

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

放射線療法と粒子線治療の比較

研究分担者 根本建二 山形大学医学部放射線腫瘍学講座

研究開始時の背景及び研究目的

近年EBM、ガイドラインの普及により、がん治療の標準化が進んでおり、ランダム試験などによる、新しい標準治療の開発も急速に進歩している。しかしながら、一般に臨床試験で治療対象となる患者は特定の条件を満たす限られた患者であり、実際の臨床現場では、EBM的な手法やガイドラインが適応できない患者も多い。このような患者に対しても極力適切な治療法を選択することが重要であるが、1人の医師のみでは最近のがん医療の様々な分野での急速な進歩に対応した治療法の選択は困難で、外科治療、薬物療法、粒子線治療を含めた放射線治療、緩和医療などの専門家の知識を集約して適切な治療方針を選択していくことが求められるようになってきている。そして、そのための仕組みとしてがん医療の各分野の専門家が集まってがん患者の治療方針などについて協議し、最適な治療方針を選択するための会議：カンサーボード（以下CB）がある。本研究では、CBががんの治療法に及ぼす影響、特に放射線治療・粒子線治療の実施にどのような影響を与えたかを前向きに検討しその有効性を明らかにする。

V 今年度の研究計画・研究方法

当施設で実施しているカンサーボードの実施状況を調査するとともに、治療方法がどのような影響を受けたかを検討する。調査対象は2010年2月～8月に当院で実施している13種類の臓器別ボードで検討を行った238例の各種がん患者である。CB毎に提出された目的、がん種、初発か再発か、標準治療適応の可否、議論が治療方針に与えた影響を、手術、化学療法、放射線、緩和医療毎にスコア化してデータベースに入力した。なお、当院でのCBは全症例を検討する時間的余裕がないため、主に治療方針の決定に苦慮するような症例が出されている傾向があり、当院を受診したがん患者の概ね25%がCBで討議されている。

今年度の研究では、データベースを分析し、前記期間に検討された症例を分析、CBがいかに放射線治療・粒子線治療に影響を与えたかを検討した。

VI 研究成果

2010年2月-8月に238名のがん患者がCBデータベースに登録された。初発例が118例（50%）、再発や術後遺残が85例（36%）、治療中であるものが30例（13%）であった。再発例が多いこともあり、標準治療が明確なものは60例（25%）にすぎず、多くはエビデンスレベルでの標準治療が該当し

ないものであった。これらCBの決定を放射線治療の点から分析すると、もともとは放射線治療を予定していなかったがCBにより放射線治療を施行することになったものが15例(6%)、予定していた放射線治療をとりやめたものが8例(3%)、他の治療と放射線治療の順序の変更や粒子線治療の推奨など詳細が変更になったものが20例(8%)となっていた。粒子線治療の推奨がなされた13症例(5%)の内訳は、非扁平上皮子宮がん2例、前立腺がん高リスク3例、非扁平上皮頭頸部がん5例、切除不能または再発肉腫3例となっていた。CBはがん治療の方針決定に有効であり、放射線治療の実施に関しても大きな影響を及ぼすことが明らかとなったが、粒子線が推奨される確率は5%と高くはなかった。粒子線が選択された対象疾患は子宮・頭頸部の扁平上皮癌以外の組織型ならびに肉腫であった。選択頻度が低い理由として、手術可能なcommon cancerがCBでの議論を経ないで手術されている可能性があることと、粒子線治療が他の治療成績より明らかに優れている対照群がcommon cancerで絞り切れていないことが考えられた。さらなる粒子線治療普及のためには、早期がんを含めた全症例を検討するCBの実施体制の構築と優先的に粒子線治療を行うべきcommon cancerの絞り込みが必要と思われた。

VIII 刊行物一覧 (22年度)

(雑誌論文)

- Jingu K, Ariga H, Kaneta T, Takai Y, Takeda K, Katja L, Narazaki K, Metoki T, Fujimoto K, Umezawa R, Ogawa Y, Nemoto K, Koto M, Mitsuya M, Matsufuji N, Takahashi S, Yamada S. Focal dose escalation using FDG-PET-guided intensity-modulated radiation therapy boost for postoperative local recurrent rectal cancer: a planning study with comparison of DVH and NTCP. *BMC Cancer*. 2010 Apr 7;10:127
- Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, Takeda K, Ogawa Y, Ariga H, Koto M, Sakayauchi T, Takai Y, Takahashi S, Yamada S. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography immediately after chemoradiotherapy predicts prognosis in patients with locoregional postoperative recurrent esophageal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2010; 15:184-189.
- Ogawa K, Ito Y, Karasawa K, Ogawa Y, Onishi H, Kazumoto T, Shibuya K, Shibuya H, Okuno Y, Nishino S, Ogo E, Uchida N, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y; JROSG Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Patterns of radiotherapy practice for pancreatic cancer in Japan: results of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 1;77(3):743-50. Epub 2009 Oct 29.

