

- 川英樹, 沼崎穂高, 手島昭樹. Monte Carlo 法を用いた Varian millennium MLC のモデリング及び IMRT 対応コード開発, 第 97 回日本医学物理学学会学術大会, 神奈川, 2009 年 4 月.
- 持丸祐子, 大野ゆう子, 沼崎穂高, 手島昭樹, JASTRO データベース委員会. JASTRO データベースにもとづく大阪府の放射線治療施設における治療資源の変化, IT ヘルスクエア学会 第 3 回学術大会, 東京, 2009 年 5 月.
- 山内智香子, 鹿間直人, 安永将恭, 林達也, 沼崎穂高, 手島昭樹, 光森通英. わが国における乳房温存療法の変遷 -Patterns of Care Study による検討-, 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会, 京都, 2009 年 9 月.
- 角美奈子, 宇野隆, 手島昭樹, 沼崎穂高, 上山新吾, 石原佳和, 光森通英. Patterns of Care Study からみた肺癌放射線治療の現状, 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会, 京都, 2009 年 9 月.
- 権丈雅浩, 村上祐司, 富田恒幸, 斉藤奨, 沼崎穂高, 手島昭樹, 光森通英. Patterns of Care Study 2003-2005 による食道癌放射線治療の現状, 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会, 京都, 2009 年 9 月.
- 日月裕司, 小澤壯治, 沼崎穂高, 手島昭樹, 宇野隆. 臓器別がん登録 (食道癌) の現状と課題: 放射線治療情報との連携, 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会, 京都, 2009 年 9 月.
- 塚本信宏, 安藤裕, 川口修, 向井まさみ, 沼崎穂高, 木村雅晴, 奥田保男, 玉本哲郎, 関昌佳, 手島昭樹. 病院情報システム-治療部門システム間スケジュール連携の標準化, 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会, 京都, 2009 年 9 月.
- 上山新吾, 武川英樹, 椋本宜学, 沼崎穂高, 手島昭樹, 辻井克友, 西山謙司. モンテカルロ法による IMRT 治療計画の線量再計算 -GBM 症例-, 第 293 回日本医学放射線学会関西地方会, 大阪, 2009 年 10 月.
- 佐藤克俊, 沼崎穂高, 手島昭樹, 西村博明, 錦野将元, 余語覚文, 河内 哲哉, 大道 博行. 超短パルスレーザー駆動量子ビームによる DNA 二本鎖切断の誘発, 第 293 回日本医学放射線学会関西地方会, 大阪, 2009 年 10 月.
- 沼崎穂高, 手島昭樹, 池田恢, 上紺屋憲彦, 小泉雅彦, 村上昌雄, 光森通英, JASTRO データベース委員会. 放射線腫瘍学広域データベースの開発と運用, 第 293 回日本医学放射線学会関西地方会, 大阪, 2009 年 10 月.
- Kenjo M., Murakami Y., Tomita T., Saito S., Numasaki H., Teshima T., Mitsumori M. Analysis of the factors which affect on the nodal area irradiation for esophageal cancer: Results of the Patterns of Care Study in Japan, *the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 51th Annual Meeting*, Chicago, 2009/11.
- Uno T., Sumi M., Mitsumori M., Kobayashi H., Ueyama S., Numasaki H., Teshima T. and J. PCS Working Subgroup of Lung Cancer. Effects of changes in the process of care for small-cell lung cancer on outcome: Early results of the 03-05 Patterns of Care Study nationwide survey in Japan, *the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 51th Annual Meeting*, Chicago, 2009/11.
- 佐藤克俊, 錦野将元, 岡野泰彬, 長谷川登, 石野雅彦, 大島慎介, 沼崎穂高, 河内哲哉, 手島昭樹, 西村 博明. レーザープラズマ X 線を用いたマイクロビーム照射装置の開発とがん細胞における DNA 二本鎖切断の同定, 第 52 回放射線影響学会, 広島,

分担研究報告書

局所に再発をみた直腸癌に対する炭素イオン放射線治療の費用対効果に関する研究

分担研究者 中野隆史(群馬大学大学院医学系研究科 腫瘍放射線学分野)

研究協力者 大野達也(群馬大学重粒子線医学研究センター)

アブトラ モバタ(群馬大学大学院医学系研究科 腫瘍放射線学分野)

研究要旨:局所再発の直腸癌患者における、炭素イオン放射線療法と従来の集学的治療の費用対効果を分析した。**材料と方法:**放射線医学総合研究所と群馬大学病院の局所再発直腸癌患者25人の例を用い、各人の診断・再発治療・フォローアップ・訪問・支持療法・合併症・および入院費をそれぞれ計算した。患者は初期段階での根治手術のみを受け、手術不能骨盤内再発を起こした患者を抽出した。14人と11人の患者が2003年から2005年の間に局所再発に関する治療を受け、その後も放射線医学総合研究所と群馬大学病院でそれぞれ経過観察をした。放射線医学総合研究所での治療は炭素イオン放射線療法(炭素イオン線治療)単独で行われた。群馬大学病院では3D原体照射療法、化学療法、および温熱療法を含む集学的治療が実行された。結果:2年の粗生存率は、それぞれ炭素イオン線治療で85%、集学的治療で55%であった。平均の費用は炭素イオン線治療グループは¥4,803,946、集学的治療グループで¥4,591,605であった。1%の生存率増加につき上昇した費用対効果比は7,078円であった。総入院期間は炭素イオン線治療で37日間、集学的グループで66日間であった。結語:これらすべての結果を考察すると、再発直腸癌治療においては、炭素イオン線治療が集学的治療と比べ費用対効果が良いと言える。

A)研究目的

結腸直腸癌は世界的で2002年の約100万の新しいケースが報告されており、4番目に多い癌である。日本では、31990の新患者が、2020年までに51206まで増加すると予測されている。患者は年率2.91%で増加しており、直腸癌はすべての癌死亡の14.6%を占めている。原発直腸癌の根治手術後の局所再発率は最大33%である。手術療法は局所再発に関する治療の主たる治療法柱であるが、患者の70%は5年以内に死亡する。局所再発は骨盤壁浸潤のためしばしば切除不能であり、一般的に切除可能な病巣より不良な転帰となる。

