

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
総合研究報告書

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

①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がん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、症状緩和に有効であり放射線毒性も低く安全と思われた。

②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

- ① 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。
- ② 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

- ① 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2011年におけるがん研究会有明病院のデータを回顧的に評価した。
- ② 2005年から2011年3月までの間にがん研究会有明病院にて、乳がん温存療法の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-AB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

- ①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、43例の寡分割緩和照射を行った。院内プロトコール：8 Gy1回緩和照射 (PTV=GTV+1cm) の26例73部位の検討を行った。WHO分類の内訳は、

DLBCL：17例，PTCL：4，MCL：2，ALCL：2，NK TL：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grade 1が3例であった。

- ② 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	9 (0.8%)	3 (0.7%)

D. 考察

① 悪性リンパ腫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回の限局照射が有効であることが遡及的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では、低悪性度リンパ腫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。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。

② 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

- ① 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。
- ② 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

- 1) Toita T, Ooguchi 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.

- 2) Matsunuma R, Ooguchi 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.
- 3) Shikama N, Ooguchi 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, Ooguchi 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.
- 5) Yamaguchi R, Ooguchi M, et al.. Clinicopathologic study of 53 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications. Hum Pathol 2010 41:679-685

2. 学会発表

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

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)
総合研究報告書

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

限局型前立腺癌の放射線治療のうち、最も治療期間を短縮できる方法はI-125シード線源永久挿入療法である。低リスクおよび中間リスクの一部にはシード療法単独、中間リスクから高リスクに対しては外照射併用シード療法の適応があり、米国では一般的に行われている。当院で経験した治療成績を評価し、有効性及び安全性を評価した。治療期間の短縮を達成するシード療法の適応について検討した。

A. 研究目的

前立腺癌の放射線治療のうち、最も治療期間を短縮できる方法はI-125シード永久挿入療法である。2009年度はシード療法単独の適応を低リスクから中間リスクの一部にまで拡大するために線量増加を行いその安全性を検討する。2010年度は中間リスクに対して外照射併用シード療法を行い、その安全性を評価する。2011年度は高リスクに対する外照射併用シード療法の治療成績を評価する。

B. 研究方法

2009年度はStoneらの術中計画法に基づき処方線量を145Gyから160Gyに変更し過去の術前計画法に対して線量評価と急性毒性がどう変化したか比較した。2010年度は、中間リスクに対する外照射併用シード療法の成績と有害事象を調査した。2011年度は高リスクの成績を調査した。

(倫理面への配慮)

すべての治療は各患者より説明と同意を文書でとり事前登録を行い、院内の倫理指針に準拠した。手技は米国より招聘した専門医師と共同で多数の治療を行い、技術の向上を定期的に確認した。

C. 研究結果

術前計画から術中計画に移行した結果尿道直腸への線量の増加は見られなかった。術中計画法により処方線量を10%増加した結果、尿道線量のみが10%増加したが、G3の毒性は尿道、直腸とも1%未満であった。

中間リスクに対する外照射併用療法を施行した380名の5年PSA非再発率は93%であった。全国主要8施設から759名の有害事象を調査し、G2以上の泌尿器毒性は平均11%、消化器毒性は平均12%であり、G3以上はそれぞれ1.1%、0.8%であり、十分に安全であることを確認した。

高リスク66名の5年PSA非再発率は83%であった。内分泌療法併用による差は見られなかった。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。治療成績は米国の優秀施設と同等であり、再現性があると判断された。

以上の結果をもとに専門家によるシード療法の診療指針を作成し、全国主要施設に配布した。

D. 結論

限局型前立腺癌に対するシード療法の適切な治療方法を普及させ、より多くの患者に対して放射線治療の期間短縮が可能となることが期待できる。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiraishi Y, Yorozu A, Ohashi T, Toya K, Saito S, Nishiyama T. Dose constraint for minimizing Grade 2 rectal bleeding following brachytherapy combined with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: rectal dose-volume histogram analysis for 457 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:e127-133
2. Hanada T, Yorozu A, Ohashi T, Shigematsu N, Saito K, Maruyama K. The effect of tissue composition of the prostate on the dose calculation for I-125 brachytherapy. The Kitasato Medical Journal 2011,41:136-144,
3. 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
4. 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最前線 映像情報メディカル 42:1052-1054、2010
5. Aoki M, Yorozu A, Dokiya T.: Evaluation of interobserver differences in postim

plant dosimetry following prostate brachytherapy and the efficacy of CT/MRI fusion imaging. Jpn J Radiol. 2009, Nov;27(9):342-7

