. 学会発表

1. 白石悠、萬 篤憲、戸矢和仁、関 智史、：晩期有害事象における術前計画法と術中計画法の比較 第11回日本放射線腫瘍学会小線源治療部会第8回研究会 2009/6/13 札幌
2. 萬 篤憲、戸矢和仁、関 智史、白石悠 斉藤史郎、小杉道男、長田浩彦、大橋俊夫： I-125シード治療の処方線量160Gyに伴う急性毒性と管理 第68回日本医学放射線学会 2009/4/18 横浜

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

現在のところありません。

2. 実用新案登録

現在のところありません。

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

声門がん放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関与する遺伝子多型の解析研究

研究者分担者 秋元 哲夫 東京女子医科大学 放射線腫瘍科 准教授

研究要旨

声門癌放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現と程度（Grade）に関与する遺伝子多型のうち特に一塩基多型（single nucleotide polymorphism : SNP）を明らかにすることを目的に、JCOG0701「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」の附随研究として、放射線感受性遺伝子候補190遺伝子1,300SNPsのうち約1,000のSNPsを解析して、放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現に関与している可能性が高いSNPsを同定する探索的研究の実施に向けた準備を進めている。

A. 研究目的

JCOG0701「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」の附随研究として、声門癌放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現と程度（Grade）に関与する遺伝子多型のうち特に一塩基多型（single nucleotide polymorphism : SNP）を明らかにすることを目的としている。本研究は、後述する放射線感受性遺伝子候補190遺伝子1,300SNPsのうち約1,000のSNPsを解析して、放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現に関与している可能性が高いSNPsを同定する探索的研究である。

B. 研究方法

参加施設にて、同意が得られた患者より末梢血液（5ml）の採血を行い、採取した血液（以下、試料とする）を速やかに冷蔵庫（4℃）保存し、4日以内に試料解析実施施設（放射線医学総合研究所 重粒子線医科学センター）に送付する。試料の送付方法に関しては、後述する「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿った連結可能匿名化を行って、個人情報の管理を厳格にして実施する。

試料解析実施施設において、放射線感受性遺伝子候補190遺伝子1,300SNPsのうち、約1,000のSNPsを中心に解析し、その解析結果とJCOG0701で得られた放射線治療後の有害事象（SNPsとGrade 0-1 vs. Grade 2以上およびGrade 0-2/Grade 3以上の2カテゴリー、SNPsとGrade 0、1、2、3、4それぞれのグレードとの相関など）との関連解析を行い、放射線治療の有害事象に関連するSNPsを明らかにする。

本研究は遺伝子多型に関する研究であるため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲である。そのため、各々の参加施設から本研究のために提供され、かつ保存されている試料の利用にあたっては「ヒトゲノム・遺伝子

解析研究に関する倫理指針」の趣旨に準拠して取り扱う。なお、本研究では、個人情報情報は匿名化され、試料提供者に対する危険や不利益は極めて少なく、また、放射線治療の急性および晩期の有害事象を予測するSNPの探索的研究として高度の有用性があると思われる。本研究で測定対象とする試料は、JCOG研究として行われる試料解析研究のうち提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究、すなわち「ヒトゲノム解析研究」に該当するため、JCOGで定めるヒトゲノム解析ポリシーの試料の取り扱い、匿名化などの方法を遵守した上で本附随研究を実施する。個人の識別につながる情報は、個人情報管理者により管理され、連結した遺伝子多型情報が第三者に渡ることにはない。もし遺伝子多型解析内容が外部に漏洩することがあっても、提供者およびその家族に対する社会的差別や精神的苦痛などの不利益行為につながる可能性は極めて低い。また、本研究においては、採血により得られた血液を試料とすることから、試料提供者であるJCOG0701参加患者に身体的および精神的に大きな負担を強いることはない。

C. 研究結果

本研究はこれから実施予定であり、現在研究計画書がJCOGにおいて審査中である。承認され次第、参加施設のIRB承認を得て、研究開始の予定である。来年度早々の開始を見込んでいる。

D. 考察

本附随研究は、1) 急性期有害事象と晩期有害事象の両者を対象としていること、2) 臨床試験という治療因子の方法やその質が高いレベルで統一されている試験に附随した研究であること、3) 臨床試験登録患者を対象とした研究であることから、有害事象発現前に被験者を特

