

総括研究報告書

(筑波大学附属病院)

目次

第1章 はじめに

第2章 陽子線、中性子捕捉療法 (BNCT) に関する放射線
療法の症例対照研究

第3章 多施設間共通プロトコールによる特定のがん化学
療法の研究・評価

第4章 手術、放射線療法、化学療法及び免疫療法の組み
合わせによる新たな治療法の研究

第5章 がん検診の有効性に関する研究

第6章 まとめ

第1章 はじめに

平成20年度、筑波大学附属病院は茨城県の委託を受け、がん臨床疫学研究にかかわる次の4つの事業を開始した。

1. 陽子線、中性子捕捉療法(BNCT)等の放射線療法に関する、多施設間共通プロトコールによる症例対照研究などを行なうことにより、治療評価を行なう。
2. 多施設間共通のプロトコールによる特定のがんの化学療法の研究とその評価を行なう。
3. 手術、放射線療法、化学療法、免疫療法等を組み合わせた多施設間共通の集学的治療のプロトコールを作成し、難治性がんに対する新たな治療法の検討とその評価を行なう。
4. がん検診の有効性に関する研究

本報告書は当該事業の結果をまとめたものである。

第1から第3の事業に関しての背景は次のとおりである。茨城県において、がんによる死亡は全死亡の約1/3を占め、増加の傾向にある。がんの治療(消化器がん、肺がん、肝臓がん、前立腺がんなどの進行したがん)は、放射線療法や抗がん剤による化学療法などが中心である。県内のどの地域においても高度なレベルのがん治療を可能とすることが急務である。当該事業は、進行したがんに対する、陽子線や中性子捕捉療法、手術や放射線と化学療法等の組み合わせによる新しい集学的治療法の開発研究を推進すること、地域連携がん拠点病院等で共通のプロトコールによるがん治療の推進を図ること、がん患者のQOLの向上と治療成績の向上を目指すものである。

第4の事業の背景は次のとおりである。本県のがん検診のシステムは、県総合健診協会の活動を中核として構築された、全国的視野においても充実したものである。胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮がんに対する対策型検診はいうまでもなく、肺がんに対する胸部CT検査やPSA測定による前立腺がん検診にも積極的に取り組んできた。特に前立腺がん検診受診者数は4万人を超え(平成18年度)、全国でもトップレベルの検診率を誇る。一方、全体のがん検診受診率は22%-38%を推移していることから、一層のがん検診の受診率向上が急務である。また、要精検者の精検受診に関する把握率や検診発見がんの臨床的見地に基づく解析は、向上の余地がある。そこで、県がん検診の現状についての調査研究を行い、問題点を抽出し検診の実効性の向上に資する施策を提案、さらには普及啓発活動を行なう。本研究期間においては1次検診受診率の向上を第1目標として設定する。

平成19年4月より施行されたがん対策基本法において、がん診療の均てん化及びがんの治療成績等の適切な県民への情報提供が求められている。上記4つの事業を通じて、最新のがん診療の情報を適切に県民に提供することが可能となり、本県の総合がん対策「がんにならない、がんに負けない」の推進に寄与する。

