

E. 結論

シード治療後のPSA再発において局所再発が疑われた患者の生検陽性率は32%であった。これは治療患者全体の1.6%にすぎず、局所制御がきわめて高い治療であることが示唆された。前立腺癌に対してシード療法を主体とすることにより、放射線治療の期間短縮が可能になることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. Yoshida K, Ohashi T, Yorozu A, Toya, Nishiyama T, Saito S, Hanada T, Shiraishi Y, Shigematsu N. Comparison of preplanning and intraoperative planning for I-125 prostate brachytherapy. Japanese Journal of Clinical Oncology 43:383-389, 2013.
 2. Shiraishi Y, Hanada T, Ohashi T, Yorozu A, Shigematsu N. Novel parameter predicting grade 2 rectal bleeding after I-125 prostate brachytherapy combined with external beam radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 87:182-187, 2013.
 3. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Momma T, Toya K, Nishiyama T, Yamashita S, Shiraishi Y, Shigematsu N. Outcomes following iodine-125 prostate brachytherapy with or without neoadjuvant androgen deprivation. Radiother Oncol 109:241-245, 2013
 4. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Momma T, Nishiyama T, Yamashita S, Shiraishi Y, Shigematsu N. Combined brachytherapy and external beam radiotherapy without adjuvant androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer. Radiation Oncology 9:13, 2014.
2. 学会発表
 1. 矢木康人、齊藤史郎、西山徹、中村憲、玉城光由、戸矢和仁、萬 篤憲 日本における前立腺癌永久挿入密封小線源治療の長期成績 第51回癌治療学会 2013/10/26 京都
 2. Yorozu A, Saito S, Toya K, Yoshida K, Takahashi A, Nishiyama T. D90s predicting biochemical tumor control after I-125 prostate brachytherapy: Effects of day 1 and day 30 dosimetry and a prostate margin. 34th ABS, 2013/4/19, New Orleans, USA
 3. Yorozu A, Saito S, Toya K, Yoshida K, Takahashi A, Tanaka N, Kuroiwa N, Shiraishi Y, Ohashi T. Dose escalation impacts biochemical outcomes of inadequate PSA nadir during neoadjuvant hormone therapy before brachytherapy for intermediate-risk prostate cancer. 55th ASTRO, 2013/9/23, Atlanta GA, USA
 4. Yorozu A, Saito S, Toya K Dose-response relationship in I-125 prostate brachytherapy: 10-year experience at Tokyo Medical Center. International Symposium on 10th anniversary of

permanent prostate brachytherapy in Japan 2014/1/17, Tokyo

5. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Tanaka N, Katayama N, Koima S, Maruo S, Dokiya T, Fukushima M, Yamanaka H. Preliminary report of urinary and rectal toxicity profiles after permanent iodine-125 implant brachytherapy in Japanese men: J-POPS multi-institutional cohort study. 55th ASTRO, 2013/9/23, Atlanta GA, USA
 6. Shiraishi Y, Hanada T, Ohashi T, Yorozu A, Toya K, Shigematsu N. A novel parameter predicting grade 2 rectal bleeding after I-125 prostate brachytherapy combined with external beam radiation therapy. 55th ASTRO, 2013/9/23, Atlanta GA, USA
 7. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Toya K, Shiraishi Y, Outcomes following I-125 prostate brachytherapy as monotherapy. 55th ASTRO, 2013/9/23, Atlanta GA, USA
 8. 萬 篤憲、齊藤史郎、矢木康人、西山徹、戸矢和仁、吉田佳代、高橋茜、田中智樹、黒岩信子、新谷幸子 放射線治療の術前内分泌療法に反応不良の中リスク前立腺癌をどうするか? 第51回癌治療学会 2013/10/26 京都
- ## 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
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）
総括 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 粒子線医学開発分野 分野長

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、2014年3月で241例となり登録を終了予定である。

B. 研究方法

参加施設にて、同意が得られた患者より末梢血液（5ml）の採血を行い、採取した血液（以下、試料とする）を速やかに冷蔵庫（4℃）保存し、4日以内に試料解析実施施設（放射線医学総合研究所 重粒子線医科学センター）に送付する。試料の送付方法に関しては、後述する「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿った連結可能匿名化を行って、個人情報の管理を厳格にして実施する。

試料解析実施施設において、放射線感受性遺伝子候補190遺伝子1,300SNPsのうち、約1,000のSNPsを中心に解析し、その解析結果とJCOG0701で得られた放射線治療後の有害事象（SNPsとGrade 0-1 vs. Grade 2以上およびGrade 0-2/Grade 3以上の2カテゴリー、SNPsとGrade 0、1、2、3、4それぞれのグレードとの相関など）との関連解析を行い、放射線治療の有害事象に関連するSNPsを明らかにする。

本研究は遺伝子多型に関する研究であるため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲である。そのため、各々の参加施設から本研究のために提供され、かつ保存されている試料の利用にあたっては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の趣旨に準拠して取り扱う。なお、本研究では、個人情報情報は匿名化され、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、2014年3月時点で241例の登録があり、登録を終了予定である。今後、検体のSNPs解析を進めて、

まずは急性有害事象の発生に関わるSNPsについて、相関を解析する予定である。

D. 考察

本附随研究は、1) 急性期有害事象と晩期有害事象の両者を対象としていること、2) 臨床試験という治療因子の方法やその質が高いレベルで統一されている試験に附随した研究であること、3) 臨床試験登録患者を対象とした研究であることから、有害事象発現前に被験者を特定し前向きデータを集積できること、4) 治療が放射線治療単独で、化学療法などの他の治療因子が急性期有害事象や晩期有害事象に影響しないこと、などの点で大きな意義があると考えている。晩期有害事象は急性期有害事象と異なり非可逆的で長期に及ぶ反応であり、治癒が得られたとしても治療後の患者のQOLを低下させる。そのためその予測は臨床的に大きな意義があり、予測が可能となれば、1) 放射線治療の総線量を低減する、2) 放射線治療の照射範囲を可能な限り縮小する、3) 有害事象を増強する化学療法の併用を回避する等の治療上の工夫で有害事象発現の回避や抑制が可能となる可能性もある。また、急性期有害事象の程度と晩期有害事象との関連については明確になっていないため、両者に共通の因子が関与しているか否かを解析することは重要である。さらに臨床試験という治療因子が高いレベルで統一されている前向き試験を対象に治療後の急性期有害事象ならびに晩期有害事象の発現およびその程度に関与するSNPsを解析することは、その結果の信憑性をより高いものにすると考えられる。さらに放射線治療単独による急性期有害事象および晩期有害事象に関与するSNPsを同定することは、放射線治療に起因する有害事象発現に関与する根本的な因子の解明の一助となり、部位や組織が異なる放射線治療の有害事象の発現を、より正確に予測できる可能性がある。本附随研究は数多くの遺伝子を対象として、放射線治療による急性期有害事象および晩期有害事象に関与するSNPsを同定する探索的解析であるため、本附随研究で同定されたSNPsを用いた有害事象の予測の妥当性、つまり放射線治療による有害事象の発現における意義を、他の部位や臓器に対する放射線治療や臨床試験で検証することが次のステップとなる。