定し前向きデータを集積できること、4) 治療が放射線治療単独で、化学療法などの他の治療因子が急性期有害事象や晩期有害事象に影響しないこと、などの点で大きな意義があると考えている。晩期有害事象は急性期有害事象と異なり非可逆的で長期に及ぶ反応であり、治癒が得られたとしても治療後の患者のQOLを低下させる。そのためその予測は臨床的に大きな意義があり、予測が可能となれば、1) 放射線治療の総線量を低減する、2) 放射線治療の照射範囲を可能な限り縮小する、3) 有害事象を増強する化学療法の併用を回避する等の治療上の工夫で有害事象発現の回避や抑制が可能となる可能性もある。また、急性期有害事象の程度と晩期有害事象との関連については明確になっていないため、両者に共通の因子が関与しているか否かを解析することは重要である。さらに臨床試験という治療因子が高いレベルで統一されている前向き試験を対象に治療後の急性期有害事象ならびに晩期有害事象の発現およびその程度に関与するSNPsを解析することは、その結果の信憑性をより高いものにすると考えられる。さらに放射線治療単独による急性期有害事象および晩期有害事象に関与するSNPsを同定することは、放射線治療に起因する有害事象発現に関与する根本的な因子の解明の一助となり、部位や組織が異なる放射線治療の有害事象の発現を、より正確に予測できる可能性がある。本附随研究は数多くの遺伝子を対象として、放射線治療による急性期有害事象および晩期有害事象に関与するSNPsを同定する探索的解析であるため、本附随研究で同定されたSNPsを用いた有害事象の予測の妥当性、つまり放射線治療による有害事象の発現における意義を、他の部位や臓器に対する放射線治療や臨床試験で検証することが次のステップとなる。

E. 結論

本附随研究で得られる結果は、放射線治療全般における有害事象発現予測に重要な知見をもたらすことが期待され、臨床的に大きな意義をもつと考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura K, Tahara M, Kiyota N, Hayashi R, Akimoto T, Fukuda H, Fujii M, Boku N. Phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0706). *Jpn J Clin Oncol.* 2009, 39(7):460-3.
2. 秋元哲夫、羽生裕二、福岡美代子、黒岡将彦、中村香織、三橋紀夫 頭頸部癌に対する放射線治療の進歩 - 強度変調放射線治療を中心に - 癌と化学療法. 2009, 36(7): 1093-1097.
3. 秋元哲夫、清塚 誠、三橋紀夫 前立腺癌に対する放射線療法の最前線：小線源治療 *Life Support and Anesthesia.* 2009, 16: 1070-1074.
4. 秋元哲夫 膀胱癌診療ガイドライン：放射線療法 p81-88 日本泌尿器科学会編 2009.

5. 羽生裕二、黒岡将彦、秋元哲夫、福岡美代子、那須佐知子、土橋浩之、大野 淳、清塚 誠、前林勝也、三橋紀夫 治療計画ごとの線量検証臨床放射線. 2009, 54(5): 603-611.

2. 学会発表

1. Akimoto T: Acute and late toxicity after hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer Trilateral International Symposium on Radiation Oncology 2009
2. Akimoto T: Radiobiological response of cancer cells for radiation and molecular target agents the 22nd International Symposium foundation for promotion of cancer research 2009
3. 秋元哲夫 教育講演：強度変調放射線治療 第68回日本医学放射線学会総会 2009
4. 秋元哲夫 :StageC前立腺癌の治療戦略 - 外照射併用高線量率組織内照射の優位性- 前立腺シンポジウム 2009
5. 秋元哲夫 :放射線治療の進歩による治療成績向上の可能性：小線源治療 第47回日本癌治療学会総会 2009
6. 秋元哲夫、三橋紀夫 前立腺癌の生物学的特性を考慮した放射線治療方法の可能性 第15回癌治療増感研究会 2009
7. 秋元哲夫、清塚 誠、茂木 厚、橋本弥一郎、中村香織、泉佐知子、前林勝也、橋本恭伸、田邊一成、三橋紀夫： 前立腺癌に対する強度変調放射線治療を用いた寡分割照射法の急性および晩期有害事象 第22回日本放射線腫瘍学会 2009

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験に関する研究

研究者分担者 齊藤 吉弘 埼玉県立がんセンター放射線科部長

研究要旨
早期喉頭癌の治療期間の短縮による有効性および安全性について、多施設共同研究を施行中であるが、それと並行して、下咽頭癌に対して治療期間を短縮した過分割照射の有効性および安全性について、当院の患者を対象に検討した。I, II期の下咽頭癌患者に、過分割照射、化学放射線療法を施行し比較検討した。いずれの方法でも現在までに治療成績に違いは見られず、有害事象も許容範囲内であった。早期下咽頭癌に対し、過分割照射法は、化学放射線療法と同様に有効な治療法である可能性が示唆された。

