

舞浜. 2010. 11. 18

- 9) 野崎美和子, 加賀美芳和, 鹿間直人, 石倉聡, 中村香織, 有賀久哲, 萬篤憲, 平岡真寛: 乳房温存療法の術後標準照射における遅発性有害事象に関する多施設前向き試験. 第23回日本放射線腫瘍学会. 舞

浜. 2010. 11. 20

- 10) 野崎美和子: 乳がんの放射線治療と新しい考え方. 第57回日本放射線技術学会関東部会研究発表大会. さいたま. 2011. 2. 5.

G. 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
特記すべきことありません。

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
癌研究会有明病院における乳房温存術後の短期全乳房照射において、急性放射線毒性の頻度・重症度を遡及的に検討した。短期全乳房照射の放射線皮膚炎は、通常分割照射法より軽症である。1回2.5Gyと1回2.66Gyの短期分割照射では、重度の皮膚炎・肺臓炎の発症に有意差は明らかではない。

A. 研究目的

癌研究会有明病院における乳房温存術後の短期全乳房照射において、急性放射線毒性の頻度・重症度を遡及的に検討する。

B. 研究方法

2003年10月から2008年12月までの間に癌研究会有明病院にて、乳がん温存療法の一環として術後全乳房照射を実施した連続した654例について後方視的調査を実施した。短期全乳房照射英国式 140例：40 Gy/16回（1回2.5 Gy）+boostと、短期全乳房照射カナダ式 137例：1回4.26 Gy/16回（1回2.66 Gy）+boostの放射線皮膚炎・症候性放射線肺臓炎について、通常全乳房照射群：50 Gy/25回（1回2 Gy）+boostを対照として、CTC-AEを用いて評価し比較した。

（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。

C. 研究結果

Grade 2/3の放射線皮膚炎は、短期乳房照射全体では16例（5.7%）であり、通常分割照射の83例（22%）より有意に少なかった。Grade 2以上の放射線肺臓炎は、短期乳房照射全体の2例（0.5%）と通常分割照射の4例（1%）で有意差を認めなかった。

放射線皮膚炎Grade 0/1, 2/3は英国式では各々131例（93%）、9（7%）であり、カナダ式では130（95%）、7（5%）であり、有意差を認めなかった。放射線肺臓炎Grade 1/2は、英国式では各々7（5%）、1（1%）、カナダ式では11（8%）、1（1%）であり、有意差を認めなかった。

経過観察期間が短いものの、乳房内再発はいずれの群でも観察されなかった。現在、乳房内制御・遅発性有害事象に関して経過観察中である。

分割照射によるグループ別分類

年代	2003-2007	2005-2007	2007-2008
	通常分割 (n=377)	英国式 (n=140)	カナダ式 (n=137)
総線量	60-66 Gy	50-52.5 Gy	53.2 Gy
分割回数	30-33	20-21	20
1日線量	2 Gy	2.5 Gy	2.66 Gy
期間	6-6.6 wks	4 wks	4 wks
Boost	10-16 Gy	10-12.5 Gy	10.64 Gy
照射法	対向2門	対向2門	FIF法3-4門

分割照射法別の放射線皮膚炎の比率

Grade	通常分割 (n=377)		英国式 (n=140)		カナダ式 (n=137)	
	n	%	n	%	n	%
0	16	4	17	12	6	4
1	278	74	114	81	124	90
2	77	20	8	6	7	5
3	6	2	1	1	0	0

分割照射法別の放射線肺臓炎の比率

Grade	通常分割 (n=377)		英国式 (n=140)		カナダ式 (n=137)	
	n	%	n	%	n	%
2+	4	1	1	1	1	1

D. 考察

乳房温存術後の短期全乳房照射における放射線性皮膚炎は、通常照射と比べて軽度であるが、放射線照射技術の進歩の寄与も否定できないので、結論ず蹴ることは困難である。短期全乳房照射のうち、英国式・カナダ式について、急性毒性：放射線性皮膚炎・放射線性肺臓炎の発症頻度と重症度に違いはない。

E. 結論

1回2.5Gyと1回2.66Gyの短期分割照射では、重度の皮膚炎・肺臓炎の発症に有意差は明らかではない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi R, Horii R, Maeda I, Suga S, Makita M, Iwase T, Oguchi M, Ito Y, Akiyama F., Clinicopathologic study of 53 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications. Hum Pathol 41 (5) 679-685 2010
- 2) Nishimori H, Takahashi S, Kiura K, Ennishi D, Kobayashi T, Sano K, Shinozaki E, Yokoyama M, Mishima Y, Terui Y, Chin K, Mizunuma N, Ito Y, Nishimura S, Takeuchi K, Ishikawa Y, Oguchi M, Tanimoto M, Hatake K., Cancer of unknown primary site: a review of 28 cases and the efficacy of cisplatin/docetaxel therapy at a single institute in Japan. Acta Med Okayama 64(5) 285-291 2010
- 3) 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.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) OOsako T, Oguchi M, Kumada M, Nemoto K, Iwase T, Yamashita T. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy. Jpn J Clin Oncol. 2008 38(5):334-338.

