

平成 22 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (A)
研究期間：2006～2008
課題番号：18209040
研究課題名（和文） 早期の癌に対する標準的放射線治療方法確立のための臨床試験
研究課題名（英文） Clinical trials for the establishment of standard radiation therapy methods for early cancers
研究代表者 山田 章吾 (YAMADA SHOGO) 東北大学・病院・教授 研究者番号：60158194

研究成果の概要：画像診断の進歩により早期の癌が高率に発見されるようになり、また QOL 重視の風潮の中で早期のがんに対する放射線治療の役割が急増している。しかし、治癒の可能性の高いこれらの癌に対する標準的放射線治療方法はいまだ確立していない。私どもは種々の早期のがんに対して全国集計を行い、結果を解析し、標準的と考えられる治療方法を提示してきた。さらに、標準的治療方法確立のために種々の臨床試験の提案を行い、実行してきた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	8,900,000	2,670,000	11,570,000
2007 年度	8,700,000	2,610,000	11,310,000
2008 年度	8,700,000	2,610,000	11,310,000
年度			
年度			
総計	26,300,000	7,890,000	34,190,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線治療、早期の癌、標準的放射線治療、臨床試験、定位放射線治療、強度変調放射線治療(IMRT)、粒子線治療、化学放射線療法

1. 研究開始当初の背景

本邦では内視鏡、超音波、CT、MRI、PET など画像診断および腫瘍マーカーなどの急速な進歩により、種々の臓器で比較的早期の癌が高率に発見されてきている。そうした早期の癌に対する治療は手術が第一選択で、従来はほぼ全例に手術療法が行われてきた。しかし近年高齢化社会の急速な進行に伴い、内科的理由による手術不能例および QOL 維持のための手術拒否例が増加しており、手術不

能の早期の癌に対して例外的に放射線治療が試みられてきた。手術不能の早期の癌に対する放射線治療は進行癌に準じた方法が採用され、それらの放射線治療例のデータを集積した結果、臓器によっては手術に匹敵する治療成績が報告されるにいたった。例えば I 期喉頭癌の放射線による制御率は 90% を越え、手術の治療成績に匹敵しており、また放射線治療で発声および嚥下機能の温存が可能なることから、現在治療の第一選択は放射線

治療として定着しており、早くから放射線治療件数が増加し、標準的放射線治療方法が確立してきた代表例である。しかし、その他の早期の癌にあっては、限られた施設からの数少ない報告にすぎず、手術の治療成績に匹敵するとの報告も散見されるが、確証とはなっていない。さらに、定位放射線治療あるいは強度変調放射線治療(IMRT)に代表される最近の放射線治療の精度向上、進歩は著しく、早期の癌に対する応用で目覚ましい成果をあげており、高度高齢化社会による手術不能例の増加また QOL 維持の趨勢と相俟って今後早期の癌に対する放射線治療は激増することが予想されている。しかるに、喉頭癌など一部の癌を除いて、早期の癌に対する放射線治療の経験、エビデンスは未だ乏しく、標準的放射線治療方法(照射野、照射方法、線量分割法、総線量、密封小線源との併用、化学療法との併用など)は確立していないのが現状である。早期の癌は放射線治療により治療する可能性の高い癌であるので、最小の障害で最大の効果を得るための標準的放射線治療方法確立は急務である。なお、ここでいう早期の癌とは UICC TNM 分類(1997年)の Stage I の癌で Stage II の一部を含める。

2. 研究の目的

早期のがんに対する標準的治療方法確立のためには臨床試験に基づいた強固なエビデンスが必要であるが、早期の癌に対する放射線治療の経験は浅く、エビデンスはほとんどみられない。私どもの研究班では早期の頭頸部癌、食道癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌、前立腺癌、悪性リンパ腫などを対象として、全国集計による retrospective な解析と文献データによるエビデンスの収集を行い、その結果に基づいて標準的と考えられる放射線治療方法の提示を行ってきた。その過程で、標準的放射線治療方法確立のための様々な臨床試験が提案された。今回、これらの提案された臨床試験を全国多施設で実施し、この領域で本邦から世界にエビデンスを発信するとともに早期の癌に対する標準的放射線治療方法の確立を旨とした

