

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成24 - 25年度 総合研究報告書

研究代表者 加賀美 芳和

平成 26 (2014) 年 3 月

目次

- . 総括報告書
 - 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 ----- 1
 - 加賀美 芳和

- . 研究分担者研究報告 -----

- . (資料) プロトコル -----
 - 「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と
標準分割照射法のランダム化比較試験」(JCOG0701)

 - 「乳房温存療法の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」(JCOG0906)

 - 「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と
標準分割照射法のランダム化比較試験」附随研究
 - 「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關与する
遺伝子多型の解析研究」(JCOG0701附随研究)

 - 「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」

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

研究者代表者 加賀美 芳和 昭和大学医学部放射線医学講座放射線治療学部門 教授

研究要旨

「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照射法のランダム化比較試験」（JCOG0701）、「乳房温存療法の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」（JCOG0906）および「限局性前立腺癌に対する寡分割照射法の臨床第II相試験」の臨床試験により放射線治療期間短縮の安全性と有効性を検証することが目的である。治療期間短縮は 患者の経済的負担が軽減、必要通院日数・入院日数が減少し精神的ならびに時間的負担が軽減、施設、医療スタッフへの負担が軽減でき医療資源を有効に活用できるという利点がある。

声門がん JCOG0701: 期声門がんを対象に2.4Gyと一回線量を増量し治療期間を7週から5週に短縮する試験治療と一回2.0Gyの標準治療を比較する第II相試験を行い加速治療の有効性と安全性を評価する。附随研究として急性反応、晩期反応をエンドポイントとして行うSNPs解析研究を行う。(JCOG0701A1)

乳がん JCOG0906: 本試験はカナダで施行された乳房温存術後に短期照射群と標準照射群の2群間でのランダム化比較試験での短期照射が我が国でも安全に行えるかを検証することが目的である。

前立腺癌: 寡分割照射は欧米において複数報告されているがまだ多施設共同研究はまだ報告されていない。わが国ではまだほとんど報告がなく有効性、安全性に関しては明らかでないが、本試験により有効性・安全性が確認されると従来の放射線治療期間よりも短縮できる。

研究の進捗状況: 1) JCOG0701は平成25年1月、370例となり登録が終了した。現在までに4回のプロトコル改訂を行った（平成21年2月、6月、11月、平成23年11月）。原発巣の治療効果に関する中央判定は年2回行っている。放射線治療QAを施行している。2) JCOG0906は平成24年9月、312例となり登録を終了した。現在までに2回のプロトコル改訂を行った。整容性中央判定、放射線治療QAを行っている。3) 附随研究JCOG0701A1は各施設IRB承認後平成23年1月より試料採取が開始されている。平成25年12月225例登録終了とした。5) 「前立腺癌」は平成24年9月から各施設倫理審査委員会で承認され次第順次登録を開始している。平成26年2月現在92例集積されている。

研究分担者

古平 毅	愛知県がんセンター中央病院 部長
鹿間 直人	埼玉医科大学国際医療センター 教授
坂田 耕一	札幌医科大学医学部 教授
野崎 美和子	獨協医科大学 教授
小口 正彦	がん研究会有明病院 部長
萬 憲篤	東京医療センター 医長
秋元 哲夫	国立がん研究センター東病院 分野長
齊藤 吉弘	埼玉県立がんセンター 部長
松本 康男	新潟県立がんセンター新潟病院 部長
吉岡 靖生	大阪大学医学部 准教授
中村 和正	九州大学病院 准教授
手島 昭樹	大阪府立成人病センター 主任部長
宇野 隆	千葉大学医学部 教授
伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院 医長
金森 修一	近畿大学医学部 准教授

A. 研究目的

「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照射法のランダム化比較試験」（JCOG0701）、「乳房温存療法の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」（JCOG0906）および「限局性前立腺癌に対する寡分割照射法の臨床第II相試験」3臨床試験により放射線治療期間短縮の安全性と有効性を検証することが目的である。治療期間短縮は 患者の経済的負担が軽減、必要通院日数・入院日数が減少し精神的ならびに時間的負担が軽減、施設、医療スタッフへの負担が軽減でき医療資源を有効に活用できるという利点がある。これらの研究は平成20年度で終了したがん研究助成金「放射線治療期間の短縮に関する多施設共同臨床試験の確立に関する研究」

班（17-17）により企画された。JCOG放射線治療グループの試験で行われている「声門がん」（JCOG0701）、「乳がん」（JCOG0906）および「前立腺癌」は症例登録行われている。

JCOG0701の附随試験として「声門癌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」（JCOG0702-A1）の症例登録が開始された。JCOG0906でも同様に遺伝子多型の解析研究の附随研究計画していたが中止とした

B. 研究方法

1. 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照射法のランダム化比較試験

JCOG0701

[目的]

T1-2NOMO声門癌患者（扁平上皮癌）を対象に、一回線量を2.4 Gyに増加し治療期間を短縮した加速照射法を一回2 Gyの標準分割照射法とランダム化比較して3年無増悪生存割合において非劣性であることを検証する。Primary endpoint：3年無増悪生存割合Secondary endpoints：全生存期間、喉頭無増悪生存期間、無病生存期間、音声機能温存生存期間、局所完全奏効割合、推奨治療期間達成割合、有害事象

[対象症例]

以下の適格基準を満たす症例

- 1) 原発部位が声門。
- 2) 病理組織学的に扁平上皮癌と診断。
- 3) T1または、声帯の運動制限のないT2
- 4) N0かつM0。
- 5) 祝祭日に関する条件を満たす治療計画をたてることが登録前に可能。
- 5) 20歳以上80歳以下
- 6) PS (ECOG)：0~1
- 7) 喉頭に対する外科的手術、頸部への放射線療法の既往なし
- 8) 他のがん種に対する治療、登録前5年以内に抗がん剤での化学療法の既往なし。
- 9) 試験参加について患者本人から文書で同意取得。

[治療方法]

A群：標準分割照射群

1回線量2 Gy週5回

T1：66 Gy/33回/45日間

T2：70 Gy/35回/47日間

B群：加速照射群

1回線量2.4 Gy週5回

T1：60 Gy/25回/33日間

T2：64.8 Gy/27回/37日間

[予定症例数]

360名。算出根拠：試験治療B群は治療期間短縮による利点があるが、B群がA群に替わって標準治療となるには、3年無増悪生存割合で5%以上下回することは許容されない。有意水準片側=5%、非劣性マージン5%、A群、B群の3年無増悪生存割合を各々80%、85%と想定した場合、B群のA群に対する非劣性をDunnet-Gentの方法で検証するのに必要な

両群合計の登録数を計算した。有意水準片側5%、検出力80%で両群合計358例が必要となる。不適格例を2例見込み、各群180例、合計360例を目標登録数とした。平成23年11月の4回目改訂で予定登録数の増加（360例を370例に）、登録期間の延長（4年を5年に）を行った。

[附随研究]

急性反応および晩期反応をエンドポイントとしたSNPs解析研究を開始した。

[年次計画]

平成19年10月より登録開始し登録期間：4年間、追跡期間：3年、総研究期間：7年の予定であったが、平成23年11月の改訂により登録期間を1年延長し5年とした。平成21年度症例登録、追跡調査、平成22年度、23年度症例登録、追跡調査、平成24年度症例登録終了、追跡調査の予定である。

2. 乳房温存療法の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

JCOG0906

[目的]

浸潤性乳癌の乳房温存手術後で切除断端に癌細胞の露出がない患者を対象として、術後残存乳房への短期照射法「全乳房照射42.56 Gy/16分割/22日間（断端近接例では腫瘍床へのブースト照射10.64 Gy/4分割/4日間あり）」が、我が国において安全に施行可能かどうかを確認する。Primary endpoint：3年遅発性有害反応発生割合（Grade 2以上）Secondary endpoints：全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療達成割合、急性有害事象発生割合、乳房整容性増悪割合、5年遅発性有害反応発生割合（Grade 2以上）

[対象症例]

- 1) 術前に以下の条件をすべて満たしていたことが確認されている 原発腫瘍が多発でない（マンモグラフィ） 最大腫瘍径が3.0 cm 以下（術前超音波） 肺転移を認めない（胸部X線） 術前に薬物療法（化学療法、ホルモン療法、分子標的療法）が施行されていない 術前に行ったすべての検査において遠隔転移がない
- 2) 以下の条件をすべて満たす乳房温存手術が施行された 乳房円状部分切除術または乳房扇状部分切除術のいずれか 鏡視下手術ではない 同時乳房再建術が行われていない 術後合併症に対して切開・排液・縫合などの外科的処置が行われていない、あるいは、行われた場合には終了している
- 3) 術後の病理組織診断で以下の条件をすべて満たす 浸潤癌である i) センチネルリンパ節生検で転移陰性と確認、ii) Level I までの腋窩リンパ節郭清が行われ転移陰性と確認、iii) Level I およびlevel II の腋窩リンパ