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
放射線療法と粒子線治療の比較
分担研究者 手島 昭樹（大阪大学大学院医学系研究科）

1. 本年度の研究成果

(1) 2009 年度日本放射線腫瘍学会定期的構造調査の実施と分析（粒子線 対 IMRT）：粒子線治療施設のわが国の施設構造基準の策定または改訂のための参考資料として日本放射線腫瘍学会(JASTRO)全国放射線治療施設構造調査のデータを分析、提示する。2010 年 1 月より Web 登録にて開始した。全国の 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。

①患者数：施設当たりの平均患者数は P 施設: 317 人、IMRTA 施設: 35 人、IMRTB 施設: 49 人であった。5 施設の粒子線治療の新規患者数は 1,587 人で施設平均 317 例であった。

②装備と機能: Linac 機能のうち dual energy のものは P 施設: 90%、IMRTA 施設: 78%、IMRTB 施設: 74%であった。IMRT 機能はそれぞれ 60%、81%、89%に有していた。Cone beam CT or CT on rail 機能はそれぞれ 40%、33%、45%、Treatment position with verification system (radioscopy)はそれぞれ 20%、39%、50%に有していた。

③治療計画装置: CT simulator は P 施設: 100%、IMRTA 施設: 96%、IMRTB 施設: 93%に装備されていた。

④人員：施設当たりの平均の放射線腫瘍医 FTE 数は P 施設: 8.8 人、IMRTA 施設: 4.8 人、IMRTB 施設: 1.8 人であった。同様に診療放射線技師 FTE 数は 14.7 人、6.3 人、3.6 人であった。医学物理士 FTE 数は 1.3 人、0.7 人、0.6 人であった。全体では常勤の医学物理士はそれぞれ 13 人、63 人、38 人と登録されていた。患者数負荷は 1FTE 放射線腫瘍医当たりでは IMRTA 施設：183 人、IMRTB 施設: 218 人であった。一方 1FTE 診療放射線技師当たりでは、それぞれ 140 人、109 人となっていた。

(2) 2009 年度日本放射線腫瘍学会定期的構造調査の実施と分析（全体データ）：

①患者数推移：わが国全体の放射線治療新規患者数は推定 202,000 人、新規+再患を含めた実患者数は 241,000 人であった。本研究班で臨床研究を想定している主要疾患について新規患者数推移を集計した。肺癌は 2003 年: 23,627 例、2005 年: 26,212 例、2007 年: 30,996 例、2009 年: 31,124 例、同 SRT 例はそれぞれ 591 例、1,184 例、1,957 例、2,317 例であった。肝・胆・膵臓癌はそれぞれ 6,199 例、6560 例、6824 例、6779 例、前立腺癌は 9,112 例、13,644 例、17,215 例、19,358 例、乳癌は 25,380 例、31,238 例、38,561 例、42,209 例であった。

②IMRT: 全体の実患者数に対する実施症例数と比率は、2005 年：755 例(0.3%)、2007

年: 2,799 例(1.4%)、2009 年: 3,963 例(2.0%)であった。

③地域分布：都府県別年間実患者数は人口に依存しており、都市部への粒子線治療施設の普及も今後重要な課題と考えられた。

2. 前年度までの研究成果

2007 年の JASTRO 定期的構造調査の結果、P 施設 6 施設、IMRTA 施設 29 施設、IMRTB 施設 29 施設について、施設当たりの平均の放射線腫瘍医 FTE 数はそれぞれ 6.3 人、4.9 人、1.5 人であった。同様に診療放射線技師 FTE 数は 8.1 人、6.4 人、3.2 人であった。医学物理士 FTE 数は 3.2 人、0.4 人、0.3 人であった。全体では常勤の医学物理士はそれぞれ 40 人、28 人、19 人と登録されていたので、IMRT 施設における FTE 数から勤務実態としては診療放射線技師業務との兼任が大部分であることが強く示唆された。6 施設の粒子線治療の新規患者数は 1,643 人で施設平均 274 例であった。患者数から IMRT 施設における一般外部放射線治療に占める IMRT の割合は IMRTA 施設では 5%、IMRTB 施設では 16%であり、2007 年時点でまだ十分普及している治療法とは言えなかった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

粒子線治療を適切に普及させ、可能性を十分に引き出すためにもわが国の実情に合った施設構造基準の策定は重要な作業である。IMRT 施設における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 年と今回の 2009 年で変化がなかったが、実施施設数が増加しているので全体の症例数は約 1,200 例増加していた。一方、人員は P 施設、IMRTB 施設で放射線腫瘍医数は増加している。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点、後者は IMRT 業務や他の QA/QC 業務への医学物理士の専任化が順調に進展していることが推察された。

2009 年までの構造調査では粒子線治療施設における粒子線治療患者数の統計が取れていなかったが、2010 年の調査から反映される。さらに本研究班参加施設を中心に放射線医学総合研究所がデータセンター（安藤裕班員）となり、症例調査も開始されるのでさらに詳細な分析が可能になる。粒子線治療施設の普及と同時に診療の質の担保のためのモニタリングに役立つであろう。