2. 学会発表

1. Yorozu A. Prostate brachytherapy in Japan. 10th international prostate forum 2011/11/19 Kyoto
2. Yorozu A, Yoshida K, Toya K, Shiraishi Y, Kaneda T, Ohashi T, Nishiyama T, Saito S. Comparing pre-planning and intraoperative real-time planning techniques in I-125 prostate brachytherapy by postimplant dosimetry, toxicity and 5-year biochemical outcomes in 665 patients. ABS 2011/4/15 San Diego, USA
3. Shiraishi Y, Yorozu A, Ohashi T, Yoshida K. Outcome after I-125 brachytherapy combined with external beam radiotherapy for high-risk prostate cancer. 2011 - ESTRO Anniversary Congress 2011/5/11 London, UK
4. Hanada T, Yorozu A, Ohashi T, Shiraishi Y, Fukuda J, Shigematsu N, Maruyama K. Evaluation of dosimetric parameter dependence due to the effect of tissue composition of the prostate on the dose calculation for I-125 brachytherapy. The 6th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, 11th Asia Oceania Congress of Medical Physics 2011/9/30 Fukuoka, Japan
5. 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

F. 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)
総合研究報告書

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 国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発部 部長

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月から本研究の登録が開始され、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°C) 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、個人情報管理を厳格に実施する。

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200例を超す登録があり、順調に進行している。現在、全乳房短期照射でも同様の研究を予定しており、研究計画書が審査の段階である。これらの研究により放射線治療の有害事象発生に関与するSNPsを同定し、その検証をおこなっていく予定である。

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。その一つとして、現在、全乳房短期照射での研究を開始すべく準備中であり、今年中の開始を予定している。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表
 1. Okamoto M, Ishikawa H, Ebara T, Kato H, Tamaki T, Akimoto T, Ito K, Miyakubo M, Yamamoto T, Suzuki K, Takahashi T, Nakano T. Rectal Bleeding After High-Dose-Rate Brachytherapy Combined with Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: The Relationship Between Dose-Volume Histogram Parameters and the Occurrence Rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012, 82(2): 211-7.
 2. 秋元哲夫 化学療法及び分子標的治療と放射線治療の併用 *RADIOISOTOPE* 61: 2012 21-29.
 3. 秋元哲夫 頭頸部癌に対するAltered Fractionationと化学療法併用 *頭頸部癌* 37(4): 460-463, 2011.
 4. 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.* 39(7): 460-3, 2009.

5. 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. 36(7):1093-1097. 2009.
2. 学会発表
 1. Akimoto T, Hashimoto Y, Motegi A, Kiyozuka M, Izumi S, Nakamura K, Maebayashi K, Izuka Tanabe K, Mitsuhashi N: Correlation between the Changes in the EPIC QOL Score and the DVH Parameters in High Dose Rate Brachytherapy combined with Hypofractionated EBRT for Prostate Cancer. 2011 ASTRO annual meeting, 2011.
 2. 秋元哲夫: 高リスク前立腺癌に対する放射線治療 - その有効性と治療成績向上の可能性 - 前立腺シンポジウム: パネルディスカッション, 2011.
 3. 秋元哲夫: 放射線治療の将来展望 - 放射線生物と放射線治療- 癌治療増感研究会シンポジウム, 2011.
 4. 秋元哲夫: 前立腺癌 日本医学放射線学会総会: 教育講演, 2011.
 5. 秋元哲夫: 前立腺癌に対する画像誘導高線量率組織内照射 日本小線源治療部会: シンポジウム, 2011.
- 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)
総合研究報告書

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及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、声門癌の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に対する附随研究が施行中であり、多くの患者に登録していただいている。その他、頭頸部癌、特に、中咽頭癌、下咽頭癌、鼻・副鼻腔癌に対して、化学放射線療法および治療期間を短縮した過分割照射の有効性及び安全性について解析し、非切除治療の適応と確立についての研究を行った。過分割照射は、II期の下咽頭癌でのみ局所制御率を改善させる可能性を示した。進行癌では、化学放射線療法が局所制御率の改善に最も有効な治療法であると考えられた。進行鼻・副鼻腔癌に対する抗癌剤の超選択的動注併用放射線療法は、軽微な有害事象で良好な局所効果が期待できる方法であり、今後は、強度変調放射線療法(IMRT)と組み合わせることで、有害事象をさらに軽減し、治療期間を短縮できる照射法となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