第2章 陽子線，中性子捕捉療法（BNCT）に関する放射線療法の症例対照研究

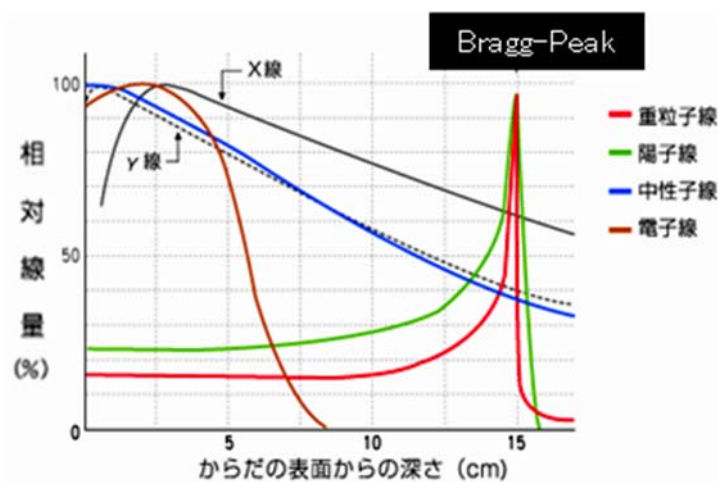
I. 陽子線を用いた放射線治療

1. 陽子線を用いた放射線治療の特徴

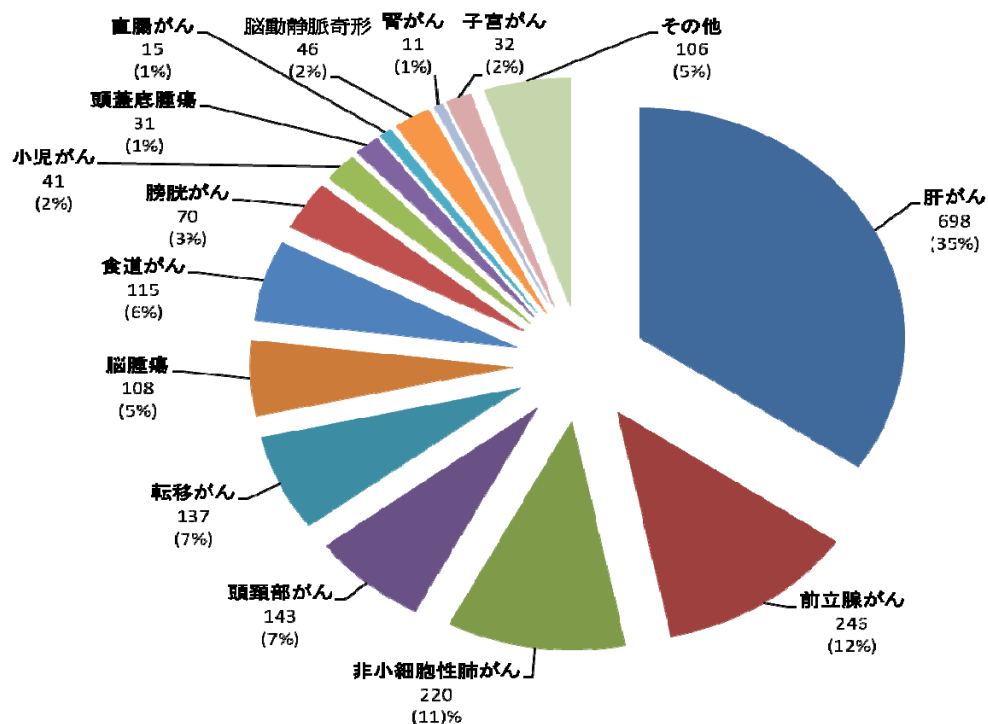
X線治療器で加速される電子に比べて，約1840倍も重い陽子を最大で光速の69%まで加速しがんの放射線治療に用いるのが陽子線治療である．陽子加速器システムは主に、陽子ライナック、陽子シンクロトロン、回転ガントリー装置2台、実験用固定照射装置、とそれらを繋ぐビーム輸送ラインで構成されている．筑波大学では，1983年から2000年の期間に、高エネルギー加速器研究機構の加速器を使用して700名に対して陽子線治療を行った．2001年9月に新陽子線治療棟が稼働してから2009年3月までに約1400名の患者の治療を行った．

陽子線の体内での線量分布は，通常のX線と異なり，エネルギーに応じて体内の決まった深さで急激な立ち上がりと共に消滅する（Bragg-Peak）．陽子線治療はBragg-Peakを生かした治療で，周囲の正常組織の線量を低減しつつ，腫瘍に高線量を与えることが可能である．すなわち，肝硬変や低肺機能症例等、通常の治療が困難な症例にも高線量を投与することが可能となる．

筑波大学の陽子線治療の大きな特徴の一つは，陽子線治療に独自の呼吸同期照射法を開発し行っていることである．陽子を加速終了後にそのエネルギーのまま加速器内で周回させながら保存，患者の呼吸の位相に合わせて陽子を照射する．照射範囲を限局することが可能になり，高い効果を維持しつつ副作用の抑制がはかられている．



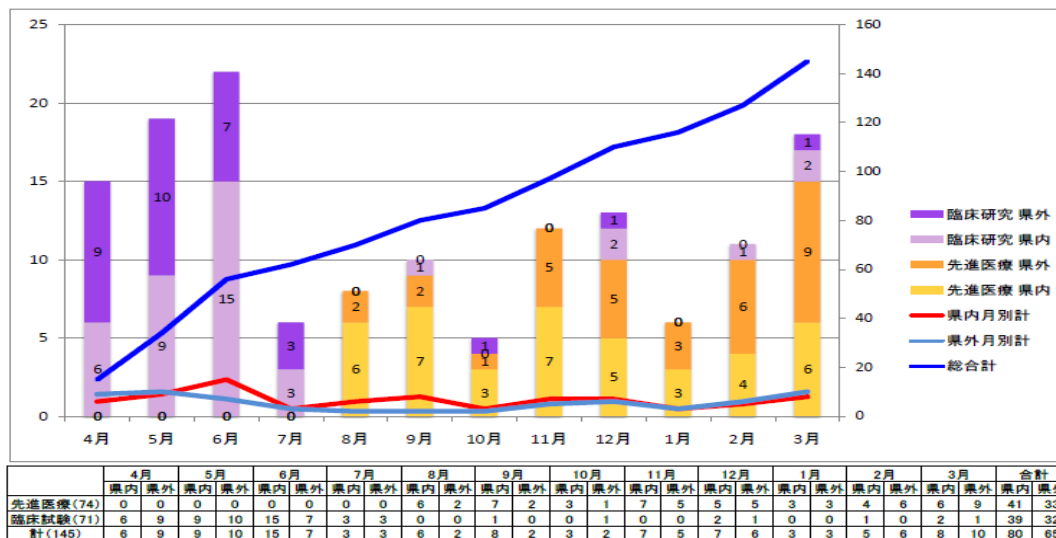
2. 筑波大学での主な適応疾患



1983年から2008年までの約2000例の陽子線治療例の疾患別内訳を上記の図に示す。肝臓癌、前立腺癌、肺癌、頭頸部癌、脳腫瘍、食道癌、膀胱癌、小児癌、頭蓋底腫瘍、脳動静脈奇形等の疾患に対し治療実績が認められる。国内の他の施設では前立腺癌が粒子線治療の主体を占める疾患である。筑波大学の特徴は、最も多い疾患が肝細胞癌で全体の約3分の1を占めることである。

