

201119008A

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 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 鎌 田 正

平成 24 年 (2012) 3 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 …………… 3
鎌田 正

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
野宮 琢磨
5. 放射線療法と粒子線治療の比較 ……………21
手島 昭樹
6. 炭素イオン線治療の費用対効果の比較 ……………22
中野 隆史
7. 粒子線治療の臨床評価に関する研究 ……………23
山本 和高
8. 粒子線治療の臨床評価に関する研究 ……………27
村上 昌雄
9. 粒子線治療の臨床評価に関する研究 ……………28
村山 重行
10. 陽子線治療の有効性、適応拡大に関する研究 ……………31
全田 貞幹

11. 粒子線治療の臨床評価に関する研究	33
櫻井英幸	
12. 粒子線治療の費用対効果に関する研究	34
川渕 孝一	
13. 臨床試験デザインに関する研究	36
花岡 英紀	
14. 粒子線の物理学的精度管理保証	39
福村 明史	
15. 放射線療法と粒子線治療の比較	40
中川 恵一	
16. 放射線療法と粒子線治療の比較	42
井垣 浩	
17. 進行癌に対する化学療法と陽子線治療との併用治療の 有用性に関する研究について	44
不破 信和	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
IV. 研究成果の刊行物・別刷（研究代表者）	57
V. 研究成果の刊行物・別刷（研究分担者）	139

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23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）野宮琢磨（山形大学医学部放射線科・講師）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（東京大学医学部附属病院・講師）山本和高（福井県立病院・陽子線がん治療センター）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）全田貞幹（国立がん研究センター東病院）桜井英幸（筑波大学放射線科・教授）川渕孝一（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2010年度までの治療実績をまとめた。2010年は、2,469件（陽子線1,421件+炭素線1,048件）。1979~2010年までの合計は15,385件（陽子線8,432件+炭素線6,953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UMIN00003937)、2010年8月1日より登録を開始した。2011年9月で登録された症例144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、弱いながら有意に相関していた。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、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。

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
放射線治療の経験 5 年、粒子線治療の経験を 2 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 2 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 2 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1979年から2009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）。2009年は、2,233件（陽子線1,278件+炭素線955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し登録を開始した。結果が出るまでにはなお期間を要するが新たな一歩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) Junetsu Mizoe, Azusa Hasegawa, Keiichi Jingu, Ryo Takagi, Hiroki Bessho, Takamichi Morikawa, Morio Tonogi, Hiroshi Tsuji, Tadashi Kamada, Hirohiko Tsujii, Yoshitaka Okamoto: Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer, Radiotherapy and Oncology, 10.1016/j.radonc.2011.12.013(2011-12-28)
- 2) Takamitsu Kato, Akihisa Tsuda, Mitsuru Uesaka, Akira Fujimori, Tadashi Kamada, Hirohiko Tsujii, Ryuichi Okayasu: In vitro characterization of cells derived from chordoma cell line U-CH1 following treatment with X-rays, heavy ions and chemotherapeutic drugs, Radiation Oncology (Online only) URL:<http://www.ro-journal.com/>,

http://www.ro-journal.com(2011-09-14), 6(1),
116

3) Keiichi Jingu, Hirohiko Tsujii, Junetsu Mizoe, Azusa Hasegawa, Hiroki Bessho, Ryo Takagi, Takamichi Morikawa, Morio Tonogi, Hiroshi Tsuji, Tadashi Kamada, Syougo Yamada: Carbon ion Radiation Therapy Improves the Prognosis of Unresectable Adult Bone and Soft Tissue Sarcoma of the Head and Neck, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.043(2011-07-11)

4) Azusa Hasegawa, Junetsu Mizoe, Hirohiko Tsujii, Tadashi Kamada, Keiichi Jingu, Yasuo Iwadata, Youichi Nakazato, Masao Matsutani, Kintomo Takakura* : Experience with Carbon Ion Radiotherapy for WHO Grade 2 Diffuse Astrocytomas, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics,doi:10.1016/j.ijrobp.2011.06.1952(2011-06-03)

5) Xing Cui, Kazuhiko Oonishi, Hirohiko Tsujii, Takeshi Yasuda, Yoshitaka Matsumoto, Yoshiya Furusawa, Makoto Akashi, Tadashi Kamada, Ryuichi Okayasu: Effects of carbon ion beam on putative colon cancer stem cells and its comparison with X-rays, CancerResearch,71(10), 3676-87,2011,doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2926(2011-03-31)