中咽頭癌、下咽頭癌、鼻・副鼻腔癌に対して、化学放射線療法および治療期間を短縮した過分割照射の有効性及び安全性について解析し、非切除治療の適応と確立についての研究を行った。

B. 研究方法

2000年から2010年までに治療を施行した中咽頭癌患者87例、下咽頭癌患者94例を対象に、治療方法による治療成績の違いを比較検討した。鼻・副鼻腔癌患者で、2004年から2009年までに抗癌剤の超選択的動注併用放射線治療を施行したIII、IV期の進行癌40例(19例は局所の手術を併用)を対象とした。

(倫理面への配慮)

治療方法については、十分な説明と同意を行った上で施行している。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ている。

C. 研究結果

中咽頭癌患者のI期は、通常照射で局所制御率75%、II期は、通常照射で80%、過分割照射で66.7%、化学放射線療法で80%であり、治療方法による局所制御率の違いはみられなかった。III期は、化学放射線療法で66.7%、通常照射で60%、IV期は過分割照射で33.3%、化学放射線療法で60%であり、進行例に対しては、過分割照射は化学放射線療法より不良であった。下咽頭癌患者のI期は通常照

射で、局所制御率91.7%、II期は過分割照射で100%、通常照射で71.4%、化学放射線療法で70.6%であり、過分割照射による局所制御率の改善の可能性が示唆された。III期は、化学放射線療法で54.5%、過分割照射で、66.7%、IV期は、化学放射線療法で50%、過分割照射では全例再発が見られており、進行例に対しては、中咽頭癌と同様、過分割照射は不良であった。進行鼻・副鼻腔癌患者は、抗癌剤の超選択的動注併用放射線療法で、3年累積生存率は67.8%となり、従来の治療法より明らかに良好で、晩期有害事象も軽度であった。

D. 考察

II期の下咽頭癌では、過分割照射は局所制御率を改善させる可能性を示したが、進行癌では、中咽頭癌、下咽頭癌ともに、過分割照射は、化学放射線療法より不良であった。抗癌剤の超選択的動注併用放射線療法は、従来の治療法より明らかに良好で、晩期有害事象も軽度であった。今後、放射線療法を強度変調放射線療法(IMRT)に変更することで、有害事象をさらに軽減し、治療期間を短縮できる照射法の可能性が考えられた。

E. 結論

中咽頭癌、下咽頭癌の至適治療方法は、病期により当然異なるが、II期の下咽頭癌でのみ過分割照射は局所制御率を改善させる可能性を示した。進行癌では、化学放射線療法が局所制御率の改善に最も有効な治療法であると考えられた。進行鼻・副鼻腔癌に対する抗癌剤の超選択的動注併用

放射線療法は、軽微な有害事象で良好な局所効果が期待できる治療方法である。

F. 研究発表

1. 論文

1. Saitoh Jun-ichi, Saito Yoshihiro, Kazumoto Tomoko, Kudo Shigehiro, Yoshida Daisaku, Ichikawa Akihiro, Sakai Hiroshi, Kurimoto Futoshi, Kato Shingo, Shibuya Kei, Concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy with bi-weekly docetaxel and carboplatin for stage III unresectable, non-small-cell lung cancer: clinical application of a protocol used in a previous phase II study, Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2011, Page 1-6
2. Kazumoto T, Kato S, Yokota H, Hasumi Y, Kinno N, Horie K, Yoshida D, Mizukami T, Saito Y. Is a Low Dose of Concomitant Chemotherapy With Extended-Field Radiotherapy Acceptable as an Efficient Treatment for Cervical Cancer Patients With Metastases to the Para-Aortic Lymph Nodes? Int J Gynecol Cancer. 2011, 21(8), 1465-71
3. Saitoh Jun-ichi, Saito Yoshihiro, Kazumoto Tomoko, Kudo Shigehiro, Ichikawa Akihiro, 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.
4. 楳本智子、齋藤吉弘、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 Page 1243-1250.