高い再発率と高い年間増加率のため、局所再発直腸癌が保健医療の大きな負担とな

ると予想される。先進国では、癌の関連のコストと公共の医療費が平均余命と進んだ診断法により着実に上がっている。たとえば、イギリスでは総医療費が12%しか増加しなかったのに、2000-01年のがん医療費は1990-91年に比べの52%増加するなどその支出は目立っている。日本では健康費用を費やす総医療健康費が、1995年におよそ21兆8700億円に達するとして日本の厚生労働省によって発表されたが2001年に約24兆4000億円に増加しており、それぞれ8.5%と9.02%は癌医療費であった。また、米国では、結腸直腸癌治療だけの費用が全がん治療費の13.1%を占めている。

最近、千葉(日本)の放射線医学総合研究所からの公表データでは、それぞれ結腸直

腸癌に対する炭素イオン線療法(炭素イオン線治療)の3年と5年生存率が60%と42.8%であり、外科治療に取って代わる有望な代替の治療法である可能性があることを示した。しかし、先進技術は通常より高い治療費用が必要だが、ほとんど炭素イオン線治療の費用対効果について議論されていない。本研究では、放射線医学総合研究所と群馬大学病院で治療された患者の治療費用と治療成績を分析し、結腸直腸癌に対する炭素イオン線治療の費用の有効性を分析した。

B)研究方法

患者の選択基準

2003年から2005年に(原発直腸腺癌の根治手術の後に骨盤のせつ切除不可能な再発腫瘍があり、再発時点で、他の遠隔転移が認められない放射線医学総合研究所と群馬大学病院の患者のカルテ)は研究された。大腸の再発患者は放射線感受性大腸のために放射線量が少ないので研究から除外された。これらの包含評価基準は、両方の治療グループにおける、標準治療の同質性を保証し、群馬大学病院で治療された患者が、炭素イオン療法患者と同じ条件であることを保証するために設定された。

包含評価基準を満たす患者の総数は25名であった。Diagnosis Procedure Combinations (DPC)に基づく一時払いシステムが2003年に群馬大学病院を含む82の日本の大学病院で導入されたので、この期間が選ばれた。群馬大学病院で使用される、放射線療法、温熱療法、および化学療法プロトコルが、患者の入院を必要とするので、すべての患者が入院患者として扱われた。

Diagnosis procedure combination (DPC)

DPC支払いは2つの要素、予測支払いと出来高払い支払いを含んでいる。およそ入院治療による総医療費に対応する支払いは入院、38.9%。注射、11.0%。検査費10.4%。画像診断、6.6%。薬物療法、2.9%。医師の治療費と医療費の残りの28.3%をカバーする支払いに対応する出来高払い支払いは、手術の合計と材料費が18.2%と、他のサービスと治療(心臓カテーテル、内視鏡検査、放射線療法、リハビリテーションなど)が10.1%であった。国民健康保険料金体系に基づいて出来高払い支払いが行われている。平均した滞在期間に応じて、それぞれの診断グループのために三ステップで将来の支払いを日決め支払いする。さらに、予測支払いは各病院で前年の支払いを基準に病院の係数によって調整されます。

一般の治療群馬大学病院

すべての患者が群馬大学病院の unresectable 局所再発直腸癌に対する標準的な治療法である、三次元原体照射療法を含む3次元放射線治療と、化学療法、および温熱療法の併用治療によって治療された。総量 50Gy(n=9)か 58Gy(n=2)の外照射療法を全骨盤に投与した。放射線療法は2.0Gy/回、5回/1週法で10MVのLineacを用いた。化学療法は夜持続投与によって4週間目の放射線治療期間に1週間あたり5日間5-FU(1日あたり250mg/m²)とLV(1日あたり25mg/m²)を行った。放射線治療の間の1週間に一度1時間の温熱療法はラジオ周波数装置(Thermotron-RF8、山本Vinita株式会社、大阪、日本)実行された。その結果、群馬大学病院のすべての患者が、標準的治療法プロトコルによって示される温熱療法併用化学放射線治療を受けた。温熱療法併用化学放

放射線治療後に、3 人の患者に腫瘍の局所切除が可能であった。

放射線医学総合研究所の炭素イオン線治療

患者は放射線医学総合研究所の局所再発直腸癌に関する標準的治療法である炭素イオン放射線療法で治療された。13 名が総線量 73.6Gy、16 回/4 週間の治療を受け、1 名が総線量 70.4Gy の治療を受けた。

治療費の算出

両方の治療方法のすべての患者が単独手術療法を受けたが、この医療費は本研究の範囲の外である。再発の直接の医療費を計算するために入院と、放射線治療と、化学療法と、温熱療法と、外科的治療法と、検査と画像診断、フォローアップ、薬物療法、支持療法、および関連する医療費(診療報告と画像コピー)をカルテを使用することで徹底的に計算された。しかしながら、この研究で社会経済効果などの間接的なコストなどは評価できませんでした。また、患者や家族の感情や痛みなどの心理学的面は対象外とした。したがって、現在の研究が再発の時間からの2年間のフォローアップの直接費だけが個別に計算され、その後、各グループのすべての患者の平均費用を分析した。

各治療グループ炭素イオン線治療(A)と「集学的放射線治療」治療(B)の平均費用を計算した。次に、結果における利得によって重みを加えられた新しい治療方による付加治療コストとして表される「増加の費用対効果に優れた比率(ICER)が分析された。

さらに、文献レビューからの5年の総合的な生存率とコントロール率は炭素イオン線治療(A)と「集学的放射線治療」治療(B)のための現在の平均コストに基づいて分析された。また、再再発費用は、炭素イオン線治療(A)か

「集学的放射線治療」治療(B)の平均のコストにそれらの再局所再発を掛けることによって、見積もられた。60 歳の場合は残された生活が 20 年として分析された。したがって、最終的に追加人生年に関する ICER を評価した。国民健康保険システムには適応がないので、炭素イオン治療の場合には患者によって単独で支払われたコストについて示すが、「集学的放射線治療」治療費では国民健康保険システムによって支払われた総医療費を扱うことは価値がある。