4. 倫理面への配慮

施設構造データとして患者個人のデータは扱わないため該当しない。(2009 年データより施設固有名は調査項目ごとに公開を承諾した施設のデータのみ JASTRO HP に公開する。)

5. 発表論文

- 1) Numasaki H., Teshima T., Shibuya H., Nishio M., Ikeda H., Ito H., Sekiguchi K., Kamikonya N., Koizumi M., Tago M., Nagata Y., Masaki H., Nishimura T., Yamada S., and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology Database Committee.: National structure of radiation oncology in Japan with special reference to designated cancer care hospital. *Int. J. Clin. Oncol.* 14(3): 237-244, 2009.
- 2) Ide H., Ozawa S., Matsubara H., Saito T., Shinoda M., Tachimori Y., Tanaka O., Udagawa H., Yamana H., Teshima T., Numasaki H., Barron J.P.: Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2000. *Esophagus* 6(1): 27-47, 2009.
- 3) Yogo A., Sato K., Nishikino M., Mori M., Teshima T., Numasaki H., Murakami M., Demizu Y., Akagi S., Nagayama S., Ogura K., Sagisaka A., Orimo S., Nishiguchi M., Pirozhkov A.S., Ikegami M., Tampo M., Sakaki H., Suzuki M., Daido I., Oishi Y., Sugiyama H., Kiriyama H., Okada H., Kanazawa S., Kondo S., Shimomura T., Nakai Y., Tanoue M., Sasao H., Wakai D., Bolton P.R., Daido H.: Application of laser-accelerated protons to the demonstration of DNA double-strand breaks in human cancer cells. *Applied Physics Letter* 94: 181502, 2009
- 4) Yoshioka Y., Suzuki O., Kobayashi K., Teshima T., Yamada Y., Kotsuma T., Koizumi M., Kagawa K., Chatani M., Shimamoto S., Tanaka E., Yamazaki H., Inoue T.: External-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Osaka, Japan, 1995-2006: Time trends, outcome, and risk stratification. *Strahlenther. Onkol.* 185(7): 446-52, 2009.
- 5) Kenjo M., Uno T., Murakami Y., Oguchi M., Saito S., Numasaki H., Teshima T., Mitsumori M. Radiation therapy for esophageal cancer in Japan: Results of the Patterns of Care Study 1999-2001. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 75 (2): 357-363, 2009.
- 6) Akino Y., Teshima T., Kihara A., Kodera-Suzumoto Y., Inaoka M., Higashiyama S., Furusawa Y., Matsuura N. Carbon-ion beam irradiation effectively suppresses migration and invasion of human non-small lung cancer cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 75 (2): 475-481, 2009.
- 7) Mukumoto N., Tsujii K., Saito S., Yasunaga M., Takegawa H., Yamamoto T., Numasaki H., Teshima T.: A preliminary study of in-house Monte Carlo simulations: An integrated Monte Carlo verification system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 75 (2): 571-579, 2009.
- 8) Sasaki T., Nakamura K., Ogawa K., Onishi H., Okamoto A., Koizumi M., Shioyama Y., Mitsumori M., Teshima T., the Japanese Patterns of Care Study Working Subgroup on Prostate Cancer.: Radiotherapy for patients with localized hormone-refractory prostate cancer: Results of the Patterns of Care Study in Japan. *BJUI* 104: 1462-1466, 2009
- 9) Toita T., Oguchi M., Ohno T., Kato S., Niibe Y., Kodaira T., Kazumoto T., Kataoka M., Shikama N., Kenjo M., Teshima T., Kagami Y.: Quality assurance in the prospective