2. 学会発表

1. 齋藤吉弘：頭頸部癌治療—最近の知見—機能温存を目指した放射線単独および化学放射線療法について 第36回日本外科系連合学会（浦安市6月16日-17日）2011
2. 水上達治、齋藤吉弘、楳本智子、吉田大作、井上賢一、永井成勲、金子しおり、田部井敏夫：進行乳癌に対する緩和的放射線治療について第16回日本緩和医療学会（札幌市7月30日-31日）2011
3. 齋藤吉弘、楳本智子、佐藤友美、高草木陽介、井上賢一、永井成勲、武井寛幸、吉田崇、田部井敏夫：進行乳癌に対する緩和的放射線治療 水上達治、第24回日本放射線腫瘍学会（神戸11月17日-19日）2011
4. 佐藤友美、齋藤吉弘、市川聡裕、楳本智子、栃木佳宏、水上達治、高草木陽介、白倉 聡、別府武、西寫渡：進行鼻・副鼻腔癌の超選択的動注併用放射線治療の効果および今後の課題 第24回日本放射線腫瘍学会（神戸11月17日-19日）2011

5. 吉田大作、齋藤吉弘、市川聡裕、楳本智子、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、：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。第69回日本医学放射線学会（横浜市4月8日-4月11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)
総合研究報告書

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・分割について探った。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、症例を集積した結果、T2aにおける局所制御率は48Gy/4分割よりも52Gy/4分割の方が有意に良好であることが判明した。局所制御だけでなく照射部以外の制御率においても52Gy群では良好な結果であった。52Gy/4分割 (ペンシルビームによる線量計算法) は I 期肺癌の定位放射線治療においては必要にして十分である可能性が示唆された。またこの線量における有害事象は許容される範囲でありと思われ、推奨できる線量・分割であると考えている。

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、高精度に、高線量を病変部に集中して照射できるため、(リスク臓器が近傍にない場合は) 短期間で治療を完了することができる。日本国内において、投与線量は48Gy/4分割が一般に行われることが多いが、異なった線量・分割で施行されている施設も多い。至適線量および分割については、いまだ定まったものはないと考えている。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・分割について探った。

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ノバリスによる定位放射線治療開始当初から採用して行ってきたが、当科で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かつ必要でもあると判断し、2008年1月から52Gy/4分割での治療に切り替え、症例を集積してきた。

(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(肺底部の症例では可能な症例は行う)、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線量増加が有効であるかどうかの解析を行った。当院で施行した2012年1月31日まで原発性肺癌の定位放射線治療症例数は647例である。2010年12月31までの症例について解析を行った。そのうちI期の肺癌(小細胞肺癌は除く)で48Gy/4回、52Gy/4回、60Gy/8回のいずれかでの根治的な意味での定位放射線治療を行い、2か月以上の経過観察が可能であった症例、339例が解析対象である。

経過観察期間は2.2~75.2ヵ月(中央値24.7ヵ月)。患者背景因子:年齢は41~95歳(中央値は79歳)、男女比は244:85、P S (Performance Status) は0:1:2:3=101:170:59:9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:73例、高齢:43例、合併症:66例、手術困難:37例、希望:118例、ほか:2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146例であった。T1a:T1b:T2a=123:102:114(例)で、組織型では腺癌:107例、扁平上皮癌:78例、その他の組織:15例、組織が確認不可能であった症例:139例であった。治療線量の48Gy/4回は122例、52Gy/4回は188例、60Gy/8回は29例である。

副作用は、放射線肺炎Grade 2が13例、Grade 3が7例で、Grade 4以上の症例は認めなかった

。胸水を3例に認め、1例に胸腔ドレナージが必要となった。肋骨骨折や胸痛は比較的高頻度に認めた。胸痛があって肋骨骨折がある症例は25例、胸痛があるが肋骨骨折を認めなかった症例は8例、胸痛なく肋骨骨折を起こしていた症例は24例、胸壁の肥厚(胸筋の浮腫が原因か)が6例あった。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20例、局所的な皮膚炎や食道炎も数例認めしたが、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83%、3年75%であった。PS別、組織別、T因子別、線量別で生存率を比較したところ、PSのみが生存率に統計学的に有意に差を認めた。(PS=0はその他のPSに比べて有意に生存率は良好であった。)その他の因子では有意差を認めなかった。局所再発制御率は2年で93%、3年90%であった。T1aとT1b, T2aでは有意差をもってT1aの制御率が良好であった。組織別や線量別では制御率に統計学的な差はなかった。前回までの報告では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ていたが、今回の解析では腺癌と扁平上皮癌とで差は認めていない。線量毎での解析では、48GyにおいてT因子(大きさ)は局所制御の因子として有意であった(T1aはT1bやT2aと比較して有意に良好な局所制御率が、52Gy群で見るとその差は殆ど消失し、93-95%に収束した。またT因子毎で線量別の比較を行うと、T1では差は見られない線量の差は、T2aでははっきりと有意差として認められた。照射野外の再発制御率は2年で81%、3年で75%であった。照射野外で最初の再発部位で最も多いのは肺転移(40例)、続いて肺門・縦隔リンパ節(26例)、胸水・胸膜転移(11例)と初回再発部位としては胸腔内が圧倒に多い。照射野外の再発制御においても、52Gy群が48Gy群と比較して有意に良好であった。