E. 結論

本附随研究で得られる結果は、放射線治療全般における有害事象発現予測に重要な知見をもたらすことが期待され、臨床的に大きな意義をもつと考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Motegi K, Kohno R, Ueda T, Shibuya T, Ariji T, Kawashima M, Akimoto T. Evaluating positional accuracy using megavoltage cone-beam computed tomography for IMRT with head-and-neck cancer. *J Radiat Res*. 2014 in press.
2. Motegi A, Kawashima M, Arahira S, Zenda S

, Toshima M, Onozawa M, Hayashi R, Akimoto T. Accelerated radiotherapy for T1—T2 glottic cancer *Head and Neck* 2014 in press.

3. Aoki M, Mizowaki T, Akimoto T, Nakamura K, Ejima Y, Jingu K, Tamai Y, Nakajima N, Takemoto S, Kokubo M, Katoh H. Adjuvant radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey study of the JROSG. *J Radiat Res*. 2014 in press.
4. Tansho R, Takada Y, Kohno R, Hotta K, Hara Y, Mizutani S, Akimoto T. Experimental verification of dose calculation using the simplified Monte Carlo method with an improved initial beam model for a beam-wobbling system. *Phys Med Biol*. 58(17): 6047-64, 2013.
5. Kawashima M, Ariji T, Kameoka S, Ueda T, Kohno R, Nishio T, Arahira S, Motegi A, Zenda S, Akimoto T, Tahara M, Hayashi R. Locoregional Control After Intensity-modulated Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma with an Anatomy-based Target Definition. *Jpn J Clin Oncol*. 43(12): 1218-25, 2013.
6. Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, Arahira S, Kawashima M, Matsumoto Y, Kinoshita H, Satake M, Akimoto T. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases. *Int J Clin Oncol*. 2013.
7. Matsubara K, Kohno R, Nishioka S, Shibuya T, Ariji T, Akimoto T, Saitoh H. Experimental evaluation of actual delivered dose using mega-voltage cone-beam CT and direct point dose measurement. *Med. Dosim*, 38(2): 153-159, 2013.
8. Kiyozuka M, Akimoto T, Fukutome M, Motegi A, Mitsuhashi N. Radiation-induced Dimer Formation of EGFR: Implications for the Radiosensitizing Effect of Cetuximab. *Anticancer Res*. 33(10): 4337-46, 2013.
9. Okano S, Yoshino T, Fujii M, Onozawa Y, Kodaira T, Fujii H, Akimoto T, Ishikura S, Oguchi M, Zenda S, de Blas B, Tahara M. Phase II Study of Cetuximab Plus Concomitant Boost Radiotherapy in Japanese Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Jpn J Clin Oncol*. 43(5): 476-82, 2013.
10. Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, Shibasaki H, Kojima M, Ochiai A, Zenda S, Akimoto T, Konishi M. Pancreatic resection for metastatic melanoma originating from the nasal cavity: a case report and literature review. *Anticancer Res*. 33(2): 567-73, 2013.
2. 学会発表
1. 秋元哲夫：(シンポジウム) 生物学的アプローチと放射線治療の臨床 第11 回癌治療増感研究会シンポジウム 2月8

- 日 2014. 奈良
2. 秋元哲夫：(招請講演) Particle therapy 「日ロ先端医療センタープロジェクト」官民ミッションセミナー 2月4日 2014. モスクワ。
 3. 秋元哲夫：(招請講演) 放射線治療におけるPETの有用性 第1回関東PETフォーラム 12月21日 2013. 東京。
 4. 秋元哲夫：(招請講演) 前立腺癌に対する放射線治療の現状と今後の展望 佐賀前立腺講演会 12月7日 2013. 佐賀。
 5. 秋元哲夫：(招請講演) 放射線治療におけるPETの有用性 第3回東毛画像フォーラム 12月4日 2013. 群馬。
 6. 秋元哲夫：(シンポジウム) Particle therapy Korean-Japan Joint symposium on lung cancer 11月7日 2013年 韓国。
 7. 秋元哲夫：(シンポジウム) 化学放射線療法総論 第51回日本癌治療学会総会 10月25日2013. 京都。
 8. 秋元哲夫：(シンポジウム) 分子生物学的見地からみた分子標的治療と放射線治療の併用の有用性と課題 第26回日本放射線腫瘍学会 10月19日 2013. 青森。
 9. 秋元哲夫：(招請講演) 骨転移による疼痛に対する放射線治療の有効性 千葉県骨軟部腫瘍症例研究会 10月7日 2013. 千葉。
 10. 秋元哲夫：(シンポジウム) 食道癌に対する分子標的薬と放射線治療併用の安全性 第11回日本臨床腫瘍学会 8月31日 2013. 仙台。
 11. 秋元哲夫：(シンポジウム) 前立腺癌の高線量率組織内照射 第10回癌治療増感研究会シンポジウム 6月10日 2013. 奈良。
 12. 秋元哲夫：(招請講演) Current status and future direction of particle therapy in Japan 日露セミナー 4月30日 2013. モスクワ。
 13. 秋元哲夫：(シンポジウム) Chemoradiation therapy (CRT) for non-small cell lung cancer 37th Annual Meeting of the MDACC Radiation Oncology / Gilbert H. Fletcher Society 4月19日 2013. 京都。
 14. 秋元哲夫：(シンポジウム) Radiotherapeutic approaches of functional organ preservation for laryngeal cancer 第25回喉頭科学会 3月7日 2013 横浜。
 15. 秋元哲夫：(招請講演) Current status and future direction of proton beam therapy Innovation of cancer diagnosis and treatment in Japan Lecture in Moscow 2月12日 2013. モスクワ。
 16. 秋元哲夫：(招請講演) 頭頸部癌治療における陽子線治療を含めた放射線治療の役割静岡県総合画像診断研究会 1月5日 2013. 静岡。
 17. 秋元哲夫：(シンポジウム) CLINICAL OUTCOMES AND FUTURE DIRECTION OF

PROTON BEAM THERAPY 国際がん研究シンポジウム 12月6日 2013. 東京。

- H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
現在のところありません。
 2. 実用新案登録
現在のところありません。
 3. その他
特記することはありません。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
 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

