

200937009A

進行頭頸部癌に対する漢方治療の有用性評価
平成21年度 総括研究報告書

主任研究者 古川 侃
平成22(2010)年3月

平成22年5月25日

厚生労働大臣 殿

住 所 〒920-0922 石川県金沢市横山町17-14
フリカ ナフルカワ ミツル
研究者 氏 名 古川 俣



(所属研究機関 金沢大学)

平成21年度厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業研究事業)に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名(課題番号) : 進行頭頸部癌に対する漢方治療の有用性評価(H19-医療-一般-012)

国庫補助金精算所要額 : 金 8,000,000円也 (うち間接経費0円)

1. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添4のとおり)
5. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添5のとおり)
6. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
(総括研究報告書、分担研究報告書の中に、書式に従って記入すること。)
7. 健康危険情報
 - ・研究の結果、得られた成果の中で健康危険情報(国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものがある場合や、研究過程において健康危険情報を把握した場合には、国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる内容と理由を簡潔に記入するとともに、その情報源(研究成果、研究者名、学会発表名、雑誌等の詳細)について記述すること。
 - ・既に厚生労働省に通報した健康危険情報であっても、本研究報告書の提出の時点において健康危険情報に該当すると判断されるものについては記述すること。
 - ・研究分担者、研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめ、一括して総括研究報告書に記入すること。
 - ・なお、交付基準額等決定通知の添付文書において、健康危険情報を把握した際には、一定の書式で速やかに厚生労働省健康危機管理官まで通報していただくよう協力をお願いしているため、本件とともに留意すること。

進行頭頸部癌に対する漢方治療の有用性評価に関する研究
平成21年度 総括研究報告書

主任研究者 古川 侃
平成22(2010)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
進行頭頸部癌に対する漢方治療の有用性評価に関する研究	-----4
古川 侃	
II. 分担研究報告	-----8
なし	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表研究成果の刊行物・別刷	-----9

別紙① 論文
別紙② 学会発表

厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業
総括研究報告書

進行頭頸部癌に対する漢方治療の有用性評価に関する研究
研究代表者 古川 侃 金沢大学 副学長

研究要旨

我が国は現在、高齢社会を迎え、頭頸部悪性腫瘍患者は、年々増加の傾向にある。この中で、進行頭頸部癌患者では予後の改善とともにQOLの重要性が叫ばれている。現在、QOLを向上させるために臓器を温存することを目的に放射線同時併用化学療法が行われているが、治療中の副作用やQOLが問題となる。漢方薬の一つである十全大補湯は、現代医学の薬剤では代替のできない、食欲不振の改善、体力気力の回復等のQOL改善、免疫能の改善という独特の作用機序を有する薬剤である。本研究では進行頭頸部癌に対する放射線同時併用化学療法における十全大補湯の臨床的有用性をエビデンスとすることを目的とする。研究方法としては進行頭頸部癌の放射線同同時併用化学療法に対する十全大補湯投与による多施設共同、無作為比較試験を行う。全国規模の研究であり、同じプロトコール研究を分担研究者と共に3年間施行し最終年度に結論を導く。今年度の登録件数は（2009年3月31現在）50例である

研究分担者氏名・所属研究期間名及び所属

福田 聡 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・
頭頸部外科学分野
佃 守 横浜市立大学大学院医学系研究科頭頸部
・生体機能病態医科学
甲能 直幸 杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室
鈴木 衛 東京医科大学耳鼻咽喉科
原田 保 川崎医科大学耳鼻咽喉科
井之口 昭 佐賀大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座

A. 研究目的

進行頭頸部癌では予後の改善とともにQOLが重要視され、QOLを向上させるために臓器を温存する目的に放射線同時併用化学療法が行われているが、治療中の副作用、QOLが問題となる。また、免疫能の低下は予後に影響を与えると考えられており、免疫能の維持も望まれている。漢方薬の一つである十全大補湯は、現代医学の薬剤では代替できない、QOL、免疫能の改善の可能性を示す独特の薬剤であり、基礎研究においては免疫能の改善作用が報告されている。本研究では進行頭頸部癌の放射線同時併用化学療法におけるQOL、免疫能改善に対する臨床的有用性をエビデンスとすることを目的とする。

B. 研究方法

【試験対象者】

組織診あるいは細胞診により頭頸部癌であることが確認され、化学放射線同時療法が施行される。予定の Stage III、IVA、IVB期の症例で、同意を取得できた下記の選考基準に合致した症例。