節郭清が行われ、腋窩リンパ節転移陽性個数が3個以下、のいずれかを満たす 切除断端に癌細胞の露出がない。切除断端5 mm以内に癌細胞が存在する場合は適格であるが、「断端近接例」と扱う。 多発癌でない。

- 4) 以下のいずれかの場合には、St.Gallen 2009 コンセンサス会議および日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)2010年版の推奨に準じて、アンスラサイクリン系薬剤あるいはタキサン系薬剤を用いた術後補助化学療法が行われている(併用薬の種類は問わない)。術後補助化学療法にアンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤のいずれも含まれていない場合は不適格とする。 エストロゲンレセプター(ER)陰性、プロゲステロンレセプター(PGR)陰性、HER2/neu 陰性のすべてを満たす HER2/neu 過剰発現(IHC3+、あるいは、「IHC2+かつFISH 陽性」のいずれかを満たす)
- 5) 術後補助化学療法を行わない場合、手術から登録日までの期間が70日(10週)以内である。術後補助化学療法を行った場合は、最終化学療法日から28日(4週)以降42日(6週)以内である。
- 6) 「8.1.3. 術後登録前評価項目」の胸部X線写真にて肺転移を認めず、他の検査でも明らかな遠隔転移を認めない。
- 7) 日本語での説明・同意が可能な東洋人女性である
- 8) 20歳以上75歳以下
- 9) Performance status (ECOG) が0 または1である
- 10) あらゆる疾患に対して胸部への放射線治療の既往がない
- 11) 主要な臓器機能が保たれている
- 12) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

[治療方法]

分割照射方法：乳房温存術後の残存乳房に対して放射線治療を施行する。切除断端近接例に対してはブースト照射を行う。残存乳房照射(42.56 Gy/16回/22日間) ブースト照射(10.64 Gy/4回/4日間)

[予定症例数]

Primary endpointである3年遅発性有害事象発生割合の閾値を8%、期待値を4%とし、片側0.05、検出力90%とした場合、必要適格症例数は300例となる。若干の不適格例を見込んで予定症例数を310例とした。

[年次計画]

平成21年12月にJCOG承認され平成22年2月より症例登録可能となった。登録期間：1年、追跡期間：登録終了後5年、総研究期間：6年を予定していたが、平成23年7月改訂し登録期間を1年から2年6月に延長した。平成21年度症例集積開始、平成22年度23年度症例集積、追跡調査、平成24年度症例集積終了。追跡調査。

3. 声門癌放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に關与する遺伝子多型の解析研究

[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)に關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、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關与している可能性が高いSNPsを同定する探索的研究である。

[対象症例]

本研究は、試料の外部提供を含めて本附随研究計画書に關するIRB承認が得られた施設で、JCOG0701に登録された患者を対象とする。本研究の参加に際しては、患者の再同意を必要とし、患者本人より同意が得られた場合のみ、本研究に登録する。

[予定症例数と研究期間]

JCOG0701の予定登録数が300例であることから、本附随研究の予定登録数は200-250例と見込んでいる。研究期間は5年間を見込む。

4. 「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」

[目的]

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。

[対象症例]

- 1) 病理学的に腺癌と診断された症例。
- 2) 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、高リスク因子の一つのみを有するもの。高リスク因子は、T3a, 20 < PSA = < 30, G = 8, 9のいずれかとする。ただし、リンパ節転移や遠隔転移を伴うものは含めない。
- 3) 登録日の年齢が、50歳以上80歳未満であること。
- 4) Performance status (PS)はECOGの規準で、0~1であること。
- 5) 本人から文書でインフォームド・コンセントが得られた症例。[治療方法]中・高リスク例に關しては、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する。ホルモン療法は、LHRH analog単独または、LHRH analog + antiandrogenとする。低リスク群では、原則的にホルモン療法は行わないこととする。放射線治療はIMRTにて行う。毎回の前立腺の位置は、画

像誘導による位置確認により補正する。画像誘導の方法は、超音波、CT等の方法を用いる。病巣部局所照射野を用い予防的な所属リンパ領域への照射は行わない。照射線量は70 Gy / 28回 / 6週間 (1日1回2.5 Gy) とする。

[予定症例数と研究期間]

予定登録数： 130 例、登録期間： 3年、追跡期間： 放射線治療終了後5年、総研究期間： 8年

[研究体制]

20施設の多施設共同試験として施行

中である。データセンターは九州大学病院ARO次世代医療センター/データセンターである。

倫理面への配慮

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）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：）に従って本研究を実施する。作成された臨床試験はJCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）で承認された後、各施設の倫理審査委員会の承認を得、得られた施設のみが臨床試験に参加するものとする。登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。1) 病名、病期、推測される予後に関する説明 2) 本試験がJCOG臨床試験であること 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など) 4) プロトコル治療の内容 5) プロトコル治療により期待される効果 6) 予測される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について 7) 費用負担と補償 8) 代替治療法と補償 9) 試験に参加することで患者に予測される利益と可能性のある不利益 10) 病歴の直接閲覧について 11) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について 12) 同意拒否と同 13) 人権保護 14) データの二次利用 15) 質問の自由。試験についての説明を行った以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼し患者本人から同意を得る。

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、JCOG研究では「JCOGプライバシーポリシー」に従い万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。「声門がん」「乳がん」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」の趣旨に準拠して取り扱う。なお、本研究では、個人情報は匿名化され、試料提供者に対する危険や不利益は極めて少なく、また、放射線治療の急性および晩期の有害事象を予測するSNPの探索的研究として高度の有用性があると

思われる。本研究で測定対象とする試料は、JCOG研究として行われる試料解析研究のうち提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究、すなわち「ヒトゲノム解析研究」の該当するため、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研究を実施する。

C. 研究結果

平成24年度から平成25年度の研究の進捗状況について記載する。

- 1) 「T1-2NOMO喉頭癌（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」平成25年1月、370例となり登録が終了した。現在までに4回のプロトコル改訂を行った（平成21年2月、6月、11月、平成23年11月）。原発巣の治療効果に関する中央判定は年2回行っている。放射線治療QAを施行している。
- 2) 「乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する研究」JCOGでプロトコルが平成21年12月承認後平成22年3月より症例登録が開始された。平成24年9月、312例となり登録を終了した。現在までに2回のプロトコル改訂を行った。整容性中央判定、放射線治療QAを行っている。急性有害事象の解析ではGrade 3以上の急性有害事象はなかった。放射線皮膚炎の発生割合はGrade 1; 77.1%, Grade 2; 8.2%であった。これは標準照射法の既報告と比較して多くなかった。
- 3) 「声門がん」附随研究として「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關与する遺伝子多型の解析研究」はJCOGおよび各施設IRB承認後平成23年1月より試料採取が開始されている。平成25年12月現在、226例登録された。今後解析を行っていく。
- 4) 「乳がん」の附随研究としての「乳房温存療法後の短期全乳房照射による急性反応および遅発性有害反応の発生に關与する遺伝子多型解析研究」は計画を中止とした。
- 5) 「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」倫理審査委員会で承認された施設から症例登録が開始された。平成24年9月より患者登録を開始し平成26年2月末登録数は92例である。予定登録症例数の71%が集積されたことになる。

D. 考察 / E. 結論

JCOG0701、JCOG0906はプロトコル改訂を行い順調に症例登録が終了した。今後解析を順次開始する。「前立腺癌」は症例登録が順調に進捗している。

JCOG0701附随研究は試料登録を終了し今後解析を行う。

F. 健康危険情報

現在のところありません。

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1 K. Nakamura, Y. Kagami et al. Patterns of Practice in Intensity-modulated Radiation Therapy and Image-guided Radiation Therapy for Prostate Cancer in Japan. JJC0 42(1):53- 57,2012
- 2.Nozaki, M., Kagami, Y. et al. A Multicenter Investigation of Late Adverse Events in Japanese Women Treated with Breast conserving Surgery plus Conventional Fractionated Whole-breast Radiation Therapy. JJC0 42(6):522-7, 2012
- 3.Toita, T. , Kagami, Y. 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 (JAROG04 01/JROSG04-2). IJROBP 82(1):e49-56, 2012
- 4.Tokumar, S. , Kagami, Y. 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). IJROBP 84(2):e195-200, 2012
5. Sasaki, R. , Kagami, Y. et al. Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. IJROBP 82(2):626-34, 2012
- 6.Tada, K., Kagami, Y. et al. Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol. 87(8):770-775, 2012
7. Murakami, N. Kagami, Y. et al. (106)Ruthenium Plaque Therapy (RPT) for Retinoblastoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 84(1):59-65, 2012
- 8.Kuroda, Y. Kagami, Y. et al. Impact of concurrent chemotherapy on definitive radiotherapy for women with FIGO IIIb cervical cancer. J Radiat Res. 53(4):588-593, 2012
9. Nagao, T., Kagami, Y. et al.. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy.

