

201020029A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

粒子線治療の有効性、適応、費用対効果に
関する総合的研究

(H21 - がん臨床 - 一般 - 008)

平成 22 年度 総括研究報告書

研究代表者 鎌 田 正

平成 23 年 (2011) 4 月

目次

I. 総括研究報告書

粒子線治療の有効性、適応、費用対効果に関する総合的研究

鎌田 正

3

II. 分担研究報告書

1. 肝腫瘍に対する外科療法と粒子線治療との比較 13

宮崎 勝

2. 前立腺癌の手術療法と粒子線治療の比較 15

赤倉 功一郎

3. 肺癌の手術療法と粒子線治療の比較 17

池田 徳彦

4. 放射線療法と粒子線治療の比較 20

根本 建二

5. 放射線療法と粒子線治療の比較 22

手島 昭樹

6. 放射線療法と粒子線治療の比較 27

中野 隆史

7. 粒子線治療の臨床評価に関する研究 30

山本 和高

8. 粒子線治療の臨床評価に関する研究 32

村上 昌雄

9. I期非小細胞肺癌に対する陽子線治療例の検討 34

村山 重行

10. 粒子線治療の臨床評価に関する研究 36

荻野 尚

11. 粒子線治療の臨床評価に関する研究	38
櫻井英幸	
12. 粒子線治療の費用対効果に関する研究	43
川渕 孝一	
13. 臨床試験デザインに関する研究	47
花岡 英紀	
14. 粒子線の物理学的精度管理保証	65
福村 明史	
15. 放射線療法と粒子線治療の比較	67
井垣 浩	
16. 放射線療法と粒子線治療の比較	69
中川 恵一	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	71
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	77

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

平成22年度総括研究報告書

粒子線治療の有効性、適応、費用対効果に関する総合的研究

主任研究者 鎌田 正（放射線医学総合研究所重粒子医科学センター）

研究協力者 辻 比呂志（放射線医学総合研究所重粒子医科学センター）

研究協力者 小橋 元（放射線医学総合研究所重粒子医科学センター）

研究協力者 安藤 裕（放射線医学総合研究所重粒子医科学センター）

研究要旨：我が国の粒子線治療の進展に伴い、安全で質の高い粒子線治療を国民に提供するために、国内すべての粒子線治療実施施設に加えて、外科、放射線治療、医療経済、医学物理、臨床試験の専門家が加わって、粒子線治療の有用性、適応、費用対効果等について科学的、経済的な視点で研究を行う。1）治療の標準化（実態調査、適応ガイドラインの策定）2）費用対効果の解析3）施設基準の設定4）治療精度管理および精度保証5）多施設共同研究の実施等によるエビデンスの創出6）保険収載のための資料の收拾を行う。本研究により安全で質の高い粒子線治療を効率的に国民に提供することにつながる。特に粒子線治療の適応疾患とされた疾患では線量の集中性あるいは優れた生物効果により、生存率の改善とともに優れたQOLの維持が期待され、早期の社会復帰が図られる。また本研究により粒子線治療の適応、経済的評価の位置づけが明確となり、我が国のがん医療における将来わたる粒子線治療の位置づけも可能となる。これらは直接あるいは間接的に行政及び社会に貢献するものであり、ひいては国民の保健・医療・福祉の向上等につながる。

分担研究者：宮崎 勝（千葉大学大学院臓器制御外科・教授）赤倉浩一郎（東京厚生年金病院泌尿器科・部長）池田徳彦（東京医大呼吸器外科・教授）根本建二（山形大学医学部放射線科・教授）手島昭樹（大阪大学大学院研究科・教授）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・教授）中川恵一（東京大学医学部放射線医学講座・准教授）井垣 浩（東京大学医学部付属病院・講師）山本和高（若狭湾エネルギー研究センター・室長）村上昌雄（兵庫県立粒子線医療センター・医療部長）村山重行（静岡県立がんセンター・陽子線治療研究部長）荻野 尚（国立がん研究センター東病院・粒子線医学開発部長）桜井英幸（筑波大学放射線科・教授）川淵孝一（東京医科歯科大医療経済学・教授）花岡栄紀（千葉大学臨床試験部・講師）福村明史（放射線医学総合研究所重粒子医科学センター・室長）

A. 研究目的

粒子線治療は従来の放射線とは違う新しい治療であるが、2007年、我が国では7カ所の粒子線治療施設が稼働中であり、年間粒子線治療患者数は約1700名に達している。数年以内にさらに4施設で治療を開始することが決定している他にも多数の建設計画が存在している。これまで粒子線治療の大半は先進医療として実施されてきたが、高額の自己負担にもかかわらず年々増加傾向にある。一方、粒子線治療が手術や放射線治療と比べてどの程度有用であり、またどのようながんに適応すべきなのか、あるいは費用対効果の面についてのコンセンサスは得られていない。本研究では、国内すべての粒子線治療実施施設に加えて、外科（消化器、呼吸器、泌尿器等）、放射線治療（IMRT、小線源等）医学物理、医療経済、臨床試験の専門家が加わって、上記について科学的視点及び経済的な視点で研究を行う。具体的には、これまで行われて来た粒子線治療（対象、治療内容、経過等）を総括し、治療の標準化（ガイドラインの策定）、費用対効果の検討、施設基準の設定、物理学的な精度管理保証のあり方、多施設共同研究の実施によるエビデンスの創出、さらに保険収載を視野にいたした資料の收拾を行う。