- multi-institutional trial on definitive radiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: The individual case review in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 39(12): 813-819, 2009
- 10) Nakamura K., Ogawa K., Sasaki T., Onishi H., Koizumi M., Araya M., Mukumoto N., Mitsumori M., Teshima T., Japanese Patterns of Care Study working subgroup of prostate cancer.: Patterns of radiation treatment planning for localized prostate cancer in Japan: 2003-05 Patterns of Care Study report. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 39(12): 820-824, 2009
- 11) Ogawa K., Nakamura K., Sasaki T., Onishi H., Koizumi M., Araya M., Mukumoto N., Mitsumori M., Teshima T., Japanese Patterns of Care Study working subgroup of prostate cancer.: Postoperative radiotherapy for localized prostate cancer: Clinical significance of Nadir Prostate-specific Antigen value within 12 months. *Anticancer Research* 29: 4605-4614, 2009
- 12) Ogawa K., Nakamura K., Onishi H., Koizumi M., Mitsumori M., Teshima T. Japanese patterns of care study working subgroup of prostate cancer.: External beam radiotherapy for clinically localized hormone-refractory prostate cancer: clinical significance of Nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 74: 759-65, 2009
- 13) Teshima T., Numasaki H., Shibuya H., Nishio M., Ikeda H., Sekiguchi K., Kamikonya N., Koizumi M., Tago M., Ando Y., Tsukamoto N., Terahara A., Nakamura K., Mitsumori M., Nishimura T., Hareyama M., and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology Database Committee.: Japanese Structure Survey of Radiation Oncology in 2007 based on institutional stratification of Patterns of Care Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010 Apr. 6. [Epub ahead of print].
- 14) Ogata T., Yamazaki H., Teshima T., Kihara A., Suzumoto Y., Inoue T., Nishimoto N., Matsuura N.: Early administration of IL-6RA does not prevent radiation-induced lung injury in mice. *Radiat. Oncol.* 2010, 5: 26 (in press)
- 15) Sato K., Nishikino M., Okano Y., Ohshima S., Hasegawa N., Ishino M., Kawachi T., Numasaki H., Teshima T., Nishimura H.: γ -H2AX and phosphorylated ATM focus formation on cancer cell line by laser plasma x-ray irradiation. *Radiat Research* 174(4): 436-45, 2010
- 16) Ogawa K., Nakamura K., Sasaki T., Onishi H., Koizumi M., Araya M., Mukumoto N., Teshima T., Mitsumori M.: Radical external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Japan: Changing trends in the Patterns of Care process survey. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010 Oct. 13 [Epub ahead of print].
- 17) Yoshioka M., Tominaga T., Usui S., Hayashi S., Haneda K., Tsunei Y., Katahira K., Suga D., Hishikawa Y., Teshima T.: Examination of fundamental characteristics of a polymer gel detection in a proton beam irradiation. *Radiation Measurements* (in press).

- 18) Numasaki H., Shibuya H., Nishio M., Ikeda H., Sekiguchi K., Kamikonya N., Koizumi M., Tago M., Ando Y., Tsukamoto N., Terahara A., Nakamura K., Mitsumori M., Nishimura T., Hareyama M., Teshima T., and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology Database Committee. Japanese structure survey of radiation oncology in 2007 with special reference to Designated Cancer care Hospitals. *Strahlenther. Onkol.* 2010 (in press).
- 19) Otani Y., Fukuda I., Tsukamoto N., Kumazaki Y., Sekine H., Imabashi E., Kawaguchi O., Nose T., Teshima T., Dokiya T. : A comparison of the respiratory signals acquired by different respiratory monitoring systems used in respiratory gated radiotherapy. *Med. Phys.* 37(12): 6178-6186, 2010.

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）

江原威（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：

今年度は、分子標的薬の費用対効果について調べ、炭素線治療との比較を行った。対象と方法：分子標的薬に関するランダム化比較試験の文献から求めた2年生存率、および薬価から算出された2年間に通算して必要となる薬剤費を調査し、生存率1%の向上に対する費用を求めた。対象疾患と薬剤名は次の通りである。Bevacizumab（非小細胞肺癌）、Pemetrexed（非小細胞肺癌）、Imatinib（白血病）、Bevacizumab（大腸癌）、Rituximab（悪性リンパ腫）。炭素線治療は先行研究の値6,428円を用いた。結果：2年時の生存率の上乗せ効果は、Bevacizumab 8%、Pemetrexed 5%、Imatinib 20%、Bevacizumab 7%、Rituximab 9%であった。生存率1%の向上に対する費用はBevacizumab 378,778円、Pemetrexed 481,298円、Imatinib 367,741円、Bevacizumab 416,972円、Rituximab 214,768円であった。結語：分子標的薬の治療後2年間の費用対効果は21-48万円代に分布し炭素線治療に比べて、およそ33-75倍の費用となっていた。

A) 研究目的

分子標的治療は体内の特定の分子レベルの標的に対して機能を抑えることが可能であり、従来の細胞障害性の抗がん剤とは異なる癌細胞特異的な効果を示す。当初、分子標的薬は増殖を抑えることが基本的作用と考えられていたが、多くの臨床試験が行われた結果、腫瘍縮小効果を示し、生存期間を延長する薬剤が存在することも明らかとなった。一方、生存期間の延長は数か月程度のことが多く、治療費用が高いことから費用対効果の必要性が指摘されている。我々は、先行研究として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を調べ、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。今回は、悪性腫瘍に対する分子標的薬の費用対効果を調べ、炭素線治療と比較した。

B) 研究方法

対象疾患と薬剤名は次の通りである。①Bevacizumab（非小細胞肺癌）、②Pemetrexed（非小細胞肺癌）、③Imatinib（白血病）、④Bevacizumab（大腸癌）、⑤Rituximab（悪性リンパ腫）。

生存率の差は、上記薬剤の上乗せ効果を調べたランダム化比較試験の生存率曲線から求められた。また、薬剤費用の算出は、本邦における薬価と臨床試験で用いられた総投与量の中央値から求められた。

C) 研究成果

非小細胞肺癌に対する Bevacizumab の上乗せ効果を調べた Sander らのランダム化試験 (N Engl J Med 2006;355:2542-50) では、Paclitaxel + Carboplatin をコントロール群として、Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab の有効性と安全性が調べられた。まず、Bevacizumab 投与群の2年時の生存率は8%増加していた。この間、薬剤は1コースあたり432,889円で中央値の4コースでは3,030,223円となる。これを8%で除して得られた値378,778円が、2年生存1%の改善に必要な費用となる。

