

200500099A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

高度放射線治療施設の整備計画に関する計画

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 森 山 紀 之

平成18（2006）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
総括研究	----- 1
森 山 紀 之	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 5
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 7

総括研究報告書

高度放射線治療施設の整備計画に関する計画

主任研究者 森山 紀之 国立がんセンターがん予防・検診研究センター長

研究要旨

我が国におけるがんの死亡者数は増加の一途をたどっている。これらのがん治療方法として手術療法と比較して低侵襲でありQOLを保つことが可能な放射線治療が注目を浴びている。特に陽子線、重イオン線に代表される粒子線がん治療については線量のピークを患部合わせることが可能なことより今後の全国的な普及に期待が寄せられている。本研究においては我が国におけるこれらの高度放射線治療施設の整備計画について現状の把握、適応の検討、支援体制の分析、費用面での検討を行い問題点、今後解決すべき問題点を明らかとし、これらを総合して我が国における高度放射線治療施設の適正配備についての一定の見解を得た。

分担研究者

1. 森山紀之 国立がんセンターがん予防・検診研究センター センター長
2. 池田 恢 国立がんセンター中央病院 部長
3. 江角浩安 国立がんセンター東病院臨床開発センター センター長
4. 中川恵一 東京大学医学部 助教授
5. 井上俊彦 蘇生会病院 名誉院長
6. 信友浩一 九州大学医学研究院 教授

A. 研究目的

全国各地で1施設当り100億円の設備費と高額な維持経費を要する重イオン線治療施設の整備が次々と検討されている。粒子線治療は、限られた症例については治療効果が明らかにされつつあるが、既存の放射線治療との棲み分け費用効果など不明な点も多く、全国に数多くの施設が整備された場合、そもそも乏しい放射線医療資源やマンパワーの効率的運用の観点からは問題が多いと言わざるを得ない。そこで、整備に関する医療サイドからの意見とまとめ、厚生労働省としての取り組みを、緊急に明らかにする必要がある。あわせて、将来のこの分野における研究戦略を明らかにする。現在、がん医療の均てん化、特に、放射線治療と化学療法の普及が求められている中、厚生労働省の政策の方向性を定めるため、緊急に取り組む必要がある。

B. 研究方法

放射線治療専門医、画像診断医およびがん臨床研究開発に携わっている専門家により粒子線治療の現況の把握調査と粒子線治療を検討中の施設の調査を行いこの調査結果と支援体制の現状に基づき我が国における粒子線治療施設の適正整備に関する意見交換を粒子線治療の適応、支援体制、費用面の観点を中心に行い一定の見解を得る。

(倫理面への配慮)

個人情報や有する資料は扱っていない。研究についても意見交換が主体であり倫理的には問題なし。

いては調査の範囲では16ヶ所（北米5、欧州5、アジア5、オセアニア1）であった。

C. 研究結果

我が国におけるがんの死亡者数は増加の一途をたどっている。これらのがん治療方法として手術療法と比較して低侵襲でありQOLを保つことが可能な放射線治療が注目を浴びている。特に陽子線、重イオン線に代表される粒子線がん治療については線量のピークを患部に合わせることが可能なことより今後の全国的な普及に期待が寄せられている。本研究においては我が国におけるこれらの高度放射線治療施設の整備計画について現状の把握、適応の検討、支援体制の分析、費用面での検討を行い問題点、今後解決すべき問題点を明らかとし、これらを総合して我が国における高度放射線治療施設の適正配備についての一定の見解を得た。

・ 高度放射線治療施設の現状把握

国内における陽子線治療施設としては放射線医学総合研究所（1979～）、国立がんセンター東病院（1998～）、筑波大学（1983～、新施設として2001～）、兵庫県立粒子線センター（2001～）、若狭湾エネルギー研究センター（2002～）、静岡県立がんセンター（2003～）の6ヶ所で現在稼働中である。重イオン（重粒子）線施設としては放射線医学総合研究所と兵庫県立粒子線医療センターの2ヶ所で炭素イオンを中心とした治療が行われている。