研究者分担者 齊藤 吉弘 埼玉県立がんセンター放射線科部長

研究要旨

早期喉頭癌の治療期間の短縮による有効性および安全性についての多施設共同研究、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、前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験の多施設共同研究を施行している。それと並行して、進行下咽頭癌の術後照射の成績および再発様式を検討し、(化学)放射線療法との対比を行った。その結果をもとに、下咽頭癌の治療戦略について考察した。下咽頭癌の術後照射例では、リンパ節切除部位の制御が不十分であり、線量の増加、化学療法の併用が必要である。また、(化学)放射線療法との比較では、放射線療法例に局所再発率が高く、IMRTを含めた放射線療法の強化、強力な化学療法の併用が必要である。術後照射例では、遠隔再発に対する考慮が必要である。両者の再発様式は異なるものの、生存率に相違がみられないことは、喉頭温存を考慮した導入化学療法、IMRTによる化学放射線療法の積極的な導入を検討してもよいのではないかと考えられた。

A. 研究目的

早期喉頭癌の治療期間の短縮による有効性および安全性についての多施設共同研究および乳房温存療法術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験、前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験の多施設共同研究を施行している。それと並行して、進行下咽頭癌の術後照射の成績および再発様式を検討し、(化学)放射線療法と対比を行い、進行下咽頭癌の治療戦略について研究を行った。

B. 研究方法

2002年1月から2011年12月までに進行下咽頭癌で術後照射を施行した103例を対象とし、治療成績および再発様式を検討した。また、同時期に(化学)放射線療法を施行した、進行下咽頭癌患者66例を対象とし、比較検討を行った。術後照射例は、臨床病期 III期20例(19.4%)、IVA期76例(73.8%)、IVB期7例(6.8%)で咽喉頭頸部食道摘出術と両側頸部郭清を基本とし、術後照射は全頸部に46 Gy、脊髄をはずして50 Gy照射し、高リスク病巣に10 Gyの追加照射を施行した。化学療法は併用していない。同時期の(化学)放射線療法例は、III期15例(22.7%)、IVA期33例(50%)、IVB期18例(27.3%)で、術後照射例よりもIVA期が少なく、かわりにIVB

期が多い構成となっていた。放射線療法は、1日2 Gyの通常分割照射で、66-70 Gyを投与した。化学療法は、69.7%に施行した。(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

術後照射例の再発様式は、局所領域再発33.0%、遠隔再発22.3%、局所+遠隔再発1%、非再発43.7%であった。また局所領域再発では、82.9%が転移リンパ節に関係した部位の再発で、被膜外浸潤例の再発は24.4%であった。転移リンパ節個数による再発は、2個以上の部位で再発が認められた。再発部位の線量は、58Gy以上照射されていた部位が74.3%、50Gy以下の予防照射領域の再発が22.9%であった。また手術から術後照射までの期間は、再発例、非再発例ともに、中央値が41日で違いがみられなかった。4年生存率は、III期57.8%、IVA期31.2%、IVB期28.6%であった。(化学)放射線療法例の再発様式は、局所領域再発50.0%、遠隔再発6.0%、局所+遠隔再発3.0%、非再発41.0%であった。放射線療法例に局所再発が多い理由として、IVB期の非切除症例

が多く含まれていたこと、治療方法が強度変調放射線療法(IMRT)ではないこと、化学療法が不十分であることが原因として考えられた。4年生存率は、III期58.7%、IVA期34.0%、IVB期22.2%であり、IVB期以外では、手術症例と相違はみられなかった。

D. 考察

下咽頭癌の術後照射例では、リンパ節切除部位の制御が不十分であり、従来の報告の通り、線量の増加、化学療法の併用が必要であると考えられた。被膜外浸潤陰性の1個以下の頸部側への術後照射は、省略できる可能性が示唆された。また、(化学)放射線療法との比較では、放射線療法例に局所再発率が高く、IMRTを含めた放射線療法の強化、強力な化学療法の併用が必要である。術後照射例では、化学療法の併用によるリンパ節再発の減少、IMRTを含めた放射線療法の強化による有害事象の軽減と局所効果の増強、遠隔再発に対する考慮が必要である。両者の対象例がランダム化されたデータに基づくものではないにしても、再発様式は異なるものの、生存率に相違がみられないことは、喉頭温存を考慮した治療方法の積極的な導入を検討してもよいのではないかと考えられた。

E. 結論

進行下咽頭癌の治療方法は、集学的治療に移行してきているが、導入化学療法、IMRTを含めた化学放射線療法の積極的な導入を検討してもよいのではないかと考えられた。

G. 研究発表

- 論文発表
- 大久保 悠、齊藤吉弘、楮本智子、牛島弘毅、川原正寛、酒井 洋、栗本太嗣、須藤淳子、山名一平、山根由紀、高橋 聡、田中洋一、埼玉県医学会雑誌 第48巻1号 p79-83, 2013.
- 学会発表
- 齊藤吉弘、大久保 悠、楮本智子、牛島弘毅、川原正寛、別府 武、白倉 聡、畑中章生、岡崎 雅、得丸貴夫、西寫 渡下咽頭癌術後照射の再発様式とIMRTへの移行について 第26回日本放射線腫瘍学会(青森 10月18日-20日)2013
- 楮本智子、大久保 悠、牛島弘毅、川原正寛、齊藤吉弘、松本広志、林 祐二、黒住昌史、大庭華子、井上賢一、武井寛幸 早期乳癌温存術時のセンチネルリンパ節転移偽陰性例に対し、腋窩照射は有用か? 第26回日本放射線腫瘍学会(青森 10月18日-20日)2013.
- 大久保 悠、齊藤吉弘、川原正寛、牛島弘毅、楮本智子、別府 武、白倉 聡、畑中章生、岡崎雅、西寫 渡、耳下腺癌術後に予防的頸部リンパ節照射は必要か? 第26回日本放射線腫瘍学会(青森 10月18日-20日)2013.
- 川原正寛、大久保 悠、牛島弘毅、楮本智子、齊藤吉弘、疼痛を伴った筋肉内転移に対する緩和照射の有効性、第26回日本放射線腫瘍学会(青森 10月18日-20日)2013.
- 牛島弘毅、齊藤吉弘、楮本智子、大久保 悠、川原正寛、酒井 洋、栗本太嗣、須藤淳子

秋山博彦、木下裕康、中島由貴、局所進行非小細胞肺癌への化学放射線療法の治療成績と晩期有害事象に関する検討、第51回癌治療学会(京都 10月24日-26日)2013.