C)研究成果

局所再発治療の開始後2年全生存率は、 Kaplan-Meier 法で、炭素イオン線治療では 85%であり、集学的放射線治療では 55%であった。危険比によると、死亡リスクは集学的放射線治療グループでは炭素イオン治療グループにおけるその 1.4 倍であった。2年の局所制御率は炭素イオン線治療患者は 100%であったが、カルテの内容が不明瞭であったため群馬大学病院での治療患者の局所制御率は評価できなかった。しかしながら、転移に関連するすべての費用の詳細はよく記録されていた。両治療法のすべての患者の再発の直接医療費は Table 1 にまとめられている。

生存率の 1%の増加あたり計算された生存率に基づく ICER は 7,078 円でした。平均の費用の割合は、炭素イオングループにおける費用の 65%が炭素イオン線治療費用であり、これは群馬大学病院での放射線治療費用よりおよそ 7 倍多かった。他方では、群馬大学病院の DPC の予測支払いの費用は総費用の 74%を占めていた。入院中央時間は、集学的放射線治療グループで 66 日間、炭素イ

オン線治療グループで37日間でした。さらに、文献レビュー(Table 2)から5年生存率と局所制御率を使用することによって、平均の推定の再発治療費は、集学的放射線治療と炭素イオン線治療それぞれ169万8894円と93万6770円であった。無病生存率生存に関する諸条件によるICERは1万2134円であったが、生存率1%の増加あたりのICERは1万3879円で、追加人生年に関するICERは3,966円/年であった。

D)考察

炭素イオンビームは周囲の正常組織を避け多量の線量を正確に標的組織に与えることができるのみでなく、生物学的にも通常のエクソ線などに比べ、2-3倍の強い殺細胞効果を持っている。したがって、炭素イオンビームは従来の放射に抵抗性の癌の治療に有効に使用される可能性がある。現在のところ、炭素イオン治療Tは3つの施設で利用可能であり、日本の2つの病院のベースの施設(千葉と兵庫)とドイツの物理学研究設備(ダルムシュタット)にある。これらのセンターに関して、重イオン治療の費用対効果に関する問題は答えがないままに残っている。これまで、炭素イオン線治療の1つの費用効果分析だけが最近、頭蓋底脊索腫をの10人の患者に基づいて発表された。この唯一の公表された研究が炭素イオンのICERが、1%あたり2,539ユーロの増加と見積もられたが、これは直接費が標準的医療費によって見積もられていただけであるので、大きい不確実性を持っている研究である。本研究では、私たちが炭素イオン線治療か集学的治療で治療された25人の患者で診断、治療、追跡して、支持療法、合併症、および入院のための実際の直接

費について計算した。

集学的放射線治療にもかかわらず、局所再発直腸癌の5年生存率は22-31%であり、局所制御率50-71%と予後不良であることを示している。一方、炭素イオン線治療は、5年局所制御率は81%で、5年生存率は42.8%と良好である。私たちが計算した炭素イオン線治療の医療費は480万3946円であり、集学的放射線治療の医療費の459万1605円をこれらの5年生存率や局所制御率と比較すると、炭素イオン線治療は局所再発直腸癌に関して費用対効果がよい治療法と考えられる。

本研究は再発の時間からの2年間のフォローアップのすべての直接費を含んでいた。炭素イオン線治療は、より良い治療結果をもたらすが、両方の治療法の平均医療費の相違はわずかであった。そして、炭素イオン治療による全生存確率1%の増加あたりに必要な費用は7,078円であった。

この研究の制限は回顧的研究であり、精神的な効果などの無形な効果と同様に治療後の経済生産性の損失などのような、間接的なコストを含まないという点で限界がある。しかしながら、放射線治療の持続時間と病院入院期間の短さの点では、炭素イオン治療に有利であった。

E)結論

私たちの分析により炭素イオン治療が局所再発直腸癌の治療で費用対効果に優れる証拠を示した。これは、知りうる限り、すべての直接費を含む炭素イオン治療の最初の費用効果の分析と考えられる。一般に、骨軟組織腫瘍や、肺癌や、肝臓癌や、前立腺癌や頭頸部癌など、炭素イオン線治療の他の癌の費用対効果に関する資料不足があり、さらに、

陽子療法と比べて、炭素イオン線治療の相対的費用効果に関しても研究する必要がある。

G)研究発表

1. A.Mobaraki, T.Ohno, S.Yamada, H.Sakurai, T. Nakano. Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer. Submission to Cancer Sci. 2010.
2. A.Mobaraki, T.Ohno, S.Yamada, H.Sakurai, T. Nakano. Cost-effectiveness of carbon ion

radiation therapy for locally recurrent rectal cancer.

ASTRO 2008

3. A.Mobaraki, T.Ohno, S.Yamada, H.Sakurai, T. Nakano. 局所に再発をみた直腸癌に対する炭素イオン放射線治療の費用対効果に関する研究.日本放射線腫瘍学会総会 2008. 名古屋

Table 1. Days of hospitalization and absolute total cost for each patient treated with carbon ion radiotherapy and multimodality treatment

Carbon ion radiotherapy			Multimodality treatment		
Patient	Days of admission	Overall treatment cost/¥	Patient	Days of admission	Overall treatment cost/¥
1	37	3,975,810	1	186	8,218,177
2	44	4,371,820	2	123	8,137,957
3	79	4,730,760	3	76	2,768,777
4	36	4,397,980	4	80	3,337,060
5	36	5,388,630	5	61	4,443,295
6	37	4,121,600	6	44	7,058,167
7	47	4,326,490	7	66	3,780,787
8	116	7,646,510	8	75	5,284,419
9	33	3,976,610	9	38	1,801,837
10	32	4,059,100	10	51	1,843,487
11	36	4,945,020	11	64	4,048,137
12	70	5,786,900			
13	51	5,33,8210			
14	35	4,189,800			

Table2. Overview of total costs of therapy for different local control and survival rates for locally recurrent rectal cancer.

