

201119018A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 加賀美 芳和

平成 24 (2012) 年 3 月

# 目次

I. 総括報告書	
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 ----	1
加賀美 芳和	
II. 研究分担者研究報告 -----	7
III. (資料) プロトコル -----	37
「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」 (JCOG0701)	
「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」 (JCOG0906)	
「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」 附随研究 「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」 (JCOG0701附随研究)	
「前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験」	

# I. 総括報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括 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

研究者代表者 加賀美 芳和 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 医長

**研究要旨**

「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」（JCOG0701）、「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」（JCOG0906）および「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」3臨床試験により放射線治療期間短縮の安全性と有効性を検証することが目的である。治療期間短縮は①患者の経済的負担が軽減、②必要通院日数・入院日数が減少し精神的ならびに時間的負担が軽減、③施設、医療スタッフへの負担が軽減でき医療資源を有効に活用できるという利点がある。

JCOG放射線治療グループの試験で行われている「声門がん」（JCOG0701）および乳がん（JCOG0906）は症例登録行われている。JCOG0701の附随研究として「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与する遺伝子多型の解析研究」（JCOG0702-A1）の症例登録が開始された。JCOG0906でも同様に遺伝子多型の解析研究の附随研究をプロトコール作成中である。「前立腺癌」はプロトコールが完成し登録開始準備中である。

**【声門がん JCOG0701】**

I、II期声門がんでは治療期間短縮により局所制御割合が上昇する可能性がある。2.4Gyと一回線量を増量し治療期間を7週から5週に短縮する試験治療と一回2.0Gyの標準治療を比較する第III相試験を行い加速治療の有効性と安全性を評価する。声門がんを対象とした線量分割の第II相、第III相試験は世界的にもほとんどなく科学的評価は不十分である。本試験は我が国の頭頸部がんおよび放射線治療領域では初めての多施設共同第III相試験である。

**【声門癌放射線治療後遺伝子多型解析研究 JCOG0701A1】**

JCOG0701附随研究として急性反応、晩期反応をエンドポイントとして行うSNPs解析研究である。

**【乳がん JCOG0906】**

乳がん組織の $\alpha/\beta$ は2-4と頭頸部がんの10前後と比べ低く1回線量が大きいと効果が高い可能性がある。カナダで乳房温存術後に短期照射群と標準照射群の2群間でのランダム化比較試験が施行された。両者の治療成績は、5年局所無再発生存割合、5年整容性評価、5年遅発性有害事象は統計学的有意差がなく短期照射が標準治療に匹敵できることが示された。本試験はこの試験での短期照射が我が国でも安全に行えるかを検証することが目的である。日本人女性の体型が欧米人と異なっているために乳房の形と照射エネルギーの関係から日本人では皮膚・皮下吸収線量が増加することなどの可能性があり我が国の日常臨床に導入するためには安全性を確認する必要がある。我が国では短期照射の報告は少なく、本試験が我が国での多施設共同試験としては初めて行われる。JCOG0906でも同様に遺伝子多型の解析研究の附随研究をプロトコール作成中である。

**【前立腺癌】**

寡分割照射は欧米において複数報告されているがまだ多施設共同研究はまだ報告されていない。わが国ではまだほとんど報告がなく有効性、安全性に関しては明らかでない。本試験により有効性・安全性が確認されると従来の放射線治療期間よりも短縮できる。

研究分担者

古平 毅	愛知県がんセンター中央病院 部長	齊藤 吉弘	埼玉県立がんセンター 部長
鹿間 直人	埼玉医科大学 教授	松本 康男	新潟県立がんセンター
晴山 雅人	札幌医科大学医学部 教授		新潟病院 部長
光森 通英	京都大学大学院 准教授	吉岡 靖生	大阪大学医学部 准教授
野崎 美和子	獨協医科大学 教授	柴田 徹	近畿大学医学部 准教授
小口 正彦	癌研究会 有明病院 部長	中村 和正	九州大学病院
萬 憲篤	国立病院機構		別府先進医療センター 准教授
	東京医療センター 医長	西山 謹司	大阪府立成人病センター 部長
秋元 哲夫	国立がん研究センター東病院 部長	宇野 隆	千葉大学医学部 准教授

## A. 研究目的

「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」

(JCOG0701)、「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」(JCOG0906)および「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」3臨床試験により放射線治療期間短縮の安全性と有効性を検証することが目的である。治療期間短縮は①患者の経済的負担が軽減、②必要通院日数・入院日数が減少し精神的ならびに時間的負担が軽減、③施設、医療スタッフへの負担が軽減でき医療資源を有効に活用できるという利点がある。これらの研究は平成20年度で終了したがん研究助成金「放射線治療期間の短縮に関する多施設共同臨床試験の確立に関する研究」班(17-17)により企画された。JCOG放射線治療グループの試験で行われている

「声門がん」(JCOG0701)および「乳がん」(JCOG0906)は症例登録行われている。JCOG0701の附随試験として「声門癌放射線治療後の急性粘膜炎症および音声機能の変化に関する遺伝子多型の解析研究」(JCOG0702-A1)の症例登録が開始された。JCOG0906でも同様に遺伝子多型の解析研究の附随研究をプロトコール作成中である。「前立腺癌」はプロトコールが完成し登録開始準備中である。

## B. 研究方法

### 1. 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 JCOG0701

[目的]

