

本試験の目的は、化学放射線療法における放射線性粘膜炎に対する抗けいれん剤：ガバペンチンの鎮痛効果を評価し、放射線性粘膜炎の疼痛コントロール目的にガバペンチンを使用する有用性を明らかにすることである。

しかし、本試験の結果からはGabapentinの放射線粘膜炎による疼痛に対する有用性は示唆されなかった。その原因には少数のランダム化試験であること、オープンラベルであること、ガバペンの血中濃度にはばらつきがあるという報告があることなどが挙げられる。

本試験の結果は、ヨーロッパ臨床腫瘍学会 (ESMO2012, Abstract No. 158 1P, Annals of Oncology, Volume 23 Supplement 9, ix510: September 2012) にて発表し、現在英文誌への投稿準備中である。

F. 健康危険情報 (分担研究報告書であり割愛)

G. 研究発表

論文発表

1. 論文発表

英文

- 1) Prediction of glomerular filtration rate in cancer patients by an equation for Japanese estimated glomerular filtration rate.
Funakoshi Y, Fujiwara Y, Kiyota N, Mukohara T, Shimada T, Toyoda

M, Imamura Y, Chayahara N, Umezu M, Otsuki N, Nibu K, Minami H.
Jpn J Clin Oncol. 2013
Mar;43 (3) :271-7

- 2) Radiotherapy for stage I or II hypopharyngeal carcinoma.

Nishimura H, Sasaki R, Yoshida K, Miyawaki D, Okamoto Y, Kiyota N, Saito M, Otsuki N, Nibu K.

J Radiat Res. 2012 Nov
1;53 (6) :892-9

- 3) Phase II feasibility trial of adjuvant chemoradiotherapy with 3-weekly cisplatin for Japanese patients with post-operative high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck.

Kiyota N, Tahara M, Okano S, Kawashima M, Matsuura K, Onozawa Y, Nibu K, Hayashi R, Yoshimura K, Ohtsu A.

Jpn J Clin Oncol. 2012
Oct;42 (10) :927-33

- 4) Inhibition of the mTOR/S6K signal is necessary to enhance fluorouracil-induced apoptosis in gastric cancer cells with HER2 amplification.

Tomioka H, Mukohara T, Kataoka Y, Ekyalongo RC, Funakoshi Y, Imai

- Y, Kiyota N, Fujiwara Y, Minami H.
Int J Oncol. 2012
Aug;41 (2) :551-8
- 5) Phase I dose-escalating study of panobinostat (LBH589) administered intravenously to Japanese patients with advanced solid tumors.
Morita S, Oizumi S, Minami H, Kitagawa K, Komatsu Y, Fujiwara Y, Inada M, Yuki S, Kiyota N, Mitsuma A, Sawaki M, Tanii H, Kimura J, Ando Y.
Invest New Drugs. 2012
Oct;30 (5) :1950-7.
- 6) Foretinib (GSK1363089), a multi-kinase inhibitor of MET and VEGFRs, inhibits growth of gastric cancer cell lines by blocking inter-receptor tyrosine kinase networks.
Kataoka Y, Mukohara T, Tomioka H, Funakoshi Y, Kiyota N, Fujiwara Y, Yashiro M, Hirakawa K, Hirai M, Minami H.
Invest New Drugs. 2012
Aug;30 (4) :1352-60
- 7) Management of axitinib (AG-013736)-induced fatigue and thyroid dysfunction, and predictive biomarkers of axitinib exposure: results from phase I studies in Japanese patients.
Fujiwara Y, Kiyota N, Chayahara N, Suzuki A, Umeyama Y, Mukohara T, Minami H.
Invest New Drugs. 2012
Jun;30 (3) :1055-64.
- 和文
- 1) 清田尚臣 分子標的薬の適正な使用のために 分子標的薬の特徴を理解する
頭頸部癌38巻4号 Page399-402 (2012. 12)
- 2) 島田 貴信, 清田 尚臣, 西村 英輝, 大月 直樹, 佐々木 良平, 丹生 健一
切除不能頭頸部癌に対するSequential therapyの安全性に関する後向き研究
頭頸部癌 (1349-5747) 38巻3号 Page374-379 (2012. 10)
- 3) 丹生 健一, 大月 直樹, 清田 尚臣
頭頸部癌に対する分子標的治療 (総説)
日本耳鼻咽喉科学会会報115巻7号 Page671-675 (2012. 07)
- 4) 島田 貴信, 清田 尚臣
術前補助化学療法をめぐる術

前補助化学療法の適応と実際 頭頸部がんに対する術前補助化学(放射線)療法 導入化学療法が適応となる症例と、期待される効果(解説/特集)
臨床腫瘍プラクティス
8巻2号 Page105-110 (2012. 05)

Hasegawa, Shigemichi Iwae, Nobuya Monden, Kazuto Matsuura, Hirofumi Fujii, Yusuke Onozawa, Akihiro Homma, Akira Kubota, Haruhiko Fukuda, Masato Fujii
2012 ASCO Annual Meeting, 2012. 6

