

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

IMRTの品質管理・品質保証に関する研究

分担研究者 峯村俊行（国立がん研究センターがん対策情報センター）

研究要旨： 腫瘍に対して強度変調放射線治療（IMRT）のような高精度放射線治療では、高度な放射線治療技術が求められ、その品質保証・品質管理（QA・QC）が要求される。本研究では、JCOG放射線治療グループ主導によるIMRTを用いた多施設臨床試験の品質保証のため、ファントムを作成し、訪問による第三者評価プログラムを実施することで臨床試験参加施設に対する吸収線量の整合性を図り、放射線治療の品質保証を行う。

A. 研究目的

腫瘍に対して強度変調放射線治療（IMRT）のような線量集中性を高めた高精度放射線治療が急速に普及している。それゆえ、高度な放射線治療技術が求められ、その品質保証・品質管理（QA・QC）が要求される。本研究では、IMRT ファントムを用いたIMRT 訪問測定評価プログラムを作成、実施する。また、アルゴリズムをPBCからAAAへ変更した場合のPTVへの処方線量の変化についても確認する。臨床試験参加施設に対する吸収線量の整合性を図ることで放射線治療の品質保証を行うことを本研究の目的とする。

B. 研究方法

IMRT 訪問測定評価プログラムは、制作したIMRT用ファントムを用いて実施した。IMRT用ファントムは、電離箱線量計用モジュールとフィルム測定用モジュールの他、CT撮影用モジュールから成り、それ

ぞれの目的にあった検証を可能とする構造とした。CT撮影モジュールは、内部が低密度組成物質の円柱状リスク臓器とそれを取り囲む馬蹄形のターゲットから成り、CT撮影後にOARやPTVについて施設間で同じ輪郭設定を可能とした。IMRT治療計画は、1）D95処方線量（PTV）：2 Gy、2）PTV最大線量：Dmax（PTV）< 110%処方線量、3）リスク臓器（OAR）：Dmax（OAR）< 60%を満たす最適化条件に基づき施設側で立案した。IMRT治療計画に対する線量検証は、電離箱線量計用モジュールおよびフィルム用モジュールを用いて実施した。尚、治療計画結果の線量検証には、電離箱（PTW30013）とガフクロミックフィルム（EBT2）を使用した。吸収線量の評価は、PTV内の2点（C1, C2）に対して実施した。線量計算値と実測値の相違比較では、ICRU Report 24によるファントム内の出力線量評価（±2.5%）に測定誤差も考慮し、許容

範囲を前門合計で $\pm 3\%$ 以内とした。また、線量分布はAxial面、Coronal面、Sagittal面をフィルムで測定し、計算による線量分布と比較した。測定した軸における位置ズレの相違を1 mm以内とし、空間的な相違は測定誤差も考慮に入れて位置のズレに対する許容範囲を ± 2 mm以内とした。測定値と計算値の線量勾配が急峻となっている部分をそれぞれ線形近似することにより、その近似曲線間の距離を求め、位置のズレが許容範囲内であることを確認した。この他、アルゴリズム変更による影響を調べるため、臨床試験参加施設のうち、Eclipse (Varian) を使用している5施設に対してPBCとAAAの計算データを収集し、比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者個人識別情報は扱わない。

C. 研究結果

H24年度は、臨床試験参加3施設に対してIMRT訪問測定を実施し、3施設とも許容範囲内であることを確認した。電離箱線量計による線量検証では、PTV内の2点(C1, C2)において、線量測定値に対する線量計算値の相違が全て $\pm 3\%$ 以内であった。フィルムによる線量分布測定結果では、位置ズレの相違に対し、全て ± 2 mm以内であった。また、勾配の傾きにも大きな変動はみられなかった。また、5施設のデータを用いて、アルゴリズムの変更による相違を調べた

結果、OARやPTVに対して大きな相違は見られなかった。

D. 考察

電離箱線量計による線量検証において、OARの評価は、線量勾配が急峻な場所での計算グリッドの影響や、処方線量の50%等線量域以下での比較による線量の僅かな差により大きな相違が示される場合があった。それゆえ、OARは評価対象外とし、OARの測定値は参考値として示した。線量分布の検証では、通常、分布についての比較が行われるが、評価項目の多様化により未だ統一されていない状況である。本プログラムでは、IMRTの最大の特徴であるPTV周囲の正常組織との接点で見られる急峻な線量勾配の位置ずれのみを評価対象とした。今後、物理的な不確かさを考慮に入れた線量分布の検証方法を検討する必要があると考える。また、アルゴリズムの変更による影響については、PBCからAAAに変更しても生じる影響は無いと考えるが、今後の臨床試験等において、整合性を図るには、モデルベース(AAA, Superposition相当)以上の線量計算アルゴリズムを使用することが望ましいと考える。

