

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）
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（鎌田班）
【総括・分担研究報告書】

分担研究課題：放射線療法と粒子線治療の比較

分担研究者：山形大学医学部放射線腫瘍学講座 野宮琢磨

粒子線治療はまだ国内に施設数が少なく均てん化が進んでいないのが現状であり、均てん化を図るには適正な保険点数の定義が必要と考えられる。それには各治療法がどのような治療奏功率でどの程度の治療期間を要し、どの程度の医療費を占めるかを算出する必要がある。我々の過去の研究では粒子線における重粒子線治療は腎臓癌に対して有効な治療成績であることが示された。低侵襲で手術に匹敵する治療成績を有する腎細胞癌であるが、実際に重粒子線治療を受けられる症例は非常に少ない。外科的手術に比較してどの程度の医療費・治療期間・治療奏功率が変わってくるのか現在調査を進めているところである。また、腎細胞癌は現在分子標的薬の開発・適応拡大が著しい領域である。進行腎細胞癌に対しては分子標的薬の投与が近年盛んに行われているが、その治療奏功率に対して医療費がどの程度投入されているかは今後の調査検討課題である。

平成 23 年度 関連文献一覧

該当無し

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【総括】
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）

日本放射線腫瘍学会定期的構造調査から IMRT と粒子線治療施設の 2007 年、2009 年、2010 年度の構造を抽出し分析した。2010 年は現在集積途中（約 1/3 回収）である。IMRT 施設数はそれぞれ 58 施設、101 施設、70 施設、患者数は 2,799 例、4,296 例、3,189 例で、FTE 腫瘍医数/施設は 3.2 人、3.5 人、3.4 人で、FTE 医学物理士は 0.3 人、0.5 人、0.5 人であった。一方、粒子線治療施設数はそれぞれ 6 施設、6 施設、3 施設で、患者数は 1,643 人、2,038 人、933 人で、FTE 腫瘍医数/施設は 6.3 人、7.6 人、7.3 人で、FTE 医学物理士は 1.7 人、1.2 人、・人であった。IMRT 施行例は増加し、施設当たり 3FTE 名以上の放射線腫瘍医と 0.5FTE の医学物理士が確保されていた。粒子線治療施設では 6～7FTE 名の放射線腫瘍医と 1FTE 名以上の医学物理士は確保されていた。

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】

炭素イオン線治療の費用対効果の比較

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センター）

局所再発の直腸癌患者における、炭素イオン放射線療法（CIRT）と従来の集学的治療の費用対効果を分析した。方法は放医研の重粒子線治療患者 11 名と群馬大学の局所再発直腸癌の集学的治療患者 11 名合計 25 名を対象に、各人の診断・再発に対する治療・経過観察・交通費・支持療法・合併症・および入院のための直接費をそれぞれ計算した。結果は 2 年の全生存は、それぞれ CIRT で 85%、集学的治療で 55%であった。平均の治療費用は CIRT グループは¥4,803,946、集学的治療グループで¥4,591,605 であり、CIRT が、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。また、ベバシズマブなど最近の分子標的薬の併用による治療成績 1%向上に対する費用が 20~50 万円に対し、重粒子線では 10 万円程度と、重粒子線治療の費用対効果は十分に優れていると考えられた。総入院時間や、患者の物理的・精神的・社会的負担は CIRT 群の法が軽かった。結論：これらすべての結果を考察すると、重粒子線治療においては、最近の先進的がん治療法に比べ費用対効果がよいと考えられた。

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

粒子線治療の臨床評価に関する研究
（施設移動にともなう臨床治療の継続性担保についての考察）

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 福井県立病院陽子線がん治療センターを新規に立ち上げ、既存の若狭湾エネルギー研究センターから臨床治療機能を移動し、臨床治療を開始した経緯について評価した。この評価の妥当性を検討する手法の一環として既存施設と新規施設の線量評価を統一する手段の構築方法も検討した。また、新施設立ち上げに際して必要となる遮へい設計について、既存の粒子線治療施設の遮へい計算の再評価により、遮へい設計の適正化に関する知見を得た。

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。

福井県地方特有の要請としては、同地方において高度に集積された原子力技術の利活用により、同地方を原子力関連技術の研究拠点としてより一層の地域振興を図ることがあげられており、その一環として福井県立病院陽子線がん治療センター(FPC)が建設され、平成 23 年 3 月に開院した。FPC 建設の経緯を考慮すると、WERC での臨床治療経験を FPC に移転し、FPC において円滑に患者受け入れ数を増