2. 学会発表

- 1) A Randomized Phase II Trial Comparing Standard Pain Control with or without Gabapentin for The Treatment of Pain Related to Radiation-induced Mucositis in Head and Neck Cancer
Tomoko Kataoka, Naomi Kiyota, Takanobu Shimada, Masanori Toyoda, Yutaka Fujiwara, Kenichi Nibu, Takahide Komori, Hironobu Minami
37th ESMO, Abstract 1581P, 2012. 9
- 2) Phase II trial of chemoradiotherapy concurrent with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of the Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 0706
Makoto Tahara, Naomi Kiyota, Junki Mizusawa, Kenichi Nakamura, Ryuichi Hayashi, Tetsuo Akimoto, Yasuhisa

3) 清田尚臣

頭頸部がん：頭頸部がん薬物療法のトピック
第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012. 7

4) 島田貴信、清田尚臣

当科における悪性腫瘍に伴う静脈血栓塞栓症(VTE)の検討
第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012. 7

- 5) A Pilot Randomized Trial Comparing Standard Pain Control with or without Gabapentin for the Treatment of Pain Related to Radiation-induced Mucositis in Head and Neck Cancer Tomoko Kataoka, Naomi Kiyota, Takanobu Shimada, Meiko Nishimura, Yoshinori Imamura, Naoko Chayahara, Masanori Toyoda, Yohei Funakoshi, Hideo Tomioka, Yutaka Fujiwara, Kenichi Nibu, Takahide Komori, Hideki Nishimura, Ryohei Sasaki, Toru Mukohara and Hironobu Minami
10th JSMO Annual meeting, 2012. 7

6) 清田尚臣：頭頸部がん治療の過去と未来 頭頸部がんの分子標的治

- 療について 第50回日本癌治療学会学術集会 2012.10
- 7) 島田貴信、清田尚臣：多診療科共同で集学的治療を行った頭頸部原発骨軟部肉腫の2例
第36回日本頭頸部癌学会 2012.6
- 8) 片岡智子、清田尚臣：頭頸部癌患者における放射線性粘膜炎による疼痛に対するガバペンチンのパイロット・ランダム化比較試験
第36回日本頭頸部癌学会 2012.6
- 9) 清田尚臣：分子標的薬の適正な使用について 頭頸部がん領域における分子標的薬の適正な使用について
第36回日本頭頸部癌学会 2012.6
- 10) 清田尚臣：術後ハイリスク症例に対する化学放射線療法 厚生労働科学研究推進事業 シンポジウム 頭頸部がんに対する化学放射線療法の標準化と実践 2012.11
- 11) 清田尚臣：上顎洞癌の治療について
厚生労働科学研究推進事業 シンポジウム 頭頸部がんに対する化学放射線療法の標準化と実践 2012.11
- 12) 清田尚臣：頭頸部腫瘍について
第20回日本臨床腫瘍学会教育セミナー Bセッション 2012.7
- H. 知的財産権の出願・登録状況
予定なし

厚生労働科学研究費補助金
分担研究報告書

高用量シスプラチンを用いた化学放射線療法の管理技術向上に関する研究
研究分担者 全田 貞幹 国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発分野

研究要旨

頭頸部放射線治療（RT）において粘膜炎はgrade3 が20-70% 発生する有害事象の一つだが、標準的対処法は確立されていない。今回我々はオピオイド製剤と胃瘻 を用いて管理することで治療完遂率が向上すると考えた。

Opioid based pain control programを元に最適なモルヒネ量及び本プログラムの適応患者の抽出を行った

A. 研究目的

放射線治療に伴う粘膜炎をOpioid based pain control programを用いて管理し、どのようなpopulationでこのprogramが有用であるかを検討する

B. 研究方法

臨床試験で行ったopioid based pain control programの具体的な解説を行い、各施設で実践する。

本解析の結果に加え付随した情報についても解析する

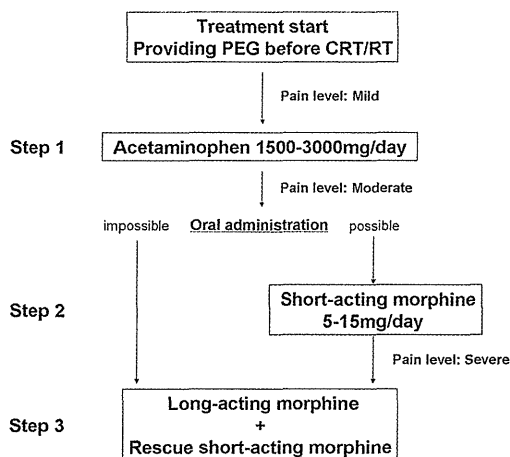
Opioid based control program

治療前に胃瘻を造設し、疼痛出現時はアセトアミノフェンから投与を開始して、食事摂取可能なら短期作用型オピオイドに切り替え、食事摂取困難になったら長期作用型オピオイドを使用する。

投与経路

経口摂取が不安定な状態、たとえば「経口摂取はできているが胃瘻も使用している」という場合にはオピオイド製剤の投与は経管で行うことが望ましい。

Opioid Based Pain Control Program



投与経路

経口摂取が不安定な状態、たとえば「経口摂取はできているが胃瘻も使用している」という場合にはオピオイド製剤の投与は経管で行うことが望ましい。

レスキューを含むモルヒネの使用量（オキシコドン、フェンタニルパッチ使用例では経口モルヒネ60mg＝オキシコドン40mg＝デュロテップパッチ*2.5mg＝デュロテップパッチMT*4.2mgとして換算）の記録を行なった。