Int J Clin Oncol. 18(1):54-61, 2013

10.N Shikama, Y Kagami, et al.. Preliminary Results from a Multi-center Prospective Study (JROSG 05-5) on Postoperative Radiotherapy for Patients with High-risk Ductal Carcinoma in situ with Involved Margins or Margin Widths 1 mm or less than. American Journal of Breast Cancer Research. 1(1) 1-8, 2014

2. 学会発表

- 1.加賀美芳和：放射線治療最前線、加速乳房部分照射(APBI)の現状と今後。第21回乳癌学会治療プレナリーセッション、2013年
- 2.加賀美芳和：放射線被曝と健康障害。第4回日本成人病（生活習慣病）学会教育集会 2013年
乳房温存療法における放射線治療—治療期間の短縮—。第145回日本医学会シンポジウム乳がん 2013年

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

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に関する研究

研究者分担者 古平 毅 愛知県がんセンター中央病院放射線治療部

研究要旨

喉頭癌に対しての現在の標準治療である一回2Gyの標準分割照射と一回2.4Gyの加速照射法をランダム化試験により有効性を比較する。短期間で治療回数を少なくした治療法が同等の有効性があり十分な安全性が担保されれば新規標準治療として有望であると考えられる。

A. 研究目的

早期喉頭癌に対して治療期間を短縮した1回2.4Gyの治療法と、本邦で広く行われている1回2Gyの標準分割法での照射法とのランダム化試験を行い新しい標準治療を決定する。

B. 研究方法

JCOG放射線治療グループより31の参加施設からの施設登録が行われている。本研究班では厚生労働がん開発研究費「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究(先進放射線治療を用いた標準治療確立のための研究)」(主任研究者 伊藤 芳紀)との共同研究との共同研究というかたちで本臨床試験の運用にあたった。
(倫理面への配慮)

本臨床試験プロトコルはJCOGの効果安全性評価委員会にて承認され、参加施設のIRBに申請承認後に実施運用されている。

C. 研究結果

33施設で施設登録が済んでおり、2012/1/16に目標症例の370例目の登録が終了した。また放射線品質管理の資料はインターネットを介したシステムにより研究事務局にて検討を行っており対象となる367例の提出資料について検討を行った。中央判定は11回行い現在362例の適格性について評価を行った。2013/12/21に試験登録後の中間判定を行い試験の継続を効果安全性評価委員会より承認されている。また早期安全性情報の結果公表について国内外の学会へ演題登録を行い発表予定である。また本試験の附随研究であるJCOG0701-A1「声門癌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」が開始され平行して試験登録が行われている。

D. 考察

修正後の登録集積ペースにそって予定登録が

終了した。本試験は3年間の追跡期間を経てH28年度中に終了する予定である。放射線治療の有害反応予測に関連する重要な情報がランダム化試験に参加した登録患者より得るため、極めて貴重なデータを得ることができると予想される。

E. 結論

JCOG0701試験は計画された集積ペースにより予定登録症例を登録し、結果公表を予定している。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura M, Shitara K, Kodaira T, Hatooka S, Mizota A, Kondoh C, Yokota T, Takahari D, Ura T, Muro K. Prognostic Impact of the 6th and 7th American Joint Committee on Cancer TNM Staging Systems on Esophageal Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys .82(2)946-52,2012
- 2) Nomura M, Shitara K, Kodaira T, Kondoh C, Takahari D, Ura T, Kojima H, Kamata M, Kei Muro, Sawada S. Recursive partitioning analysis for new classification of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys .84(3); 786-92,2012
- 3) 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

- 4) Shimizu H, Matsushima S, Kinoshita 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), p138-44,2012
- 5) Tokumaru S, Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Kazumoto T, Kodaira T, Kataoka M, Shikama N, Kenji M, Yamauchi C, Suzuki O, Sakurai H, Teshima T, Kagami Y, Nakano T, Hiraoka M, Mitsuhashi N, Kudo S. 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* 84(2); e195-200,2012
- 6) Tomita N, Soga N, Ogura Y, Hayashi N, Shimizu H, Kubota T, Ito J, Hirata K, Ohshima Y, Tachibana H, Kodaira T. Preliminary results of intensity modulated radiation therapy with helical tomotherapy for prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 138 (11);1931-6,2012
- 7) 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
- 8) Tomita N, Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Numasaki H, Teshima T, Mitsumori M. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer in Japan (2003-2005): Changing trends in the pattern of care process. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 (5);1506-13,2012
- 9) Nomura M, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Goto Y. Predictive factors for radiation pneumonitis in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy without prophylactic nodal irradiation. *Br J Radiol* 85, 813-818,2012
- 10) Sawaki M, Kondo N, Horio A, Ushio A, Gondo N, Adachi E, Hattori M, Fujita T, Tachibana H, Kodaira T, Iwata H. Feasibility of intraoperative radiation therapy for early breast cancer in Japan: a single-center pilot study and literature review. *Breast Cancer* in press
- 11) Hanai N, Kawakita D, Ozawa T, Hisrakawa H, Kodaira T, Hasegawa Y. Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis. *Int J Clin Oncol* in press
- 12) Tomita N, Soga N, Ogura Y, Hayashi N, Shimizu H, Kubota T, Ito J, Hirata K, Ohshima Y, Tachibana H, Kodaira T. Preliminary analysis of risk factors for late rectal toxicity after helical tomotherapy for prostate cancer. *J Radiat Res* 54(1):98-107, 2013.
- 13) 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* 54(1):98-107, 2013.
- 14) 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 of Clin Oncol*; 43(5):476-82,2013
- 15) Yamashita H, Niibe Y, Toita T, Kazumoto T, Nishimura T, Kodaira T, Eto H, Kinoshita R, Tsujino K, Onishi H, Takemoto M, Hayakawa K. High-dose rate intra-cavitary brachytherapy combined with external beam radiation therapy for under 40 years old patients with invasive uterine cervical carcinoma: clinical outcomes in 118 patients in a Japanese multi-institutional study of JASTRO. *Jpn J of Clin Oncol*; 43(5): 547-52, 2013
- 16) Kato K, Eguchi Nakajima T, Ito Y, Kataoka 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(6):608-15, 2013
- 17) Goto Y, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Ito J, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki H, Hasegawa Y. Clinical Outcome and Patterns of Recurrence of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with a Limited Field of Postoperative Radiotherapy. *Jpn J of Clin Oncol*; 43(7):719-25, 2013.
- 18) Kasuya G, Toita T, Furutani K, Kodaira T, Ohno T, Kaneyasu Y, Yoshimura R, Uno T, Yogi A, Ishikura S, Hiraoka M. Distribution patterns of metastatic pelvic lymph nodes assessed by CT/MRI in patients with uterine cervical cancer. *Radiation Oncol Radiat Oncol* 8;8:139,2013
- 19) Goto M, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki H, Hyodo I, Kodaira T, Ogawa T, Fujimoto Y, Terada A, Kato H, Hasegawa Y. Prognostic factors and outcomes for salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the tongue. *Asia Pac J Clin Oncol* 2013