- 大久保 悠、齊藤吉弘、楮本智子、牛島弘毅、川原正寛、西村洋治、八岡利昌、山口研成、大木 暁、田中洋一、直腸癌および肛門管癌に対する強度変調放射線療法(IMRT)の導入、第51回埼玉県医学会総会(浦和 .2月.23日) 2014.

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

- 特許取得
現在のところありません。
- 実用新案登録
現在のところありません。
- 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

肺転移は孤立性の場合には手術が選択されることが多いが、それに代わる治療として短期の分割照射で治療できる定位放射線治療が期待される。またI期肺癌の定位放射線治療は急速に普及してきており、治療可能な施設も増加しているが、症例数は多くないようである。原発性肺癌及び肺転移について、至適といえる線量・分割については不明である。当院における原発性肺癌及び肺転移の症例に対する定位放射線治療の有効性と安全性について検討を行った。I期肺癌については概ね良好な治療成績が得られており、有害事象も許容範囲内と考えている。肺転移の照射野内制御は大腸・直腸癌及び悪性黒色腫を除いて概ね良好な成績であり、現在、放射線感受性の低い大腸・直腸癌の至適線量と分割について検討を進めている。

A. 研究目的

- 1) 当科ではI期肺癌に対しての定位放射線治療をcoplanar dynamic conformal arcで行っている。多くの施設ではnon-coplanar治療が行われている現状であるが、当科でのcoplanarでの治療の妥当性について原発性肺癌を対象に検討した。
- 2) 孤立性の肺転移に対しては全身状態が許せば手術療法を選択されることが多いが、体幹部定位放射線治療は原発性肺癌と同様に全身的な負担が軽く、かつ効果的な治療である。原発性肺癌とは異なり肺転移の場合、原発部位の放射線感受性に依存するため、原発臓器や組織型によっては投与線量の変更が必要になってくる。肺転移に対しての定位放射線治療は、まだ施行している施設や症例数も少なく、至適な線量・分割方法は不明である。当科で行った肺転移の体幹部定位放射線治療症例の解析から肺転移についての至適線量・分割を検討した。

B. 研究方法

- 1) 2005年7月から2012年1月までに根治的定位放射線治療を行い、2か月以上経過観察可能であったI期肺癌 494例において、治療成績及び合併症を遡及的に解析した。
- 2) 当科で肺転移に対して行った体幹部定位放射線治療症例で161例を対象として遡及的な解析を行った。

(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の保護を厳重に行い、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

- 1) 原発性肺癌症例の解析対象は、年齢中央値:79歳、T1a:T1b:T2a=166:160:168例、扁平上皮癌:腺癌:細胞診classV:組織未確診=90:170:24:210例、経過観察期間中央値:23か月であった。照射線量は、48Gy/4回:60Gy/8回:52Gy/4回:54Gy/4回=107:30:231:126例であった。2年生存率は84%、2年疾患特異的生存率は93%、2年局所制御率はT1a:T1b:T2a=95%:95%:85%、各処方線量での2年局所制御率は48Gy:60Gy:52Gy=89%:88%:92%、54Gyでの1年局所制御率は100%であった。CTCAE-Grade2以上の合併症は82例で認め、Grade4以上はなく、呼吸器合併症:35例、肋骨骨折:32例、胸壁浮腫:3例、胸壁痛:15例、皮膚炎:4例、食道炎:4例であった。肺炎は24例(Grade2:3=19:5例)で認め、発症期間中央値:4.5か月、対側肺にも出現したものが11例あった。
- 2) 当院で定位放射線治療を施行した肺転移症例は161例で、生存例の経過観察期間は3.5-71.6か月(中央値16.9か月)である。原発巣別では大腸/直腸癌が70例と最も多く、次に肺癌が63例、上部消化管15例、泌尿器系癌11例と続く。投与線量は52Gy/4回で行った症例が最も多く101例、続いて48Gy/4回が45例であった。

161例全体の照射野内制御率は約70%であった。原発臓器が肺の場合、照射野内の再発率は90%であるのに対して大腸/直腸癌は32%前後と $p=0.000$ の有意差で照射野内の制御率が不良となっている。大腸/直腸癌($n=43$)とその他の原発巣($n=118$)で分けて制御率をみても、 $p=0.00$ と高い有意差で局所制御が不良であった。線量別に制御率を解析したが、48Gy~56Gy/4回までの間の線量で局所制御率に有意差を認めなかった。

D. 考察

- 1) 肺癌の定位放射線治療後合併症としては、放射線肺炎・皮膚炎・肋骨骨折などが挙げられる。放射線肺炎は重症になると呼吸機能低下を来し、患者のADL・QOLの低下、さらに重篤にあると生命にかかわる合併症である。放射線肺炎発症の時期を予測し、どの時点でどのような治療介入するか重要な課題である。重篤な放射線肺炎を回避するために、放射線肺炎を起こしやすい体質(遺伝子)の同定も重要である。
- 2) 肺転移の定位放射線治療において、大腸・直腸癌以外の原発巣であれば比較的良好な局所制御を期待できる。しかし、大腸・直腸癌の転移の場合には肺癌で用いられる線量では制御困難であるため、より高い線量が必要である。当科で行った60Gy/4回までの線量においては重篤な副作用は認めず、現時点では60Gyでの照射部位からの再発例はなく、今後経過観察を行い、さらなる線量増加が必要かどうかについて検討する。

E. 結論

- 1) 当科で施行しているconformal dynamic arc治療は、息止めなし、自由呼吸下でも十分安全かつ効果的な治療と考えている。
- 2) 現時点において肺癌で広く採用されている48Gy/4回程度の線量では大腸・直腸癌の転移の照射野内制御は難しく、より多くの線量の投与が必要である。それ以外の原発巣からの肺転移については概ね肺癌で採用している線量で必要十分である可能性はあるが、今後さらに原発巣による線量については症例を重ねて検討してゆく予定である。

治療計画・線量計算はブレインラボ社のiPlanで行っているが、ペンシルビームによる線量計算であるため現在多く使用されているsuperposition相当の線量計算アルゴリズムを使用している施設では、当院で採用している線量を参考にすることは注意が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Eriguchi T, Takeda A, Oku Y, Ishikura S, Kimura T, Ozawa S, Nakashima T, Matsuo Y, Nakamura M, Matsumoto Y, Yamazaki S, Sanuki N and Ito Y: Multi-institutional comparison of treatment planning using stereotactic ablative body radiotherapy for hepatocellular carcinoma - benchmark for a prospective multi-institutional study. Radiation Oncology 2013, 8:113.