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
特記すべきことありません。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究年度終了報告書

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、米国では治療技術を向上させ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中間から高リスクに拡大している。当院において経験を積みながら中間・高リスクに対してシード療法ないし外照射併用の適応を計画的に拡大してきた。本年度は中間リスク群の治療成績を評価した。また、外照射併用シード療法について多施設から報告された晩期毒性を整理する。

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から高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高い。米国では外照射とシード療法の併用により中間から高リスクに対しても積極的に治療を行っている。しかし、毒性については賛否両論の報告がある。当院では米国に倣い、低中間リスクにシード療法、高中間リスク群には併用療法を行ってきた。また、日本の多施設における併用療法の毒性の現状を調査し報告する。

B. 研究方法

2003年9月から2006年9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665名のうち中間リスク群380名を対象とした。中間リスクの定義はGleasonスコアが7ないしPSA値が10-20ng/mLないしT2b-2cのいずれかに該当するものである。治療方針は原則として外照射併用、但しGleasonスコア3+4かつPSA10ng/mLにはシード単独とした。処方線量はシード単独では145Gy、外照射併用では100Gyと外照射45Gy/25回とした。シード単独は104名、外照射併用は276名であった。

対象群の年齢は50-85歳、中央値68歳の男性であった。T1c-2aが289名、T2bが70名、T2cが21名、Gleasonスコアは2-6が87名、3+4が174名、4+3が119名、PSAは1.7-17.6ng/mL、平均値9.4ng/mLであった。

内分泌療法は待機期間が長い場合と前立腺体積が30mLを超える場合に術前投与した。投与期間は9か月以下が169名、10か月以上が174名、抗

アンドロゲン製剤137名、LHRH製剤109名、両者併用（MAB）が70名であった。術後投与はない。

外照射は前立腺および精嚢基部に3D計画による4門照射を施行した。6MV-X線を用いた。

PSA再発はnadir+2ng/mLで定義し、PSA観察期間は半年から7年、中央値5年であった。PSA再発に関する因子についてカイ二乗検定、Kaplan-Meier法、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。分析ではPSAバウンスを除外した。

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。

次に日本において外照射併用を実施している主要8施設より治療1年以後の毒性についてすでに学会発表された成績から抽出しまとめた。評価にはCTC-AE3.0を用いた。個人データは使用しない。

C. 研究結果

2010年8月で15名死亡、原病死は1名のみであった。PSA再発は27名にみられ、5年PSA非再発率は93%、バウンスの9名を除くと95%であった。局所再発は2名のみであった。

単変量・多変量解析ともPSA非再発率は年齢と生検コア陽性率との関連のみが示唆された。ホルモン療法の有無や期間、種類による差は見られなかった。中高リスクに対して外照射併用の高線量放射線治療は局所制御が良好であった。

全国8施設から759名の外照射併用シード療法の有害事象の報告を調査した。泌尿器系毒性（Grade2以上）は5-15%、平均11%であり、消化器系毒性（Grade2以上）は7-23%、平均12.3%であった。Grade3以上はそれぞれ1.1%、0.8%であり、重篤なものはほとんど認められなかった。

D. 考察

中間リスクに対してシード単独療法、外照射併用療法で治療を行い、中期的に良好な成績が得られた。米国と同様の治療戦略は日本でも通用すると考えられる。

外照射併用の有害事象については多施設調査としたが、当院とほぼ同様の結果であり、安全性について許容範囲であった。ただし、併用療法は相補的かつ複雑であり、組合せ方法については検討の余地があり、現在治療指針を作成している。

E. 結論

シード療法の適応を拡大し、より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。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hanada T, Yorozu A, Ohashi T, Shigematsu N, Maruyama K. Evaluation of the dosimetric parameters for I-125 brachytherapy determined in prostate medium using CT images. *Journal of Radiation Research* 2010, 51:553-562.
2. 萬 篤憲、戸矢和仁、白石悠、吉田佳代、金田朋也、西山徹、斉藤史郎 前立腺癌シード療法の前線 映像情報メディカル 2010, 42:1052-1054.
3. 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* 2009, 27(10):410-5.
4. 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, (9):342-7.
5. Kojima H, Yorozu A, Hanada T et al. 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.
6. 小杉道男、斉藤史郎、長田浩彦、波止亮、弓削和之、明瀬祐史、香野友帆、萬篤憲、門間哲雄、戸矢和仁、関智史 前立腺小線源治療後の尿閉と長期尿閉に対する経尿道的前立腺切除 *Japanese Journal of Endourology and ESWL* 2009, 22:294-300.
7. 斉藤史郎、西山徹、矢木康人、萬篤憲、戸矢和仁、関智史 前立腺癌小線源の治療成績 *Urology View* 2009, 7:27-31.

