

浜松. 2013. 6.

- 11) 小島誠人、石綱一央、中根えりな、奈良橋健、瀧澤淳、二宮淳、大矢雅敏、川島実穂、野崎美和子：進行・再発乳癌におけるTS-1の位置づけ 第21回日本乳癌学会学術総会. 浜松. 2013. 6.
- 12) 石綱一央、小島誠人、二宮淳、中根えりな、川島実穂、野崎美和子、山岸秀嗣、大矢雅敏：豊胸術後乳腺に発生した炎症性偽腫瘍の1例. 第21回日本乳癌学会学術総会. 浜松. 2013. 6.
- 13) 川島実穂、野崎美和子、中根えりな、石綱一央、瀧澤淳、奈良橋健、二宮淳、小島誠人、大矢雅敏：乳腺MRIにおけるBackground parenchymal enhancement (BPE)についての検討. 第21回日本乳癌学会学術総会. 浜松. 2013. 6.

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 放射線治療部部長

研究要旨

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

A. 研究目的

乳房温存術後の全乳房寡分割照射において、急性放射線毒性の頻度・重症度に関する遡及的検討を更新する。

B. 研究方法

平成24年度

2005年から2012年12月までの間にかん研究会有明病院にて、乳がん温存療法術後全乳房照射を実施した連続した2071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：カナダ方式：1回42.56 Gy/16回（1回2.66 Gy）+boost群の591例599乳房の放射線皮膚炎・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1480例1518乳房を対照として、CTC-AEを用いて評価し比較した。

平成25年度

2005年3月から2013年12月までの間にかん研究会有明病院にて、乳房温存療法：術後全乳房照射を実施した連続した2244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：715例の年次頻度について、全乳房標準分割照射：1529例を対照として比較した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（付表）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）に従って実施した。

C. 研究結果

短期全乳房寡分割照射では、Grade 2/3の放射線皮膚炎は48例(8%)であり、通常分割照射の230例(15%)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3例(0.5%)と通常分割照射の14例(1%)で有意差を認めなかった。

	通常分割	短期寡分割
照射法	Wedge 2門 FIF 3-4門	FIF 3-4門
急性皮膚炎Grade 0-1	1288 (85%)	551 (92%)
急性皮膚炎Grade 2-3	230 (15%)	48 (8%)
放射線肺臓炎Grade 2-3	14 (1%)	3 (0.5%)

当院では、放射線を用いた乳房温存療法は、2010年以降減少傾向にある。通常分割照射は年次ごとに減少傾向にあり、一方、短期全乳房寡分割照射は、年次ごとに増加傾向にあった。図1

年度別症例数	通常分割	短期寡分割
2005	176 (179)	19 (21)
2006	226 (230)	66 (66)
2007	211 (217)	91 (94)
2008	183 (185)	115 (117)
2009	192 (199)	97 (97)
2010	163 (167)	59 (59)
2011	185 (189)	78 (78)
2012	117 (173)	90 (90)
2013	76 (78)	100 (104)
total	715	1529

D. 考察

乳房温存術後の全乳房寡分割照射における放射線性皮膚炎は、通常照射と比べて軽度であったが、放射線照射技術の進歩、特にField-in field法による線量均等性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

症例を追加しても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。短期全乳房寡分割照射は年々増加傾向にある。