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。Linear-quadratic modelとして知られる線量と細胞の生物学的効果の関係を表すモデルがあるが、それを利用した式で算出した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報告がある。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、従来から多く利用されている線量計算法(clarksonやconvolutionアルゴリズム)による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のではないかと推測したが、果たして今回の解析において52Gy群で良好な局所制御の傾向を認めることができた。48Gyから52Gyへの増量効果は特にT2aにおいて有意に認められた。

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I期の肺癌においては有効で、特にT2aにおいてはその有効性が明

らかとなった。また局所を制御することによって遠隔転移をも下げていることも明らかとなった。現在多くの施設でsuperposition相当の線量計算アルゴリズムを使用するようになっており、48Gy/4分割の線量は、実質的には従来の計算法による52Gy/4回前後の線量が投入されていることも多いのではないかと考えている。そのような施設では線量アップの必要はなく、従来のclarksonやconvolution法によるアルゴリズムを採用している施設では注意が必要と考えている。

F. 研究発表

- 論文発表
1. 松本康男：肺癌に対する腔内照射. 日本胸部臨床 2012, 71(4) (in press)
2. 田中研介、松本康男、他：肺癌に対する定位放射線治療後2年以上経過して出現した遅発性肺障害の4例. 癌の臨床 2011 57:117-122.
3. 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：ノバルリスを利用した体幹部定位放射線治療. 第1回上越放射線腫瘍研究会(新潟県上越市 2011. 3. 4)
2. 松本康男、他：I期非小細胞肺癌に対するNovalisを用いた定位放射線治療の成績. 第108回新潟臨床放射線学会(新潟県長岡市 2011. 7. 9)
3. 松本康男、他：肺転移および肝転移に対する定位放射線治療. 第71回新潟癌治療研究会(新潟県新潟市 2011. 7. 30)
4. 松本康男、他：I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の成績. 第35回新潟肺癌研究会総会(新潟県新潟市 2011. 9. 3)
5. 松本康男、他：I期肺癌に対する定位放射線治療の成績. 日本放射線腫瘍学会 第24回学術大会(兵庫県神戸市 2011. 11. 19)

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)
総合研究報告書

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。

通常型のリニアックによる少分割照射においてきわめて重要性が高まるIGRT (image-guided radiation therapy: 画像誘導放射線治療) の基礎的検討を行った。

(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、ヒト幹細胞に関す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、JCOG 0906ともに当施設IRBをプロトコルが通過し、症例登録を行ってきた。全施設でそれぞれ316例、216例と順調に症例集積が進んでいる。

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-(11))。

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-(4))。

通常型のリニアックにおいて、毎回の照射時にメガボルトージコンビームCT (MV-CBCT) を用いて軟部組織合わせIGRTを行う場合についての最適治療計画法について、前立腺癌を例にシミュレーションスタディを行った (論文発表G-1-(1))。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Akino Y, Koizumi M, Sumida I, Takahashi Y

, Ogata T, Ota S, Isohashi F, Konishi K, Yoshioka Y: Megavoltage cone beam computed tomography dose and the necessity of re-optimization for imaging dose-integrated intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;in press.

- (2) Kakimoto N, Murakami S, Nakatani A, Yoshioka Y, Shimizutani K, Furukawa S: Electron beam radiotherapy for tongue cancer using an intra-oral cone. Oral Oncol. 2012;in press.
- (3) Mabuchi S, Isohashi F, Maruoka S, Hisamatsu T, Takiuchi T, Yoshioka Y, Kimura T: Post-treatment follow-up procedures in cervical cancer patients previously treated with radiotherapy. Arch Gynecol Obstet. 2012;in press.
- (4) Morimoto M, Yoshioka Y, Shiomi H, Isohashi F, Konishi K, Kotsuma T, Fukuda S, Kawana N, 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;41:609-616.
- (5) Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Isohashi F, Ogata T, Koizumi M, Yamamoto T: A nontherapeutic 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;80:469-475.