選考基準:

- 1) 食事の経口摂取が可能な症例
- 2) 活動性の重複癌のない症例

【試験デザイン】

インターネット登録方式を用いた無作為化群間比較対照試験

【試験方法】

1. 治療法

A群：標準的治療（標準的治療は特に制限しない）に十全大補湯を併用投与

B群：標準的治療

2. 投与期間： 化学療法投与期間

3. 評価項目

客観的測定項目：栄養状態、免疫状態、血液検査

〔①体重 ②血清アルブミン ③PNI（予後栄養判定指数）④CD4/CD8 ⑤赤血球数 ⑥血色素量 ⑦ヘマトクリット ⑧血小板数 ⑨白血球数 ⑩リンパ球数 ⑪好中球数 ⑫放射線治療及び化学療法による副作用 ⑬Performance status (PS), 〕
副作用の有無、治療完遂率

4. 調査予定数：A群、B群とも各50症例
計 100症例

〈研究組織〉

代表施設：金沢大学

研究分担施設：

- ①北海道大学耳鼻咽喉科
- ②横浜市立大学耳鼻咽喉科
- ③東京医科大学耳鼻咽喉科
- ④杏林大学耳鼻咽喉科
- ⑤川崎医科大学耳鼻咽喉科
- ⑥佐賀大学耳鼻咽喉科

〈各年度の研究実施内容〉

平成 19 年度：研究計画の決定、各参加施設の IRB 申請・承認、患者エントリー、試験実施

平成 20 年度：試験実施

平成21年度：患者エントリー8月30日まで中間まとめ試験実施8月31日まで、結果収集と解析、まとめ、

倫理面への配慮)

1) ヘルシンキ宣言の遵守

本試験はヘルシンキ宣言（2000年 英国 エジンバラ改訂版）に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して実施する。

2) 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は予め医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書の内容、試験責任医師および試験分担医師の適格性等について審査を受ける。

試験は臨床試験審査委員会が試験の実施を承認した後に実施する。

実施時は同意説明文書を提示して十分なインフォームド・コンセントを文書で得た患者に対して研究を実施する。

C. 結果

本研究は、十全大補湯（TJ-48）投与群と非投与群の非盲検下での比較検討であり、参加医療機関全体の集計結果がこの医療機関の研究者に対するバイアスになることを回避するため、まず被験者の登録方法・割付においてはインターネット登録方式により、無作為にTJ-48投与群と非投与群の2群に割り付ける方法を採用した。登録は、ACRONET 社開発ソフトを利用しInternet Explorerに下記URLを入力し、ユーザー名、パスワードIDを正しく入力し、システムにログインする。

研究における安全管理のために、重篤な有害事象及び予測できない

新たな事象が発現した場合は、

試験責任医師又は分担医師は適切な処置を行うとともに病院長・臨床試験審査委員会に速やかに報告するよう周知した。

本件研究の目的である（TJ-48）の安全性、有効性の評価項目は、放射線照射および化学療法による副作用軽減効果を主要評価項目（プライマリーエンドポイント）とし、副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）として、①全身状態（体重、栄養状態）、PS（Performance status）、②QOL（SF-36、EORTC QLQ C30）、③治療完遂率も調べることにした。得られたデータは、金沢大学に提出し、集計並びに解析は、契約した第三機関に依頼する。度数・クロス表・平均・標準偏差・標準誤差・中央値・四分位点等の基本統計量を表示する。

①検定を行う場合、有意水準を原則5%とする。

②推定を行う場合、信頼計数を原則95%とする

尚、分類データについては主に Fisherの直接確率法を用い、順序データについては、主に2群の場合は Wilcoxonの順位和検定を用いる。連続データについては、t検定の他、分散分析、回帰分析等の手法を適宜使用する。局所制御率の算出は Kaplan-Meier法で行い、期間比較は log-rank検定を行うこととした。

今年度は3年目で最終年であり、登録件数64件であった。その中で有効な38例で解析をおこなった

(1) 症例の背景

総登録症例は64例であったが、治療法の変更やデータの不備などのため、解析対象は38例であった。

解析対象症例の平均年齢は62.8歳であり、性差は男性31例、女性7例であった。原発巣別では、鼻副鼻腔癌4例、口腔癌3例、中咽頭癌8例、下咽頭癌12例、喉頭癌11例であり、病期別では、Stage III12例、Stage IV-A23例、Stage IV-B5例であった。38例中18例が十全大補湯の非投与群、20例が投与群であった。

