

Fig. 3. Kaplan-Meier overall survival curves for patients with high TN/TA and high TP/TA.

staining and the varying threshold for positive endothelial staining are likely to comprise this. Manual tracing ensures the accuracy of microvessel recognition and therefore maintains a high specificity of this analysis. The second feature is the use of full section scanning to determine microvessel hotspots, which provides the most objective information on microvessel distribution within any biopsy sample.

The tumor hypoxic ratio counted by computer has been shown as a predictor for radiosensitivity (9). In the present study, there was a tendency for a low hypoxic ratio to show good patient prognosis, but this was not statistically significant. The predictive power of the hypoxic ratio for the outcome of chemoradiotherapy thus needs further investigation.

A surprising finding in our study is that in the group of patients with both high hotspot MVD and high TP/TA ratios, none died of esophageal cancer, and in the group with high TN/TA and TP/TA ratios, only one patient died of esophageal cancer during follow-up. Six of eight patients (75%) in the high hotspot MVD plus high TP/TA ratio group and 8 of 11 patients (73%) in the high TN/TA plus high TP/TA ratio

group survived longer than 3 years, compared with the average level of 45% (23 of 51) for all patients. These data suggested that well-vascularized tumor may be more sensitive to chemoradiotherapy.

The subjects of this study were patients who received definitive chemoradiotherapy. Because induction chemoradiotherapy before surgery is one of the most adopted multimodal treatments for esophageal cancer, whether the computer-assisted microvessel analysis is useful in predicting the outcome in these patients remains to be determined. After induction chemoradiotherapy, only 15% to 56% of patients achieved pathologic complete remission (27, 28). This method may be extremely helpful for treatment selection in residual disease after induction chemoradiotherapy. Similarly, the usefulness of this method in assessing treatment advantage of postoperative chemoradiotherapy is also an interesting topic needing further investigation.

Esophageal adenocarcinomas were not included in this study because most esophageal cancers in Japan (>90%) histologically are squamous cell carcinoma (29). However, in western countries, adenocarcinomas account for >60% of all esophageal cancers (5, 30). An independent study is needed to investigate whether microvessel analysis is suitable for adenocarcinoma when this method is expected to be used in these countries.

High MVD was reported to correlate with distant metastasis and short survival in solid tumors (31, 32). It should be noted that surgery was the main treatment modality in most of these prognosis analysis studies. For esophageal cancer, if it is proved that patients with a high MVD have short survival after surgery, chemoradiotherapy should then be more strongly recommended for these patients.

In conclusion, using a computer-assisted image analysis system for biopsy specimens, we found that hotspot MVD and the TN/TA and TP/TA ratios were powerful predictors for the outcome of patients with esophageal cancer treated with chemoradiotherapy. Compared with manual microvessel counting, this computer-assisted method produced lower variability and higher reproducibility for the evaluation of tumor vasculature.

References

- Fujita H. Present status of esophageal cancer and its treatment in Japan. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:135-9.
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37:4-66.
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. for the Radiation Therapy Oncology Group. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;281:1623-7.
- Mullrt JM, Erasmi H, Stelzner M, et al. Surgical therapy of esophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990;77:845-57.
- Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without pre-operative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-7.
- Kamijo T, Yokose T, Hasebe T, Yonou H, et al. Potential role of microvessel density in predicting radiosensitivity of T1 and T2 stage laryngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2000;6:3159-65.
- Zhang SC, Miyamoto S, Kamijo T, et al. Intratumor microvessel density in biopsy specimens predicts local response of hypopharyngeal cancer to radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:613-9.
- Kamijo T, Yokose T, Hasebe T, et al. Image analysis of microvessel surface area predicts radiosensitivity in early-stage laryngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2001;7:2809-14.
- Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955;9:539-49.
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319-24.
- Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54:411-8.
- Bhattacharya A, Toth K, Mazurchuk R, et al. Lack of microvessels in well-differentiated regions of human head and neck squamous cell carcinoma A253 associated with functional magnetic resonance imaging detectable hypoxia, limited drug delivery, and resistance to irinotecan therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:8005-17.
- Hutchison GJ, Valentine HR, Lancaster JA, et al. Hypoxia inducible factor 1 α expression as an intrinsic marker of hypoxia: correlation with tumor oxygen, pimonidazole measurements, and outcome in locally advanced carcinoma of the cervix. *Clin Cancer Res* 2004;10:8405-12.
- Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Hypoxia-regulated carbonic anhydrase-9 (CA9) relates to poor vascularization and resistance of squamous cell head and neck cancer to chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2001;7:3399-403.
- Kaanders JH, Wijffels KI, Marres HA, et al. Pimonidazole binding and tumor vascularity predict for treatment outcome in head and neck cancer. *Cancer Res* 2002;62:7066-74.
- Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, et al.

- Prognostic impact of hypoxia imaging with F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J Nucl Med* 2005;46:253–60.
18. Haugen H, Magnusson B, Svensson M, et al. Preradiotherapy hemoglobin level but not microvessel density predicts locoregional control and survival in laryngeal cancer treated with primary radical radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:7941–9.
 19. Foote RL, Weidner N, Harris J, et al. Evaluation of tumor angiogenesis measured with microvessel density (MVD) as a prognostic indicator in nasopharyngeal carcinoma: results of RTOG 9505. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:745–53.
 20. Cooper RA, Wilks DP, Logue JP, et al. High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Clin Cancer Res* 1998;4:2795–800.
 21. Aebbersold DM, Beer KT, Laissue J, et al. Intratumoral microvessel density predicts local treatment failure of radically irradiated squamous cell cancer of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:17–25.
 22. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:1–8.
 23. Barbaresi M, Weidner N, Gasparini G, et al. Microvessel density quantification in breast carcinomas. *Appl Immunohistochem* 1995;3:75–84.
 24. Fox SB, Leek RD, Weekes MP, et al. Quantification and prognostic value of breast cancer angiogenesis: Comparison of microvessel density, Chalkley count and computer image analysis. *J Pathol* 1995;177:275–83.
 25. Canete A, Navarro S, Bermudez J, et al. Angiogenesis in neuroblastoma: relationship to survival and other prognostic factors in a cohort of neuroblastoma patients. *J Clin Oncol* 2000;18:27–34.
 26. Chantrain CF, Declerck YA, Groshen S, et al. Computerized quantification of tissue vascularization using high-resolution slide scanning of whole tumor sections. *J Histochem Cytochem* 2003;51:151–8.
 27. Laterza E, de' Manzoni G, Tedesco P, et al. Induction chemo-radiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: long-term results of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 1999;6:777–84.
 28. Raoul JL, Le Prise E, Meunier B, et al. Neoadjuvant chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with concurrent low-dose chemotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:29–34.
 29. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 2000;232:225–32.
 30. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049–53.
 31. Hansen S, Grabau DA, Sorensen FB, et al. The prognostic value of angiogenesis by Chalkley counting in a confirmatory study design on 836 breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6:139–46.
 32. Fontanini G, Lucchi M, Vignati S, et al. Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:881–6.

頭頸部がん領域の粒子線治療

兵庫県立粒子線医療センター放射線科

菱川 良夫 香川 一史

論文要旨

粒子線治療は世界の25カ所以上で実施されているが、兵庫県立粒子線医療センターは、1台の装置で陽子線治療と炭素イオン線治療のできる世界唯一の施設である。陽子線は、2001年臨床試験（治験）、2003年4月一般診療開始。炭素イオン線は、2002年治験、2005年3月一般診療開始。頭頸部領域では、2006年3月末で、陽子線治療と炭素イオン線をあわせて、950例以上の治療を行っている。粒子線治療装置は高額だが、シンプルで高精度な治療が容易に行われ、また、抗がん剤を併用しなくても局所制御が得られ、頭頸部領域のがん治療としては、QOLの面、治療効果から、期待できる治療法である。

キーワード：頭頸部癌、粒子線治療、陽子、炭素イオン

1. はじめに

放射線は大きく電磁波と粒子線に大別される。電磁波の代表は、X線やγ線で、光子線と総称され従来から放射線治療に利用されている。一方、粒子線は電子、中性子や水素、炭素の原子核などの粒子を利用した放射線である。陽子は水素原子の原子核で正の電荷を持つイオンで、重イオンはヘリウムや炭素など陽子より重い原子の原子核を示し、これらを高エネルギーに加速したものが陽子線と重イオン線である。それらによって行われる治療を、粒子線治療と総称する。この粒子線のがんの治療に用いることを米国のRobert Wilsonが、1946年に初めて提案¹⁾してから60年経過した現在、粒子線治療は世界の25を超える施設で実施されている。なかでも兵庫県立粒子線医療センターは、陽子線治療と炭素イオン線による治療の行える世界で初めての施設として誕生した。2001年、陽子線による臨床試験（治験）を終了し、医療用具の製造承認を得て、2003年4月から陽子線の一般診療を開始した。また、炭素イオン線は、2002年に治験を行い、2005年に承認を受け、2005年3月から一般診療を開始している。