B. 研究方法

異なる治療技術間での無作為比較試験の実施は現実には極めて困難であることから、粒子線治療多施設間で共通のプロトコールによる登録行い、治療結果の解析を行う。前立腺癌について粒子線多施設共通プロトコールを作成し、各施設において倫理審査を得て症例の登録を開始する。登録期間2年で症例数は陽子線300例、炭素線300例程度を予定する。また前立腺癌治療の費用対効果についてQOLへの影響を加味した生存期間（QALY: Quality adjusted life years）に基づいて、費用対効果分析を行なう。高い技術と専門

的な知識の集約が粒子線治療の実施には不可欠であり、そのような基盤なしに安全で効果的な粒子線治療をおこなうことは困難であることから施設の基準を設定し提案を行う。新しい治療技術である粒子線の精度管理、精度保証のあり方についてガイドライン検討する。

C. 研究結果

1) 標準化について

①粒子線治療統計：日本国内で粒子線治療が開始された1979年から2009年度までの治療実績をまとめた。2009年は、2,233件（陽子線1278件+炭素線955件）。2002～2009年までの合計は10,782件（陽子線6,029件+炭素線47,53件）であった。疾患部位では前立腺27%、頭頸部16%、肝14%、肺13%、骨軟部7%、消化器系6%、中枢神経2%、子宮1%、その他14%であった。②肝臓癌：2001年1月から2007年12月までに、肝細胞癌に対して陽子線治療を施行した266例について遡及的に検討した。陽子線治療施行前に肝機能不良の症例は治療後の肝不全に注意が必要であり、肝機能保護には正常肝臓の照射割合を低くする事が有効であることが示唆された。また腫瘍とリスク臓器の位置関係に応じて異なる線量分割治療プロトコールを選択することにより、重篤な有害事象を起こすことなく、良好な局所制御を得ることが可能と考えられた。③頭頸部癌：1999-2006年の間に陽子線治療が施行された切除不能の鼻腔・副鼻腔原発の悪性腫瘍39例について検討した結果、切除不能な鼻腔・副鼻腔原発の悪性腫瘍に対して有効な治療法となりうると考えられた。④肺癌：I期肺癌に対する陽子線治療例の検討：2003年11月から2007年4月までの間に治療を開始し80GyE/20frの陽子線治療を施行した末梢型原発性I期非小細胞肺癌24例について、2010年9月時点での治療成績を検討した。T2症例の割合が多いにも拘らず良好な成績を認め、末梢型I期非小細胞肺癌へ

の80GyE/20fr陽子線治療は局所治療として有用であることが示された。

2) 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
目的;前立腺癌に対する粒子線(炭素線及び陽子線)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。C期以下の前立腺癌症例を対象に非再発生存率、粗生存率ならびに有害反応発生率、QOLを観察項目として、炭素線、陽子線各群328症例を登録する。研究代表者により臨床試験計画書の原案を作成し、内部での議論、研究分担者の校閲を経て最終稿作成に至った。同時に患者さんへの説明文書も作成した。対象のリスク分類、リスク別治療方法、病理診断の取り扱い、各粒子線治療の方法、QOL調査を含むデータの取り扱いなどについて方針を決めた。個人情報を含むデータについては各施設で匿名化した上で、研究事務局(放射線医学総合研究所内に設置)に提出される。各施設から事務局に提出するデータシートを作成し、個人情報が施設外へ流出すること無く、効率的かつ確実に研究事務局のデータベースに登録できるよう収集法を立案した。将来的に環境が整い次第、メディアによる提出、さらに各施設からのオンラインデータ入力に切り替えていく予定である。放射線医学総合研究所では本研究倫理審査委員会を経て、UMINへの登録を行い(登録番号UMIN000003937)、2010年8月1日より登録を開始した。2011年2月で登録された症例79例である。

3) 費用対効果の解析:①前立腺癌治療における費用対効果の検討:今回の検討により、前立腺癌患者において、EQ-5DによるQOL効用値も、包括的尺度(SF-36)の全ての下位尺度と、弱いながら有意に関連していた。また、QOL効用値は前立腺癌特異的尺度(EPIC:排尿、排便、性、ホルモン)との強い関連はなかった。以上より、QOL効用値指標(EQ-5DおよびVAS)は、

QOL全体を反映する指標として適切であり、費用対効果分析を行なうにあたってQALY算出に利用可能であると結論した。②肝癌治療の肝切除と肝移植の費用対効果について:外科治療(肝切除および生体肝移植)にかかると予想される平均的な人件費および医療材料費、検査費等を概算しその費用対効果を検討した。新たに設定された肝切除の診療報酬額および肝移植の診療報酬額の適切性をこれに関わる人件費、医療材料費等より検討した場合にはまだまだ十分な評価額には満たないと考えられた。特に生体肝移植手術においては多くの莫大な人件費、医療材料費、検査費用がかさみまだこの診療報酬では医療施設は赤字算定となってしまう事が明らかにされた。③直腸癌術後の局所再発に対する炭素線治療の費用対効果:炭素線では2年生存率1%の改善に対して6,428円が必要となることを報告しているが分子標的薬の費用対効果を調べ、炭素線治療と比較した。ランダム化比較試験をモデルとした分子標的薬の費用対効果を解析した。2年時の生存率1%の向上に必要な費用は、Pemetrexed 481,298円、Imatinib367,741円、Bevacizumab 416,972円、Rituximab214,768円であり、炭素線治療の6,428円に比べると、33-75倍の費用となっていた。