(2) 有害事象に関する検討

治療開始時のヘモグロビン値の有害事象グレード分類によるスコアは非投与群0.345、投与群0.519であった ($p=0.35$)。また、治療終了時のヘモグロビン値の有害事象グレード分類によるスコアは、非投与群1.037、投与群1.261であった ($p=0.30$)。ヘモグロビン値の有害事象グレード分類によるスコアの変化は、非投与群0.067、投与群0.783であり、有意差を認めなかった ($p=0.59$)。

治療開始時の白血球数の有害事象グレード分類によるスコアは非投与群0.000、投与群0.000であった。また、治療終了時の白血球数の有害事象グレード分類によるスコアは、非投与群0.444、投与群0.478であった ($p=0.92$)。白血球数の有害事象グレード分類によるスコアの変化は、非投与群0.444、投与群0.478であり、有意差を認めなかった ($p=0.92$)。

治療開始時の好中球数の有害事象グレード分類によるスコアは非投与群0.000、投与群0.000であった。また、治療終了時の好中球数の有害事象グレード分類によるスコアは、非投与群0.370、投与群0.217であった ($p=0.76$)。好中球数の有害事象グレード分類によるスコアの変化は、非投与群0.370、投与群0.238であり、有意差を認めなかった ($p=0.85$)。

治療開始時の血小板数の有害事象グレード分類によるスコアは非投与群0.000、投与群0.037 ($p=0.30$) であった。また、治療終了時の血小板数の有害事象グレード分類によるスコアは、非投与群0.000、投与群0.130であった ($p=0.06$)。血小板数の有害事象グレード分類によるスコアの変化は、非投与群0.000、投与群0.087であり、有意差を認めなかった ($p=0.12$)。

治療開始時のperformance statusのグレード分類によるスコアは非投与群0.045、投与群0.105 ($p=0.47$) であった。また、治療終了時のperformance statusのグレード分類によるスコアは、非投与群0.650、投与群0.778であった ($p=0.86$)。performance statusのグレード分類によるスコアの変化は、非投与群0.600、投与群0.667であり、有意差を認めなかった ($p=0.93$)。

(3) SF-36v2質問票によるQOL評価に関する検討

治療終了時スコアから治療開始時スコアを引いた差の変化量を非投与群、投与群の2群間で比較した。0-100得点法での8つの各下位尺度のスコアの変化量は、それぞれ非投与群と投与群において、「身体機能」尺度 (physical functioning: PF) では-11.75と-18.61 ($p=0.49$)、「日常役割機能 (身体)」尺度 (role-physical: RP) では-31.6と-21.4 ($p=0.33$)、「身体の痛み」尺度 (bodily pain: BP) では-26.3と-21.9 ($p=0.85$)、「全体的健康感」尺度 (general health perception: GH) では-6.3と-3.3 ($p=0.59$)、「活力」尺度 (vitality: VT) では-21.4と-14.6 ($p=0.24$)、「社会生活機能」尺度 (social functioning: SF) では-29.6と-22.4 ($p=0.52$)、「日常役割機能 (精神)」尺度 (role-emotional: RE) では-31.9と-23.7 ($p=0.52$)、「心の健康」尺度 (mental health: MH) では-13.3と-10.0 ($p=0.88$) であった。

国民標準値に基づいたスコアリング法 (Norm-based Scoring; NBS) での8つの各下位尺度のスコアの変化量は、それぞれ非投与群と投与群において、「身体機能」尺度 (physical functioning: PF_N) では-8.3と-13.1 ($p=0.53$)、「日常役割機能 (身体)」尺度 (role-physical: RP_N) では-17.2と-11.7 ($p=0.39$)、「身体の痛み」尺度 (bodily pain: BP_N) では-11.6と-9.7 ($p=0.85$)、「全体的健康感」尺度 (general health perception: GH_N) では-3.4と-1.7 ($p=0.60$)、「活力」尺度 (vitality: VT_N) では-10.5と-7.2 ($p=0.20$)、「社会生活機能」尺度 (social functioning: SF_N) では-15.6と-11.8 ($p=0.71$)、「日常役割機能 (精神)」尺度 (role-emotional: RE_N) では-16.3と-12.1 ($p=0.52$)、「心の健康」尺度 (mental health: MH_N) では-7.0と-5.3 ($p=0.87$) であった。