海外においては陽子線施設としては北米6ヶ所（Harvard-HCL, MGH, IUCF, UCSF-CNL, Loma Linda, TRIUMF）、この他欧州を中心に11ヶ所（Uppsala, St. Petersburg, Moscow, Dubna, Berlin, Louvain-la-Neuve, Clatterbridge, PSI, Orsay, Nice, N. A. C）計17ヶ所で稼働している。重イオン線施設としては稼働中のものは欧州（GSI）1ヶ所のみであり我が国は国際的に見ても粒子線治療大国とすることができる。

我が国において粒子線治療装置の導入を検討中の地域母体は調査できた範囲で24ヶ所（北海道1、東北5、東海3、北陸3、近畿2、中部2、九州2、沖縄1）でありこのうち重イオン線施設の予定が19ヶ所、陽子線施設の予定が5ヶ所である。施設の母体としては10ヶ所が民間となっている。

海外における粒子線治療施設の建設予定につ

・ 適応の検討

粒子線治療の適応としては一定の適応見解が得られているが放射線治療医が主体となって適応が決定されている。粒子線治療の適応数を年間32,977人と推定していたが必ずしもその根拠は満足できるものではなかった。特に他の治療方法でも治療可能であるが、粒子線治療法でも行えるもの、粒子線治療法によってより効果のある治療が行えるもの、粒子線治療法でなければいけないものが明確に区別されていない現状と考えられた。陽子線と重イオン線との比較については同量照射線量において、対腫瘍効果においては重イオン線が優れているが、陽子線と重イオン線との棲み分けは不鮮明である。治療効果判定についても局所制御率が中心であり生存率を主体とした報告は少ない。また生存率に関する報告についても多くのものは病期、病態との関係に触れたものはなく、他治療法との比較が不能な報告が大部分である。また他治療方法、特に手術以外の治療法との侵襲やQOLについての詳細な比較についての報告は見られない。この原因は放射線治療医が中心となった計画が主体で他科の専門医の意見が適応や効果判定に十分生かされていないためと考えられる。これらの問題を解決するためには臨床に携わる各臓器別の専門医を主体としこれに放射線治療医を加えた粒子線治療の適応と効果判定に関する大型の研究班を早急に立ち上げるべきと考える。

・ 支援体制の分析

支援体制については施設、患者紹介システム、人材についての考察を行った。陽子線施設では現在約50億円、重イオン線では200～300億円であり、小型普及型加速装置の開発が成功しても100億円程度が必要である。これらの施設建設費に加えて年間10～15億程度の運営費が必要となり、治療室3室で年間600～800名の利用患者が運営上必要となる（現在放医学研究所では年間400名を少し超える程度）。このため健全な運営を行うためには何らかの補助が必要であり民間単独での運営は必ずしも容易でない。患者数の確保に関しても患者供給体制のためのシステムはいまだ確立しておらずがん診療連携拠点病

院システムなどを利用した患者供給システムの構築が不可欠である。

粒子線治療を行うためには高度に訓練された放射線医、医学物理士、治療専任診療放射線技師が必要である。粒子線治療を除く放射線治療に関しても放射線治療医が大幅に不足しており、これらを十分に充足することなく数多くの粒子線治療施設を立ち上げることは困難と考える。2005年現在放射線治療が行われている患者数は約14万人と推定され、10年後の2015年には2.6倍の36万人になると考えられている。現在の放射線腫瘍医は約400名（認定医）でこれらの医師が750台の治療機器の業務に携わっており常勤の放射線治療医がいる施設は30%程度、常勤の治療専任診療放射線技師がいる施設は50%程度に止まっている。医学物理士については我が国全体で70名程度の人数しかおらずその身分さえも確立されておらず大きな問題となっている。これらの現状を考慮に入れると現在の人的支援体制については全く不十分と判断せざるを得ず、粒子線治療に限らず一般的な放射線治療においても人的支援体制における育成、身分の保証と地位の確立、教育、訓練等の人材養成に対するインフラを充実させることが急務であり、現状のままでは数多くの粒子線治療施設を立ち上げてても人的な供給が十分に確保できない可能性が高い。患者側が支払う医療費についても約300万円の自己負担が必要であり粒子線治療の適応を厳格とし何らかの保険的適用等の補助を行う必要があると考えられるが、現在財政に余裕のない我が国で実行できるか否かが問題と考える。しかしながら治療機器の改良などによって数多くの治療が可能となるなどの今後の粒子線治療の推移によっては治療費が大きく変動する可能性も残されている。