T1-2NOMO声門癌患者(扁平上皮癌)を対象に、一回線量を2.4 Gyに増加し治療期間を短縮した加速照射法を一回2 Gyの標準分割照射法とランダム化比較して3年無増悪生存割合において非劣性であることを検証する。

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

[対象症例]

以下の適格基準を満たす症例

- 1) 原発部位が声門。
- 2) 病理組織学的に扁平上皮癌と診断。
- 3) T1または、声帯の運動制限のないT2
- 4) N0かつM0。
- 5) 祝祭日に関する条件を満たす治療計画をたてることが登録前に可能。
- 6) 20歳以上80歳以下
- 7) PS (ECOG): 0~1
- 8) 喉頭に対する外科的手術、頸部への放射線療法の既往なし
- 9) 他のがん種に対する治療、登録前5年以内に抗がん剤での化学療法の既往なし。
- 10) 試験参加について患者本人から文書で同意取得。

[治療方法]

A群: 標準分割照射群

1回線量2 Gy週5回

T1: 66 Gy/33回/45日間

T2: 70 Gy/35回/47日間

B群: 加速照射群

1回線量2.4 Gy週5回

T1: 60 Gy/25回/33日間

T2: 64.8 Gy/27回/37日間

[予定症例数]

360名。算出根拠: 試験治療B群は治療期間短縮による利点があるが、B群がA群に替わって標準治療となるには、3年無増悪生存割合で5%以上下回ることは許容されない。有意水準片側 $\alpha=5\%$ 、非劣性マージン5%、A群、B群の3年無増悪生存割合を各々80%、85%と想定した場合、B群のA群に対する非劣性をDunnett-Gentの方法で検証するのに必要な両群合計の登録数を計算した。有意水準片側5%、検出力80%で両群合計358例が必要となる。不適格例を2例見込み、各群180例、合計360例を目標登録数とした。

[附随試験]

急性反応および晩期反応をエンドポイントとしたSNPs解析研究を開始した。

[年次計画]

平成19年10月より登録開始し登録期間: 4年間、追跡期間: 3年、総研究期間: 7年の予定である。平成21年度症例登録、追跡調査、平成22年度症例登録、追跡調査、平成23年度症例登録終了、追跡調査の予定である。

### 2. 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 JCOG0906

[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)

[対象症例]

- 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 原発腫瘍が多発でない(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 鏡視下手術ではない③ 同時乳房再建術が行わ

れていない④ 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② i) センチネ  
ルリンパ節生検で転移陰性と確認、ii)  
Level I までの腋窩リンパ節郭清が行われ  
転移陰性と確認、iii) Level I および  
Level II の腋窩リンパ節郭清が行われ、  
腋窩リンパ節転移陽性個数が3個以下、の  
いずれかを満たす③ 切除断端に癌細胞の  
露出がない。切除断端5 mm 以内に癌細胞  
が存在する場合は適格であるが、「断端近  
接例」と扱う。④ 多発癌でない
- 4) 以下のいずれかの場合には、St. Gallen  
2009 コンセンサス会議および日本乳癌学  
会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)2010  
年版の推奨に準じて、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(併用薬の  
種類は問わない)。術後補助化学療法にア  
ンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤  
のいずれも含まれていない場合は不適格と  
する。① エストロゲンレセプター (ER)  
陰性、プロゲステロンレセプター (PGR)  
陰性、HER2/neu 陰性のすべてを満たす②  
HER2/neu 過剰発現(IHC3+、あるいは、  
「IHC2+かつFISH 陽性」のいずれかを満た  
す)
- 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) 「8.1.3. 術後登録前評価項目」の胸部X  
線写真にて肺転移を認めず、他の検査で  
も明らかな遠隔転移を認めない。
- 7) 日本語での説明・同意が可能な東洋人女  
性である
- 8) 20 歳以上75 歳以下
- 9) Performance status (ECOG) が0 または1  
である
- 10) 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
- 11) 主要な臓器機能が保たれている
- 12) 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

#### [治療方法]

分割照射方法：乳房温存術後の残存乳房に対  
して放射線治療を施行する。切除断端近接例に  
対してはブースト照射を行う。残存乳房照射（  
42.56 Gy/16回/22日間）ブースト照射（10.64  
Gy/4回/4日間）

#### [予定症例数]

Primary endpointである3年遅発性有害事象  
発生割合の閾値を8%、期待値を4%とし、 $\alpha$ 片側  
0.05、検出力90%とした場合、必要適格症例数  
は300例となる。若干の不適格例を見込んで予  
定症例数を310例とした。

#### [年次計画]

平成21年12月にJCOG承認され平成22年2月より  
症例登録可能となった。登録期間：1年、追跡期  
間：登録終了後5年、総研究期間：6年を予定して  
いる。平成21年度症例集積開始、平成22年度症例  
集積、追跡調査、平成23年度追跡調査。

3. 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

#### [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、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  
発現に関する可能性が高いSNPsを同定する  
探索的研究である。

#### [対象症例]

本研究は、試料の外部提供を含めて本附随研  
究計画書に関するIRB承認が得られた施設で、  
JCOG0701に登録された患者を対象とする。本研  
究の参加に際しては、患者の再同意を必要とし  
、患者本人より同意が得られた場合のみ、本研  
究に登録する。