G. 研究発表

1. 論文発表

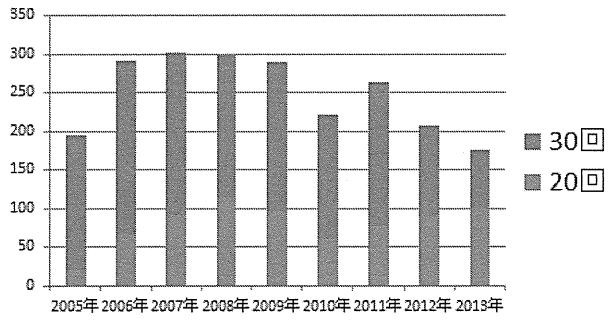
1. Yamaguchi M, Oguchi M, et al. Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J Clin Oncol. 2012 30(32):4044-6.
 2. Toita T, Oguchi M, et al. Cervical Cancer (Vulva Cancer) Committee of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). Feasibility and Acute Toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) With High-Dose Rate Intracavitary Brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m² Weekly Cisplatin for Japanese Patients With Cervical Cancer: Results of a Multi-Institutional Phase 2 Study (JGOG1066). Int J Gynecol Cancer. 2012 22(8):1420-1426.
 3. Tokumaru S, Oguchi M, et al. Insufficiency fractures after pelvic radiation therapy for uterine cervical cancer: an analysis of subjects in a prospective multi-institutional trial, and cooperative study of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) and Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 84(2):e195-200.
 4. Toita T, Oguchi M, et al. Cervical Cancer (Vulva Cancer) Committee of Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule. Gynecol Oncol. 2012 126(2):211-6.
 5. Nakamura N, Oguchi M, et al. Japanese Radiation Oncology Study Group Working Subgroup of Palliative Radiotherapy. Patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: a survey in Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 83(1):e117-20.
 6. Matsunuma R, Oguchi M, et al. Influence of lymphatic invasion on locoregional recurrence following mastectomy: indication for postmastectomy radiotherapy for breast cancer patients with one to three positive nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 83(3):845-52.
 7. Watanabe T, Oguchi M, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2012 17(1):1-29.
 8. Toita T, Oguchi M, et al. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 82(1):e49-56.
 9. Nakamura N, Oguchi M, et al. Variability in the point to which single direct field irradiation is prescribed for spinal bone metastases: a survey of practice patterns in Japan. J Radiat Res. 2013; 54(6):1065-8
 10. Okano S, Oguchi M, et al. 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. 2013;43(5):476-82
 11. Otani Y, Oguchi M, et al. Source strength assay of iodine-125 seeds sealed within sterile packaging. J Appl Clin Med Phys. 2013;14(2):4082
 12. Onoe T, Oguchi M, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic malignancies--dosimetric changes during treatment period. J Radiat Res. 2013; 54(4):663-70.
- ##### 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。

図 1

短期乳房照射の年度別頻度



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 萬 篤憲 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター放射線科

研究要旨

限局性前立腺癌の放射線治療のうち、もっとも治療期間が短縮できる方法がI-125シード療法である。当初は低リスクの前立腺癌のみがその適応であったが、米国では治療技術を向上させると同時に線量増加を行うことによりシード療法の適応を中間から高リスクに拡大している。当院において経験を積みながら中間・高リスクに対してシード療法ないし外照射併用の適応を拡大している。24年度は安全性の一つとして治療後の性機能をとりあげ、経時的評価を行った。25年度は治療法の有効性の指標として、治療後の生化学的再発に対する生検結果をとりあげ、治療の組織学的効果を検討した。

A. 研究目的

限局性前立腺癌の放射線治療の主力のひとつである外照射は70-80Gyを7-8週の期間で行う必要があり、長期間の通院あるいは入院生活が多くの人に大きな負担をかける。一方、I-125シード線源永久挿入療法は1回の治療で同等の治療効果を得られ、2, 3日の入院で治療が終了する。ただし、シード療法の適応はごく初期の低リスク前立腺癌に限られ、現在の日本の前立腺癌患者の多くを占める中間から高リスク限局性前立腺癌患者に対しては効果が不十分な可能性が高い。米国では外照射とシード療法の併用により中間から高リスクに対しても積極的に治療を行っている。当院では米国に倣い、低中間リスクにシード療法、高中間リスク群には併用療法を行ってきた。2年間にわたり、I-125シード治療後の勃起能と前立腺再発の組織学的検討を行った。