粒子線治療の物理的特性としては、従来の放射線である光子線（X線やγ線）と比べ線量分布に優れる^{2,3)}。即ち、従来の放射線治療では、身体の表面ほど放射線の線量が多く、体内に進んでいくほど線量が少なくなるのに、粒子線治療では、身体の表面や途中にある正常な組織にはそれ程強く作用せず、ある一定の場所で最も強く作用（ブラッグピーク）し、その直後より先には進まなくなる。しかも装置を調整することで、このブラッグピークを重ねて、連続

したブラッグピーク（拡大ブラッグピーク）を作り出せるので、厚みを持ったがんに対しても一様に照射できる（図1）。基礎研究の結果では、陽子線での生物的特性は、従来の放射線と余り違いはない。炭素イオン線は、陽子線と比べると12倍の質量の粒子を加速してできるので、特に生物的特性に違いが生じる。その結果、従来の放射線治療で使われていた光子線に抵抗性の低酸素のがん細胞に対して、炭素イオン線は治療効果が高いと考えられ、臨床面でも良好な結果であった⁴⁾。陽子線使用施設では、基礎研究の結果から、放射線抵抗性腫瘍に対して積極的に治療がされておらず、一般的には、基礎＝臨床と考えられ、放射線抵抗性腫瘍は、陽子線治療の適応外と思われていた。前述のように、当センターでは、2003年4月から2005年3月まで陽子線のみでの一般診療を行ってきた。この間、頭頸部領域の放射線抵抗性腫瘍の患者さんも多数来院され、炭素イオン線施設への紹介などもしてきたが、治療開始に時間がかかることや、どうしても当センターでの治療を希望するなどの事情が生じ、患者さんとも良く話し合いをして、放射線抵抗性腫瘍に対しても陽子線治療を行った。結果は、炭素イオン線治療での結果と同様局所に対しては非常に良好であった。

粒子線治療の魅力はやはり患者さんのQOL（生活の質）を最も高く得られることである。手術では、出血や創部の治癒遅延などで退院が延びることがあり、また、化学療法や放射線治療では、反応が強く出た場合、退院を延ばすことがある。粒子線治療では、治療スケジュールの変更がなく、今日入院した方でも退院日までの完全なスケジュール管理ができ、したがって、患者さんにとって最も楽ながん治療といえる。

当センターは、照射治療施設を行う照射治療棟と入院機能（50床）を有する病院棟からなる。照射治療棟には、直径30mのシンクロトロンを中心とした、粒子線治療装

別刷請求先：〒679-5165 兵庫県たつの市新宮町光都1-2-1
兵庫県立粒子線医療センター放射線科
菱川 良夫

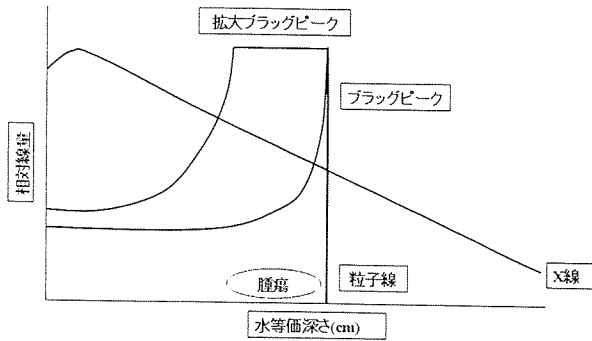


図1 粒子線とX線の線量分布。粒子線は、ブラッグピークを重ねる拡大ブラッグピークで腫瘍に一樣に照射できるのに、X線は、腫瘍に一樣に照射できず、また腫瘍の後方にも照射される。

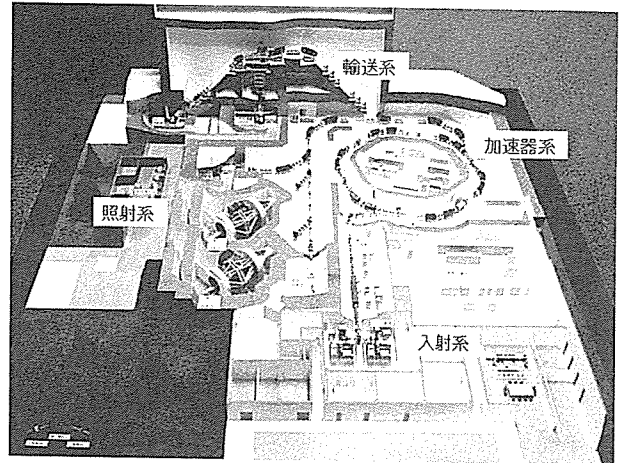


図2 粒子線治療装置。巨大な装置だが、仕組みは、入射系、加速器系、輸送系、照射系とシンプル。

置が存在し、病院棟は、アメニティーに十分配慮した病棟(50床)と診療部門からなる。このような施設でのがん治療での治療成果をあげるためには、精度の高いがん治療システムが必要になる。

2. 粒子線医療センターの総合的システム

粒子線医療センターで行われる粒子線治療は、粒子線治療システム、治療計画システムと治療確認システムからなる総合的システムで行われる。粒子線治療システムは新しい医療装置で、医療用具としての国からの承認を必要とする。そのため、医療用具製造承認のための臨床試験を装置メーカーである三菱電機株式会社の依頼で行った。治療計画システムは、すでに医療用具として使われている種々の放射線診断装置と治療計画装置の組み合わせで、治療確認システムは、PETカメラである。

1) 粒子線治療システム

粒子線治療装置とは、体内深い腫瘍に粒子を集中させて照射する医療用具であるが、体内深くまで粒子が届くように加速し、なおかつ可能な限り正常細胞には影響しないようにする機能が必要である。加速器が大きいので、従来の医療用具の概念を超えた巨大な装置で、入射系(イオンビームを入射)、加速器系(治療に適合したエネルギーまでビームを加速)、輸送系(加速したビームを指定された照射室に効率良く輸送)、照射室にある照射系(供給されたビームを腫瘍に適正に照射)から構成される(図2)。

2) 治療計画システム

治療計画システムは、CT、MRI、治療計画装置からなる。治療計画装置は、CMS製の治療計画装置 FOCUS に、ペンシルビーム法による粒子線治療計算コードを載せたもので、治療情報管理サーバ(WS)と治療計画端末(WS)からなる。

3) 治療確認システム

荷電粒子は、高速で物質を通過すると、物質を構成している原子と粒子との衝突が繰り返され、このときにポジトロンを放射する。そこで、治療直後にPETカメラ(SET-

2300W; 島津, 京都)で治療患者を撮れば、治療部位の確認ができ記録できる⁵⁾。

4) その他の治療支援システム

肝がんや肺がんの治療をする時に腫瘍は呼吸で移動する。呼気の状態で腫瘍の動きが安定するので呼気時に照射するが、重イオン線治療に開発された呼吸同期照射法を、当センターでも用いている。

3. 粒子線治療の流れ

1) 固定具作成とCT、MRI撮影

放射線診療技師が、CT装置上で、熱可塑性プラスチックを使って患者の固定用具を作る。その固定用具をつけたまま、治療部位のCTを撮る。CT撮影後固定具ははずしてMRIを撮る。CT画像、MRI画像は、院内画像用サーバに送られる。

2) 治療計画

治療計画は、治療計画装置で行われるが、次の手順で行われる。まず、治療計画装置にCTとMRIの画像が取り込まれ画像がフュージョンされCT-MRI画像となる。そのCT-MRI画像に医師が治療部位を書き込んでいく。治療部位が決まるとコンピュータ処理がされて、治療計画が作成される。

3) 治療討議

治療計画をもとに、医師、技師、医学物理士、看護師の複数のスタッフによる治療討議が行われる。治療討議は、病院情報システムが自由に使われるカンファレンス室で行われる。問題があれば再治療計画が命じられるが、問題がなければ承認される。承認は、病院情報システム上で行われ、責任者がボタンを押すことで、その承認データ(治療計画のすべてで、粒子線の種類、治療で使われるエネルギー、拡大ブラッグピークを作るリッジフィルター、一日の治療線量や総線量など)が、粒子線治療システムに送られる。

