

機関番号：11301  
 研究種目：基盤研究（A）  
 研究期間：2009～2012  
 課題番号：21249066  
 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と適応決定に関する研究  
 研究課題名（英文） Clinical trials for the establishment of standard radiation therapy methods and the selection of radiosensitive tumors in early cancer patients  
 研究代表者  
 山田 章吾（YAMADA SHOGO）  
 東北大学・医学（系）研究科（研究院）・名誉教授  
 研究者番号：60158194

研究成果の概要（和文）：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高まっている。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。また、放射線に感受性の高いがんの選別に関する研究も行った。

研究成果の概要（英文）：The progress of diagnostic imaging enables early detection of cancers. The importance of radiation therapy for early cancers is increasing for the better QOL of patients. However, standard radiation therapy methods for these curable cancers have not yet been established. We collected data of early cancers treated by radiation therapy in Japan to propose treatment methods to be considered as standard. And we also carried out prospective clinical trials for the establishment of standard radiation therapy methods and a study of the selection of radiosensitive tumors in early cancer patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,600,000	2,580,000	11,180,000
2010年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2011年度	8,200,000	2,460,000	10,660,000
2012年度	9,900,000	2,970,000	12,870,000
年度			
総計	34,700,000	10,410,000	45,110,000

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：放射線治療学、早期の癌、標準的放射線治療、各種臓器がん、臨床試験、定位放射線治療、強度変調放射線治療(IMRT)、小線源治療

1. 研究開始当初の背景

(1) 諸外国に比較しわが国では種々の臓器で比較的早期の癌が高率に発見されている。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、I期喉頭癌のように放射線による制

御率が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機能温存が可能なことから、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いるものもあるが、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な

い。しかもその大半は本邦から発信されたものであり標準的治療方法は確立していないのが現状である。近年、定位放射線治療あるいは強度変調放射線治療 (IMRT) に代表される放射線治療の精度向上、進歩は著しく、早期の癌への応用で目覚ましい成果をあげており、また高度高齢化社会による手術不能例の増加や QOL 重視の趨勢と相俟って早期の癌に対する放射線治療は激増している。治癒の可能性の高い早期の癌に対する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) の確立は急務である。

(2) 平成 15 年度から開始された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、肛門癌、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い「癌治療法の選択—放射線療法」(金原出版 2006 年)、「特集・放射線治療：切らずに治す早期の癌(1, 2)」(映像情報 Medical 40(11, 12) 2008 年)として出版した。

(3) 平成 18 年度から継続している研究班は先の研究過程で生じた標準的治療方法確立のための前向き臨床試験の実施を目的としたもので、この領域での世界へのエビデンス発信を目指した。すなわち、良性脳腫瘍に対する分割定位照射法の第 1, 2 相試験、中咽頭癌に対する化学放射線療法の第 2 相試験、救済手術を前提とした下咽頭癌に対する喉頭温存のための臨床試験、Ⅱ期肺癌に対する定位放射線治療の第 2 相試験、胸部中部食道表在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 3 相試験、腎臓癌に対する定位放射線治療の第 1, 2 相試験、子宮頸癌に対する低総線量第 2 相試験、前立腺癌に対する IMRT (強度変調放射線治療法) による線量増加試験、肛門管癌に対する化学放射線療法の第 1, 2 相試験、新規放射線増感剤ギメラシルの第 1 相臨床試験、粒子線治療による臨床試験などを計画し、一部はすでに臨床試験に入り、また一部はプロトコールの検証段階に入っている。

(4) 研究成果が得られるには少なくとも 3 年以上の経過観察が必要である。また、早期の癌に対する放射線治療成績は手術に匹敵するとはいえ、放射線治療後に再発する例も少なからずある。そうした症例には一般に手術が施行されるが、縫合不全や感染といった合併症は新鮮手術例より多い。放射線には機能温存という大きなメリットがあるが、治療前に放射線治療の反応性が予見され反応性不良と予想される例では最終的に機能温存は見込めないため、再発後のリスクを避けるためにも手術を優先すべきである。早期の癌

に対する放射線治療の適応の決定、すなわち治療前の放射線治療反応予測因子の同定は治療方針決定に重要である。

## 2. 研究の目的

(1) 早期の癌に対する本格的な放射線治療は諸についたばかりであり、retrospective な解析結果に基づく報告は少なく、しかもその大半は本邦から発信されたものである。事実、食道表在癌およびⅠ期肺癌の定位放射線治療のデータは、現在本邦からしか発表されておらず世界の先端を走っている。