（倫理面への配慮）

国立がんセンターでは、教育研究に関わる生命倫理ならびに安全管理に関する問題を審議して、これらが適切に遂行されるように、国立がんセンター倫理審査委員会が設置され規則が整備されている。

患者に対しては国立がんセンターおよび各参加施設の倫理審査委員会で承認された説明文書を用いて説明し、自筆の同意書にて同意を確認する。また、患者のプライバシー保護に最大の努力を払う

C. 研究結果

放射線治療休止症例は12.7%であった。

照射休止期間の中央値は1日（1-4日）で1週間以上の予期せぬ治療休止は発生しなかった。

放射線治療完遂割合は99%であった。

PEG造設成功率は97%で、治療1年後PEG依存率は8.4%であった。モルヒネは全患者の83%で使用され、モルヒネの平均最大1日使用量は35mgであった。

D. 考察

現在、各原発部位、施設、年齢、性別などで多変量解析を行い、晩期毒性の評価を含めこのプログラムに最適な条件を検証中である

E. 結論

頭頸部放射線治療では支持療法の充実が完遂率の向上につながり、完遂率の向上は3-5年後の生存率向上につながると考えられるため本研究を継続する意義はある

本研究により、PEGやモルヒネをしよする施設が多くなってきており、頭頸部がん治療に支持両方の領域を確立できた

F. 研究発表

Zenda S, Ishi S, Kawashima M, Arahira S, Tahara M, Hayashi R, et al. A Dermatitis Control Program (DeCoP) for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a prospective phase II study. International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology. 2012.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究

分担研究課題名

頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法と照射の同時併用療法の有用性に関する研究
研究分担者 本間 明宏 北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科頭頸部外科 准教授

研究要旨

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌 (T4aN0M0 および T4bN0M0) を対象に、多施設で cisplatin の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法の投与制限毒性を推定し、推奨投与回数を決定する用量探索試験を行った後に、有効性 (T4aN0M0 および T4bN0M0 に分けて) と安全性を評価する有効性検証試験を行う臨床試験を計画した。

A. 研究目的

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌も治療は、切除可能であれば、手術が標準治療と位置付けられており、口蓋の切除を含む上顎全摘術が行われているが、進展範囲によっては、頬部皮膚の切除、眼窩内容の摘出も含むことになる。そのため、手術を希望しない例も少なくない。また、解剖学的に手術では十分な surgical margin を確保できないため、手術前あるいは後に放射線治療 (+化学療法) が行われる。切除不能の T4b に対しては、一般的には手術の対象とならず、放射線治療と化学療法の併用療法が一般的に行われているが治療成績は不良である。

このような局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対して、治療成績の向上、および、機能・形態の温存を目的に cisplatin の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法 (RADPLAT) の有効性と安全性を検証するために、多施設共同試験を行う。

B. 研究方法

1) 目的

用量探索部分

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌 (T4aN0M0 および T4bN0M0) を対象に、cisplatin (CDDP) の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法の投与制限毒性 (DLT) を推定し、推奨投与回数 (Recommended Cycle: RC) を決定する。

Primary endpoint: DLT 発生割合

Secondary endpoint: 有害事象発現割合

有効性検証部分

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌 (T4aN0M0 および T4bN0M0) を対象に、用量探索部分にて RC 以下の回数が行われた患者は有効性検証部分の患者として含め、CDDP の超選択的動注療法と放

射線同時併用療法の有効性 (T4aN0M0 および T4bN0M0 に分けて) と安全性を評価する。

Primary endpoint: 3年生存割合

Secondary endpoint: 腫瘍消失割合、年次局所無増悪生存割合、有害事象発現割合

2) 対象

適格規準 (組み入れ規準)

・未治療の上顎洞原発扁平上皮癌 T4aN0M0 あるいは T4bN0M0

・20歳以上75歳以下である。(用量探索部分)

・20歳以上80歳以下である。(有効性検証部分)

・本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。

・放射線治療医が規定を遵守して施行できると判断される。

健側の視力が確保できる

(健側眼球、視神経の線量規制を守れる)

脊髄、脳幹、視交叉の線量規制が守れる

3) 治療

用量探索部分

CDD100mg/m² I. A.

(週に1回、7回を目指して行う)

+RT 1日1回、週5回分割法、総線量 70 Gy

18例の患者に対して cisplatin 100mg/m²

を1週間隔で開始・スキップ規準に従って7回投与する。投与回数の分布と投与回数別の投与制限毒性発現状況から「許容可能な毒性の範囲での最大投与回数」を総合的に判断して、推奨投与回数を決定する。

有効性検証部分 CDDP I. A. (用量探索部分で決定した回数)

+RT 1日1回、週5回分割法、総線量 70 Gy

用量探索部分での推奨投与回数以下の回数が行われた患者は有効性検証部分の患者として含め、その効果と安全性を評価する。効果に関してはT4aとT4bを別々に評価する。

予定登録数：T4aNOMO 65例、T4bNOMO 62例
予定登録期間：5年、追跡期間：登録終了後3年

(倫理面への配慮)

「ヘルシンキ宣言(2008年10月修正)」および「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針)」を遵守して実施する。