3. 研究の方法

(1)早期の頭頸部癌では、1)頸部予防照射に関する臨床試験(I期中咽頭癌に予防照射は必要か否か、予防照射の線量は50Gyで十分か否か)についてプロトコル案を作製し、アンケート調査による参加施設の確定と登録予定数を調査する(晴山、佐々木)。2)唾液腺保護に関する照射野設定のための臨床試験(片側の腫瘍の場合に対側頸部の予防照射

は必要か否か、IMRT法を用いて唾液腺保護をした場合に再発率に差が生じるか否か)についてアンケート調査による参加施設の確定と登録予定数を調査する(早淵)。3)II期下咽頭癌に対する化学放射線療法の phase I/II 臨床試験についてアンケート調査による参加施設の確定と登録予定数を調査する(中村)。

(2)早期の肺癌に対する定位放射線治療による線量増加 phase I/II 臨床試験についてアンケート調査による参加施設の確定と登録予定数を調査する(大西、白土)。

(3)食道癌表在癌では、1)腔内照射併用および非併用の phase III 臨床試験についてアンケート調査による参加施設の確定と登録予定数を調査する(西村、有賀)。2)胸部中部 sm 癌を対象として頸部~腹部を含めた T 字型照射がよいのか局所照射でよいのかといった照射野設定に関する phase III 臨床試験についてアンケート調査による参加施設の確定と登録予定数を調査する(根本、仲田)。

(4)乳癌では乳房温存術後の照射不要例選別のための臨床試験についてアンケート調査による参加施設の確定と登録予定数を調査する(大内、森谷)。

(5)II期子宮頸癌では低線量放射線治療の phase I/II 臨床試験についてプロトコルに則った臨床試験を継続する(戸板、小川)。

特に下咽頭癌、肺癌、食道癌、悪性リンパ腫の臨床試験を重点的に取り上げ、なるだけ早く臨床試験を実施する。その他のプロトコルにあっても慎重にプロトコルを検討し、可及的速やかに臨床試験に入る(辻井、菱川、芝本)。プロトコル案は全体で議論の後決定する。本研究は多施設のデータを集積するために、Stage 診断、治療装置、および治療方法などの精度管理が重要である。従ってこの期間に本研究に参加する全国主要施設を地域に分けて訪問し(北海道は晴山、白土、東北は山田、根本、関東は大西、関西は西村、手島、中四国、九州は早淵、中村)、精度管理を行う。山田は研究全体を統括し、問題が生じた場合に対処する。また新たな臨床試験の提案を行う。データ登録のために大阪大学にデータセンターを設けデータ登録を受け付ける(手島、深尾)。臨床試験開始と同時に安全性評価委員会(山田、辻井、大内、晴山、高井、早淵、阿部)および効果判定委員会(根本、西村、白土、大西、小川、手島)を設ける。研究分担者は担当部位について、生存率、局所制御率、リンパ節転移、遠隔転移、早期および晩期合併症、QOL等を詳細に解析する。解析結果と同時にエビデンスに基づいた早期の癌に対する標準的治療方法を公表する。年2回全体会議を開催し、臨床試験の提案、倫理審査、進行度チェックなどを行う。

4. 研究成果

放射線治療を行ったさまざまな臓器の早期のがんを対象に全国的な集計を行い、文献的考察を加えて、標準的な放射線治療方法を単行本として出版提示した(図1)。また、特集(1)、(2)として雑誌に掲載した(図2)。

(1) 早期の中咽頭癌に対して予防照射領域と線量および化学放射線療法に関する第2相臨床試験の протокол案を検討した。早期の下咽頭癌の全国集計のデータは比較的良好であったので(図3)、早期の下咽頭癌に対して救済手術を前提とした喉頭温存のための臨床試験の протокол案を作成した。また、早期の頭頸部がんに対する唾液腺保護に関する照射野設定