2. 学会発表

1. Yorozu A, Shiraishi Y, Yoshida K, Kaneda T, Toya K, Nishiyama T, Saito M, Ohashi T. Defining the dose constraint of developing grade 2 proctitis following I-

125 prostate brachytherapy combined with external beam using a rectal dose-volume histogram analysis. *American Brachytherapy Society*, 2010/4/30 Atlanta, USA

2. Yorozu A, Toya K, Seki S, Saito S, Nagata H, Kosugi M, Ohashi T. 145Gy vs 160Gy for a prescription dose: a comparison of dosimetry and acute toxicity in I-125 permanent implant for prostate cancer. *American Brachytherapy Society*, 2009/6/6 Tronto Canada
3. Yorozu A, Toya K, Seki S, Saito S, Nagata H, Kosugi M, Ohashi T. Relationship of late urinary morbidity and the biologically effective dose of I-125 permanent prostate brachytherapy with or without external beam radiotherapy. *American Brachytherapy Society*, 2008/5/1 Boston, USA

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
特記すべきことありません。

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「T1-2N0M0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を同定する研究の進捗状況と今後の予定について報告する。

A. 研究目的

JCOG0701「T1-2N0M0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を同定ならびに検証する研究である。2011年1月から本研究は開始され、現在症例集積中である。

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、個人情報とは匿名化され、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SNPs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ではない。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2011年1月から登録が開始され、現在症例集積中である。すでに40例を超す登録があり、順調に進行している。今後、全乳房短期照射での同様の研究を行い、放射線治療の有害事象発生に関与するSNPsを明らかにしていく予定である。

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. Akimoto T, Mitsuhashi N: Radiation Oncology and Molecular-Targeted Therapy for EGFR and its Signal Transduction Pathways: Molecular Basis and Clinical Application for Improvement of Radiotherapeutic Outcomes. *Curr Signal Transduct Ther* 2010, 5(3): 197-205.
2. 秋元哲夫 インフォームドコンセントのための図説シリーズ: 膀胱癌 放射線療法 2010, 70-75.
3. 秋元哲夫 放射線治療と分子標的治療の併用 *日本臨床* 2010, 68(6): 1025-1034.
4. 秋元哲夫 外照射併用高線量率組織内照射の優位性 2010, 23(8): 1053-1056.
5. Nakamura K, Tahara M, Kiyota N, Hayashi R, Akimoto T, Fukuda H, Fujii M, Boku N. Ph

- ase 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.
6. 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.
7. 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 - 一癌と化学療法. 2009, 36(7): 1093-1097.
8. 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.
9. 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. 秋元哲夫: (シンポジウム) 分子標的治療 日本癌治療学会 (平成22年10月), 2010.
2. 秋元哲夫: (シンポジウム) 放射線低感受性の克服に関する臨床ならびに基礎研究の概要 日本癌学会 (平成22年9月、大坂), 2010.
3. 秋元哲夫: (イブニングセミナー) 高リスク前立腺癌の治療戦略 第75回日本泌尿器科学会東部総会 (平成22年9月、宇都宮), 2010.
4. 秋元哲夫: (シンポジウム) 前立腺癌密封小線源永久挿入治療研究会 (平成22年7月、東京), 2010.
5. 秋元哲夫: (教育講演) 寡分割照射 日本放射線腫瘍学会小線源治療部会第12回研究会 (平成22年5月、東京), 2010.
6. 秋元哲夫: (サテライトセミナー) 日本におけるハイリスク前立腺癌の放射線治療の展望 第93回日本泌尿器科学会総会 (平成22年4月、盛岡), 2010.
7. Akimoto T: Acute and late toxicity after hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer Trilateral International Symposium on Radiation Oncology 2009
8. Akimoto T: Radiobiological response of cancer cells for radiation and molecular target agents the 22nd International Symposium foundation for promotion of cancer research 2009
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
特記することありません。

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 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の多施設共同研究および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-III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。昨年の報告からの継続であるが、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った。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の多施設共同研究および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。

好である。過分割照射法は化学放射線療法が施行できない場合には、有効な治療法である可能性が示唆された。

B. 研究方法

当院で2002年から2010年までに治療を施行したI-III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、JCOG0906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、III期症例は、化学放射線療法で治療することを原則としているが、化学療法困難例、拒否例は過分割照射で治療している。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