4) 施設基準の設定:①粒子線および放射線治療施設構造調査;全国770施設を対象として2010年10月までに676施設より回答(88%)が得られた。このうち粒子線治療施設:5施設(P)、IMRT施行96施設のうち大学病院・がんセンター施設:52施設(IMRTA)とその他の施設44施設(IMRTB)について患者数、装備、人員の構造を比較分析した。一般外部放射線治療に占めるIMRTの割合はIMRTA施設5%、IMRTB施設15%で2007年と変化がなかったが、実施施設数が増加したので、全体症例数は約1,200例増加した。

医学物理士の施設当たり FTE 数は P 施設では減少、IMRTA, B 施設とも増加していた。前者は研究業務の医学物理士を今回の統計に含めなかったため、後者は IMRT 業務への医学物理士の専任化が進展しているためと推察された。

5) 粒子線治療精度管理／精度保証

新しい治療技術である粒子線の精度管理、精度保証のあり方についてガイドラインとして以下を策定した。粒子線（ここでは陽子線および炭素線を指す）治療は、ブラッグピークを有する粒子線の特長をがん治療に応用するもので、腫瘍に線量を集中しかつリスク臓器への線量を最小限に抑え、放射線治療の可能性を大きく広げる革新的治療法である。すでに一部の先駆施設より、肝臓がん・頭蓋底腫瘍（陽子線）、骨軟部腫瘍（炭素線）においては有望な臨床成績が報告されており、その他の多くのがん種で治療成績向上や合併症の軽減が期待されている。一方、粒子線治療では、最先端の装置群を駆使し非常にシャープな線量分布を用いることから、治療計画や Quality Assurance (QA) / Quality Control (QC) が適切になされないと治療成績の低下・有害事象の増加をもたらす危険性も孕んでいる。従って、粒子線治療の臨床適応に際しては、医学物理および臨床の両面から十分な検討・検証が必須である。ガイドライン（案）は、粒子線治療を有効かつ安全に実施するために整備すべき目的で制定した。

A. 粒子線治療の定義

ここでは、水中飛程が数センチから数十センチである陽子線および炭素線を粒子線と呼び、この粒子線の照射により固形がんを治療することを粒子線治療と定義する。

B. 粒子線治療施行に際する施設・人的要件

粒子線治療の施行に際しては、厚生労働省保険局医療課長通知（保医発第 号平成 年月日）に記載の施設基準を満たすことが必要であ

る。

また、上記に加え、以下の人的・設備的体制を構築することを推奨する。

1. 粒子線治療を担当する常勤の医師

粒子線治療の経験を5年以上有する放射線腫瘍医であること。

2. 粒子線治療を担当する常勤の診療放射線技師

粒子線治療の経験を5年以上有するもの者であること。

3. 粒子線治療における機器の精度管理、照射計画の検証、照射計画補助作業を専ら担当する医学物理士等

粒子線治療の経験を5年以上有する者であること。

付記

医学物理士：一般財団法人医学物理士認定機構が行う専門性に関する認定を受け、放射線治療にあたる医師と共同で、物理工学の基盤をもとに専ら放射線治療計画および品質管理の立案・支援に当たる者

さらに、厚生労働省がん研究助成金菱川班でとりまとめられた「陽子線・重イオン線治療装置の物理・技術的QAシステムガイドライン」に準拠することが望ましい。また、現在の粒子線治療装置はそれぞれが各施設固有のシステムとして機能しており、粒子線治療の施行に際し、各施設で独自に治療に関する臨床的・物理的プロトコールを作成し実行することが最も重要である。施設内作成の指針を着実に実行するために、施設基準に示した各種設備を装備し、施設内で作成した物理的・臨床的QA/QCを十分行えるようにスタッフの教育が必須である。これらの施設内で定める各種指針や治療実施状況に対し、前臨床試験および治療実施期間において、以下の第三者機関の評価を受けることが望ましい。

前臨床試験：

- 1 粒子線治療開始前において、当該粒子線施設は第三者機関の施設訪問を受けて物理的前臨床試験に関する評価を受ける必要がある。なお、
 - ① 線量測定法に関しては、日本医学物理学会が策定した標準測定法に準拠する。
 - ② 陽子線治療においては、RBEは1.1を用いることを基準とする。
 - ③ 炭素線治療については、RBEを実験的に確認し、斉一性のとれた臨床線量を使用する。
 - ④ CT値—水等価厚変換法については、採用している方法を明確に記載し誤差などの評価を明らかにする。
 - ⑤ 医学物理士が確認して入力する治療計画装置のデータについては、測定あるいは計算による決定法などを明らかにして、評価をうける。
- 2 粒子線治療を行う直前において、当該施設は、処方臨床線量・分割法などの治療方針などについて第三者機関の施設訪問を受けて治療方針に関する評価を受ける。

治療実施期間中：

1. 粒子線治療開始後において、以下の第三者機関の評価を受けることが望ましい。
 - (ア) 線量相互比較を2年に1度、実施すること。
 - (イ) 2年に1度、第三者機関の施設訪問を受け、治療装置のQA/QC記録などについて評価を受けること。
2. 前年までの研究成果
 - (1) 粒子線治療についての実態調査：日本国内の2002年から2008年度までの治療実績をまとめた。2002年は、520件（陽子線244件+炭素線276件）。2003年は、794件（陽子線474件+炭素線320件）。2004年は、1,082件（陽子線699件+炭素線383件）。2005年は、1,276件（陽