Treatment modality	Author	Year	No. of cases	5 year survival (%)	Re-recurrence (%)	Estimated Cost of re-recurrence (¥)	ICER (¥) in terms of disease free survival	ICER (¥) per 1 increase in survival
Multimodality	Willet et al.(20)	1991	30	27	38	1,752,218	10,424	12,205
	Bussierses et al. (21)	1996	73	31	29	1,337,219	20,300	16,343
	Valentini et al. (22)	1999	47	22	31	1,429,441	16,769	9,271
	Wiig et al. (23)	2000	107	30	50	2,305,550	6,323	15,066
	Mean		64	27.5	37	1,706,107	13,454	13,221
Carbon ion	Tsujii H et al. (8)	2008	90	42.8	19.5	936,770		

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

粒子線治療の臨床評価に関する研究

（小動物用の陽子線照射システム開発試験）

分担研究者 （財）若狭湾エネルギー研究センター

研究開発部粒子線医療研究室

室長 山本 和高

研究要旨 粒子線治療の臨床評価手法の一つとして、粒子線とレーザー光線併用の治療・診断法の確立を目指す中で、課題解決の一環としてレーザー・陽子線併用実験場を構築するために、小動物用の陽子線照射システム開発試験を実施した。その結果、システム全体が小動物への照射に適したものであることを確認した。

△開発試験と線量測定を実施するものとした。

A. 研究目的

粒子線治療は、イオンビームの特徴的な線量分布を活かすことにより、患者に対して患者の QOL を維持できる低侵襲性を確保したががん治療法として、近年、特に評価が高まりつつある。若狭湾エネルギー研究センター（WERC）においても、陽子線がん治療研究装置（PT）を整備し、平成 14 年度に臨床試験を開始して以来、平成 21 年度まで陽子線がん治療臨床研究を継続して実施し、良好な成績を得ている。

他方、診断と治療を同時に実施できる手法として、レーザー光線力学診断治療法の開発も進められている。

この二つの手法を併用することにより、より効果の高いがん治療・診断法を開発できる可能性がある。またこの手法を発展させることにより、粒子線がん治療の臨床評価も可能となる。

本テーマの最終目的は、粒子線がん治療の臨床評価のためのレーザー・粒子線併用の治療・診断法の確立であり、本研究ではそのための課題解決としてレーザー・陽子線併用実験場の構築を目指すことを目的とする。その中でも、今年度は小動物用の陽子線照射システ

B. 研究方法

実験環境として、WERC の高エネルギー生物照射装置（HE）を使用した。HE においては PT と同様、最大エネルギー 200 MeV の陽子線を WERC 多目的加速器の陽子シンクロトロン（PS）から大気中に輸送して実験研究に使用可能である。今回の研究においては、陽子線エネルギーを 200 MeV とした。PS は高周波出射方式（RFK）を採用しており、本研究のために出射時間中のビーム時間構造を平坦化するため、HE に設置した線量測定用の平行平板電離箱の出力をフィードバックして、RFK の高周波制御を実施した。また PS の電流強度は、ビーム時間構造を優先して出射した場合には 3 nA 程度である。

HE においては、水平励磁用と垂直励磁用のウオブラー電磁石の一对とタングステン散乱体によってブロードビーム法による照射野形成が可能である。今回の研究においては、照射野分布の確認を実施しながらウオブラー電磁石の励磁量と散乱体厚を決定するものとした。ビーム進行方向において、ウオブラー電磁石の一对の中心にあるタングステン散乱体から、被照射体までの距離

は 1700 mm とした。

線量制御としては、HE の平行平板電離箱からの電荷出力を電圧変換器経由でスクレーラーに入力し、スクレーラーが計画線量に相当するカウント値に達した際に RFK を制御して PS からの陽子線出射を停止する方式を採用している。本研究のために、この線量モニタシステムに加速器本体と連動する線量リセット機能を付加した。今回の試験内容として、この線量モニタシステムと加速器本体との連動試験も実施した。

被照射体としてはヌードマウスを想定した。マウスに植え付ける腫瘍径は 10 mm 程度を想定し、同一の固定板に複数匹のマウスを固定して同時に照射を実施することを前提とした。これらのマウス側の条件を考慮した上、マウス上流に陽子線照射領域を限局するために、コリメータを製作して設置した。コリメータは真鍮製で、外形は幅 180 mm、縦 180 mm、奥行き 55 mm とし、ここに照射領域に合致するように幅 100 mm、縦 15 mm の貫通穴を設けた。

陽子線の照射野形成を検証するために、2次元イオンチェンバレイ (PTW 2D-ARRAY) を使用した。また線量測定には、ファーマ型電離箱 PTW30013 と線量計 RAMTEC1000D (東洋メディック) を使用した。これらの検出器は、ビーム進行方向から見て、コリメータ下流に設置した (被照射体の位置)。

C. 研究結果

C-1. 線量モニタシステムと加速器本体の連動試験

線量モニタシステムでの測定線量が計画線量に達すると、モニタシステムは従来通

りの動作として加速器本体 (特に PS) に対し RFK 停止信号を発する。今回の機能付加により、手元スイッチにより線量リセット機能を動作させて RFK を運転復帰して照射を続行できるようになったことを確認した。

C-2. 照射野形成

マウスを被照射体として使用する際の照射条件として、コリメータ開口部における線量分布が $\pm 5\%$ 以内で均一であることを目標に、2次元イオンチェンバレイを使用して照射野形成試験を実施した。その結果、ウオブラー電磁石の励磁量が水平 125.5 A、垂直 164.3 A、散乱体厚を 0.40 mm とすることで、コリメータ開口部の 100 mm x 15 mm 部分において $\pm 4\%$ の平坦度を得た。

C-3. 線量測定

被照射体への陽子線照射については、おおむね 2 Gy/分が必要とされるものと考えられる。PTW30010 と RFA1000D により、線量率は 2 Gy/分であることを確認した。