2. 松本康男: 肺病巣に対するSBRTのピットフォール(特集 高精度放射線治療のピットフォール) 臨床放射線2013, 58(5), 668-681
2. 学会発表
 1. Yamashita H, Onishi H, Matsumoto Y, Murakami N, Matsuo Y, Nakamura T, K. Tomoki, Shibata S, Omori M, Nakagawa K: Comparison between stereotactic body radiotherapy for liver metastases and hepatocellular carcinoma. American Society for Radiation Oncology 55th Annual Meeting, 2013, Atlanta
 6. Onishi H, Shioyama Y, Matsumoto Y, Takayama K, Matsuo Y, Miyakawa A, Yamashita H, Matsushita H, Aoki M, Nihei K, Kimura T, Ishiyama H, Murakami N, Nomiyama T, Uno T, Takanaka T, Takeda A, Kato N, Nakata K, Ogawa K: Japanese multi-institutional study of stereotactic body radiotherapy for more than 2000 patients with stage I non-small cell lung cancer. American Society for Radiation Oncology 55th Annual Meeting, 2013, Atlanta
 7. 金本彩恵, 松本康男, 杉田公: I期肺癌に対するcoplanar dynamic conformal arcによる定位放射線治療の妥当性の検討. 日本放射線腫瘍学会第26回学術大会, 2013, 弘前

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
特記することはありません。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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た。

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。

リニアックを用いた画像誘導短期照射の基礎として、画像誘導放射線治療の治療計画や臓器変形への対応に関する研究を行っている。

（倫理面への配慮）

多施設共同前向き研究としてJCOGのIRBにもとづいたプロトコルを遵守している。プロトコルは当施設のIRBの審査も経ている。

当施設のみで行っている研究および大阪の多施設共同研究は通常の保険診療の中での医師主導自主臨床研究であるが、疫学研究に関する倫理指針は遵守し、当施設および各参加施設のIRBにて承認を受けて研究を施行している。ヒトゲノム・遺伝子解析、遺伝子治療、ヒト幹細胞に関わる研究および動物実験等は全く施行していない。

C. 研究結果

JCOG 0701、JCOG 0906ともに当施設からも症例登録を行い、予定症例数に達したため症例登録が終了され、結果待ちとなっている。

単施設研究としては種々の癌腫に対する高線量率小線源治療の臨床結果解析を行った。論文発表G-1-(16)では前立腺癌に対する超短期

照射法の1つである54 Gy/9回/5日の高線量率組織内照射のスケジュールをさらに45.5 Gy/7回/4日まで短縮可能であることを示した。当施設における18年に亘る臨床結果および海外の動向を概観し総説論文G-1-(5)にまとめ、当施設にて育んだ方法を別の総説論文G-1-(19)に公表した。

論文発表G-1-(9,10)ではリニアックを用いた画像誘導放射線治療における臓器変形への対応やフラットニングフィルターフリー照射に関する研究を行った。来るべき画像誘導短期照射への基礎データとして用いる。

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、今後のデータの成熟・解析を待つ必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Isohashi F, Ogawa K, Oikawa H, Onishi H, Uchida N, Maebayashi T, Kanesaka N, Tamamoto T, Asakura H, Kosugi T, Uno T, Ito Y, Karasawa K, Takayama M, Manabe Y, Yamazaki H, Takemoto M, Yoshioka Y, Nemoto K, Nishimura Y. Patterns of radiotherapy practice for biliary tract cancer in Japan: results of the Japanese radiation

- oncology study group (JROSG) survey. *Radiat Oncol* 2013;8:76.
2. Ogata T, Ueguchi T, Yagi M, Yamada S, Tanaka C, Ogihara R, Isohashi F, Yoshioka Y, Tomiyama N, Ogawa K, Koizumi M. Feasibility and accuracy of relative electron density determined by virtual monochromatic CT values subtraction at two different energies using the gemstone spectral imaging. *Radiat Oncol* 2013;8:83.
 3. Morimoto M, Yoshioka Y, Kotsuma T, Adachi K, Shiomi H, Suzuki O, Seo Y, Koizumi M, Kagawa N, Kinoshita M, Hashimoto N, Ogawa K. Hypofractionated stereotactic radiation therapy in three to five fractions for vestibular schwannoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:805-12.
 4. Mabuchi S, Takahashi R, Isohashi F, Yokoi T, Ito K, Tsutui T, Ogata T, Yoshioka Y, Ogawa K, Kimura T. A phase I study of concurrent weekly carboplatin and paclitaxel combined with intensity-modulated pelvic radiotherapy as an adjuvant treatment for early-stage cervical cancer patients with positive pelvic lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1279-86.
 5. Yoshioka Y, Yoshida K, Yamazaki H, Nonomura N, Ogawa K. The emerging role of high-dose-rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *J Radiat Res* 2013;54:781-8.
 6. Yamazaki H, Ogata M, Kodani N, Nakamura S, Inoue H, Himei K, Kotsuma T, Yoshida K, Yoshioka Y, Yamashita K, Uono H. Frequency, outcome and prognostic factors of carotid blowout syndrome after hypofractionated re-irradiation of head and neck cancer using CyberKnife: A multi-institutional study. *Radiother Oncol* 2013;107:305-9.
 7. Yagi M, Ueguchi T, Koizumi M, Ogata T, Yamada S, Takahashi Y, Sumida I, Akino Y, Konishi K, Isohashi F, Tomiyama N, Yoshioka Y, Ogawa K. Gemstone spectral imaging: determination of CT to ED conversion curves for radiotherapy treatment planning. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14:4335.
 8. Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Baek SJ, Akiyama H, Tanaka E, Yoshioka Y. Comparisons of late vaginal mucosal reactions between interstitial and conventional intracavitary brachytherapy in patients with gynecological cancer: speculation on the relation between pallor reaction and stenosis. *Anticancer Res* 2013;33:3963-8.
 9. Akino Y, Yoshioka Y, Fukuda S, Maruoka S, Takahashi Y, Yagi M, Mizuno H, Isohashi F, Ogawa K. Estimation of rectal dose using daily megavoltage cone-beam computed tomography and deformable image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:602-8.
 10. Akino Y, Ota S, Inoue S, Mizuno H, Sumida I, Yoshioka Y, Isohashi F, Ogawa K. Characteristics of flattening filter free beams at low monitor unit settings. *Med Phys* 2013;40:112101.
 11. Yoshida K, Yamazaki H, Nakamura S, Masui K, Kotsuma T, Akiyama H, Tanaka E, Yoshioka Y. Re-irradiation using interstitial brachytherapy increases vaginal mucosal reaction compared to initial brachytherapy in patients with gynecological cancer. *Anticancer Res* 2013;33:5687-92.
 12. Mabuchi S, Takahashi R, Isohashi F, Yokoi T, Okazawa M, Sasano T, Maruoka S, Anzai M, Yoshioka Y, Ogawa K, Kimura T. Reirradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy for locally recurrent cervical cancer: a single institutional experience. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:141-8.
 13. Yoshida K, Takenaka T, Akiyama H, Yamazaki H, Yoshida M, Masui K, Kotsuma T, Baek S, Uesugi Y, Shimbo T, Yoshikawa N, Arika T, Koretsune Y, Yoshioka Y, Narumi Y, Tanaka E. Three-dimensional image-based high-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer. *J Radiat Res* 2014;55:154-61.
 14. Sumida I, Yamaguchi H, Kizaki H, Yamada Y, Koizumi M, Yoshioka Y, Ogawa K, Kakimoto N, Murakami S, Furukawa S. Evaluation of imaging performance for megavoltage cone-beam CT over an extended period. *J Radiat Res* 2014;55:191-9.
 15. Hiraki M, Nishimura J, Ohtsuka M, Shiomi H, Uemura M, Haraguchi N, Hata T, Hayashi T, Takemasa I, Mizushima T, Isohashi F, Yoshioka Y, Ogawa K, Doki Y, Mori M, Yamamoto H. Impact of stereotactic body radiotherapy on colorectal cancer with distant metastases. *Oncol Rep* 2014;31:795-9.
 16. Yoshioka Y, Konishi K, Suzuki O, Nakai Y, Isohashi F, Seo Y, Otani Y, Koizumi M, Yoshida K, Yamazaki H, Nonomura N, Ogawa K. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: A dose reduction trial. *Radiother Oncol* 2013; in press.
 17. Morimoto M, Isohashi F, Yoshioka Y, Suzuki O, Seo Y, Ogata T, Akino Y, Koizumi M, Ogawa K. Salvage high-dose-rate interstitial brachytherapy for locally recurrent rectal cancer: long-term follow-up results. *Int J Clin Oncol* 2013; in press.
 18. Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H, Onishi H, Uchida N, Maebayashi T, Kanesaka N, Tamamoto T, Asakura H, Kosugi T, Hatano K, Yoshimura M, Yamada K, Tokumaru S, Sekiguchi K, Kobayashi M, Soejima T, Isohashi F, Nemoto K, Nishimura Y, the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). Factors influencing survival outcome for radiotherapy for biliary tract cancer: A multicenter retrospective study. *Radiother Oncol* 2014; in press.
 19. Yoshioka Y, Suzuki O, Otani Y, Yoshida K, Nose T, Ogawa K. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: Tech