2008年度の患者数の動向を下記に示す。臨床試験71例、先進医療74例であり、対象例の55%が茨城県在住の患者であった。

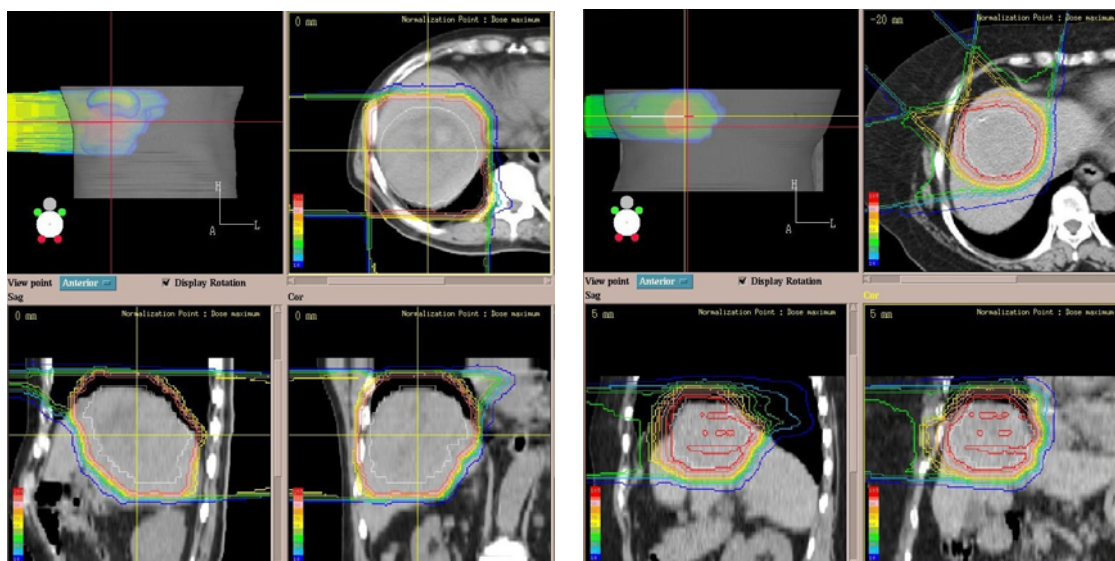
平成20年度 陽子線治療実績 (平成20年4月～平成21年3月)



<H20 実績報告>

3. 肝細胞癌に対する陽子線治療

下記、肝臓 S5/8 に陽子線治療を施行した症例が示すように、このような巨大な肝腫瘍であっても、高率に局所制御が可能である。



現在、肝癌に関しては、病変の位置や大きさを考慮して、下記の 3 つの線量分割を用いて陽子線治療を行っている。

1) 66 GyE / 10 回

孤立性, 12cm 以下, Child-Pugh A or B

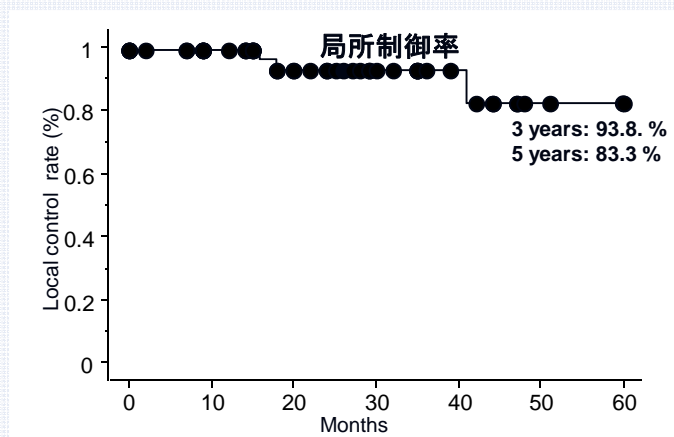
2) 72.6GyE / 22 回

門脈本幹より 2cm 以内の肝門部腫瘍

3) 74.0 GyE / 37 回

胃や十二指腸など消化管から 2cm 以内に近接する腫瘍

66 GyE / 10 回で照射した肝細胞癌の局所制御率を下記に示す。



4. がん臨床疫学研究における陽子線治療の臨床試験の推進と今後の展開について

筑波大学での陽子線治療は2008年8月1日から「固形がんに対する先進医療」として認定をされた。先進医療として多くの患者に有効な陽子線治療を適応してゆくとともに、研究機関として新しい治療法の開発を目的とし毎年100例程度の臨床試験を推進する。

筑波大で臨床試験の実績から先進医療に移行した疾患は、神経膠芽腫、頭蓋底腫瘍、頭頸部腫瘍、I期肺癌、肝癌、前立腺癌、膀胱癌、その他の疾患である。

一方、現在臨床試験として進行中のプロトコールは以下4件である。

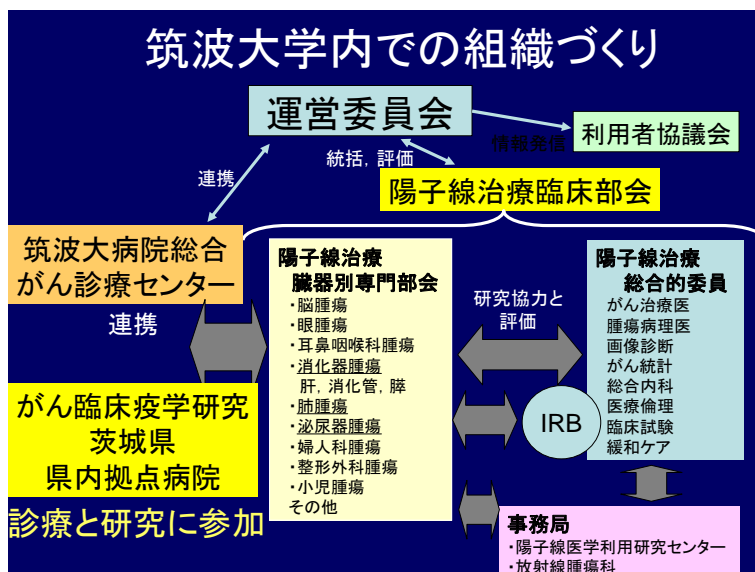
- ①門脈腫瘍栓を伴う原発性肝細胞癌に対する陽子線治療を用いた臨床第II相試験
- ②再発肝癌症例に対する陽子線照射と局所免疫補助療法の実施」-第I/IIa相試験-
- ③手術非適応の臨床病期II期、IIIA期あるいはIIIB期の非小細胞肺癌に対する陽子線治療を用いた臨床第I/II相試験
- ④脳動静脈奇形に対する陽子線治療臨床研究実施計画