E. 結論

本研究では、IMRTを用いた多施設共同臨床試験を支援する目的で、線量の品質保証を行うべく検証用ファントムや測定機器の開発を行い、第三者評価プログラムを作

成、実施した。また、臨床試験参加 13 施設（平成 23 年度：11 施設、平成 24 年度：再測定を含む 3 施設）に対して IMRT 訪問測定を実施した結果、全ての施設が許容範囲内であることを確認した。

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

峯村俊行、他. がん診療連携拠点病院を対象とした第三者 QA 評価プログラム. 日本医学物理学会第 101 回学術大会. 2012 年 4 月 12-15, パシフィコ横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

分担研究者 板坂 聡（京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学）

研究要旨：

強度変調放射線治療(IMRT)は、晩期障害を低減して局所制御を高めることが期待される新しい放射線治療技術であるが、わが国では標準的な IMRT 照射法は確立していない。その中でも頸部食道癌に対する IMRT の有効性と安全性を多施設臨床試験にて評価することを目的とする。

平成 25 年 1 月に日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）で、「頸部食道癌に対する IMRT を用いた化学放射線療法が多施設共同第 II 相臨床試験(JROSG 12-1)」が承認され、同年 2 月から症例登録がはじまった。

多施設共同臨床試験において頸部食道癌における IMRT を用いた化学放射線療法の役割が明らかになることが期待され、臓器温存治療の進展につながると期待される。

A. 研究目的

頸部食道癌に対して、IMRT の有効性と安全性を臨床試験にて評価する。

を経て、十分な倫理面への配慮を行いながら臨床試験を遂行する。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

- (1) 頸部食道癌に対して、上咽頭癌と同様に IMRT の有効性と安全性を評価する臨床試験を施行するため、多施設臨床試験プロトコルを作成し、試験を開始する。
- (2) ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、臨床研究に関する倫理指針に則った研究計画を作成し、倫理委員会での審査手続き

C. 研究結果

多施設共同第 II 相臨床試験にて、IMRT の有効性と安全性を評価するプロトコルが作成された。対象は臨床病期 stage II - III、あるいは鎖骨上窩リンパ節転移のみにて M1 の頸部食道癌（UICC7th）で手術不能あるいは化学放射線療法を希望された患者とした。治療内容は原発巣、リンパ節転移に対して 60Gy、予防リンパ節領域に 48Gy の同時ブースト（simultaneous integrated boost）法を用いた

IMRTにシスプラチン、5FU を2コース同時併用、その後補助化学療法として2コース追加とした。プライマリーエンドポイントは3年全生存割合、セカンダリーエンドポイントは、3年無増悪生存割合、3年食道温存生存割合、3年喉頭温存生存割合、早期、遅発性有害事象発生割合を設定した。手術不能・手術拒否の頸部食道癌について手術と化学放射線療法との間に大きな治療成績の差がないこと、すなわち3年全生存割合の90%信頼区間上限が、期待3年全生存割合40%を下回らないことを目的とし、必要適格症例数は44例、登録期間3年、追跡期間3年とした。プロトコルは日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）にて平成25年1月9日付けで承認された。プロトコル作成と並行しながら放射線治療の品質を担保するために参加施設のコールドランを事前に行い、各施設の治療計画の妥当性を参加施設全体で確認した。また、各施設の治療装置のQAも行い、放射線治療装置についても試験参加に問題ないことを確認した。

D. 考察

頸部食道癌における放射線治療の臓器温存という利点、また IMRT の技術の有用性については明かであるが、臨床上、稀少疾患のためこれまでその役割は確立されていなかった。今回、多施設共同臨床試験において頸部食道癌における IMRT を用いた化学放射線療法の役割が明らかになることが期待される。

E. 結論

日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）にて「頸部食道癌に対する強度変調放射線治療（IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy）を用いた化学放射線療法の多施設共同第 II 相臨床試験」のプロトコル承認がなされた。今後、西村班と日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）の合同試験として症例登録開始予定である。