C. 研究結果

平成25年3月16日にJCOGプロトコールコンセプトが承認された。現在、フルプロトコールを作成中である。

D. 考察

本試験を行うことにより、T4aNOMOの患者を対象に、RADPLATが手術的治療に対して非劣性が証明されれば、RADPLATには臓器温存や整容面の保持というメリットがあるため、手術を希望しないT4aNOMOの患者に対してRADPLATを手術に代わる選択肢として患者に提示できる根拠を確立することができる。また、手術に対して非劣性が証明されなくても、IV-CRTを上回る成績が得られれば、手術を希望しない患者に対して、より有望な治療の選択肢を提示できることになる。

T4bNOMOにおいて従来のIV-CRTよりも良好な成績が得られればやはり有望な治療となる。

E. 結論

本試験は、今までエビデンスがないまま、日本で広く行われている本治療の有用性を検証する意義があり、negativeな結果であってもRADPLATのエビデンス確立につながる。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Taki S, Homma A, Suzuki F, Oridate N, Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Sakashita T, Inamura N, Yoshida D, Onimaru R, Shirato H, Fukuda S. Combined Modality Therapy for Locally Advanced Laryngeal Cancer with Superselective Intra-arterial Cisplatin Infusion with Concomitant

Radiotherapy. *Int J Clinical Oncol* 2012 Oct;17(5):441-6.

② Homma A, Suzuki F, Hatakeyama H, Sakashita T, Yoshida D, Tsuchiya K, Onimaru R, Oridate N, Shirato H, Fukuda S. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the nasal vestibule: a report of two cases. *International Cancer Conference Journal*.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2F13691-012-0044-z>

③ Kano S, Homma A, Hayashi R, Kawabata K, Yoshino K, Iwae S, Hasegawa Y, Nibu K, Kato T, Shiga K, Matsuura K, Monden N, Fujii M. Salvage surgery for recurrent oropharyngeal cancer after chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol* (in press)

④ Mizumachi T, Kano S, Sakashita T, Hatakeyama H, Suzuki S, Homma A, Oridate N, Fukuda S. Improved survival of Japanese patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* (in press)

⑤ Yoshino T, Hasegawa Y, Takahashi S, Monden N, Homma A, Okami K, Onozawa Y, Fujii M, Taguchi T, de Blas B, Beier F, Tahara M. Platinum-based Chemotherapy Plus Cetuximab for the First-line Treatment of Japanese Patients with Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase II Trial. *Jpn J Clin Oncol*. (in press)

⑥ Kano S, Homma A, Hayashi R, Kawabata K, Yoshino K, Iwae S, Hasegawa Y, Nibu K, Kato T, Shiga K, Matsuura K, Monden N, Fujii M. Matched-Pair Analysis in Patients with Advanced Oropharyngeal Cancer: Surgery versus Concurrent Chemoradiotherapy. *Oncology*. 2013 Mar 6;84(5):290-298.

⑦ 本間明宏. 大量シスプラチンの超選択的動注療法と照射の同時併用療法の現状. 頭頸部外科2 2巻1号 Page29-31 (2012.06)

⑧本間明宏. 【頭頸部扁平上皮癌の最新情報】 頭頸部扁平上皮癌に対する新しい治療戦略 化学療法 同時放射線治療と超選択的動注療法. JOHNS 28巻8号 Page1181-1184 (2012. 08)

⑨本間明宏. 【最新の診療NAVI 日常診療必携】 腫瘍性疾患診療NAVI 鼻副鼻腔腫瘍. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科84巻5号 Page249-253 (2012. 04)

2. 学会発表

Akihiro Homma, Nobuhiko Oridate, Tomohiro Sakashita, Daisuke Yoshida, Rikiya Onimaru, Kazuhiko Tsuchiya, Hiromitsu Hatakeyama, Takatsugu Mizumachi, Satoshi Kano, Hiroki Shirato and Satoshi Fukuda. Symposium 4: Recent Advances in Head and Neck Surgery. Supers elective intra-arterial chemotherapy with concurrent radiotherapy for sinonasal malignant tumors. The 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck surgery. Kyoto, April 14, 2012.

Akihiro Homma, Nobuhiko Oridate, Tomohiro Sakashita, Seigo Suzuki, Hiromitsu Hatakeyama, Satoshi Kano, Takatsugu Mizumachi, Daisuke Yoshida, Rikiya Onimaru, Kazuhiko Tsuchiya, Koichi Yasuda, Hiroki Shirato and Satoshi Fukuda. The efficacy of superselective intra-arterial infusion with concomitant radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. 8th International Conference on Head and Neck Cancer. July 21-25, 2012, Toronto, Canada.

Satoshi Kano, Akihiro Homma, Ryuichi Hayashi, Kazuyoshi Kawabata, Kunitoshi Yoshino, Shigemichi Iwae, Yasuhisa Hasegawa, Kenichi Nibu, Takakuni Kato, Kiyoto Shiga, Kazuto Matsura, Nobuya Monden, Masato Fujii: Matched-Pair Analysis in Patients with Advanced Oropharyngeal Cancer: Surgery versus Concurrent Chemoradiotherapy. 8th International Conference on Head and Neck Cancer. July 21-25, 2012, Toronto, Canada.

本間明宏. シンポジウムSession 2 「切除可能T3、T4上顎洞扁平上皮癌における手術の位置付け～当院における治療戦略～. 第17回頭頸部癌化学療法研究会. 平成24年2月24日, 東京.

本間明宏、林 隆一、川端一喜、吉野邦俊、岩江信法、長谷川泰久、加納里志、丹生健一、加藤孝邦、志賀清人、松浦一登、門田伸也、藤井正人. 中咽頭癌に対する治療の現状～多施設による後ろ向き観察研究. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 平成24年5月11日, 新潟.