I-III 期下咽頭癌に対し、病状、患者の状態により、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

E. 結論

下咽頭癌に対する過分割照射法は、腫瘍の大きな症例、リンパ節転移症例に対して、化学放射線療法が施行できない症例で、有効な治療法である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Saitoh Jun-ichi, Saito Yoshihiro, Kazumoto Tomoko, Kudo Shigehiro, Ichikawa Akihiko, Hayase Nobuaki, Kazumoto Kiyoshi, Sakai Hiroshi, Shibuya Kei: Therapeutic effect of linac-based stereotactic radiotherapy with a micro-multileaf collimator for the treatment of patients with brain metastases from lung cancer. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(2) Page 119-124.
2. 渋谷圭, 齋藤淳一, 楳本智子, 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.
3. 楳本智子, 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. 学会発表

1. 進行鼻・副鼻腔癌に対する超選択的動注療法併用放射線治療の局所制御率および有害事象の検討. 吉田大作, 齊藤吉弘, 市川裕裕,

楮本智子、水上達治、栃木佳宏、小林直樹、野津聡、西寫渡、別府武、白倉聡、清川祐介、第69回日本医学放射線学会（横浜市 4月8日－4月11日）2010.

2. 当院における進行鼻・副鼻腔癌に対する超選択的動注化学放射線治療の治療成績. 吉田大作、齊藤吉弘、市川聡裕、楮本智子、水上達治、栃木佳宏、小林直樹、野津聡、西寫渡、別府武、白倉聡、清川祐介 第23回日本放射線腫瘍学会（浦安市 11月18日-20日）2010.

G. 知的財産権の出願・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

特記することはありません。

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 部長

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、この線量においてやや局所再発が多い印象であること、同線量・分割において重篤な副作用がほとんどないことから線量増加が可能であると判断し、2008年1月より52Gy/4分割を採用し、現在も症例を重ねている。現時点において局所制御率は48Gy/4分割よりも52Gy/4分割が局所制御は良好な傾向は得られているが、未だ症例数が少ないこと、経過観察期間が短いことなどから、今後さらに症例を重ね経過観察を行ってゆく予定である。今回、線量増加による局所効果改善は特に扁平上皮癌で顕著になってきており、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、短期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少な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、また基本的には腹部圧迫等を行わず（一部は肺底部の症例では施行）、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。2009年12月31日まで原発性肺癌の定位放射線治療症例は468例あった。術後・放射線治療後の局所再発例、未治療の同時悪性腫瘍症例、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、小細胞肺癌、follow upが不能例、48Gy/4回、52Gy/4回、60Gy/8回以外の症例の合計137例を除いて解析対象は331例を準根治症例として局所再発のみについて解析を行った。さらに5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）症例を除いた273例を根治例として解析を行った。

経過観察期間は4.2～61.1ヵ月（中央値20.8ヵ月）。根治例の患者背景因子：年齢は41～95歳、男女比は204：69、PS（Performance Status）は0：1：2：3＝85：133：48：7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：67例、高齢：38例、合併症：51例、手術困難：32例、希望：84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101例であった。T1：T2：T3＝175：94：4（例）で、組織型では腺癌：88例、扁平上皮癌：66例、その他の組織：11例、組織が確認不可能であった症例：108例であった。治療線量の48Gy/4回は128例、52Gy/4回は109例、60Gy/8回は36例である。

副作用は、放射線肺炎Grade 2が9例、Grade3が4例で、Grade 4以上の症例は認めなかった。

胸水を3例に認め、肋骨骨折や胸痛は比較的高頻度に認めた。胸痛があつて肋骨骨折がある症例は18例、胸痛があるが肋骨骨折を認めなかった症例は4例、胸痛なく肋骨骨折を起こしていた症例は17例、胸壁の肥厚（胸筋の浮腫が原因か）が2例あつた。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13例、局所的な皮膚炎や食道炎も数例認めたが、いずれも重篤な有害事象は認められなかった。

今回解析の273例の全生存率は2年92%、3年82%であつた。原病死および死因不明13例に対して、明らかな他病死18例と原病死を上回っている。PS別、組織別、T因子別、線量別で生存率を比較したが、生存率に統計学的有意差は認めなかった。331例での局所再発制御率は2年で92%、3年90%であつた。T1とT2では有意差をもってT1の制御が良好であつた。腺癌においては線量による制御率の変化は殆どみられないが、扁平上皮癌において52Gy群で良好な局所制御の傾向を認めた。照射野外再発制御率は2年で79%、3年で72%であつた。

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が、今回の解析で扁平上皮癌において52Gy群で良好な局所制御の傾向を認め、線量増加の上乗せ効果が扁平上皮癌においてより顕著になることが示唆された。さらに今後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分割の方が扁平上皮癌において局所制御率が高い傾向があることがわかつた。今後さらに症例数を増やして、綿密な経過観察を行つてゆく予定である。