子線803件+炭素線473件）。2006年は、1,453件（陽子線827件+炭素線626件）。2007年は、1,712件（陽子線923件+炭素線789件）。2008年は、1,712件（陽子線781件+炭素線931件）。治療施設数の増加とともに治療実績も増加していることが判明した。

(2) 費用対効果の解析：前立腺癌治療における費用対効果の検討：これまでに、前立腺がん患者において、VASによるQOL効用値は、一般的に使用される包括的QOL評価（SF-36）の全ての下位尺度と弱いながら有意な相関があること、SF-36より変換算出した効用値と実際に測定したVAS効用値は有意に相関すること（相関係数0.529、 $p<0.001$ ）を見出した。

(3) 施設基準の設定：粒子線治療の施行に際しては、以下の人的体制を構築することを推奨された。 1. 粒子線治療を担当する常勤の医師：粒子線治療の経験を5年以上有する放射線腫瘍医であること。2. 粒子線治療を担当する常勤の診療放射線技師：粒子線治療の経験を5年以上有するもの者であること。3. 粒子線治療における機器の精度管理、照射計画の検証、照射計画補助作業を専ら担当する医学物理士等 粒子線治療の経験を5年以上有する者であること。

(4) 治療精度管理および精度保証：粒子線治療の施行に際し、粒子線治療施行におけるQC/QAについては現時点では各施設の装置にそれぞれ特徴があり、それに適合した治療に関する臨床的・物理的プロトコールを作成し実行することが必要であると考えられた。

(5) 多施設共同研究の実施等によるエビデンスの創出：前立腺癌に対する荷電粒子線治療・多施設共同第II相臨床試験プロトコールを作成できた。

(6) 保険収載のための資料の收拾：骨軟部腫瘍、肝腫瘍、頭蓋底腫瘍などが粒子線治療の良い適応と考えられた。その結果をもとに保険収載の

ための提案書を作成できた。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

本研究の実施により、我が国における粒子線治療の全体像（施設構造、患者数、対象疾患）が明らかになりつつある。同時に一部の疾患では経済的な側面においても粒子線治療の優位性が示唆されることとなった。さらに前立腺癌における多施設共同臨床試験の登録を開始できた。安全で質の高い粒子線治療を効率的に国民に提供することを可能とするための施設基準あるいは治療精度保証などについてもその基準について方向性が明らかとなった。全世界において粒子線治療施設の建設が多数進行中である。現在、我が国はこの分野において世界を先導する立場にあり、本研究の実施は我が国における粒子線治療の健全な発展・普及に寄与するだけでなく世界の粒子線治療の普及に寄与するものと考えられる。

D. 考察

異なる治療技術間での無作為比較試験の実施は現実には極めて困難であることから、粒子線治療多施設間で共通のプロトコールによる登録行い、治療結果の解析を行うことを目的に前立腺癌について粒子線多施設共通プロトコールを作成できた。結果が出るまでにはなお期間を要するが新たな一步を踏み出すことができたと考える。また前立腺癌治療の費用対効果についてQOLへの影響を加味した生存期間（QALY: Quality adjusted life years）に基づいて、費用対効果分析を行なった。他治療法のコスト計算は保険点数ベースで実施されている。これは必ずしも真のコストが計算されていないと思われる。一方、粒子線治療については先進医療実施時には実費用ベースでの計算が実施され、正確な比較とならないことが推定された。今後、既存治療の正確なコスト計算を如何に行うかが重要な課題と思われた。高い技術と専門的な知識の集

約が粒子線治療の実施には不可欠であり、そのような基盤なしに安全で効果的な粒子線治療をおこなうことは困難であることから施設の基準を設定し、新しい治療技術である粒子線の精度管理、精度保証のあり方も含めたガイドライン（試案）を作成できたが、今後、国際的な比較、また医学物理士の我が国におけるあり方まで含めた問題点が明らかとなった。

E. 結論

1) 我が国における荷電粒子線治療の全体像（施設構造、患者数、対象疾患）が明らかになった。2) 一部の疾患では経済的な側面においても粒子線治療の優位性が示唆されることとなった。3) 前立腺癌における多施設共同臨床試験の登録を開始できた。4) 施設基準あるいは治療精度保証などについてもその方向性を示すことができた。

F. 研究発表

<論文発表>

1. Kato S, Tran Dang Ngoc Linh, Ohno T, Nakano T, Kiyohara H, Ohkubo Y, Kamada T: CT-based 3D Dose-Volume Parameter of the Rectum and Late Rectal Complication in Patients with Cervical Cancer Treated with High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy, *Journal of Radiation Research*, 51(2), 215-221, 2010,
2. Okada T, Kamada T, Tsuji H, Mizoe J, Baba M, Kato S, Yamada S, Sugahara S, Yasuda S, Yamamoto N, Imai R, Hasegawa A, Imada H, Kiyohara H, Jingu K, Shinoto M, Tsujii H: Carbon Ion Radiotherapy: Clinical Experiences at National Institute of Radiological Sciences (NIRS), *Journal of Radiation Research*, 51(4), 355-364, 2010

