

HICARE/IAEA インターンシップ報告書

広島大学医学部医学科四年 山崎 遥

派遣期間：平成 25 年 10 月 1 日～平成 25 年 12 月 31 日

派遣元：放射線被曝者医療国際協力推進協議会(HICARE)

派遣先：国際原子力機関(IAEA)/核科学・応用局/ヒューマン・ヘルス部/応用放射線生物学・放射線治療科(ARBR*)

*ARBR の目的; 加盟国の放射線治療・がん治療の健全な政策策定を援助し、現在・未来の、がんに対する放射線治療・技術の効果的な使用法を確立すること。

派遣の目的：グローバルな視点から被ばく者医療の意義と必要性を理解し、広島の有する被ばく者医療の実績と研究の成果を継承する人材を育成すること。

私は、上記の内容で三ヶ月間、オーストリアのウィーンにある IAEA にインターンとして派遣された。私は、高校生の時から国際機関や医療行政に興味があり、また、大学の授業で放射線腫瘍学に関心を持ったため、このインターンシップを志願した。私は、ARBR の科長である Mr. Eduardo Rosenblatt の監督の元、業務に当たった。インターンシップの内容を以下①～④に示す。

① 「局所進行上咽頭癌に対する化学放射線療法における小線源治療追加の有用性についての検討; IAEA による前向き無作為比較試験」のレビュー

この論文は、Rosenblatt 氏が主筆する論文だが、北アフリカや、アジアの各国を対象とする大規模な研究である。ARBR では、このような中・低所得国の支援に力を入れていて、今回は上咽頭癌に対して、このような国でも利用可能な技術である小線源治療を追加すると治療成績が向上するかを大規模調査した。(添付①)私は、この中でデータの集計、英語添削、参考文献の収集、提出に際する最終チェックに当たった。この論文は、放射線治療のほかに、医療統計の知識も必要とするものであった。この業務を通して、臨床研究の手順や論文の書き方など基礎的なスキルを学ぶことが出来たことは将来大きなアドバンテージになると考える。先日、Rosenblatt 氏から知らせがあり、Radiation Oncology という雑誌に掲載されることになったとのことである。

② ' The effect of Radiation on Human Body' の日本語訳

ヒューマンヘルス部は、Human Health Campus というオンライン教育システムを持っている。このサイトに掲載する為に、2011 年の HICARE 国際シンポジウムで Rosenblatt 氏が行った講演の翻訳を行った。これは、放射線による人体への影響につ

いての、専門知識を持たない人に向けた講演である。

③ 'Radiobiological basics of biodosimetry' の日本語訳

これは、放射線生物学の中の、特に線量学についてのかかなり専門的な講演である。ARBR の radiation biologist、Belyakov 氏による講演である。専門用語が沢山あり苦戦した。

④ AFRONET (The African Radiation Oncology NETWORK) meeting

IAEA は、中・低所得の加盟国の支援に力を入れている。特に、アフリカは放射線治療が十分な水準に達していないため、二週間に一回、IAEA の専門医(Rosenblatt 氏と、必要に応じて他の医師)とアフリカ各国 (ガーナ、エチオピア、ジンバブエ、エジプト、南アフリカ、ウガンダ、スーダンなど) の放射線腫瘍医とテレカンファレンスをしている。システムが新しくなったこともあり、十月に各国の医師が IAEA に直接来て、使い方のレクチャーを受けたり、普段はオンラインで行うカンファレンスを実際に行ったりする会議が三日間にわたって行われた。私は、このテレカンファレンスやウィーンで行われた会議を傍聴していた。私にとってはアフリカで放射線治療が行われていること自体が驚きだったし、アフリカから来た医師たちは皆英語が堪能だったことも驚きだったが、Rosenblatt 氏によると、アフリカでは一流の施設でしか放射線治療が行われていないのが問題で、これを広めることが ARBR の目標だとのことである。

⑤ ASO (Applied Science of Oncology) のレビュー

Human Health Campus 上の医学生・放射線腫瘍医向けのサイト、ASO をレビューした。このサイトの目的は、今まで欧米などの医療が発達している地域に留学せざるを得なかった発展途上国の学生・医師がオンラインで留学せずに知識を得ることで彼らの負担を減らすことである。いくつかのモジュールに分かれており、基礎医学から放射線腫瘍学までかなり詳しく教えてくれる。講義ページと問題部分に分かれており、私は問題を実際に解いて難易度が高すぎないか、また不備がないかをレビューして欲しいと言われた。日本語で学んだことをもう一度英語で勉強するのはとても勉強になった。医療統計についてのかかなり細かい講義もあり、興味深かった。