A. 研究目的

早期喉頭癌の治療期間の短縮による有効性および安全性について、多施設共同研究を施行中であるが、それと並行して、下咽頭癌に対して治療期間を短縮した過分割照射の有効性および安全性について、当院の患者を対象に治療成績を検討することを目的とした。

B. 研究方法

当院で2002年から2009年までに治療を施行したI, II期の下咽頭癌患者を対象に、過分割照射を施行した患者を通常分割の患者あるいは化学放射線療法を施行した患者と比較検討した。

（倫理面への配慮）

十分な説明と同意を行った上で登録を行っている。また、JCOG0701においてはデータセンターとともに定期モニタリングを通じ安全な試験の遂行に努める。

C. 研究結果

I期症例は、原則的には、通常分割で治療を行っているが、病巣の大きな症例は、過分割照射で治療を施行している。II期症例は、化学放射線療法で治療する症例と過分割照射で治療する症例があるが、いずれの方法でも現在までに治療成績に違いは見られず、有害事象も許容範囲内である。

D. 考察

早期下咽頭癌に対し、通常分割照射、過分割照射、化学放射線療法の治療を施行している。いずれの治療法も有害事象に重篤なものはなく、治療成績も良好である。過分割照射法は化学放射線療法と同様に早期下咽頭癌に対し、有効な治療法である可能性が示唆された。

E. 結論

早期下咽頭癌に対する過分割照射法は、根治的放射線療法および化学放射線療法を腫瘍の大きな症例に対して、有効な治療法である可能性が

示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. 楮本智子、齊藤吉弘、齋藤淳一、八木原一博、岡部貞夫：舌癌に対する高線量率組織内照射の安全性および課題。臨床放射線。2009, 54巻10号 Page1243-1250.
 2. 渋谷圭、齋藤淳一、楮本智子、齊藤吉弘、西村仁志、秋山博彦、加藤真吾：胸部の最新画像情報2009 診療 非小細胞肺癌術後再発例に対する(化学)放射線療法の有用性の検討。臨床放射線。2009, 54巻1号 Page182-187.
2. 学会発表
 1. 根治的放射線療法および化学放射線療法を施行した中咽頭癌の治療成績、齊藤吉弘、楮本智子、吉田大作、工藤滋弘、西嶋 渡、白倉聡、第22回日本放射線腫瘍学会（京都9月17日-19日）
 2. III期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法の治療成績および長期生存例の検討、齊藤吉弘、齋藤淳一、酒井 洋、栗本太嗣、楮本智子、宮永晃彦、須藤淳子、渋谷 圭、秋山博彦、第50回日本肺癌学会総会（東京11月12日-13日）

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究者分担者 松本 康男 新潟県立がんセンター新潟病院 放射線治療科

研究要旨

肺癌の定位放射線治療は限局した領域へ高線量を照射でき高い局所効果が期待できる治療である。施設毎に異なった線量・分割で施行されており、至適といえる線量・分割については未だ不明である。病期 I 肺癌に対する定位放射線治療の至適線量・分割について探る。日本で比較的広く行われている線量・分割は48Gy/4分割であるが、この線量において当科の経験では局所再発が比較的多い印象（まだ治療を開始して5年経過していない）であること、同線量分割において副作用が比較的小さいことなどから線量増加が可能であると判断し、2008年1月より52Gy/4分割での照射に切り替えて症例を重ねている。現時点において局所制御率は48Gy/4分割よりも52Gy/4分割の方が良好な傾向は得られているが、症例数が少ないこと、経過観察期間が短いことなどから、今後さらに綿密な経過観察を行ってゆく予定である。48G/4分割では未だ局所制御率はプラトーには達せず、線量増加による局所効果改善の余地があると推測しており、I期肺癌の定位放射線治療の至適条件決定に有用なデータが得られるものと期待している。

A. 研究目的

肺癌の定位放射線治療は従来の放射線治療とは異なり、限局した領域への照射により高線量を同部に照射でき、短時間で治療を完了することができる。投与線量については施設毎に異なった線量・分割で施行されており、至適といえる線量・分割についてはまだ定まったものはない。当科で行っている病期 I 肺癌に対する定位放射線治療の至適線量・分割について探る。

B. 研究方法

日常臨床として行っている末梢型病期 I 肺癌の定位放射線治療であるが、日本で比較的広く行われている48Gy/4分割での治療を当科でも定位放射線治療開始当初から採用して行ってきたが、当科の経験で局所再発が比較的多いのではないかと考えられたこと、同線量分割において副作用が比較的小さいことなどから線量増加が可能であり、また必要でもあると判断し、2008年1月より52Gy/4分割での照射に切り替え、現在もこの線量で放射線治療を行い、症例を重ねている。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考え実施されており、患者および家族に対して十分な口頭での説明の上、文書による同意（インフォームド・コンセント）を得て治療を行っている。協力によって得られたデータは個人情報の保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しない旨の文書による患者本人あるいは家族の同意を得ている。