#### [予定症例数と研究期間]

JCOG0701の予定登録数が300例であることか  
ら、本附随研究の予定登録数は200-250例と見  
込んでいる。研究期間は5年間を見込む。

4. 乳房温存療法後の短期全乳房照射による急性反  
応および遅発性有害反応の発現に関する遺伝  
子多型解析研究

#### [目的]

JCOG0906「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」の附随研究として、短期全乳房照射によ  
る急性期（皮膚炎）および晩期有害事象（深部  
結合織線維化および毛細血管拡張）の発現と程  
度（Grade）に関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。

本附随研究は、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、乳房温存療法術後放射線治療によ  
る急性期および晩期有害事象の発現に関する  
可能性が高いSNPsを同定する探索的研究で  
あるとともに、これまでに報告されている乳房  
温存療法術後放射線治療を含む放射線治療の  
有害事象発生に関するSNPsが、短期全乳房照  
射による急性期および晩期有害事象の発現とそ  
の程度にも関与しているかどうかを検証するこ  
とも目的としている。

#### [対象症例]

本附随研究は、試料の外部提供を含めて本  
附随研究計画書に関する機関倫理審査委員会  
（Institutional Review Board : IRB）などの  
審査承認に基づく医療機関の長の承認（以下

IRBの承認) が得られた施設で、JCOG0906に登録された患者を対象とする。本附随研究の参加に際しては、患者の再同意を必要とし、患者本人より同意が得られた場合のみ、本附随研究に登録する。

[予定症例数と研究期間]

JCOG0906は2010年3月より登録が開始され、予定登録期間は2.5年、追跡期間は5年の総研究期間が7.5年の研究であり、予定登録数が310例である。そのため、本附随研究の予定登録数は200-250例と見込んでいる。

5. 「前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験」

[目的]

前立腺癌患者に対して画像誘導 (image-guided radiation therapy, IGRT) を用いた軟部組織照合を併用した強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) による寡分割照射法70 Gy/28回/6週間 (1回2.5 Gy) が有効かつ安全であるかを探索的に検討する。

[対象症例]

- 1) 病理学的に腺癌と診断された症例。
- 2) 低リスク前立腺癌 (T1-T2a and PSA < 10, and G = < 6)、中リスク前立腺癌 (T1-T2c and PSA = < 20 and G = < 7ただし、T1-T2a and PSA < 10 and G = < 6 は除く)、または、高リスク因子の一つのみを有するもの。高リスク因子は、T3a, 20 < PSA = < 30, G = 8, 9 のいずれかとする。ただし、リンパ節転移や遠隔転移を伴うものは含めない。
- 3) 登録日の年齢が、50歳以上80歳未満であること。
- 4) Performance status (PS)はECOGの規準で、0~1であること。
- 5) 本人から文書でインフォームド・コンセントが得られた症例。[治療方法] 中・高リスク例に関しては、放射線治療開始前の4-8か月間のネオアジュバントホルモン療法、および放射線治療中の同時ホルモン療法の併用を必須とする。ホルモン療法は、LHRH analog単独または、LHRH analog + antiandrogenとする。低リスク群では、原則的にホルモン療法は行わないこととする。放射線治療はIMRTにて行う。毎回の前立腺の位置は、画像誘導による位置確認により補正する。画像誘導の方法は、超音波、CT等の方法を用いる。病巣部局所照射野を用い予防的な所属リンパ領域への照射は行わない。照射線量は70 Gy / 28回/6週間 (1日1回2.5 Gy) とする。

[予定症例数と研究期間]

予定登録数： 130 例、登録期間： 3年、  
追跡期間： 放射線治療終了後5年、総研究期間： 8年

倫理面への配慮

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言 (日本医師会誌) 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) に従って本研究を実施する。作成された臨床試験はJCOG (日本臨床腫瘍研

究グループ) で承認された後、各施設の倫理審査委員会の承認を得、得られた施設のみが臨床試験に参加するものとする。登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。1) 病名、病期、推測される予後に関する説明2) 本試験がJCOG臨床試験であること3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など) 4) プロトコル治療の内容5) プロトコル治療により期待される効果6) 予測される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について7) 費用負担と補償8) 代替治療法と補償9) 試験に参加することで患者に予測される利益と可能性のある不利益10) 病歴の直接閲覧について11) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について12) 同意拒否と同13) 人権保護14) データの二次利用15) 質問の自由。試験についての説明を行った以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼し患者本人から同意を得る。

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べきものと認識し、JCOG研究では「JCOGプライバシーポリシー」に従い万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。「声門がん」「乳がん」附随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・遺伝子解析研究臨床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」の該当するため、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研究を実施する。

C. 研究結果

平成23年度の研究の進捗状況について記載する。

- 1) 「T1-2NOMO喉頭癌 (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」平成24年3月現在326例の登録が行われている。現在までに4回のプロトコル改訂を行った (平成21年2月、6月、11月、平成23年11月)。平成23年11月の4回目改訂で予定登録数の増加 (360例を370例に)、登録期間の延長 (4年を5年に) を行った。原発巣の治療効果に関する中央判定は年2回行って