3) 考察

陽子線、重イオン線を用いた高度放射線治療施設の適正な整備計画については現状の配置状況、陽子線治療への適応、支援体制の分析、費用面での検討を総合すると現在稼働中の6ヶ所を含め計10～12ヶ所程度が適切と考えられる。今後新たに設立される施設については施設運営についての財源、運営を行う上での患者獲得数の確保の可能性、高度の

技術を有する放射線治療医、医学物理士、治療専任診療放射線技師の確保についての基準を明らかとし適切な審査が行われるようにすべきと考える。特に民間主体の施設の審査にあたっては母体企業が破綻し施設が放置されることのないよう厳正な審査が必要と考える。

粒子線治療への適応については放射線治療医を主体としたものではなく各臓器の専門医と放射線治療医からなる班研究を開始し、医学的な適応に加え治療効果、生存率、QOL、他治療との効果および費用の比較についてのデータに基づいた適応条件を確立させるべきと考える。

支援体制、特に人的な支援体制については長期的なインフラの整備を早急に立ち上げるべきであり、粒子線を含めた放射線治療に従事する放射線治療医、医学物理士、治療専任診療放射線技師数の確保および身分の保証が急務と考える。

患者確保についてはシステムとしての紹介システムが必要であり、医師会、がん専門病院、大学、民間病院を含めた広い範囲での診療連携システムの構築が必要である。

これらのことを総合して設置計画を進め5～10年後に再度粒子線を取り巻く環境の変化を考慮に入れた見直しが必要と考える。

E. 結論

現時点における陽子線、重イオン線を主体とした高度放射線治療施設の適正配置については適応条件の確定および他治療方法との効果、侵襲、費用および医療政策についての検討が不十分であり導入が検討中である24ヶ所にもおよぶ粒子線治療施設すべてを国土の狭い我が国に設定することは不可と考える。現状では現在稼働中の6ヶ所に加えて北海道1、東北1、九州1、四国1を加えた計10～12ヶ所程度が限界と考える。現状ではこの程度の数の施設で粒子線治療に対する臨床研究をさらに続けデータの集積を行うべきと考える。今後の対策としては粒子線治療の適応を厳格にするために各臓器における臨床の専門医と放射線治療医との班研究を開始すること、粒子線治療を含めた放射線治療が適正に行われるための人的支援対策を具体的に進めることと放射線治療が必要な患者の紹介システムの構築が急務と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Suresh Awale, Jie Lu, Surya K.Kalauni, Yukiko Kurashima, Yashuhiro Tezuka, Shigetoshi Kasota, Hiroyasu Esumi: Identification of Arctigenin as an Antitumor Agent Having the Ability to Eliminate the Tolerance of Cancer Cells to Nutrient Starvation. *Cancer Res* 66:(3) 1751-1757,2006
- 2) Naoki Morito, Keigyou Yoh, Yuki Fujioka, Takako Nakano, Homare Shimogata, Atsushi Suzuki, Shigehiko Imagawa, Hiroaki Mitsuya, Hiroyasu Esumi, Akiko Koyama, Masayuki Yamamoto, Naoyoshi Mori, Satoru Takahashi: Overexpression of c-Maf Contributes to T-Cell Lymphoma in Both Mice and Human. *Cancer Res* 66:(2) 812-816,2006
- 3) Suresh Awale, Eduardo M.N.Nakashima, Surya K.Kalauni, Yasuhiro Tezuka, Yukiko Kurashima, Jie Lu, Hirayasu Esumi, Shigetoshi Kadota: Angelmarin, a novel anti-cancer agent able to eliminate the tolerance of cancer cells to nutrient starvation. S. Awale et al. *J Bioorg. Med. Chem.Lett.* 16:581-583,2006/04/08
- 4) Atsushi Suzuki, Shinsuke Iida, Miyuki Kato-Uranishi, Emi Tajima, Fenghuang Zhan, Ichiro Hanamura, Yongsheng Huang, Tsutomu Ogiura, Satoru Takahashi, Ryuzo Ueda, Bart Barlogie, John Shaughnessy Jr, Hiroyasu Esumi: ARK5 is transcriptionally regulated by the Large-MAF family and mediates IGF-1-induced cell invasion in multiple myeloma: ARK5 as a new molecular determinant of malignant multiple myeloma. *Oncogene* 24:6936-6944,2005