D. 考察

従来の HE 照射システムについて、今回の研究において線量リセット機能を追加することにより、被照射体として生体を対象にした実験を行う際の線量設定方法について柔軟性を付与することが可能となった。これにより将来、被照射体にレーザを照射しながら陽子線の付与線量を調整することも可能である。

線量分布の測定結果については、複数匹の被照射体 (マウス) を同時に腫瘍のみを狙って一様な陽子線照射を実施できることを示した。これは、PS からのビーム出射中

のビーム時間構造を安定化させたことや、照射野形成機器（ウオブラー電磁石と散乱体）の調整が十分に実施できたことを示す。線量率の測定結果については、実験で必要とされる線量率が確保できることを示した。

現在、併用するためのレーザ照射部分を構築中であり、今後の研究展開の中で小動物へのレーザ・陽子線併用照射システムを実現する予定である。

E. 結論

粒子線がん治療の臨床評価のためのレーザ・粒子線併用の治療・診断法の確立のための課題解決として、レーザ・陽子線併用実験場の構築を実施し、今年度は小動物用の陽子線照射システム開発試験と線量測定を実施した。その結果、小動物を実験対象とした場合に十分な照射性能を得るシステムを構築したことを確認した。今後、開発を継続し、レーザ・陽子線併用照射システムを実現する予定である。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

特許出願を予定（後日、先行して特許出願した案件（レーザ照射による動物用がん治療方の開発）に本内容の一部を付加する予定）

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

粒子線治療の臨床評価に関する研究

分担研究者 村上昌雄

研究要旨：「限局型前立腺癌に対する陽子線治療成績」をまとめ、ECCO 15 and 34th ESMO Multidisciplinary Congress（第15回欧州癌学会議と第34回欧州癌治療学会議との合同会議）およびJASTRO学術大会において発表した。

【目的】cT1-3N0M0の限局型前立腺癌に対する陽子線治療(PRT)成績の検討。

【方法】2003/4-04/10に治療した290名(48-85歳)を対象とした。初期PSA値は1.2-222(平均17.8)ng/mlであった。A群:T1-T2a, PSA<20, 前立腺生検陽性率(PPPB)<50%、B群:T2b-T3又は20= \leq PSA<50又はPPPB \geq 50%、C群PSA>50と定め、A群はPRT単独、B群は6か月の照射前MAB、C群は照射後1年以上のMABを原則とした。PRTは左右対向で74GyE/37Fr照射した。PSA制御率はKaplan-Meier法で計算し、多変量解析はCoxモデルを使用した。

【成績】観察期間(53-72カ月:中央値62カ月)中の死亡5名は他病他癌死であった。全例の5年PSA制御率は88.2%であり、A/B/C群は97.6%/83.8%/52.1%であった。T因子、GS、PPPB、初期PSA値、リスク分類がPSA制御率に係る因子であったが、多変量では初期PSA値が有意であった。直腸障害と血尿はG0/G1/G2/G3が91.0%/4.8%/4.1%/0%、85.5%/7.9%/5.5%/1.0%であった。

【結論】限局性前立腺癌に対する陽子線治療は安全確実な治療法である。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

粒子線治療の臨床評価に関する研究
分担研究者 村山 重行

研究目的

粒子線治療のひとつである陽子線治療は、荷電粒子線の物理特性を利用して治療計画上の線量集中性を最適化できる。これが臨床的に評価可能な局所腫瘍制御率の向上や有害事象の低減に寄与できるか否かを明らかにする。

具体的には対象疾患を前立腺癌として荷電粒子線（炭素線および陽子線）治療の有効性と安全性を多施設間の共通プロトコールによって評価する。

研究方法

当院の普及型陽子線治療システムを使用した前立腺がん治療を、多施設共同第II相臨床試験プロトコールに従って実施する。

研究成果

「前立腺癌に対する荷電粒子線治療・多施設共同第II相臨床試験」を共同で作成した。

研究発表

論文発表

1. Fuji H., Asada Y., Numano M., Yamashita H., Nishimura T., Hashimoto T., Harada H., Asakura H., Murayama S.: Residual motion and duty time in respiratory gating radiotherapy using individualized or population-based windows. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 75, 564-570, 2009
2. Murayama S., Fuji H.: Proton beam therapy at Shizuoka Cancer Center. Jpn J Cancer Chemother, 36, 1806-1812, 2009

学会発表

1. Murayama S., Fuji H.: Clinical outcomes of proton beam therapy for early stage non-small cell lung cancer. -A retrospective analysis of Shizuoka experiences -, the proceeding of PTCOG 48, September 28th - October 3rd, Heidelberg, 2009
2. Fuji H., Murayama S., Yamashita H., Harada H., Asakura H., Nishimura T., Yoshikawa S., Kiyohara Y.: High dose proton beam therapy for mucosal malignant melanoma of the head and neck., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 75, Suppl 1, S700-S701, 2009

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

粒子線治療の臨床評価に関する研究

分担研究者 国立がんセンター東病院 荻野 尚

A) 研究目的

前立腺癌に対する陽子線治療の直腸晩期毒性を正確に評価する。

B) 研究方法

多施設共同第II相試験を行った。

C) 研究成果

前立腺に限局した低・中リスク前立腺癌患者に対して左右対向2門照射の陽子線治療（74GyE/37回）を施行した時のNCI-CTC version 2.0による終了後2年におけるGrade 2以上の直腸晩期有害事象の発生頻度を前向きに評価した。本試験には2004年3月から2007年3月までに151例が登録された。低リスク/中リスク、77/74；Gleason値 4/5/6/7、5/15/80/51；iPSA<10/10-20、102/49であった。観察期間中央値は43.4月で4名が追跡不能となった。2年以上追跡可能な147例において、直腸ならびに膀胱のgrade 1/2/3 晩期有害事象はそれぞれ27/5/0（18.4%/3.4%/0%）例、9/8/2（6.1%/5.4%/1.4%）例であった。治療後2年における Grade 2以上直腸晩期有害事象の発生割合は2.0%（95% CI； 0%、4.3%）、最終フォローアップ時点で4.1%（95% CI； 0.4%、7.7%）であった。