いる。放射線治療QAを施行している。

- 2) 「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研究」JCOGでプロトコールが平成21年12月承認後され平成22年3月より症例登録が開始された。平成23年3月現在266例の登録が行われている。現在までに2回のプロトコール改訂を行った。平成23年7月の2回目では登録期間を1年から2年6月に延長した。整容性中央判定、放射線治療QAを行っている。
- 3) 「声門がん」附随研究として「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」はJCOGおよび各施設IRB承認後平成23年1月より試料採取が開始されている。平成23年12月現在、191例登録され、順調に進行している。
- 4) 「乳がん」の附随研究としての「乳房温存療法後の短期全乳房照射による急性反応および遅発性有害反応の発生に関与する遺伝子多型解析研究」はプロトコール審査がJCOGで行われている。
- 5) 「前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験」はプロトコールが完成し各施設倫理審査委員会で承認され次第順次登録を開始できる段階となった。

#### D. 考察 / E. 結論

JCOG0701、JCOG0906はプロトコール改訂を行い順調に症例登録が進んでいる。「前立腺癌」はプロトコールが完成し症例登録開始を準備中である。

JCOG0701附随研究では平成23年1月より試料採取が開始がされた。JCOG0906附随研究はプロトコール審査中である。

#### E. 健康危険情報

現在のところありません。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
  1. Nozaki M, Kagami Y, Mitsumori M, Hiraoka M. : A Multicenter Investigation of Late Adverse Events in Japanese Women Treated with Breast-conserving Surgery plus Conventional Fractionated Whole-breast Radiation Therapy. Jpn J Clin Oncol. 2012 in press.
  2. Nakamura K, Akimoto T, Mizowaki T, Hatano K, Kodaira T, Nakamura N, Kozuka T, Shikama N, Kagami Y. : Patterns of practice in intensity-modulated radiation therapy and image-guided radiation therapy for prostate cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2012 Jan;42(1):53-7.
  3. Nagao T, Kinoshita T, Tamura N, Hojo T, Morota M, Kagami Y. : Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy. Int J Clin Oncol. 2011.
  4. Toita T, Kato S, Niibe Y, Ohno T,

Kazumoto T, Kodaira T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Tokumaru S, Yamauchi C, Suzuki O, Sakurai H, Numasaki H, Teshima T, Oguchi M, Kagami Y, Nakano T, Hiraoka M, Mitsuhashi N. : Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1;82(1):e49-56.

#### 2. 学会発表

1. Y. Kagami, M. Morota, H. Okamoto, H. Mayahara, Y. Ito, M. Sumi, J. Itami, S. Akashi, T. Hojo, T. Kinoshita; Prospective Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation with once a day treatment in Early Stage Breast Cancer: Report of short-term Outcome. ASTRO2011 annual meeting, Miami Beach, 2011 USA.
2. 加賀美 芳和; 乳房温存療法での放射線治療の現状と今後。第18回日本乳癌学会学術総会モーニングセッション 仙台 2011年9月
3. 加賀美 芳和; リンパ系腫瘍に対する放射線治療。第51回日本リンパ網内系学会 福岡 2011年7月
4. 加賀美 芳和; がんの放射線治療の現状と今後。第59回日本職業・災害医学会大会 東京 2011年11月
5. 加賀美 芳和; 放射線被曝と発がん。第59回日本職業・災害医学会大会 東京 2011年11月

#### 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  
現在のところありません。



## Ⅱ. 研究分担者研究報告

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

T1-2NOM0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 古平 毅 愛知県がんセンター中央病院放射線治療部

研究要旨

喉頭癌に対しての現在の標準治療である一回2Gyの標準分割照射と一回2.4Gyの加速照射法をランダム化試験により有効性を比較する。短期間で治療回数を少なくした治療法が同等の有効性があり十分な安全性が担保されれば新規標準治療として有望であると考えられる。

A. 研究目的

早期喉頭癌に対して治療期間を短縮した1回2.4Gyの治療法と、本邦で広く行われている1回2Gyの標準分割法での照射法とのランダム化試験を行い新しい標準治療を決定する。

放射線治療の有害反応予測に関連する重要な情報がランダム化試験に参加した登録患者より得るため、極めて貴重なデータを得ることができると予想される。

B. 研究方法

JCOG放射線治療グループより31の参加施設からの施設登録が行われている。本研究班では厚生労働がん開発研究費「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究(先進放射線治療を用いた標準治療確立のための研究)」(主任研究者 伊藤 芳紀)との共同研究との共同研究というかたちで本臨床試験の運用にあたった。(倫理面への配慮)

本臨床試験プロトコルはJCOGの効果安全性評価委員会にて承認され、参加施設のIRBに申請承認後に実施運用されている。

E. 結論

JCOG0701試験の進捗は順調であり概ね予定されたペースで試験登録が行われていると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura M, Shitara K, Kodaira T, Hatooka S, Mizota A, Kondoh C, Yokota T, Takahari D, Ura T, Muro K. Prognostic Impact of the 6th and 7th American Joint Committee on Cancer TNM Staging Systems on Esophageal Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys in press.
- 2) Nomura M, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Goto Y. Predictive factors for radiation pneumonitis in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy without prophylactic nodal irradiation. Br J Radiol in press
- 3) Tomita N, Kodaira T, Tomoda T, Nakajima K, Murao T, Kitamura K. A case of cervical multicentric Castleman disease treated with intensity-modulated radiation therapy using helical tomotherapy. Jpn J Radiol; in press.
- 4) Kato H, Kagami Y, Kodaira T, Oka S, Oki Y, Chihara D, Taji H, Yatabe Y, Nakamura T, Nakamura S, Seto M, Yamamoto K, Morishima Y. Nodal relapse after Helicobacter