C. 研究結果

当科では2005年7月より定位放射線治療専用機であるノバリスが導入・稼動を開始した。

当科での治療の大きな特徴としてはcoplanar dynamic conformal arcを利用していること、また腹部圧迫等を行わず、自由呼吸下で治療を行っていることがあげられる。ノバリスによる肺癌の定位放射線治療症例についての検討を行った。2008年12月31日まで原発性肺癌の定位放射線治療症例は337例あった。術後・放射線治療後の局所再発例、進行同時悪性腫瘍症例、また3年以内の悪性腫瘍（早期胃癌、早期喉頭癌・早期前立腺癌は除く）症例、進行肺癌において化学療法施行後、残存病変が原発巣のみになった症例、T4症例（同一肺葉内転移）、合併症による予後不良症例、follow upが不可能な症例、合計108例を除いて解析対象は229例である。

経過観察期間は3.0～46.1ヵ月（中央値16.8ヵ月）。患者背景因子：年齢は41～95歳、男女比は174：55、PS（Performance Status）は0：1：2：3＝20：62：29：7であった。定位放射線治療を選択された理由として、呼吸機能不全：57例、高齢：34例、合併症：39例、手術困難：30例、希望：68例、ほか：1例であった。既往あるいは1年以内に悪性腫瘍の治療既往のある症例は90例であった。T1：T2：T3＝151：73：5（例）で、組織型では腺癌：72例、扁平上皮癌：68例、その他の組織：9例、組織が確認不可能であった症例：80例であった。治療線量は48Gy～60Gy（中央値48Gy）で治療を行っており、48Gy/4分割照射は126例、52Gy/4分割照射は59例、その他の線量分割で44例の治療を行った。前治療として化学療法を行われた症例が3例、手術で試験開胸に終わった症例が1例ある。

副作用は、放射線肺炎Grade 2が8例、Grade 3が9例で、Grade 4以上の症例は認めなかった。その他に症状のない気管支狭窄・閉塞が3例、気管支の潰瘍も1例で認めた。肺以外の有害事象としては肋骨骨折が16例に認められた。疼痛のあった症例が6例、疼痛のまったくなかった症例が10例であった。肋骨骨折は認めないものの胸痛があった症例が3例あった。胸壁の肥厚(胸筋の浮腫が原因か)が2例、全身倦怠や食欲不振といった全身症状が見られた症例が9例、局所的な皮膚炎や食道炎も数例認めたが、重篤な有害事象は認められなかった。

今回解析の229例の全生存率は1年97%、2年90%であった。局所再発率は1年4%、2年11%、照射野外再発率は1年で12%、2年で25%であった。局所再発についての因子解析では、組織型の違いではいずれの組織型にも優位な差はなかったが、T因子別ではT2が、T1より局所再発率が有意に($p=0.0059$)高い傾向が見られた。線量別において、48Gyとその他の線量では差は見られなかったが、52Gyで治療した群では解析の時点で再発を認めなかった。線量とT因子の間には特に偏りは認めない。照射野外での初回再発部位でもっとも多かったのは肺転移(27例)で、続いてリンパ節転移(12例)、骨(4例)、胸水(4例)、肝臓(3例)、その他(3例)であった。

D. 考察

これまでの体幹部定位放射線治療の局所制御率の多くは90~100%である。総線量、生物学的等価線量と、延命効果との間には、Linear-quadratic modelとして知られる相関があるが、生物学的等価線量が100 Gy₁₀以上であれば、腫瘍の局所制御が90%以上期待でき、それ以上の線量増加は不要という考え方もある。全国的には48Gy/4分割での照射が主流になりつつある肺癌の定位放射線治療であるが、48Gyでは局所制御曲線は未だプラトーには達せず、線量増加による局所効果改善の余地がある可能性があると考えられた。今後の定位放射線治療の線量・分割の至適条件の決定に有用なデータが今後得られるものと期待している。

E. 結論

現時点において広く採用されている48Gy/4分割よりも52Gy/4分割の方が局所制御率が高い可能性があるが、症例数が少ないこと、経過観察期間が短いことなどから、統計学的な差異は見られず、今後さらに綿密な経過観察を行ってゆく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表
1. 杉田公、松本康男：89Sr(ストロンチウム-89)による転移性骨腫瘍の治療。新潟医学会雑誌。2009, 123 (3) : 107-111.
2. 松本康男：ノバルスによる肺癌の定位放射線治療の短期治療成績。新潟医学会雑誌123. 2009, (3) : 111-116.
3. 松本康男：放射線治療医(腫瘍医)の現状と問題点。県立がんセンター新潟病院誌。2009,

48(1):13-18.