図1 単行本

のための臨床試験の протокол案を作成した。また、早期の頭頸部がんに対する唾液腺保護に関する照射野設定



図2 雑誌

のため
の臨床
試験に
ついて
検討し
た。

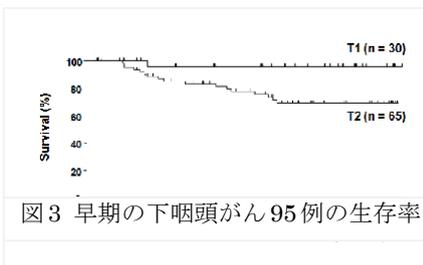


図3 早期の下咽頭がん95例の生存率

(2) II
期肺癌
に対する
定位

放射線治療の第2相臨床試験について протокол案を作成し、厚労省白土班と共同で臨床試験実施中である。

(3) 食道表在癌に対する①外部放射線治療単独と腔内照射併用の第3相試験を開始したが、腔内照射を行う施設がないために中止とした。②胸部中部食道癌を対象とした予防域を含んだT字形照射と局所のみ照射の第2相臨床試験の протокол案を作成し、日本放射線腫瘍学会研究グループと共同で臨床試験を開始する予定である(図4)。

(4) 乳癌では乳房温存術後の照射不要例選別のための臨床試験を行うための準備として、過去の症例について、組織学的核異形度、段階、進展度、リンパ節転移度、年齢、照射方法などについて詳細に検討し、臨床試験の対象について検討した。

(5) I, II 期子宮頸癌における低線量放

射線治療に関する第1, 2相臨床試験をすでに終了し、登録全症例について治療内容の評価を行い、科学的に正当な

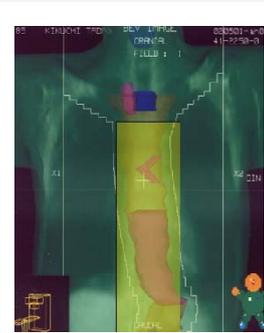


図4 T字形照射野と局所照射野の比較

データを得るためにはプロトコルの遵守率が問題であることを明らかにした。

(6) 手術不能または片腎で術後持続透析になる腎細胞癌に対して定位放射線治療を行い、その安全性と有効性を証明するための第1, 2相臨床試験の протокол案を作成した。

(7) その他、肛門管癌に対する化学放射線療法第1, 2相試験、粒子線治療による臨床試験などについて検討し、一部はすでに臨床試験を終了し、一部は臨床試験を開始し、また一部はプロトコルの検証段階に入っている。さらに、一部は登録症例数などを知る予備アンケート調査を行っている。

(8) 本研究のためにデータセンターを立ち上げ(図5)、

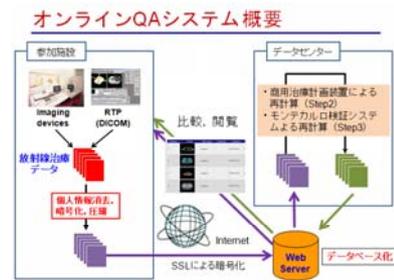


図5 オンラインデータ登録、解析システム

質の高いデータ登録、収集、および解析を行った。

(9) 本研究は全国の放射線治療標準化も目指しており、前立腺癌などで早期のがんの放射線治療比率が高まっている(図6)。

PCS 早期癌比率: 前立腺癌 (新鮮例)