F. 健康危険情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishimura Y, Hiraoka M, Koike R, Nakamatsu K, Itasaka S, Kawamura M, Negoro Y, Araki N, Ishikawa H, Fujii T, Mitsuhashi N. Long-term Follow-up of a Randomized Phase II Study of Cisplatin/5-FU Concurrent Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer (KROSG0101/JROSG021). Jpn J Clin Oncol. 2012 Sep;42(9):807-12. 2012

2. 学会発表

(ア) 9/28 第48回日本医学放射線学会秋季臨床大会 教育講演；頸部食道癌

(イ) 11/26 Radiological Society of North America, Annual Meeting; Intensity Modulated Radiation Therapy

for Cervical Esophageal Cancer

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究

分担研究者 幡野和男（千葉県がんセンター放射線治療部）

研究要旨：本研究班では、上咽頭がんに対するIMRTを用いた化学放射線療法の有用性について検討しているが、これまでの頭頸部がんに対するIMRTの問題点を検討した。IMRTの臨床的効果は従来法とそれほど大きな差がないが、唾液腺機能低下においては従来法よりも改善が見られることがRCTから明らかとなった。一方、有害事象においては従来法よりも増加するものもみとめられ、今後の更なる検討が必要である。

A. 研究目的

頭頸部がんに対するIMRTの有用性を有害事象を含めて再検討する。

B. 研究方法

文献的に頭頸部がんIMRTの有用性を文献的に検討する。

(倫理面への配慮)

文献的考察であり、個人情報保護においては問題ないものと考えている。

C. 研究結果

IMRTが臨床応用されてから欧米では20年弱、我が国では10年以上が経過した。治療装置の改良、照射精度向上、治療計画装置の計算精度、速度の向上が図られてきた。頭頸部癌は解剖学的に危険臓器に囲まれており、これら危険臓器への線量軽減を図りつつ、腫瘍線量を維持又は増加させることは、従来法

では困難であったが、IMRTの出現により可能となった。生物学的線量増加が可能となったことにより放射線感受性が低いと言われる低酸素細胞領域へのDose paintingによる局所的な線量増加により、局所制御率の向上が期待されている。こうした治療にはPET/CTが不可欠であり、機能画像の治療への応用という点で大きなPSが起こっていると言える。

また、これまでのIMRTは、照射時間が長いという欠点があったために、長時間の治療体位の保持および生物学的効果に影響があるのではないかといった問題が指摘されてきた。この点、RapidArcの出現により、この問題も解決されつつある。

最近、NuttingらのPARSPORT studyの結果が報告され、初めて、多施設の前向き試験による唾液腺線量の低下及び唾液分泌低下減少

によるQOL向上が確認された。

一方で、夢の手法のように言われてきたIMRTについてその臨床的効果、QOLの問題が検討されるようになってきた。腫瘍組織への線量集中性が高まり、周囲正常組織への線量低下とともに有害事象の軽減により治療後QOLが改善するとの報告が相次いだが、しかし、Lehrmitte's Synのよに、むしろIMRTによる治療症例に多いとの報告も見られている。

D. 考察

IMRTは今後、少なくとも県がん診療連携拠点病院において90%以上の実施率となることが予想されており、特に頭頸部がんにおける使用が多くなるものと考えられる。多施設におけるRCTでは、唾液分泌低下の減少がQOL改善につながる結果が示され、有用性が確認されたが、輪郭描画のばらつき、適切な線量配分、危険臓器における線量制限などについては、まだまだ解決すべき点が多く、今後の更なる検討が必要であろう。

E. 結論

IMRTは、従来法と比べ、臨床的効果の向上、有害事象の減少といった優位性について示せるかどうかが本研究班の重要な課題であり、今後更なる検討が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ① 幡野和男. IMRT登場による頭頸部がん放射線治療のパラダイムシフト. 第25回 JASTROシンポジウム1. 2012 11月、東京
- ② Kazuo Hatano. A paradigm shift in radiation oncology with IMRT especially for prostate cancer and glioblastomas. 25th. International Cancer Symposium. Dec. 8, 2012, Tokyo

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

古平 毅（愛知県がんセンター中央病院）

研究要旨

本邦において頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の臨床への浸透は未だ十分でないと思われる。本邦における臨床試験の実践の中で、本治療法の実地医療への普及とその標準化に与する臨床研究を行う。

A. 研究目的

本邦において頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の臨床への浸透は未だ十分でないと思われる。本邦における臨床試験の実践・開発への取り組みの中で、本治療法の普及と標準化に与する臨床研究を行う。

B. 研究方法

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の多施設共同第 II 相臨床試験 である JCOG1015 への症例登録を行い、同症例の品質管理チェックのなかで強度変調放射線治療の標準化均てん化にフィードバックしうる情報交換を行う。