以下、同様の検討を他の疾患と薬剤で検討したところ、2年時の生存率の増加はPemetrexed 5%、Imatinib 20%、Bevacizumab 7%、Rituximab 9%であった。生存率1%の向上に必要な費用は、Pemetrexed 481,298円、Imatinib 367,741円、Bevacizumab 416,972円、Rituximab 214,768円であった。

D) 考察

先行研究として、我々は直腸癌術後局所再発に対する炭素線治療の費用対効果を報告している。2年時の全生存率は、X線による集学的治療群は55%、炭素イオン線治療群は85%と炭素イオン線治療群が良好であった。各群における2年間、もしくは亡くなるまでの総医療費の平均値は、集学的治療群は4,591,605円、炭素イオン線治療群は4,803,946円であり、その差は21,2341円であった。これをもとに、生存率を1%増加させるのに必要な医療費の増額分は炭素線治療では6,428円と算出された。

本研究では、分子標的薬の2年時生存率1%の向上に対する薬剤費は、およそ21-48万円代であった。これは、薬剤費のみであり、支持療法や効果判定の診断に必要な医療費は含まれていない。それにもかかわらず、炭素線治療に比べると約30-68倍の費用となっていた。また、Bevacizumab分子標的薬剤では2-3年以後の生存曲線が重なっており、主たる効果は延命効果で長期生存は困難であることを示していた。対象となる疾患の背景が異なるが、炭素線治療で局所制御された場合には長期生存者が現れることにも注意を払う必要がある。

E) 結論

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、Imatinib 367,741円、Bevacizumab 416,972円、Rituximab 214,768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。

F) 研究発表

1. Mobaraki A, Ohno T, Yamada S, Sakurai H, Nakano T. Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer. Cancer Sci. 2010.
2. Ohno T, Nakano T. Carbon ion radiotherapy project at Gunma University
PTCOG49 proceeding 2010
3. Ohno T, Nakano T. Cost effectiveness of carbon ion radiotherapy. NIRS International Symposium on Heavy Ion Radiotherapy and Advanced Technology 2011

表 1. 分子標的薬の費用対効果

文献

- 1) N Engl J Med 2006;355:2542-50.
- 2) Lancet 2009;374:1432-40.
- 3) N Engl J Med 2003;348:994-1004.
- 4) N Engl J Med 2004;350:2335-42.
- 5) Blood. 2005;106:3725-3732

Drugs (ref.)	Site	Endpoint	Survival benefit (%)	Additional Cost (JPY)	Cost effectiveness (JPY/ %)
Bevacizumab ¹⁾	NSCLC	2y survival	8%	3,030,223	378,778
Pemetrexed ²⁾	NSCLC	2y survival	5%	2,406,490	481,298
Imatinib ³⁾	Leukemia	2y PFS	20%	7,354,824	367,741
Bevacizumab ⁴⁾	Colorectal	2y survival	7%	2,918,810	416,972
Rituximab ⁵⁾	Lymphoma	2y survival	9%	1,932,916	214,768

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グループ

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、小動物を対象としたレーザー光線と陽子線照射の併用試験を実施した。その結果、細胞種によってはこの併用療法が効果的であることを確認した。

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、今年度は小動物を対象としてレーザー光線と陽子線照射の併用を実施するものとした。

B. 研究方法

実験装置として、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 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、高周波出射制御器 (RFK) での線量制御を実施した。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陽子線で 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、陽子線照射領域を限局するために、コリメータを設置した。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。このコリメータの開口部下流において、100 mm x 15 mm 部分において±4%の平坦度を得るようにウオブラー電磁石の励磁量と散乱体厚を決定した。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。

陽子線の線量測定には、ファーマ型電離箱 PTW30013 と線量計 RAMTEC1000D 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）。

被照射体として、前立腺由来のがん細胞三種類 (PC3, DU145, LNCaP) を移植したヌードマウス合計 45 匹を使用した。これを更に、陽子線照射のみの群と陽子線照射とレーザー光線照射を併用する群とに分類した。ただしいずれの場合にも陽子線は 5 Gy (X線換算) した。照射 30 日後の腫瘍体積を計測し、この体積により効果を判定するものとした。

C. 研究結果

がん細胞の種類により、結果に差異を生じた。DU145 と LNCaP については、陽子線とレーザー併用の場合に陽子線単独と比べて明らかに腫瘍体積縮小速度が早いか、あるいは腫瘍が消失した。一方、PC3 については、陽子線とレーザー併用の場合と陽子線単独の場合とで明確な差が見られなかった。

D. 考察

今回の結果により、細胞の種類によって、陽子線単独の場合と陽子線とレーザー併用の場合とで、感受性の違う可能性があることを見出した。今後、陽子線とレーザーを同時照射可能な場を構築し、より広範に研究を進めて行く。