nique, rationale and perspective. J Contemp
Brachytherapy 2014; in press.

2. 学会発表

1. 吉岡靖生, 鈴木修, 中井康友, 植村元秀, 野々村祝夫, 小川和彦: 中・高リスク前立腺癌に対する高線量率組織内照射単独療法の治療成績. 第29回前立腺シンポジウム. 東京2013/12月

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
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）
総括 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：

前立腺癌に対する画像誘導技術を用いた強度変調放射線治療による寡分割照射（短期照射）の臨床試験のプロトコルを完成させた。本臨床試験のホームページを作成し、Webによる症例登録システムを作成した。現在事務局として、臨床試験を現在実施中で、予定通りの症例集積が進んでいる。

A. 研究目的

画像誘導技術を用いた前立腺癌の強度変調放射線治療による寡分割照射（短期照射）の臨床試験を実施し、その安全性、有効性を確認することである。

B. 研究方法

「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」のプロトコルを確定し、昨年度に臨床試験を開始した。その目的は、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ものである。

対象は、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（高リスク因子はT3a, 20 < PSA = < 30, G = 8, 9のいずれか）の一つのみを有するものとした。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した。

線量処方PTVのD50%（体積の50%をカバーする線量）とした。照射は、1回2.5 Gy, 1日1回、週5回、計28回、総線量70 Gyで、IMRTにて照射し、IGRTでの前立腺位置合わせを必須とした。また、リスク臓器として、膀胱、直腸、小腸、大腸（直腸を除く）、大腿骨頭を定義し、各々に線量制約を定めた。Primary endpointは5年遠発性有害事象発生割合で、Secondary endpointsとして急性期有害事象発生割合、5年生化学的無再発生存割合、5年臨床的無再発生存割合、5年全生存割合を調べる。予定登録数は、130例、登録期間3年、追跡期間は放射線治療終了後5年を予定している。

研究事務局を九州大学臨床放射線科学（中村和正）とし、臨床試験のデータセンターは、九州大学病院 ARO次世代医療センターにお願いした。Webによる症例登録システムを作成し、データ管理はARO次世代医療センターにて行っている。

（倫理面への配慮）

平成24年6月21日、九州大学病院の臨床試験倫理審査委員会にて承認を得た。「臨床研究に関する倫理指針」等を遵守し、各施設でも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、同意のうえ行っている。

C. 研究結果

UMIN臨床試験登録システムに登録し（UMIN00007810）、平成24年6月19日に臨床試験を開始した。

また、本臨床試験のホームページを作成した（http://hypo_rt.umin.jp/index.html）。ホームページ上で本臨床試験の概略を告知するとともに、本試験におけるContouringについて、参加施設の研究者とコンセンサスを得た後に公開した。

当初、参加予定施設は18施設であったが、さらに2施設が参加を表明し、現在予定20施設のうち、倫理審査に通過した施設が19施設となっている。

平成26年2月13日にて登録症例91例で、予定通りの症例集積ペースである。平成26年1月17日に、平成25年12月31日までの総症例登録数84例でモニタリングレポート（第3回）を作成した。84例のうち、1例が同意撤回、1例が除外基準に該当したため、プロトコル治療が行われていない。治療が実施された82例において、報告義務のある有害事象は認められていない。プロトコル違反に関しては、投与線量がわずかに異なった症例が2例あった。それ以外は、minor variation 8例を含めプロトコル治療が実施できていた。

D. 考察

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）の臨床試験を開始した。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、臨床試験を開始した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中村和正、佐々木智成、大賀才路、寺嶋広太郎. IMRT/ブラキセラピーの登場による前立腺癌の治療方針のパラダイムシフト. 臨床放射線58(9): 1183-1188, 2013
- 2) 中村和正. 「リスクの選択肢」 P112-113, 新版 前立腺癌放射線治療のすべて - リスク別アプローチから合併症対策まで - 編 青木学、秋元哲夫、溝脇尚志、中村和正. 2013年11月号 臨床放射線増刊