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：ノバルリ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：Novalisを使用した体幹部定位放射線治療 5年の経験. 第18回新潟放射線治療研究会（新潟県新潟市 2010.10.29）
2. 松本康男、他：体幹部定位放射線治療後の画像変化について. 第107回新潟臨床放射線学会（新潟県新潟市 2010.12.11）
3. 松本康男：ノバルリスの適応と定位放射線治療の局所制御率. 第180回新潟肺癌研究会（新潟県新潟市 2010.12.7）

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
特記することはありません。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
杉田公、 <u>松本康男</u>	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123	(3)	107-111	2009
<u>松本康男</u> :	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	(3)	111-116	2009
<u>松本康男</u> :	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	48(1)	13-18	2009

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。

サイバーナイフ（定位放射線治療専用装置）を用いた髄膜腫に対する超少分割照射について、後方視的検討を行っている。

（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2011年2月現在で4例を登録しており、全施設で249例とほぼ予定に近い症例集積が進んでいる。

JCOG 0906も2010年に当施設IRBをプロトコルが通過し症例登録を開始した。2011年2月現在で4例を登録している。

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-(5)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。

また、乳房温存手術後の術後照射において、高線量室組織内照射を用いた部分加速少分割照射を行い、皮膚有害事象を評価した（論文発表G-1-(4)）。

サイバーナイフを用いた髄膜腫に対する超少分割照射について後方視的検討を行い、3~5分割の照射における腫瘍周囲浮腫の因子を解析した（論文発表G-1-(2)）。

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) Kotsuma T, Yoshida K, Yamazaki H, Takenaka T, Konishi K, Isohashi F, Koizumi M, Tanaka E, Yoshioka Y: Preliminary results of magnetic resonance imaging-aided high-dose-rate interstitial brachytherapy for recurrent uterine carcinoma after curative surgery. J Radiat Res. 2011; in press.

- (2) Morimoto M, Yoshioka Y, Shiomi H, Isohashi F, Konishi K, Kotsuma T, Fukuda S, Kawaguchi Y, Kinoshita M, Hashimoto N, Yoshimine T, Koizumi M: Significance of tumor volume related to peritumoral edema in intracranial meningioma treated with extreme hypofractionated stereotactic radiation therapy in three to five fractions. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; in press.
- (3) Ogata T, Koizumi M, Sumida I, Takahashi Y, Akino Y, Isohashi F, Konishi K, Yoshioka Y, Inoue T: Weekly verification of dosimetric data for virtual wedge using a 2-D diode detector array. *Med Dosim*. 2011; in press.
- (4) Tanaka E, Yamazaki H, Yoshida K, Takenaka T, Masuda N, Kotsuma T, Yoshioka Y, Inoue T: Objective and longitudinal assessment of dermatitis after postoperative accelerated partial breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with breast cancer treated with breast conserving therapy: reduction of moisture deterioration by APBI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; in press.
- (5) 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 results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; in press.
- (6) Mabuchi S, Okazawa M, Isohashi F, Ohta Y, Maruoka S, Yoshioka Y, Enomoto T, Morishige K, Kamiura S, Kimura T: Postoperative whole pelvic radiotherapy plus concurrent chemotherapy versus extended-field irradiation for early-stage cervical cancer patients with multiple pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol*. 2011;120:94-100.
- (7) 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;51:131-136.
- (8) Nishida T, Tsutsui S, Yamamoto K, Konishi K, Hayashi Y, Iijima H, Tsujii M, Takeda Y, Kitagawa T, Yoshioka Y, Inoue T, Hayaishi N: Phase I trial of gemcitabine dose escalation with concurrent radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2010;10:60-65.
- (9) 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;77:758-764.
- (10) Mabuchi S, Isohashi F, Yoshioka Y, Temma K, Takeda T, Yamamoto T, Enomoto T, Morishige K, Inoue T, Kimura T: Prognostic factors for survival in patients with recurrent cervical cancer previously treated with radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:834-840.
- (11) Takahashi Y, Koizumi M, Sumida I, Ogata T, Akino Y, Yoshioka Y, Konishi K, Isohashi F, Ota S, Inoue T: What is the optimum minimum segment size used in step and shoot IMRT for prostate cancer. *J Radiat Res*. 2010;51:543-552.
- (12) Yamazaki H, Yoshida K, Kotsuma T, Yoshioka Y, Koizumi M, Furukawa S, Kakimoto N, Shimizutani K, Nishimura T: Age is not a limiting factor for brachytherapy for carcinoma of the tongue in patients aged eighty or older. *Radiat Oncol*. 2010;5:116.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) Yoshioka Y, Suzuki O, Kobayashi K, Teshima T, Yamada Y, Kotsuma T, Koizumi M, Kawaguchi Y, 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.
- (16) 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.
- (17) 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.
- (18) 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.