E. 結論

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・診断法の確立のための課題解決の一環として、今年度は小動物に対する陽子線照射とレーザー照射の併用療法試験を実施した。その結果、細胞種によっては陽子線とレーザー併用の場合と陽子線単独照射の場合とで感受性が違う可能性があることを見出した。今後、開発を継続し、レーザー・陽子線併用照射システムを実現する予定である。

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 村上昌雄

1. 本年度（H22年度）の研究成果

（1）「大腸癌肝転移に対する粒子線治療」を班会議（2010年6月18日）において発表した。

【目的】

兵庫県立粒子線医療センターでは2003年より転移性肝腫瘍に対して粒子線治療を行ってきた。主に陽子線、炭素イオン線を使用しての線量増加試験を行っているが、今回は原発巣を大腸癌にのみに限定し、線量増加試験を含めた照射例すべてについて、その治療効果の遡及的な解析を行った。

【方法】

対象は2003年5月から2009年12月に粒子線治療を行った大腸癌肝転移症例41例53部位。原発巣は結腸35、直腸18部位。腫瘍最大径8～125mm（中央値37mm）。治療線種は陽子線26部位、炭素イオン線27部位であった。照射方法はCTおよびMRIで同定できる腫瘍をGTVとし、CTVはGTVに5mmのmarginを付加、PTVは5mmのsetup marginと呼吸同期marginを付加した。線量増加試験は56GyE/8frより開始し、再発例を確認した場合に4GyEずつ線量増加を行い、現在72GyE/8frで治療を行っている。その他、消化管近接例に対しては線量増加試験外のプロトコールとして76GyE/20frや80GyE/20frを使用した。

【結果】

全体（53部位）の1年・2年局所制御率は61%、30%。1年・2年全生存率は93%、59%であった。腫瘍最大径 ≤ 3 cm、 > 3 cmの2年局所制御率は84%、49%（ $P=0.003$ ）、2年生存率は76.2%、50%（ $P=0.01$ ）と有意差を認めた。腫瘍最大径別においてそれぞれ線種別（陽子線・炭素イオン線）の局所制御・全生存について検討を行ったが有意差は認めなかった。その他、CEAの ≤ 27 、 > 27 では局所制御・全生存において有意差を認めた。線量増加試験における局所制御率は68GyE/8frのプロトコール以上にて改善する傾向が認められたが統計学的有意差は認めなかった。局所制御・全生存に対する多変量解析の結果、いずれも腫瘍最大径のみが有意変数として示された。有害事象についてはgrade3以下の皮膚炎が15%、肝機能障害が11%に見られ、許容範囲内であった。

【結論】

大腸癌肝転移に対する粒子線治療は30mm以下の腫瘍であれば比較的良好な局所制御を得ることができるが、大きな腫瘍に対しては満足できる結果は得られていない。現在72GyE/8frでの治療を行っているが、今後はCTV marginの増加試験も併せて行っていく予定である。

（2）「HIBMCにおける粒子線治療後の晩期皮膚障害」を班会議（2010年10月16日）において発表した。

【目的】粒子線治療後の晩期皮膚障害の頻度をレトロスペクティブに把握し、皮膚障害に関連する諸因子について検討する。

【方法】

2001年5月～2008年8月に当センターで粒子線治療を受け1年以上追跡可能でプロトコル外治療例、前立腺癌症例を除外した、844例、照射部位957か所を検討対象とした。照射部位をもとにした症例の背景は、男性が603名、女性354名、照射治療開始時の年齢は12～91歳で、肝腫瘍270例306部位、頭頸部腫瘍257例277部位、肺腫瘍189例204部位、骨軟部腫瘍83例94部位であった。粒子線治療には150-230MeV陽子線、320MeV炭素イオン線を使用し、静的ビームモジュレーション法を用いた。経過観察時には通常の外来診察に加えて、患者宅に簡易カメラを郵送し照射部皮膚の撮影を行った。晩期障害はRTOG/EORTCの定義を採用し、統計処理はstatview(ver 5.0)を使用し、症例の解析には χ^2 乗検定、t検定、晩期障害の危険因子解析に対して、ロジスティック回帰分析尤度比検定を行った。観察期間は全体で370～2945日(中央値956)であった。

【結果】

晩期皮膚有害事象の発生頻度はGrade3が14領域：1.5%、Grade4が32領域：3.3%であった。線種別では、陽子線でGrade3が9領域：0.6%、Grade4が12領域：0.8%、炭素イオン線ではGrade3が5領域：1.7%、Grade4が20領域：7.0%と、重篤な有害事象の発生率は炭素イオン線の方が高かった。

Grade3、4発生率の因子別比較では骨軟部腫瘍におおく発症し、皮膚最大線量%がGrade3は60%以上、Grade4は80%以上でみられた。四肢、臀部、腰部に高頻度でみられたが、頭頸部、骨盤部(前・側)では非常に発生頻度が低かった。また1門の症例で高率にみられた。