やすことが必須であるといえる。

本テーマにおいては、既存施設(WERC)から新施設(FPC)への臨床機能の円滑な移転について検証した。またこれを担保する線量測定検証用の可搬式飛程調整システムを構築した。同時に、既存施設建設に用いた遮へい計算の再評価により、新施設の遮へい設計の適正化に資する方法を検討した。

今回はこれらについて報告する。

B. 既存施設から新施設への円滑な臨床機能の移転方法についての考察

B-1. 臨床機能移転の方法

既存施設(WERC)から新施設(FPC)への臨床機能移転準備のため、FPCの基本設計時からWERCから4名(医師1名、研究員3名(原子力1名、医学物理2名))が福井県に併任採用され、福井県庁職員とともに実施設計等に携わった。その後、FPC固有の職員(医師と医学物理)を採用し、医学物理職員についてはWERCにおい

て研修を実施した。福井県に併任採用された医師は最終的に FPC に異動し、陽子線治療全般を統括することとなった。

B-2. 臨床機能移転の結果

FPC では平成 23 年 3 月から治療を開始し、主に肺、肝、前立腺、頭頸部を治療対象部位として臨床照射を実施している。これらは WERC において臨床研究を実施したか、あるいは臨床研究プロトコルを策定した部位である。平成 24 年 1 月現在で受け入れ患者数は 90 例を越えており、開設された平成 23 年 3 月からの 1 年間の目標受け入れ人数(110 名)に達する勢いである。

これらの事実により、既存施設から新施設への臨床機能の移転は円滑に行われたと判断してよいものと考えられる。

B-3. 臨床機能移転について考察

粒子線治療新施設の立ち上げに際しては、既存他施設において長期間にわたり研修することが行われるが、本テーマのように近隣の既存施設の知見や機能をそのまま新施設に移転することは稀であり、今後も既存施設の代替として近隣に新施設を建設することはあまり見込めないことから、珍しい例となることも考えられる。ただし基本計画立案段階から粒子線治療担当者が職務として携わることのメリットを示す例ともいえる。

C. 既存施設から新施設への臨床機能移

転時の線量計測法継続性担保に関する研究

C-1. 二施設間における線量計測比較手段の構築

陽子線治療装置の製造メーカーは WERC と FPC では異なっており (WERC は日立製作所、FPC は三菱電機)、その線量計測法の継続性担保が両施設間での臨床機能移転時の問題となる。

そこで可搬式飛程調整システムを構築するものとした。この可搬式飛程調整システムは飛程調整体(FD)と電磁弁(V)、遠隔制御用コンピュータ(PC)等で構成される。(図 1)

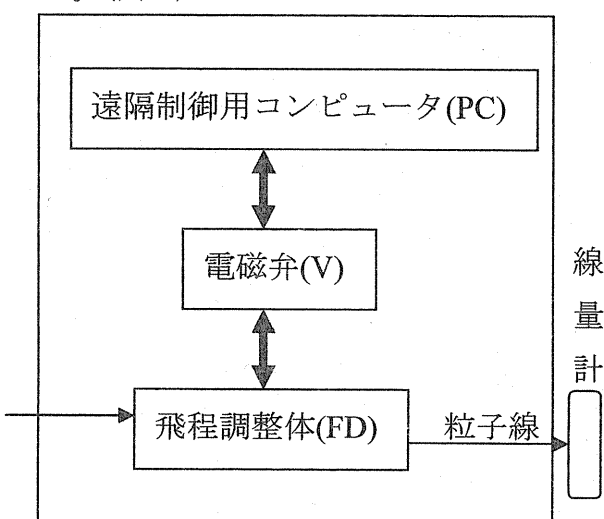


図 1 可搬式飛程調整システム

C-2. 二施設間における線量計測比較手段の構築結果と考察

図 2 に構築したシステムの PC 制御画面を示した。今後、動作確認等を実施し、二施設間における線量測定結果の検討を進めていく予定である。また粒子線治療を提供している他の施設においても測定が可能であり、今後の粒子線治療標準化