- (19) 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.
- (20) 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.
- (21) 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.
- (22) 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, 小西浩司, 隅田伊織, 高橋豊, 礒橋文明, 尾方俊至, 小泉雅彦, 野々村祝夫, 奥山明彦, 井上武宏: 前立腺癌に対する外照射非併用の高線量率組織内照射の治療成績の検討. 第69回日本医学放射線学会総会. 横浜2010/4月
- (2) 吉岡靖生, 隅田伊織, 高橋豊, 尾方俊至, 秋野祐一, 小西浩司, 礒橋文明, 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
特記することはありません。

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状態を損なわず根治可能な方法として期待されているが、現在の標準的治療では総治療期間が長いこと患者の精神的・社会的負担ともなっている。従来より頭頸部癌を始めとして治療期間の短縮による治療成績向上が示唆されてきた。治療期間を短縮した試験治療法が現在の標準治療的な治療法に比較して、有効性かつ安全性の点で優越（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く、新たな標準治療となり得ると考えられる。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目指した3つの臨床試験が実施計画されている。（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である。

今年度は、分担研究者としてこれらの複数の臨床試験や付随研究に参画し迅速な実施に努めてきた。今後、結果の解析が進めば有効性、安全性が明らかになると期待されている。加えて強度変調放射線療法（IMRT）を次世代の臨床試験プロトコルの導入を目指して検討を行い、上咽頭癌に対するJCOG1015プロトコルの作成を完了した。既に平成23年2月3日にJCOGプロトコル審査委員会の承認を受け、参加施設倫理委員会の承認後に実施される予定である。同時に、IMRTの標準化に向けて上咽頭癌の同一症例データを用いて多施設間でドライランを実施した。

A. 研究目的

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。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もたらされる。

今年度は、分担研究者として前年に引き続き実施中の複数の臨床試験の計画・立案、円滑な実施に協力する。さらに強度変調放射線療法（IMRT）を次世代の臨床試験プロトコ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。今年度は、主として上咽頭癌に対するJCOG1015プロトコルの作成を完了した。上咽頭癌の同一症例データを用いて多施設間でドライランを実施し、IMRT治療計画法の標準化が可能か検討した。

B. 研究方法

現在以下の臨床試験が実施または計画されている。（1）『T1-2N0M0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、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比較するものである。（2）付随研究「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」も実施中である。同意が得られた症例から、血液サンプルの採取を行い

解析施設にて遺伝子多型の検討を行う。（3）

『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検証する臨床試験である。（4）『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』としてプロトコル作成中である。（5）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年以降の上咽頭癌stage I-IVB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・下咽頭癌の症例に対し、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。また、上咽頭癌を対象としたIMRTを採用した本邦初の多施設共同試験JCOG1015のプロトコル検討に関わり、IMRTの標準化に向けて上咽頭癌の同一症例データを用いて多施設間でドライランを実施した。

（倫理面への配慮）

JCOG0701臨床試験のプロトコルと説明・同意文書は、当施設内の倫理委員会にて平成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。遺伝子多型の解析 (JCOG0701-A1) についても、施設内倫理委員会の手続きを行い、平成22年8月24日に承認を得た。

C. 研究結果

(1) H21年度より分担研究者として研究に参加中のJCOG0701試験の症例集積に努め、同意取得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。当施設からは現在まで13症例の登録ならびに経過報告を行った。班会議等においてプロトコル逸脱に関する検討や安全性有効性の評価を行った。当施設で実施した試験治療では現在まで、局所再発はなく、G3以上の有害事象を認めていない。

(2) 付随研究としての遺伝子多型の解析 (JCOG0701-A1) については、施設内倫理委員会の申請後、平成22年8月24日に承認を得た。早速、被験者からの同意書の取得と試料の採取、解析担当施設への送付を行う。

(3) JCOG0906は、当施設においても倫理委員会に審査提出し研究開始準備を行っている。

(4) 前立腺癌に対するプロトコル作成中である。(5) 近畿大学における頭頸部IMRTは累計190症例(上咽頭癌63, 中咽頭癌49, 下咽頭癌49, その他29)であり、治療成績の解析を行った。2000年から2007年までの上咽頭癌にtwo-step methodによるIMRTを施行した。治療成績は、5年全生存割合が83%、5年局所領域制御割合が87%と良好であった。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。上記は前年度より引き続き作業中の結果であるが、今年度は主として、IMRTの標準化に向けた検討を以下の通り行った。近畿大学、京都大学、千葉県がんセンター、愛知県がんセンター、国立がんセンター中央、癌研有明、札幌医大、大阪成人病センター、北海道大学の協力を得て、上咽頭癌のダミー症例のCT、MRI、PET画像を各施設に送付し、治療計画実験(ドライラン)、ワーキンググループ会議で結果に比較を行った。当初は標的輪郭、税状臓器の入力等、施設間でかなりの格差があり、プロトコル案通りの線量制約を達成できない施設が数多く認められたが、会議での結果の提示と相互の評価を進め、修正、改善の回数を重ねた。その結果、徐々に規約に沿ったプランの立案が可能となってきた。治療計画の施設間差を無くし、標準化を進める上で、貴重なデータが得られた。