2. 学会発表

1. 松本康男、他：肺癌に対する体幹部定位放射線治療の成績。第104回新潟臨床放射線学会(新潟県高田 2009.7.11)
2. 松本康男、他：肺癌の定位放射線治療の成績。第69回新潟癌治療研究会(新潟市2009.7.25)
3. 松本康男、他：肺癌に対する体幹部定位放射線治療の成績。第33回新潟肺癌研究会(新潟市2009.9.5)
4. 松本康男、他：肺癌に対する体幹部定位放射線治療の治療成績。日本放射線腫瘍学会第22回学術大会(2009.9.17-9.19)

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究分担者 吉岡靖生 大阪大学大学院医学系研究科放射線治療学准教授

研究要旨

がんの治療において、一般的には1~2カ月の平日連日に亘る放射線治療の期間を短縮できれば、患者にとって利便性が向上し精神的・経済的負担が軽減する。一方で医療者側の負担も軽減し人的・機械的医療資源の生産性が向上する。しかし放射線治療の期間を短縮することは治療成績の低下および有害事象の増加を招く恐れも否定できない。治療成績を維持し有害事象の増加を伴わずに放射線治療の期間を短縮できる方法を探索し検証する。

A. 研究目的

治療成績を維持し有害事象の増加を伴わずに放射線治療の期間を短縮できる方法を探索し検証する。

B. 研究方法

多施設共同前向き研究として当施設はJCOG施設となっており、JCOG第I/II相および第III相試験に症例登録を行っている。

単施設研究として当施設では高線量率小線源治療を積極的に行っており、治療成績や有害事象の因子を解析している。小線源治療はそれ自体も短時間で放射線治療を行うための有用なツールであるが、それと同時に線量分割モデルのデータを外照射へ還元できる。

大阪を中心とした多施設における前立腺癌の放射線治療の臨床実態を調査研究している。

（倫理面への配慮）

多施設共同前向き研究としてJCOGのIRBにもとづいたプロトコルを遵守している。プロトコルは当施設のIRBの審査も経ている。

当施設のみで行っている研究および大阪の調査研究は後ろ向き研究であり通常の保険診療の中で行われており倫理面での問題はないと考えられるが、疫学研究に関する倫理指針は遵守している。ヒトゲノム・遺伝子解析、遺伝子治療、ヒト幹細胞に関わる研究および動物実験等は全く施行していない。

C. 研究結果

JCOG 0701は当施設から2010年2月現在で4例を登録しており、全施設で186例とほぼ予定に近い症例集積が進んでいる。

JCOG 0906はプロトコルが2010年2月にJCOGで承認され、現在当施設のIRBへの申請準備中である。

単施設研究としては種々の癌腫に対する高線量率小線源治療の臨床結果解析を行った。論文発表G-1-(13)では前立腺癌において54Gy/9回の高線量率小線源治療の結果を報告し、これ

が体幹部定位照射などの外照射においても線量分割モデルとして成立する可能性について言及した。いわゆる超少分割照射であり、現在プロトコル作成中である前立腺癌の少分割照射の次の課題への探索的研究と位置付けられる。

大阪を中心とした多施設における前立腺癌の放射線治療の臨床実態の調査研究は論文発表（G-1-(3)）した。今日的な3D-CRTに至る前の世代の照射法において（1995-2006）、90%近い施設で70Gy/35回の4門照射を施行しており、90%以上の症例でホルモン療法が併用され、世界的に見て高い線量ではないものの良好な治療成績である概要が示された。今後の少分割照射に対する我が国における比較資料となると考えられる。有害事象についての第2報を準備中である。

D. 考察

注意深い研究計画により、現在のところ放射線治療期間の短縮による不利益は特に観察されていないが、今後のデータの集積・成熟を見て判断すべきである。研究の遂行に関しても特に障害は見られておらず、順調に経過していると考えられる。

E. 結論

現段階で判断できる限りにおいて、放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究は順調に遂行されており、研究の継続により今後のデータ集積と成熟・解析を待つ必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Isohashi F, Ogata T, Koizumi M, Yamazaki H, Nonomura N, Okuyama A, Inoue T : Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Five-year re