中咽頭癌への強度変調放射線治療の臨床試験を企画しグループ内でプロトコル立案にむけ準備する。

C. 研究成果

JCOG1015 では当施設より 6 例の症例登録を行った。放射線治療 QA 資料を提出し、会議において治療計画、強度変調放射線治療の

DVH 解析から治療品質管理についての確認を行い重要な意見交換を行った。

中咽頭癌について照射範囲を絞ってより低侵襲な強度変調放射線治療法を確立する目的で、第 II 相臨床試験のプロトコル作成を京都府立大中村聡明先生と共同で研究事務局を担当した。JCOG データセンターとの事前打ち合わせ、JCOG 頭頸部がんグループコアメンバーとの事前相談による調整を経て、PRC によるレビューを行いコンセプト審査に提出した。H24/9/15JCOG 運営会議にて承認 JCOG1208 としてプロトコルコンセプトを JCOG 運営会議で承認された。現在プロトコルを作成中である。

D. 考察

上咽頭癌の臨床試験では当施設より登録を見込まれる症例数をほぼ達成できた。今後更に適格症例の登録を行い試験の円滑な推進に貢献する予定である。中咽頭癌についても本邦での強度変調放射線治療の実践において臨

床試験の企画・実践は果たすべき重要な課題で、その臨床的意義は大きいと考えられる。

E. 結論

頭頸部癌の強度変調放射線治療の確立、標準化にむけて臨床試験の実践、企画を行った。原時点において着実な成果をあげているが、今後の更なる研究に伴い、本治療法の実地医療への浸透に寄与すると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 30(4); 349-53,2012
 - 2) Shimizu H, Matsushima S, Kinosada Y, Miyamura H, Tomita N, Kubota T, Osaki H, Nakayama M, Yoshimoto, M, Kodaira T. Evaluation of parotid gland function using equivalent cross-relaxation rate imaging applied magnetization transfer effect. J Radiat Res. 53 (1), 138-44,2012
 - 3) Nakahara R, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Inokuchi H, Mizoguchi N, Goto Y, Ito Y, Naganawa S. Treatment outcomes of definitive chemoradiotherapy for patients with hypopharyngeal cancer. J Radiat Res. 53(6) 906-15,2012
 - 4) Goto Y, Kodaira T, Fuwa N, Mizoguchi N, Nakahara R, Nomura M, Tomita N, Tachibana H. Alternating chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer: prognostic factors and proposal for individualization of therapy. J Radiat Res(in press).
3. 学会発表
- 1) Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Oshima Y, Hirata K, Ito J, Goto Y, Fuwa N: Clinical Efficacy Of Helical Tomotherapy For Nasopharyngeal Cancer Treated With Definite Concurrent Chemoradiotherapy. 54th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2012, Boston
 - 2) Yamazaki T, Kodaira T, Ota Y, Akimoto T, Wada H, Hiratsuka J, Nishimura Y, Ishihara S, Nonoshita T, Hayakawa T: Retrospective Analysis of Definitive Radiotherapy for Neck Node Metastasis from Unknown Primary Tumor: Japanese Radiation Oncology Study Group Study. 54th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2012, Boston
 - 3) Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Oshima Y, Ito J, Hirata K, Fuwa N: Clinical evaluation of Helical Tomotherapy combined with concurrent chemotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. Takahashi Memorial Symposium & 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium, 2012, Hiroshima