D) 考察

放射線治療後の晩期有害事象発生割合については、今まで多くの論文で報告されているが、使われている有害事象の尺度やリスク分類が異なっており、放射線治療の各モダリティ間の相違の評価は極めて困難であった。その点、本研究は同一の評価方法で実施したのでデータの解釈は極めて容易である。また、得られた結果も予想とおり低い値で、従来より言われてきた陽子線の線量集中性の良さを示している。本臨床試験の方法論は他の疾患への適応拡大が可能であると思われる。

E) 結論

前立腺癌に対する陽子線治療の直腸晩期毒性は極めて低いと考えられた。

厚生労働省化学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

分担課題名：粒子線治療の臨床評価に関する研究

分担協力者：櫻井英幸（筑波大学・陽子線医学利用研究センター放射線腫瘍学）

研究要旨：筑波大学では、一定数の臨床試験を行いながら先進医療をのばしてゆく必要がある。現在進行中の臨床試験は5試験であり、このうち2試験は平成21年度に追加したものである。平成21年4月から12月までの新規陽子線治療患者数は、先進医療161名、臨床試験23名であり増加傾向にある。

A. 研究目的

先進医療として陽子線治療を推進してゆくためには、臨床でのエビデンスを構築してゆくプロセスが必須である。筑波大学では、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、その他の疾患において、すでに臨床試験実績から先進医療に移行した。今後も更に、安全で有効な陽子線治療法の開発と新しい分野での適応拡大を目的として、臨床試験を推進して行く必要がある。一方で、先進医療についてはその結果を分析し、研究へとフィードバックする必要がある。

B. 研究方法

筑波大学内外の研究者と協力し作成した臨床試験の草案を、陽子線医学利用研究センターでまとめ、プロトコルを学内の倫理委員会において承認を受けた。昨年度まで進行中の臨床試験は、肝細胞がんの2試験、脳動静脈奇形の1試験、進行肺癌の1試験であったが、今年度は小児がん、非小細胞肺癌の2試験を追加した。先進医療については、当院の全症例と先進医療症例の動向について解析を行った。

C. 研究結果

進行中の臨床試験の2010年1月末までの症例登録数は、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11例、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7例、③脳動静脈奇形に対する陽子線治療2例、であった。平成21年度に追加した、④小児腫瘍に対する陽子線治療症例データベース構築による安全性、有効性の検討、は症例集積機関が短いにも関わらずすでに12例の登録がみられ、やはり陽子線治療の小児癌への適応の広さが示される結果となった。小児の臨床試験については、患児の成長を長期にわたり観察する必要があるため、筑波大学次世代医療研究開発・教育統合センターの支援を受け、担当医によるwebでのデータ登録制を採用したので、今後広域の症例集積が得られる可能性がある。また、昨年度まで行っていた、手術非適応の臨床病期II期、III A期あるいはIII B期の非小細胞肺癌に対する陽子線治療を用いた臨床I/II相試験は、レベルI（74GyE/37回）の段階で、3例の約1年の局所制御と安全性が確認できたため、レベ

ルⅡへの線量増加の段階を迎えたが、学内での討議を経て、レベルⅠ（74GyE/37回）で第Ⅱ相試験とし、症例の集積をはかることとなった。このため、⑤臨床病期Ⅱ、Ⅲ期非小細胞肺癌に対する化学療法併用陽子線治療の有効性、安全性試験、倫理委員会に申請し、今後症例の集積をはかることとなった。

当院での陽子線治療患者の動向を調べると、これまでの全症例数のうち 59.1%が茨城県の患者であったが、先進医療では 42.1%に減少し、一方で東京都 15.7%、埼玉県 10.6%、神奈川県 6.4%と近県の患者が増加していた。疾患別では、肝癌 36.2%、前立腺癌 11.4%、肺癌 11.0%であったが、先進医療では肝癌が 45.5%、転移性腫瘍が 14.9%と増加傾向にあった。

D. 考察

筑波大学の陽子線治療は 2008 年 8 月 1 日から「固形がんに対する先進医療」として認定された。平成 21 年 4 月から 12 月までの新規陽子線治療患者数は、先進医療 161 名、臨床試験 23 名であり増加傾向にある。

今後検討してゆく予定の臨床試験プロトコールは、限局性前立腺癌に対する短期照射法の安全性試験、切除不能膀胱癌に対する gemcitabine と陽子線治療の同時併用療法の安全性試験、進行食道癌に対する化学陽子線療法、肝内胆管癌、肝門部転移性肝癌に対する QOL の向上を目指した陽子線療法の有効性安全性試験などがあげられる。

E. 結論

大学として陽子線治療を行う筑波大学では、臨床研究として一定数の臨床試験を行

いながら先進医療をのばしてゆく必要がある。臨床試験では、総合がん診療野中での標準治療の一つとして陽子線治療を確立してゆくことが目標であり、先進医療としては、医療経済的観点から、陽子線治療が成り立つ医療とする必要がある。

F. 研究発表

論文発表

1. Mizumoto M, Nakayama H, Tokita M, Sugahara S, Hashii H, Sakae T, Tsuboi K, Sakurai H, Tokuyue K: Technical considerations for noncoplanar proton-beam therapy of patients with tumors proximal to the optic nerve. *Strahlenther Onkol*, 186; 36-9,2010.
2. Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Oshiro Y, Hayashi Y, Hashii H, Kanemoto A, Nakayama H, Sugahara S, Sakurai H, Matsumura A, Tokuyue K.: Phase I/II Trial of Hyperfractionated Concomitant Boost Proton Radiotherapy for Supratentorial Glioblastoma Multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 in press
3. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Sakurai H, Tsuboi K, Tokuyue K.: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer*. 115:5499-506. 2009.