に資する開発であるものと期待できる。

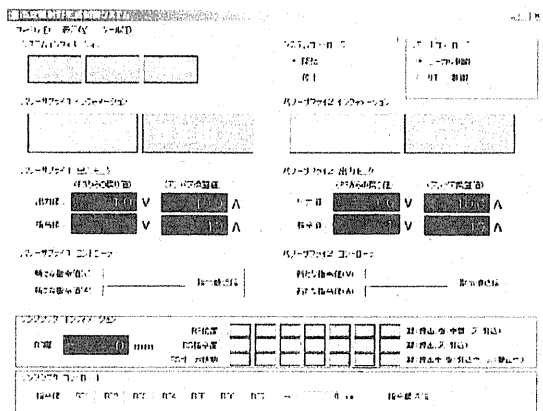


図 2 遠隔制御用コンピュータ(PC)の操作画面

D. 既存施設での遮へい計算検討を踏まえた、新施設建設遮へい設計の適正化に関する研究

D-1. 新施設建設遮へい設計の適正化に関する研究の方法

粒子線治療施設の遮へい設計では、安全性・確実性の観点から、過去に使用された実績のある計算手法を採用する必要がある。実際に、FPCの遮へい設計では、WERCにおいて使用実績のある計算手法を採用した。

一方で、近年の計算機性能の向上により、より確度の高い計算手法の利用が可能になっている。この手法を使用することで遮へい設計の適正化が期待されるが、安全性・確実性の観点から旧来手法との整合性を把握しておくことが必要となる。

そこでWERCの施設の遮へい計算について、確度の高い計算手法を用いて再評価を行い、旧来手法との比較を行った。

D-2. 新施設建設遮へい設計の適正化に関する研究結果と考察

旧来手法として、HIL086R断面積データと多群放射線輸送計算コードANISNを使用した。この手法は、WERCで使用された遮へい計算手法とほぼ同等である。より確度の高い手法として、JENDL-HE断面積データとモンテカルロ輸送計算コードMCNPXを使用した。

両者の計算結果を比較すると、特に補助遮へい体に鉄を使用している箇所において差異が見られた。これは、ANISNコードではエネルギー領域ごとに平均化した断面積データを使用しているのに対して、MCNPXコードでは連続エネルギーの断面積データを使用していることに起因していると考えられる。

今後、両手法による遮へい計算結果の差異について詳細な検討を行っていく予定である。

E. 結論

既存施設から新施設への円滑な臨床機能の移転方法について考察した。新施設建設計画立案時から両施設間において人的交流を十分に図り、また異動や研修を充分に行うことによって円滑な臨床機能の移転をなし得たことを明らかにした。

この二施設間の線量計測比較手段について検討した。可搬式飛程調整システムを構築することにより、両施設間において線量計測を比較可能で、臨床結果の継

続性を担保しうることを明らかにした。

新施設建設遮へい設計の適正化について検討した。既存の粒子線治療施設の遮へい計算の再評価により、より確度の高い遮へい計算手法に関する知見を得た。

G. 研究発表

1) 山本和高、日本海側初の陽子線がん治療を開始 一福井県立病院陽子線がん治療センター、原子力 eye 57(7):7-8, 2011

2) 山本和高、公立病院での陽子線治療と採算性 陽子線がん治療センターオープン半年強を踏まえて、新医療 2011 年 12 月号 (11 月 20 日発刊予定)

3) Kume K., Takata T., Hasegawa T., Takemoto Y., Kube and T., Sakamoto Y., "Improvements in fabrication process of the patient bolus for prostate cancer used at particle therapy", Jpn.J.Med.Phys., Vol.31 Supple. No.4(2011) 101

4) 高田卓志,桜井良憲,久米恭,田中浩基,土田秀次,ESR 線量計の粒子種および LET 依存性のモデル計算,医学物理 31 卷 Sup.1(2011)184

5) 久米恭,高田卓志,長谷川崇、久保拓也、坂本靖、高田卓志、武本泰夫、粒子線治療ブロードビーム照射用のガラス加工技術高度化、医学物理31卷 Sup.1(2011)227

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

粒子線治療を併用する光線力学治療法特願 2010-92621

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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【総括】