がん臨床疫学研究において、現在計画する臨床試験は以下である。

- ① 小児腫瘍に対する陽子線治療の有効性、安全性の検討-第II相臨床試験-
- ② 限局性前立腺癌に対する陽子線治療を用いた短期照射法の安全性試験
- ③ 切除不能膵癌に対する gemcitabine と陽子線治療の同時併用療法の安全性試験
- ④ 進行食道癌に対する化学陽子線療法の有効性、安全性試験
- ⑤ 肝内胆管癌に対する QOL の向上を目指した S-1 併用陽子線療法の有効性、安全性試験

これまでの粒子線治療は、手術に変わる非侵襲的治療法を目指して開発が進められた。つまり対象疾患は、治癒可能性の高い限局した疾患であった。今後は、特に進行癌、難治性腫瘍を対象とした集学的治療への展開をめざして治療法の開発を行う。

4. 筑波大学学内および茨城県内の組織づくり



陽子線治療に関わる臨床試験の推進のためには、まず学内での診療組織作りが重要である。このため各疾患を扱う専門家を集結し、陽子線治療臨床部会および総合的委員を設けて、臨床試験の立案を行う。陽子線治療臨床部会は学内総合がん診療センターと連携し、情報発信や広報活動を推進する。また、県内がん診療拠点病院や県内関連施設が陽子線診療と研究に参加できるような基盤整備を行う。

I. 中性子捕捉療法 (BNCT) に関する放射線治療

中性子捕捉療法の臨床研究は、熱外中性子ビームと2剤のホウ素化合物を用いて細胞選択的照射を行い、拡大局所 X 線分割照射を併用して浸潤細胞にも高線量治療を実現できる中性子捕捉療法 (BNCT) の治療研究を行うものである。

対象は神経膠芽腫(WHO Grade IV)で脳表面から 6cm 以内のものとし、その他全身合併症のないこと、ホウ素化合物に対してアレルギーのないこと、活動性重複癌のないことなどプロトコールに合致した患者 20 名を予定した。H20 年度は日本原子力研究開発機構 JRR-4 が調整期間のため、これまでの臨床例の評価および H21 年度後半から使用する新しいプロトコールの検討を行った。

H20 年度までの初発膠芽腫 15 例については、まず初回手術にてできる限り多くの腫瘍摘出を行い、術後にメチオニン PET とフッ素ラベルしたホウ素化合物(BPA)を用いた PET により、残存腫瘍の評価と血中・腫瘍内濃度の測定を行った。次に、線量評価システム JCDS にて、CT および MRI データ、およびホウ素の PET データを加味した治療計画を作成した。照射 12 時間前に BSH 100mg/kg 点滴静注を行い、その後定期的な血液採取から血中ホウ素濃度の推移と腫瘍内濃度の算出を行う。BPA は 250mg/kg の投与を 1 時間で行い、照射直前に終了、頭部の位置は予めシミュレーション装置にて設定後、照射室に搬送した。原子炉を立ち上げ後、照射中の中性子線量を測定し、平均血中ホウ素濃度を計算し、中性子の flux とホウ素濃度より照射時間 (照射線量) を決定した。照射終了後は高規格救急車にて患者を支援病院に搬送した。

治療成績の評価は治療成績の解析は Primary endpoint を無増悪期間(TTP)、overall survival、有害事象、急性または遅発性放射線障害の発現などを指標にして解析した(Radiotherapy and Oncology, 2009)。15 例は年齢平均 57 歳 (32-76 歳) の男性 4 名、女性 11 名で、全例病理組織学的に膠芽腫と診断された。無増悪期間 time to progression (TTP) は 11.9 カ月、全生存期間の中央値は 4 名が生存している時点 (平均観察期間 23 カ月) で 25.7 カ月であった。外照射 BNCT に X 線照射を加えた 8 例の生存期間中央値は 27.1 カ月であった。12 例が 1 年以上生存する中、うち 10 例 (83.3%) がパフォーマンス値 (KPS 90 : 8 例、KPS 100 : 2 例) を維持できた。1 年生存率は 80%、2 年生存率は 53.3%であった。4 例にグレード 2、1 例にグレード 4 の有害事象を認めた。以上のことから、BNCT の安全性が確認され、今後は治療効果が高く、グレード 3 以上の有害事象を認めない外照射 BNCT に関し、多数例での治療研究を行う方向で検討している。また、本研究で扱う治療プロトコールでは近年標準的化学療法として国内で用いられてきているテモゾロミドを併用したものとすることが、効果および倫理面からみて適切であると考えられる。