学会発表

- 1) K Nakamura. External radiation therapy for prostate cancer in Japan - present, past, and future - (invited) The 13th National Oncology Conference on Interstitial Brachytherapy of Radioactive Seeds. 2013 Guangzhou, Guangdong, China
- 2) 中村和正、鹿間直人、二瓶圭二、幡野和男、荒木仁、遠山尚紀、溝脇尚志、池田格、齋藤吉弘、中村直樹、小久保雅樹、伊藤善之、加賀美芳和. 「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」第51回日本癌治療学会学術集会. 2013 京都市
- 3) 中村和正、鹿間直人、二瓶圭二、幡野和男、溝脇尚志、堀正和、齋藤吉弘、中村直樹、小久保雅樹、伊藤善之、加賀美芳和. (口演発表) 「前立腺癌寡分割照射臨床試験におけるターゲット輪郭の施設間差の検討」日本放射線腫瘍学会第26回学術大会 2013 青森市

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
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

研究者分担者 手島 昭樹 大阪府立成人病センター 主任部長

研究要旨

肺癌術前化学放射線療法にて優れた治療成績を挙げているが、長期生存例で腰椎圧迫骨折VCFが発生する。2006年1月から2011年12月まで220人の肺癌患者にGEMを用いた術前化学放射線療法を行った。放射線治療 50-60Gy/25f/5週、化学療法 GEM 1,000mg/m²iv週1回、12-14週、3投1休が投与された。根治切除は75%に可能で、25例（11%）にVCFが発生した。累積2年発生率は女性38.4%、男性8.5%（p=.0002）、60歳以上24.9%、未満5.1%（p=.0107）であった。線量容積関係では、38Gy以上照射の椎体では10%、未満では2.7%（p<.0001）であった。V30が80%以上の場合は10.6%、未満では2.4%（p<.0001）であった。以上の所見はIMRTの時代となり、亜部位毎の細かい線量設定が可能な状況下では特に重要となるであろう。

A. 研究目的

当施設の肺癌のGEMを用いた術前化学放射線療法は高い治癒率を達成してきたが、一方、長期経過例でしばしば腰椎圧迫骨折VCFを発生している。その放射線の線量容積関係を分析する。

B. 研究方法

2006年1月から2011年12月まで220人の肺癌患者にGEMを用いた術前化学放射線療法を行った。放射線治療は50-60Gy/25f/5週、化学療法はGEM 1,000mg/m²iv週1回、12-14週、3投1休を投与した。全例3次元治療計画が行われた。VCFの危険因子とその原因をTh10-L3の1,308椎体について遡及的に分析した。

（倫理面への配慮）

本研究は遡及的研究であり、個人情報扱は扱わない。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・同意は得ていないが、本研究の透明性、妥当性について院内倫理委員会にて承認を得ている。

C. 研究結果

生存期間中央値は40.6か月であった。根治切除は75%に可能であった。25例（11%）にVCFが発生した。累積2年発生率は女性38.4%、男性8.5%（p=.0002）、60歳以上24.9%、60歳未満5.1%（p=.0107）であった。線量容積関係では、38Gy以上照射の椎体では10%、38Gy未満では2.7%（p<.0001）であった。V30が80%以上の場合は10.6%、80%未満では

2.4%（p<.0001）であった。

E. 結論

女性と高齢である以外に放射線照射の線量容積関係は肺癌のGEMを用いた術前化学放射線療法では危険因子であった。これらの所見は肺癌の化学放射線療法後の晩期障害としてVCFの発生を避ける上で考慮されるべきである。IMRTの時代となり、亜部位毎の細かい線量容積設定が可能な状況下では特に重要となる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Okami J, Nishiyama K, Teshima T, et al. Radiotherapy for postoperative thoracic lymphnode recurrence of non-small-cell lung cancer provides better outcomes if the disease is asymptomatic and a single-station involvement. J Thoracic Oncol. 8 (11): 1417-24, 2013.
- Shirai K, Nishiyama K, Teshima T, et al. Phantom and clinical study of differences in cone beam computed tomographic registration when aligned to maximum and average intensity projection. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 88(1): 189-94, 2014.
- Takakura T., Teshima T., et al. Effects of interportal error on dose distribution

in patients undergoing breath-holding in intensity-modulated radiotherapy for pancreatic cancer: evaluation of a new treatment planning method. J. Appl. Med. Phys. 2013; 14(5): 43-51.

2. 学会発表

1. Otani K., Teshima T., et al. Preoperative chemoradiotherapy with gemcitabine for pancreatic cancer encountered vertebral compression fractures. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013; 87(25): S187.
2. Hirata T., Teshima T., et al. Dose-volume analysis for predicting histological effects and gastrointestinal complications after preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013; 87(25): S309.

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

現在のところありません。

2. 実用新案登録

現在のところありません。

3. その他

特記することはありません。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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

研究者分担者 宇野 隆 千葉大学大学院 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。喉頭癌における照射期間を比較するランダム化比較試験、乳房温存術後における短期照射の有効性と安全性に関する多施設共同試験を行い、予定された症例数を登録完了した。

A. 研究目的

本研究の目的は、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多施設共同で前向き臨床試験を推進することである。

B. 研究方法

当施設は平成21年度よりJCOG放射線治療グループの参加施設となり、T1-2N0M0声門癌患者に対する治療期間を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する第三相臨床試験（JCOG0701）および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

2012年度中にJCOG0701とJCOG0906の症例集積が順調に進み、ともに予定患者登録数が達成された。2013年度は登録症例の経過観察ならびにエンドポイントの評価が行われる予定である。

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。患者登録は終了したが、データ解析にはまだ時間を要する。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

当施設は本年度も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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Higashide T, Funabashi N, Uno T, et al. Detection of adrenal veins on selective retrograde CT adrenal venography in comparison with digital subtraction angiography in subjects with established diagnosis of one-sided adrenal aldosterone-producing tumor confirmed by adrenal vein sampling, histopathology and clinical course. Int J Cardiol. 2013;168:3254-8.
2. Inaba K, Ito Y, Uno T, et al. Results of radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of the eyelid. J Radiat Res. 2013;54:1131-7.
3. Isohashi F, Ogawa K, Uno T, Japanese Radiation Oncology study Group (JROSG). Patterns of radiotherapy practice for biliary tract cancer in Japan: results of the Japanese radiation oncology study group (JROSG) survey. Radiat Oncol. 2013;8:76.

4. Mikami WK, Kazama T, Uno T, et al. Fat suppression strategies in MR imaging of breast cancer at 3.0 T: comparison of the two-point Dixon technique and the frequency selective inversion method. Jpn J Radiol. 2013;31:615-22.

2. 学会発表

Uno T, Watanabe-Nemoto M, Harada R, et al. Failure pattern in patients with intermediate to high risk cervical cancer treated with postoperative chemoradiation using CT-based target delineation. ASTRO 55th Annual Meeting, Atlanta, 2013.