学会発表

- 1) Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Oshima Y, Hirata K, Ito J, Goto Y, Fuwa N: Efficacy Of Helical Tomotherapy For Nasopharyngeal Cancer Treated With Definite Concurrent Chemoradiotherapy. Clinical 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) Hirata K, Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Ito J, Oshima Y, Nakanishi T: Clinical efficacy of Alternating Chemoradiotherapy Accompanied with Moderate Dose Brachytherapy for high-risk Patients of Cervical Carcinoma. 54th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology 2012, Boston
- 4) Ito Y, Nakajima T, Ishiyama H, Tanaka M, Hashimoto T, Kodaira T, Nakazawa M, Mayahara H, Kato K: Phase II trial of 5-Fluorouracil in combination with Cisplatin and Concurrent Radiotherapy (50.4 Gy) with elective nodal irradiation for clinical stage II/III Esophageal Cancer. 54th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2012, Boston
- 5) Harumi Kato, Takeshi Kodaira, Kazuhito Yamamoto, Yukihiko Oshima, Yasuhiro Oki, Hiroyuki Tachibana, Satsuki Murakami, Daiki Hirano, Natsuo Tomita, Hirofumi Taji, and Tomohiro Kinoshita: Durable local disease control and survival in patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma receiving involved-node radiation therapy plus short-course R-CHOP or CHOP chemotherapy: involved-node vs. involved-field radiation therapy. 4th ASH annual meeting and exposition, 2012, Atlanta
- 6) 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
- 7) Kohei Shitara, Takeshi Kodaira, Chihiro Kondoh, Daisuke Takahashi, Takashi Ura, Hiroyuki Kojima, Minoru Kamata, Kei Muro, Satoshi Sawada: Recursive partitioning for new classification of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy Motoo Nomura, .2012 ASCO meeting, 2012, Chicago
- 8) 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
- 9) Takeshi Kodaira, Hiroyuki Tachibana, Natsuo Tomita, Yukihiko Oshima, Kimiko Hirata, Nobukazu Fuwa Clinical efficacy of Helical Tomotherapy for nasopharyngeal cancer treated with definite concurrent chemoradiotherapy 55th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology 2013 (Atlanta)
- 10) N. Tomita, H. Tachibana, T. Kodaira, N. Soga, Y. Ogura, N. Hayashi Evaluation of Urinary Outcomes by International Prostate Symptom Scores (IPSS) in Intensity Modulated Radiation Therapy Combined with Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer 55th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology 2013 (Atlanta)
- 11) Takeshi Kodaira 3rd. Advances in Adaptive Radiotherapy and Biologic Imaging for Definitive Radiotherapy for Head and Neck Cancer Patient; Symposium 2 : Advances in IGRT and Molecular Imaging for Radiation Therapy International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique 2013 (Sapporo)
- 12) 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
- 13) 古平 毅: 教育講演 教育講演アドバンスコース 先端治療機器3 Tomotherapy. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 2012, 東京
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 古平 毅: シンポジウム5 進化した分子標的治療と放射線治療への寄与 セツキシマブ併用放射線治療の現状と課題 第72回日本医学放射線学会総会2013, 横浜
- 17) 古平 毅: シンポジウム7 放射線治療高精度化に伴う有害事象の再評価 エビデンスからみた頭頸部癌のIMRTの有用性 第26回日本放射線腫瘍学会, 2013 青森
- 18) 古平 毅 シンポジウム 頭頸部がんの分子標的治療 日本人におけるcetuximab併用放射線療法 第11回日本臨床腫瘍学会 2013 仙

- 台
- 19)古平 毅 シンポジウム 化学療法の現状と役割 化学放射線療法における放射線療法 古平 毅 第37回日本頭頸部癌学会 2013東京
 - 20)古平 毅：教育講演：高精度放射線治療の標準化と個別化 1：頭頸部癌 第26回日本高精度放射線外部照射研究会 2013 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

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照射法のランダム化比較試験に関する研究

研究分担者 鹿間直人 埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科・教授

研究要旨：

患者の身体的・時間的負担を軽減する照射法の開発を行った。早期喉頭癌に対するランダム化比較試験（JCOG0701）の研究事務局として試験の運営にあたり、予定登録370例を完了した。放射線治療の質を担保するため遠隔診断によるQA活動を行い、適切な照射が行われていることを確認した。また、乳房短期部分照射の臨床試験の登録を終了させた。

A．研究目的

現在進行中の早期喉頭癌に対するランダム化比較試験（JCOG0701）の円滑な運営を行い、放射線治療の質を担保するためのQA（品質保証）を行う。また乳房部分短期照射（APBI）の臨床試験を開始する。

B．研究方法

JCOG0701の研究事務局として参加施設と連絡を取り円滑な患者登録、プロトコル治療、CRFの回収に努める。遠隔診断を用いて放射線治療の質の確保を行う。

APBIの臨床試験のプロトコル作成し、3施設で試験を開始した。

（倫理面への配慮）

JCOGデータセンターと定期的なモニタリングを行い、安全な試験の運営に努める。

C．研究結果

JCOG0701の登録は大きな有害事象もなく昨年1月に370例を完了した。定期モニタリングで安全性、登録の適格性に問題がないことを確認した。

APBIの臨床試験は米国放射線腫瘍学会の推奨する適格規準に加え、我々が昨年度見出した安全にAPBIを行える因子を加え試験を開始した。25年10月に55例の登録を終え、追跡調査中である。

D．考察

JCOG0701試験は順調に進行している。しかし、登録時の検査もれ、全身状態の記載不備が散見され、信頼性の高い試験とするために参加施設に注意喚起した。

APBIに関する多施設共同試験を開始した。

E．結論

ランダム化比較試験を行い、安全で有効な治療開発を進めた。QA活動を通じて放射線治療の質の確保が担保された。APBIの臨床試験を多施設共同で開始し、登録を完了させた。

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Shikama N, Kumazaki Y, Tsukamoto N, Ebara T, Makino S, Abe T, Nakahira M, Sugawara M, Kato S. Validation of nomogram-based prediction of survival probability after salvage reirradiation of head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 43(2); 154-60, 2013.
- 2) Shikama N, Tsujino K, Nakamura K, Ishikura S. Survey of advanced radiation technologies used at designated cancer care hospitals in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 44(1);72-7, 2014.
- 3) Shikama N, Sekiguchi K, Nakamura N, et al. Preliminary results from a multicenter prospective study (JROSG 05-5) on postoperative radiotherapy for patients with high-risk ductal carcinoma in situ with involved margins or margin widths 1 mm or less than. *American J Breast Cancer Research* (in press)
- 4) Shikama N, Nakamura N, Kunishima N, et al. Identifying patients who are unsuitable for accelerated partial breast irradiation using three-dimensional external beam conformal techniques.

Int J Radiation Oncology Biol Phys 2012, 8
3(3):e313-8.

- 5) Shikama N, Sasaki S, Shinoda A, Koiwai K.
Treatment Outcome of Elderly Patients With
Glioblastoma who Received Combination Ther-
apy. Am J Clin Oncol 2012, 35, 486-9.
- 6) 鹿間直人：乳房切除術後（進行乳癌）. 乳腺腫
瘍学 日本乳癌学会編（金原出版）289-92.
2012
- 7) 鹿間直人：放射線治療における個別化—乳房温
存療法後の放射線療法の多様化と個別化. 腫瘍
内科 科学評論社 2012, 10:126-30.
- 8) 鹿間直人：多施設共同大規模データベースの意
義JROSG(Japanese Radiation Oncology Group)0
5-5試験の意義. 乳癌（第2版）基礎と臨床の最新
研究動向 日本臨床 2012; 70; 773-76.
- 9) 鹿間直人：放射線治療計画ガイドライン2012
版. 日本放射線腫瘍学会（金原出版）2012; 242-4
5.
- 10) 鹿間直人：DCISの放射線治療 乳癌の臨床№6
（篠原出版新社）2012; 27 681(25)-85(29).

2. 学会発表

- 1) Shikama N, Kumazaki Y, Kato S, Ebara T,
Makino S, Abe T, Miyaura K, Onozato Y, Osa
ki A, Saeki T. Validation of the utility o
f cranio-caudal clip distance (CCD) for id
entifying candidates for accelerated parti
al breast irradiation (APBI) using three-d
imensional conformal external beam radioth
erapy (3D-CRT). 米国放射線腫瘍学会第55回学
術大会, 2013, アトランタ, 米国
- 2) 鹿間直人. シンポジウム「乳癌領域における放
射線治療医に求められる資質」日本乳癌学会第
20回学術大会, 2012, 熊本
- 3) 鹿間直人. サテライトシンポジウム「放射線
科からみる骨転移診断治療の現状と今後の展
望」日本乳癌学会第20回学術大会, 2012, 熊本
- 4) 鹿間直人. シンポジウム「乳癌治療の過去と
未来 放射線治療」日本癌治療学会第50回学術
大会, 2012, 横浜

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 坂田 耕一 札幌医科大学 医学部 放射線医学講座 教授