第3章 多施設間共通プロトコールによる特定のがん化学療法の研究・評価

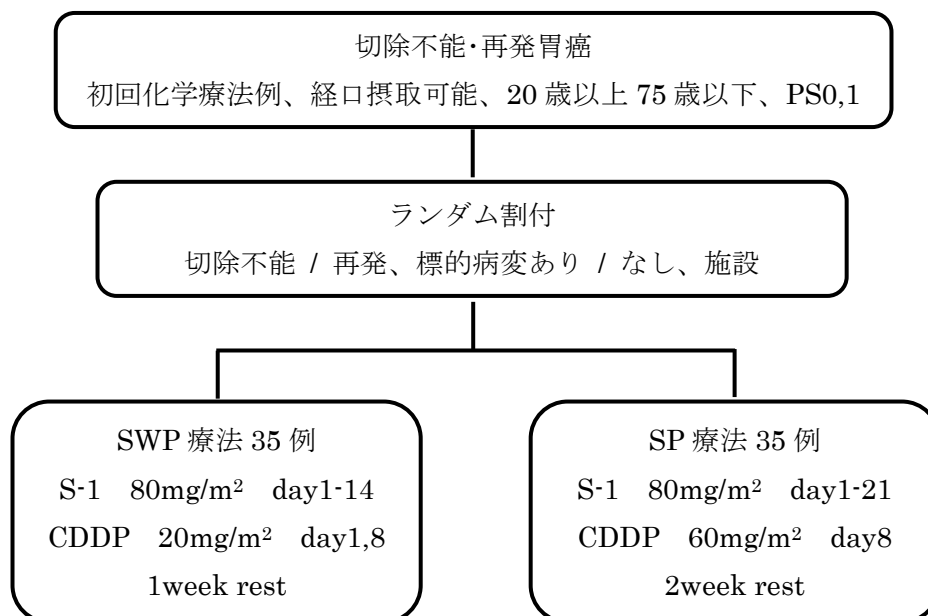
1. 研究内容

以下の共通プロトコールの提案および作成を行った。

① 切除不能・再発胃癌に対するS-1+分割毎週CDDP併用療法の多施設共同第II相臨床試験

概要

シエーマ



目的

切除不能・再発胃癌に対するS-1+分割毎週CDDP療法（SWP）の有効性、安全性を標準的なS-1+CDDP療法（SP）を参照治療群としてランダム化し評価する。

エンドポイント

Primary endpoint：1年生存率

Secondary endpoints：奏効割合、有害事象発生割合
無増悪生存期間、全生存期間

予定症例数と試験期間

目標症例数：片群35例、併せて70例

試験期間：2008年10月～2011年10月（登録期間2年、観察期間1年）

② 進行性精巣腫瘍に対する標準化学療法の実施状況に関する調査研究

概要

背景

IGCCC 分類で予後良好群と判定された進行性精巣腫瘍の標準化学療法は BEP 療法 3 コースであり、ブレオマイシンによる肺障害のリスクが高い症例では EP 療法 4 コースで代替可能とされている。

目的

進行性精巣腫瘍に対する標準化学療法の実施状況を調査する

対象

転移を有する精巣胚細胞腫で IGCCC 分類予後良好群と判定された症例

デザイン

多施設共同による調査研究

エンドポイント

Primary endpoint 奏効割合、完遂率

Secondary endpoints 有害事象発生割合

予定症例数と試験期間

目標症例数：20 例

試験期間：2.5 年（登録期間 2 年、観察期間 0.5 年）

A) 班会議・研究会の実施

a) 第 2 班 班会議

実施日：平成 20 年 8 月 28 日

場所：筑波大学附属病院 つくば市天久保 2-1-1

内容：作成したプロトコールについて作成者より説明があり、実施することが了承された。各プロトコールについて、各班員の施設の精通している診療科の代表者に試験協力者として参加していただくこととなった。また、「切除不能・再発胃癌に対する S-1+ 分割毎週 CDDP 併用療法の多施設共同第 II 相臨床試験」については、登録およびデータセンター業務を非特定非営利法人つくばがん臨床試験グループに委託することとして、茨城県内にとどまらず、さらに参加施設を募って実施していくこととなった。

b) 第 18 回茨城県がん学会

実施日：平成 21 年 2 月 1 日

場所：茨城県医師会研修講堂

内容：現在行っている 2 つの研究の概要と実施状況が主任研究員より報告された。

<H20 実績報告>

- c) 切除不能・再発胃癌に対するS-1+分割毎週CDDP併用療法の多施設共同第II相臨床試験の研究会

実施日：平成 21 年 2 月 21 日

場所：大手町サンケイプラザ 東京都千代田区大手町 1-7-2

内容：消化器癌の化学療法を行っている施設に参加を呼びかけた。参加を表明した施設の各試験協力者に向け、プロトコルの内容の説明を行った。特にプロトコルの大きな修正は必要なく合意された。

B) 試験の進捗状況

「切除不能・再発胃癌に対するS-1+分割毎週CDDP併用療法の多施設共同第II相臨床試験」

平成 20 年 9 月 22 日に筑波大学附属病院臨床研究倫理委員会より承認を受け、平成 21 年 10 月より試験の実施が可能となった。その他の参加施設では倫理委員会に申請中であるが、平成 21 年度には各施設の倫理委員会で承認される予定である。

参加施設（14 施設）

水戸済生会総合病院、水戸赤十字病院、茨城県立中央病院、日立製作所 日立総合病院、龍ヶ崎済生会病院、霞ヶ浦医療センター、土浦協同病院、つくばセントラル病院、筑波記念病院、筑波メディカルセンター病院、小山記念病院、東京医科大学霞ヶ浦病院、千葉がんセンター、筑波大学附属病院

「進行性精巣腫瘍に対する標準化学療法の実施状況に関する調査研究」

以下の参加施設および調査協力者を通じて症例を登録中である。

筑波大学（河合弘二）、日立総合病院（堤 雅一）、県立中央病院（大谷幹伸）、筑波メディカルセンター（菊池孝治）

第4章 手術、放射線療法、化学療法及び免疫療法の組み

合わせによる新たな治療法の研究

第3班の手術、放射線療法、化学療法及び免疫療法の組み合わせによる新たな治療法の研究は以下の研究者によって推進される。

【研究代表者】

大河内信弘 筑波大学附属病院 外科

【分担研究者】

吉見 富洋	茨城県立中央病院	外科
瀧口 典聡	土浦協同病院	外科
上田 和光	日製 日立総合病院	外科
小川 功	茨城西南医療センター	外科
藤森 実	東京医科大学霞ヶ浦病院	乳腺科
小田 竜也	筑波大学附属病院	外科