海外では RTOG (米国放射線腫瘍学グループ) をはじめ多くの機関が多額の費用を投入して放射線治療に関する臨床試験を行っているが、早期の癌については発見頻度が低いこともあり臨床試験は皆無である。本邦は世界の中でとりわけ CT、MRI、PET、超音波、内視鏡などの画像診断装置が多く早期の癌が高率に発見されており、本研究は本邦でしか行えない、きわめて独創的な臨床研究である。本研究では、標準と考えられる放射線治療方法提示のために全国集計されたデータの解析過程で提案された prospective な臨床試験を継続して実施し、早期の癌に対する標準的治療方法確立のための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する。また、こうした臨床試験を行うことで本邦に放射線治療領域における臨床研究組織が定着し、世界に向けてエビデンスを発信する基地を形成することも目的とする。

(2) 早期の癌の治療は手術と競合する領域であり、放射線治療は機能温存可能という最大のメリットを有しているものの、放射線治療で治癒しない例もある。本研究では早期の癌の治療前における放射線感受性を同定することで放射線治療の適応を決定する。その結果、放射線感受性が良好と予想される例には機能温存を重視し放射線治療を優先し、逆に、放射線感受性が不良と予想される例には手術を優先し、全体として機能温存率向上と患者の QOL 向上を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 脳原発悪性リンパ腫の標準的放射線治療方法は確立していない。症例数が少ないために前向き試験を組むのは困難である。まず、全国集計を行い retrospective な解析を行い、標準と考えられる照射法を提示する(芝本、林)。

(2) Ⅰ、Ⅱ期中咽頭癌に対する化学放射線療法の第 2 相試験およびⅠ期中咽頭癌に予防照射は必要か否か、また予防照射の線量は 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)。

(3) 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）についてプロトコル案を作製する（早淵）。

(4) II期下咽頭癌に対する化学放射線療法の第1,2相臨床試験および救済手術を前提とした下咽頭癌に対する喉頭温存のための臨床試験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（中村）。

(5) II期肺癌に対する定位放射線治療による線量増加第2相臨床試験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（大西、白土）。

(6) 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う照射野設定に関する第3相全国臨床試験を継続して行う（根本、西村）。

(7) 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（平岡、大内、松下）。

(8) 腎臓癌に対する定位放射線治療の第1,2相臨床試験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（大西）。

(9) 子宮頸癌に対して本邦は欧米で投与されているより少ない放射線量で治療し同等の成績を上げており、エビデンスとするため線量に関する第2相試験のプロトコル案を作製する（戸板）。

(10) 前立腺癌に対するIMRTによる線量増加臨床試験を継続して行う（有賀、小川）。

(11) 炭素線および陽子線の粒子線治療については既に種々のプロトコルが進行しており、本研究班での結果報告とそれらの全国普及について討議する（辻井、菱川）。

(12) 早期の癌を対象として治療前の画像所見と病理組織標本の病理学および分子生物学的解析を行い予後との相関を求め、放射線治療感受性予測因子の同定を行い、早期の癌に対する放射線治療の適応決定のための研究を行う（森谷、渡辺 新吉、野宮、佐々木）。

(13) 本研究は多施設のデータを集積するために、病期分類、治療装置、および治療方法などの精度管理が重要であり、参加する全国主要施設を訪問し精度管理を行う。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や放射線治療反応予測因子を同定する臓器の決定などを行う。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）。JCOGや日本放射線腫瘍学会の研究組織

JROSGとも共同で研究を進行する。

(14) 年2回研究者の全体会議を開き、臨床試験のプロトコルについて検討し、また臨床試験の進行状況や早期の癌に対する放射線治療の適応決定のための研究の進行状況などについて検討する。

#### 4. 研究成果

(1) 本研究班を中心に1985年から2009年に放射線治療が行われた脳原発悪性リンパ腫の全国調査を行い、1,054例が集積された。解析の結果、1995年以降で、メソトレキセート(MTX)を含む化学療法を併用した群の治療成績が良好であった(図1)。近年の治療の傾向としては、縮小手術(生検にとどめる)、放射線治療の縮小(線量の低下など)、化学療法(含MTXレジメン)の増加がある。