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、プロトコルコンセプト作成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、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、唾液腺障害は良好な機能温存が可能であった。一方、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、上咽頭癌IMRTのドライラン実験を通じてコンセンサスに達した結果については、今後の臨床試験にIMRTを組み込む際に有益な情報と考えられるため、アトラス等の形で配布を予定している。

E. 結論

倫理委員会の承認を得た臨床試験は積極的に同意取得、症例登録を行った。当院においては現在までの試験治療にて、明らかな再発や重篤な有害事象を認めず、安全な治療が可能であった。引き続き、放射線治療期間短縮による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、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・変革を目指す。また、IMRTが臨床試験プロトコルに組み込まれるために必要な標準化を目指した検討を進めたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 柴田 徹 放射線治療最前線 2011. II 高精度放射線治療の適応と課題: 疾患別の検討 「8. 前立腺がんの最新放射線治療 強度変調放射線治療 (IMRT) —当施設におけるIMRTの運用と治療実績を中心に」 INNERVISION Vol.26 (in press)
2. Okubo M, Nishimura Y, Shibata T, Nakamatsu K, Kanamori S, Tachibana I, Koike R, Nishikawa T, Mori K. Definitive radiation therapy for moderately advanced laryngeal cancer: effects of accelerated hyperfractionation. Jpn J Clin Oncol. 2010 40(10):944-8.
3. 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 ;77(2):350-356.
4. Nishimura, Y., Shibata, T., Nakamatsu, K., Kanamori, S., Koike, R., Okubo, M., Nishikawa, T., Tachibana, I., Tamura, M., Okumura, M. A Two-step Intensity-modulated Radiation Therapy Method for Nasopharyngeal Cancer: The Kinki University Experience Jpn J Clin Oncol. 2010, 40(2):130-138.
5. 柴田 徹 近畿大学における取り組みとIMRTの標準化に関する提言 臨床放射線. 2009, 54: 5

79-588.

6. Okubo, M., Nishimura, Y., Nakamatsu, K., Okumura, M., Shibata, T., Kanamori, S., Han aoka, K., Hosono, M. Static and moving phan tom studies for radiation treatment plann ing in a positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) system. Ann N ucl Med. 2008;22:579-86.
7. Nakamatsu, K., Suzuki, M., Nishimura, Y., Kanamori, S., Koike, R., Shibata, T., Shin tani, N., Okumura, M., Okajima, K., Akai, F. Treatment outcomes and dose-volume hist ogram analysis of simultaneous integrated boost method for malignant gliomas using i ntensity-modulated radiotherapy. Int J Clin Oncol. 2008;13:48-53.
8. Koike R, Nishimura Y, Nakamatsu K, Kanamor i S, Shibata T. Concurrent chemoradiothera py for esophageal cancer with malignant fi stula. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 70:1418-22.

2. 学会発表

1. 柴田 徹、中松清志、田村昌也、西川龍之、小 池竜太、立花和泉、金森修一、西村恭昌 前立 腺癌IMRTの線量増加の治療成績と晩期有害事象 の検討 第69回日本医学放射線学会総会 横浜 市 平成22年4月8-11日
2. 金森修一、西川龍之、廣井啓二、立花和泉、 中松清志、小池竜太、柴田 徹、石川一樹、西 村恭昌、藤島成、綿谷正弘 乳房温存療法後に 発症した骨梁間型骨転移 乳癌最新情報カンフ ェレンス 沖縄 平成22年7月10日
3. 立花和泉、西村恭昌、柴田 徹、金森修一、中 松清志、小池竜太、石川一樹 肺癌術後局所領 域再発に対する根治的放射線治療成績 第92回 日本肺癌学会関西支部会 大阪市 平成22年7 月10日
4. 石川一樹、小池竜太、立花和泉、西川龍之、 中松清志、金森修一、柴田 徹、西村恭昌 切 除不能局所進行食道癌に対する術前化学放射線 療法の検討 第296回日本医学放射線学会関西 地方会 高槻市 平成22年11月13日
5. 柴田 徹、中松清志、小池竜太、西川龍之、立 花和泉、石川一樹、金森修一、西村恭昌 局所 進行副鼻腔癌に対する集学的治療の成績 日本 放射線腫瘍学会第23回学術大会 浦安市 平成22 年11月18-20日
6. 立花和泉、西村恭昌、柴田 徹、金森修一、中 松清志、小池竜太、石川一樹 F-18フルオロミ ソニダゾールによる腫瘍内低酸素領域の画像化 日本放射線腫瘍学会第23回学術大会 浦安市 平成22年11月18-20日
7. 中松清志、西村恭昌、柴田 徹、金森修一、小 池竜太、田村昌也、西川龍之、立花和泉、石川 一樹 悪性脳神経膠腫に対しTemozolomideを併 用したIMRTの治療成績 日本放射線腫瘍学会第 23回学術大会 浦安市 平成22年11月18-20日
8. 西村恭昌、柴田 徹、金森修一、小池竜太、西 川龍之、立花和泉、石川一樹 上咽頭腫瘍に対 するIMRTの治療成績と晩期合併症 日本放射線