学会発表

1. K. Tsuboi, M. Mizumoto, H. Igaki, T.

Yamamoto, S. Takano, T. Okumura, H. Sakurai:
A Phase I/II Clinical Trial of Hyperfractionated
Concomitant Boost Proton Radiotherapy for
Supratentorial Glioblastoma Multiforme,
ASTRO's 51th Annual Meeting, 2009

2. 櫻井英幸: 特別講演 2 がんの放射線治療アップデート、第 11 回癌治療増感研究シンポジウム (奈良) 2009.2.14-15

3. 櫻井英幸: 直腸癌における放射線治療の役割 第 14 回埼玉県放射線腫瘍研究会 (大宮) 2009.3.14

4. 櫻井英幸: 基調講演 放射線治療の最近の進歩と乳癌診療 Breast Cancer Collaboration Meeting (水戸) 2009.3.26

5. 櫻井英幸: 直腸癌に対する放射線療法
の役割 第 59 回熊本放射線腫瘍研究会 (熊本) 2009.4.24

6. 櫻井英幸: がんの小線源治療と粒子線

治療の動向 第 15 回新潟放射線治療研究会 (新潟) 2009.5.15

7. 櫻井英幸: 癌診療における放射線治療の役割 -直腸癌、肝癌を中心に-第 3 回医局セミナー 埼玉県立がんセンター、2009.6.19

8. 櫻井英幸: 高精度放射線治療における癌治療増感 -陽子線治療の立場から- 第 15 回国際癌治療増感研究会 (京都) 2009.6.20

9. 櫻井英幸: 肝がんの陽子線治療 第 54 回栃木県肝胆膵症例検討会 (栃木県立がんセンター 2009.6.25)

10. 櫻井英幸: がんの放射線治療のなかでの陽子線治療の位置付け、第 39 回放射線による制癌シンポジウム -基礎と臨床との対話- (富山) 2009.7.10-11

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

DVH 上で検討した陽子線治療と X 線治療の適応例についてに関する研究
分担研究者 不破信和 南東北がん陽子線治療センター

研究要旨

DVH 上の比較からは前立腺癌における IMRT と陽子線治療、末梢肺癌における SBRT と陽子線治療の間には明確な差は認められなかった。一方で頭頸部癌の中でも大きな腫瘍、進行肺癌、食道癌では陽子線治療の優位性が確認された。光子線と陽子線治療の臨床上的役割は共通する点もあるが、各々の特性を生かした両者の併用は頭頸部癌、食道癌、肺癌で有用な治療戦略になるものと考えられる。

A. 研究目的

最近の放射線治療の進歩は著しいが、その中でも強度変調放射線治療 (IMRT) と粒子線治療は今後、さらなる進展が期待される治療である。IMRT はマルチリーフ コリメーターを細かく制御することにより、従来の照射装置では不可能であった複雑な照射野形成が可能となり、特に解剖学的に複雑な構造を有する頭頸部癌においてはなくてはならない治療方法となってきた。一方で粒子線治療は入射エネルギーに応じた飛程を有し、その終末付近に線量付与の急峻なピークを持つ特徴を有するため、深部にある癌組織にそのピークをもってすれば従来の放射線治療に比べて、極めて良好な線量分布を得られ、局所制御の改善と障害の軽減を期待されている。今回は自験例を元に陽子線治療と光子線治療の DVH (dose volume histogram) から比較、検討し、各種放射線治療の役割について検討した。

B. 研究方法

陽子線治療を施行した前立腺癌、肺癌、頭頸部癌例を対象に陽子線治療での DVH、並びに最適な照射方法による X 線治療での DVH を求め、PTV (planning target volume)、正常組織における DVH を比較し、DVH 上から検討した最適な治療法について検討を加えた。

本研究は DVH 上での比較、検討であり、倫理上、患者の不利益になる問題点はない。

C. 研究結果

1. 前立腺癌

18MV X 線治療による 5 門照射での IMRT による線量分布と 210MeV 陽子線治療に

よる 2 門照射での線量分布と DVH を比較、検討した。PTV の違いは殆どないが、直腸、膀胱は 50Gy 以上の高線量での差は軽微であるのに対し、40Gy 以下での直腸、膀胱照射体積は IMRT に比べ、陽子線治療の方が少ないことが判明した。文献上における陽子線治療と IMRT との比較においても、PTV、高線量域の膀胱、直腸の DVH には大きな差がないものの、膀胱、直腸での中線量域以下における DVH は陽子線治療が優れていることになるが、この差を臨床的上の差として評価することは困難であり、陽子線治療と IMRT とは同等の効果と考えられる。

2. 肺癌

(1) 早期例

末梢型早期肺癌 (T1) をモデルとし、6 MV X 線治療による 9 門照射での SBRT (stereotactic body radiotherapy) による DVH、150MeV 陽子線治療による 2 門照射での DVH とを比較、検討した。PTV (腫瘍) 並びに全肺組織での違いは僅かであった。文献上においても SBRT と陽子線治療との DVH 上の差は軽微との報告があり、陽子線治療と SBRT とは同等の効果と考えられた。

(2) 進行例

実際に陽子線治療を施行した非常に進行した III 期肺癌例を基に検証した。10MV X 線治療による前後 2 門照射と 210MeV 陽子線治療による 2 門照射での両者の DVH から比較、検討した。PTV の違いは僅かであったが、心臓、肺、脊髄での陽子線治療の優位性は明らかであった。文献上での V5-20 では有意に陽子線治療が良好であると報告されており、進行肺癌における陽子線治療の有用性が示唆された。

3. 頭頸部癌

原発巣から両側頸部の系統的リンパ節領域を照射する場合はIMRTが最も優れた方法であるが、陽子線治療の有用性が期待される症例は腫瘍サイズの大きな症例と考えられる。腫瘍サイズの大きな腫瘍に対する6MV X線治療による7門照射でのIMRTによる線量分布とDVH、150MeV陽子線治療による1門照射でのDVHの比較では、PTV、正常組織（舌、脊髄）とも陽子線治療が有意に優れていることが判明した。

D. 考察

放射線治療の歴史は有効な線量を腫瘍に投与し、かつ正常組織への線量をいかに減らすかに費やされてきたと言っても過言ではない。我が国で開発された原体照射、さらにIMRT、粒子線治療に至る歴史はこの流れの中にあると言って良い。