C. 研究結果

H24年1月現在31施設で施設登録が済んでいる。2012/2/15時点の登録状況で合計318例の登録が得られている。また放射線品質管理の資料はインターネットを介したシステムにより研究事務局にて検討を行っており292例の提出資料について検討を行った。年2回の班会議において合計8回の中央判定を行い現在269例の適格性について評価を行った。メーリングリストおよび班会議において試験運用上の留意点、登録状況について周知し、試験進捗の円滑な進行と集積データの精度を向上するための情報提供を行った。不適格例が想定より多くなったことにもなう登録期間の延長、登録症例数の増加にもなう4回目のプロトコル改訂を行った。また本試験の附随研究であるJCOG0701-A1「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与する遺伝子多型の解析研究」が開始され2011/2/13時点で199例の症例登録が得られている。

D. 考察

登録集積ペースは概ね順調と思われた。本試験はH24年度中に登録が終了し追跡はH28年度中に終了する予定である。

pylori eradication in a patient with primary localized gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. Am J Gastroenterology 2011, 106 (3); 549-51.

- 5) Tomita N, Fuwa N, Arijji Y, Kodaira T Mizoguchi Factors associated with nodal metastasis in nasopharyngeal cancer: an approach to reduce the radiation field in selected patients. Br J Radiol 84(999); 2011, 265-70.

## 2. 学会発表

- 1) 古平 毅: 頭頸部癌. Best of ASTRO 2011. 第25回ミッドウインターセミナー, 2012, 福岡
- 2) 古平 毅: シンポジウム 高精度放射線治療の今後の課題 頭頸部癌IMRTに関する現状と課題. 日本放射線腫瘍学会第24回学術大会, 2011, 神戸
- 3) 古平 毅: シンポジウム5 放射線治療 その治療成績と課題 頭頸部癌. 第49回癌治療学会, 2011, 名古屋
- 4) 古平 毅: 子宮頸癌治療ガイドライン解説 照射野外および未照射の骨盤外再発に対する治療. 第50回日本婦人科腫瘍学会, 2011, 札幌
- 5) 古平 毅, 古谷 和久, 立花 弘之, 不破 信和: 上咽頭癌の放射線治療成績の検討 -3次元治療とIMRTの対比-. 第35回日本頭頸部腫瘍学会, 2011, 名古屋

## 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  
現在のところありません。

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

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

研究分担者 鹿間直人 埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科・教授

研究要旨

研究要旨：患者の利便性の向上と放射線治療機器の有効利用を目指した照射スケジュールの開発を行った。現在、進行中の早期喉頭癌に対するランダム化比較試験（JCOG0701）の研究事務局として試験の運営にあたった。放射線治療の質を担保するため遠隔診断を用いたQA活動を行い、不適切な照射がないことを確認した。

A. 研究目的

現在、進行中の早期喉頭癌に対するランダム化比較試験（JCOG0701）の円滑な運営を行う。また、放射線治療の質を担保するためのQA（品質保証）を行う。

Radiotherapy in Elderly Lymphoma Patients. Jpn J Clin Oncol. 2011, 41 (6);764-769.

B. 研究方法

JCOG0701の研究事務局として参加施設と連絡を取り円滑な患者登録、プロトコル治療、CRFの回収に努める。遠隔診断を用いて放射線治療の質の確保を行う。

2. 学会発表

鹿間直人. 「がん診療連携拠点病院の指  
定要件改定に向けての提言」日本放射  
線腫瘍学会第24回学術大会, 2011, 神  
戸

C. 研究結果

現在までに279例が登録されており、大きな有害事象もなく経過している。治療期間の短縮を目的とした試験であり、祝祭日による休止が生じないよう注意喚起を促した。また、頭頸部腫瘍に多い重複癌の既往歴の聴取に気を付けるよう周知徹底した

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

現在のところありません。

D. 考察

試験は順調に進行している。しかし、登録時の検査もれ、全身状態の記載不備が散見され、信頼性の高い試験とするために参加施設に注意喚起した。QA活動を通じて不適切な治療が行われていないことを確認した。

E. 結論

ランダム化比較試験を行い、安全で有効な治療開発を進めた。QA活動を通じて放射線治療の質の確保が担保された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shikama N, Sekiguchi K, Nakamura N. M anagement of locoregional recurrence of breast cancer. Breast Cancer. 2011, 18; 252-258.
- 2) Shikama N, Oguchi M, Isobe K, Nakamura K, Tamaki Y, Hasegawa M, Kodaira T, Sasaki S, Kagami Y. A Long-term Follow-up Study of Prospective 80%-dose CHOP Followed by Involved-field

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 医学部 放射線医学講座 教授

研究要旨

化学放射線療法を施行した下咽頭扁平上皮癌の治療成績と、Ku70、Ku86、XRCC4 の蛋白発現率との関連性について研究を行った。Ku70、XRCC4 の蛋白発現率が低いほど局所制御率が高く放射線感受性が高い可能性があることが示唆された。本研究の成果により、非相同末端結合修復と関連する蛋白の発現率は放射線感受性と関連している可能性が示された。これらの蛋白を治療前の段階で調べることにより、下咽頭扁平上皮癌症例において化学放射線療法の効果を予測できる有用な情報が得られるようになることが期待される。