3. Tanimoto K, Yoshikawa K, Obata T, Ikehira H, Shiraishi T, Watanabe K, Saga T, Mizoe J, Kamada T, Miyazaki M, et.al: Role of glucose metabolism and cellularity for tumor malignancy evaluation using FDG-PET/CT and MRI, *Nuclear Medicine Communications*, 31(6), 604-609, 2010
4. Yanagi T, Kamada T, Tsuji H, Imai R, Serizawa I, Tsujii H: Dose-volume histogram and dose-surface histogram analysis for skin reactions to carbon ion radiotherapy for bone and soft tissue sarcoma, *Radiotherapy and Oncology*, 95(1), 60-65, 2010
5. Imada H, Katou H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Kishimoto R, Kandatsu S, Mizoe J, Kamada T, Yokosuka O, Tsujii H: Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis, *Radiotherapy and Oncology*, 96(2), 231-235, 2010
6. Imada H, Katou H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Hara R, Kishimoto R, Kandatsu S, Minohara S, Mizoe J, Kamada T, Yokosuka O, Tsujii H: Compensatory enlargement of the liver after treatment of hepatocellular carcinoma with carbon ion radiotherapy-Relation to prognosis and liver function, *Radiotherapy and Oncology*, 96(2), 236-242, 2010
7. Jingu K, Hasegawa A, Mizoe J, Bessho H, Morikawa T, Tsuji H, Tsujii H, Kamada T: Carbon ion radiotherapy for basal cell adenocarcinoma of the head and neck: preliminary report of six cases and review of the literature, *Radiation Oncology* 5(89), 2-6, 2010
8. Jingu K, Kishimoto R, Mizoe J, Hasegawa A, Bessho H, Tsuji H, Kamada T, Yamada S, Tsujii H: Malignant mucosal melanoma treated with carbon ion radiotherapy with concurrent chemotherapy: Prognostic value of pretreatment apparent diffusion coefficient (ADC), *Radiotherapy and Oncology*, 98, 68-73, 2010
9. <学会発表>
 1. Kamada T, Imai R, Tsuji H, Suzuki M, Okada T, Sugahara S, Tsujii H: Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas, II NIRS-CNAO Joint Symposium on Hadrontherapy, Pavia, 2010.03
 2. Hasegawa A, Mizoe J, Jingu K, Bessho H, Morikawa T, Kamada T, Tsujii H: Carbon Ion Radiotherapy for Skull Base and Head-and-Neck Tumors, NIRS-CNAO Joint Symposium, Milan, 2010.03
 3. Yamamoto N, Baba M, Nakajima M, Horino T, Yoshikawa K, Imai R, Matsufuji N, Minohara S, Miyamoto T, Tsuji H, Kamada T, Tsujii H: Carbon Ion Radiotherapy in Hypofraction Regimen for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer, KI-NIRS Joint Symposium on Carbon Ion Therapy, Stockholm, 2010.09
 4. Imada H, Yasuda S, Yamada S, Shinoto M, Oonishi K, Kamada T, Tsujii H: Carbon Ion Radiotherapy for Liver Cancer, The 4th

- Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy, Stockholm, 2010.09
5. Hasegawa A, Koto M, Takagi R, Morikawa T, Kamada T, Mizoe J, Tsujii H: Carbon Ion Radiotherapy for Skull Base and Head-and-Neck Tumors, The 4th Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy, Stockholm, 2010.09
 6. Yamada S, Shinoto M, Oonishi K, Yasuda S, Imada H, Kamada T, Tsujii H: Carbon-Ion Therapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer, The 4th Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy, Stockholm, 2010.09
 7. Tsuji H, Okada T, Kamada T, Tsujii H: Carbon Ion Radiotherapy for Prostate Cancer, The 4th Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy and KI-NIRS Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences, Stockholm, 2010.09
 8. Kamada T, Imai R, Tsuji H, Imaizumi T, Matsunobu A, Okada T, Tsujii H: Carbon Ion Radiotherapy in Bone and Soft Tissue Sarcomas, The 4th Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy and KI-NIRS Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences, Stockholm, 2010.09
 9. Kamada T, Tsujii H: Carbon Ion Radiotherapy: Clinical Studies and Future Prospects, The 4th Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy and KI-NIRS Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences, Stockholm, 2010.09
 10. Yamada S, Shinoto M, Oonishi K, Imada H, Yasuda S, Kamada T, Tsujii H: Carbon Ion Radiotherapy for Pancreatic Cancer, The KI-NIRS Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences, Stockholm, 2010.09
 11. Kamada T, Imai R, Tsuji H, Imaizumi T, Tsujii H: Carbon ion radiotherapy for primary malignant bone tumors of the sacrum, ASTRO 52nd Annual Meeting, San Diego, 2010.10
 12. Kishimoto R, Omatsu T, Hasegawa A, Kandatsu S, Mizoe J, Kamada T: Prognostic Value of ADC: Malignant Astrocytic Tumors after Carbon Ion Radiotherapy, 96th Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago, 2010.11
 13. Imai R, Kamada T, Imaizumi T, Matsunobu A, Tsuji H, Tsujii H: Carbon ion radiotherapy for chondrosarcoma, CTOS 16th Annual Meeting, Paris, 2010.11
- G. 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

Ⅱ. 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）

分担研究報告書

肝腫瘍に対する外科療法と粒子線治療との比較研究

分担研究者 宮崎 勝 （千葉大学大学院臓器制御外科）

1. 本年度の研究成果

A. 転移性肝癌に対しての重粒子治療の臨床研究

転移性肝癌に対しての重粒子線治療の第一/二相臨床試験を開始した。転移性肝癌の治療の最も良好な治療成績が得られるものは現在外科切除である。しかし様々な腫瘍以外の要因によって外科切除が困難な症例もしばしば遭遇する。そのような症例に対して外科切除以外で同等な治療成績が得られる局所療法として放射線治療が期待される。その放射線治療の中でも近年その有効性が強く期待されてきた重粒子線治療についてその効果を検証するために今回臨床試験を上記のように計画し行ってきた。その適応は以下の通りである。