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
特記することはありません。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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

国立がん研究センター中央病院放射線治療科 伊藤 芳紀 外来医長

研究要旨

放射線治療期間短縮の安全性・有効性を評価する多施設共同臨床試験に参加施設として、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0701（声門癌）に平成25年度までに登録した25例とJCOG0906（乳癌）に平成25年度までに登録した16例に対して、有効性と安全性の評価についてプロトコール規定に従って経過観察を行った。声門癌の附随研究である放射線治療の急性期・遅発性有害事象に関する遺伝子多型の解析をする試験JCOG0701-A1についても重要性を認識し、登録した24例に対して末梢血液を採取した。さらに前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の試験は、平成25年7月に国立がん研究センター倫理委員会で承認され、平成25年度は1例の登録をした。プロトコール規定に沿った放射線治療計画を施行することができ、現在までに有効性と安全性の評価についても規定通り施行しており、今後も慎重に継続予定である。

A. 研究目的

放射線治療期間短縮の安全性・有効性を多施設共同臨床試験にて検証することを目的とする。放射線治療の短期治療による有用性が証明された場合、患者の経済的負担が軽減し、通院日数・入院日数の減少によって精神的、時間的負担が軽減し、また、施設、医療スタッフの負担も軽減することで医療資源をさらに有効に活用できる利点が見られることになる。

B. 研究方法

以下の寡分割照射を用いた臨床試験の適格例に対し、参加施設として実施する。

1) 「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照射法のランダム化比較試験」

臨床病期 T1-2N0M0 (UICC 第6版、2002年)、20才以上80才以下、PS0-1、未治療の声門癌に対し、同意取得後に登録し、割り付けられた群の以下の治療スケジュールを実施する。

A群：標準分割照射群（1回線量2 Gy、週5回の標準分割照射法）

T1：総線量66 Gy/33分割/総治療期間45日間

T2：総線量70 Gy/35分割/総治療期間47日間

B群：加速照射群（1回線量2.4 Gy、週5回の加速照射法）

T1：総線量60 Gy/25分割/総治療期間33日間

T2：総線量64.8 Gy/27分割/総治療期間37日間

2) 「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」

乳房温存手術施行例のうち、臨床腫瘍径3cm以下、浸潤癌、切除断端に癌細胞の露出がない、腋窩リンパ節転移個数が3個以下、20才以上75才以下、PS0-1の乳癌に対し、同意取得後に登録し、以下の治療スケジュールを実施する。

残存乳房照射：42.56 Gy/16分割/22日間

断端近接例ではさらに腫瘍床追加照射：10.64 Gy/4分割/4日間

3) 「前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相試験」

低・中リスクまたは高リスク因子を有する危険因子（T3a, <PSA ≤ 30, グリソンスコア=8,9）が一つのみ、50歳以上80歳未満、PS0-1の前立腺癌に対し、同意取得後に医科の治療スケジュールを実施する。

画像誘導併用強度変調放射線治療による寡分割照射：70 Gy/28分割/38日間

（倫理面への配慮）

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。声門癌の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」に準拠する。

C. 研究結果

JCOG0701は平成19年10月に国立がん研究センター倫理審査委員会で承認され、平成24年度までに当院から25例の登録をし、平成25年2月に試験全体として予定集積数の370例に到達し、登録終了となった。平成25年度は当院からの登録例について、有効性と安全性の評価のため、経過観察をしている。また、附随研究である「JCOG0701-A1: 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する遺伝子多型の解析研究」についても、登録後患者希望にて治療中止した1例を除く24例から同意を得て、平成24年度までに22例から末梢血液を採取し、平成25年度に残る2例から末梢血液の採取を施行した。

JCOG0906は平成22年2月に国立がん研究センター倫理審査委員会で承認され、平成23年度までに当院から16例の登録をし、平成24年8月に試験全体として予定集積数の310例に到達し、登録終了となった。平成25年度は当院からの登録例について、有効性と安全性の評価のため、定期的な経過観察をしている。平成24年度に引き続き、登録後3年経過した登録例について順次、プロトコル規定の期間内で整容性評価のための写真撮影を施行している。

前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の試験は、平成25年7月に国立がん研究センター倫理委員会で承認された。平成25年度は適格条件を満たした1例に対して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。

D. 考察

平成25年度はJCOG0701（喉頭がん）とJCOG0906（乳癌）の登録例に対して、有効性と安全性の評価についてプロトコル規定に従って経過観察を行うことができた。特に乳癌の整容性評

価の写真撮影などエンドポイントに関わる評価については平成25年度も施設内で連絡し、評価期間を失念しないように努めた。また、声門癌では放射線治療の急性期・遅発性有害事象に関する遺伝子多型の解析をする附随研究についてもJCOG0701への登録25例のうち、患者希望で治療中止した1例を除く24例に対しては平成24年度までに同意を得ており、平成25年度までに全24例から血液採取をすることができた。これらは担当医が研究の重要性を十分に認識していたためと思われる。前立腺癌の試験については、倫理委員会の承認後に適格例の1例を登録することができたが、予定よりも少ない登録数であった。これは全適格例に説明できていないことが原因であり、平成26年度は全適格例に説明するように努めたい。一方、実際の放射線治療内容の質も重要であり、放射線治療の品質保証活動に協力し、全登録例において放射線治療内容に関する資料を研究事務局に提出し、放射線治療内容の質の担保が図れるよう協力することができた。

E. 結論

本研究班で施行している臨床試験の重要性を認識し、適格例に対しての説明、登録を継続的に行った。質の高い結果を出すために、登録例に対してプロトコル規定に従った有効性と安全性に関する評価を行っており、今後も継続することが重要である。

G. 研究発表

- 論文発表
 - 1) Kato K, Eguchi Nakajima T, Ito Y, Katada C, Ishiyama H, Tokunaga SY, Tanaka M, Hironaka S, Hashimoto T, Ura T, Kodaira T, Yoshimura KI. Phase II Study of Concurrent Chemoradiotherapy at the Dose of 50.4 Gy with Elective Nodal Irradiation for Stage II-III Esophageal Carcinoma. Jpn J Clin Oncol 43:608-615, 2013.
 - 2) Isohashi F, Ogawa K, Oikawa H, Onishi H, Uchida N, Maebayashi T, Kanesaka N, Tamamoto T, Asakura H, Kosugi T, Uno T, Ito Y, Karasawa K, Takayama M, Manabe Y, Yamazaki H, Takemoto M, Yoshioka Y, Nemoto K, Nishimura Y; Japanese Radiation Oncology study Group (JROSG). Patterns of radiotherapy practice for biliary tract cancer in Japan: results of the Japanese radiation oncology study group (JROSG) survey. Radiat Oncol 8:76, 2013.
2. 学会発表
ありません。

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
現在のところありません。