6) Yasunori Akutsu, Shigeo Yasuda, Matsuo Nagata, Yousuke Izumi, Shin-ichi Okazumi, Hideaki Shimada, Yukio Nakatani, Hirohiko Tsujii, Tadashi Kamada, Shigeru Yamada, Hisahiro Matsubara: A Phase I/II Clinical Trial

of Preoperative Short-Course Carbon-Ion Radiotherapy for Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus, Journal of Surgical Oncology, 10.1002/jso.22127(2011-10-19)

7) Reiko Imai, Tadashi Kamada, Shinji Sugahara, Hiroshi Tsuji, Hirohiko Tsujii: Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma, British Journal of Radiology, 10.1259/bjr/13783281(2010-04-02)(83), S48-S53

<学会発表>

1) Tadashi Kamada: Clinical Context, CPTRE thics Workshop , Oxford, 2011.08

2) Tadashi Kamada: Carbon Ion RT at NIRS: Clinical protocols and fractionation regimen, ESTRO Teaching Course on Protons and Ions, Paris, 2011.09

3) Azusa Hasegawa, Masashi Koto, Ryo Takagi, Takamichi Morikawa, Tadashi Kamada, Junetsu Mizoe, Hirohiko Tsujii: Carbon Ion Radiotherapy For Adenoid Cystic Carcinoma of The Head-and-Neck, ASTRO 53rd Annual Meeting, Miami Beach FLA, 2011.10

4) Tadashi Kamada: Overview of the Carbon Ion Radiotherapy at HIMAC, 2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy, Lyon, 2011.11

5) Tadashi Kamada: Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas, Head & Neck(skull base), NIRS-KFSHRC Joint

Symposium on Carbon Ion Radiotherapy
and Radiation Emergency Medicine, Riyadh,
2012.02

- 6) Reiko Imai, Tadashi Kamada, Hiroshi Tsuji,
Katsuya Maruyama, Keiji Matsumoto,
Hirohiko Tsujii: Carbon Ion Radiotherapy
for Bone and Soft Tissue Sarcomas,
Symposium of Carbon Ion Radiotherapy in
Taipei, 2011.12

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

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

【総括・分担研究報告書】

「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」

分担研究課題：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：千葉大学大学院医学研究院 臓器制御外科学 宮崎 勝

研究目的：肝ガン外科治療方法の成果とその経済的側面からみた費用対効果について特に肝ガン外科切除術と重粒子線治療を比較検討してその有用性・意義を明確化する。

研究方法：肝ガン外科治療成績をステージ別に検討する。外科治療成績とは手術時間、術後合併症発生率、術後生存期間、手術入院費用について検討する。肝ガン重粒子線治療についてはその局所制御効果について短期および長期成績の面から検討する。また早期治療後合併症発生率および費用についても検討する。

研究結果と考察：

肝ガン外科治療成績ではステージ別にその切除後生存期間において明瞭な差異みられた。すなわちステージ別ではステージ I が 81%、ステージ II が 72%、ステージ III は 58%、ステージ IV が 25%でありまた脈管浸潤を来しやすい肝ガンであるがその際の治療法として外科切除以外の有効な治療法がない現在、外科切除に期待するところは大きい。我々の施設では門脈および肝静脈および下大静脈内に進展した進行肝ガンに対しても積極的な外科切除を行ってきた。その治療成績をみると門脈浸潤の程度である vp 別の生存期間を比較すると vp0 68%、vp1/2 40%、vp3/4 25%となっている。

また肝静脈浸潤の程度を表す vv 別の予後においては vv0, 57%vv1/2, 24% Vv3/4, 22% となっておりやはりその血管浸潤程度と外科切除後予後の間には明らかな関連がみられていた。また最近では肝移植術による外科治療も加わってきているが我々の死施設での外科治療においてのその割合をみると 1%弱の割合であり圧倒的に未だ外科切除術が主体となっているのが現状である。

一方費用面の検討では DPC 制度下においては費用は包括点数と手術料を中心として出来高点数の合計となる。従って手術点数を比較すると肝亜区域切除、葉切除、拡大切除でおおの約 4 万点から 10 万点の範囲である。一方肝移植では主に生体肝移植となる場合が多いわけであるが 10 万点ほどと考えてよい。