B. 研究方法

24年度

2003年から2007年にシード治療を施行した665名に治療前、6か月、1, 2, 3, 4, 5年後に勃起能維持について調査を行った。QOL質問票の一部にある勃起維持の項目を用い、冊子は主に郵送、一部は診察後の手渡しで行った。勃起能は4段階評価（Mount Sinai Erectile Sexual Function Score; MSEFS）を用いた。スコアは0：性的行為に十分な勃起が可能（挿入に十分な硬さがある）、1：性的行為は可能だが不十分（自慰や前戯で硬さが保てる）、2：勃起するが性的行為に不十分（あらゆる性的行為において硬さが不十分）、3：完全に勃起しない（まった

だめ）に分類した。スコア0-1を勃起可能、2-3を勃起不全（ED）と定義した。543名（82%）の患者が5年まで解答した。また、補助薬の効果は1名の医師による面談で調査した。面談による評価を加味して勃起維持の評価をCTCAEv4.0により行った。

25年度

2003から2010年までに1402名の前立腺癌患者にシード治療を施行した。NCCNリスクでは低リスク35%、中間リスク54%、高リスク11%であった。53%はシード単独、47%は外照射併用を行った。40%に術前内分泌療法を中央値7か月間投与した。治療後2年以上経過し、PSA値が3回以上連続上昇した場合は画像検査（CT、MRI、PETないし骨シンチ）を行い、転移再発を認めない場合にはテンプレート経会陰的mapping生検を行った。生検個数は中央値33か所（10-56）であった。救済内分泌療法は転移診断後ないしPSA>20 ng/mLで開始した。治療を要さない。

患者全員に対し治療前に当治療法に関する不利益、危険性、他の治療の選択肢を十分に説明し、患者の同意を書面にて記録した。再発後の生検においても同様に行った。定期的に米国の専門医と共同で治療を実地で行い、技術の更新を確認し、倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

治療前に勃起可能であった患者のみを対象とした場合、勃起可能患者の割合は半年後47%、1年後50%、2年後51%、3年後48%、4年後49%、5年後52%であった。補助薬を処方した107名の効果は良好55%、有効19%、無効17%、改善9%であった。

1375名について3-10年、中央値7年の経過観

察を行った。150名に3回以上連続PSA上昇を認め
た。明らかな転移再発を認めない69名に対して71
回の生検を行った。生検時期は治療後2から8年、
中央値4年であった。生検時のPSAは中央値4.6ng/
mLであった。69名のうち22名(32%)が最終的に生
検陽性と判断された。Gleasonスコアは6-9、中央
値7であり、14名は治療前よりも悪化した(64%)。
累積生検陽性率は7年後に60%に達した。

D. 考察

5年後に52%が勃起可能であった。補助薬を加味
した場合に5年後に勃起が維持された患者は60%で
あった。この結果は米国からの報告とほぼ同等な
いし一部不良の結果と考えられた。性に対する夫
婦関係や社会的背景が国により異なるため、術前
内分泌療法併用の併用率が異なること、また、補助
治療を希望する患者が日米で異なる可能性が考
えられる。

シード治療後の生化学的再発は過去の報告では
1-3割に認められるが、局所再発率が正確に示さ
れることはない。これは局所再発の確認が生検以
外では困難であり不確実であること、再発形式に
かかわらず、内分泌療法による救済治療が普及し
ており、再発形式を確認する習慣がないためであ
る。今回、生化学的再発の患者のうち、遠隔転移
がなく、局所再発が疑われた患者を対象に前立腺
生検を施行した。生検陽性率は32%であったが、
全体から見れば1.6%にすぎない。また、局所再
発は5年以降に増加しており、再発形式を知るた
めに長期の経過観察が重要である。