林 隆一、川端一喜、吉野邦俊、岩江信法、長谷川泰久、加納里志、丹生健一、加藤孝邦、志賀清人、本間明宏、藤井正人. 中咽頭癌に対する治療の現状(第2報)～多施設による後ろ向き観察研究. 第36回日本頭頸部癌学会 平成24年6月7-8日, 松江.

本間明宏、林 隆一、松浦一登、加藤健吾、川端一喜、門田伸也、長谷川泰久、鬼塚哲郎、藤本保志、藤井正人. 進行上顎洞癌症例の多施設による後ろ向き観察研究. 第36回日本頭頸部癌学会 平成24年6月7-8日, 松江.

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

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究

研究分担者 松浦 一登 宮城県立がんセンター 頭頸科医療部長

研究要旨

頭頸部癌 CRT における重度の放射線性皮膚炎の発生割合は 25%前後とされる (Elliott EA, et al. J Clin Oncol. 2006.)。基本的には、照射野の感染リスクを最低限にするため清潔に務めることが必要であり、照射野は中性の洗浄剤を用いて優しく洗浄し、柔らかく清潔なタオルでふきとることが勧められている (Bernier J, et al. Ann Oncol. 2008.)。これに加えて保湿も重要であり、Zenda ら (Zenda S, et al. Int J Clin Oncol. 2012.) は洗浄と保湿を積極的に行うことで G2 以上の皮膚炎の発症時期を遅らせ、回復までの期間を短くすることを示している。当科でも治療全期間を通して中性洗浄剤で優しく洗浄するなど局所清潔保持を行うことに加えて、頸部皮膚の保湿を目的としたヒルドイドクリーム自己塗布 (RT 開始時) や アズノール軟膏自己塗布 (皮膚炎 G1 以上、G2 以上となった場合はデルマエイド併用) により、G2 以上の皮膚炎が生じる割合が 81%から 53%へと有意に減少した。しかしながら、放射線性皮膚炎に対する外用薬使用については Aloe Vera (Williams MS, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996)、Sucralfate Cream & Aqueous Cream (Wells M, et al. 2004.)、Trolamine Cream (Elliott EA, et al. J Clin Oncol. 2006.) などいくつかの臨床試験が行われるも、いずれも有効な予防とならず、放射線性皮膚炎に対する局所療法の meta-analysis では有用性について否定的である (Zhang Y, et al.: Support Care Cancer. 2012.)。こうした中で筆者は、褥

瘡処置において上記の洗浄と保湿に加えて栄養療法が大事であることから、放射線性皮膚障害にも栄養療法が鍵を握っているのではないかと考えた。そこで、最近褥創治療において効果が示されている (Kuhls DA, et al. J Trauma. 2007) 栄養食品 (アバンド TM) を用いた臨床試験 (Prospective Randomized Open-label Phase II study) を行った。これはロイシンの代謝産物である HMB、L-グルタミン、L-アルギニンを配合した栄養食品で、コラーゲン合成促進、タンパク質合成促進、タンパク質分解抑制、過剰な炎症反応の調整作用がある。頭頸部癌 CRT 症例 20 例ずつを服用群と非服用群に登録し、皮膚炎の発症割合と持続期間、処置介入の有無を検討したところ、有意に服用群で減少を示した (投稿中)。更なる解析と多施設での検討が必要と考えているが、皮膚炎対策の一つになるのではないかと考えている。

A. 研究目的

頭頸部癌 CRT における重度の放射線性皮膚炎の発生割合は 25% 前後とされる。基本的には、照射野の感染リスクを最低限にするため清潔に務めることが必要であり、これに加えて保湿も重要と考えられている。しかしながら、放射線性皮膚炎に対する外用薬使用については Aloe Vera、Sucralfate Cream & Aqueous Cream、Trolamine Cream などいくつかの臨床試験が行われるも、いずれも有効な予防とならず、放射線性皮

膚炎に対する局所療法の meta-analysis で

は有用性について否定的である。こうした中で筆者は、褥瘡処置において上記の洗浄と保湿に加えて栄養療法が大事であることから、放射線性皮膚障害にも栄養療法が鍵を握っているのではないかと考え、栄養補助食品による介入が皮膚炎の発症割合に影響を及ぼすかを検討することとした。

B. 研究方法

1. CRT 症例に対しての局所清潔保持と頸部

皮膚保湿を目的とした軟膏塗布による効果の検討

CRT症例に対して、治療全期間を通して中性洗剤で優しく洗浄するなど局所清潔保持を行うことに加えて、頸部皮膚の保湿を目的とした軟膏塗布を行った。保湿強化群はRT開始時よりヒルドイドクリームの自己塗布を行い、皮膚炎G1以上となったらアズノール軟膏自己塗布、G2以上となった場合はアズノール軟膏に加えてデルマエイドによる創部保護を行った。一方、非強化群は、RT開始時には介入を行わず、皮膚炎G1以上となったら保湿強化群と同様の処置を行った。

2. HMB、L-グルタミン、L-アルギニン配合栄養食品（アバンドTM）による放射線性皮膚炎に対する予防効果の検証

以下の適格症例を2群に分けて検証を行った。

対象

- ① 頭頸部癌 concurrent CDDP-RT でRT線量60Gy以上予定
- ② 20歳以上
- ③ PTVに皮膚が含まれる
- ④ PS \leq 1
- ⑤ 主要臓器機能が保持されている
- ⑥ 生命予後 \geq 3か月