- 1) 画像診断および臨床経過より診断された大腸癌の肝転移。
原発巣は切除されていて組織診断がついていること。
- 2) 原発巣切除時に局所の腫瘍残存がなく、手術の根治性が保たれていること。
- 3) 画像診断上、脈管侵襲がなく腫瘍の大きさの計測が可能である。
- 4) 局所再発および肝外転移を認めない。
- 5) 大腸癌原発巣切除後、4週間以上経過している。
- 6) 化学療法、肝動注療法から4週間以上経過している。
- 7) Performance status (PS) が0~2である。

B. 肝癌治療の肝切除と肝移植の費用対効果についての研究

2010年度の診療報酬の大幅な改訂により外科治療の内でも高度外科切除とされるものがある程度の改訂を見て診療報酬額の増加がなされた。その中で肝癌に対しての肝切除および肝移植手術についても勿論この診療報酬はこれまでのものに比して大きな増加がなされてきた。従来診療報酬額と今回改訂の額を比較検討すると共に更にこの外科治療（肝切除および生体肝移植）にかかると予想される平均的な人件費および医療材料費、検査費等を概算しその費用対効果を検討した。

2. 研究成果の意義および今後の研究の展望

A. 転移性肝癌についての重粒子線治療は1回照射方法で行ったが現在その線量増加での有効性を検討出来た所であり、その安全性の検討からも従来の原発性肝癌に比してさらに線量増加を行う必要性が明らかにされてきた。し

かしその有効性が更なる線量増加によって示されるのであれば外科切除の出来ない症例に対しての second choice としての重粒子線治療法の意義が確立できる可能性があり今後更に症例を増やしての検討を行っていくべきかと思われた。

B. 新たに設定された肝切除の診療報酬額および肝移植の診療報酬額の適切性をこれに関わる人件費、医療材料費等より検討した場合にはまだまだ十分な評価額には満たないと考えられた。特に生体肝移植手術においては多くの莫大な人件費、医療材料費、検査費用がかさみいまだこの診療報酬では医療施設は赤字算定となってしまう事が明らかにされた。一方このような極めて有効な治療方法ではあるが医療コストの高くかかる治療方法である外科切除に対しての放射線治療特に重粒子線治療のコストは現在原発性肝癌に対しての治療では先進医療として行われておりその額は二回照射法にて 314 万円である。この重粒子線治療効果が外科治療に近づくことになればその有用性は費用対効果の面からも更にクローズアップされるものになるであろう。

3. 発表論文

- 1) 吉留博之、木村文夫、清水宏明、大塚将之、宮崎 勝 多様化する大腸癌肝転移例に対する外科治療 日本消化器病学会雑誌 2009 ; 106 (10) : 1438-1446
- 2) Koda K, Saito N, Ochiai T, Miyazaki M, Sarashina H, Nakajima N. Randomized, Controlled Study of Continuous 5-FU Infusion Starting Immediately after Curative Surgery for Advanced Colorectal Cancer. Hepato-Gastroenterol2009;56:116-119

4. 学会発表

- 1) 宮崎 勝 がん治療 update (第 47 回日本癌治療学会 教育セッション肝胆膵)
- 2) 宮崎 勝 The Role of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma (1st West Congress of IHPBA 2010 Symposium)
- 3) 宮崎 勝 最近の膵がん、胆道がんに対する集学的治療 司会：重粒子治療の有効性についても討議し、最新情報とデータを入手した。(第 48 回日本癌治療学会 パネルディスカッション 33)
- 4) 吉留 博之 大腸癌転移巣における CXCL12/CXCR4, CD133, phosphorylated mTOR の発言の意義：転移性大腸癌に対する重粒子治療についても報告し研究者達と意見交換した。(第 8 回日本消化器外科学会、第 18 回日本消化器関連学会週間 JDDW2010 パネルディスカッション 18)

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

前立腺癌の手術療法と粒子線治療の比較

分担研究者 東京厚生年金病院 泌尿器科 赤倉功一郎

研究要旨:局所前立腺癌の治療法の比較には医療経済的評価が不可欠である。また、費用対効用分析においては、QOLを加味した質調整生存年(QALY: quality adjusted life year)の評価が重要である。そこで、QOL 効用値指標である EuroQol-5D (EQ-5D) ならびに visual analogue scale (VAS)の前立腺癌患者における有用性を検討した。前立腺癌患者 81 例を対象として、包括的および前立腺癌特異的 QOL 調査票である SF-36 と EPIC を用いて、EQ-5D と VAS との関連を調べた。SF-36 の全ての下位尺度において EQ-5D および VAS との有意な相関を認めた。一方、EPIC の下位尺度である排尿、排便、性、ホルモンに関しては QOL 効用値指標に大きな影響はなかった。前立腺癌患者において EQ-5D ならびに VAS を用いた QOL 効用値指標の算出が妥当であり、費用対効用分析に用いえる可能性が示された