今回の検討したDVHの比較からは前立腺癌におけるIMRTと陽子線治療、末梢肺癌におけるSBRTと陽子線治療の間には明確な差は認められなかった。一方で頭頸部癌の中でも大きな腫瘍、進行肺癌では陽子線治療の優位性が確認された。今回は食道癌についての検討はしなかったが、臨床上、問題とされる心臓に対する線量軽減は明白であり、陽子線治療の特性が最も生かせる領域であることは明白であろう。

現在、吾々は頭頸部癌と食道癌において前半の照射はX線治療により系統的リンパ節領域への照射を行い、後半は陽子線治療によるGTVに絞った照射を行っている。頭頸部癌では系統的リンパ節領域への照射はIMRTが最も優れた線量分布を形成するは明らかであるが、IMRTで予防照射域を照射し、その後にGTV (gross tumor volume) への陽子線治療の併用は進行頭頸部癌において今後、有用な治療戦略になるものと考えられる。その他の癌種においても、両者の特性を生かしたmixed beamは有望な治療法になるものと考えられる。

E. 結語

最適な治療法を検討する上でDVHの手法を用いる方法は有用である。各々の特性を生かした併用治療も今後、検討されるべきと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato H, Fuwa N, et al. Favorable consolidative effect of high-dose melphalan and total-body irradiation followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation after rituximab-containing induction chemotherapy with in vivo purging in relapsed or refractory follicular lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma. 2009 9:443-8.
2. Tomita N, Fuwa N, et al. Long-term follow-up and a detailed prognostic analysis of patients with oropharyngeal cancer treated with radiotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. In press.
3. Nakamura T, Fuwa N, et al. Clinical outcome of oropharyngeal carcinoma treated with platinum-based chemoradiotherapy. Oral Oncol. 2009. 45:830-4.
4. Kato T, Fuwa N, et al. A comparison of prone three-dimensional conformal radiotherapy with supine intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: which technique is more effective for rectal sparing? Br J Radiol 2009. 82:654-61.
5. Arijji Y, Fuwa N, et al. False-positive positron emission tomography appearance with 18F-fluorodeoxyglucose after definitive radiotherapy for cancer of the mobile tongue. Br J Radiol 2009.82:e3-7.
6. Nakamura T, Fuwa N, et al. Determination of the Irradiation Field for Clinical T1-T3N0M0 Thoracic/Abdominal Esophageal Cancer Based on the Postoperative Pathological Results. Jpn J Clin Oncol. 2009. 39:86-91.
7. Tomita N, Fuwa N et al. Preliminary results of dynamic conformal arc radiotherapy with rectum hollow-out technique for localized prostate cancer. Radiother Oncol. 2009.90:346-52.

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

研究課題：粒子線治療の費用対効用分析

分担研究者：東京医科歯科大学大学院医療経済学分野教授 川渕孝一

そもそも費用対効用分析は、医療の価値とコストを正確に比較することを通じて最適な医療の提供を実現し、国民の厚生を最大化と医療の健全な発展に寄与することを目的とする。粒子線治療は、頸頭部がんで眼球を温存できるケースなど疑いもなく価値のある治療方法で、当該事例では積極的に推進されるべきである。しかし、手術療法や一般の放射線療法など他の治療方法でも同程度の医療成果・QOLを得ているがん種において、どこまで適応すべきかについては、必ずしもコンセンサスは得られていない。

そこで平成 21 年度は、前立腺がんについて各種治療方法の QOL および死亡率に関する一定の医師アンケート調査を実施して、いわゆる「belief（確信）」を調べた。これは本体調査で得られたデータのみだと、サンプル数が少ないなどの理由により、推定精度が低く、明確な結論が出ないことを補正するものである。

より具体的には「前立腺がんの粒子線治療とその他の治療法に関する QOL 調査」を都合 130 人の医師に対して、原則質問紙法で行い、現在、回収している所である。

同調査では、前立腺がんのステージごとに、陽子線、炭素線、その他の放射線、手術、内分泌法、待機療法について、治療（開始）6 ヶ月の患者の QOL および、「今日の健康状態」、さらには治療直後、6 か月後、5 年後の死亡率及び 95%信頼区間を尋ねた。

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

試験デザインに関する研究

分担研究者 花岡英紀（千葉大学医学部附属病院臨床試験部長）

研究要旨：重粒子線治療における EBM の確立には、臨床試験を実施することが重要であるが、一方でプラセボ対照試験を行うことについては、実際には困難とされることが多く、これに変わる評価のあり方を明らかにする。このため、現在までに行われている臨床試験を元に適切な試験デザインの検討を開始した。

A. 研究目的

重粒子線治療における適切な試験デザインの検討

B. 研究方法

本研究においては、以下の検討を行った。

1. 放医研で行われた重粒子線の臨床試験を元に試験デザインの検討を行う
2. エビデンス確立のためのデータパッケージの構成を検討する
(倫理面への配慮)

公表されている論文を用いて検討を行うためすでに連結不可能匿名化されたデータを用いるため被験者へのプライバシーの侵害はない。

C. 研究結果

1. 放医研における重粒子線を用いた以下の臨床試験の公表論文4編を参考とした。

①Dose Escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer

②Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas
Efficacy and Safety of Carbon Ion

③Radiotherapy in Bone and Soft Tissue Sarcomas

④Overview of Clinical Experiences on Carbon Ion Radiotherapy at NIRS

2. 対象疾患は、切除不能後腹膜肉腫、骨・軟部組織肉腫、頭頸部癌、肺癌、肝細胞癌、前立腺癌、子宮がんの7疾患である。それぞれの疾患における本治療法の位置づけについては、探索的な試験のため治療上の第一選択とはなっていない。
3. 評価項目としては生存期間、生存率などとともに癌の局所制御についても対象としている。重粒子線の線量を検討するための用量反応性について検討を実施している。症例数に関しては6例から151例である。
4. コントロールとしてプラセボ対照試験は実施されていない。対象疾患の重篤性より比較試験の実施が