2. 学会発表

- (1) 吉岡靖生, 小西浩司, 隅田伊織, 高橋豊, 磯橋文明, 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, 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

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)
総合研究報告書

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
(現: 香川大学医学部附属病院 放射線治療部 教授)

研究要旨

JCOG放射線治療グループで、現在まで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きた。(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。過去3年間にわたり、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った。IMRTの標準化を図るべく上咽頭癌の模擬症例データを用いて多施設間でドライランを実施し、標的体積やリスク臓器の輪郭入力や最適化法の均一性を保証するためのアトラスを作成配布した。IMRTを採用した本邦初の多施設共同試験JCOG1015のプロトコルの作成を並行して進め、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を経て実施がなされるに至った。その結果、平成23年度より、IMRTの標準化に関する課題に対しては新規に西村班が組織され、別途、発展的に研究を継続することとなった。

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。「がん対策基本法」でも、放射線治療の推進・普及は重要課題の一つとされた。

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た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。

分担課題に関連する臨床試験を通じて、実際に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・安全性が検証されることが必要である。分担研究者として3年間に渡り、複数の臨床試験の実施に協力し、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。

B. 研究方法

以下の臨床試験において円滑な実施と症例登録および適宜、経過観察報告を行った。(1) JCOG0701は、声門癌に対して一回線量を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比較するものである。(2) 付随研究JCOG0701-A1では、上記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) 頭頸部癌のIMRTに関して、近畿大学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、経過観察及び各種報告を行った。当施設からは現在まで16症例の登録を行った。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と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。2症例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った。

(3) 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。

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、札幌医科大学、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、ワーキンググループ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と付随試験について迅速な症例集積やCRFの提出に努める。他の試験についても、今後の進展に積極的に協力する。

近畿大学におけるIMRTの中咽頭/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。検討結果を念頭に、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を加え、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、アトラスとして配布した。これについては平成23年度より新たに組織された西村班報告書に詳述した。

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、今後は、西村班において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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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 2011; 26(3):78-81.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. 2009,54:579-588.

2. 学会発表

- 柴田 徹 シンポジウム6「放射線治療の進歩と将来展望」強度変調放射線治療 (IMRT) の適応、成果と課題 第35回日本頭頸部癌学会 名古屋

屋市 2011年6月9-10日

2. 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 2010年11月18-20日
3. 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 2010年4月8-11日
4. 柴田 徹 講演『頭頸部癌に対する高精度放射線治療について』 第1回近畿頭頸部腫瘍セミナー 堺市 2010年1月21日
5. 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 2010年11月18-20日

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)
総合研究報告書

早期前立腺癌に対する少数分割照射法についての研究

研究分担者 中村和正 九州大学病院 准教授

研究要旨：

参加予定施設でのDummy runおよび輪郭入力の実施結果をもとに、強度変調放射線治療における標的体積の処方線量、線量制約を決定した。画像誘導技術を用いた前立腺癌の強度変調放射線治療による寡分割照射 (短期照射) の臨床試験のプロトコルを完成させた。臨床試験の登録に利用するWebによる症例登録システムを作成した。

A. 研究目的

画像誘導技術 (IGRT) 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

平成21年度には、本邦の前立腺癌外部照射においてIGRTおよびIMRTがどのように利用されているかを明らかとするため、アンケート調査を企画する。平成22年度には、前立腺、精嚢、CTV、直腸などの関心領域をあらかじめ入力した DICOM-RT データ (2症例分、患者情報は削除) を送付し、各施設で実際に治療計画 (Dummy run) を行い、そのばらつきを解析する。

平成23年度には、ターゲット設定における輪郭入力の施設間のばらつきをみるために、低リスク、中リスク、高リスクのサンプル例のDICOMデータを臨床試験参加予定施設に送付し、前立腺、精嚢、CTV、PTV、直腸、膀胱を入力してもらい、施設間の差を明かとする。

これらの検討を経て最終的にプロトコルを完成させる。

臨床試験の登録に利用するWebによる症例登録システムを作成する。

(倫理面への配慮)

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。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。

線量制約については、関心領域をあらかじめ入力したDICOM-RTデータを送付し、各施設で実際にDummy runを行った。PTVの体積に大きなばらつきがあるものの、修正版のプロトコルでの処方線量、線量制約等はほぼ満たすことがわかった。