一門照射野無変更症例(108症例、120部位)での因子解析では、いずれの線種でも皮膚BED3線量と面積がGrade3、4発症に相関していた。多変量解析においては皮膚BED3線量と面積が有意な発症因子であり、線種は無関係であった。

【結論】

荷電粒子線治療においては皮膚線量、面積に注意が必要で、最大皮膚線量を処方線量の80%未満に押させればGrade4は発症しない。

2. 研究成果の意義及び今後の発展性

レトロスペクティブに当センターの粒子線治療成績を検討し、局所制御に優れた粒子線治療の意義が確認された。今後、新たな治療プロトコルの作成、新規粒子線治療施設に対する情報提供、プロスペクティブな第2相、3相試験の立案、安全かつ確実な粒子線治療の確立に際し、今回のデータは貴重な資料となると考えている。

3. 倫理面への配慮

全ての治療プロトコルは当センターの倫理委員会、治療基準策定委員会にて承認されている。

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

I 期非小細胞肺癌に対する陽子線治療例の検討
分担研究者 村山 重行

2003年11月から2007年4月までの間に治療を開始し、総線量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。

症例の内訳は、男女比は21:3、年齢は56-87才（median 75才）、病期（2002年UICC 6th ed.）はIA期6例、IB期16例、術後再発2例（T1、T2相当が各1例）、病理組織型は腺癌14例、扁平上皮癌9例、大細胞癌1例であった。手術適応については「手術適応あり」が8例、「手術適応なし」が16例であった。観察期間は3-74ヵ月（median 40ヵ月）であった。

陽子線治療は全例同じ線量配分80GyE/20回/約4週（27-34日（median 28日））で実施され、照射方法では呼吸同期照射法（呼気時にビーム射出）を使用した。治療計画におけるCTV値は12~182 ml（平均値78.5 ml）、患側肺に対するV20値（20GyE以上の線量を受ける体積割合）は8-32%（中央値16%）で、治療期間中の計画変更は7例に対して1回の変更が実施された。その他の照射パラメータ（門毎の線量配分・照射角度など）は、腫瘍の占拠部位、胸壁厚などに応じて個別化して設定された。観察期間中の局所再発は1例（T2症例）、リンパ節・遠隔転移は6例に認めた。全例の2年粗生存率、無増悪生存率、局所制御率はそれぞれ、91%、79%、90%で、5年ではそれぞれ57%、66%、90%であった。

国内施設から既報のI期非小細胞肺癌陽子線治療成績としては、国立がんセンター東病院（Nihei K、IJROBP 2006; 65, 107-111）から、37例（T1 17、T2 20）（観察期間中央値24ヵ月）を対象とした線量増加試験（70・80・88・94GyE/20 fr (n=3/17/16/1)）の報告（2年局所制御率80%、2年粗生存率84%）や、筑波大学（Hata M、IJROBP 2007; 68, 786-793）から、21例（T1 11、T2 10）（観察期間中央値25ヵ月）を対象とした総線量50GyEまたは60GyEの10回照射法（50 or 60GyE /10fr (n=3/18)）の報告（2年局所制御率95%、2年粗生存率74%）などがある。今回の検討では、24例（T1 6、T2 16、post-op 2）（観察期間中央値40ヵ月）を対象とし、全例に共通の線量配分による陽子線治療を実施して、2年局所制御率90%、2年粗生存率91%で、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。

今後の研究では、末梢型 I 期非小細胞肺癌への安全な短期照射法（I A 期症例への 60GyE/10fr など）の開発を進めるとともに、陽子線治療の集中性の高い線量分布を活かした同時併用化学放射線治療への陽子線治療の導入によって局所進行非小細胞肺癌に対する陽子線治療の適用拡大を検討したい。

発表論文

Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, Hishikawa Y. Multi-institutional phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 (in Press)

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 国立がん研究センター東病院 荻野 尚

1. 研究目的

鼻腔・副鼻腔の悪性腫瘍に対する陽子線治療の効果と有害事象を明らかにする。

2. 研究方法

遡及的に検討した。

3. 研究成果

対象は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で、所属リンパ節転移や遠隔転移のない39例である。年齢中央値は57歳(22-84歳)、男女比は22/17。鼻腔原発が26例(67%)と最も多かった。

1年局所制御率は77.0%。観察期間中央値45.4月において、3年無病生存率ならびに3年粗生存率はそれぞれ49.1%、59.3%であった。急性期有害事象は軽度の皮膚炎のみ(grade2:33.3%)で、grade3以上は認められなかった。5例(12.8%)にgrade3以上の晩期有害事象が認められ、1例は髄液瘻にて死亡した。

4. 考察

陽子線の線量集中性の良さは物理的に明らかであり、特に鼻腔・副鼻腔では眼球・視神経・脳などの線量を低減でき、X線IMRTと比較しても良好なことは明白である。今回は晩期有害事象のみならず局所制御率が良好であり、低LET放射線である陽子線はX線と異なる生物学的効果のメカニズムがあることが示唆された。

5. 結論

陽子線治療は切除不能な鼻腔・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思われた。

6. 健康危険情報

なし

< 発表論文 >

- 1) Kohno R, Hirano E, Kitou S, Goka T, Matsubara K, Kameoka S, Matsuura T, Ariji, T, Nishio T, Kawashima M, Ogino T: Evaluation of the Usefulness of a MOSFET Detector in an Anthropomorphic Phantom for 6-MV Photon Beam; Radiol. Phys. Technol. 2010;3:104-112 .