術後合併症については軽微な合併症は未だ多く発症しているが、現在殆ど大きな致死的な合併症発生は肝ガン外科治療ではみられなくなっている。

一方肝ガン重粒子線治療は先進医療を認可されておりその費用は 300 万円となっている。現在生存期間を効果指標として置くと外科切除療法は極めて安価に設定されており外科医の労働時間等々を加味しても相当程度に安価の医療を外科医に強いられているといえる。

まとめ：

肝癌にたしての外科治療法は明らかに田の RFA, TACE, PEIT 等に比較して明らかに有効かつ安全な治療手段と言える。肝移植術も根治療法として大いに期待できるものであるが費用面で特に外科医を含む医療人の経費を考えるとその手術点数上、十分な評価を現在受けているとは考えにくい。

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) 賀川真吾、吉留博之、木村文夫、清水宏明、大塚将之、加藤 厚、吉富秀幸、
古川勝規、竹内 男、高屋敷吏、須田浩介、高野重紹、久保木知、宮崎 勝
肝動脈化学塞栓療法により長期生存した Vp4 門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌の
1 例 癌と化学療法 2010 ; 37 (12) : 2690-2692
- 3) Hiroyuki Yoshidome, Dan Takeuchi, Fumio Kimura, Hiroaki Shimizu,
Masayuki Ohtsuka, Atsushi Kato, Katsunori Furukawa, Hideyuki
Yoshitomi, Masaru Miyazaki, Treatment Strategy for Hepatocellular
Carcinoma with Major Portal Vein or Inferior Vena Cava Invasion: A
Single Institution Experience. J Am Coll Surg 2011;212(5):796-803

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)

(総括・分担)研究報告書(平成23年度)

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:前立腺癌に対する治療法の比較においては、QOL への影響を加味した生存期間(QALY: Quality adjusted life years)に基づいて、費用対効用分析を行なうことが必要である。QOL 効用値の評価には EQ-5D や VAS (Visual analogue scale)が用いられる。そこで、根治手術、放射線外部照射(リニアック、粒子線)、小線源治療、内分泌療法などの治療をうけた前立腺癌患者を対象として、EQ-5D および VAS により QOL 効用値を評価した。手術・放射線療法などの局所根治療法後では、長期間にわたって QOL 効用値が高く維持されていた。長期間の内分泌療法後に QOL 効用値が悪化する傾向であった。また、再発例においては、非再発例と比べて QOL 効用値が有意に低下していた。以上より、手術や放射線照射などの局所根治療法においては、再発をきたさない限り QOL 効用値が比較的高く維持されていた。局所療法を比較するための手法として、非再発生存率を用いることは妥当であると推測される。

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、根治手術、放射線外部照射(リニアック、粒子線)、小線源治療、内分泌療法などの治療をうけた前立腺癌患者を対象として、EQ-5D および VAS により QOL 効用値を評価した。

B 研究方法

東京厚生年金病院に通院中の前立腺癌患者 278 例を対象とした。年齢は 47-95 歳、中央値 74 歳であった。主たる治療法としては、PSA 監視療法 19 例、手術療法(前立腺全摘除術) 77 例、放射線療法 118 例(うち、小線源治療 12 例、リニアック外部照射 48 例、粒子線照射 58 例)、内分泌療法 64 例であった。50 例に再発ないし再燃を認め、228 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 EQ-5D と VAS スケールを評価した。これらの QOL 効用値を算出し、年齢、背景因子、再発の有無などとの関連を解析した。

C 研究成果

ほとんどの前立腺癌患者において QOL 効用値は比較的高く保たれていた。再発例および高齢者で QOL 効用値が低下していた(VAS: $p < 0.05$)。手術・放射線療法などの局所根治療法後では長期間にわたって QOL 効用値が

維持されていた。長期間の内分泌療法後に QOL 効用値が悪化する傾向であった。

D 考察

これまでの研究により、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示された。すなわち、EQ-5D および VAS は一般的 QOL の全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。

今年度の研究により、手術や放射線照射などの局所根治療法においては、再発をきたさない限り QOL 効用値が比較的高く維持されることが明らかとなった。したがって、前立腺癌局所療法の評価するための代替エンドポイントとして、非再発生存期間を用いることが妥当であると推測される。

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有用であり、費用対効用分析に用いることが可能である。手術や放射線照射などの局所根治療法においては、再発をきたさない限り QOL 効用値が比較的高く維持された。

発表論文

1. Shimazaki, J., Tsuji, H., Ishikawa, H., Okada, T., Akakura, K., Suzuki, H., Harada, M. and Tsujii, H. (2010) Carbon ion radiotherapy for treatment of

prostate cancer and subsequent outcomes after biochemical failure.