ASO の修了証明書

⑥ 頭頸部癌に対する大規模臨床試験のデータ編集

ABRB の放射線腫瘍医、Zubizarreta 氏が行っている頭頸部癌の研究のお手伝い。簡単な計算式の作成

⑦ 妊娠期間中の放射線治療について

アフリカとのテレカンファレンスで、頭頸部癌を患っている妊婦が多数いるということが分かったので、妊娠中の放射線治療に関する大規模研究や、レビュー、メタアナリシスを探そう頼まれた。オンラインでの英語論文の探し方に大分慣れた。

⑧ 'Consultants Meeting to Finalize the IAEA Documents on Cardiovascular Effects after Low Dose Exposure and Radiotherapy' の傍聴

これは、低線量放射線治療の循環器系への影響を検討する会議で、イギリス・オランダ・ベルギー・フランスなどの専門家が集まった。左側の乳癌に対する治療は右側よりも心臓疾患のリスクが上がるというのが興味深かった。



会議の様子

⑨ 'Resource-sparing curative treatment for rectal cancer' という研究の中間報告
会議の傍聴

私が臨床研究に興味があると言ったら、Rosenblatt 氏がこんな会議があるから出てみたらどう、と勧められた。インド、クロアチア、コロンビア、キューバ、インドネシア、南アフリカ、イタリアの医師と、カナダの医療統計学者が来ていた。データの紛失や計画通りに患者を集めることができていなかったりと、多施設における研究はトラブルが多いんだなあという印象。英語が全くしゃべれないキューバ人の研究者も来ていて、ウルグアイ人である Rosenblatt 氏が通訳していた。



会議の様子

⑩ Endnote*の為の資料集め

Belyakov 氏が ARBR に Endnote を導入したいらしく、手始めに先日の会議 (Consultants Meeting to Finalize the IAEA Documents on Cardiovascular Effects after Low Dose Exposure and Radiotherapy) の資料 500 個ほどを集めて欲しいといわれ、IAEA のオンライン論文検索システムを使って探した。確かに、文献を貼り付けておいて、簡単な操作で REFERENCE リストが作れるのは便利だと思った。

*Endnote; 論文引用管理ソフトウェアのひとつ

⑪ Radiation Oncology Education に関する論文のレビュー

Rosenblatt 氏と、ARBR の放射線腫瘍医、Fidanova 氏がコーディネートする論文で、多々の国の研究者が執筆している。この性質上、英語が正確ではなく、文法の間違いが多くある為、これを修正して欲しいと言われた。間違いは満遍なくあったので、果てしない作業だった。

⑫ インターン・フォーラム

Human Health 部には十名以上のインターンがいる。これは、Chhem 部長がインターンを数多く取る方針でいるため、他の部署より大幅に多い。Human Health 部は A ビルの 22 階にあり、インターンはお昼を一緒に食べたり、ティーパーティーをしたりと交流がかなりある。二週間に一回、インターンが持ち回りでテーマを決め、10 分ほどのスピーチをし、その後 50 分ほど議論をする。私は、11 月の終わりに順番が回ってきたので、福島原発についてのスピーチをした。(添付②) ちょうど Chhem 部長が福島に出張中だったのであまり細かく突っ込まれることはなかったが、議論をリードすることはすごく難しいと感じた。他のインターンは社会福祉に関してや、教育についてのなどのスピーチをしていた。

⑬ 小児放射線治療施設に関するアンケートの集計

中・低所得国から高所得国まで、42 カ国に送付した、放射線治療装置や、治療環境についてのアンケートの集計

⑭ セクション・ミーティング

ARBR では、二週間に一度、2 人の秘書さんと 5 人の医師、1 人の放射線生物学者とインターンである私を含めたセクション・ミーティングが行われていた。ここでは、各々の抱えているプロジェクトの進捗状況を Rosenblatt 氏が確認し、問題点などを挙げていた。私の印象に残ったのは、南アフリカの病院が臨床研究を行いたいということで資金面の援助を IAEA に依頼してきたので、プロトコルをみんなで読んで援助に値するかどうかというのを検討したケースである。頭頸部癌の遠隔転移に放射線治療は有効か、

という論文だった。用いるインターフェロンについての細かい指摘や、形式上の不備についてかなりシビアな意見が出て、最終的には、'waste of time'である、という結論になった。IAEAは貧しい加盟国のためになることをしたいので、ひとつの病院で行われる研究よりも多施設による研究を支援したいそうだ。