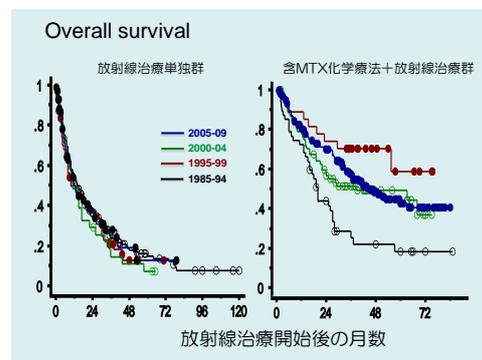


図1 脳原発悪性リンパ腫の治療成績

(2) 頭頸部癌については①稀有な頭頸部腫外性形質細胞腫全国調査を行い、本研究班を中心に24施設67症例と世界的にも最大規模の検討がなされ、放射線治療の方法(総線量、頸部予防照射の是非)、再発形式、予後因子等の解析を行い、放射線治療患者では5年局所制御率・全生存率は95%、73%と極めて有効な成績を示した。②放射線治療が有効とされる眼窩原発MALTリンパ腫に対してリツキサン療法併用の有用性を遡及的に検討した。IA期55症例の検討で、総線量30.6Gy/17Frにて10年局所制御率は100%であった。10年無再発生存率の検討ではリツキサン併用群/放射線治療単独群で100%/78%とリツキサン併用の有用性が示された。今後はリツキサン併用することによって放射線療法の線量低減が可能かどうかを検討する。また、頭頸部癌限局性び慢性大細胞型Bリンパ腫102例についてリツキサンの効果について検討した結果、リツキサン併用で有意に生存率の向上を認めた。

(3) I期肺癌に対し、定位放射線治療を行った100例を後向きに解析し、その局所制御率に関して多変量解析を行った。その結果、腫瘍長径と1回線量の他、planning target volumeに対する最低線量が予後因子に選定

された。この結果から原発肺がんに対する定位放射線治療において isocenter 処方ではなく、D95 処方や辺縁処方が妥当であることを証明した(表1)。また、I期肺癌に対する superposition 法に基づく体幹部定位照射(SBRT)後の有症状放射線肺臓炎(RP)の予後因子を検討した。

表1 I期肺癌定位放射線治療例の多変量解析結果

Variable [Reference]	Hazard ratio	$\chi^2$	95% confidence interval of hazard ratio	Significance probability (p)
T factor [Group: T2]	0.027	6.142	0.002 - 0.470	0.013
Minimum dose for PTV (%) [Unit: 1%]	0.731	6.203	0.571 - 0.935	0.013
BED <sub>10</sub> (Gy) [Unit: 10 Gy]	0.383	3.898	0.148 - 0.993	0.048

(4) 胸部中部長坦癌を対象とし、頸部～腹部を含めたT字型照射がよいのか局所照射がよいのかという照射野設定に関する第2相臨床試験を開始した。全国17大学の倫理委員会で承認を得ており、現在症例集積中である。また、I期食道癌に対し放射線化学療法を行った場合、局所制御率は80.8%、5年生存率は78%であった。このうち手術可能症例と合併症などで手術非適応と判断された症例では生存率では有意差を認めず、同時期に東北大で行われたI期食道癌に対する手術療法を受けた症例と比べると、手術可能症例で放射線化学療法を受けた症例の方が長期予後が見込めることを証明した(図2)。

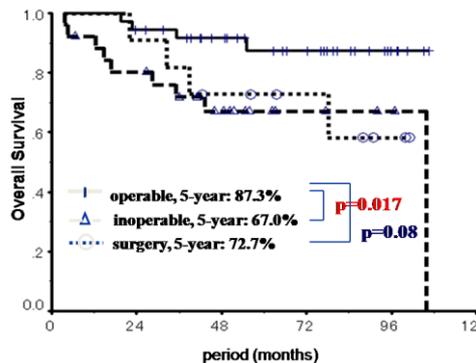


図2 I期食道癌の放射線療法と手術療法の治療成績比較結果

(5) 乳房温存術後の照射基準を、断端陽性、リンパ節転移陽性、リンパ管侵襲2+以上、高度な乳管進展、両側乳癌のいずれかとした照射380例と非照射212例を前向きに比較検討した結果、乳房内再発率は照射群3.2%、非照射群4.7%と差を認めず、臨床試験のための基礎データとして有用である。