E. 結論

限局型前立腺癌に対するシード療法後の勃起能
は5割の患者で維持され、積極的な補助薬の使用
の有効性が示唆された。また、シード治療後のPS
A再発において局所再発が疑われた患者の生検陽
性は治療患者全体の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. 矢木康人、萬 篤憲、戸矢和仁、西山徹、齊藤
史郎、波止亮、香野友帆 前立腺癌永久挿入小
線源療法後における性機能の長期成績 日本泌
尿器科学会雑誌 103:599-603, 2012
2. Yoshida K, Ohashi T, Yorozu A, Toya, Nishi
yama T, Saito S, Hanada T, Shiraishi Y, Shi
gematsu N. Comparison of preplanning and
intraoperative planning for I-125 prostate
brachytherapy. Japanese Journal of Clinici
al Oncology 43:383-389, 2013
3. Shiraishi Y, Hanada T, Ohashi T, Yorozu A,
Shigematsu N. Novel parameter predicting g
rade 2 rectal bleeding after I-125 prostat
e brachytherapy combined with external bea
m radiation therapy. Int J Radiat Oncol Bi
ol Phys 87:182-187, 2013
4. Ohashi T, Yorozu A. Saito S, Momma T, Toya

- K, Nishiyama T, Yamashita S, Shiraishi Y,
Shigematsu N. Outcomes following iodine-1
25 prostate brachytherapy with or without
neoadjuvant androgen deprivation. Radiothe
r Oncol 109:241-245, 2013
5. Ohashi T, Yorozu A. Saito S, Momma T, Nishi
yama T, Yamashita S, Shiraishi Y, Shigema
tsu N. Combined brachytherapy and external
beam radiotherapy without adjuvant androg
en deprivation therapy for high-risk prost
ate cancer. Radiation Oncology 9:13, 2014
6. Nishimura S, Yorozu A, Ohashi T, Sakayori
M, Yagi Y, Nishiyama T, Saito S, Shiraishi
Y, Yoshida K, Toya K, Shigematsu N. Five-
year potency preservation after iodine-125
prostate brachytherapy. Int J Clin Oncol
2013
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「T1-2NOMO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「T1-2NOMO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ではない。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、2-14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.
11. Nakamura K, Akimoto T, Mizowaki T, Hatano K, Kodaira T, Nakamura N, Kozuka T, Shikama N, Kagami Y. Patterns of practice in intensity-modulated radiation therapy and image-guided radiation therapy for prost

- ate cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol. 42 (1): 53-7, 2012.
12. Hojo H, Zenda S, Akimoto T, Kohno R, Kawashima M, Arahira S, Nishio T, Tahara M, Hayashi R, Sasai K. Impact of early radiological response evaluation on radiotherapeutic outcomes in the patients with nasal cavity and paranasal sinus malignancies. J Radiat Res. 2012 53(5): 704-9.
 13. 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. 82(2): 211-7, 2012.
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 「日口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。
 18. 秋元哲夫: (シンポジウム) 外照射、粒子線治療の現状と将来展望 第78回泌尿器科学会東部総会 10月18日 2012. 東京。
 19. 秋元哲夫: (教育講演) 膀胱癌に対する放射線治療 第48回日本医学放射線学会秋季臨床大会 9月28日 2013. 長崎。
 20. 秋元哲夫: (シンポジウム) Clinical outcomes and future direction of the combined radiation therapy and molecular targeted drugs第10回日本臨床腫瘍学会 7月30日 2012. 大阪。
 21. 秋元哲夫: (シンポジウム) 臨床データからみた前立腺癌の放射線感受性と反応性の特徴 第55回日本放射線影響学会 9月7日2012. 仙台。
 22. 秋元哲夫: (教育講演) 膀胱癌の放射線治療 第71回日本医学放射線学会 秋季臨床大会 2012.
 23. 秋元哲夫: (シンポジウム) 外部照射、粒子線治療の現状と将来展望 第100回日本泌尿器科学会総会 2012.
- 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）
総合 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療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、中咽頭癌、下咽頭癌の(化学)放射線療法の有効性および安全性についての解析、進行下咽頭癌の術後照射の成績および再発様式の検討、(化学)放射線療法との対比から、(化学)放射線療法の治療戦略について研究を行った。その結果、I期の中、下咽頭癌は、放射線単独療法で十分である。II期の下咽頭癌および中咽頭癌の一部は、化学放射線療法が必要である。III、IV期の中、下咽頭癌は、強力な化学放射線療法が必要である。進行癌に対しては、タキサン、シスプラチン、フルオロウラシル(TPF)による導入化学療法と化学放射線療法により、遠隔病巣の制御と局所制御率の向上をはかるべきである。頸部郭清術と化学放射線療法は、良好な制御が期待できる可能性がある。強度変調放射線療法(IMRT)と化学療法の併用は、有害事象を減少させて治療効果を高める治療方法である。下咽頭癌の術後照射例と(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り、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、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、生存率に相違がみられないことは、進行症例でも、喉頭温存を考慮した導入化学療法併用のIMRTによる化学放射線療法の積極的な導入を検討すべき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、頭頸部癌に対する放射線療法と化学療法の適応症例を明確にする試みおよび導入化学療法を含めた化学放射線療法の適応、強度変調放射線療法(IMRT)の導入により、頭頸部癌の治療戦略について研究を行った。