A 研究目的

前立腺癌の治療法としては、治療効果が優れているのみならず、費用が適切であることが要求される。このため、前立腺癌に対する治療法の比較にあたっては医療経済的評価が不可欠である。一方、治療法別の費用対効用分析においては、単なる生存期間の比較ではなく、QOL 評価を加味した質調整生存年(QALY: quality adjusted life year)の評価が重要である。健康関連 QOL の評価にはさまざまな調査票があるが、いずれも複数の測定尺度を含むため QALY 算出に直接用いることはできない。QALY 算出に最もひろく用いられている QOL 効用値指標は EuroQol-5D (EQ-5D) ならびに visual analogue scale (VAS) である。そこで、前立腺癌患者におけるこれらの QOL 効用値指標の有用性を明らかにするために、包括的および前立腺癌特異的 QOL 調査票である SF-36 と EPIC を用いて、EQ-5D と VAS との

関連を調べた。

B 研究方法

東京厚生年金病院に通院中の前立腺癌患者 81 例を対象とした。年齢は 51-82 歳、平均 70.4 ± 6.9 歳であった。主たる治療法としては、active surveillance (PSA 監視療法) 5 例、手術療法(前立腺全摘除術) 22 例、放射線療法 38 例(うち、小線源治療 3 例、リニアク外部照射 14 例、粒子線照射 21 例)、内分泌療法 16 例であった。14 例に再発ないし再燃を認め、67 例では再発・再燃なしであった。自己記入式の質問表によりアンケート調査を行なった。QOL 効用値指標としては、EQ-5D と VAS スケールを用いた。包括的および前立腺癌特異的 QOL 尺度としては、各々 SF-36 および EPIC を使用した。また、SF-36 の結果から VAS への変換式を用いて QOL 効用値を算出し、実際の測定値と比較した。

C 研究成果

全患者の解析によれば、SF-36 の全ての下の

位尺度において、EQ-5D および VAS との相関が認められた。両者の相関係数は小さいものの統計学的に有意な相関であった。SF-36 の 8 つの下位尺度のうちでは、身体機能と EQ-5D、全体的健康感と VAS との相関係数が比較的大きかった。EQ-5D および VAS と EPIC との関連では、EPIC の排尿尺度と VAS との間に弱い相関を認めたが、それ以外に有意な相関を示すものはなかった。報告された方法により SF-36 の結果から VAS スケールの効用値を変換算出すると、実際に得られた値と有意で強い相関がみられた(相関係数 0.53、 $p < 0.0001$)。年齢と EQ-5D および VAS の間には相関はなかった。また、治療法別に EQ-5D および VAS を比較したが、有意な差は認められなかった。再発・再燃例では、EQ-5D および VAS が低かったが、有意な差ではなかった。

D 考察

今回の検討により、前立腺癌患者において治療後の QOL 効用値指標は一般的 QOL 評価の全ての下位尺度を反映することが明らかになった。すなわち、EQ-5D および VAS は健康関連 QOL のあらゆる側面から影響をうけることが示唆され、効用値評価として用いることは妥当であると考えられた。一方、前立腺癌に特異的な QOL 下位尺度である排尿、排便、性、ホルモンに関しては、QOL 効用値指標に大きな影響はなかった。日本人前立腺癌患者では、包括的 QOL 評価のすべての下位尺度項目が、自身の健康評価に重要であり、疾患やその治療に関連する事象は容認可能であると推測される。また、SF-36 のデータから変換算出した QOL 効用値指標が、直接測定した VAS と強い相関を示したことよ

り、SF-36 質問表のデータが蓄積された前立腺癌患者コホートを費用対効用分析研究の対象として使用可能であることが示唆された。

E 結論

前立腺癌患者においても EQ-5D ならびに VAS を用いた QOL 効用値指標の算出が妥当であり、費用対効用分析に用いる可能性が示された。今回の検討は横断的研究であり、患者背景や治療期間にばらつきがあったために、治療法別にみて QOL 効用値指標に有意差は認められなかった。今後、症例数を増やした縦断的研究により治療法別の比較が可能となると思われる。さらに、生存期間とあわせて QALY を算出して、各治療法を評価し比較することが望まれる。

発表論文

1. Akakura, K. (2010) Intermittent androgen suppression for prostate cancer: Present status and perspectives. **Int. J. Urol.** 17, 307-308.
2. Shimazaki, J., Tsuji, H., Ishikawa, H., Okada, T., Akakura, K., Suzuki, H., Harada, M. and Tsujii, H. (2011) Carbon ion radiotherapy for treatment of prostate cancer and subsequent outcomes after biochemical failure. *Anticancer Res.* (in press)
3. 赤倉功一郎, 松崎香奈子, 小林孝至, 木藤宏樹, 溝口研一, 富川聖恵麗, 田倉智之, 川渕孝一 (2011) 前立腺癌患者における quality of life (QOL) 効用値の評価: QOL 効用値指標 EQ-5D および VAS と健康関連 QOL 質問表 SF-36 および EPIC との比較. *日泌尿会誌* 102, 9-13.