皮膚疾患、頭頸部にRT歴のある症例、治療前よりHMB, Arg, Glnなどのsupplementを摂取している症例は除外とした。

統計

p \leq 0.05を有意差ありと設定し、2群間の平均値の比較にはt-testもしくはWelch-test、2群間の発生率の比較にはFisher直接確率計算法を用いた。

CCRT：6MV以下 X線 (3D-CRT)

根治照射：70Gy

術後照射(再発高risk群)：66Gy

全頸部、鎖骨上部 40Gy-46Gy + boost 20Gy-30Gy

併用化学療法：CDDP80-100mg/m² 3週毎
観察期間：RT開始日～RT終了1週間後まで連日

評価：CTCAE ver4. に準じ評価

(全照射野で最も悪化した部位)

試験期間：2011年4月から2012年6月まで皮膚炎management

局所洗浄、保湿を中心とした管理を行う。

G2以上で湿性落屑が生じた場合は処置介入。

試験介入方法

A群（介入群）：

RT開始日からRT終了1週間までアバンドTMを摂取する。飲用不可の場合脱落（ただし60Gyに達していれば完遂とする）

B群（非介入群）：No supplement

C. 研究結果

1. CRT症例に対しての局所清潔保持と頸部皮膚保湿を目的とした軟膏塗布による効果の検討

保湿強化群 15例、非強化群 21例を比較検討した。保湿強化処置により、G2以上の皮膚炎が生じる割合が81%から53%へと有意(p<0.01)に減少した。

2. HMB、L-グルタミン、L-アルギニン配合栄養食品（アバンド TM）による放射線性皮膚炎に対する予防効果の検証

A 群 20 例、B 群 20 例が登録され、それぞれ 16 例、18 例がプロトコール完遂された。アバンド TM（HMB/Arg/Gln supplement）群では G2 以上の皮膚炎の発生割合が有意に低かった。観察期間に対する G1 以上の皮膚炎の持続期間、G2 以上の皮膚炎の持続期間も有意に短かった。40Gy、50Gy 時点での G1 以上の皮膚炎の発生割合が有意に低かった。60Gy 時点での G2 以上の皮膚炎の発生割合が有意に低かった。湿性落屑出現に伴う皮膚炎に対する処置介入はアバンド TM 群 56.25%、対照群 83.3%とアバンド TM 群で低い傾向にあったが、明確な有意差はなかった ($p < 0.1$)。

D. 考察

当科における単一施設による前向き prospective Randomized Open-label Phase II study であるが、HMB/Arg/Gln supplement（アバンド TM）が頭頸部癌 CCRT に伴う放射線性皮膚炎の予防に効果的であること

が示された。これはロイシンの代謝産物である HMB、L-グルタミン、L-アルギニンを配合した栄養食品で、コラーゲン合成促進、タンパク質合成促進、タンパク質分解抑制、過剰な炎症反応の調整作用があり、放射線性皮膚炎に対してもこれらの作用が有効であったと考えられた。しかしながら、G3 の皮膚炎の発生割合では有意差を示す事ができなかった。今回の試験は open-label であり double blind ではないため、今後は症例数を増やし、可能であれば double blind による多施設での検討が必要と考える。この際に問題となるのは、施設間での皮膚炎の評価であり、この評価基準の統一が必要であると考えられた。

頭頸部癌 CRT において栄養管理の重要性を昨年度の研究において報告したが、CRT 時の皮膚炎においても栄養管理の重要性を示す結果であったと考えられた。

E. 結論

HMB/Arg/Gln supplement（アバンド TM）が頭頸部癌 CCRT に伴う放射線性皮膚炎の予防に効果的であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kiyota N, Tahara M, Okano S, Kawashima M, Matsuura K, Onozawa Y, Nibu K, Hayashi R, Yoshimura K and Ohtsu A : Phase II Feasibility Trial of Adjuvant Chemoradiotherapy with 3-weekly Cisplatin for Japanese Patients with Post-operative High-risk Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42 (10) 927-933.
doi:10.1093/jjco/hys128
2. Kano S, Homma A, Hayashi R, Kawabata K, Yoshino K, Iwae S, Hasegawa Y, Nibu K, Kato T, Shiga K, Matsuura K, Monden N, Fujii M. :Salvage surgery for recurrent oropharyngeal cancer after chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2012 Jul 25. [Epub ahead of print]
3. Ogawa T, Saiki Y, Shiga K, Chen N, Fukushige S, Sunamura M, Nagase H, Hashimoto S, Matsuura K, Saijo S, Kobayashi T, Horii A : miR-34a is downregulated in cis-diamminedichloroplatinum treated sinonasal squamous cell carcinoma patients with poor prognosis. *Cancer Sci*. 2012 May 24. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02338.x. [Epub ahead of print]
4. Shiga K, Ogawa T, Katagiri K, Yoshida F, Tateda M, Matsuura K, Kobayashi T. : Differences between oral cancer and cancers of the pharynx and larynx on a molecular level. *Oncol Lett*. 2012 Jan;3 (1) :238-243. Epub 2011 Oct 19.
5. Ito S, Ishida E, Skalova A, Matsuura K, Kumamoto H, Sato I: Case report of mammary analog secretory carcinoma of the parotid gland. *Pathology International*. 62: 149-152, 2012
6. 松浦一登 : 頭頸部癌周術期におけるクオリティ・コントロールとしての口腔ケアの導入. *頭頸部外科* 22 巻第 1 号 Page33-39 (2012. 6)