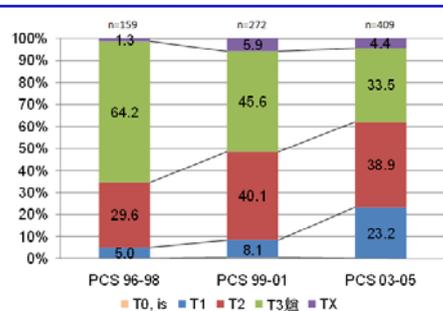


図6 前立腺癌における年代別 T1、T2 比率の推移

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

- ① Toita T, et al, Patterns of pretreatment diagnostic assessment and staging for patients with cervical cancer (1999-2001): Patterns of Care Study in Japan, *Jpn J Clin Oncol*, 査読有、38、2008、26-30
- ② Teshima T et al, Japanese structure survey of radiation oncology in 2005 based on institutional stratification of patterns of care study, *Int. J. radiation Oncology Biol. Phys.*, 査読有、72、2008、144-152
- ③ 山田章吾、特集・放射線治療：切らずに治す早期の癌(1)、*映像情報Medical*、査読無、40(11)、2008、1001-1013
- ④ 山田章吾、特集・放射線治療：切らずに治す早期の癌(2)、*映像情報Medical*、査読無、40(12)、2008、1127-1144
- ⑤ Nakamura K et al, External-beam radiotherapy for localized or locally advanced prostate cancer in Japan: a multi-institutional outcome analysis, *Jpn J Clin Oncol*, 査読有、38(3)、2008、200-204
- ⑥ Ohuchi N, et al, Current topics in breast cancer clinical research, 2007, *Int J Clin Oncol*, 査読有、13 (1)、2008、1-2
- ⑦ Shibamoto Y et al, Primary central nervous system lymphoma in Japan: changes in clinical features, treatment and prognosis during 1985-2004, *Neuro-Oncology*, 査読有、10、2008、560-568
- ⑧ Koto M, Yamada S, et al, A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer, 査読有、85(3)、2007、429-434
- ⑨ Koto M, Yamada S, et al, Dosimetric factors used for thoracic X-ray radiotherapy are not predictive of the occurrence of radiation pneumonitis after carbon-ion radiotherapy, 査読有、213(2)、2007、149-56
- ⑩ 山田章吾、国のがん対策における放射線治療の位置づけ、*日放腫会誌*、査読無、9(2)、2007、92-92
- ⑪ Ito M, Moriya T et al, Significance of pathological evaluation for lymphatic vessel invasion in invasive breast cancer, *Breast Cancer*, 査読有、14、2007、

381-387

- ⑫ Nishimura Y, Nakagawa K, Takeda K, et al, Phase I/II trial of sequential chemoradiotherapy using a novel hypoxic cell radiosensitizer, *Doranidazole (PR-350)*, in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (WJTOG-0002), *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 査読有、69、2007、786-792
- ⑬ Nemoto K, Yamada S, et al, Low-dose radiation therapy for steroid resistant Kasabach-Meritt Syndrome, *Yamagata Med J*, 査読有、25、2007、27-32
- ⑭ Yamada S, et al, Development of an implantable real time micro dosimeter system. Future medical engineering based on bio-nanotechnology, 21st century COE program. Annual report 2004, 査読有、2006、53-54
- ⑮ Nakata E, et al, S-1, an oral fluoropyrimidine, enhances radiation response of DLD-1/FU human colon cancer xenografts resistant to 5-FU, *Oncology reports*, 査読有、16、2006、465-471
- ⑯ Nemoto K, et al, Results of radiation therapy for superficial esophageal cancer using standard radiotherapy method recommended by Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) study group, *Anti Cancer Res*, 査読有、26、2006、1507-1512
- ⑰ Moriya T, et al, New trends of immunohistochemistry for making differential diagnosis of breast lesions, *Med. Mol. Morphol*, 査読有、39(1)、2006、8-13

[学会発表] (計 6 件)

- ① Ariga H, Ogawa Y, Takeda K, et al, Prospective comparison of outcome in patients with resectable thoracic esophageal cancer receiving chemoradiotherapy and patients undergoing surgery, ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY, September 14-18, 2008, Gothenburg, Sweden
- ② H Onishi, Y Nagata, H Shirato, et al, Stereotactic body radiotherapy with the use of patient voluntary

breath-hold method and a CT-linac unit for 105 patients with stage I non-small cell lung cancer - Is four fractions of 12 Gy is adequate? American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 50th annual meeting, 2008. Sep. 21-25, Boston, USA