ターゲット設定における輪郭入力の施設間のばらつきについては、低リスク、中リスク、高リスク、計3症例の治療計画用のCTデータおよびMRIのデータを参加予定18施設に送付、13施設のデータを解析した。輪郭入力については、特に前立腺尖部および精嚢の囲み方に差があった。PTVの体積は、低リスクで62.70~106.22cc (平均値85.41cc)、中リスクで50.76~112.34cc (平均値70.08cc)、高リスクで91.63~155.15cc (平均値127.02cc)であった。

これらの結果をもとに、IGRT、IMRTを用いた前立腺癌寡分割照射 (一回2.5Gy x 28回) のプロトコルを完成させた。

臨床試験のデータセンターを、九州大学病院高度先端医療センターに置くこととし、Web登録システムを作成した。

平成24年2月25日に会議を行い、最終的なプロトコルを確定した。

D. 考察

今後、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

前立腺癌寡分割照射のプロトコールを作成し、Webによる症例登録システムを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) ○Nakamura K, Akimoto T, Mizowaki T, Hatan o K, Kodaira T, Nakamura N, Kozuka T, Shik ama N, Kagami Y. Patterns of Practice in I ntensity-modulated Radiation Therapy and I mage-guided Radiation Therapy for Prostate Cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2012 ; 42(1):53-7.
- 2) ○Nakamura K, Yoshikawa H, Akai T, et al. Corrugated Fiberboard as a Positioning In sert for Patients Undergoing Radiotherapy. J Radiat Res 2009 51, 87-90.
- 3) Nakamura K, Ogawa K, Sasaki T, et al. Pat terns of Radiation Treatment Planning for Localized Prostate Cancer in Japan: 2003 -2005 Patterns of Care Study Report. Jpn J Clin Oncol 2009; 39(12) 820-824.
- 4) 中村和正、佐々木智成. 外照射療法の現状と 展望. 日本臨床 2011 69, suppl 5, 408-411.

2. 学会発表

- 1) Nakamura K, et al. Respiratory-induc ed prostate motion in the supine and prone positions as assessed by cine-magnetic resonance imaging. the 52nd Annual Meeting of the American Socie ty for Therapeutic Radiology and Onc ology, 10.30-11.3, 2010, San Diego.
- 2) 中村和正. 「高リスク症例に対する治療戦略- IMRT -」第7回J-POPS中間報告会 2012 東京
- 3) 中村和正. 「前立腺癌に対する放射線治療」 リフレッシュャーコース7 前立腺癌の最新情報 -診断から治療まで-第47回日本医学放射線 学会秋季臨床大会. 2011 下関
- 4) 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 2010 浦安
- 5) 中村和正、小川和彦、佐々木智成、他. シンポ ジウム「医療実態調査研究 (PCS) から見たわ が国の放射線治療の10年間の変化・現状そし て問題点」日本放射線腫瘍学会第22回学術大 会 2009 京都

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 西山 謹司 大阪府立成人病センター 部長

研究要旨

肺癌定位照射 (SBRT) は短期分割照射であり、patient positioning variation は局所制御に大きく影響する。肺癌定位照射におけるreference画像であるmaximum intensity projection (MIP) とaverage intensity projection (AIP) とreference陰影である脊椎陰影がpatient positioningに与える影響を検討した。

A. 研究目的

1. 肺癌SBRTにおけるrotational variationと腫瘍のずれを定量的に解析する。
2. 肺癌SBRTにおけるreference画像であるMIPとAIPの精度を検討した。

B. 研究方法

1. 対象は肺癌症例26例であり、104回の定位照射で脊椎を指標としてtranslational shiftによるpatient positioningを行った。その時のrotational errorと腫瘍中心のずれを測定した。
2. 運動ファントムを用いて4D simulation CTでMIP, AIPを作成し、治療機搭載のcone beam CT (CBCT) で画像registrationを行い位置照合精度を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究を行うにあたってはヘルシンキ宣言 (日本医師会 : <http://www.med.or.jp/wma/>) に従い、患者への説明の上同意を得ることなど倫理的な配慮がなされている。

C. 研究結果

1. 患者のPitch, Yaw, Rollのmedian (max) はそれぞれ0.27 (4.5), 0.9 (2.5), 0.8 (6.0) 度とRoll errorが最も大きかった。そのrotational errorによる腫瘍のずれのmedian (max) は0.27 (1.61) cmで腫瘍中心のずれは腫瘍-脊椎間距離に依存した。
2. CBCT画像とMIP, AIPのregistrationでのvariationはそれぞれ1.2-1.7 mm, 0.1-0.4 mmとMIPで有意に尾側に変位した。