B. 研究方法

1) 2000年1月から2011年12月までに放射線単独療法あるいは化学放射線療法を施行した中咽頭癌患者107例および下咽頭癌患者123例を対象とした。中咽頭癌の治療は、I期は、全例放射線単独療法、II期は、放射線単独療法が66.7%、残りに化学放射線療法を施行している。III、IV期は、化学放射線療法が68.6%、残りが放射線単独療法である。下咽頭癌の治療は、I期は、全例放射線単独療法、II期

は、全例放射線単独療法、II期は、化学放射線療法が58.1%、III、IV期は、化学放射線療法が83.3%、残りに放射線単独療法を施行している。また、頸部郭清術は、15例に施行されている。放射線療法は、1回2Gyの通常分割照射で66-70Gyを投与している。

2) つぎに、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例の治療成績および再発様式を、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例と比較検討した。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%に施行された。

(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

- 1) 中咽頭癌患者の局所制御率は、I期75.0%, II期78.8%, III期75.0%, IVA期78.8%, IVB期52.9%, リンパ節の制御率は、I-II期は100%, III期95.0%, IVA期90.9%, IVB期58.8%で、IVA期までの局所領域制御率は良好であった。遠隔転移は、II期6.1%, III期10.0%, IVA期18.2%, IVB期17.6%であった。つぎに、下咽頭癌患者の局所およびリンパ節の2年制御率はI期100%, II期85.0%, III期57.8%, IVA期48.4%, IVB期32.3%であり、III, IV期の制御率が不十分であった。IV期で導入化学療法 (CDDP, 5-FU, 1コース) +放射線あるいは化学放射線療法を施行した71.4%で早期に局所の再発がみられており、導入化学療法の投与方法の改善が必要であると考えられた。また、リンパ節の頸部郭清後に放射線あるいは化学放射線療法を施行した症例では、80%が制御されており、本治療法の有効性が示唆された。
- 2) つぎに、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1.0%, 非再発43.7%であった。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

I期の中、下咽頭癌は、放射線単独療法で十分である。II期の下咽頭癌および中咽頭癌の一部は、化学放射線療法が必要である。III, IV期の中、下咽頭癌は、強力な化学放射線療法が必要である。進行癌に対しては、タキサン、シスプラチン、フルオロウラシル(TPF)による導入化学療法と化学放射線療法により、遠隔病巣の制御と局所制御率の向上をはかるべきである。化学放射線療法と頸部郭清術の併用は、良好な制御が期待できる可能性がある。強度変調放射線療法(IMRT)と化学療法の併用は、有害事象を減少させて治療効果を高める治療方法であり、積極的に導入すべきである。下咽頭癌の術後照射例と(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り、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、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

ターに基づくものではないにしても、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法の積極的な導入を検討すべきではないかと考えられた。

E. 結論

中咽頭癌、下咽頭癌の治療方法は、早期症例では、IMRTによる放射線療法あるいは一部で化学放射線療法が妥当である。進行症例では、進行下咽頭癌の手術症例との比較でもわかるように、化学放射線療法あるいはリンパ節転移の多い症例では、導入化学療法併用とIMRTによる化学放射線療法の積極的な導入を検討すべきではないかと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文