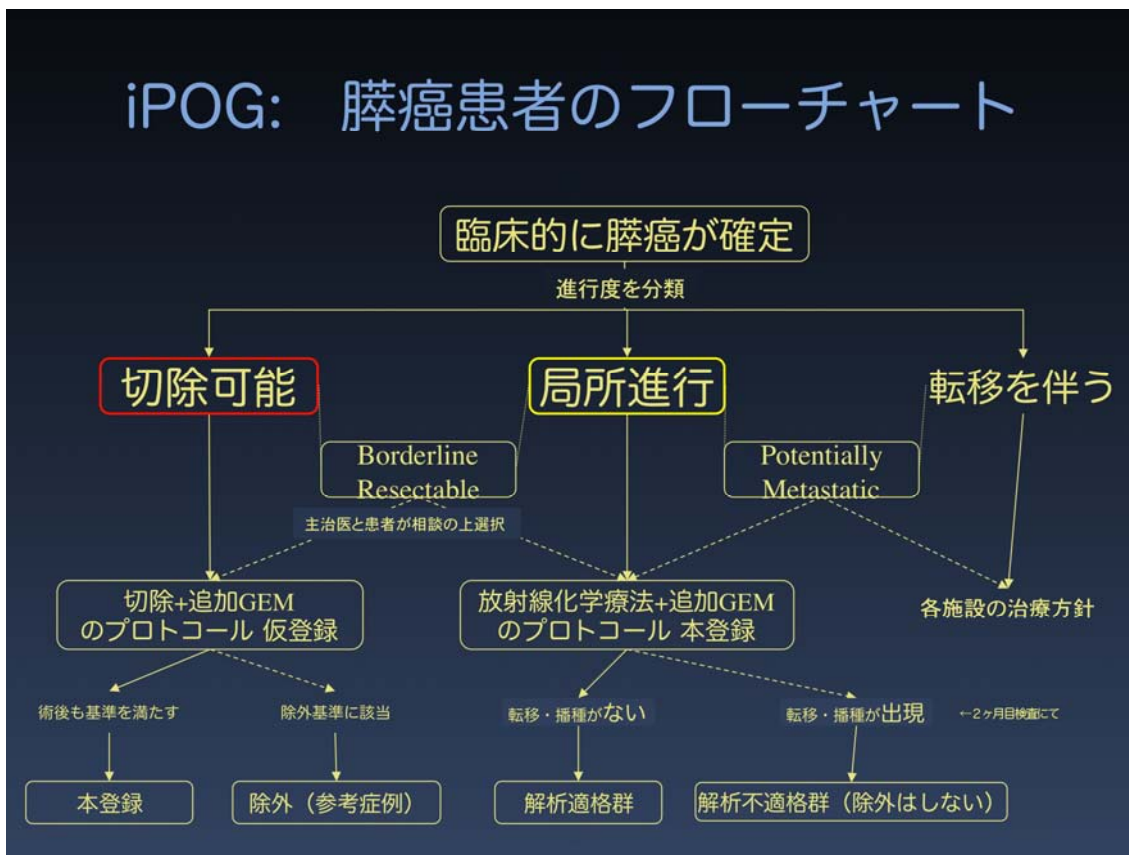
つぎに、iPOG（茨城膵腫瘍研究会）の活動を以下に記す。

2003年7月	第1回茨城県膵癌・胆道癌治療研究会 シンポジウム
2003年12月	iPOG 統一プロトコール検討会
2004年2月	iPOG 統一プロトコール検討会_
2004年11月	第2回 茨城県膵癌・胆道癌治療研究会プロトコール検討会
2005年2月	第3回 茨城県膵癌・胆道癌治療研究会合同勉強会
2005年6月	iPOG プロトコール Kick off
2006年2月	第4回 iPOG ミーティング
2007年2月	第2回茨城県消化器癌化学療法研究会と iPOG の合同開催
2007年5月	第1期 iPOG 終了, 第2期 iPOG に向けたミーティング

<H20 実績報告>

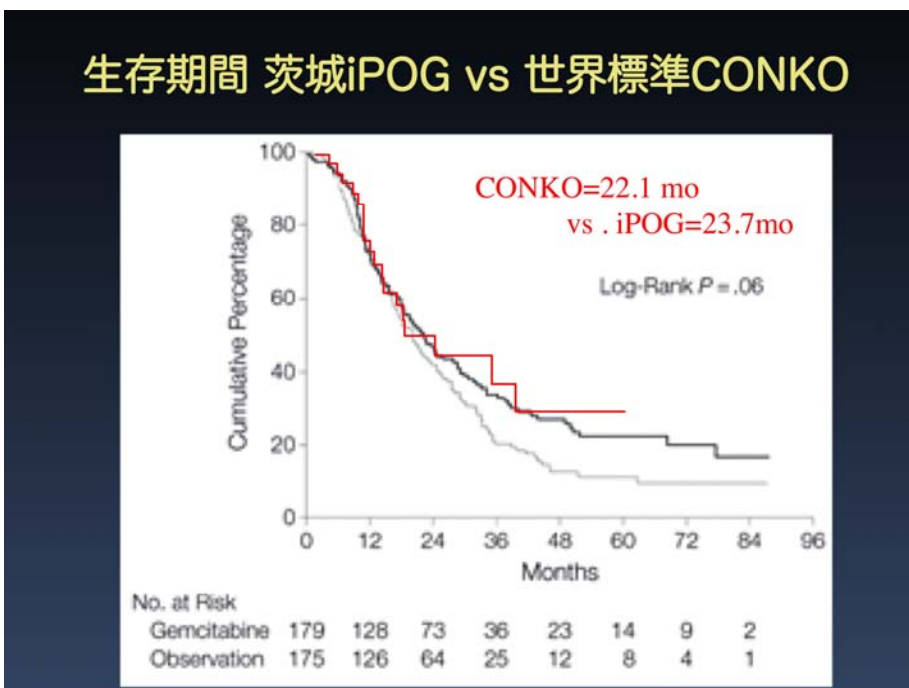
第3班「手術、放射線療法、化学療法及び免疫療法の組み合わせによる新たな治療法の研究」においては、以下の点が確認された。

