

主任研究者 (財)癌研究会附属病院 小口 正彦

臨床試験が十分に定着していない我が国の放射線治療において、臨床試験の体系を確立する。放射線治療に関する知見のいくつかは、回顧的研究報告によって確立されてきたという歴史的背景がある。標準照射法の中には、国内外で意見の相違をきたすことがある。こうした問題に対して正確な医学判断を行うためには、より信頼性の高い科学的根拠が必要であり、多施設共同臨床試験を実施した。臨床試験によって得られた結果を、本邦の放射線腫瘍医の共通の認識として国内外に報告し、普及させることは重要であり、今後の多くの患者にとって利益となる。高齢者限局性悪性リンパ腫試験・MALT リンパ腫試験・骨転移 1 回照射試験・鼻腔 NK/T 細胞リンパ腫 RT-CHOP 試験・子宮頸がん試験が実施された。高齢者限局性悪性リンパ腫試験・MALT リンパ腫試験は規定に達したため、症例登録を終了し観察期間に入った。骨転移 1 回照射試験・鼻腔 NK/T 細胞リンパ腫 RT-CHOP 試験・子宮頸がん試験は、症例登録を継続している。膀胱がんへの放射線化学療法試験と子宮頸癌腹腔リンパ節再発治療試験の実施可能性を検討した。また臨床試験を実施する際に安全管理の検証の準備を行った。

研究者名	所属施設および職名
小口 正彦	財団法人癌研究会附属病院 副部長
加賀美 芳和	国立がんセンター中央病院 医長
早川 和重	北里大学医学部放射線科学 教授
鹿間 直人	信州大学医学部画像医学講座 助教授
二瓶 圭二	国立がんセンター東病院 医員
山崎 秀哉	大阪府立成人病センター 医長
古平 毅	愛知県がんセンター 医長

分担研究課題

放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究-安全管理と質の管理を含む-
放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究
肺癌の標準的放射線療法の確立に関する臨床的研究
頭頸部腫瘍における臨床試験の開発に関する研究
放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究
放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究
高齢者喉頭癌・下咽頭癌に対する weekly Docetaxel と放射線治療の併用療法に関する第 II 相臨床試験

総括研究報告

1 研究目的

臨床試験が十分に定着していない我が国の放射線治療において、臨床試験の体系を確立することにある。これまでの放射線治療に関する知見のいくつかは、回顧的・遡及的研究報告の積み重ねによって確立されてきたという歴史的背景がある。標準とされる照射法の中には、

いまだに国内外で意見の相違をきたすことがある。こうした問題に対して正確な医学判断を行うためには、より信頼性の高い科学的根拠が必要であり、多施設共同臨床試験を実施していかなければならない。臨床試験によって得られた結果を、本邦の放射線腫

瘍医の共通の認識として国内外に報告し、普及させることは重要であり、今後の多くの患者にとって利益となる。また、新しい放射線治療に関する臨床試験を実施しながら、晩期障害などの安全面の問題点を解決し、放射線治療の質を高く管理して標準化することも目的である。

2. 研究成果

2 - 1) 研究班組織の体系化

研究組織事務局・質的保証センター・効果安全性評価委員会を、国立がんセンター中央病院に設置し、運営体制を強化した。参加施設の役割分担を明らかにした。また連絡のためのメーリングリストを作成し、実務連絡・症例登録の推進・啓蒙活動に努めた。これにより臨床試験の運営・データ管理が容易となり、症例登録数が増加した。

2 - 2) 臨床試験の進捗状況

これまでに「高齢者限局期中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する短期間減量化学療法と局所放射線療法との併用治療の安全性と有効性に関する研究」試験では24例が、「MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の臨床第 II 相試験」では40例が、「有痛性骨転移に対する外部放射線治療(局所照射)による 8 Gy 一回照射の prospective study」では50例が、「鼻・咽腔原発 NK/T 細胞リンパ腫 I-II 期に対する CHOP 療法同時併用放射線治療の臨床第 II 相試験」では3例が、「I, II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験」では8例が登録された(登録センター:手島研究協力者)。登録例に、適格条件違反は認めなかった。また、事後の同意撤回の2例を除き、プロトコル治療が計画書に沿って実施された。