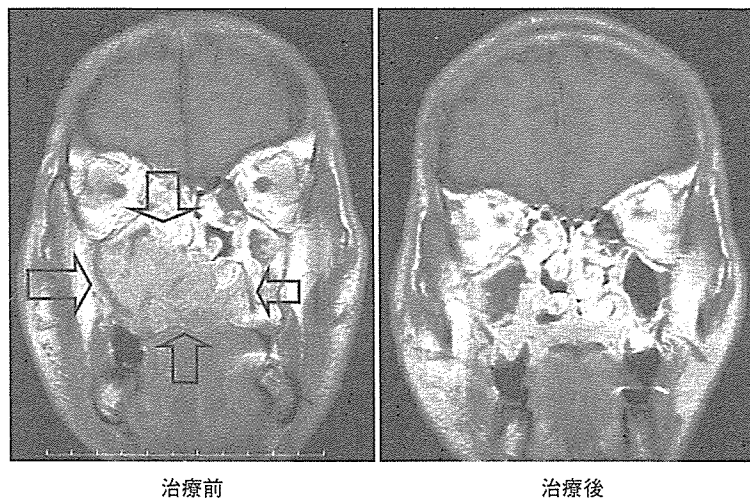


図3 治療例。顔のMRI像で、左の画像の矢印で囲まれたのが癌。治療後癌は消失。5年後の現在、普通の日常生活をされている。

4) 新患測定

治療討議で承認された新患の治療線量は、加速器技術者によって水ファントムで測定し、照射線量の測定値を決定している。そして、その測定値を放射線技師がチェックしている。このような測定は、治療終了後の夜間に行っている。

5) リハーサル

治療の前日に患者さんによる治療のリハーサルが行われる。当センターでは、治療時の位置あわせの精度基準を1mm以内としているので、その精度を維持するための準備である。具体的には、患者さんをまず治療台に寝かせ固定具をつけ、レーザポインタで位置あわせをし、治療計画で作成したDRR画像を基準として、正側面の基準X線画像(参照画像)を作成する。この作業は、約30分、長い時は1時間を要する。治療精度の最大のポイントで、患者さんと技師の共同作業である。

6) 標準測定, 補正

治療開始前の早朝6時に加速器を立ち上げ、装置が安定すると、当日の加速器の出力値を加速器技術者が測定(標準測定)し、新患測定値の補正を行い、当日の治療線量を決定している。これも放射線技師が再チェックしている。また、大気圧などにより、微妙に線量を補正する必要があり、全例治療直前に放射線技師が修正している。

7) 治療

リハーサルで作成した参照画像に、その日に撮る画像を重ね合わせる方法で、患者さんの寝台を動かすことにより位置あわせをする。1mm以内の基準に対して、現在平均0.5mm以内の精度での位置あわせが行われている。ただ、この位置あわせに約15分近くかかっており、自動化などの方法が望まれる。具体的には、コンピュータ画面の左側に参照画像示され、当日の患者位置を示す右のX線像と一致した時点で、治療が行われる。治療は約1~2分である。

4. 医 療

1) 適応

粒子線治療が卓越した効果を上げるのは、深部の実質臓器のがんで、限局したものが対象となる。当センターでは、先行する施設の成績⁶⁾などから考えて、頭頸部がん、肺がん、肝がん、前立腺がん、骨軟部肉腫を第一のターゲットとしている。各々のがん治療のための治療基準は、外科や泌尿器科などの専門家とともに専門部会を構築し、その中で検討している。自治体の病院であることから、研究的な試みはしないで、先行する施設で有効かつ安全であった治療法をまず取り入れている。治療が困難なのは、胃がんや大腸がんなどの消化管のがんで、治療後がんが治っても穴が開く可能性が高いからである。また、子宮頸がん等のように周囲に腸管のある臓器では、照射野に腸管が入らなければ治療が可能だが、そのような事は少なく、治療のできない事が多い。したがって、現時点では、肝臓を除く腹腔内のがんにはあまり向いていない。ただ、膀胱がんの術前照射を神戸大学医学部との連携で開始しており、今後慎重に検討していく。

2) 粒子線医療センターでの臨床試験⁷⁾

陽子線治療は、2001年5~11月の30例で、終了後、医療用具の承認のための申請を行った。炭素イオン線は、2002年1~7月の30例で行われ、2003年2月に申請をした。

陽子線治療

陽子線治療では、頭頸部がん4、肺がん5、肝がん5と前立腺がん16で、男性26、女性4だった。照射線量は、頭頸部がん；65GyE/26回/7週、肺がん；80GyE/20回/5週、肝がん；76GyE/20回/5週、前立腺がん；74GyE/37回/8週だった。急性反応は、全例一過性で問題はなく、照射されたがんで制御できなかったのは、治療前の腫瘍サイズが10cmを超える頭頸部がんの1例のみで、全例での

1年局所制御率は、96.7%であった。頭頸部の著効例を図3に示す。

炭素イオン線治療

放射線抵抗性腫瘍を対象とし、頭頸部がん19(悪性黒色腫8)、肺がん3、肝がん6と骨軟部腫瘍2で、男性17、女性13だった。照射線量は、頭頸部がん:57.6GyE/16回/4週、肺がん:68.4GyE/9回/3週、肝がん:52.8GyE/8回/2週、骨軟部腫瘍:70.4GyE/32回/8週だった。急性反応は、全例一過性で問題なく、1年局所制御率90%であった。局所再発3例は全例頭頸部がんで、頭頸部領域での進行した放射線抵抗性腫瘍に対する治療経験不足も要因と考えている。

3) 粒子線医療センターでの一般診療

陽子線治療の承認は、2002年10月に受けることができ、2003年4月から陽子線治療の一般診療を開始した。治療の対象部位としては、臨床試験の実績に基づき、頭頸部がん、肺がん、肝がん、前立腺がんを第一のターゲットとしている。陽子線治療の臨床試験では、前立腺がん以外週4回の照射だったが、一般診療ではすべて週5回の照射で行っている。したがって、照射期間が短くなった。また、先行する施設の実績から、肺がん、肝がんに対する陽子線での60GyE/10回/2週や炭素イオン線での52.8GyE/4回/1週の新しい短期照射法も始めている。治療患者数は、2006年3月末までで、904例(陽子:862例 炭素:42例)である。

陽子線、炭素イオン線とも高度先進医療としての治療となるが、粒子線治療費(288.3万円)は、患者負担である。

5. 頭頸部がんの中間報告

2001年4月から2006年3月までに粒子線治療を行った頭頸部領域の悪性腫瘍患者125例を対象にした。101例は陽子線、24例は炭素イオン線で治療した。病理組織は、陽子で粘膜悪性黒色腫(MMM)、扁平上皮癌(SCC)、腺様嚢胞癌(ACC)、腺癌(Ad)、嗅神経芽腫(ONB)の順に多く、炭素でも扁平上皮癌を除く4つの組織型が同じ順で多かった。陽子、炭素ともT3-T4の進行癌が70%を占め、残り10%はN2-N3またはM1の姑息照射例であった。姑息照射例と2例未満の病理組織を除いた陽子86例と炭素17例の2年局所制御率(LC)は79%と85%、2年全生存率(OS)は68%と68%でいずれも2つの粒子線の間に有意差を認めなかった。ACC、Ad、MMM、ONB、SCCの2年LCは、陽子で90%、100%、73%、100%、70%、炭素で75%、0%、100%、100%、評価不能であった。同様に2年OSは、陽子で93%、38%、70%、100%、45%、炭素で75%、0%、50%、100%、評価不能であった。陽子、炭素ともAd次いでMMMで遠隔再発による原病死が多かった。LCについては陽子、炭素とも術後再発の有無により差を認めなかったが、OSについては陽子で術後再発例の方が有意に予後不良であり、炭素でも術後再発例に死

亡率が高かった。T3-T4の進行例が大半であったにもかかわらず、陽子、炭素ともほとんどの病理組織で粒子線照射単独により2年で70%以上の局所制御が得られた。一方、Ad、MMMは早期に遠隔再発により原病死する例が多く、特に術後再発例では血行性播種の高リスクが高いと考えられた。

6. おわりに

粒子線治療は導入に多額の費用が必要だが、年間症例数では、IMRTなどと比べると約5-10倍以上の治療が可能になるので、当センターのような多数の患者さんの治療を期待される自治体の病院には向いている。