研究要旨

当病院における声門癌（T1、T2）に対する加速多分割照射の経験の解析を行ったところ、T1では、58.4Gyを照射した加速過分割群（1回1.72Gy、1日2回、総線量55 58.4Gy）は、通常分割群（66-70Gy, 2Gy/Fr.）より、有意に局所制御が向上した。T2症例でも加速過分割群のほうが通常分割群より、局所制御率が良好な傾向がみられたが、有意差はみられなかった。晩期の有害事象は、2群間で差がみられなかった。また、前立腺癌のJCOGのランダム化試験（IMRTにて、70 Gy / 28回/6週間、2.5 Gy/Fr.）に参加して、2例を経験した。

A. 研究目的

放射線治療はI、II期の早期声門癌において音声機能温存が優れていることから、放射線治療が施行される。

通常は、1回線量2Gy週5回の通常分割（Conventional fractionation：CF）により、T1に対して66Gy、T2に対して70Gy照射する治療が行われている。当院（札幌医大）では1990年より1回線量1.72Gyを1日2回、週5日間の加速過分割法（Accelerated hyper fractionation：AHF）により55 58.4Gy照射する治療を行っている。CF法とAHF法の局所制御率、晩期有害事象に差異が見られないかretrospectiveに検討した。

また、前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験に参加しており、2例を経験した。

G. 研究方法

札幌医大にて、1984年6月から2005年3月までに根治的放射線治療を施行した声門癌196例（扁平上皮癌）を分析の対象とした。（1）通常分割群1984年6月～1989年12月に治療した、T1が37例、T2が19例。総線量：64～70Gy/ 32～35fr（平均64.6Gy）治療期間：41～59日（平均46.8日間）（2）加速過分割群 1990年1月～2005年3月に治療した、T1が94例、T2が46例。1.72Gy/frの1日2回照射（照射間隔6時間以上）

総線量：55Gy/ 16×2frまたは58.4Gy/ 17×2fr治療期間：18～28日（平均22.1日間）。

前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験の概略は以下のとおりである。

ホルモン療法は、中・高リスク例には併用し、低リスク群では、原則的にホルモン療法は行わないこととする。放射線治療はIMRTにて行う。毎回の前立腺の位置は、画像誘導による位置確認により補正する。病巣部局所照射野を用い予防的な所属リンパ領域への照射は行わない。照射線量は70 Gy / 28回/6週間（1日1回2.5 Gy）とする。

C. 研究結果

「声門癌の結果」T1では、58.4Gyを照射した加速過分割群は、通常分割群より、有意に局所制御が向上した。T2症例でも加速過分割群のほうが通常分割群より、局所制御率が良好な傾向がみられたが、有意差はみられなかった。また、咽頭炎、喉頭炎などの粘膜炎などの急性有害事象は、加速過分割群の方が、通常分割群より、発生頻度も多く、gradeも高かった。しかし、喉頭浮腫などの急性有害事象は、2群間で同等であった。

「前立腺癌の結果」前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相試験において、2012年9月に一例目の照射を開始した。スケジュール通り70Gy/28回のIMRTを完遂した。急性期の尿路症状は、一時的なgrade2の頻尿を認め、また一時的なgrade2の頻便、肛門痛を認めるのみで経過した。治療終了後より症状の改善を認め、通常分割照射と比べ強い急性反応は認めなかった。その後、1年5ヶ月が経過しているが、grade1の頻尿を認めるのみで、直腸出血は無く、PSAは漸減し経過している。2013年2月に、

2 例目の照射を開始した。同様に予定通りIMRTを完遂した。Grade2の頻尿を一時的に認めるのみで、消化器症状については明らかな急性有害事象を認めなかった。頻尿は照射後1ヶ月で改善、11ヶ月の経過で直腸出血等明らかな有害反応なく経過し、PSAも順調に低下し経過している。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1.Nakata K, Hareyama M. et al. Phase I study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with head and neck cancer. J Radiat Res. 2013; 4:1-5.
- 2.Suzuki J, Sakata K, et al. Uncertainty in patient set-up margin analysis in radiation therapy. J Radiat Res, 2013;53(4):615-619.
- 3.Miura K, Sakata K. et al.The combination of olaparib and camptothecin for effective radiosensitization.Radiation Oncology 2012 ; 7: 62
- 4.Someya M, Sakata K. et al. Effect of Depletion of Dihydropyrimidine Dehydrogenase on Focus Formation and RPA Phosphorylation. J.Radiat.Res 2012; 53:250-6
- 5.Hayashi J, Sakata K, et al. Himi T. Analysis of Ku and XRCC4 expressions of hypopharyngeal cancer tissues and results treated with chemoradiotherapy. Oncol Letters, 2012;4(1):151-155.
- 5.Shima K, Sakata K, et al. Analysis of post-exposure density growth in radiochromic film with respect to the radiation dose. J Radiat Res, 2012;53(2):301-305.
- 6.中田健生、坂田耕一、他 . 早期喉頭癌根治的放射線治療における分割照射法による入院期間の検討 . 頭頸部癌2012;38(3):315-7

2. 学会発表

- 1.中田健生、坂田耕一 . 他 . CBCTを用いたIMRT期間中の前立腺体積変化の検討 . 第27回日本高精度外部照射研究会 . 2012年2月 . 東京 .
- 2.林潤一、晴山雅人 . 他 . 下咽頭がんにおけるKuおよびXRCC4発現と化学放射線療法における治療成績の関係 . 第38回北海道頭頸部腫瘍研究会 . 2012年3月 . 札幌市 .
- 3.堀正和、坂田耕一 . 他 . 外照射併用シード療法におけるIMRTと四門照射の比較 . 第29回前立腺シンポジウム.2013年12月 . 東京都 .

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

「乳房温存療法の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に関する研究」

研究分担者 野崎美和子 獨協医科大学教授

研究要旨

乳房温存療法とは乳房温存術と術後照射を組み合わせた早期乳癌の標準治療の一つである。術後照射によって乳房内再発は1/3以下に減少するが、標準照射法では通常25～30回の照射が必要とされており、約5～6週間を要するため乳房温存術後患者が術後放射線治療を受ける場合の時間的負担が大きいことが問題点としてあげられている。これは、日本のみならず世界的に指摘されている問題で、乳房温存療法における術後照射期間を短縮する試みとして、外国では1回照射線量を増加させて治療期間を短縮する「短期照射」と「標準照射」のランダム化比較試験が複数行われ、安全性や有効性に差がなかった。一方で、この「短期照射」を日本人に適応する場合には、日本女性の乳房の形や大きさが西洋人とは異なるため、乳房や皮膚などの正常組織の有害事象が同じかどうかについて確認する必要がある。そこで、1回の照射線量を通常の2Gyから、2.66Gyに増量して16回、約3週間で全乳房照射を完遂するレジメンを用いた「乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射の安全性に関する多施設共同試験」をJCOG放射線治療グループで行って「短期全乳房照射」が日本で安全に施行できるかを確認する。

A. 研究目的

浸潤性乳癌の乳房温存手術後で切除断端に癌細胞の露出がない患者を対象として、術後残存乳房への短期照射法「全乳房照射42.56 Gy/16分割/22日間（断端近接例では腫瘍床へのブースト照射10.64 Gy/4分割/4日間あり）」が、我が国において安全に施行可能かどうかを確認する。

- ・ Primary endpoint：3年遅発性有害反応発生割合（Grade 2以上）
- ・ Secondary endpoints：全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療達成割合、急性有害事象発生割合、乳房整容性増悪割合、5年遅発性有害反応発生割合（Grade 2以上）

B. 研究方法

1. 試験デザイン：多施設共同無対照試験
2. 対象患者：乳房温存術後乳癌患者
- 1) 術前に以下の条件をすべて満たしていることが確認されている
 - 原発腫瘍が単発（マンモグラフィ）
 - 最大腫瘍径が3.0 cm以下（術前超音波）
 - 肺転移を認めない（胸部X線）

術前に薬物療法（化学療法、ホルモン療法、分子標的療法）が施行されていない
術前に行ったすべての検査において遠隔転移がない

- 2) 以下の条件をすべて満たす乳房温存手術が施行された
 - 乳房円状部分切除術または乳房扇状部分切除術のいずれか
 - Level Iおよびlevel IIの腋窩リンパ節郭清が行われている、もしくはセンチネルリンパ節転移陰性と診断されている。
 - 鏡視下手術ではない
 - 同時乳房再建術が行われていない
 - 術後合併症に対して切開・排液・縫合などの外科的処置が行われていない、あるいは行われた場合には終了している
- 3) 術後の病理組織診断で以下の条件をすべて満たす
 - 浸潤癌である（[3.1.病理組織分類]参照）
 - 腋窩リンパ節転移陽性個数が3個以下である、もしくはセンチネルリンパ節生検が行われて、センチネルリンパ節転移陰性である