「高齢者限局期中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する短期間減量化学療法と局所放射線療法との併用治療の安全性と有効性に関する研究」と「MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の臨床第 II 相試験」は規定に達したため、症例登録を終了し観察期間に入った(加賀美班員)。「有痛性骨転移に対する外部放射線治療(局所照射)による 8 Gy 一回照射の prospective study」は IRB 承認施設が増加し、順調に登録が進んでいる(加賀美班員)。「鼻・咽腔原発 NK/T 細胞リンパ腫 I-II 期に対する CHOP 療法同時併用放射線治療の臨床第 II 相試験」(鹿間班員)および「I, II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験」(戸板研究協力者)は、症例登録を継続してい

る。

JCOG リンパ腫研究グループ・「頭頸部がんに対する放射線化学療法の適応と有効性の評価に関する研究」班(古平班友)・日本放射線腫瘍研究グループ(池田研究協力者)と共同臨床試験を行っている。

JCOG リンパ腫研究グループとの共同研究として、鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する多施設共同臨床試験「JCOG 0211-DI: 未治療限局期鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する放射線治療と DeVIC 療法との同時併用療法の第 I/II 相試験」を開始した(小口)。本疾患に対する標準治療は未確立であり、臨床試験は世界的にも例が無く画期的である。稀な疾患であり多施設での第 I/II 相試験という前例の無い研究手法となった。放射線治療事務局として、放射線療法に関する質的保証活動を行った。リスク臓器に囲まれる鼻腔を安全に照射することの困難性を再認識した。また、難治性リンパ腫に対する放射線化学療法の毒性評価方法や休止・中止規準について、放射線腫瘍医の立場から課題を検討した。

「頭頸部がんに対する放射線化学療法の適応と有効性の評価に関する研究」班との共同研究である「高齢者喉頭癌・下咽頭癌に対する weekly Docetaxel と放射線治療の併用療法に関する第 II 相臨床試験」では、放射線治療の質的保証を実施する準備を行った。日本放射線腫瘍研究グループに対し、「MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の臨床第 II 相試験」・「鼻・咽腔原発 NK/T 細胞リンパ腫 I-II 期に対する CHOP 療法同時併用放射線治療の臨床第 II 相試験」および「I, II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験」について共同して症例登録推進を図っている。

2 - 3) 登録終了した臨床試験の解析

「80 歳以上の高齢者の胸部食道扁平上皮癌に対する放射線治療第 II 相試験」

症例登録と経過観察を終了し、データを固定して最終解析を行なった。後期高齢者に対する放射線治療の有用性と毒性プロファイルを明らかにした。後期高齢者のがん治療を検討する画期的試験として米国臨床腫瘍学会に報告を採択された(河島研究協力者)。一次効果 CR 率は 61%であり、T1 例では 83%、T2・3 例で 52%であった。生存期間の中央値は 30 ヶ月であり、2 年生存率は 53%であった。Grade 以上の心肺

毒性は照射体積に関連する傾向が認められた。80 歳以上の高齢者の胸部食道扁平上皮癌に対して、適正に計画された放射線治療が安全かつ有効に行えうることが明らかになった。

「高齢者限局期中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する短期間減量化学療法と局所放射線療法との併用治療の安全性と有効性に関する研究」

2000 年 12 月 28 日より登録を開始したが、予定の症例登録ペースを下回り、2004 年 2 月 23 日の 24 例以降登録がなかった。登録症例 24 例（8 施設）の内訳は 期 16 例、 期 8 例であり、男 13 例、女性 11 例、年齢は 70 - 84 歳（中央値 75 歳）であった。治療完遂は 24 例のうち 21 例（87.5%、95%CI 67.6%-97.3%）であった。本試験のモニタリングではプロトコル違反の報告はない。中間解析では従来の報告に比べて、高い生存率が示されている。非増悪生存期間（Progression free survival）（event:再燃、死亡）は 1 年：87.5±6.75%、2 年：82.9±7.81%、3 年：82.9±7.81%であり、Overall survival は 1 年：87.3±6.64%、2 年：82.7±7.89%、3 年：82.7±7.89%であった。重篤な遅発性放射線反応評価基準は認められていない。CD20 陽性悪性リンパ腫の標準治療にリツキシマブが加わったことを受けて、試験の改正か早期終了かを検討したが、現在の試験を継続することは倫理的に不適切と判断した。参加施設の合意の下に 2004 年 12 月を持って症例登録を終了し、経過観察期間にはいった。放射線治療に関する質的保障を終了した。

「MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の臨床第 II 相試験」

多施設から予定の症例登録ペースを保って、順調に遂行された。病理中央診断を実施し、予想された範囲で適格例が登録されたことが明らかになった。放射線治療に関する質的保障の検討会を実施し、質的内容が保証された。これまでの経過観察で、特に重篤な有害の報告はない。短期の経過観察期間中では、MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の有用性・安全性が確認された。

2 - 4) 新規臨床試験の企画

新規提案のあった切除不能膵臓がんに対する放射線化学療法試験と子宮頸癌腹腔リンパ節再発治療試験の実施可能性を検討した。

「局所進行膵臓癌に対する Gemcitabine 同時併用外部放射線治療の第 II 相試験」についてはコンセプトを承認し臨床試験を実施するためにプロトコルを立案中である（山崎班員）。

「局所進行膵臓癌に対する Gemcitabine 同時併用外部放射線治療の第 II 相試験」の概要

切除不能な局所進行膵癌患者を対象に Gemcitabine (difluorodeoxycytidine)放射線同時併用療法の有効性と安全性を明らかにする。Primary endpoint は 1 年生存率であり、Secondary endpoint は有害事象の発現割合・プロトコル治療完遂割合・奏効割合・無増悪生存期間である。対象は、切除不能な局所進行（UICC 2002 年 T3-4, N0-1, M0）膵頭部癌、膵体部癌患者とした。プロトコル治療は総線量 50 Gy の放射線治療と 4 週毎の GEM1000mg/m²/週×3 回である。

子宮頸癌腹腔リンパ節再発例の試験立案のため、実施可能性を検討する回顧的研究を行った（早川班員）。この回顧的研究では、放射線治療を積極的に検討すべきデータも得られつつある。これを元に臨床試験の実施可能性を検討している。

2 - 5) 放射線治療の質的保障活動

臨床試験の質を高く保つために、「高齢者限局期中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する短期間減量化学療法と局所放射線療法との併用治療の安全性と有効性に関する研究」の 24 例と「MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の臨床第 II 相試験」の 40 例、「有痛性骨転移に対する外部放射線治療(局所照射)による 8 Gy 一回照射の prospective study」の 40 例について放射線治療の質的検討した。

その結果、違反例は認めず、逸脱範囲が少なく高い質を保って試験が遂行されたことが確認された。放射線治療の質的保障活動の方法を、従来の X 線フィルムを直接収集する方法から、フィルムレス化可能なものはデジタルデータとして収集する方法に改めた。一定のフォーマット・テンプレートを作成し、有用性を検討した。テンプレートによるデジタルデータによる解析は、作業を合理化に貢献した（鹿間班員）。詳細な診断画像を判定するには困難な状況も認められ、課題を残している。

放射線治療に関する品質保証には、遵守すべき規定から逸脱した範囲を正確に数値化することが必要とされる。しかし、緩和目的の放射線治療に関する品質保証作業の場合は、根治照射の場合と異なり、多彩な臨床情報を加味して総合的に判断する必要性が討議された。

2 - 6) 放射線治療の安全性の検討

臨床試験を実施する際に安全管理の検証の準備を行った。放射線治療のプロセスに従って、計画・照合・承認をシステム化するプロトタイプの放射線治療支援システム（放射線治療 RIS）を作成し報告した（小口・五味研究協力者）。臨床試験に参加施設では臨床試験に不可欠なデータマネージャー・リサーチナースなどの要員が確保できず放射線腫瘍医の負担が増加しているため、これを支援するための安全管理・質的保障活動支援システムを検討する必要があることが議論された。

放射線治療に関連する放射線腫瘍学会代表者を班会議に招き、放射線治療の安全性を討議した（早瀬研究協力者・池田研究協力者）。臨床試験を実施する際に基本的要求要件となる放射線治療の安全管理について、参加施設から報告を受けた。今後の臨床試験運営に際して、放射線治療の安全性を検討していく予定である。

3. 倫理面への配慮

本研究における倫理面への配慮については、実施中の臨床試験は全て、ヘルシンキ宣言に従って行われ、各施設の倫理審査委員会の承認を得た後に実施してきた。患者に十分な説明した後に文書による同意が得られた患者を臨床試験に登録してきた。