神戸や大阪などの大都市から離れて立地する当センターでも患者にとって楽な粒子線治療では、約25%は通院治療で、2時間半かけて車で来られる人もいる。また、治療のない週末には、在院2名のみで他はすべて外泊という日もあり、しかもその外泊者の中には九州から治療を受けに来られている方数名も含まれていた。このようなことは、従来の放射線治療を行ってきた我々の経験からはまったく異質な医療である。

粒子線治療装置は、装置そのものが研究であった時代から医療に広く活用できる時代になってきた。医療を行うものにとって最重要なことは、どのような治療を行うかであって、装置そのものではない。当センターのような自治体で行う診療は、安全に多くの患者さんに提供する医療である。一方、大学や研究機関で行う医療は、治療適応疾患の拡大や新しい治療法を研究する使命があり、チャレンジが要求される。一般の病院で行う医療と大学・研究機関で行う医療の役割分担は、先端医療では特に重要である。役割分担が明白になる事で、粒子線治療を受けたいと希望される患者さんの理解が得られ、それが将来の粒子線治療の適応拡大につながると考える。

文 献

- 1) Wilson R.R.: Radiological use of fast protons. *Radiology* 47: 487-491, 1946
- 2) Tsujii H., Tsuji H., Inada T., et al: Clinical results of fractionated proton therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 25: 49-60, 1992
- 3) Slater J.M., Archambeau J.O., Miller D.W.: The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: Rationale for and description of its development. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22: 383-389, 1992
- 4) Tsujii H., Morita S., Miyamoto T., et al: Preliminary results of phase I/II carbon-ion therapy at the National Institute of Radiological Sciences. *J. Brachyther Int.* 13: 1-8, 1997
- 5) Hishikawa Y., Kagawa K., Murakami M., et al: Usefulness of Positron-Emission Tomographic Images After Proton Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 53: 1388-1391, 2002
- 6) Ogino T.: National Cancer Center has started proton therapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 29: 179, 1999
- 7) 村上昌雄, 香川一史, 菱川良夫他: 兵庫県立粒子線医療センターでの臨床試験報告: 陽子線治療 *日医放会誌* 62: 79-85, 2002

ION BEAM TREATMENT FOR HEAD AND NECK CANCER

Yoshio HISHIKAWA, and Kazufumi KAGAWA

Department of Radiology, Hyogo Ion Beam Medical Center (HIBMC)

The ion beam treatment in the Hyogo Ion Beam Medical Center (HIBMC) is carried out with a comprehensive system that consists of an irradiation system, a treatment planning system and a treatment verification system. The treatment verification system consists of a positron emission tomography (PET) camera. As charged particles produce short-lived positron-emitting isotopes in tissues, the treated site can be verified by images taken immediately after irradiation using a PET camera.

A technician sets up an immobilizing device fitted to an individual patient using plastic materials, and takes CT and MRI images of the treatment target site. Treatment planning is carried out using the 3-D treatment planning system. At this time CT and MRI fusion images are used for treatment planning. Before treatment, a rehearsal is done and on the day of treatment, the positioning is performed in the same way as the rehearsal. After positioning, ion beam therapy is started. A respiratory gating system is used for patients with lung or liver cancer.

On April 1, 2001, HIBMC was opened as the world's first facility to provide both proton and carbon-ion radiotherapy. We have treated more than 950 patients with a variety of malignant tumors including skull base, head and neck, lung, liver and prostate tumors. Excellent local control for these tumors has been obtained with minimum side effects. Experience of clinical trial and general practice, showed that radio-resistant tumors in the head and neck region like mucosal malignant melanoma and adenoid cystic carcinoma could be locally controlled with proton beam therapy. In the future we will analyze the difference between two beams for the patient with head and neck cancer.

Key words : head and neck cancer, ion beam radiotherapy, proton, carbon ion

臨床での治療成果を実証する

医療システムとしての粒子線治療 と治療成績の評価

兵庫県立粒子線医療センター

菱川良夫 村上昌雄



菱川氏

●Summary

Ion-beam therapy : medical system and results
Ion-beam therapy is very safety system for the patients with carcinoma and the clinical results are very good. In the future, this new treatment will be very familiarized in the world.

要旨・医療システムは、インプット（治療開始患者）、治療プロセス、アウトプット（治療終了患者）、アウトカム（成果）からなる。医療システムとしての粒子線治療の特徴は、安全性が高く、予定通りの治療ができる点である。

MDアンダーソン病院で06年から陽子線治療が開始され、また、国内では、福井県と福島県で新たな治療装置の契約が行われるなど、粒子線治療の普及化が進んできています。特に兵庫県立粒子線医療センターは、陽子線と炭素イオン線のできる世界唯一の施設です。当センターの成果を評価し、欧州や米国でも同様な2種のビームを持つ施設の建設計画が進んでいます。

医療システムとしての粒子線治療

粒子線治療は、インプット（治療開始患者）
＝ 適応患者＋適応外患者）、治療プロセス

（粒子線治療）、アウトプット（治療終了患者）、アウトカム（成果）からなります。

当センターでは、治療基準策定委員会を外部に設置し、そこでの検討の後に「治療基準」として、それに基づき患者を選択しています。適応患者を選択することで、インプットの部分の品質管理が図られます。ただ、治療基準から少し外れており、適応外と判断される患者さんでも、強く粒子線治療を希望される場合、院内に設置している治療方針検討会議（医師、放射線技師、看護師から構成）で検討し、技術的に可能であれば、可能な限り治療をしようと考えています。インプットの品質が悪くなりますが、患者の権利や希望をできるだけ尊重するためにこのようにしています。

治療プロセス（粒子線治療）の一番の特長は、すべての疾患がクリニカルパス通りに治療が進むことであり、患者さんも医療スタッフも従来の医療との違いを痛感しています。

従来の医療では、治療プロセス内に発生する患者さんの様々な変化に、常に医療側が対応していく必要がありました。手術で出血すれば輸血し、化学療法で血小板が減少すれば、一旦休止をして輸血するなどです。また、この治療プロセスでは、インシデント、アクシデントが発生しやすく、医療事故が発生するのもこのプロセス内において多発します。

米国の放射線治療では、このプロセスに十分な人材（医師、医学物理士、放射線技師、看護師、治療計画スタッフなど）が配置されており、また、放射線治療費が、日本の数倍であることから人材の担保がされています。

一方、日本の場合、健康保険制度のもとで診療をしており、その収支から米国のような充足した放射線治療施設の実現は困難です。したがって、放射線治療の治療プロセスは常に人材不足で、日常臨床での安全性は常に危険を伴っています。粒子線治療は、現在高度先進医療で行っている施設が多く、米国の治

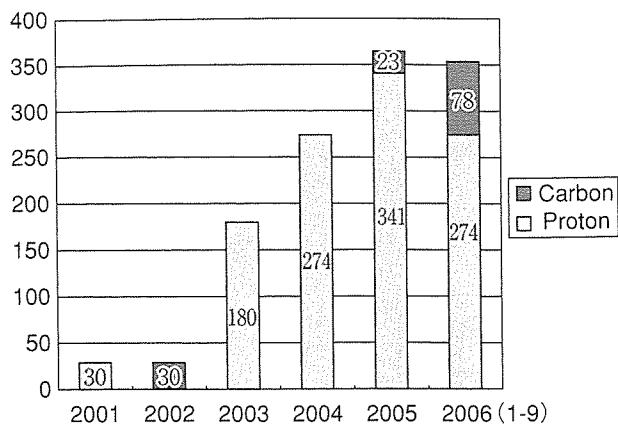


図1 粒子線医療センターでの治療患者数

療費までに行きませんが高額な治療費であり、十分な治療数が確保されれば、この治療プロセスに十分な経費をかけることが可能で、安全な医療を提供できます。

他の医療では、治療プロセスにかかる費用は人件費や材料費が主であるのに反して、粒子線治療では、この部分の費用の多くは、装置にかかる保守管理費や部品になります。この点において粒子線治療が従来の医療と異質であり、全く新しい治療システムであること