- 2) Hotta K, Kohno R, Takada Y, Hara Y, Tansho R, Himukai T, Kameoka S, Nishio T, Ogino T: Improved dose-calculation accuracy in proton treatment planning using a simplified Monte Carlo method verified with three-dimensional measurements in an anthropomorphic phantom; Phys. Med. Biol. 2010;55:3545-355.

- 3) Matsuura T, Egashira Y, Nishio T, Matsumoto Y, Wada M, Koike S, Furusawa Y, Kohno R, Nishioka S, Kameoka S, Tsuchihara K, Kawashima M, Ogino T: Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau; Med Phys. 2010;37:5376-81.

- 4) A. Miyatake A, Nishio T, Ogino T, Saijo N, Esumi H, Uesaka M: Measurement and verification of positron emitter nuclei generated at each treatment site by target nuclear fragment reactions in proton therapy. Med. Phys. 2010;37(8):4445-4455.

- 5) Nishio T, Miyatake A, Ogino T, Nakagawa K, Saijo N, Esumi H: The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010;76(1):277-286.

厚生労働省科学研究費補助金（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 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）

1. 本年度研究成果

本年度は、肝細胞癌に関する下記の2つの研究を行った。

(1) 肝細胞癌に対する陽子線治療施行後の肝機能変化に関する研究

筑波大学では、陽子線治療例の約1/3が肝細胞癌の治療であり、先進医療でありながら地域の中で選択肢の1つとして位置づけられている。そこで、肝細胞癌に対する陽子線治療施行後の肝機能変化について検討した。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。治療直前と治療終了12ヵ月後のChild-Pugh(CP)スコアの変化について検討した。陽子線治療施行前のCP分類はA:B:C=203:60:3であった。治療後12ヵ月時点で31例が死亡し、うち5例の死因は照射後の肝不全であった。5例の治療前CP分類はA:B:C=2:2:1で、ICG15分値は全例が40%以上であった。治療終了後12ヵ月のCPスコアは正常肝臓が0GyE以上照射される体積の割合(V0%)が大きいほど増悪する傾向を認めた。ROC曲線を用いた解析の結果、V0%が30%未満では19%、V0%が30%以上では41%でCPスコアの増悪を認めた。年齢、性別、肝炎の有無、腫瘍体積、正常肝臓体積は治療後のCPスコアと有意な相関は認められなかった。本研究によって、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。

(2) 肝細胞癌に対する3つの陽子線照射プロトコールにおける効果・安全性評価

2001年1月から2007年12月までに、3種類の治療プロトコールを用いて陽子線治療を施行した266例273部位について遡及的に検討した。治療プロトコールはリスク臓器と腫瘍の位置関係に応じて選択した。プロトコールA; 66GyE10分割、リスク臓器に近接しない。プロトコールB; 72.6GyE22分割、肝門部に位置する。プロトコールC; 77GyE35分割、消化管に近接する。患者背景は、年齢:26-88歳(中央値70)、男:女=193:73、臨床標的体積:2-1398cc(中央値49)、正常肝臓体積:507-2287cc(中央値1068)、腫瘍数は単発:多発=124:142、PSは0:1:2=159:102:5、Child-Pugh分類はA:B:C=203:60:3であった。266例中、104例をプロトコールA、95例をプロトコールB、60例をプロトコールC、7例は2部位の腫瘍に異なる2種類のプロトコールを用い

た。生存期間中央値は 4.2 年で、1/3/5 年生存率はそれぞれ 87%/61%/48%であった。多変量解析の結果、肝機能・臨床腫瘍体積・照射野外病変の治療歴が予後と有意に相関を認めた。1/3/5 年局所制御率はそれぞれ 98%/87%/81%であった。治療プロトコールは生存・局所制御に有意な相関は認めなかった。症状を有する晩期有害事象として、6 例で腸炎 (Grade 2 が 3 例、Grade 3 が 3 例)、3 例で皮膚炎 (Grade 2 が 2 例、Grade 3 が 1 例)、3 例で肋骨骨折を認めた。肝細胞癌に対する陽子線治療において、腫瘍とリスク臓器の位置関係に応じて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であった。

2. 前年までの研究成果

(1) 陽子線治療における臨床試験の推進

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、プロトコールを学内の倫理委員会において承認を受けた。

進行中の臨床試験は、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、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、③脳動静脈奇形に対する陽子線治療であった。平成 21 年度に追加した臨床試験は、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、有効性の検討であった。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、手術非適応の臨床病期Ⅱ期、ⅢA 期あるいはⅢB 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、安全性試験を追加した。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

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