腫瘍学会第23回学術大会 浦安市 平成22年11月 18-20日

9. 石川一樹、小池竜太、立花和泉、西川龍之、中 松清志、金森修一、柴田 徹、西村恭昌 切除 不能食道がんに対する術前化学放射線療法の検 討 日本放射線腫瘍学会第23回学術大会 浦安 市 平成22年11月18-20日
 10. 西川龍之、立花和泉、石川一樹、小池竜太、 中松清志、金森修一、柴田 徹、西村恭昌 血 管新生阻害剤が投与された患者に対する外部照 射の経験 第297回日本医学放射線学会関西地 方会 大阪市 平成23年2月5日
 11. 立花和泉、石川一樹、西川龍之、小池竜太、 中松清志、金森修一、柴田 徹、西村恭昌 F- 18 フルオロミソニダゾールによる腫瘍内低酸 素領域の画像化第13回癌治療増感研究シンポジ ヴム 奈良市 平成23年2月11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
特記することありません。

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

早期前立腺癌に対する少数分割照射法についての研究

研究者分担者 中村 和正 九州大学病院別府先進医療センター・准教授

研究要旨

本邦での前立腺癌の放射線治療における画像誘導技術等の利用状況のアンケート調査結果を解析した。前立腺癌に対する画像誘導技術を用いた強度変調放射線治療による寡分割照射のプロトコールを作成した。

A. 研究目的

画像誘導技術を用いた前立腺癌の強度変調放射線治療（IMRT）による寡分割照射（短期照射）の臨床試験を実施することである。

B. 研究方法

前年度に行った、本邦での前立腺癌の放射線治療における画像誘導放射線治療（IGRT）等の利用状況のアンケート調査の結果を解析した。

また、前年度に作成した前立腺癌寡分割照射のプロトコールコンセプトを元に、プロトコールを作成した。

（倫理面への配慮）

アンケート調査については、施設の放射線治療担当者に治療法について質問するものであり、患者情報は扱わない。また、実際に臨床試験を実施する場合には、「臨床研究に関する倫理指針」等を遵守し、各施設の倫理審査で承認を受けた上で、試験の危険性等を十分説明し、同意のうえ行う予定である。

C. 研究結果

平成22年2月に全国主要139施設にアンケートを送付、117施設（84.2%）より、回答を得た。

IMRT実施は67施設（57%）、IGRT実施は71施設（61%）であった。治療計画は、91%が仰臥位、66%が蓄尿の状態で行われ、88%で何らかの固定具が用いられていた。93%が週5回法で、一回線量が2Gyより多い施設は14施設のみであった。線量の中央値は、3DCRTで70Gy、IMRTで76Gyであった。IGRTは、47%が骨合わせ、40%が前立腺合わせ、13%が金属マーカー合わせで行われていた。

また、前年度に作成したプロトコールコンセプトを元に、IGRT、IMRTを用いた前立腺癌寡分割照射（一回2.5Gy x 28回）のプロトコールを作成した。

特に線量制約については、ROIを入力したDICOM-RTデータ（2症例分）を12施設に送付し、各施設で実際に治療計画を行い、施設間のばらつきを検討した。

設間のばらつきを検討した。

D. 考察

今後、最終的な線量制約の決定およびプロトコールの確定を行い、臨床試験を実施する予定である。本試験の有用性が証明されれば、治療期間の短縮、医療費の低減が実現でき、また治療成績は同等以上の可能性があり、寡分割照射法が有望な治療法であることを証明できる。

E. 結論

前立腺癌の放射線治療におけるIGRT等の利用実態が明らかとなった。前立腺癌寡分割照射のプロトコールを作成した。

G. 研究発表

1. 論文発表

中村和正. 佐々木智成. 外照射法の現状と展望. 日本臨牀, 2011, in press.

2. 学会発表

1. Nakamura K, et al. Respiratory-induced prostate motion in the supine and prone positions as assessed by cine-magnetic resonance imaging. the 52nd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 10.30-11.3, 2010, San Diego.

2. 中村和正他. 前立腺癌外部照射における画像誘導技術利用等についてのアンケート結果. 日本放射線腫瘍学会第23回学術大会 H22. 11.18-20 浦安

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

特記すべきことはありません。