がよく分かれます。

アウトプット（治療終了患者）は、多くの医療では、インプット（治療開始患者）数より減少することが多く、この減少数が少ないれば、その病院は高く評価されます。また、治療プロセスに安全性を担保していない場合、医療事故が生じることが多く、患者さんやその家族にとっては、非常に不満に思う部分となります。日本の国民性のため、何事においても、安全への投資は後回しにされません。医療の場合でも安全に対しての費用のかけ方が甘く、事故が起こってから対処する非常に戦略性のない医療施設が多いように思われます。当センターで行っている粒子線治療では、99・8%が治療を完遂しており、治療プロセスの安全性を示していますが、今後、安全性の見直しを続けることを認識しており、必要なら費用をかけます。

成果は、①治療効果、成績、②治療後の合併症、から評価されます。治療後の合併症は、「憂慮すべき合併症」（医学的には存在しないはずの合併症、つまり医療ミス）と「医学的に予期される合併症」に大別されます。「憂慮すべき合併症」とは、手術後にガゼを体内に忘れていたことや、放射線治療での過照射などで、治療プロセスのミスが原因となります。したがって、治療プロセスの安全性が担保されないと、「憂慮すべき合併症」が生ずる可能性があります。

粒子線治療では、「憂慮すべき合併症」を発生させないために治療基準を作成しており、それに基づいたクリニカルパスで治療し

た場合、「憂慮すべき合併症」は、発生しにくいシステムとなっています。「医学的に予期される合併症」は、がん治療であるため常に伴う可能性があり、患者さんに十分説明する必要があり、また「憂慮すべき合併症」とは異なり、発生してもやむを得ないことも理解させておくことが大事です。

兵庫県立粒子線医療センターでの成果—増加する治療患者数

2001年に陽子線による臨床試験（治療）を終了し、02年末に医療用具の製造承認が得られて03年4月から一般診療を開始し、04年8月より高度先進医療としての診療を許可されました。また、炭素イオン線は、02年に治療を行い、陽子線の承認後に申請、05年1月承認、6月から高度先進医療を行っています。

医療用具を使って行う治療プロセスは、装置の安定性が、その装置を使用している医療の質と効率を決定します。兵庫県技術スタッフ、メーカーの技術スタッフ、装置を運転する加速器技術者は、毎日小会議を01年から行っており、それにより非常に良好なコミュニケーションが生まれ、医師側の注文していたリニアックと同様の操作性が徐々に実現してきました。その成果としては、ビームのコース切り替えの短縮化（5分→1分）、陽子と炭素の切り替え時間の短縮化（60分→13分）などが実現し、数点の特許に関する成果も得られました。

表1 粒子線医療センターでの治療成績

	頭頸部	肺	肝臓	前立腺	頭蓋底
対象	全例	I期65例	全例	A, B, C群 488例	全例
局所制御率 (4年)	71%	97%	91%	99%	100%
生存率 (4年)	36%	75%	60%	98%	100%

臨床試験中には、1日の治療がわずか5〜10名でしたが、02〜05年には、午前9時から午後5時までに30名となり、06年からは、この時間帯で60名が楽々治療可能となりました。06年9月末までの治療数は図1の通りです。臨床試験期間中は、01年陽子線治療数30名、02年炭素イオン線治療数30名、一般診療を開始してからは、03年陽子線治療数180名、04年274名、05年からは、炭素イオン線も開始しています。05年陽子線治療数3

41名、炭素イオン線治療数23名、06年(9月末まで)陽子線治療数274名、炭素イオン線78名となっています(図1)。

疾患別では、01年から06年9月までで、陽子線では、前立腺がん616名、肝がん157名、頭頸部がん(頭蓋底も含む)157名、肺がん105名、その他です。炭素イオン線では、頭頸部がん(頭蓋底も含む)43名、肝がん35名、肺がん27名、骨軟部腫瘍24名、その他です。

早期がんの粒子線治療成績は極めて良好

06年1月末時点での治療成績を以下に示します。代表的な疾患の4年局所制御率(照射部位における腫瘍制御の割合)と4年生存率をカプランマイヤー法で算出しました(表1)。

頭頸部がんは他の部位の腫瘍に比べてやや成績が劣りますが、これは対象となった患者さんの多くが進行がん(T3T4)であったためです。ちなみに早期の頭頸部がん(T1)6名の局所制御率は100%です。肝臓がんは91%と良好な局所制御が得られますが、多くはウイルス性肝炎のため、治療後に肝内に新たな病変が出現することが多く、結果的に予後が悪くなっています。

前立腺癌はA群(PSA<20ng/ml, T1T2aN0M0)針生検の陽性率50%未満の場合には陽子線治療単独でも治療可能ですが、B群(PSA20ng/ml以上, T2bT3N0M0)針生検

の陽性率50%以上)やC群(T因子や針生検の陽性率にかかわらずPSA50ng/ml以上)の場合は内分泌療法の粒子線前投与(B群、C群)や粒子線後投与(C群)が必要になります。現時点では局所制御率、生存率共に良好な結果を示しています。すべての疾患、特に早期のがんにおいては最長4年経過した現在、粒子線治療の成績は非常に良好です。

頭頸部がんの場合、放射線抵抗性腫瘍やT3T4が多く、患者さんが治せる選択肢になる治療プロセスは粒子線治療に限られることが多く、また粒子線治療をしなければ、局所制御はほぼ0に近いことを考えれば、患者さんにとっては、非常に有効な治療であったことが分かります。インプットやアウトプットの時点で、患者さんに十分説明することで、粒子線治療後のアウトカムが他の疾患に比べ低いことも理解してもらえると考えており、この説明が大事になります。

また、T3T4であるために、長期的なアウトカムで、遠隔転移などが生じることが生存率を悪くしています。将来的には、粒子線治療の有効性を今以上に頭頸部領域の医療関係者や患者さんに知らせることでT1T2の症例数が増え、予後もよくなり、同時に「医学的に予期される合併症」も減らせることになりそうです。

粒子線治療装置は

安全な治療プロセスを実現

当センターでは、年間約500名前後の治

療を今年から実現させます。一応、病院の職員も含めたランニング費はこの患者数が維持できれば、やっていける状況になります。また、粒子線治療の装置の設計費が非常に高くなっていることから、新しい装置開発をしないうで、従来の装置と同様のものを購入していけば、陽子線に限れば、装置や建て屋も含めて何とかやっていけそうです。

当センターの粒子線治療装置は、兵庫県技術スタッフ、メーカーの技術スタッフ、装置を運転する加速器技術者の献身的な努力で、非常に安定した装置となり、このことが、安全な治療プロセスを実現させています。このような治療プロセスを実現している装置は、既に販売されており、これらを購入すれば、どこでも安全な粒子線治療の実現は可能です。ただそれらに関わる、医師、放射線技師、看護師に対する研修は必要で、当センターでもそれに協力していきます。

謝辞

本論分の一部については、厚生労働省がん研究助成金(15-19)による研究成果である。

参考文献

川淵孝一「日本の医療が危ない」ちくま新書 2005、筑摩書房

※ ※

菱川良夫(ひしかわ・よしお) ●49年和歌山県生まれ。74年神戸大医卒。兵庫医大で放射線治療、兵庫県庁で粒子線治療施設の実現に関わる。01年から兵庫県立粒子線治療センター院長、神戸大医学部客員教授。現在、粒子線治療施設の普及を第一の仕事としている。