7. 松浦一登：第8章. 3) 「インターネットにおけるがん情報-頭頸部がんを中心として」⑩がんを見逃さないために-頭頸部癌診療の最前線. ENT〔耳鼻咽喉科〕臨床フロンティア（岸本誠司編）、中山書店（2012.12）
8. 松浦一登：第5章 頭頸部腫瘍、とくに悪性腫瘍・器質的疾患とその術後
⑤下咽頭癌術後. 疾患別に診る嚥下障害（藤島一郎監、谷口洋・片桐伯真・北住映二・山脇正永・藤本保志・丸茂一義編）、医歯薬出版、（2012.8）
9. 松浦一登：スキルアップ講座「頸部腫瘍の治療法選択」. 日耳鼻 115 巻 7 号 Page698-701 (2012.7)
10. 松浦一登：スキルアップ講座「頸部腫瘍の診察と診断法」. 日耳鼻 115 巻 6 号 Page642-645 (2012.6)
11. 松浦一登：第3章. 新しい内視鏡診断「NBIによる癌の診断」①実践的耳鼻咽喉科検査法. ENT〔耳鼻咽喉科〕臨床フロンティア（小林俊光編）、中山書店、2012.5
2. 学会発表
- ①松浦一登、他：同時併用化学放射線療法（CCRT）を行った後期高齢者の臨床的検討. 第113回日本耳鼻咽喉科学会，京都，2012.5
- ②松浦一登、他：咽頭・喉頭・頸部食道全摘術（TPLE）における早期経腸栄養管理の試み. 第36回日本頭頸部癌学会，松江，2012.6
- ③松浦一登、他：内視鏡的咽喉頭手術（ELPS）の合併症とその対策. 横浜、2012.10
- ④松浦一登：頭頸部癌周術期におけるクオリティ・コントロールとしての口腔ケアの導入. 第15回病院歯科介護研究会ランチョンセミナー，岡山，2012.10
- ⑤松浦一登、他：内視鏡的咽喉頭手術（ELPS）における合併症とその対策. 第23回日本頭頸部外科学会，鹿児島，2013.1
- ⑥松浦一登：頭頸部癌治療における栄養管理. 第25回日本喉頭科学会ランチョンセミナー，横浜，2013

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究

分担研究課題：化学放射線療法による頸部リンパ節制御

研究分担者 岩江信法 兵庫県立がんセンター頭頸部外科部長

研究要旨：化学放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT) による腫瘍制御が原発巣と比較して困難と推測される頸部リンパ節転移巣に対して、CRT後の制御率を低下させる因子を解明し、さらにはその対処として一般臨床に応用できる治療方法を確立することを目的に検討を行った。具体的な研究項目としてCRTによる頭頸部がん臓器別の転移リンパ節残存状況と原因を解明し、CRT後に組み込む頸部制御手術、なかでも特に計画的頸部郭清術 (planned neck dissection: PND) の必要性と有効性について検討した。また頭頸部癌のなかでも予後不良な癌の一つで、発見時にはすでにリンパ節転移を高率で合併しており、なおかつ治療においては喉頭機能温存が問題となる下咽頭癌について、本邦における治療の現状を把握・検討する目的で多施設による後ろ向き観察研究をおこなった。中下咽頭癌症例では高率に郭清リンパ節内の腫瘍細胞 (viable cell) 残存を認め、CCRTによる頸部制御の不十分さを補完する目的でのPNDはその妥当性が支持される結果となった。今回はさらにPNDの安全性と、利益・不利益について検討した。PND後のアンケートを主体とした後ろ向き調査では、自覚症状に関する内容でいくつかの有意差は認められたが、嚥下や会話、上肢挙上など多くの項目で有意差は認められなかった。術後の嚥下障害や上肢挙上障害などの有害事象も重篤なものではなく、その有用性を考慮すれば少なくとも有害事象を理由にPNDに対して消極的になる必要はないと考えられる。下咽頭癌の解析では、病期進行症例が約75%を占めていた。また同時性あるいは異時性重複癌も47%と高率に認められた。いずれのステージでも手術、放射線治療、化学放射線治療が選択されていた。ステージⅢ/Ⅳの病期進行症例における喉頭温存を目的とした化学放射線療法は、生存率の観点から手術と同等の治療成績が得られることがわかった。

A. 研究目的

本研究の目的は、化学放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT) による腫瘍制御が、原発巣と比較して困難と推測される頸部リンパ節転移巣に対して、CRT後の制御率を低下させる因子を解明し、さらにはその対処として一般臨床に応用できる治療方法を確立することである。具体的な研究項目は下記の3項目である。

- 1) CRTによる頭頸部がん臓器別の転移リンパ節残存状況と原因を解明する。
- 2) CRT後に組み込む頸部制御手術、特に計画的頸部郭清術 (planned neck dissection: PND) の必要性と有効性について検討する。
- 3) PNDの安全性と、利益・不利益について検討する。
- 4) 本邦における下咽頭癌治療の現状について把握・検討する目的で、下咽頭癌について多施設後ろ向き観察研究をおこなう。