A. 研究目的

化学放射線療法は切除不能下咽頭癌症例、あるいは器官温存希望症例に対する標準的治療となりつつある。放射線の抗腫瘍効果の最も重要な機序は DNA 二重鎖切断である。主に非相同末端結合修復により修復されるが、この非相同末端結合修復は全細胞周期中において起こり、その過程では DNA 依存性プロテインキナーゼ (DNA-PK) が重要な役割を果たしている。DNA-PK は DNA-PKcs、Ku70 と Ku86 によるヘテロダイマーにより構成されており、二重鎖切断部位に結合し、XRCC4、DNA リガーゼ、p53 および幾つかの転写因子を含む DNA 修復蛋白を活性化し DNA 二重鎖切断修復が行われる。したがって Ku70、Ku86、XRCC4 の発現が下咽頭癌の放射線治療成績と関連している可能性がある。

今回、放射線による治療成績を予測する因子としてこれらの非相同末端結合修復と関わる蛋白の解析と治療成績との間の関連性について研究した。

B. 研究方法

対象は 2002 年 3 月から 2010 年 12 月までの期間、治療既往のない下咽頭扁平上皮癌 57 症例である。性別は男性：48 人、女性：9 人。年齢は 33～82 歳（中間値：63）。原発部位は、梨状窩：48 例、輪状後部：7 例、咽頭後部：2 例。進展度は TNM 分類（第 7 版）で stage I：4 例、stage II：10 例、

stage III：8 例、stage IV：35 例で、stage III 以上の進行期症例が 75% を占める。

51 例は化学療法同時併用での放射線治療を、6 例は放射線治療単独での治療を行った。化学療法はシスプラチン+5FU (FP) あるいは S-1 を選択し、それぞれ 19 例、12 例であった。FP はシスプラチン (50-80mg/body) の静脈内投与、続く 4 日間に 5FU (400-700mg/body) の持続静注にて施行した。S-1 (50-80mg/body) は照射期間内に経口投与した。放射線治療はリニアックを用い、原発巣、頸部、咽頭後リンパ節、鎖骨上リンパ節に対して 50Gy/25fr/5week を照射し、次いで照射野を縮小し、下咽頭腫瘍へ 10~20Gy を追加した。(本研究を行うに当たり札幌医科大学倫理委員会の承認を得た。)

生検にて採取した腫瘍組織をホルマリン固定の上パラフィン封入した検体および抗 Ku70、Ku86、XRCC4 抗体、Ki-67 の染色は MIB-1 モノクローナル抗体を用いた。各々の標本を顕微鏡下で観察し、抗体により染色され蛋白発現陽性と判定された細胞数を計測し全腫瘍細胞数に占める割合を百分率にて算出した。

フォローアップ期間は 0～93 ヶ月（中間値 30 ヶ月）、2011 年 11 月にてカットオフとした。 Kaplan-Meier 法を用い全生存率及び無病再発率を算出し、log-rank テストを用いて解析を行った (P 値は 0.05)。局

所再発は、原発巣あるいは所属リンパ節での再発と定義し、所属リンパ節以外のリンパ節転移による再発は遠隔転移として取り扱った。

(本研究開始に当たり札幌医科大学倫理委員会の承認を得た。)

### C. 研究結果

化学放射線療法が施行された症例における5年全生存率は、stage I: 100%、stage II: 83%、stage III: 30%、stage IV: 50%、5年無病再発率はstage I: 100%、stage II: 90%、stage III: 64%、stage IV: 50%であった。stage I、IIとstage III、IVの間には全生存率、無病再発率ともに有意差が見られた。3年間における全生存率および無病再発率はそれぞれ78%、63%であり、本治療は他の報告と同等またはそれ以上の成績である。

各蛋白の発現において各々同士に相関性がないかを調べたところ、Ku70とKu86、Ku70とXRCC4、Ku86とXRCC4との間には有意な相関性が認められた。Ku70あるいはXRCC4の発現が低かった腫瘍はstage I～IIIにおいては放射線治療による制御率が高いという結果であった。この結果は、下咽頭癌においてKu70あるいはXRCC4の発現が低い腫瘍は放射線感受性が高いことを示す。しかしstage IVにおいてはこのような相関関係は認められなかった。これは腫瘍細胞数の多さ及び低酸素状態の腫瘍細胞の存在によりKu70とKu86の発現度による影響が不明瞭となってしまった可能性がある。

Ki-67は増殖細胞の核に発現する蛋白で、頭頸部、食道および子宮頸部の扁平上皮癌においてKi-67の発現が高かった場合、放射線感受性が高いことが報告されている。しかし本研究においてはKi-67の発現と化学放射線療法による局所制御率との間に相関性は認められなかった。これは化学放射線療法は細胞周期に関係なく効果があることを示唆する可能性がある。

Ku70あるいはXRCC4発現が低い症例はstage I～IIIにおいて局所制御が良好な傾向が見られた。このように非相同末端結合修復と関わる蛋白は、下咽頭癌に対する化学放射線療法の成績と関連があることが示唆され、治療前より有効な治療法の選択

に寄与する可能性があると考えられた。

### D. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Hayashi j, Hareyama M. et al. Analysis of Ku and XRCC4 expressions of hypopharyngeal cancer tissues and results treated with chemoradiotherapy. *Oncology Letters* 2012 (in Print.)
2. Someya M, Hareyama M. et al. Effect of depletion of dihydropyrimidine dehydrogenase on focus formation and RPA phosphorylation. *J Radiat Res (Tokyo)* 2012 (in Print.)
3. Sakata KI, Hareyama M. et al. Gimeracil, an inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase, inhibits the early step in homologous recombination. *Cancer Sci.* 2011 Jun 11.