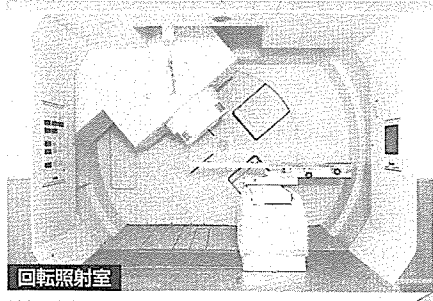
三菱 粒子線治療装置 陽子タイプ

MITSUBISHI
三菱電機

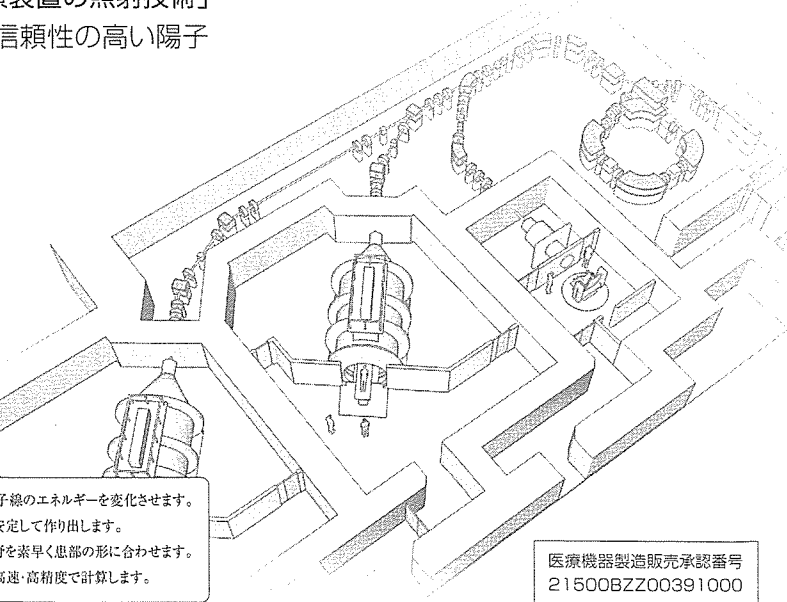
Changes for the Better

陽子線を用いた最先端の粒子線治療装置

三菱電機は長年蓄積した「放射線治療装置の照射技術」と「加速器技術」を生かし、安定した信頼性の高い陽子線を用いた治療装置をご提供します。



回転照射室
任意の方向から照射することができます。



- 最先端のシンクロトン.....患部の深さに合わせて、陽子線のエネルギーを変化させます。
- 安定性の高いワブラーシステム.....平坦度の優れた照射野を安定して作り出します。
- 自動化されたマルチリーフコリメータ.....高速リーフ駆動により照射野を素早く患部の形に合わせます。
- 最適化された治療計画装置.....患部に最適な照射条件を高速・高精度で計算します。

医療機器製造販売承認番号
21500BZZ00391000

お問い合わせは 三菱電機(株)電力事業部原子力部 〒100-8310 東京都千代田区丸の内2-7-3(東京ビル) 電話(03)3218-2607

三菱電機株式会社

総説

有効性評価に基づく肺がん検診ガイドラインの作成

中山富雄¹、佐川元保²、遠藤千顕³、濱島ちさと⁴、斎藤博⁴、祖父江友孝⁴

受診者集団のがん死亡を減少させるというがん検診の目的を達成させるためには、がん検診の死亡率減少効果を科学的証拠に基づいて評価した上で（がん検診アセスメント）、死亡率減少効果の確立した検診を正しく実施する（がん検診実施マネジメント）必要がある。厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班（主任研究者 祖父江友孝）は、既存の文献をEBMの手法を用いて評価しガイドラインを作成するものである。すでに国内では「がん検診の有効性評価に関する研究」班（主任研究者 久道茂）が平成9年度から計3つのガイドラインを作成してきたが、本研究班の特徴は①諸外国で行われている方式を参考にすべてのがん検診で共通する手順書¹⁾をまず作成した上で、定式化した方法による評価を行ったこと②“証拠のレベル”にとどまらず、“推奨”まで示したこと③“対策型検診”（住民検診）と“任意型検診”（人間ドック）に分けて推奨を示したこと（表1）④外部評価・ドラ

フトの段階からのHP公開・公開討論会の実施など積極的に情報公開に努めたことなどである。平成15年度より、大腸がん²⁾・胃がん検診ガイドライン³⁾を順次作成し、平成17年秋より肺がん検診ガイドラインの作成に着手した。

1. 肺がん検診ガイドライン作成の背景

本研究班では当初、胃がん検診の後肺がん検診以外のガイドラインを作成する予定であった。肺がん検診特にCT検診については、現在国内外で有効性評価研究を実施している最中であり、その結果が出る前にガイドラインの作成に着手することは時期尚早と考えられたからである。しかし基本健康診査の項目を検討していた厚生労働科学研究費特別研究事業「最新の科学的知見に基づいた保健事業に係る調査研究」班（主任研究者 福井次矢）の平成16年度報告書⁴⁾において「いかなる肺がんスクリーニングのための検査の有効性を支持する研究はなし」という記載がされ、一部新聞紙上を賑わした。担当課である厚生労働省老人保健課からの要望もあり、スケジュールを繰り上げて肺がん検診ガイドラインの作業を開始した。

2. 肺がん検診ガイドライン作成の結果

検討する検査法として、「非高危険群に対する胸部X線検査および高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法」、および

*1 大阪府立成人病センター調査部疫学課
(〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3)
e-mail:nakayama-to@mc.pref.osaka.jp

*2 金沢医科大学 呼吸器外科

*3 東北大学加齢医学研究所 呼吸器外科

*4 国立がんセンター がん予防・検診研究センター

「低線量 CT」の二つについて検討した。方法の詳細およびガイドラインについては、「科学的評価を踏まえたがん検診推進のページ」(<http://canscreen.ncc.go.jp>) から入手が可能である。

肺がん検診については、Medline などから 1985 年以降の 1,038 文献を抽出し、最終的に 72 文献を採用した。検査法別に証拠のまとめを作成した。

証拠のレベルは「非高危険群に対する胸部 X 線検査および高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法」は 2+ (死亡率減少効果の有無を示す、中等度の質の症例対照研究・コホート研究が行われている) と判定した。これらの手法を評価した研究は 1970 年代に行われ死亡率減少効果を示すことができなかった 4 つのランダム化比較試験 (Johns-Hopkins Lung Project, Memorial Sloan-Kettering Lung Project, Mayo Lung Project, Czechoslovakia Lung Project) とわが国で 1990~2000 年代に行われ死亡率減少効果を示すことができた 6 つの症例対照研究の 2 群に分類される。症例対照研究は観察研究であることから、セルフセレクトション・バイアスを始めとするバイアスを完全には制御できないが、一方、欧米での無作為化比較対照試験も、非常に古い報告であり医療水準自体が現代とは異なっていること、コンプライアンスやコンタミネーションの制御が不十分であったことも指摘されており、また人種間の差異もあり得る。わが国からの 5 報の症例対照研究がおおむね同じ傾向を示していること、そのうち 4 報が有意な値であること、それぞれの研究が様々な方法でバイアスの影響を除こうと試みても肺がん死亡減少の傾向を失わなかったことなどから、現代の日本におけるが

ん検診のガイドラインに用いるべき証拠としては、むしろ最近のわが国からの報告を重視することが妥当と判断し、2+と判定した。

一方「低線量 CT」に関しては、Mayo Clinic で行われた 4 年間の CT 検診受診者の肺がん死亡率を、Mayo Lung Project の肺がん死亡率と比較し、差を認めなかったという Swensen らの成績が直接的証拠として唯一採用された⁵⁾。間接的証拠としても追跡法を用いた CT 検診の感度・特異度に関する報告はなく、stage shift を示した論文もなく、証拠としてはあまりにも不十分と言わざるを得ず、2- (死亡率減少効果に関する、質の低い症例対照研究・コホート研究が行われている) と判定せざるを得なかった。

不利益として、各検査法の偽陰性率・偽陽性率・放射線被曝・精密検査の偶発症等を比較表を作成しまとめた。特に放射線被曝に関しては、胸部単純 X 線による被曝は極めて小さいものの、低線量 CT の被曝は経年検診を長期間続けた場合は無視できないものであることが示されたが、対象年齢と受診間隔の設定、利益と不利益のバランスの評価が必要であるという見解を示した。なお臨床条件での非低線量 CT によるスクリーニング検査は健常者に対して行うべきではないと明確に示した。

推奨のレベルは、「非高危険群に対する胸部 X 線検査および高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法」は B (死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、実施することを勧める)、「低線量 CT」が I (死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について適切に

説明する必要がある)と判定した(表 2)。

今後の課題として、胸部単純 X 線を用いた従来型の検診では精度管理の必要性とその枠組みの作成を指摘したが、このガイドラインはあくまでも「がん検診アセスメント・ガイドライン」であり、「マネジメント・ガイドライン」については、別途検討する必要がある。また CT 検診については、発見率にとどまらない質の高い研究の必要性を指摘した。

3. 肺癌検診ガイドラインを踏まえて

この肺癌検診ガイドラインでは、古くから国内外で行われていた肺癌検診有効・無効論争に対し、EBM の手法を用いて一定の見解を示したものである。胸部単純 X 線検査を中心とした肺癌検診に従事しているものにとっては、一種のお墨付きを得たものと言えるが、すでに CT 検診に従事しているものにとっては、自らの業務を否定されたかのように思うものもいるであろう。「なぜ発見率ではいけないのか？」という疑問を感じるものもいるであろう。すべてのがん検診共通の問題であるが、がん検診は発見されるがんのみの評価では不十分で、受診者集団全体のがん死亡率を評価しなければならない。CT 検診はいまだ肺癌死亡率減少効果に言及した成績がほとんど報告されておらず、研究段階と言わざるを得ない。