- sults of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in 9 fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; in press
- (2) Harada H, Katagiri H, Kamata M, Yoshioka Y, Asakura H, Hashimoto T, Furutani K, Takahashi M, Sakahara H, Nishimura T: Radiological response and clinical outcome in patients with femoral bone metastases after radiotherapy. *J Radiat Res* 2010; in press
- (3) Isohashi F, Yoshioka Y, Koizumi M, Suzuki O, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Ogata T, Kotsuma T, Inoue T: Rectal dose and source strength of the high-dose-rate iridium-192 both affect late rectal bleeding after intracavitary radiation therapy for uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; in press
- (4) Mabuchi S, Ugaki H, Isohashi F, Yoshioka Y, Temma K, Yada-Hashimoto N, Takeda T, Yamamoto T, Yoshino K, Nakajima R, Kuragaki C, Morishige K, Enomoto T, Inoue T, Kimura T: Concurrent weekly nedaplatin, external beam radiotherapy, and high-dose rate brachytherapy in patients with FIGO stage IIIB cervical cancer: a comparison with a cohort treated by radiotherapy alone. *Gynecol Obstet Invest.* 2010, 69:224-232.
- (5) Isohashi F, Yoshioka Y, Koizumi M, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Ogata T, Morishige K, Enomoto T, Kawaguchi Y, Kotsuma T, Adachi K, Fukuda S, Akino Y, Inoue T: High-dose-rate interstitial brachytherapy for previously untreated cervical carcinoma. *Brachytherapy.* 2009, 8:234-239.
- (6) Yoshioka Y, Suzuki O, Kobayashi K, Teshima T, Yamada Y, Kotsuma T, Koizumi M, Kawaguchi H, Chatani M, Shimamoto S, Tanaka E, Yamazaki H, Inoue T: External-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Osaka, Japan, 1995-2006: Time trends, outcome, and risk stratification. *Strahlenther Onkol.* 2009, 185:446-452.
- (7) Yamazaki H, Inoue T, Yoshioka Y, Kotsuma T, Yoshioka Y, Koizumi M, Furukawa S, Kakimoto N, Shimizutani K, Nishimura T: Assessment of influence of smoking, drinking, leukoplakia and dental irritation on local control of early oral tongue carcinoma treated with brachytherapy: age and dental factors are potential prognostic factors. *Tumori.* 2009, 95:461-466.
- (8) Kobayashi S, Nagano H, Marubashi S, Takeda Y, Tanemura M, Konishi K, Yoshioka Y, Inoue T, Doki Y, Mori M: Impact of postoperative irradiation after non-curative resection of hilar biliary cancer. *J Surg Oncol.* 2009, 100:657-662.
- (9) Konishi K, Yoshioka Y, Isohashi F, Sumida I, Kawaguchi Y, Kotsuma T, Adachi K, Morimoto M, Fukuda S, Inoue T: Correlation between dosimetric parameters and late rectal and urinary toxicities in patients treated with high-dose-rate brachytherapy used as monotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, 75:1003-1007.
- (10) Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, Matsumura A, Maeda H, Ohta M, Yoshioka Y, Koizumi M, Inoue T, Okumura M: Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer.* 2009, 115:5413-5420.
- (11) Mabuchi S, Morishige KI, Isohashi F, Yoshioka Y, Takeda T, Yamamoto T, Yoshino K, Enomoto T, Inoue T, Kimura T: Postoperative concurrent nedaplatin-based chemoradiotherapy improves survival in early-stage cervical cancer patients with adverse risk factors. *Gynecol Oncol.* 2009, 115:482-487.
- (12) Sumida I, Koizumi M, Takahashi Y, Ogata T, Akino Y, Isohashi F, Konishi K, Yoshioka Y, Inoue T: Verification of air-kerma strength of 125I seed for permanent prostate implants in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2009, 14:525-528.
- (13) Yoshioka Y: Current status and perspectives of brachytherapy for prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2009, 14:31-36.
2. 学会発表
- (1) 吉岡靖生, 隅田伊織, 高橋豊, 尾方俊至, 秋野祐一, 小西浩司, 磯橋文明, 井上武宏, 小泉雅彦, 太田誠一: MV-CBCT併用前立腺癌3D-CRTおよびIMRTの初期経験. 第68回日本医学放射線学会総会. 横浜2009/4月
- H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
現在のところありません。
 2. 実用新案登録
現在のところありません。
 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究分担者 柴田 徹 近畿大学医学部放射線腫瘍学部門 准教授