- 4) Motoo Nomura, Kohei Shitara, Takeshi Kodaira, Chihiro Kondoh, Daisuke Takahari, Takashi Ura, Hiroyuki Kojima, Minoru Kamata, Kei Muro, Satoshi Sawada: Recursive partitioning for new classification of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy. 2012 ASCO meeting, 2012, Chicago
 - 5) Shimizu H, Iwata M, Sasaki K, Kawai M, Kubota T, Osaki H, Nakayama M, Yoshimoto M, Kodaira T: NEW QUALITY ASSURANCE METHOD FOR ROTATIONAL DELIVERY USING THE ROTATIONAL THERAPY PHANTOM with ABSID. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2012, Beijing
 - 6) 古平 毅、立花 弘之、富田 夏夫、大島幸彦、平田希美子、伊藤 淳二: 上咽頭癌に対するIMRTを用いた化学放射線療法の臨床的検討. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 2012, 東京
 - 7) 古平 毅: シンポジウム1 IMRTのピットフォール. 第25回日本高精度放射線外部照射研究会, 2012, 広島
 - 8) 古平 毅、立花 弘之、富田 夏夫、大島幸彦、平田希美子、伊藤 淳二: 上咽頭癌に対するIMRTを用いた化学放射線療法の臨床的検討. 日本医学放射線学会第150回中部地方会, 2012, 岐阜
 - 9) 清水秀年、松島秀、宮村廣樹、紀ノ定保臣、久保田隆士、大崎光、中山雅詞、吉本学、藤井啓輔、古平毅: 磁化移動効果を応用したequivalent cross-relaxation rate imagingによる耳下腺機能評価. 第103回日本医学物理学会学術大会, 2012, 横浜
 - 10) 大島 幸彦、平田希美子、伊藤 淳二、富田夏夫、立花 弘之、古平 毅: 頸部リンパ腫に対するIMRTの有用性の検討. 第30回頭頸部腫瘍研究会, 2012, 名古屋
 - 11) 平田希美子、古平 毅、大島 幸彦、伊藤淳二、富田 夏夫、立花 弘之、古谷和久: 当院における下咽頭癌に対するIMRTの初期臨床経験. 日本医学放射線学会第149回中部地方会, 2012, 愛知
 - 12) 大島 幸彦 平田希美子 伊藤 淳二 富田 夏夫 立花 弘之 古平 毅: 頸部リンパ腫に対するIMRTの有用性の検討. 第24日本高精度放射線外部照射研究会, 2012, 横浜
 - 13) 平田希美子、大島 幸彦、伊藤 淳二、富田 夏夫、立花 弘之、古平 毅: 当院における下咽頭癌に対するIMRTの初期臨床経験. 第24日本高精度放射線外部照射研究会, 2012, 横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得: なし
 2. 実用新案登録: なし
 3. その他: なし

分担研究報告書

厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）

頭頸部腫瘍に対する IMRT の有用性に関する研究

分担研究者 小口正彦 （がん研有明病院 放射線治療部）

研究要旨

強度変調放射線治療(IMRT)は、頭頸部がんの治療において、適切な線量配分と毒性低減のために不可欠である。特に放射線感受性の高い中咽頭癌においては、疾患背景をよく理解し IMRT を上手に使うことが必要である。本研究においては中咽頭癌の病態を理解し、これまでの治療方針が正しかったかどうかについて検討した。今後の IMRT を用いた集学的頭頸部がん治療を開発する上での基礎資料とする。

A. 研究目的

顧的に調査した。

① 中咽頭癌の HPV 関連腫瘍と非関連腫瘍との予後比較

（倫理面への配慮）

② 中咽頭癌の化学放射線療法の治療効果と再発形式

HPV 調査に関しては当院 IRB にて承認済みである。「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守して行った。

③ 上記を調査することにより当院の中咽頭癌の治療方法の妥当性を検討する。

C. 研究結果

B. 研究方法

① 2005 年～2010 年にがん研有明病院にて放射線治療を施行した中咽頭側壁癌のうち HPV 検査を施行した 40 例を対象とし、HPV 関連腫瘍と非関連腫瘍に分類し、その病期・治療方法、・効果を回顧的に調査した。

② 2005 年 4 月～2012 年 10 月にがん研有明病院にて治療開始した、中咽頭扁平上皮癌に対し根治的放射線治療（外照射症例 除外：放射線治療前扁桃摘出例）を施行した 158 例を対象とし、その病期・治療方法、・効果を回

① 年齢中央値は 61 歳(42-84)。男性 32 人、女性 8 人。HPV 関連腫は 28 例、非関連腫は 12 例。HPV 関連腫瘍群の病期は、I 期 0 例、II 期 2 例、III 期 4 例、IVA 期 20 例、IVB 期 2 例。導入化学療法（以下 IC）＋同時化学放射線療法（以下 CCRT）が 3 例、IC＋放射線治療（以下 RT）が 5 例、CCRT が 9 例、RT 単独が 11 例。照射前頸部廓清は 1 例で施行。一次効果は、CR 25 例、PR 3 例、PD 0 例。経過観察期間中央値は、2 年 8 か月。PR 症例 3 例のうち、1 例に原発救済手術、1 例に