(6) 腎臓癌については手術不能の片腎例、5cm以下の腫瘍で転移のない症例を対象に定

位放射線治療の第1,2相臨床試験を開始した。全国10施設で倫理委員会の承認を得ており、すでに11例が登録されている。

(7) 限局性前立腺癌の外部照射方法について研究を行った。外部照射実施の体位について、cine MRIにて前立腺の呼吸性移動を調べた結果、仰臥位で有意に呼吸性移動を抑制できた。限局性前立腺癌に対する強度変調放射線治療、画像誘導放射線治療を用いた寡分割照射法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臨床試験を検討中である。

(8) 膀胱癌に対する根治治療として化学放射線治療の可能性を検討するための一助として、局所Boostに画像誘導を用いた膀胱癌に対する根治的放射線治療に関する研究を開始した。

(9) 膵臓癌は極めて予後不良な疾患であるが、陽子線治療にて1年局所無再発率82%、1年無増悪生存率64%、1年全生存率77%と良好な治療成績がえられた。また、粒子線照射による放射線超障害の回避する目的で吸収性のスペーサーの開発を開始した。

(10) 早期の子宮頸癌全国集計667例の5年生存率は90.4%と良好であったが、合併症は軽微なものを加えると直腸15%、膀胱6%、小腸6%であった。欧米ではすでにCTやMRIを使った画像誘導腔内照射(IGBT)が50%の症例に行われているが本邦では15%にすぎない。試験的にIGBTを行い直腸線量および膀胱線量を解析した。今後、IGBTを行うためのプロトコール作成に着手し、合併症のさらなる軽減を図る予定である。

(11) 肛門扁平上皮癌に対する化学放射線療法の第2相臨床試験のプロトコール案を検討した。化学療法は5-FuとMMCとし、照射線量は1回1.8 Gyで計59.4 Gyを照射する。臨床試験は日本放射線腫瘍学研究グループ(JROSG)にて行う予定である。

(12) 高精度放射線治療を行うための線量検証のためのQAツール作成のための研究を行い、多方向線量測定用円柱形状ファントムの作成や、ファイバーシンチ線量分布計測システムを開発した(図3)。

多方向線量測定用円柱形状ファントム

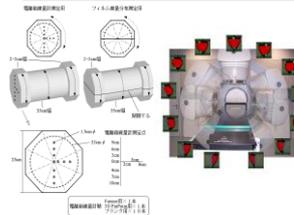


図3 QAツール用ファントムの1例

(13) 全国で臨床研究を行うための登録データベースの構築に向けた研究を行った(図4)。

概要

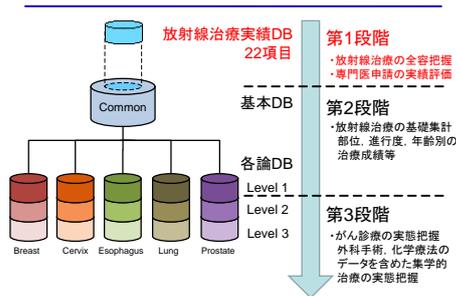


図4 放射線治療症例全国登録データベース概要

(14) 喉頭癌 105 例を対象に治療前の病理組織標本における NF-kappa B (NF-kB) 免疫染色を行い、NF-kB 陽性群は放射線抵抗性であることを証明した(図5)。

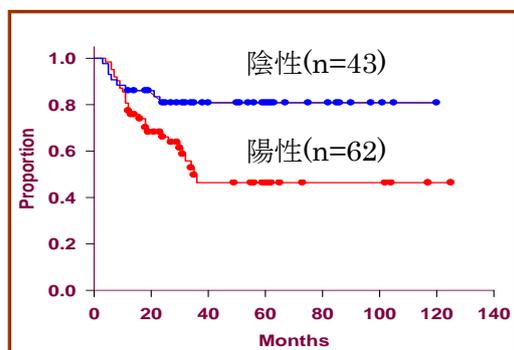


図5 NF-kB 染色別早期喉頭癌生存率

また、早期声門癌 30 例を対象として CT を用いた予後因子の解析を行った結果、声帯表層より深部に進展する癌の予後は不良であった。さらに、全国集計したびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 1,057 例について治療前の病理組織標本において CD10、Bcl-6、MUM1、Bcl-2、Skp2、p27 発現を調べ、予後を検討した。その結果、Bcl-2 低発現および Bcl-6 高発現は予後良好であるが、Skp2 高発現群の予後は不良であった。とくに Skp2 高発現で p27 低発現群の予後は不良でありリツキサン投与による効果も認めなかった。

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 2 件)

- ① 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 Prostate Cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol, 査読有、42(1) 巻、2012 年、53-57、DOI :