- 5) Atsushi Suzuki, Gen-ichi Kusakai, Yosuke Shimojo, Jian Chen, Tsutomu Ogura, Masanobu Kobayashi, Hiroyasu Esumi: Involvement of Transforming Growth Factor- β 1 Signaling in Hypoxia-induced tolerance to Glucose Starvation. *The Journal of Biological Chemistry* 280(36)31557-31563,2005
- 5) Masami Ando, Katsuhito Yamasaki, Chiho Ohbayashi, Hiroyasu Esumi, Kazuyuki Hyodo, Hirashi Sugiyama, Gang Li, Anton Makshimenko, Tahiki Kawai: Attempt at Two-Dimensional Mapping of X-ray Fluorescence from Breast Cancer Tissue. *Japanese Journal of Applied Physics* 44(31)L998-L1001,2005
- 7) Yamazaki H, Inoue Ta, Koizumi M, Tanaka E, Yoshioka Y, Nakamura H, Shuo X, Inoue To: Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine excretion as a biomarker for estimating DNA oxidation in patients undergoing external radiotherapy and/or brachytherapy. *Oncology Report* 13: 847-851, 2005.
- 8) Shimizutani K, Inoue T, Inoue T, Yoshioka Y, Kakimoto N, Murakami S, Furukawa S, Fuchihata H, Teshima T: Late complications after high-dose-rate interstitial brachytherapy for tongue cancer. *Oral Radiol.* 21:1-5, 2005.
- 9) Abe M, Blakely EA, Horwich A, Inoue T, Lawrence TS, Loeffler JS, Morita K, Schluz-Ertner D, Verhey LJ, Wambersie A: Second Assessment Report. International Advisory Committee for Heavy Charged Particle Therapy. The Advisory Committee Meeting in Chiba, Japan, from 20 to 22 April 2005. *National Institute of Radiological Sciences*, pp.1-20, 2005.4.
- 10) Kenjo M, Oguchi M, Gomi K, Yamashita T, Uno T, Hirokawa Y, Inoue T, Teshima T: Radiation therapy for esophageal cancer: results of the patterns of care Study in Japan 1995-1997. *Esophagus* 2: 77-83, 2005.
- 11) Yamazaki H, Inoue Ta, Tanaka E, Isohashi F, Koizumi M, Shuo X, Nakamura H, Inoue To: Pelvic irradiation-induced eosinophilia is correlated to prognosis of cervical cancer patients and transient elevation of serum interleukin 5 Level. *Radiation Medicine* 23(5): 317-321, 2005
- 12) Inoue T, Ohnishi H, Takahashi Y: Radiation Oncology in Multidisciplinary Cancer Therapy – Basic structural requirements for quality assurance of radiotherapy based on Patterns of Care Study in Japan – edited by Japanese PCS Working Group. 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