Anticancer Res. 30, 5105-5112.

2. 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.

A 研究目的

検診や画像診断の進歩により、肺癌がより早期の段階で発見されるようになった。特にCTが検診などで汎用されるようになり早期肺癌の比率は年々増加している。また腫瘍学的に上皮内癌に相当するものも多く発見されるようになり、手術対象となる肺癌のプロファイルが以前とはかなり異なるため、従来の手術方法が過剰治療になることもあろうかとも考える。肺早期癌に対する治療は手術が中心であるが根治性と低侵襲性を両立するのが時代の要請であり、本邦の肺癌手術の約50%が胸腔鏡を用いて行われている。標準的な開胸手術より難易度が高いとされる低侵襲術式を安全に行うためには手術シミュレーション、術中ナビゲーションなどに用いる支援ツールの作成が有効である。一方で世界的に増加している末梢肺発生の腺癌の発癌メカニズムを解明することが、早期発見や予防のみならず、個別化医療により医療費抑制にも直結する。このような観点の下、胸腔鏡手術や区域切除などの低侵襲術式の妥当性の評価および支援ツール（3-D 画像システム）の作成するとともに、腺癌の発癌過程における遺伝子関与の可能性の検討を主な研究のテーマとした。

B 研究方法

経済的評価に関してはDPCで肺癌手術を行う場合と進行癌治療を新薬で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、これを支援する手術シミュレーションソフトを作成し評価した。

最近、肺腺癌の発癌・進展過程で微小浸潤癌(adenocarcinoma in situ: AIS)という新たな病理学的分類がなされた。肺腺癌が腺腫様異型性(AAH)からAIS、浸潤癌にいたる過程において、上皮間葉転換(EMT)がおこり、これにアンチエイジング遺伝子Klothoが関与している可能性を検討した。

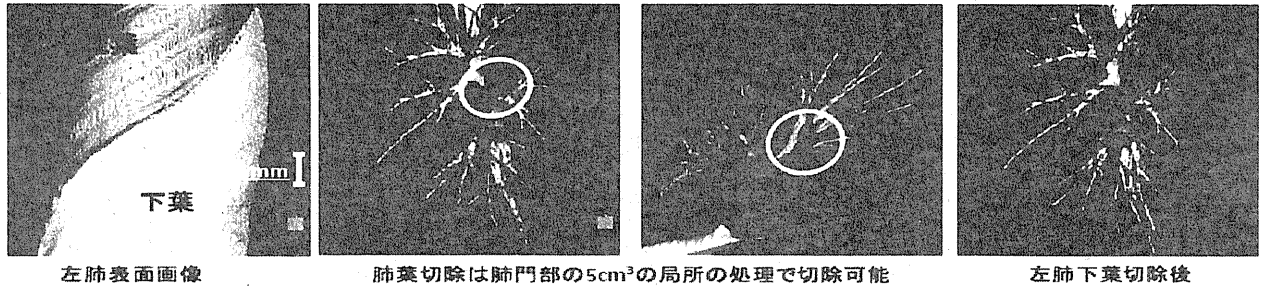
C 研究成果

新薬の登場で進行癌の治療成績も改善しているものの、早期癌の段階で手術や放射線治療を行うことは治療効果、QOLの維持、医療経済の全ての面ではるかに有効であることが確認された。

肺切除の術野においては肺動脈、肺静脈、気管支が複雑に絡み合い、さらに症例毎の個体差もあり2次元表示である術前CT画像や現行の胸腔鏡モニターでは把握は困難である。

高画質3次元画像は症例毎のバリエーションを伴う脈管・気管支の解剖を正確に反映した3D画像が術前に簡便に作成できるようになり、さらに開発した本ソフトは切離した画像や空間での距離認識などの新しい機能を搭載しており、実際の手術シミュレーションを行うことが可能であった。本研究ではこの2つの最先端技術を融合するという独創的な視点により複雑な肺門局所の操作を簡単・確実に処理することが可能となり、安全・安心な手術支援が日常作業として可能になった。また、小型肺癌の発癌・浸潤過程の解明は臨床的には早期発見、予防、個別化医療の推進に直結する可能性があり、これに対するアンチエイジング遺伝子の関与に関し調査した。