特に、後期高齢年齢のがん患者に対する臨床試験では、患者の意思表示を慎重に判断して実施した。基礎医学的根拠や最先端技術を基にした新しい放射線治療の臨床試験（Ⅰ相、Ⅱ相）では、よりいっそう倫理的な問題が生じないように配慮する。付随研究についても、倫理的配慮を怠らない。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Ogawa K, Shikama N, et al. Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: A multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 705-713.2004
2. Nakazawa Y, Shikama N, et al. Successful unrelated cord blood transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen in a 6-month-old infant with congenital neutropenia complicated by severe pneumonia. *Int J Hematol* 80: 287-290.2004
3. Ogawa K, Shikama N, et al. Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: A multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 705-713.2004
4. Yoshimoto M, Oguchi M, et al:Improvement in the prognosis of Japanese breast cancer patients from 1946 to 2001 - an Institutional review. *Jpn J Oncol* 34(8):457-462, 2004
5. Onishi H, Hayakawa K, et al.:Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 101(7):1623-31, 2004.
6. Niibe Y, Hayakawa K et al:Ten-year disease-free survival of a small cell lung cancer patient with brain metastasis treated with chemoradiotherapy. *Anticancer Res*. 24(3b):2097-100, 2004.
7. Hayakawa K: Clinical trials for cancer therapy in Japan. The proceedings of IAEA/RCA regional training course on clinical quality assurance of brachytherapy for predominant cancers in Asia, 13-14, 2004.
8. Yamazaki H, et al. Lymph node metastasis of early oral tongue cancer after interstitial radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58,139-146, 2004
9. Yamazaki H, et al.Acute tumor lysis syndrome caused by palliative radiotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Radiat Med* 22, 52-5 2004
10. Shibamoto Y, Oguchi M, et al.Primary central nervous system lymphoma in Japan 1995-1999 changes from the preceding 10 years. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:351-356,2004
11. Kawashima M, Kagami Y, Oguchi M, Ikeda H. Japan Radiation Oncology Group (JAROG), A phase II trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus ASCO (abstract)
12. Kodaira T, et al : Long-Term Clinical Outcomes of Postoperative Pelvic Radiotherapy With or Without Prophylactic Paraaortic Irradiation for Stage I-II Cervical Carcinoma With Positive Lymph Nodes: Retrospective Analysis of Predictive

Variables Regarding Survival and Failure Patterns. Am
J Clin Oncol 27: 140-148, 2004

日本語論文

1. 小口正彦：頭頸部悪性リンパ腫の放射線治療．頭頸部がん 30(3):347-350, 2004
2. 小口正彦, 鹿間直人：限局期の鼻 NK/T 細胞リンパ腫治療における放射線治療の役割と本邦の臨床試験．血液・腫瘍科 48 (1): 46-52, 2004
3. 小口正彦：ホジキンリンパ腫以外の悪性リンパ腫．放射線治療計画ガイドライン 2004 日本放射線科専門医会編:147-152, 2004
4. 小口正彦, 山下孝, 五味光太郎, 鹿間直人, 池田恢：高齢者の放射線治療 老年医学 特集：高齢者の癌—治療—42(12):1637-1642, 2004
5. 小口正彦, 鹿間直人：頭頸部腫瘍の放射線治療がわかる 悪性リンパ腫の放射線治療．JOHNS 20 (2): 243-250, 2004
6. 小口正彦：臨床試験 Upper 放射線医学 放射線治療学 井上俊彦編 第2版 2. 4-4, 南山堂, 東京, 2004
7. 鹿間直人, 小口正彦, 他．頭蓋内胚細胞腫に対する放射線治療．日放腫会誌 15: 165-170.2004
8. 二瓶 圭二, 他．化学療法併用による根治的治療 - 食道癌 - 照射方法の検討 癌治療と宿主 16(3):231-237, 2004
9. 二瓶 圭二, 他．食道癌に対する化学放射線療法 - その適応と今後の方向性 - 癌の臨床 50(2): 105-109, 2004.
10. 加賀美芳和, 今井敦：乳房温存療法における短期放射線治療の安全性と有効性についての研究 初期報告．臨床放射線 42(2):302-6, 2004