著者又は発表者名	刊行書籍又は雑誌名	出版または 発表誌名	巻号：ページ	出版年
1) Suresh Awale, Jie Lu, Surya K.Kalauni, Yukiko Kurashima, Yashuhiro Tezuka, Shigetoshi Kasota, <u>Hiroyasu Esumi</u> :	Identification of Arctigenin as an Antitumor Agent Having the Ability to Eliminate the Tolerance of Cancer Cells to Nutrient Starvation.	Cancer Res	66:(3) 1751-1757	2006
2) Naoki Morito, Keigyou Yoh, Yuki Fujioka, Takako Nakano, Homare Shimogata, Atsushi Suzuki, Shigehiko Imagawa, Hiroaki Mitsuya, <u>Hiroyasu Esumi</u> , Akiko Koyama, Masayuki Yamamoto, Naoyoshi Mori, Satoru Takahashi:	Overexpression of c-Maf Contributes to T-Cell Lymphoma in Both Mice and Human.	Cancer Res	66:(2) 812-816	2006
3) Suresh Awale, Eduardo M.N.Nakashima, Surya K.Kalauni, Yasuhiro Tezuka, Yukiko Kurashima, Jie Lu, <u>Hirayasu Esumi</u> , Shigetoshi Kadota:	Angelmarin, a novel anti-cancer agent able to eliminate the tolerance of cancer cells to nutrient starvation.	S. Awale et al. I Bioorg. Med. Chem.Lett.	16:581-583	2006
4) Atsushi Suzuki, Shinsuke Iida, Miyuki Kato-Uranishi, Emi Tajima, Fenghuang Zhan, Ichiro Hanamura, Yongsheng Huang, Tsutomu Ogiura, Satoru Takahashi, Ryuzo Ueda, Bart Barlogie, John Shaughnessy Jr, <u>Hiroyasu Esumi</u> :	ARK5 is transcriptionally regulated by the Large-MAF family and mediates IGF-1-induced cell invasion in multiple myeloma:ARK5 as a new molecular determinant of malignant multiple myeloma.	Oncogene	24:6936-6944	2005
5) Atsushi Suzuki, Gen-ichi Kusakai, Yosuke Shimojo, Jian Chen, Tsutomu Ogura, Masanobu Kobayashi, <u>Hiroyasu Esumi</u> :	Involvement of Transforming Growth Factor- β 1 Signaling in Hypoxia-induced tolerance to Glucose Starvation.	The Journal of Biological Chemistry	280(36) 31557-31563	2005
6) Masami Ando, Katsuhito Yamasaki, Chiho Ohbayashi, <u>Hiroyasu Esumi</u> , Kazuyuki Hyodo, Hirashi Sugiyama, Gang Li, Anton Makshimenko, Tahiki Kawai:	Attempt at Two-Dimensional Mapping of X-ray Fluorescence from Breast Cancer Tissue.	Japanese Journal of Applied Physics	44(31) L998-L1001	2005
7) Yamazaki H, Inoue Ta,		Oncology Report	13: 847-851	2005

<p>Koizumi M, Tanaka E, Yoshioka Y, Nakamura H, Shuo X, <u>Inoue To</u>:</p>	<p>Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine excretion as a biomarker for estimating DNA oxidation in patients undergoing external radiotherapy and/or brachytherapy.</p>			
<p>3) Shimizutani K, Inoue T, <u>Inoue T</u>, Yoshioka Y, Kakimoto N, Murakami S, Furukawa S, Fuchihata H, Teshima T:</p>	<p>Late complications after high-dose-rate interstitial brachytherapy for tongue cancer.</p>	<p>Oral Radiol.</p>	<p>21:1-5</p>	<p>2005</p>
<p>9) Abe M, Blakely EA, Horwich A, <u>Inoue T</u>, Lawrence TS, Loeffler JS, Morita K, Schluz-Ertner D, Verhey LJ, Wambersie A:</p>	<p>Second Assessment Report. International Advisory Committee for Heavy Charged Particle Therapy. The Advisory Committee Meeting in Chiba, Japan, from 20 to 22 April 2005</p>	<p>National Institute of Radiological Sciences,</p>	<p>1-20</p>	<p>2005</p>
<p>0) Kenjo M, Oguchi M, Gomi K, Yamashita T, Uno T, Hirokawa Y, <u>Inoue T</u>, Teshima T:</p>	<p>Radiation therapy for esophageal cancer: results of the patterns of care Study in Japan 1995-1997.</p>	<p>Esophagus</p>	<p>2: 77-83</p>	<p>2005</p>
<p>1) Yamazaki H, Inoue Ta, Tanaka E, Isohashi F, Koizumi M, Shuo X, Nakamura H, <u>Inoue To</u>:</p>	<p>Pelvic irradiation-induced eosinophilia is correlated to prognosis of cervical cancer patients and transient elevation of serum interleukin 5 Level.</p>	<p>Radiation Medicine</p>	<p>23(5): 317-321</p>	<p>2005</p>
<p>2) <u>Inoue T</u>, Ohnishi H, Takahashi Y:</p>	<p>Radiation Oncology in Multidisciplinary Cancer Therapy – Basic structural requirements for quality assurance of radiotherapy based on Patterns of Care Study in Japan – edited by Japanese PCS Working Group.</p>			<p>2006</p>

研究成果の刊行物・別刷