頸部廓清を施行。CR 症例のうち 2 例で再発。非関連腫瘍群の病期は、I 期 1 例、II 期 2 例、III 期 3 例、IVA 期 6 例、IVB 期 0 例。IC+RT 1 例、CCRT 6 例、RT 単独 5 例。照射前頸部廓清は 1 例に施行。一次効果は CR 10 例、PR 0 例、PD 1 例、不明 1 例。観察期間中央値 2 年 2 か月。PD 症例 1 例は原発救済手術にて無再発。CR 症例のうち 1 例に原発再発あり救済手術にて再発なし。HPV 関連腫瘍、非関連腫瘍の 2 年粗生存率は 96%、82%、年無増悪生存率は 89%、65%であった。

② 年齢中央値：62.5 歳（41-89）、男：122 人、女性：36 人、PS=0-1、病期：I/II/III/IVA/IVB/IVC = 2/27/23/97/8/1、中咽頭亜部位：側壁/前壁/上壁/後壁 = 119/24/5/1。進行症例 23 例に導入化学療法が施行された。巨大転移リンパ節、多発リンパ節転移症例 20 例に対し、放射線治療前に頸部かく清、リンパ節摘出術が施行された。95 症例（60%）において同時化学放射線療法を施行した。照射方法 3D-CRT：IMRT=106 例：52 例、放射線治療総線量/分割回数 60-72.6Gy/30-38Fr であった。導入化学療法は DCF 療法 3 コース基本とし、同時化学放射線療法は CDDP 80-100mg/m² 2-3 コース基本とした。経過観察中央値は 29 か月。3 年全生存/局所制御率/無増悪生存率は、それぞれ 91%/78%/68% であった。原発部位増悪は 13%、頸部リンパ領域増悪は 14%に認められた。照射前頸部かく清を施行した 20 例にかく清

部位頸部再発は認めなかった。切除リンパ節の最大径の中央値 38mm（20-58）であった。照射前頸部かく清非施行例 93 例のうち、21 例に頸部リンパ領域の増悪を認めた。制御不可能もしくは再発を認めたリンパ節の最大径（中央値）は 35mm（16-65）であったのに対し、制御可能であったリンパ節の最大径（中央値）27.5mm（9-70）であった。増悪 23 例（15%）に救済手術が施行された。7 例（4%）に遠隔転移（肺 5 例、骨 1 例、肝 1 例）を認めた。同時化学放射線療法中に Grade 4-5 の急性腎不全を 2 例に認めた。3D-CRT にて照射を行った 3 例に晩期障害として顎骨骨髓炎を認めた。

D. 考察

① HPV 関連中咽頭癌の有意差はないが予後良好性は明らかであった。進行症例でも HPV 関連腫瘍では制御可能な症例も認められ、治療法選択における HPV 因子の意義は大きいと考えられた。HPV 関連腫瘍の治療反応良好性を考えると一部の症例では Over Treatment になっている可能性も示唆された。

② 中咽頭癌に対する手術と化学療法を組み合わせた放射線治療は良好な成績を認めた。頸部かく清術、導入化学療法を組みあわせることで制御可能な進行症例を多く認めた。

比較的大きな頸部リンパ節転移症例は照射により制御困難な場合もあり、その場合頸部かく清術が有効であった。一方、放射線療法

と化学療法のみで制御可能な症例も多く認められ、初期治療選択時の転移リンパ節の評価は重要と考えられた。

③ 下顎骨線量の増加に伴う晩期有害事象と判断される下顎骨骨髓炎を 3DCRT 症例で認めている。中咽頭に十分な根治線量を投与する上では、3DCRT では不可避な合併症であった可能性もあり、このような場合にも IMRT の有用性は高いと考えられる。

E. 結論

① 中咽頭癌の治療方法選択、予後予測には HPV 因子は有用である。

② 中咽頭癌、初期治療選択時の転移リンパ節の評価（大きさ、性状、分布）は重要と考える。

③ 中咽頭癌患者の治療後長期生存がえられており、有害事象軽減のためにも IMRT での治療が望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表：

2012 年 利安隆史・小口正彦 第 36 回頭頸部癌学会 中咽頭側壁癌：HPV 関連腫瘍と非関連腫瘍の治療予後比較

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

分担研究者 中田 健生 （札幌医科大学附属病院放射線科）

研究要旨：

強度変調放射線治療 (IMRT) は、最新の高精度照射法の一つであり、晩期障害を低減して局所制御を高めることが期待されている。しかしながら、わが国では標準的な IMRT 照射法は確立しておらず、その有効性と安全性を明らかにした多施設臨床試験もわが国ではまだなされていない。本研究では、症例ごとの個別化が重要で標準化が困難な頭頸部腫瘍を対象に IMRT の有効性と安全性を評価することを目的とする。