#### 2. 学会発表

1. 三浦勝利、晴山雅人、他. 局所進行腫瘍に対する過酸化水素局注による放射線治療: 3症例の経験. 第124回日本医学放射線学会 北日本地方会. 2011年6月. 盛岡市.
2. 高田優、晴山雅人、他. 声門癌 T1, T2 症例のCTを用いた予後因子解析. 第124回日本医学放射線学会 北日本地方会. 2011年6月. 盛岡市.
3. 晴山雅人. 特別講演「放射線治療とその進歩」. 第7回放射線防護医療. 2011年12月. 札幌市.

### E. 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  
現在のところありません。

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

「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。

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42.56Gy/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る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。

④ 鏡視下手術ではない

⑤ 同時乳房再建術が行われていない

⑥ 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 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、かつHer2/neu陰性

② Her2/neu過剰発現（IHC3+またはFISH陽性）

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 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. 研究経過と結果

本臨床研究プロトコルは平成21年12月8日にJCOGプロトコ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。プロトコル作成時に本臨床試験の参照資料を収集する目的で参加予定施設による遅発性有害事象の予備調査を行った。24施設が参加し、703例が集積された。703例中、Grade 2または3の遅発性有害事象が見られた症例は、全体の3.8%であった。

平成21年の世界乳癌コンセンサス会議以後に日本の乳癌薬物療法の適応基準も変遷が見られたため、実臨床に合わせてプロトコルの適格規準を平成22年11月に改訂した。

平成23年6月の時点で登録症例数は170例で試験開始時の目標症例数に到達できなかった。これは同意取得率が期待値よりも低かったため、7月に登録実数ベースに合わせて登録期間を延長するとともにプロトコル改訂ver 1.2を行った。同時にプロトコル治療実施マニュアルを改訂しQA/AC遵守を啓発した。

平成24年2月28日時点での登録症例数は234例である。急性期有害事象についてはGrade3以上の有害事象は報告されなかった。プロトコル治療である放射線治療法についてのQA/QCの検証で重大な逸脱例はなかった。

### D. 考察

乳房温存術後の照射期間短縮の試みとして、本試験は、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の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ことを目的としている。

現在までに登録された234例にGrade3以上の急性有害事象の報告はなく、乳房温存術後の短期全乳房照射は安全に施行可能であると考えられるが、長期有害事象については継続した経過観察が必要である。

### 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。

### F. 研究発表

#### 論文発表

- 1) Kawashima M, Katada Y, Shukuya T, Kojima M, Nozaki M: MR perfusion imaging using the arterial spin labeling technique for breast cancer. J. Magn Reson Imaging 2012; 35: 436-440.
- 2) Nozaki M, Kagami Y, Mitsumori M, Hiraoaka M: A multiple investigation of late adverse events in Japanese women treated with breast-conserving surgery plus conventional fractionated whole-breast radiation therapy. Jpn J Cl in Oncol, 2012. in press.
- 3) 野崎美和子: 乳癌の初期治療における放射線治療の役割: 治療. 2011. 93(5);1255-1260.

#### 学会発表

- 1) 川島実穂, 野崎美和子, 小林俊策, 大矢雅敏, 小島誠人, 石綱一央, 中根えりな, 二宮淳, 瀧澤淳, 奈良橋健: 乳癌脊髄内転移に対する放射線治療. 第19回日本乳癌学会学術総会. 2011. 9. 2. 仙台.



- 2) 淡河恵津世, 関口建次, 関根広, 野崎美和子, 兼安裕子, 鈴木弦: 乳房温存療法における放射線治療の皮膚ケアに関する研究 (JASTRO調査研究). 第19回日本乳癌学会. 2011. 9. 2. 仙台.
  - 3) 石綱一央, 小島誠人, 中根えりな, 奈良橋健, 瀧澤淳, 二宮淳, 大矢雅敏, 川島実穂, 野崎美和子: 多発性肺転移に対し Trastuzumab+PaclitaxelでCRが得られ休薬から7年以上経過している1例. 第19回日本乳癌学会学術総会. 2011. 9. 4. 仙台.
  - 4) 中根えりな, 小島誠人, 石綱一央, 奈良橋健, 瀧澤淳, 二宮淳, 大矢雅敏, 川島実穂, 野崎美和子: 乳癌脳転移に対して Tykerb+Xelodaが奏功した1例. 第19回日本乳癌学会学術総会. 2011. 9. 4. 仙台.
  - 5) 川島実穂, 野崎美和子, 古田雅也, 小林俊策, 駒崎和博: 乳房温存療法後乳房皮膚の晩期色調変化の検討. 第24回日本放射線腫瘍学会. 2011. 11. 17. 神戸.
  - 6) 淡河恵津世, 関口建次, 関根広, 野崎美和子, 兼安裕子, 鈴木弦: 乳房温存療法における放射線治療の皮膚ケアに関する研究. 第24回日本放射線腫瘍学会. 2011. 11. 18. 神戸.
  - 7) 中根えりな, 石綱一央, 小島誠人, 二宮淳, 瀧澤淳, 奈良橋健, 大矢雅敏, 川島実穂, 野崎美和子: 急速に増大した悪性葉状腫瘍の一例. 第8回日本乳癌学会関東地方会. 2011. 12. 3. さいたま.
- 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 小口正彦 がん研究会有明病院放射線治療科部長