1. 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
2. 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, 82(5), 1791-6, 2012

2. 学会発表

1. 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、西嶋 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
2. 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
3. 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、西嶋 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
4. 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
5. 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、j第51回癌治療学会 (京都 10月24日-26日)2013
6. 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

7. 齊藤吉弘, 楮本智子, 大久保 悠, 牛島弘毅, 川原正寛, 白倉 聡, 畑中章生, 服部夏子, 岡崎 雅, 別府 武根治的放射線療法および化学放射線療法を施行した中咽頭癌の治療成績 第25回日本放射線腫瘍学会 (東京 11月23日-25日)2012
8. 大久保 悠, 齊藤吉弘, 川原正寛, 牛島弘毅, 楮本智子, 齋藤淳一, 久保田靖子, 小林泰文, 柵木信男, 胃MALTリンパ腫に対する放射線治療の長期成績 第25回日本放射線腫瘍学会 (東京 11月23日-25日)2012
9. 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, 秋山博彦, 齋藤淳一, 渋谷 圭, 化学放射線療法を施行したⅢ期非小細胞肺癌の治療成績と晩期有害反応について 第25回日本放射線腫瘍学会 (東京 11月23日-25日)2012
10. 川原正寛, 大久保 悠, 牛島弘毅, 楮本智子, 早瀬宣昭, 楮本清史, 齊藤吉弘 脳転移に対し脳定位照射後2年以上生存した患者の晩期有害反応 第25回日本放射線腫瘍学会 (東京 11月23日-25日)2012

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:組織未確定=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的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場合には注意が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. 松本康男：肺癌に対し腔内照射. 日本胸部臨床 2012, 71(4) : 323-331.
 2. 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 u

sing stereotactic ablative body radiotherapy for hepatocellular carcinoma - benchmark for a prospective multi-institutional study. Radiation Oncology 2013, 8:113.

3. 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. 松本康男：肺病巣に対するSBRT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(広島県広島市 2012.7.21)
 2. 松本康男、他：肺、肝に対する定位放射線治療後の画像変化. 第72回新潟癌治療研究会(新潟県新潟市 2012.8.4)
 3. 松本康男、他：肺癌に対する定位放射線治療後の画像変化について. 第36回新潟肺癌研究会総会(新潟県新潟市 2012.9.8)
 4. 松本康男、他：肺定位放射線治療後の注意すべき画像変化について. 第111回新潟臨床放射線学会(新潟県新潟市 2012.12.8)
 5. 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, Nomiya 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、画像誘導強度変調放射線治療（Image-guided IMRT）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-(28)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-(17)にまとめ、当施設にて育んだ方法を別の総説論文G-1-(31)に公表した。

論文発表G-1-(1, 5, 21, 22)ではリニアックを用いたImage-guided IMRTの治療計画、多分割絞りの位置精度、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 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 reoptimization for imaging dose-integrated intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1715-1722