頭頸部癌に対する IMRT は通常照射法では頭頸部腫瘍患者の QOL を落としていた唾液腺障害も低減でき、有効性を保ったままで、これまで以上に QOL のよいがん治療法となることが期待される。

A. 研究目的

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究として、2007 年より札幌医科大学附属病院で開始している中下咽頭癌に対する IMRT の治療結果について調査・検討した。

きに調査した。使用機器は LINAC : PRIMUS6MVX (SIEMENS)、RTPS : Xio (CMS/ELEKTA)、位置照合 : ExacTrac (Brain LAB) であった。症例の内訳は年齢 44-75 歳 (中央値 64)、男性 16 女性 1、PS0/1=15/2、中咽頭 11、中下咽頭 1、下咽頭 5、II 期 3、III 期 4、IVA 期 8、IVB 期 2 であった。また重複癌は 6 例であった。

B. 研究方法

2007 年 7 月から 2011 年 6 月の間に札幌医科大学附属病院で IMRT による化学放射線治療を施行した中下咽頭癌 17 例を後ろ向

きに調査した。使用機器は LINAC : PRIMUS6MVX (SIEMENS)、RTPS : Xio (CMS/ELEKTA)、位置照合 : ExacTrac (Brain LAB) であった。症例の内訳は年齢 44-75 歳 (中央値 64)、男性 16 女性 1、PS0/1=15/2、中咽頭 11、中下咽頭 1、下咽頭 5、II 期 3、III 期 4、IVA 期 8、IVB 期 2 であった。また重複癌は 6 例であった。CTV1 は GTV に平均 5.1mm マージン、CTV2 は高リスク予防領域として GTV に平均

15mm マージンとリンパ節転移を有するリンパ節領域、CTV3 は低リスク予防領域としてリンパ節転移のないリンパ節領域を設定した。PTV は CTV に 3mm マージンで設定した。IMRT は固定 7 門または 9 門の Step and shoot を用いて SIB 法で PTV1/2/3 にそれぞれ 70Gy/63Gy/56Gy を 35 分割で照射した。D95 処方が 14 例、D50 処方が 3 例であった。

C. 研究結果

観察期間 3～56 ヶ月（中央値 23 ヶ月）で生存 12、現病死 3、他病死 2、局所再発 6、リンパ節再発 2、遠隔転移 4 であった。3 年全生存率は 67.1%、3 年無再発期間は 61.4% であった。grade3 以上の急性期皮膚炎が 8 例、急性期粘膜炎が 10 例であった。grade3 以上の晩期有害事象は認めなかった。唾液腺障害による口腔内乾燥は grade2 が 1 例でそれ以外は grade0-1 であった。

D95 処方による平均線量（Dmean）は PTV1, 2, 3 それぞれ指示線量に対して 103-111%、108-118%、107-124% であっ

た。いずれも指示線量より高い値で、症例ごとのばらつきが大きかった。一方 D50 処方による Dmean は PTV1, 2, 3 それぞれ指示線量に対して 100%、102-105%、101-104% と指示線量との解離が少なく、また症例数は少ないがばらつきは少ない傾向がみられた。

D. 考察

ICRU レポート 83 では IMRT において D50 処方を推奨しているが、以前からの D95 処方が広く用いられており世界・国内においていまだ統一した見解はない。従来の治療法と投与線量で比較した場合は D95 処方では線量増加となり、D50 処方が方が近似した値となる。中・下咽頭領域、特に後壁においては組織の脆弱性、間隙への易浸潤性があり、放射線治療による制御困難、潰瘍形成、感染のリスクが高い。そのため中・下咽頭領域では D50 処方の方が安全であると考ええる。また SIB 方では予防領域への 1 回線量が低下することとなるが、予防領域の平均線量は指示線量より高線量となる。また治療効果からは 1 回線量低下は許容できるとの報

告がある。

E. 結論

前期治療例の治療成績、有害事象とも良好な結果であった。さらなる有害事象軽減のため札幌医科大学附属病院では中下咽頭癌に対する SIB 法での IMRT では 2011 年から D95 処方に変更した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

中田健生. 当院における中下咽頭癌 IMRT の治療成績. 第 126 回北日本地方会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

頭頸部腫瘍に対する IMRT の有用性に関する研究

分担研究者 伊藤 芳紀（国立がん研究センター中央病院）

研究要旨:

臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)の上咽頭癌患者に対して強度変調放射線治療を化学放射線療法として用いることの有効性と安全性を評価する Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 1015 臨床第 II 相試験の参加施設として、適格規準を満たした 3 例について臨床試験の説明をし、試験参加同意を確認後に登録し、プロトコル治療を施行した。放射線治療については、多施設共同臨床試験であるため、治療内容の均一化を目指して、施設間、治療計画医間の格差を最小化する努力が必要であり、本試験は我が国初の頭頸部癌に対する強度変調放射線治療の臨床試験として実践している。

A. 研究目的

臨床病期II-IVB期（UICC第7版、2009年）の上咽頭癌患者に対して強度変調放射線治療を化学放射線療法として用いることの有効性と安全性を、多施設共同臨床試験において評価する。強度変調放射線治療により、精度の高い計画標的体積への照射と耳下腺の照射線量低減による口内乾燥割合の軽減を目指す。

B. 研究方法

「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験：JCOG1015」を適格例に対し、参加施設とし

て実施する。臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)、0 才以上 75 歳以下、PS0-1、未治療の上咽頭癌患者に対し、以下の化学放射線療法のレジメンと補助化学療法のレジメンを実施する。化学放射線療法強度変調放射線治療 70 Gy/35 回/7 週 two-step 法 CDDP 80mg/m2 (div), day1, 22, 43 補助化学療法放射線治療の最終照射日の翌日を 1 日目として 28 日目に開始し、以下のレジメンを 4 週 1 コースとして 3 コース繰り返す。

5-FU: 700mg/m2 (civ), day1-5CDDP: 70mg/m2 (div), day1

（倫理面の配慮）

本臨床試験は、「臨床研究に関する倫理

指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従って遂行している。説明同意文書を作成し、JCOG プロトコール審査委員会と国立がん研究センター倫理委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織しており、本研究も、JCOG のプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、倫理性の確保に努めている。

C. 研究結果

平成23年5月に国立がん研究センター倫理審査委員会で承認され、登録可能となった。平成23年度に登録した2例において化学放射線療法を予定通り完遂できた。引き続き補助化学療法は2例とも2コースまで施行したが、1例は白血球低下、1例はクレアチニン上昇にて化学療法開始規準を満たさなかったため、3コース目は施行できなかった。効果判定は、2例ともcomplete response (CR) となり、再発所見なく現在経過観察中であ

る。平成24年度は平成25年2月までの未治療上咽頭癌患者は1例のみであったが、適格条件を満たしたため、本臨床試験の説明をし、試験参加同意を確認後に登録した。登録例に対し、標的体積設定や計画標的体積・正常組織の線量制約などの放射線治療規定に従い、強度変調放射線治療計画を施行した。その際、上咽頭領域、所属リンパ節領域、正常組織の輪郭の囲みについて、研究事務局がアトラスとして作成した囲みの例を参照してCT画像の各スライス上で輪郭を囲み、放射線治療内容の均一化に努めた。また、治療計画内容は個人情報をマスキングの上、研究事務局に提出した。登録した3例において、現在までに重篤な急性期および遅発性有害事象は認めていない。

D. 考察

上咽頭癌は希少疾患であるため、これまでの治療実績から本施設からの年間登録予定数は2例に設定している。本年度の適格例は平成25年2月の時点で1例であったが、臨床試験参加登録の同意を得て登録をすることができた。担当医は適格例に対しては必ず本試験の説明をするように努めており、今後も継続していきたい。登録例に対する強度変調放射線治療については、ばらつきが生じやすい上咽頭領域や所属リンパ節領域の輪郭の囲みについて、アトラスによる輪郭の囲みの例の参照は本施設での治療計画者間の格差の最小化に有用であった。研究事務局に提出した治療計

画内容については、班会議で検討され、問題点、留意点を把握することで、次の治療計画に反映することが可能であった。補助化学療法については、化学放射線療法を完遂した2例において3コース目が施行できなかった理由として、化学放射線療法期間中の粘膜炎

ありません

2. 学会発表

骨髄抑制、食欲不振、腎機能障害などの有害反応も影響したものと考える。現在までのところ有効性として、腫瘍縮小効果は良好である。安全性としては、今後唾液腺障害やレルミット兆候などの遅発性有害事象の評価も正確に行う予定である。

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。

E. 結論

本臨床試験の重要性を認識し、適格例に対しての説明、登録を積極的に行うことを継続し、登録例に対する強度変調放射線治療において、治療内容が均一になるようにプロトコール規定に従った治療計画を行うことが重要である。

F. 健康危険情報

ありません

G. 研究発表

1. 論文発表

ありません