- ③ Yamada S、Chemo-radiotherapy for resectable esophageal cancer、3rd Tohoku Panama Seminar、July 29, 2008、パナマ
- ④ Nishimura Y, et al、Static and moving phantom studies for treatment planning in an integrated PET/CT system、the 49th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology、Oct. 28-Nov. 1, 2007、Los Angeles, CA, USA
- ⑤ Toita T, et al、Pelvic node control in patients with locally advanced uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy、ASCO Annual Meeting、2007年6月1-5日、シカゴ
- ⑥ 有賀久哲、食道癌治療患者のQOL：化学放射線療法と手術症例とを比較して、第66回日本医学放射線学会学術集会、2007.4.13-15、横浜

〔図書〕(計10件)

- ① 根本建二、山田章吾、メディカル教育研究社、放射線治療ガイドライン2008、2008、292
- ② 芝本雄太(監修)、中日新聞社、切らないがん治療～東海最先端ガイド～、2008、221
- ③ 淡河恵津世、早渕尚文、株式会社慧文社、知りたい!医療放射線、2008、82-93
- ④ 菱川良夫、佐々木良平、日本看護協会出版社、放射線治療を受けるがん患者の看護ケア、2008、190
- ⑤ M. Murakami, Y. Hishikawa, et al、AIP Conference Proceedings、Laser-Driven Relativistic Plasmas Applied for Science, Industry, and Medicine、2008、275-300
- ⑥ 根本建二、放射線治療の対象となる腫瘍とその病期、セカンドオピニオン実践ガイド、2007、68-72
- ⑦ 晴山雅人、平岡真寛、西村恭昌、菱川良夫、白土博樹、芝本雄太、大西洋、戸板孝文他、中外医学社、エビデンス放射線治療、2007、456
- ⑧ 山田章吾、金原出版、早期のがん治療法

の選択—放射線治療—、2006、200

- ⑨ 晴山雅人、中外医学社(東京)、放射線治療マニュアル(改訂第2版)：治療計画の手順、2006、7-23
- ⑩ 大内憲明(編)、中山書店、実践デジタルマンモグラフィ：基礎から診断まで、2006、193

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 章吾 (YAMADA SHOGO)
東北大学・病院・教授
研究者番号：60158194

(2) 研究分担者

晴山 雅人 (HAREYAMA MASATO)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：10173098

中村 和正 (NAKAMURA KAZUMASA)
九州大学・病院・准教授
研究者番号：20284507

白土 博樹 (SIRATO HIROKI)
北海道大学・医学系研究科・教授
研究者番号：20187537

根本 健二 (NEMOTO KENJI)
山形大学・医学部・教授
研究者番号：10208291

西村 恭昌 (NISHIMURA YASUMASA)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号：00218207

早渕 尚文 (HAYABUCHI NAOHUMI)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：20108731

大西 洋 (ONISHI HIROSHI)
山梨大学・医学部・准教授
研究者番号：30213804

手島 昭樹 (TESHIMA TERUKI)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：40136049

小川 芳弘 (OGAWA YOSHIHIRO)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：00169202

大内 憲明 (OUCHI NORIAKI)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：90203710

森谷 卓也 (MORIYA TAKUYA)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号：00230160

有賀 久哲 (ARIGA HISANORI)
東北大学・病院・講師
研究者番号：30333818

仲田 栄子 (NAKATA EIKO)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：60375201

深尾 彰 (HUKAO AKIRA)
山形大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80156736
阿部 由直 (ABE YOSHINAO)
弘前大学・医学部・教授
研究者番号：10167950
戸板 孝文 (TOITA TAKAHUMI)
琉球大学・医学部・准教授
研究者番号：30237036
辻井 博彦 (TSUJII HIROHIKO)
独立行政法人放射線医学総合研究所・理事
研究者番号：50088853
芝本 雄太 (SHIBAMOTO YUTA)
名古屋市立大学・医学系研究科・教授
研究者番号：20144719
佐々木 良平 (SASAKI RYOHEI)
神戸大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：30346267
菱川 良夫 (HISHIKAWA YOSHIO)
神戸大学・医学系研究科・教授
研究者番号：20122335

(3) 連携研究者

()

研究者番号：