- 切除断端に癌細胞の露出がない
- 4) 以下のリスク因子のいずれかを有する場合には、日本乳癌学会乳癌診療ガイドラインに準じて、アンストラサイクリン系薬剤あるいはタキサン系薬剤を用いた術後補助化学療法が行われている。
エストロゲンレセプター（ER）陰性、かつプロゲステロンレセプター（PGR）陰性、かつHer2/neu陰性
 - 5) 術後補助化学療法を行わない場合、手術から登録日までの期間が70日（10週）以内である。術後補助化学療法を行った場合は、最終化学療法日から28日（4週）以降42日（6週）以内である。
 - 6) 日本語での説明・同意が可能な東洋人女性である
 - 7) 20歳以上75歳以下
 - 8) Performance status（ECOG）が0または1である
 - 9) あらゆる疾患に対して胸部への放射線治療の既往がない
 - 10) 主要な臓器機能が保たれている
 - 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

3. 試験治療:

乳房温存手術後の残存乳房に対して下記の放射線治療を行う。病理組織診断による切除断端近接例（切除断端距離 5 mm以下）に対しては腫瘍床へブースト照射を行う。

割照射法は以下のとおりとする。

残存乳房照射（42.56 Gy/16分割 /22日間）

ブースト照射（10.64 Gy/4分割/4日間）

線源：線源は以下のとおりとする。

残存乳房接線照射：6 MV以下の X線

ブースト照射：6MeV以上13MeV以下の電子線

、あるいは6MV以下の X線

照射野・線量評価点：臨床標的体積（Clinical Target Volume: CTV）ならびに計画標的体積（Planning Target Volume: PTV）は乳房温存療法ガイドライン[10,23]の記述に従う。腋窩リンパ節・胸骨傍リンパ節は照射野に含めないものとし腋窩リンパ節郭清例と郭清省略例とでPTVは変更しない。線量評価点は乳房接線照射野では照射野の中心（アイソセンター）とし、電子線を用いたブースト照射ではピーク深度地点とする。

4. 試験の流れ

乳房温存術後 参加同意 登録 試験治療
5年後まで追跡調査

（倫理面への配慮）

- 1) 同意取得方法：登録に先立って担当医は医療機関の承認の得られた同意説明文書を患者本人に渡し、試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で患者に試験への参加について依頼する。
- 2) 機密保持および個人情報保護：個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるもの

と認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。

- 3) 健康被害が生じた場合の対策：通常診療と同様に適切に対応する。

C. 研究経過と結果

本臨床研究プロトコルは平成21年12月8日にJCOGプロトコル審査委員会で承認され、国立がんセンター中央病院でIBR承認の後、平成22年2月18日から試験開始となった。プロトコル作成時に本臨床試験の参照資料を収集する目的で参加予定施設による遅発性有害事象の予備調査を行った。24施設が参加し、703例が集積された。703例中、Grade 2または3の遅発性有害事象が見られた症例は、全体の3.8%であった。

平成21年の世界乳癌コンセンサス会議以後に日本の乳癌薬物療法の適応基準も変遷が見られたため、実臨床に合わせてプロトコルの適格規準を平成22年11月に改訂した。

平成23年7月に登録実数ベースに合わせて登録期間を延長するとともにプロトコル改訂ver1.2を行った。同時にプロトコル治療実施マニュアルを改訂しQA/AC遵守について啓発した。

平成24年8月23日で、予定登録数312例に到達したため登録を終了しや。急性有害事象については1例の予期されないGrade3の有害事象が報告されたが、その他のGrade3以上の有害事象はなかった。プロトコル治療である放射線治療法についてのQA/QCの検証で重大な逸脱例はなかった。

D. 考察

乳房温存術後の照射期間短縮の試みとして、本試験は、primary endpointをGrade 2以上の3年遅発性有害反応発生割合とし、短期照射法を現在の我が国の乳房温存療法の日常診療に導入する場合に安全性に問題がないかどうかを確認することを目的としている。

平成24年8月23日をもって登録症例数は312例となり予定症例数に到達した。登録された312例中重篤な急性有害事象は認められず、乳房温存術後の短期全乳房照射は安全に施行可能であると考えられる。急性有害事象については平成25年6月27日に第21回日本乳癌学会で報告した。遅発性有害事象と乳房整容性については継続して経過観察をおこなっていく。

E. 結論

本研究の主たる解析は全登録終了後3年後、最終解析は全登録終了後5年後に行う。本試験の結果から短期照射法の安全性が証明できれば、短期照射法を乳房温存手術後の標準照射法の選択枝の一つとして位置づけ日常診療に導入する。

G. 研究報告

1. 論文発表

- 1) Nakamura N, Shikama N, Wada H, Harada H, Nozaki M, Nagakura H, Tago M, Oguchi M, Uchida N, and the Japanese Radiation

- Oncology Study Group Working Subgroup of Palliative Radiotherapy: Patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: A survey in Japan. Internal Journal of Radiation Oncology Biology Physics.83: 117-120,2012
- 2) Kawashima M, Katada Y, Shukuya T, Kojima M, Nozaki M: MR perfusion imaging using the arterial spine labeling technique for breast cancer. J. Magn Reson Imaging 2012; 35: 436-440.
 - 3) Nozaki M, Kagami Y, Mitsumori M, Hiraoka M: A multiple investigation of late adverse events in Japanese women treated with breast-conserving surgery plus conventional fractionated whole-breast radiation therapy. Jpn J Clin Oncol 42:522-527. 2012.
 - 4) Ishizuna K, Ninomiya N, Kojima M, Nakane E, Kawashima M, Nozaki M, Yamagishi H, Ueda Y, Oya M: A case of breast cancer with multiple lung metastases: complete response achieved after trastuzumab and weekly paclitaxel therapy and sustained over 8 years after withdrawal of these drugs. Int Cancer Conf J. Published online: 24 Augst 2012.
 - 5) Ishizuna K, Ninomiya J, Kojima M, Nakane E, Nishibayashi F, Kawashima M, Nozaki M, Yamagishi H, Ueda Y, Oya M: HER2-positive recurrent breast cancer and metastases of breast cancer, including life-threatening metastases to the brain and dura mater: a case effectively treated with lapatinib plus capecitabine before whole brain radiotherapy Int Cancer Conf J. Published online: 29 September 2012.
 - 6) Kotestu S, Sameshima S, Kubota Y, Hirano K, Suzuki A, Makino N, Sugamata Y, Yoshiba H, Kakihara T, Nozaki M, Oya M: Safety and feasibility of the venous access via internal jugular vein puncture approach for totally implantable venous access device placements compared with subclavian vein puncture. Journal of Cancer Therapy.4: 161-164,2013
 - 7) Ishizuna K, Ninomiya N, Kojima M, Nakane E, Kawashima M, Nozaki M, Yamagishi H, Ueda Y, Oya M: Paclitaxel-resistant advanced recurrent breast cancer: a case of partial response due to addition of bevacizumab to paclitaxel therapy: a case report. BMC research Notes.6:254, 2013.
 - 8) Ishizuna K, Ninomiya J, Kojima M, Kawashima M, Nishibayashi F, Nozaki M, Yamagishi H, Ueda Y, Oya M: Positive therapeutic response to bevacizumab plus paclitaxel in a patient with advanced life-threatening breast cancer therapy. Dokkyo Journal of Medical Sciences. 40:113-117,2013.
- 著書
- 1) 野崎美和子:窩分割全乳房照射.チームで取り組む乳癌の放射線療法.佐々木良平,淡河恵津世,唐澤久美子編.メデイカル教育社.2013. 230-233
- 学会発表
- 1) 中根えりな、石網一央、小島誠人、二宮淳、奈良橋健、大矢雅敏、川島実穂、野崎美和子、山岸秀嗣:胸壁腫瘍と鑑別を要した悪性葉状腫瘍の1例.第43回埼玉群馬乳腺疾患研究会.高崎.2012.5
 - 2) 野崎美和子、川島実穂、石網一央、中根えりな、小島誠人:乳房温存療法における術後放射線治療の意義.第20回日本乳癌学会.熊本.2012.6
 - 3) 川島実穂、片田芳明、野崎美和子、中根えりな、石網一央、奈良橋健、瀧澤淳、二宮淳、小島誠人、大矢雅敏:乳腺MRIにおけるASL(arterial spin labeling)法による乳癌病変描出の試み.第20回日本乳癌学会.熊本.2012.6
 - 4) 石網一央、小島誠人、二宮淳、中根えりな、瀧澤淳、奈良橋健、川島実穂、野崎美和子、大矢雅敏:進行・再発乳癌に対する高用量Toremifene療法の治療成績.第20回日本乳癌学会.熊本.2012.6
 - 5) 中根えりな、小島誠人、石網一央、二宮淳、瀧澤淳、奈良橋健、川島実穂、野崎美和子、大矢雅敏:当院における悪性葉状腫瘍の検討.第20回日本乳癌学会.熊本.2012.6
 - 6) 小島誠人、石網一央、二宮淳、中根えりな、瀧澤淳、奈良橋健、川島実穂、野崎美和子、大矢雅敏.進行・再発乳癌におけるTS-1使用症例の検討.第20回日本乳癌学会.熊本.2012.6
 - 7) 野崎美和子、高橋健夫、中野隆史:乳癌術後放射線治療に関するアンケート調査:関東地域.日本放射線腫瘍学会第25回学術大会.千代田区.2012.11
 - 8) 川島実穂、野崎美和子、古田雅也、小林俊策、駒崎和博.乳房温存療法術後乳房内始発症例の検討.日本放射線腫瘍学会第25回学術大会.千代田区.2012.11
 - 9) 中根えりな、石網一央、小島誠人、二宮淳、瀧澤淳、奈良橋健、川島実穂、野崎美和子、大矢雅敏.検診マンモグラフィで局所性非対称性陰影を指摘され別の部位に浸潤癌を認めた一例.第9回日本乳癌学会関東地方会.さいたま.2012.12
 - 10) 野崎美和子、加賀美芳和、平岡眞寛:放射線治療最前線 窩分割全乳房照射 諸外国臨床試験とASTROガイドラインならびにJCOG臨床試験について.第21回日本乳癌学会.