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）

肺癌の手術療法と粒子線治療の比較

分担研究者 東京医科大学 池田 徳彦

A 研究目的

近年増加している肺早期癌に対する手術療法の医学的ならびに経済的な側面から評価を行い、将来的には放射線治療をはじめとする非手術療法との比較の準備段階とする。あわせて胸腔鏡手術、縮小手術などの低侵襲術式を普遍化、均てん化するための3-Dワークステーションを用いた手術のシミュレーションと術中のナビゲーションを検討した。

B 研究方法

過去の当施設の小型肺癌の手術成績を後ろ向きの解析を行い、標準術式と縮小術式の成績を比較した。また、積極的な縮小手術と高齢や重症の併存疾患があるなどの理由で消極的な縮小術式を行った場合の臨床像を比較する。経済的評価に関してはDPCで肺癌手術を行う場合と放射線治療を行う場合の医療費を算出し比較した。また低侵襲術式の日常臨床への導入に関し調査するとともに、手術シミュレーションソフト作成用の術前画像を準備する。また、次世代の低侵襲手術としてロボット手術を試みた。

C 研究成果

過去10年の当施設の病期IAかつ2cm以内（小型早期肺癌）の手術成績を後ろ向きの解析を行ったところ、縮小手術で肺葉切除に匹敵する成績（5年生存率90%以上）が得られていた。一方、高齢や重症の併存疾患があるなどの理由で根治的な手術を行い得ず、消極的な縮小術式を行った場合も80%程度の5年生存率が得られた。これらの大部分が将来的には放射線治療や経皮的治療に移行していく可能性も大であるが、今回の治療成績はその参考になるものとする。

また、縮小術式、特に区域切除が小型肺癌の標準術式となるためには、手技の均てん化が必要であり、その支援方法を検討した。術前のCTの撮影条件で3D-イメージワークステーションを用い、血管、気管支の分岐、など手術の要所となる部位の全体像、局所像を予め確認し術前のシミュレーションを行うとともに、術中のオリエンテーション補助に応用した。肺実質に透過性を持たせ、動脈、静脈、気管支を異なった色彩で表示し、立体的で手術解剖に近似したイメージが得られるようになった。また、ロボット手術は呼吸器外科領域で十分使用可能であることが証明された。

D 考察

CTを用いた肺癌検診は今後一層普及すると考えられ、より多くの早期肺癌が発見されることが想定される。同時に高齢かつ複数の併存疾患を有する患者の比率も増加しているため、外科治療の低侵襲化と非手術療法の開発は推進すべきものである。しかし、地域の拠点となる施設の呼吸器外科医が縮小術式を標準手術として行い得るに至るには時間と経験の蓄積が必要と考える。術前のシミュレーションや手術自体を支援するソフトの開発は意義あるものとする。

積極的縮小手術は日常臨床に導入可能であることが示唆され、放射線治療との優劣を治療効果、費用、侵襲性など多角的に評価する必要があると考える。

E 結論

積極的縮小手術が標準治療の一つとなり得るかは、科学的な縮小術式に適する症例を選別することと、前向き比較試験による現在の標準術式との治療アウトカム（予後、合併症率、呼吸機能）の結果を待たねばならない。しかし小型の高分化腺癌に対する縮小術式はすでに標準化しており、この技術の均てん化を図る必要がある。また、肺癌患者の高齢化、併存疾患の多さを考慮すると、放射線治療をはじめとする非手術治療との比較、新治療法の開発が必要である。

発表論文

・ Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Hayashi H, Ohtani K, Maehara S, Ono S, Honda H, Kajiwara N, Uchida O, Tsutsui H, Ohira T, Kato H, Ikeda N. Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinomas in central airways >1.0 cm in diameter. *Clin Cancer Res*. 1;16(7):2198-204,2010.

・ Usuda J, Tsunoda Y, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Maehara S, Ono S, Tsutsui H, Ohira T, Okunaka T, Furukawa K, Sugimoto Y, Kato H, Ikeda N. Breast cancer resistant protein (BCRP) is a molecular determinant of the outcome of photodynamic therapy (PDT) for centrally located early lung cancer. *Lung Cancer*. 67(2):198-204,2010.

・ Kato Y, Peled N, Wynes MW, Yoshida K, Pardo M, Mascaux C, Ohira T, Tsuboi M, Matsubayashi J, Nagao T, Ikeda N, Hirsch FR. Novel Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Specific Antibodies for Non-Small Cell Lung Cancer: Immunohistochemistry as a Possible Screening Method for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Thorac Oncol*. Aug 6, 2010.

・ Kasahara K, Arao T, Sakai K, Matsumoto K, Sakai A, Kimura H, Sone T, Horiike A, Nishio M, Ohira T, Ikeda N, Yamanaka T, Saijo N, Nishio K. Impact of Serum HGF on Treatment Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Non-Small-Cell Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. Aug 2, 2010.

・ Saji H, Furukawa K, Tsutsui H, Tsuboi M, Ichinose S, Usuda J, Ohira T, Ikeda N. Outcomes of airway stenting for advanced lung cancer with central airway obstruction: a single-institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. Jul 23, 2010.

・ Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Hayashi H, Ohtani K, Maehara S, Ono S, Kajiwara N, Uchida O, Tsutsui H, Ohira T, Kato H, Ikeda N. Management of multiple primary lung cancer in patients with centrally located early cancer lesions. *J Thorac Oncol*. 5(1):62-8, 2010.

・ Kajiwara N, Akata S, Uchida O, Usuda J, Ohira T, Kawate N, Ikeda N. Cine MRI enables better therapeutic planning than CT in cases of possible lung cancer chest wall invasion. *Lung Cancer*. 69(2):203-8, 2010.

• Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, Miyajima K, Shimada Y, Imai K, Kato Y, Usuda J, Kajiwara N, Uchida O, Ohira T, Hirano T, Mukai K, Kato H, Ikeda N. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 21(1):89-93, 2010.

• Kajiwara N, Kakihana M, Kawate N, Ikeda N: Appropriate set-up of the daVinci Surgical System in relation to the location of anterior and middle mediastinal tumors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. (in press), 2010