(4) EORTC QLQ C-30質問票によるQOL評価に関する検討

治療終了時スコアから治療開始時スコアを引いた差の変化量を非投与群、投与群の2群間で比較した。「機能下位尺度」に属する6つの下位尺度のスコアの変化量は、それぞれ非投与群と投与群において、「身体」尺度 (physical functioning) では-11.4と-17.0 ($p=0.26$)、「役割」尺度 (role functioning) では-38.2と-27.5 ($p=0.40$)、「感情」尺度 (emotional functioning) では-4.4と-6.25 ($p=0.89$)、「認識」尺度 (cognitive functioning) では-10.8と-10.0 ($p=1.00$)、「社会」尺度 (social functioning) では-11.8と-5.0 ($p=0.19$)、「全般QOL」尺度 (global health status/QOL) では-20.8と-17.5 ($p=0.88$) であった。また、「症状下位尺度」に属する8つの会尺度のスコアの変化量は、それぞれ非投与群と投与群において、「疲労」尺度 (fatigue) では-20.8と-17.5 ($p=0.88$)、「嘔気・嘔吐」尺度 (nausea/vomiting) では15.7と9.2 ($p=0.44$)、「痛み」尺度 (pain) では22.5と25.8 ($p=0.99$)、「息苦しさ」尺度 (dyspnea) では13.7と11.7 ($p=0.87$)、「不眠」尺度 (insomnia) では23.5と11.7 ($p=0.35$)、「食欲不振」尺度 (appetite loss) では41.2と28.3 ($p=0.43$)、「便秘」尺度 (constipation) では2.0と-3.3 ($p=0.73$)、「下痢」尺度 (diarrhea) では15.7と5.0 ($p=0.16$) であった。「その他」に属する1つの下位尺度であ

る「経済的影響」尺度 (financial problems) では 5.9と6.7 (p=0.72) であった。

D 考察

進行頭頸部癌の標準的な治療は手術治療とされてきた。しかし手術は拡大切除を必要とすることが少なくなく、術後の機能障害が問題となる。とりわけ頭頸部においては、呼吸、嚥下、発声、など生命およびQOLを維持していくうえで重要な機能が影響を受けかねない。そのため、臓器温存を目指した化学放射線治療が模索されてきた。標準的な手術治療と化学放射線治療では生存期間に有意な差はない、化学放射線治療では標準治療に匹敵する生存率が得られる、などの報告があり、進行頭頸部癌における化学放射線治療は普及してきた。しかし化学放射線治療は有害事象を伴い、治療中のQOLが低下することも少なくない。十全大補湯は、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振などに効能・効果を有する漢方製剤であるが、近年では、基礎研究における癌増殖・転移の抑制や臨床研究における大腸癌、肝臓癌再発抑制の可能性が示唆されるなど、抗腫瘍効果の報告もみられる。さらに、化学療法や放射線治療による消化器系・造血系における副作用を軽減する基礎および臨床研究の報告も散見される。

本研究では、十全大補湯の進行頭頸部癌における化学放射線治療の有害事象の軽減およびQOLの維持における有用性について検討した。統計学的には、血液毒性による有害事象、performance status、SF36 v2質問票の各種下位尺度によるQOL、EORTC QLQ-C30質問票の各種下位尺度によるQOL、のいずれにおいても、十全大補湯の投与による有用性を認めなかった。頭頸部癌では亜部位により治療開始前の症状が大きく異なると思われる。本研究では、QOLに関しては質問票を用いて解析しているが、亜部位により、また同一亜部位でも症例間で治療開始前からQOLスコアにバラツキを認めることがあった。そのため、治療前後のスコアの変化の幅の大きな症例と小さな症例が存在し、適切に評価されていなかった可能性がある。しかし、これは質問票形式での解析では不可避であり、症例数を重ねることにより解決すると思われる。一方、本研究では、化学放射線治療における化学療法の内容については参加施設に一任した。そのため、化学療法の種類が多岐にわたった点は否めない。具体的には、シスプラチン動注、シスプラチン静注、シスプラチン+5-FU+メソトレキセート静注、ネダプラチン+ドセタキセル静注、ドセタキセル+シスプラチン+5-FU静注、TS-1内服などであり、投与方法も通常量で3~4週ごとに行うものから少量で毎週行うものなど、さまざまであった。有害事象の発生やQOLの低下は、化学療法の種類により異なると思われる。そのため、これらを一括として解析した本研究では、適切に評価されたいなかった可能性がある。化学療法の内容をある程度統一することで解決されると思われるが、そのためには、参加各施設で同様に施行されうる、エビデンスのある化学療法が求められる。しかし進行頭頸部癌に対する治療の現況は、施設により手術を主にするもの、化学放射線治療を主にするもの、化学療法の内容も多岐にわたる、など施設間により大きな隔りがある。