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月までの間にが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月までの間にが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

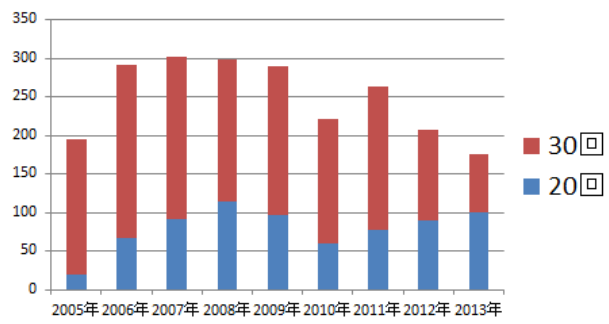
1. Yamaguchi M, [Oguchi M](#), et al. Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol*. 2012 30(32):4044-6.
 2. Toita T, [Oguchi M](#), et al. Cervical Cancer (Vulva Cancer) Committee 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¹ 125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

限局型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多くの患者に大きな負担をかける。一方、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型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、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上昇を認められた。明らかな転移再発を認めない169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PSA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、斉藤史郎、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, 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
3. 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
4. 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

5. 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
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、斉藤史郎、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關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）に關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關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）に關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關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・遺伝子解析研究に關する倫理指針」に沿った連結可能匿名化を行って、個人情報管理を厳格にして実施する。

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關連するSNPsを明らかにする。

本研究は遺伝子多型に關する研究であるため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に關する倫理指針」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・遺伝子解析研究に關する倫理指針」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、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關わる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, Akimot

o 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、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。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±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2 Gyの通常分割照射で66-70 Gy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期の中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、西島 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、西島 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、 $p=0.000$ 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: 肺癌対す腔内照射. 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, Matsu o 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, 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
- (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, 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
- (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 は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、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。「臨床研究に關する倫理指針」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（UMIN000007810）、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) Arimura H, Itano W, Shioyama Y, Matsushita N, Magome T, Yoshitake T, Anai S, Nakamura K, Yoshidome S, Yamagami A, Honda H, Ohki M, Toyofuku F, Hirata H. Computerized estimation of patient setup errors in portal images based on localized pelvic templates for prostate cancer radiotherapy. J Radiat Res. 53(6):961-72, 2012
- 2) 中村和正（ワーキンググループ委員）。「II. 前立腺癌 外部照射法」放射線治療計画ガイドライン2012年版. 179-183, 日本放射線腫瘍学会編, 金原出版 2012.
- 3) 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
- 4) 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) 中村和正. 「高リスク症例に対する治療戦略-IMRT-」第7回J-POPS中間報告会 2012 東京
- 2) 中村和正. 「CT計画の意義ー放射線治療医として知っておくべき注意点」第14回放射線腫瘍学夏季セミナー 2012 福岡市
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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 手島 昭樹 大阪府立成人病センター 主任部長

研究要旨

非対称的に動く標的に対するcone beam CT(CBCT)画像が4次元CTによるmaximum intensity projection (MIP)とaverage intensity projection (AIP)画像と照合された。ファントム研究ではMIPIによる照合誤差は足側に1.5mmであったが、AIP照合の誤差は0.1mm以内であった。早期肺癌16例では治療台の位置はMIP照合でAIP照合よりも有意に足側に偏っていた。したがってAIPは CBCT照合の際にMIPより望ましい参照画像である。

A . 研究目的

肺癌の定位放射線治療において4次元CTから再構成されたMIPとAIP画像のいずれが、CBCT画像との照合に適しているかを分析する。

B . 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C . 研究結果

1. ファントム研究ではMIPIによる照合誤差は足側に1.5-1.8mmであったが、AIP照合の誤差は0.1mm以内であった。
2. 早期肺癌16例では治療大の位置はMIP照合でAIP照合よりも有意に足側に偏っていた(平均-0.6mm, 頭側1.7mm ~ 足側3.5mm, $p=.02$)。

E . 結論

非対称的な呼吸運動の存在下で標的の設定が行われる際には自由呼気下のCBCTに照合させる参照画像としてはAIPが勧められる。一方、MIPIは系統的な標的設定誤差の原因となっている。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Okami J, Nishiyama K, Teshima T, et al. Radiotherapy for postoperative thoracic lymph node 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.
2. 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.
3. 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.
4. Numasaki H., Teshima T., et al.; Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology Database Committee. Japanese structure survey of radiation oncology in 2009 with special reference to designated cancer care hospitals. Int. J. Clin. Oncol. 2013; 18(5) : 775-83.

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 宇野 隆 千葉大学大学院 教授

研究要旨

本研究班は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

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

B. 研究方法

1. T1-2NOMO声門癌患者に対する治療期間を2週間短縮させた加速照射法と標準分割照射法とをランダム化比較して、3年無増悪生存割合において非劣性であることを検証する第三相臨床試験(JCOG0701)に症例登録を行ってきた。
2. 乳房温存術後における全乳房短期照射の有効性と安全性に関する多施設共同試験(JCOG0906)への症例登録を進めた。

(倫理面への配慮)

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

JCOG0701、JCOG0906とも本研究期間中に予定症例数が集積され、登録終了となった。当施設から喉頭癌9症例、乳癌14症例の登録が行われ、2014年1月現在、患者の経過観察が継続されている。今後、データセンターならびに事務局によるデータ解析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。すでに患者登録は終了し、データ解析が待たれる。JCOG0701、JCOG0906の結果により、短期照射が標準治療の新たな選択肢に加わることが期待される。

E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ozawa S, Teshima T, Uno T, et al. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2004 Esophagus 2012;9:75-98.
2. Akutsu Y, Uno T, Matsubara H, et al. T henumber of pathologic lymph nodes involved still a significant prognostic factor even after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. J Surg Oncol 2012;105:756-60.
3. Harada R, Isobe K, Uno T, et al. The incidence and significance of retropharyngeal lymph node metastases in hypopharyngeal cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 2012;42:794-9.
4. 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.

5. 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.
6. 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.
7. 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

1. Watanabe M, Uno T, Taguchi N, et al. New Approach to Relief Pain and Distress During High-dose-rate Intracavitary Irradiation for Cervical Cancer. ASTRO 54th Annual Meeting, Boston, 2012.
2. 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

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24年度は4例を登録し（計25例の登録）、JCOG0906（乳癌）には平成24年度は登録できなかったが（計16例の登録）、平成25年度は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。また、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、24例の登録をし、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: 乳房温存療法の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

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、倫理的な確保に努めている。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承認され、平成23年度までに当院から21例の登録をし、プロトコル治療後に経過観察をしている。平成24年度は4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。当院から登録した全25例において現在まで重篤な急性期および遅発性有害事象を認めない。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年度は22例、平成25年度は2例から末梢血液を採取した。

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承認され、平成23年度までに当院から16例の登録をし、プロトコル治療後に経過観察をしている。平成24年度は当院から登録できず、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（実登録数312例）、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24年度、平成25年度はJCOG0701（喉頭癌）とJCOG0906（乳癌）の適格例に対して積極的に臨床試験の説明を行い、試験参加への同意取得後に登録した。特に平成24年度は、声門癌

ではランダム化比較試験にも関わらず、年齢や重複癌の既往などの不適格例を除く全4例において同意を得て、登録することができた。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例に対して附随研究の説明をし、全例で同意を得て、平成25年度までに全24例から末梢血液を採取することができた。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。今後、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慎重に行う予定であるが、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特に評価期間を失念しないように施設内で連絡している。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

1. 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.