推奨のレベルとして、対策型検診としての実施は勧められないとしたが、現時点では CT 検診を市町村・都道府県が実施する場合は予算化された“事業”としてではなく、“モデル事業”としての実施にとどめるか、あるいは研究機関と協力し有効性に関する研究を平行して行う形式でなければ、公的資金を投入することを正当化することはできない。また任意型検診に関しても、無条

件に実施を認めたものではなく、有効性が確認されていないことや不利益に関して事前に対象者に説明した上で、本人の自由意志で受診されるものに限定して容認されるという消極的な推奨にすぎない。CT 検査の順番待ちの間の説明等は、「本人の自由意志による選択」の機会を与えたことにはならないので、検査を選ぶ前に情報提供を行うことが必須である。人間ドック等で CT 検診を実施している場合は、速やかに情報提供の仕方について検討すべきである。

4. まとめ

本ガイドラインの作成にあたって、膨大な文献をレビューした。雑誌「胸部 CT 検診」についても、多数の論文が抽出されたものの、有効性評価の範疇には含めることができないものが大半であった。コホート研究や症例対照研究など直接的証拠と呼ばれる研究は容易に行うことはできないが、間接的証拠と呼ばれる研究として、追跡法を用いた感度・特異度の測定や、stage shift、経過観察例の予後、スクリーニング検査・精密検査・治療の不利益など様々な研究の蓄積が必要とされている。今後はこれら質の高い研究が国内から多数報告されることを期待したい。

5. 文献

1. 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順書. 2005.
2. 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン. 2005.
3. 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金

- 「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン, 2006.
4. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金による特別研究事業「最新の科学的知見に基づいた保健事業に係る調査研究」班 総括分担研究報告書. 2005.
5. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005;235:259-65.

表1. 対策型検診と任意型検診の比較

検診方法	対策型検診 (住民検診型)	任意型検診 (人間ドック型)
	Population-based screening	Opportunistic screening
定義		
目的	対象集団全体の死亡率を下げる	個人の死亡リスクを下げる
検診提供者	市区町村や職域・健保組合等のがん対策担当機関	特定されない
概要	予防対策として行われる公共的な医療サービス	医療機関・検診機関等が任意に提供する医療サービス
検診対象者	検診対象として特定された集団構成員の全員(一定の年齢範囲の住民など)。ただし、無症状であること。有症状者や診療の対象となる者は該当しない	定義されない。ただし、無症状であること。有症状者や診療の対象となる者は該当しない
検診費用	公的資金を使用。無料あるいは一部少額の自己負担が設定される	全額自己負担。ただし、健保組合などで一定の補助を行っている場合もある
利益と不利益	限られた資源の中で、利益と不利益のバランスを考慮し、集団にとっての利益を最大化する	個人のレベルで、利益と不利益のバランスを判断する
特徴		
提供体制	公共性を重視し、個人の負担を可能な限り軽減した上で、受診対象者に等しく受診機会があることが基本となる	提供者の方針や利益を優先して、医療サービスが提供される
受診勧奨方法	対象者全員が適正に把握され、受診勧奨される	一定の方法はない
受診の判断	がん検診の必要性や利益・不利益について、広報等で十分情報提供が行われた上で、個人が判断する	がん検診の限界や利益・不利益について、文書や口頭で十分説明を受けた上で、個人が判断する。参加の有無については、受診者個人の判断に負うところが大きい
検診方法	死亡率減少効果が示されている方法が選択される。有効性評価に基づくがん検診ガイドラインに基づき、市区町村や職域・健保組合等のがん対策担当機関が選ぶ	死亡率減少効果が証明されている方法が選択されることが望ましい。ただし、個人あるいは検診実施機関により、死亡率減少効果が明確ではない方法が選択される場合がある
感度・特異度	特異度が重視され、不利益を最小化することが重視されることから、最も感度の高い検診方法が必ずしも選ばれない	最も感度の高い検査の選択が優先されがちであることから、特異度が重視されず、不利益を最小化することが困難である
精度管理	がん登録を利用するなど、追跡調査も含め、一定の基準やシステムのもとに、継続して行われる	一定の基準やシステムはなく、提供者の裁量に委ねられている
具体例		
具体例	老人保健事業による市区町村の住民検診(集団・個別) 労働安全衛生法による法定健診に付加して行われるがん検診	検診機関や医療機関で行う人間ドックや総合健診 慢性疾患等で通院中の患者に、かかりつけ医の勧めで実施するがんのスクリーニング検査

注 1) 対策型検診では、対象者名簿に基づく系統的勧奨、精度管理や追跡調査が整備された組織型検診 (Organized Screening)を行うことが理想的である。ただし、現段階では、市区町村や職域における対策型検診の一部を除いて、組織型検診は行われていないが、早急な体制整備が必要である。

注 2) 2005年に公開した大腸がん検診ガイドラインでは、対策型検診を一元的に Organized screening としたが、2006年の胃がん検診ガイドラインでは、わが国における対策型検診の現状を考慮し、現状の対策型検診 (Population based screening)と対策型検診の理想型である組織型検診 (Organized screening)を識別し、その特徴を明らかにした。

注 3) 任意型検診の提供者は、死亡率減少効果の明らかになった検査方法を選択することが望ましい。がん検診の提供者は、対策型検診で推奨されていない方法を用いる場合には、死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益について十分説明する責任を有する

表2. 各検診手法の証拠と推奨のまとめ

検査方法	証拠	推奨	表現
非高危険群に対する胸部 X 線検査、及び高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法	2+	B	死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診及び任意型検診として、非高危険群に対する胸部 X 線検査、および高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法による肺がん検診を実施することを勧める。ただし、死亡率減少効果を認めるのは、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法を行った場合に限定される。標準的な方法が行われていない場合には、死亡率減少効果の根拠はあるとはいえ、肺がん検診としては勧められない。また、事前に不利益に関する十分な説明が必要である。
低線量 CT	2-	I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要がある。なお、臨床現場での撮影条件を用いた非低線量 CT は、被曝の面から健常者への検診として用いるべきではない。

14. 肺癌検診の問題点

中山 富雄* 鈴木 隆一郎*

要 旨

胸部単純 X 線撮影と高危険群に対する喀痰細胞診を用いた、無症状者に対して肺癌のスクリーニングを目的とした肺癌検診の有効性については議論が分かれるところだが、最近の国内の知見により、有効という評価に変わりつつある。ただし精度を無視した単なる胸部単純 X 線検査については、肺癌を救命できるものではなく、精度管理のためのシステム構築に関して専門医や学会の社会的努力が必須である。

Key words：肺癌，検診，精度管理，有効性/lung cancer, screening, quality control, effectiveness

1. はじめに

わが国の癌死亡のなかで最多である肺癌対策としての肺癌検診は、昭和 52 年より老人保健事業として広く行われてきた。肺癌検診は結核検診として撮影された胸部間接 X 線撮影のフィルムを利用するという形式をふんでいたため、安価かつ処理能力が高いことから、2003 年には 780 万人という、他の癌検診に比べて抜きんでて高い受診者数を示し、4,183 人の肺癌患者が発見されている¹⁾。しかし、この肺癌検診の効果が満足すべきものではないことは明らかで、いくつかの議論が繰り広げられている。ここでは肺癌検診の問題点について整理し、今後の展望について議論する。

なお、ここで言及する肺癌検診とは、適正な対象者(40 歳以上の無症状者)に、肺癌取り扱い規約²⁾に定義された適切な方法に基づいて肺癌のスクリーニングを目的とした定期的な検査を行うことであり、単に胸部単純 X 線検査を行うことではない。

2. 胸部単純 X 線検診の有効性への疑問

胸部単純 X 線検診と喀痰細胞診を用いた定期的な肺癌検診の有効性評価に関しては、1970 年代に米国 NCI 主導で行われた 4 つのランダム化比較試験の結果が、いずれも肺癌検診の効果を示すことができなかった^{3)~6)}。このことから、米国 PDQ などの諸外国のガイドラインでは、公的な資金を元に肺癌検診を行うべきではないという推奨を行っていた⁷⁾。しかし、その後 90 年代後半から行われた日本の 6 つの症例対照研究の結果が、いずれも肺癌検診の効果を示す方向にあった^{8)~13)}ことから、その評価は若干変わってきている。平成 13 年にまとめられた「新たながん検診手法の有効性の評価研究」班(主任研究者 久道茂)においては、国内の研究と国外の研究で時期が異なり、結果も異なる点に注目し、国内での肺癌検診を「検診による死亡率減少効果があるとする、相応の根拠がある」と判定されている¹⁴⁾。また US preventive service task force の第 4 版では、特に女性に関する日本の症例対照研究の効果を評価し、推奨 I (評価するに十分な資料が不十分であ