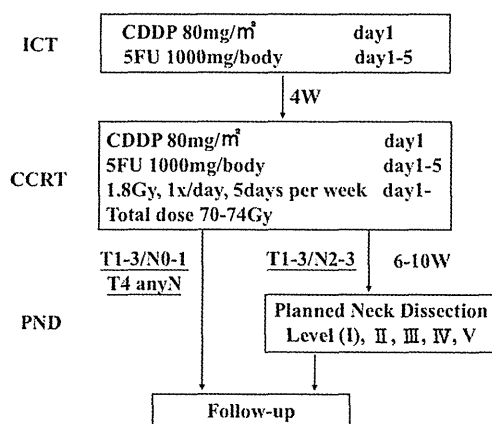
B. 研究方法

同時併用化学放射線療法 (Concurrent chemoradiotherapy: CCRT) 施行患者、特に発症早期から頸部リンパ節転移を来す頻度が高い咽頭癌患者を対象とした。まず導入化学療法 (Induction chemotherapy: ICT) とCCRTを施行し、CCRT終了後8~12週目にPNDを施行した (図1)。CCRTによる制御の不十分さを補完する目的でのPNDはその妥当性が支持される結果となるが、PNDを要さない症例を如何にして排除すべきかについてはさらなる検討を要する。PNDの安全性と利益・不利益については、術後のQOLに関する検討を以前に行っているが (岩江ら 耳鼻と臨床 2009)、今回はさらなる詳細な検討をおこなった。

下咽頭癌に関する後ろ向き観察研究では、当院を含む研究協力18施設における、2006年4月から2008年3月までの間に初回治療をおこなった症例について検討した。検討項目は、

- 1、初診時年齢、性、初診日、部位 (亜部位)、ステージ (TNM)、組織型 (分化度)、既往歴、重複癌、身長、体重、治療前Cr、飲酒歴、喫煙歴
 - 2、胃瘻増設の有無、口腔ケアの介入の有無
 - 3、治療内容：照射・化学療法の内容、手術の詳細
 - 4、治療結果：手術の病理所見、再発の有無、再発後の治療、治療後の発声、嚥下機能、転帰 (イベント発生日、最終観察日)
- 等で、病期と治療法の傾向、治療法と予後について検討をおこなった。

図1 当院のICT/CCRT/PND



(倫理面への配慮)

個人は特定されず個人情報の観点からの問題はない。また治療内容は現在の保険診療に則ったものである。したがって倫理的問題はないものとする。下咽頭癌に対する後ろ向き観察研究についても、「臨床研究に関する倫理指針 (平成20年7月31日改正)」の“観察研究であって、人体から採取された試料等を用いない場合”に該当し、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないと判断されるが、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。そのため、本研究では、審査委員会で承認の得られた文書を国立病院機構東京医療センターホームページに掲載することにより、情報公開を行うこととしたため、同様に倫理的問題はないものとする。

C. 研究結果

同時併用化学放射線療法 (CCRT) 後に計画的頸部郭清術を施行した中咽頭癌9例、下咽頭癌6例を対象として、自覚症状を中心にアンケート形式で評価・検討

を行った。CCRTのみで経過観察した症例を比較対照とした。自覚症状に関する内容でいくつかの有意差は認められたが、嚥下や会話、上肢挙上など多くの項目で有差は認められなかった（小松，岩江ら 頭頸部癌 2011）。

下咽頭癌の後ろ向き観察研究では、18施設から982例の回答を得た。それを元に解析をおこなった結果は下記のとおりである。

a 患者背景

男性902例女性80例、年齢は33～93歳（中央値64歳）、組織型は860例（98%）が扁平上皮癌であった。発生部位の亜部位は、梨状陥凹708例（72%）後壁132例（13%）輪状後部77例（8%）詳細不明65（7%）であった。重複癌は下咽頭癌の治療前・治療時・治療後の全期間を通して回答807例中の379例（47%）に認められ、食道癌、頭頸部癌、胃癌の順で多かった。喫煙率は86%、飲酒率は90%であった。

b 初診時病期

下図のとおりであった。

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	計
Tis	18	0	0	0	0	0	18
T1	91	13	6	17	4	8	139
T2	110	40	17	74	26	14	281
T3	66	41	8	69	40	13	237
T4a	36	25	5	96	56	16	234
T4b	2	1	0	2	7	1	13
計	323	120	36	258	133	52	922

Stage	0	I	II	III	IVA	IVB	IVC	X
case	18	91	110	160	479	64	38	22
(%)	(1.8)	(9.3)	(11.2)	(16.3)	(48.8)	(6.5)	(3.9)	(2.2)

c 病期別原発巣治療

病期別にみた原発巣の治療態度（手術、照射単独、化学放射線療法）は下表のとおりであった。いずれのステージでも各種治療法が選択されていた。

Stage	症例数	主たる治療		
		手術	RT	CRT
I	91	54(59%)	23(25%)	12(13%)
II	110	35(32%)	34(31%)	36(33%)
III	159	52(33%)	22(14%)	64(40%)
IVA	485	179(37%)	56(12%)	165(34%)
IVB	66	9(14%)	7(11%)	43(65%)
IVC	39	1(3%)	6(15%)	17(44%)

d 5年全生存率

Kaplan-Meier法による病期別5年全生存率は下図のとおりであった。