1) 茨城県の癌治療を中心的に行っている施設で自主的に行った多施設共同研究の先行例として iPOG の取り組みを踏まえ、膵癌を基本に茨城県全体の癌治療のレベルアップを図る事とした。

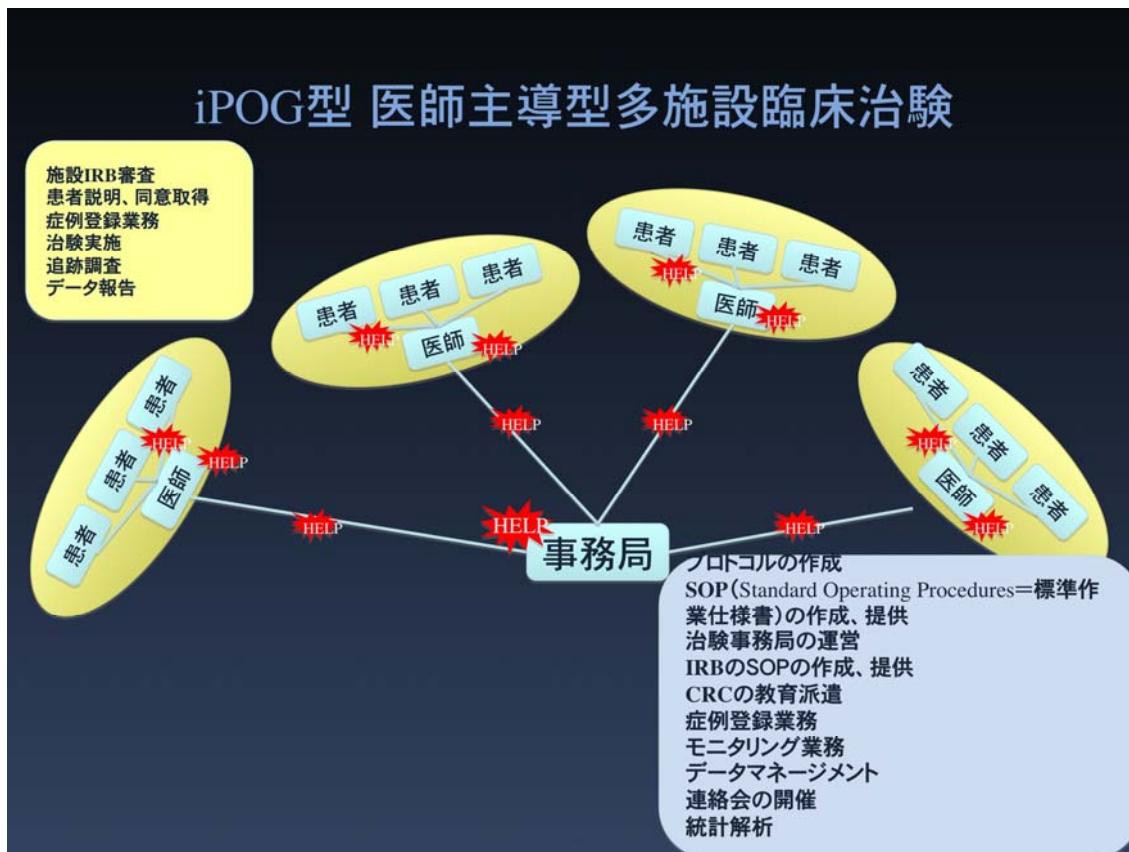


<H20 実績報告>

- 2) iPOG の登録集積数が伸び悩んだ問題点として、
- (ア)手術術式について細かくしぼりをつけた事。
 - (イ)事務局機能が人員不足から十分果たせたとはいえにくく、各施設への密なコンタクトが取れなかった事。が考えられた。しかし、
 - i) 現在の世界標準と認識されている CONKO-001 スタディーの成績に比べても全く遜色のないデータで、膵癌に対する世界の第一線の治療成績を確認できた事、
 - ii) 茨城県の多施設共同研究のパイオニア的な取り組みとなった事等は、一定の評価、賛同が得られるものだと自己分析している。



- 3) 胃癌、大腸癌のアジュバントプロトコールは、新鮮味のあるプロトコールが具体的にない。症例数が比較的多いという利点があるが、一方では登録業務の煩雑さにつながるなどから、スタートアップの対象からは外す方針とした。
- 4) 転移性乳癌に対する治療は意見が分かれる部分があるので、新たな治療法の研究対象になり得るとの提案もあったが、今回、膵癌からスタートする
- 5) せっかくやるのだから、エビデンスレベルの高い RCT にすべきだ、という視点も再検討した。しかし、「臨床研究が日本に根付きにくい問題点を改め、例えエビデンスレベルが低くとも、“登録しやすい”、“患者に enroll してもらいやすい”プロトコール”を目指す事になった。iPOG 型の医師主導型の臨床研究は事務局、参加施設の負担が大きく、結果として長続きしない。参加医療者の負担の少ない臨床研究のプラットフォームの確立が本「茨城県疫学研究で行うべき重要な課題」であると認識する。