- (1) 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;48:463-468
- (2) 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;286:179-185
- (3) Akiyama H, Yoshida K, Shimizutani K, Yamazaki H, Koizumi M, Yoshioka Y, Kakimoto N, Murakami S, Furukawa S, Ogawa K: Dose reduction trial from 60 Gy in 10 fractions to 54 Gy in 9 fractions schedule in high-dose-rate interstitial brachytherapy for early oral tongue cancer. *J Radiat Res* 2012;53:722-726
- (4) Sumida I, Yamaguchi H, Kizaki H, Koizumi M, Ogata T, Takahashi Y, Yoshioka Y: Quality assurance of MLC leaf position accuracy and relative dose effect at the MLC abutment region using an electronic portal imaging device. *J Radiat Res* 2012;53:798-806
- (5) Koizumi M, Tanjung NG, Chen A, Dynlacht JR, Garrett J, Yoshioka Y, Ogawa K, Teshima T, Yokota H: Administration of salubrinal enhances radiation-induced cell death of SW1353 chondrosarcoma cells. *Anticancer Res* 2012;32:3667-3673
- (6) Takahashi Y, Koizumi M, Sumida I, Isohashi F, Ogata T, Akino Y, Yoshioka Y, Maruoka S, Inoue S, Konishi K, Ogawa K: The usefulness of independent patient-specific treatment planning verification method using a benchmark plan in high-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix. *J Radiat Res* 2012;53:936-944
- (7) Yamazaki H, Yoshida K, Yoshioka Y, Shimizutani K, Furukawa S, Koizumi M, Ogawa K: High dose rate brachytherapy for oral cancer. *J Radiat Res* 2013;54:1-17
- (8) Yoshioka Y, Suzuki O, Nishimura K, Inoue H, Hara T, Yoshida K, Imai A, Tsujimura A, Nonomura N, Ogawa K: Analysis of late toxicity associated with external beam radiation therapy for prostate cancer with uniform setting of classical 4-field 70 Gy in 35 fractions: A survey study by the Osaka Urological Tumor Radiotherapy Study Group. *J Radiat Res* 2013;54:113-125
- (9) Isohashi F, Yoshioka Y, Mabuchi S, Konishi K, Koizumi M, Takahashi Y, Ogata T, Maruoka S, Kimura T, Ogawa K: Dose-volume histogram predictors of chronic gastrointestinal complications after radical hysterectomy and postoperative concurrent nedaplatin-based chemoradiotherapy for early-stage cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:728-734
- (10) Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, Suzuki O, Yoshioka Y, Sasano T, Ohta Y, Kamiura S, Ogawa K, Kimura T: Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically-treated stage IB1-IIIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:567-575
- (11) Ogawa K, Yoshioka Y, Isohashi F, Seo Y, Yoshida K, Yamazaki H. Radiotherapy targeting cancer stem cells: current views and future perspectives. *Anticancer Res* 2013;33:747-754
- (12) Isohashi F, Ogawa K, Oikawa H, Onishi H, Uchida N, Maebayashi T, Kanekawa 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
- (13) 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 value subtraction at two different energies using the gemstone spectral imaging. *Radiat Oncol* 2013;8:83
- (14) 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
- (15) 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
- (16) 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
- (17) Yamazaki H, Ogata M, Kodani N,

- Nakamura S, Inoue H, Himei K, Kotsuma T, Yoshida K, Yoshioka Y, Yamashita K, Udono 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
- (18) 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
- (19) 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
- (20) 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
- (21) 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
- (22) 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
- (23) 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
- (24) 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
- (25) 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
- (26) 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
- (27) 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
- (28) 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
- (29) 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
- (30) Yoshioka Y, Suzuki O, Otani Y, Yoshida K, Nose T, Ogawa K. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: Technique, rationale and perspective. *J Contemp Brachytherapy* 2014; in press
2. 学会発表
- (1) Konishi K, Yoshioka Y, Takahashi Y, Ogata T, Isohashi F, Koizumi M, Ogawa K: Three year results of HDR-brachytherapy for prostate cancer treated with new regimen of 45.5 Gy in seven fractions. World Congress of Brachytherapy, Barcelona, Spain, May 10, 2012
- (2) Yoshioka Y: Brachytherapy for prostate cancer. 26th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS), Pisa, Italy, June 27, 2012
- (3) 吉岡靖生, 鈴木修, 秋野祐一, 尾方俊至, 若井展

英, 大谷侑輝, 瀬尾雄二, 磯橋文明, 小泉雅彦, 小川和彦: 当院における前立腺癌 IMRT の初期成績. 日本放射線腫瘍学会第 25 回学術大会. 東京 2012/11 月

- (4) 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：

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）の臨床試験を実施することである。

B. 研究方法

平成21-23年度の厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「早期前立腺癌に対する少数分割照射法についての研究」にて「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、平成24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年遅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、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。