まとめ

ここでまず感じたのは、自分から動かないとやりたいことをやらせてもらえないということだ。Rosenblatt氏には10月の早い段階で私は臨床研究に関わりたいたいといっていたので、将来、なかなか関われないであろう規模の無作為化試験を垣間見れた経験は医師になってから役に立つと考える。衛生学で学んだ医療統計にもより興味を持った。また、福島における医療従事者や医学生に向けての被曝医療教育をリードしているChhem部長とお話したり、被曝医療についての講義の翻訳をする中で、IAEAが被曝医療に深く関わっていることがよく分かった。被曝医療は、純粋に発展を喜べる分野ではないかもしれないが、非常に重要である、と福島医大の先生がおっしゃっていたのが印象的だった。

それから、ついたばかりのころは恥ずかしくて自分の言いたいことをいえないことが多かったが、今ではあまり抵抗なく英語を聞いたり話せるようになった。特に、IAEAはロシア語やインド語(?)なまりの人が多く、かなり癖のある英語を日々聞いていた為、今ではいろんな国の人の英語が分かるのではないかと思う。これは、グローバルな活躍が求められる将来につながる、かなり大きい収穫だと考える。

将来、もしここにまた来ることがあったら今の自分からどれだけ成長しているか、楽しみです。

大久保理事長や関野様をはじめとするHICAREの皆様、このような機会をくださって本当にありがとうございました。



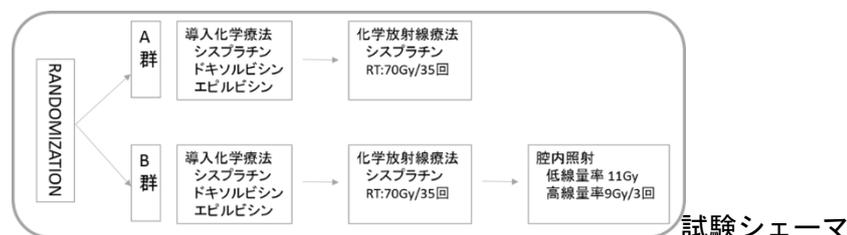
局所進行上咽頭癌に対する化学放射線療法における小線源治療追加の有用性についての検討： IAEAによる前向き無作為比較試験

背景と目的

上咽頭癌は、東南アジアとアフリカ北部に多く認められ、喫煙や EB ウイルス、遺伝子などが関与するとされる。頭蓋底、脳神経に近接する為、手術療法は困難で第一選択は化学放射線療法である。発展途上国に多く、中低所得の加盟国を援助する IAEA の使命と合致するため、本研究が提案された。本研究は、患者を二群に分け、外部放射線治療と化学療法に、小線源治療を加えると患者の 3 年全生存割合が向上するかを調べる第 3 相無作為比較試験である。

方法

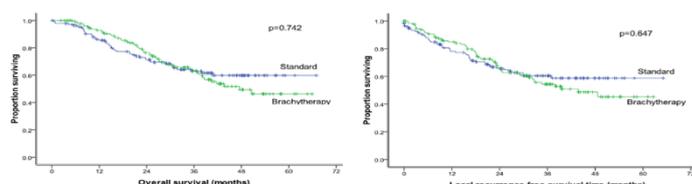
対象を 15 歳以上・パフォーマンスステータス 0-2・組織学的に上咽頭癌 (WHO 分類 Type I-III) と診断され、TNM 分類 T3-4N0-3 又は T1-2N2-3 の患者とし、275 人が参加した。参加国はエジプト・アルジェリア・モロッコ・パキスタン・タイの五カ国である。試験シエーマは下に示す。放射線治療の治療装置は Co60 又は 4-6MV linear accelerator を用いた。X 線は左右対向 2 門照射で、電子線では 1 門照射である。小線源治療では、高線量組織内照射・低線量組織内照射共に Ir192 を用いた。アプリケーションには Rotterdam Nasopharynx applicator を用いた。評価項目として、primary endpoint は 3 年全生存割合、secondary endpoint は局所制御、領域制御、遠隔転移、grade3-4 有害事象を設定した。



結果

2004.09 月-2008.12 月までに 275 人が登録され、不適格 1 例をのぞき、A 群 139 例、B 群 135 例について解析した。経過観察期間中央値は 29 ヶ月(2-67 ヶ月)であった。両群の 3 年全生存割合、3 年無病生存率、3 年無局所発生存率に有意差は認められなかった。有意差が認められたのは、年齢別の 3yOS、病期による 3yOS,3yDFS,3yLRFS であった。