研究要旨

乳房温存術後の全乳房寡分割照射において、急性放射線毒性の頻度・重症度を遡及的に検討し、放射線皮膚炎・放射線肺臓炎の頻度・重症度も低く安全と思われた。

A. 研究目的

乳房温存術後の全乳房寡分割照射において、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

2005年から2011年3月までの間にがん研究会有明病院にて、乳がん温存療法術後全乳房照射を実施した連続した1675例について後方視的調査を実施した。

短期全乳房寡分割照射：40 Gy/16回（1回2.5 Gy）＋boost群141例と、カナダ方式：1回42.56 Gy/16回（1回2.66 Gy）＋boost群385例の放射線皮膚炎・症候性放射線肺臓炎について、全乳房標準分割照射：50 Gy/25回（1回2 Gy）＋boost群1149例を対照として、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）に従って実施した。

C. 研究結果

短期全乳房寡分割照射では、Grade 2/3の放射線皮膚炎は37例（8%）であり、通常分割照射の224例（19%）より少なかった。Grade 2以上の放射線肺臓炎は、寡分割照射の2例（0.5%）と通常分割照射の10例（1%）で有意差を認めなかった。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。

	通常分割	短期寡分割
症例数	1149	447
部位数	1178	454
総線量	60-66 Gy	50-53.2 Gy
分割回数	30-33	20-21
1日線量	2 Gy	2.5-2.66 Gy
期間	6-6.6 wks	4 wks
Boost	10-16 Gy	10-12.5 Gy
照射法	Wedge 2門 FIF 3-4門	FIF 3-4門
急性皮膚炎Grade 0-1	954 (81%)	417 (92%)
急性皮膚炎Grade 2-3	224 (19%)	37 (8%)
放射線肺臓炎Grade 2-3	10 (1%)	2 (0.5%)

D. 考察

乳房温存術後の全乳房寡分割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ったが、放射線照射技術の進歩の寄与も否定できない。全乳房寡分割照射のうち、1回線量の差について、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。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

短期全乳房寡分割照射では、重度の放射線皮膚炎・放射線肺臓炎の発症は稀であり、標準分割照射と有意差を認めない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Toita T, Oguchi M, et al.. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:e49-56.
- Matsunuma R, Oguchi M, et al.. Influence of Lymphatic Invasion on Locoregional Recurrence Following Mastectomy: Indication for Postmastectomy Radiotherapy for Breast Cancer Patients with One to Three Positive Nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Dec 2.
- Shikama N, Oguchi M, et al.. Japan Radiation Oncology Group (JAROG). A long-

term follow-up study of prospective 80%-dose CHOP followed by involved-field radiotherapy in elderly lymphoma patients. Jpn J Clin Oncol. 2011 41:764-9.

- 4) Toita T, Oguchi M, et al., Japanese Gynecologic Oncology Group. Radiotherapy quality assurance of the Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1066): a cooperative phase II study of concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer. Int J Clin Oncol. 2011 16:379-86.

## 2. 学会発表

ありません。

## 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  
現在のところありません。

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 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。本年度は高リスク群に対する外照射併用シード療法治療成績を評価した。

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。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。昨年度は中間リスクに対する治療成績を検討した。今年度は高リスクに対する併用療法の有効性について検討する。

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名のうち高リスク群66名を対象とした。高リスクの定義はGleasonスコアが8以上ないしPSA値が20ng/mL以上ないしT3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シード療法である。処方線量は外照射併用ではシード療法100Gyと外照射45Gy/25回とした。

対象群の年齢は55-70歳、中央値66歳の男性であった。T1c-2aが35名、T2b-2cが27名、T3aが4名、Gleasonスコアは2-6が15名、7が22名、8以上が29名、PSAは4.2-43.3ng/mL、中央値21.2ng/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。抗アンドロゲン製剤17名、LHRH製剤21名、両者併用(MAB)が27名、なしが1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ASTRO定義（3回連続上昇）とし、PSA観察期間は2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。

C. 研究結果

2010年8月で2名死亡、原病死は1名のみであった。PSA再発は12名にみられ、5年PSA非再発率は83%であった。再発形式は局所再発3名、リンパ節転移4名、骨転移2名、再発部位不明3名であった。

単変量解析ではPSA非再発率はリスク因子数（1個か複数）(p=0.004)、T因子(p=0.030)、PSA(p=0.511)、Gleasonスコア(p=0.464)、生検コア陽性率(p=0.004)、術前内分泌療法(p=0.816)、総線量(p=0.741)となり、リスク因子、生検コア陽性率、T因子が有意であった。多変量解析では生検コア陽性率(p=0.002)、リスク因子(p=0.029)が有意であった。内分泌療法の種類や有無による差は見られなかった。

なお、同時期に外照射単独で治療を行った86名の5年PSA非再発率は57%であった。

高リスクに対して外照射併用の高線量放射線治療は良好な成績であった。

D. 考察

高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。

これまでの結果を参考とし、専門家によるシード療法の診療指針を作成した。さらに、高リ