10.1093/jjco/hyr175

- ② Jingu K, Ariga H, Nemoto K, Narazaki K, Umezawa R, Takeda K, Koto M, Kubozono M, Yamada S. Long-term results of radiochemotherapy for solitary lymph node metastasis after curative resection of esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 査読有、83(1)、2011 年、172-177、DOI : 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1978

[学会発表] (計 3 件)

- ① Shibamoto Y, Sumi M, Onodera S, Matsushita H, Sugie C, Tamaki Y, Onishi H, Abe E, Koizumi M, Miyawaki D, rimary central nervous system lymphoma (PCNSL) treated by radiation therapy: a nationwide survey of 2005-2009 patients and comparison with 1985-2004 data, 54th Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology, 2012 年 10 月 28-31 日、ボストン、アメリカ合衆国

- ② 西尾禎治、宮部結城、菅原浩一郎、上原和之、脇坂隆史、白土博樹、放射線治療装置別プラグイン機能を有した国産治療計画装置の開発、日本医学物理学会第 104 回学術大会、2012 年 9 月 14 日、つくば

- ③ 森谷卓也、Borderline lesion of the breast、第 7 回アジアオセアニア病理学会、2011 年 5 月 23 日、台北市 (台湾)

[図書] (計 2 件)

- ① Onishi H、PMPH-USA、Image-guided radiation therapy、2011 年、631-631

- ② 手島昭樹、メデイカル・サイエンス・インターナショナル、がんの統合医療、伊藤壽記、上島悦子 監訳、放射線治療とがんの統合医療、2010 年、604-604

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

(1) 名称：がん発症又はがん発症リスクの判定方法

発明者：権田幸祐、宮下穰、武田元博、大内憲明

権利者：東北大学

種類：特許

番号：2010-196442

出願年月日：2010 年 9 月 2 日

国内外の別：国内

(2) 名称：放射線照射試料用シャーレ及び放射線照射方法

発明者：錦野将元、佐藤克俊、手島昭樹、大島慎介 他

権利者：独立行政法人日本原子力研究開発機構

種類：特願 2009-220831

番号：2009-220831

出願年月日：2009年9月25日

国内外の別：国内

○取得状況（計0件）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山田 章吾 (YAMADA SHOGO)  
東北大学・医学系研究科・名誉教授  
研究者番号：60158194

### (2) 研究分担者

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

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

根本 建二 (NEMOTO KENJI)  
山形大学・医学部・教授  
研究者番号：10208291

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

芝本 雄太 (SHIBAMOTO YUTA)  
名古屋大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：20144719

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

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

大西 洋 (ONISHI HIROSHI)  
山梨大学・医学工学総合研究部・准教授  
研究者番号：30213804

戸板 孝文 (TOITA TAKAHUMI)  
琉球大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：30237036

有賀 久哲 (ARIGA HISANORI)  
岩手医科大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：30333818

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

手島 昭樹 (TESHIMA SYOKI)  
地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター・放射線治療科・主任部長  
研究者番号：40136049

高井 良尋 (TAKAI YOSHIHIRO)  
弘前大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：50107653

西尾 禎治 (NISHIO TEIJI)  
独立行政法人国立がん研究センター・臨

床開発センター・室長

研究者番号：40415526

村上 昌雄 (MURAKAMI MASAO)

神戸大学・医学系研究科・客員教授

研究者番号：50210018

平岡 眞寛 (HIRAOKA MASAHIRO)

京都大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70173218

鎌田 正 (KAMATA TADASHI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・重

粒子医科学センター・センター長

研究者番号：90150242

大内 憲明 (OHUCHI NORIAKI)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90203710

渡辺 みか (WATANABE MIKA)

東北大学・病院・准教授

研究者番号：10208291

土橋 卓 (DOBASHI SUGURU)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70399806

(H21～H22：連携研究者)

神宮 啓一 (JINGU KEIICHI)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00451592

(H21～H23：連携研究者)

松下 晴雄 (MATSUSHITA HARUO)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号：20302250

(H21～H23：連携研究者)

清水 伸一 (SHIMIZU SHINICHI)

北海道大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：50463724

(H21～H22：連携研究者)

### (3) 連携研究者

深尾 彰 (HUKAO AKIRA)

山形大学・副学長

研究者番号：80156736

森谷 卓也 (MORIYA TAKUYA)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：00230160

小川 芳弘 (OGAWA YOSHIHIRO)

仙台総合放射線クリニック・理事長

研究者番号：00169202