Measurement		n	3-y OS(%)	P	3-y DFS(%)	P	3-y LRFS(%)	P
Treatment	A群	139	62.9	0.742	59.8	0.496	60.5	0.647
	B群	135	63.3		52.6		54.4	
Country	A	118	59.8	0.222	49.9	0.124	51.7	0.283
	B	29	45.2		37.2		40.9	
	C	76	71.3		67.1		67.1	
	D	25	70.1		60.0		60.0	
	E	25	68.8		68.7		68.7	
Age(years)	<40 years	105	71.5	0.014	64.4	0.125	66.8	0.058
	>40 years	168	57.6		50.6		51.1	
Sex	Male	197	63.3	0.54	56.2	0.442	57.6	0.394
	Female	76	61.5		55.8		56.6	
Stage	T3-4&N2-3	70	50.6	0.024	45.3	0.018	46.2	0.016
	Others	203	66.5		59.3		60.6	
Chemotherapy	No	35	75.2	0.159	65.4	0.136	65.4	0.184
	Yes	238	60.4		54.7		56.2	



有害事象にも有意差は認められなかった。

	A群(%)		B群(%)		total(%)		P
	0-II	III-IV	0-II	III-IV	0-II	III-IV	
grade							
skin	98.6	1.4	96.3	3.7	97.4	2.6	0.277
subcutaneous tissue	97.8	2.2	97.8	2.2	97.8	2.2	1.000
mucous membranes	99.3	0.7	97.0	3.0	98.2	1.8	0.209
salivary glands	94.2	5.8	93.3	6.7	93.8	6.2	0.806
brain	99.3	0.7	100.0	0.0	99.6	0.4	1.000
trismus	89.2	10.8	91.1	8.9	90.1	9.9	0.687

考察

1. 治療成績について:

本研究では、局所進行上咽頭癌に小線源治療を加えることの意義は認められなかった。この理由として、導入化学療法と化学放射線療法のみでも比較的良好な局所効果が得られるため、組織内照射を行っても結果に差が出なかった可能性、また、上咽頭癌の神経孔や血管孔に沿った深部への浸潤や大きな残存腫瘍には、深部までの治療が困難な小線源治療を加えても差が出るほどの効果が得られなかった可能性などが考えられる。

また、諸論文（下表）に比し、本研究での生存率は、投与線量、化学療法内容も同等以上であるにも関わらず、比較的低かった。これは、Co60 など先進国では既に用いられていない治療装置が使用されていることなどから、本研究参加国のような低所得地域における診断、放射線治療、全身管理を含む医療水準が影響している可能性も否定できない。

	IGS 0099	Lin, et al.	Chen, et al.	NPC-9901	本研究
地域	北米	台湾	台湾	香港	中低所得国
登録患者数	193	284	316	348	275
臨床病期	II-IVB	II-IVB	III-IVB	III-IVB	III-IVB
WHO分類型vsII-III型	22%vs78%	3%vs97%	0%vs100%	0%vs100%	24%vs76%
線量	70Gy	70-74Gy	68-70Gy	66-70Gy	70-81Gy
同時化学療法(回数)	3回	2回	7回	3回	2回
CDDP(mg/m ²)	100	80	40	100	100
5-FU(mg/m ²)	-	400,4days	-	-	-
補助化学療法(回数)	3回	-	3回	3回	3回
CDDP(mg/m ²)	80	-	80	80	30
5-FU(mg/m ²)	1,000,4day	-	800,5days	1,000,4days	-
3年生存割合	76%	80%	86%	78%	63%

2. 有害事象について:

両群間に有意差はなく、また、従来の報告[1]と比較して、grade3以上の有害事象の頻度も多くはなかった(例;開口障害 本研究9.9%vs12%)。

近年、照射線量分布の自由度の高い強度変調放射線治療（IMRT）が開発され、先進国を中心に導入されている。上咽頭癌の放射線治療では、唾液腺への照射に起因する口内乾燥が問題となるが、この口内乾燥を含め、IMRTによる有害事象の軽減が報告されている（下表）。

(Kam MK, et al.)	通常照射法	IMRT
患者数	28	28
病期	T1-2bN0-1M0	
外部照射線量(Gy)	62.5	69
ブースト線量(Gy)	18,ICB	12,ICB
耳下腺平均線量(Gy)	61.5	32.2
唾液腺障害(%)(Grade>2,1年)	82.1%	39.3%
唾液腺機能SPFRが治療前の>25%になった割合	5%	90%