The Problems of Lung Cancer Screening

Tomio NAKAYAMA*, Takaichiro SUZUKI*

* Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer & Cardiovascular Diseases, Osaka

* 大阪府立成人病センター調査部 (〒537-8511 大阪府大阪市東成区中道 1-3-3)

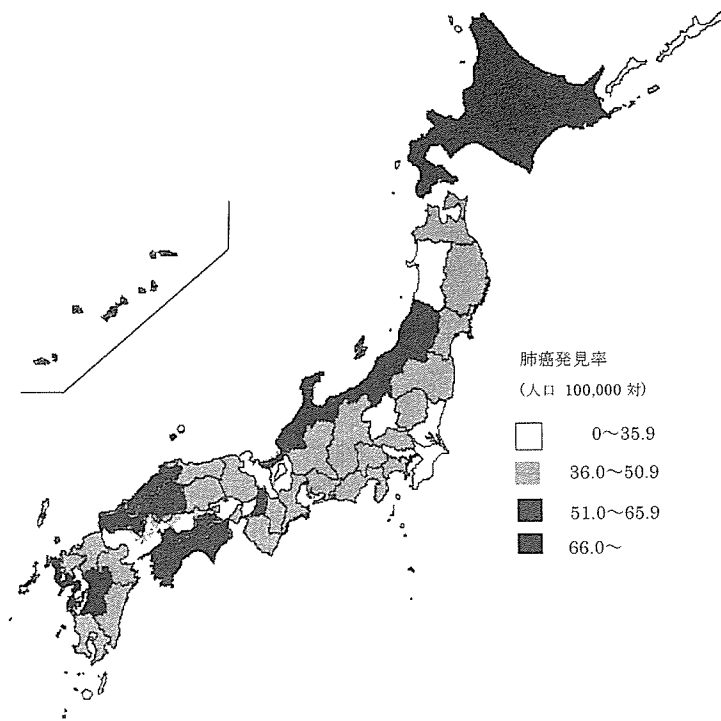


図 1 都道府県別にみた肺癌検診発見率

平成 10~14 年度の地域保健・老人保健事業報告から、各都道府県ごとに男女込みの平均肺癌発見率を求め、作図した。

る)と判定している¹⁵⁾。国内では昨年結核予防法改正に伴い、職域での定期的な胸部単純 X 線検査の是非について、議論が巻き起こった。また平成 16 年度単年度で行われた「最新の科学的知見に基づいた保健事業に係る調査研究」班(主任研究者福井次矢)では、基本健康診査の各項目の一つとして、胸部単純 X 線検診の有効性について、「いかなる肺がんスクリーニングのための検査の有効性を支持する研究はなし」と判定した。しかしこれはランダム化比較試験のみを評価するという研究班の取り決め上に問題があり、国内の研究が無視された形である。また、現在まで問題視されてきた 70 年代のランダム化比較試験の方法上の問題点(割り付けの不均衡性、コンタミネーション、検査精度等)については、まったく評価されておらず、論文の結果のみを集約した浅い分析である。現在、がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者祖父江友孝)では、国内外の約 1,600 の肺癌検診に関連した論文を抽出し、EBM の手法に沿った

「科学的評価に基づく肺癌検診の有効性評価に関するガイドライン」を作成中である。2006 年秋には、国立がんセンターの HP 上で公開される予定であり、その結果が注目される。

3. 精度は確保されているのか?

肺癌検診の問題点として、精度のバラツキという問題がある。図 1 は、各都道府県ごとに肺癌検診の肺癌発見率を示したものである。このように癌発見率にして実に 6.2 倍のバラツキがある¹⁶⁾。現在乳癌検診のマンモグラフィーについては、NPO マンモグラフィー精度管理中央委員会の実施する資格試験に合格した読影医と撮影放射線技師でないと、マンモグラフィー検診には従事できない。しかし肺癌検診に関しては、すでに広まっていた結核検診で撮影されたフィルムを利用するという建前上、撮影する放射線技師や読影医に対して、何ら資格を求めなかった。これは胸部単純 X 線写真の読影は医師にとっては必修事項であるだろうという誤解の元に築かれたシステムである

が、実際胸部単純 X 線撮影で、早期肺癌を検出するには、熟練した技術を要することは医師にとっては周知のことであろう。とはいえ、今後胸部単純 X 線検診の読影認定制度を新たに構築することは甚だ困難であり、またそれを主導的に行うべき学会も存在しない。それよりも検診機関別の検診精度を国民に広く公表し、国民により検診機関の査定を行うことの方が現実的な対策であるだろう。

4. 受診率対策

わが国の癌検診全般の受診率は残念ながら正確な数字がない。これは、市町村が提供する住民検診に加えて、職域検診や人間ドックなどの受診者数が把握されていないためである。また市町村の検診受診対象者という定義は、単純に 40 歳以上の全住民ということではなく、ほかに職場等で検診を受診する機会のないものと定められているために、各地での対象者の定義はバラバラである。渡邊らは、国民生活基礎調査から推定した肺癌検診受診率を 16.5% と推定している¹⁷⁾が、これは諸外国の癌検診受診率に比べて極めて小さな数字である。英国を中心としたヨーロッパでは、organized screening と呼ばれる国を挙げた癌検診が行われ、対象者の実に 8~9 割が少なくとも 2 年に 1 回は子宮頸癌検診と乳癌検診を受診している。受診率を向上させている理由は、対象者名簿に基づいた個別の受診勧奨が行われることと、一定数の対象者を検診受診へと結びつけた家庭医にインセンティブが与えられることなど、非常に実務的なシステムが構築されていることである。また同様に高い受診率を示す米国では癌患者団体を中心としたボランティアグループによる、個別の受診干渉が行われている。主な欧米諸外国では検診の費用は無料であり、公的な費用で運営されている。日本ではこれまでの公的な費用負担により癌検診を運営してきたが、近年個人負担へと移行してきている。また個人の健康管理は個人に責任があつて、自治体や職域はそれを支援するだけという体制に変わりつつある。これは諸外国とはまったく反対の動きであり、受診率上昇の障碍といわざるをえない。国民的レベルでの議論が必要である。

5. 低線量 CT 検診への期待と課題

低線量 CT 検診は、1993 年に「東京から肺がんをなくす会」で世界に先駆け開始された¹⁸⁾。その高い癌発見率・発見肺癌の腫瘍径の小型化・高い切除率・I 期率・生存率はすでに周知のことであろう。しかし、この検診も死亡率減少効果という検診に必須の評価指標に関してのエビデンスはまだ存在しない。また開発当初より懸念された数々の問題点についても解決されていない。被曝線量に関しては、シングル・ディテクター CT で 0.60 (25 mAs)¹⁹⁾~1.40 (50 mAs) mSv²⁰⁾とされている。この線量は胃透視検査の線量とほぼ同じであるが、胸部単純 X 線検査に比べて約 15~20 倍である。このような大きな線量を毎年健常者に照射することを正当化するためには、よほどしっかりした効果に関するエビデンスが確立されねばならない。また要精検率の高さは、10~25% と報告されている。新しく検診を開始した施設や、マルチディテクター CT を導入した施設から特に高い値が報告されている。過剰な要精検率は要精検者への精神的かつ費用負担を要する。また精密検査機関ではあまり小さな陰影に対しては、CT による経過観察以外に方法がなく、その費用負担やマンパワー、被曝線量は膨大なものになりうる。この分野での中心的な働きをしている日本 CT 検診学会では、「single slice helical CT による肺癌 CT 検診の判定基準と経過観察ガイドライン」が報告されている²¹⁾。ここでは 5 mm 以上の結節のみを要精検とすることが明文化されており high resolution CT の所見により、経過観察の仕方を区分している (図 2)。このガイドラインに沿った診療の普及を期待したい。さらにいえば、現行の“CT 検診”は、CT のある医療機関ならどこでも実施可能となっている。ただしこれでは高い精度を期待できるはずがない。今後撮影や読影の認定医制度や認定施設制度が必要になることはいうまでもなく、これら諸制度の確立が必要だろう。

6. まとめ

肺癌検診は、他の癌検診と異なり、その効果が世界中で確立している訳でもなく、また精度管理