- 6) 現在、世界のスタンダードであるジェムシタビンだけでなく、日本で開発された TS-1 も選択肢として選べるプロトコールとする事にした。
- 7) 膀胱癌のアジュバントとして、世界のプロトコールの多くは術後 6 ヶ月で治療を打ち切る事が一般的である。しかし、膀胱癌の厳しい予後を考えると 1 年、1 年 6 ヶ月、2 年と治療を続ける事を認めるプロトコールとする事にした。
- 8) ジェムシタビンも TS-1 も担当医—患者間で自由に選べるプロトコールにして、その意志決定の要因、過程などを評価項目に入れる事にした。
- 9) 「患者主導型」とも言える臨床研究の方法論を提案するモデルスタディーと位置づける事が、まさに「茨城県 がん臨床疫学研究」の趣旨に合致するものとし推進していく事とした。
- 10) 手術術式も日本の外科医が現在行っている基準を示す上で、プロトコールに含めるべきだ、という意見に対しては、登録基準に入れることはしないが、後に解析が出来る様に調査項目に含めてプロトコールを作成する。

第5章 がん検診の有効性に関する研究

平成20年度においては現行の胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮がん及び前立腺がんの検診データを詳細に検証することにより問題点を抽出した。また、検診受診率の向上を目的とした公開講座を開催した。

1. がん検診ワーキンググループ発足

茨城県総合検診協会の協力を得ながら筑波大学総合がん診療センターを中核とし、筑波大学及び県がん診療拠点病院などの構成員による6種のがんについてのがん検診ワーキンググループを発足した。

2. がん検診ワーキンググループでの検討事項

本年度においては各がんの1次検診に関する調査研究として現行の検診データより年齢別受診者数、年齢補正した対象人口別の受診率（カバー率）などを各市町村別に解析し、受診率向上のための問題点を抽出した。また、1次検診の精度管理と技術向上に関する検討も併せて行った。各がんの2次検診に関する調査研究として、現行の検診データより要精検率、精検受診率、精検受診に関する把握率、ならびに2次検診結果の回収率を各市町村毎に解析した。

胃がん検診では検診受診率に関して市町村で大きな差があることが指摘された。また、胃がん精密検査受診率と胃がん発見率にも同様の傾向を認め、この点が今後の課題と考えられた。大腸がん検診においても受診率及び精密検査受診率ともに市町村で大きな差があることが指摘された。

人口1万人当たり大腸がん精密検査医療機関数にも市町村格差があり、均一化が必要であることが指摘された。肺がん検診では、特定検診にともなうがん検診受診者数の減少が問題点として指摘された。子宮がん検診では本邦の1次検診受診率が約30%であり、欧米の80%以上と比較し明らかに低いことが課題として挙げられた。2次検診の課題としては、今後 Human papilloma virus (HPV)感染の有無と感染者のリスク評価が必要になること、及び組織診による二次検診正診率をさらに向上させる方式の模索が必要であることが指摘された。以上を踏まえ、今後の方針としたのは、検診受診率向上のためにどのような情報をどのように伝達すべきであるか、また HPV 検査の導入による二次検診法の個別化とより精度が高い二次検診のための生検方法の構築である。

乳がん検診に関しては、受診率の把握に際し、年齢階級別、県内市町村別、全国平均との比較を含めること、県内の乳がん死亡率の時系列上の推移を把握することが提案された。前立腺がん検診では2次検診受診率及び2次検診での生検施行率が低いことが指摘され、2次検診のマニュアル化など2次検診体制の整備が今後の課題として挙げられた。

3. 市民公開講座

平成 20 年 10 月 11 日（土）、つくば国際会議場にて、市民公開講座『がん検診によって助かる命があります。』を開催した。80 名超の市民が参加した。当該講座では、2 名の講師が乳がん検診及び前立腺がん検診に関する講演を行い、NPO 法人つくばピンクリボンの会の協力により自己触診の説明を行った。

4. がん検診に関するアンケート調査

上記 3 の市民公開講座参加者 83 名にアンケートを公開講座会場で実施した結果、以下の回答を得た（58 名回答、回収率 69. 9%）。

回答者の居住地はつくば市、土浦市等会場近隣の市町村が半数を占めた
男性 26 名（44.8%）、女性（55.2%）、男性・女性とも 50 代や 60 代が多かった。
公開講座を知った方法は、病院ホームページが多く、その他「チラシをみて」「会場で案内を見て」等の回答があった。がん検診を受診したことがあるのは 31 名（53%）、一方未受診者は 26 名（44.8%）であった。

「検診を受けてない理由として、「時間がない」との回答が 13 名（50%）最も多かった。その他には「まだ若いから」「他の検診をやっているから」等の回答を得た。
本公開講座の満足度は「非常に満足した」「やや満足した」をあわせると 90%を超えた。
本公開講座が役に立つものになったかの質問には、「あまり役に立たない」「役にたらない」といった否定的回答はなく、開催時間も「ちょうどよい」との回答が 80%超であった。

第6章 まとめ

がん臨床疫学研究の4事業において、平成20年度においては、研究対象のがん腫治を決定、また県内外の治療データの分析及び従来の研究手法の評価を行うことにより主要な課題を抽出した。当該研究を推進するため県内の基幹病院との連携を強化し、またがん検診に関してはワーキンググループを結成、21年度以降の研究基盤を確保した。