研究要旨

放射線治療は、臓器の機能や身体の形態を損なわず根治可能な方法であり、近年可能となって来た高精度治療に対する期待も相まって、放射線治療を希望する患者が増加している。患者の増加は治療開始までの待機期間を増加させることに繋がり、背景にある医師や物理士などの人的資源、施設の不足も加わって、大きな問題となっている。また、通院・入院が長期間に渡り必要な現在の標準的な治療法は、患者の精神的・社会的負担ともなっている。一方、頭頸部癌や子宮頸癌などの報告では、放射線治療期間の短縮による治療成績の向上が示唆されている。例えば、頭頸部癌を始め、患者数の激増している乳癌や前立腺癌治療期間を短縮した治療法が従来の通常法に比較して、有効性、安全性の点で優越あるいは少なくとも非劣性であれば、医学的、社会的に意義は大きい。この課題に対し、JCOG放射線治療グループ内では、現在、放射線治療期間の短縮を共通項とする以下の3つの臨床試験が実施または計画されている。(1) 声門癌に対する臨床試験(JCOG0701)と付随研究としての遺伝子多型の解析(JCOG0701-A1)。(2) 乳房温存療法における試験(JCOG0906)。(3) 前立腺癌に対する寡分割照射のプロトコール作成である。順調に症例集積を行っているものからプロトコールコンセプト作成段階のものもあり、今後、迅速な実施に向けた努力とともに、有効性、安全性の評価が望まれるところである。今年度は、分担研究者として、またJCOG放射線治療グループ代表委員の一人として、複数の臨床試験の計画・立案、円滑な実施に参画することと、さらに新規治療技術として注目されている強度変調放射線療法(IMRT)を次世代の臨床試験プロトコールに組み入れる際の標準化に向けた課題の克服を目指して研究を行った。

A. 研究目的

放射線治療は、臓器の機能や身体の形態を損なわず根治可能な方法として期待されている。また近年可能となって来た高精度治療に対する期待も相まって、放射線治療を必要とする患者数が増加している。2007年の「がん対策基本法」でも、放射線治療の推進・普及が重要課題の一つとされている。

JCOG放射線治療グループでは、放射線治療の有効性と安全性をより高めるため、複数の臨床試験の計画・実施している。分担課題に関連する試験は、通常長期間にわたる放射線治療の標準的方法に対して治療期間の短縮を目指す特徴のあるものである。頭頸部癌や子宮頸癌などでは放射線治療期間の短縮により治療成績の向上を示唆する報告もなされており、医学的にも意義は高い。加えて、長期間の通院や入院を余儀なくされる患者にとって精神的・時間的負担が軽減され、かつ、治療費の軽減に繋がるため医療経済上も意義が大きい。さらに、患者数の激増が社会的に問題となってきている放射線治療施設や医療スタッフの負担が軽減され、医療資源のより有効な活用が実現できる可能性がある。これらの臨床試験を通じて、治療期間を短縮した治療法が従来の通常照射法に比べて有効性・安全性が評価されれば、わが国の標準治療

の改革がもたらされる。

今年度は、分担研究者として、またJCOG放射線治療グループ代表委員の一人として、複数の臨床試験の計画・立案、円滑な実施に参画することと、さらに新規治療技術として注目されている強度変調放射線療法(IMRT)を次世代の臨床試験プロトコールに組み入れる際の標準化に向けた課題の克服を目指す。

B. 研究方法

現在以下の3つの臨床試験が実施または計画されている。(1) 声門癌に対する臨床試験(JCOG0701)と付随研究としての遺伝子多型の解析(JCOG0701-A1)。(2) 乳房温存療法における試験(JCOG0906)。(3) 前立腺癌に対する寡分割照射のプロトコール作成である。

(1)は『T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験』であり、声門癌の放射線治療において一回線量を2.4Gyに増加させた加速照射群と2Gyの通常分割群の遠隔成績をランダム化比較試験により、primary endpoint-3年無増悪生存割合、secondary endpoints-全生存期間、喉頭無増悪生存期間、無病生存期間、音声機能温存生存期間、局所完全奏効割合、推奨治療期間達成割合、有害事象に

関して、非劣性を評価が評価される。また「声門癌放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関する遺伝子多型の解析研究」は現在、審査中である。(2)は『乳房温存療法術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験』であり、浸潤性乳癌の乳房温存術後の照射に42.56Gy/16分割/22日間がわが国において安全に施行可能かを確認する臨床試験である。Primary endpoint-遅発性有害事象(Grade2以上)発生割合、secondary endpoints-急性有害事象発生割合、5年患側乳房内無再発生存率、5年無再発生存率、乳房整容性、総治療期間である。

(3)は『限局性前立腺癌に対する寡分割照射法の臨床第II相試験』としてプロトコールコンセプトの作成中である。(4)頭頸部癌のIMRTに関して、当施設における臨床成績と治療計画法を解析した。2000年から2007年までの上咽頭癌stage I-IVBの35例に対しては、two-step methodによるIMRTを施行した。60-70Gy/28-35frにCDDP80mg/m²を2-3回同時併用した。2002年から2008年の中咽頭癌・下咽頭癌の62症例に対し、stage IVが56%と多くを占めたが、IMRT66-70Gyと同時化学療法(初期にはdocetaxel 15mg/m² weekly、その後、CDDP80mg/m²)にて治療を行った。治療成績、IMRT治療計画の品質、有害事象について検討した。