E 結論

・ 進行頭頸部癌に対する化学放射線治療において、十全大補湯投与による血液毒性の軽減は、ヘモグロビン値、白血球数、好中球数、血小板数のいずれにおいても明らかではなかった。これは、非投与群においても強い毒性を示すことが少なかったことも一因と思われる。

・ 進行頭頸部癌に対する化学放射線治療において、十全大補湯投与によるperformance status (PS) の改善は明らかではなかった。これは、非投与群においてもPSの悪化が強くなかったことも一因と思われる。

・ 進行頭頸部癌に対する化学放射線治療において、十全大補湯投与によるQOLの維持は、二つの質問票 (SF-36v2およびEORTC QLQ-C30) の各下位尺度による判定では明らかではなかった。統計学的有意差は得られないものの、いくつかの下位尺度 (「活力」尺度など) では、十全大補湯による改善の傾向がうかがえた。

・ 化学放射線治療における化学療法の内容をある程度統一する必要があると思われる。エビデンスのある化学療法を見いだすことが急務であると考えられる。

F 健康危惧情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表
別紙参照 ①
2. 学会発表
別紙参照 ②

H. 知的財産権の出願・登録上況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

なし

研究成果の刊行に関する一覧表
研究成果の刊行物・別刷

なし

論文

主任研究者 _____ 研究協力者 _____

別紙①

題名	氏名	雑誌名	巻	号	頁	年
Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma: Treatment Management and Future View of Epstein-Barr Virus-Targeting Treatment	<u>Murono S, Kondo S, Wakisaka N, Yoshizaki T.</u>	Current Cancer Therapy Reviews	5	3	170-177	2009
Intraarterial chemotherapy for laryngeal cancer via non-bifurcating carotid artery	<u>Murono S, Nakanishi Y, Minami T, Matsui O, Furukawa M, Yoshizaki T.</u>	Br J Radiol	82	982	e197-e199	2009
Concurrent intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for advanced laryngeal cancer.	<u>Yoshizaki T, Kondo S, Wakisaka N, Murono S, Kitagawa N, Tsuji A, Nakashima M, Sanada J, Matsui O.</u>	Ann Otol Rhinol Laryngol	118	3	172-178	2009
Case of three delayed complications of radiotherapy: bilateral vocal cord immobility, esophageal obstruction and ruptured pseudoaneurysm of carotid artery.	<u>Maruyama Y, Arai K, Hoshida S, Yoneda K, Furukawa M, Yoshizaki T.</u>	Auris Nasus Larynx	36	4	505-508	2009
An extremely rare case of large Delphian node metastasis preceding primary laryngeal cancer	<u>Murono S, Hirota K, Kondo S, Wakisaka N, Furukawa M, Yoshizaki T.</u>	Auris Nasus Larynx	36	5	614-617	2009
動注化学療法に限界	<u>吉崎 智一</u>	癌と化学療法	35	7	1106-1109	2009

演題	学会名	氏名	開催地	日程
頭頸部癌におけるTS-1補助化学療法の有効性に関する検討-第2報	第27回北陸頭頸部腫瘍研究会	脇坂 尚宏, 広田 京子, 北川 典子, 近藤 悟, 室野 重之, 古川 亙, 吉崎 智一	金沢	2009/4/17
下咽頭癌化学放射線治療後の嚥下機能 第一報：経口摂取	第33回日本頭頸部癌学会	室野 重之, 近藤 悟, 脇坂 尚宏, 吉崎 智一	札幌	2009/6/10
進行口腔癌に対する浅側頭動脈経由持続動注化学療法	第33回日本頭頸部癌学会	近藤 悟, 脇坂 尚宏, 室野 重之, 吉崎 智一	札幌	2009/6/10
頭頸部癌における動注化学療法と放射線療法同時併用療法後のTS-1補助化学療法の有効性に関する検討	第33回日本頭頸部癌学会	脇坂 尚宏, 近藤 悟, 室野 重之, 古川 亙, 吉崎 智一	札幌	2009/6/10