3. 医療格差について：

先進国での上咽頭癌治療の第一選択は、3DCRT や IMRT である。これらの治療法では、頭蓋底や脳神経に近い部位にも標的への正確な線量投与ができ、正常組織への線量低減も可能である。しかし、上咽頭癌の 92%はこの治療にアクセス可能ではない中低所得国で発生していて、東南アジアの男性の罹患率では 6 位に入る。こうした国で 3DCRT や IMRT が導入されるまでは利用可能な技術を最大限に活用しなければならない。今回は、中低所得国でもアクセス可能な小線源治療の効果について検討した。有意な結果は得られなかったが、このような取り組みは継続的に行わなければならない。医療の発展に伴い、こういった研究の実施や、経済的支援といった形で、中低所得国における放射線治療で IAEA が果たす役割はますます大きくなると考えられる。この動きは、実際に PACT (Programme of Action for Cancer Therapy) として今年から IAEA の 1 部署になっており、これからの発展が期待される。

結論

局所進行上咽頭癌に対して、導入化学療法＋化学放射線療法後に小線源治療を加えることの臨床的意義を検討した結果、有意な結果は認められなかった。

謝辞

本臨床研究は、下記の先生方により実施され、私の発表をご許可いただいたものです。(Eduardo Rosenblatt, May Abdel-Wahab, Mahmoud El-Gantiry, Inas Elattar, Jean Marc Bourque, M'hmed Afiane, Nouredine Banjaafar, Shahid Abubaker, Yaowalak Chansilpa, Bhadrasain Vikram and Peter Levendag.)

またポスター発表に際して、広島大学大学院、放射線腫瘍学、永田靖教授、村上祐司先生、小澤修一先生に心から御礼申し上げます。

最後に、ウイーンでの研究をサポートしていただきました H I C A R E の方々（大久保理事長、関野さん、他）に厚く御礼申し上げます。

The scar the accident left on people

On March 11th 2011, 2:46PM, massive earthquakes hit eastern part of Japan. The magnitude of the major quake was 9.0 and seismic intensity was 7, which means one can be thrown by the shaking and it's impossible to move at will. The light was cut off and traffic stopped in the capital area and Tohoku region. There were a lot of people who couldn't make it home. The quakes and following tsunami killed approximately 20,000 people.

A few hours later, nuclear fuel in the Fukushima No.1 nuclear power plant begun to melt, causing hydrogen explosion. In consequence, radioactive substances such as ^{131}I (iodine) or ^{137}Cs were released in the air and contaminated sea water. I think that a lot of experts in this agency including some of you are working very hard to solve this problem. Let's leave it to them today though, I would like to look at this problem from social prospect.

At first, Japanese government didn't expose enough information. The spokesman kept saying 'The release radioactive substances are very small quantity so there is no immediate impact on health'. But the situation got worse day by day and we could see it through TV. Everyday, on TV, there were destructed nuclear plants and the pictures of tsunami. Then people begun to have the suspicion that the government is hiding the truth, and there actually are enough radioactive substances to lose their health. It turned out that government was hiding some data of SPEEDI, a system which assesses dose real-time.

Once people became suspicious, some lost their cool and couldn't think scientifically. Some went too far to discriminate citizens in Fukushima. Here are some examples;

1. 191(12.8%) workers of nuclear plant are rejected at the hospital or to rent a room, or abused in the shelter because of their occupation.
2. When citizens of Fukushima go travel, some people say 'don't come close, I don't want to be infected'. Or they can't get a hotel.
3. Some women are rejected marriage in fear of effect of radiation on her children
4. Children who moved to somewhere else are bullied because they are from Fukushima

There are so much more that I didn't list now.

You can easily understand that radiation is not infectious if you think scientifically. Even if radioactive substances attach their cloths, they can easily be washed away.

I think the government is part to be blamed because of the reasons I mentioned before. I think what they should have done is to let people know what radioactive substances are, and how they can avoid them. In other words, they should have told people how to fear radioactive substances 'correctly' instead of hiding the truth.

Of course, not every citizen of Fukushima is suffering from these discriminations, but we should help though who are suffering. In my opinion, even if they were dishonest at first, the government and TEPCO should disclose all information and let people know the true situation so that people can take appropriate steps. But I think that's long way to go.

If you hit upon any other background of this problem, or if you have any opinions about this, how to solve this problem, I'll be glad to hear. Thank you.