D. 結論

1. 短期分割照射である肺癌定位照射において脊椎合わせを行った場合、rotational errorの補正を必要とする。
2. SBRTでのCBCTを用いたImage guided radiotherapyにおいて、MIPよりAIPの方が位置誤差の少ないreference画像であった。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakajima A, Nishiyama K, Morimoto M, Nakamura S, Suzuki O, Kawaguchi Y, Miyagi K, Fujii T, Yoshino K. Definitive Radiotherapy for T1-2 Hypopharyngeal Cancer: A Single-Institution Experience. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.03.040
2. Morimoto M, Nishiyama K. Significance of Endoscopic Screening and Endoscopic Resection for Esophageal Cancer in Patients with Hypopharyngeal Cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 2010 40 (10): 938-943.
3. Kawaguchi Y, Nishiyama K, Miyagi K, Suzuki O, Ito Y, Nakamura S. Patterns of Failure Associated with Involved Field Radiotherapy in Patients with Clinical Stage I Thoracic Esophageal Cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 2010 41 (11): 1007-1012.

2. 学会発表

1. Ueda Y, Nishiyama K. Interfractional Variations of lung tumor in the stereotactic body radiotherapy with Cine EPID at treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(3): S682, 2010 USA
2. Kawaguchi Y, Nishiyama K. Patterns of failure in patients with clinical Stage IA thoracic esophageal cancer treated with definitive radiotherapy using localized field. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(3): S1130, 2010 USA

F. 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)
総合研究報告書

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 宇野 隆 千葉大学大学院 准教授

研究要旨

本研究班は主要ながんに対する治療期間を短縮した新たな放射線治療法の確立を目的に、JCOG放射線治療グループによる臨床試験の立案並びに施行を推進した。喉頭癌と乳癌において短期照射と通常分割照射を比較するランダム化比較試験への症例集積を進めた。

A. 研究目的

放射線治療期間を従来よりも短縮することが可能であれば、患者負担の軽減と医療資源の有効配分が同時に達成される。本研究班では、各種がんに対する治療期間を短縮した新たな放射線治療スケジュールの確立が研究目標である。

B. 研究方法

1. T1-2N0M0声門癌患者に対する治療期間を2週間短縮させた加速照射法と標準分割照射法とを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第三相臨床試験(JCOG0701)に症例登録を行ってきた。
2. 乳房温存術後における全乳房短期照射の有効性と安全性に関する多施設共同試験(JCOG0906)への症例登録を進めた。

(倫理面への配慮)

すべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号)に従って本試験を実施することとしている。本臨床試験はJCOGによる厳格な倫理審査で承認され、かつ各当該施設における倫理委員会による審査で承認を受けている。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)、倫理面への配慮の内容及び方法について、プロトコールに詳細に記載し、また、患者説明文を作成、十分な説明の後に文書による同意を得ている。

C. 研究結果

1. 2011年度まで当施設から7例の声門部喉頭癌患者がJCOG0701に登録された。2011年1月現在、全体では順調に症例集積が進み間もなく終了予定である。
2. 当施設では倫理審査を経てJCOG0906への症例登録を開始した。現在登録症例の集積中で今後増加が見込まれる。

D. 考察

すでに欧米では臨床試験により短期照射の有効性と安全性に関するデータの集積がある。短期照射では数学的モデルにより理論上は標準治療と同等の効果が得られることが予想される。しかし、放射線治療に対する感受性は化学療法同様に人種間差もあり得るため、有害事象について十分な検討がなされるべきである。この点について当研究班の臨床試験はプロトコールコンセプトの立案から十分な議論を経て実施に至ったものである。患者登録終了とデータ解析にはまだ時間を要するが、JCOG0701、JCOG0906の結果により短期照射が標準治療として新たに選択枝に加わることが期待される。

E. 結論

当施設はJCOG放射線治療グループの参加施設として臨床試験への患者登録を継続して行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ozawa S, Teshima T, Uno T, et al. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2003. *Esophagus* 2011 8 :9-29.
2. Tsujino K, Kashiwara K, Uno T, et al. A survey of patients with inflammatory skin recurrence corresponding to the area of previous irradiation after postoperative radiotherapy for breast cancer. *J Radiat Res* 2011 52:797-803.
3. Toita T, Ohno T, Uno T, et al. A consensus-based guideline defining the clinical target volume for primary disease in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011 41:1119-26.
4. Uno T, Isobe K, Ueno N, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as a boost treatment for tumors in the head