(倫理面への配慮)

JCOG0701臨床試験のプロトコールと説明・同意文書は、当施設内のIRBにて平成19年12月17日に承認を受けた。研究対象者に対する人権擁護、個人情報管理上の配慮、プロトコール治療による利益と不利益などについて十分なインフォームド・コンセントを実施し、書面での確認を行っている。その他の試験も、プロトコール承認後、出来るだけ速やかに当施設のIRBで検討に付し、臨床試験の実施を行うこととする。

C. 研究効果

(1) H21年度より分担研究者として研究に参加した。JCOG0701臨床試験の症例集積に努め、プロトコール治療に同意後の放射線治療の実施、経過観察および各種報告を行った。当施設からも現在まで10症例の登録、経過報告に協力した。また、班会議においてプロトコール逸脱に関する検討や安全性有効性の評価を行った。また、次年度に開始される予定の付随研究としての遺伝子多型の解析(JCOG0701-A1)についても、プロトコール承認を待って、施設内IRBの手続きを行う予定にしている。

(2) JCOG0906は、プロトコール化が終了し、当施設においてもIRB審査提出し迅速な研究開始が可能となるよう準備を行っている。

(3) 前立腺癌に対するプロトコールは、現時点で予備審査前である。(4) 近畿大学における頭頸部IMRTは累計162症例(上咽頭癌56、中咽頭癌41、下咽頭癌41、その他24)であった。2000年から2007年までの上咽頭癌stage I-IVBの35例に対し、two-step methodによるIMRTを施行した。治療成績は、3/5年全生存割合が88/83%、3/5年局所領域制御割合が93/87%と良好であった。初期の症例の一部に辺縁再発を来した症例があり、治療計画の標的決定の際に

十分な解剖学的・臨床腫瘍学的な吟味が必要であったと思われた。この成果は英文論文として共著発表を行った。中咽頭/下咽頭癌の3年全生存割合はそれぞれ79%/61%、局所領域制御割合は93%/59%であった。中咽頭は下咽頭に比し、良好な治療成績であった。

D. 考察

JCOG0701臨床試験の結果が判明するのは時間を要することでもあり、まずは迅速な症例集積やCRFの提出に努める。他の試験については、プロトコールコンセプト作成中のものや承認待ち段階であり、今後の進展に積極的に協力する。

近畿大学における中咽頭/下咽頭癌の成績で、一見下咽頭が劣っているような結果であったが、病期別に詳しく見ると、下咽頭癌でもStage I-IIIの症例に限っては3年全生存割合93%であり、進行病変に対する治療成績の改善に向けた治療法開発が肝要と思われた。またIMRTによる有害事象としては、唾液腺障害は1年経過時点でGrade2以上の自覚症状のある症例は18%であり、良好な機能温存が可能であった。耳下腺の平均線量も同側/対側でそれぞれ21.5Gy/19.2Gy(中央値)と低減出来ていた。慢性期の有害事象として、嚥下障害(Grade3)を来す症例が2例認められ、咽頭収縮筋など今後よりきめ細かな線量低減による機能温存を要するものと考えた。また、これらの結果を念頭に、今後の臨床試験にIMRTを取り入れる場合の問題点、特に標的体積の決定や、リスク臓器線量の最適化の手法についての標準化について検討しており、一部は和文論文として発表した。また、IMRTの広い普及を図るため、セミナーや特別講演などを利用して積極的に教育活動を行った。

E. 結論

JCOG放射線グループの代表委員の一員として、放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性を検証する複数の臨床試験の遂行に努める。これにより、放射線治療をより有効で有害事象の少ない治療として質の向上を図り、わが国の放射線治療の標準治療法の改善・変革が可能と考える。また、がん放射線治療の均てん化の重要項目の一つであるIMRTを始めとする新規治療技術が、臨床試験プロトコールの基盤の中で標準化し、広く普及が図られるよう、引き続き取り組んでいきたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okubo, M., Nishimura, Y., Nakamatsu, K., Okumura, M., Shibata, T., Kanamori, S., Hanaoka, K., Hosono, M. Radiation treatment planning using positron emission and computed tomography (PET/CT) for lung and pharyngeal cancers: a multiple thresholds method for FDG activity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 (in press)
2. Nishimura, Y., Shibata, T., Nakamatsu, K., Kanamori, S., Koike, R., Okubo, M., Nis