図3



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。病理学的な浸潤度の大きさが生物学的悪性度・予後と良く相関することが明らかにされており、これはCT上 consolidation として認知可能である。我々も参加した多施設の registry study (JCOG0201)の結果では、CT所見「腫瘍径 2cm 以下、consolidation 比率 25%以下」の症例は、ほぼ組織学的非浸潤癌（リンパ管浸潤陰性、血管浸潤陰性）であることが証明されている。このような症例は日常臨床でも縮小術式を行い、根治と呼吸機能温存を目指すべきであり、従来の葉切除を行うことは過大侵襲であろう。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は推進すべきであるが、地域の拠点施設の呼吸器外科医が縮小術式を日常の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。この点で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考えられる。

E 結論

早期肺癌に対する縮小手術はすでに一般臨床に導入されており、この技術の均てん化を図る必要がある。3D ソフトを用いた手術計画、術中支援は簡便で日常的に行うことができ、診療の質の向上に有益と考える。この手法は呼吸器外科領域の「ルーチンワーク」として定着することが予想される。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。次世代の低侵襲手術を確立するためには新たな手術術式の定着とともに、早期癌の生物学的な解明、正確な質的診断、医工連携による新しい機器の開発、科学的な安全への配慮を包括的に推進していく必要があると思われる。

F 健康危機情報

特になし

G 研究発表（2011 の論文 10 編程度）

1. Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Inoue T, Saji H, Kakihana M, Kajiwara N, Uchida O, Nomura M, Tsutsui H, Ohira T, Ikeda N. Klotho is a novel biomarker for good survival in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2011; 72(3): 355-359.
2. Kajiwara N, Kakihana M, Kawate N*, Ikeda N, Appropriate set-up of the da Vinci® surgical system in relation to the location of anterior and middle mediastinal tumors. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2011; 12(2): 112-116.
3. Nomura M, Fukuda T*, Fujii K*, Kawamura T, Tojo H*, Kihara M*, Bando Y*, Gazdar AF*, Tsuboi M, Oshiro H, Nagao T, Ohira T, Ikeda N, Gotoh N, Kato H, Marko-Varga G*, Nishimura T. Preferential expression of potential markers for cancer stem cells in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. An FFPE proteomic study *J Clin Bioinforma*. 2011;1(1): 23.
4. Kajiwara N, Kakihana M, Usuda J, Uchida O, Ohira T, Kawate N, Ikeda N. Training in Robotic Surgery Using the da Vinci(®) Surgical System for Left Pneumonectomy and Lymph Node Dissection in an Animal Model. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(5): 446-453.
5. Kajiwara N, Taira M, Yoshida K, Hagiwara M, Kakihana M, Usuda J, Uchida O, Ohira T, Kawate N*, Ikeda N, Early experience using the da Vinci Surgical System for the treatment of mediastinal tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(10): 693-698.
6. Saji H, Tsuboi M, Yoshida K, Kato Y, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N, Prognostic Impact of Number of Resected and Involved Lymph Nodes at Complete Resection on Survival in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(11): 1865-1871.
7. Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Inoue T, Saji H, Kakihana M, Kajiwara N, Uchida O, Nomura M, Ohira T, Ikeda N, Klotho predicts good clinical outcome in patients with limited-disease small cell lung cancer who received surgery. *Lung Cancer*. 2011;74(2): 332-337.
8. Usuda J, Ichinose S, Ohtani K, Inoue T, Maehara S, Imai K, Shima K*, Ohira T, Kato H, Ikeda N, Molecular Determinants of Photodynamic Therapy for Lung Cancer. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2011;43(7): 591-599.
9. Ikeda N, Usuda J, Kato H, Ishizumi T, Ichinose S, Otani K, Honda H, Furukawa K, Okunaka T*, Tsutsui H, New Aspects of Photodynamic Therapy for Central Type Early Stage Lung Cancer. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2011;43(7): 749-754.
10. Kajiwara N, Kakihana M, Usuda J, Ohira T, Kawate N*, Ikeda N, Extended indications of robotic surgery for posterior mediastinal tumors. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* in press: 2011.