- 3) Ikeda M, Ioka T, Ito Y, Yonemoto N, Nagase M, Yamao K, Miyakawa H, Ishii H, Furuse J, Sato K, Sato T, Okusaka T. A Multicenter Phase II Trial of S-1 With Concurrent Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013 85:163-169.
- 4) Sanuki N, Ishikura S, Shinoda M, Ito Y, Hayakawa K, Ando N. Radiotherapy quality assurance review for a multi-center randomized trial of locally advanced esophageal cancer: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0303. Int J Clin Oncol 2012 17: 105-111.
- 5) Ogawa K, Ito Y, Hirokawa N, Shibuya K, Kokubo M, Ogo E, Shibuya H, Saito T, Onishi H, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y; Japanese Radiation Oncology Study Group Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 83: 559-565.

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。

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 金森 修一 近畿大学医学部 放射線腫瘍学科

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が施行中であり、それに伴い乳房温存療法について現在までの放射線科・乳腺外科・腫瘍内科およびコメディカルの乳癌治療コンセンサスを確認した。放射線治療期間の短縮のためには連携の取れたチーム医療の構築が必須であると考え、乳房温存療法のみならず近年増加傾向の著しい乳房切除後の放射線治療（PMRT）の治療戦略についても研究を行った。

乳癌の治療経過では再発・転移病巣に対する放射線治療も重要な役割を果たしている。翌年度では最短期間の放射線治療期間の放射線治療として転移性脳腫瘍に対する定位手術的照射について、効果と注意点などの検討を行った。

A．研究目的

早期喉頭癌の放射線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を施行中である。当院の乳癌診療は医療技術の高度化・専門化に伴い乳腺外科・腫瘍内科・放射線科など多岐にわたる分業化が進んでおり、2012年3月現在の各科の意識調査を行い、コメディカルも含め院内コンセンサスを確認した。

乳癌に対する放射線治療は、再発予防を目的とした初期治療としての乳房温存術後・乳房切除術後の根治的照射と症状緩和を目的とした転移・再発乳癌に対する姑息照射に大きく二つに分けられるが、まず前者の初期治療に限定し調査した。

次年度ではQOLを著しく下げる脳転移に対して単回治療となる定位手術的照射（SRS）について検討を行った。

B．研究方法

アンケート用紙による選択式に回答可能な質問をコメディカル・乳腺外科医・腫瘍内科医に配布し記入・回答いただいた。アンケート内容の概略は治療前の病期判定や術式・化学療法などの方針決定の基準、治療中の方針変更の基準とその評価方法、治療後・再発時の治療方針についてである。コメディカルに対しては乳房温存療法の放射線治療に関して患者の不安を軽減

し治療できるような説明文書の作成を目指した。乳腺外科医には手術における乳房温存術および乳房切除術の断端判定、リンパ節郭清、一期的形成について調査した。乳房温存療法では再建術が保険適応となっており、今後増加する再建術に関する考え方を確認した。

腫瘍内科では術前化学療法と術後の補助化学療法について適応基準、使用する化学療法の内容について確認した。

各科の放射線治療についての認識とし乳房温存術後および乳房切除術後の放射線治療の目的と適応について、腋窩リンパ節転移の程度による照射野の差異や断端陽性例に対するブースト照射についての意見を抽出し、コンセンサスを得た。

乳癌の転移性脳腫瘍に対しては30Gy/10回または37.5Gy/15回の全脳照射が施行されることが多い。次年度では当院におけるSRSの方法を再検討し、その治療効果について遡って検討した。SRSは一回で完結する究極の短期照射であるが治療準備のステップが多く、調整が必要である。

（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

チーム医療の意義・重要性を確認することを目的とし各科の治療方針と意識調査を行った。放射線治療全般にわたる各科の認識には微妙な差異があり、些細なことでも疑問点を適時解決することが高度なチーム医療の構築に貢献する。

SRSはピンポイントの高線量放射線治療であり、全脳照射と比し脱毛もなく合併症は少ない。乳癌診療ガイドラインにもSRSは推奨治療とされている標準的治療の一つである。治療後の経過を観察する際には再発腫瘍と脳壊死について鑑別困難な場合もあり、PETが有効な症例もあり、今後の調査研究を継続していく。

D. 考察

乳癌の増加は著しく、放射線治療を受ける患者は増加している。放射線治療は高精度に進化し、ピンポイントの定位照射も積極的に行われるようになった。放射線治療は合併症の少ない安全な治療と確立してきたが、日本では原発事故を経験したこともあり、放射線に対する不安や興味を持つ患者は増えている。臨床現場で放射線治療について質問を受ける機会も増加しており安全な乳癌治療を提供するためにチーム医療が重要であり、職種を超えて放射線治療の内容と工夫について情報共有する意義は高いと考えている。

E. 結論

治療成績向上のためのチーム医療の重要性について体系的に解析し、放射線療法の治療戦略について研究を行った。

G. 研究発表

1. 論文

1. Tachibana I, Nishimura Y, Shibata T, Kana mori S, Nakamatsu K, Koike R, Nishikawa T, Ishikawa K, Tamura M, Hosono M. A prospective clinical trial of tumor hypoxia imaging with 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography and computed tomography (F-MISO PET/CT) before and during radiation therapy. J Radiat Res. 2013 Nov 1;54(6):1078-84.

2. 金森修一 立花和泉 石川一樹 西川龍之 西村恭昌【乳癌(第2版)-基礎と臨床の最新研究動向-】乳癌の治療戦略 放射線療法 PMRT(post-mastectomy radiation therapy)日本臨床(0047-1852)70巻増刊7 乳癌 Page543-547 (2012.09)

3. 長尾充子 金森修一【疾患別知識獲得特集 医師の指示が理解できる!治療の最前線がわかる!治療の最新事情と看護師に求められる役割 乳がん】放射線治療と副作用対策がん患者ケア 第6巻 第1号 28頁 ~ 33頁 (2012.09) 日総研出版

2. 学会発表

1. 金森修一, 立花和泉, 石川一樹, 西川龍之, 小池竜太, 西村恭昌 乳房温存療法後の乳房術創に対する放射線治療の影響 日本創傷治療学会プログラム・抄録集42回 Page136(2012.12)

2. 金森修一, 石川一樹, 立花和泉, 西川龍之, 藤島成, 安積達也, 塩崎均, 綿谷正弘, 大和宗久, 西村恭昌 乳房温存療法における放射線治療が術創治療のQOLに貢献する役割 日本乳癌学会総会プログラム抄録集20回 Page354(2012.05)

3. 金森修一 石川一樹 立花和泉 西川龍之 西村恭昌 藤島成 安積達也 橋本幸彦 塩崎均 鶴谷純司 近畿大学における乳癌に対する治療方針 第33回 京都放射線腫瘍研究会プログラム抄録集 第33巻 26頁 (2012.3)

4. 金森修一 がん放射線療法の代表的な有害事象近畿大学附属病院がんセンター 第1回 がん放射線療法研修 (2012.1)

5. 西川龍之, 中松清志, 立花和泉, 石川一樹, 小池竜太, 金森修一, 柴田徹, 西村恭昌 3期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法の成績 日本医学放射線学会学術集会抄録集(0048-0428)71回 PageS308(2012.02)

7. 石川一樹, 小池竜太, 立花和泉, 西川龍之, 中松清志, 金森修一, 柴田徹, 西村恭昌 切除不能局所進行食道癌に対する術前化学放射線療法(CRT)の検討 Japanese Journal of Radiology(1867-1071)30巻Suppl. I Page51(2012.02)

8. 立花和泉, 西村恭昌, 柴田徹, 金森修一, 中松清志, 小池竜太, 西川龍之 カルチノイドに対する姑息照射を行った2例 Japanese Journal of Radiology(1867-1071)30巻Suppl. I Page 39(2012.02)

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。

研究刊行 なし