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

2003/4-06/3 に治療した cT1-3N0M0 前立腺がん 476 名に対する陽子線治療成績について検討した。リスク分類は A 群:T1-T2a, PSA<20, 前立腺生検陽性率 (PPPB)<50%、GS<8、B 群:T2b-T3 又は 20 ≤ PSA<50 又は PPPB ≥ 50 % 又は GS8 以上、C 群 PSA>50 または T4 と定め、A 群は PRT74GyE/37Fr 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。なお、MSKCC リスク分類でも予後を評価した。【成績】観察可能期間は 63-99 か月（中央値 82）で全例の 5 年、8 年 PSA 制御率は 88.8%、81.4%であった。A 群（280 例）：B 群（165 例）：C 群（31 例）の 5 年、8 年 PSA 制御率はそれぞれ 93.0%、86.8%：85.2%、77.0%：70.0%、-%であり、MSKCC 低リスク群（106 例）：中リスク（171 例）：高リスク（191 例）はそれぞれ 99.0%、94.0%：90.7%、82.8%：81.2%、73.2%と良好で、有害事象も G2 の GI4.4%、GU2.7%と許容範囲内であった。【結論】限局性前立腺癌に対する陽子線治療は有効な治療法である。

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）

「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」

分担研究報告書（総括研究報告書）

分担研究課題：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

荷電粒子線の物理特性を利用した前立腺癌に対する陽子線治療においては、線量集中性の最適化による抗腫瘍効果の増強と有害事象の軽減が期待される。高リスク群限局型前立腺癌への内分泌治療を併用した陽子線治療についての検討を行った。

研究方法

当院の普及型陽子線治療システムを使用して陽子線を施行された高リスク群限局型前立腺癌症例について遡及的に検討した。2003年7月から2010年10月までに当院で陽子線治療を開始した前立腺癌386例のうち112例が高リスク群症例であった。このうち陽子線治療開始から5年以上経過した45例（観察期間中央値：79ヵ月）を対象に成績等を検討した。陽子線治療は、1時間の貯尿後の計画用CTにおいて「前立腺+精嚢基部」をCTVとして、1回線量2.0 GyE、総線量74.0 GyE、仰臥位・左右2門・1日1門を用いた。

研究結果

高リスク因子としては、

①PSA>20 (ng/ml)： 28例 (62%) 20.8~125 (中央値=29.2)

②T3： 25例 (55%) (T3b：2例)

③GS \geq 8： 13例 (29%) GS 8：8例、GS 9：4例、GS 10：1例

であり、高リスク因子の数に着目すると、

①1因子： 27例 (60%)

②2因子： 15例 (33%)

③3因子： 3例 (7%)

であった。

ホルモン治療併用の有無については、併用なし：11例（24%）、併用あり：34例（76%）で、ネオアジュバント内分泌治療（NAH）と陽子線治療の併用例は33例で、NAHの期間は3～15ヵ月（中央値：6ヵ月）であった。

死亡は3例（原病死：1例、他病死：2例（ともに肺癌））であり、37例（82%）は5年以上当院で経過観察中である。

生化学的再発例は6例に認め、うち5例はホルモン治療に移行し、1例は無治療経過観察中であり、Kaplan-Meier法による5年生化学的再発率：88%であった。

前立腺に接する直腸における有害事象（CTCAE v4.0）については、Grade 1（軽症直腸出血）を42例に、Grade 2（中等症・小規模な焼灼術）を3例（7%）に認めた。ま

考察

当院での陽子線治療後5年以上の長期経過観察例45例において、PSA高値（ $>20\text{ng/ml}$ ）を高リスク因子としてもつものの割合が62%と多く、一方で複数の高リスク因子をもつものは40%であった。また内分泌治療の非併用例が24%あったこと、陽子線治療後の内分泌治療継続例が少なかったことなどがPSA再発率の成績に影響している可能性がある。

消化管毒性のひとつである直腸粘膜の静脈拡張による排便時出血については、45例中22例で経過観察中に下部消化管内視鏡検査が施行されたことによって正確な評価ができた。検診異常（便潜血陽性）や大腸ポリープ経過観察のため内視鏡検査施行例を含んでいる。

結論

高リスク群前立腺癌例への陽子線治療は安全に実施でき、その5年生化学的再発率は88%であった。

研究発表

論文発表

1. 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, 81, 390-396, 2011
2. Fuji H., Nakasu Y., Ishida Y., Horiguchi S., Mitsuya K., Kashiwagi H., Murayama S.: Feasibility of proton beam therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base. Skull Base, 21, 201-206, 2011

日本語論文

1. 村山重行. ②粒子線治療、放射線療法、肺がんの病態と治療. からだの科学. 270, 75-80. 2011.

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【総括】

陽子線治療の有効性、適応拡大に関する研究

分担研究者：全田 貞幹

（国立がん研究センター東病院 放射線治療科）

はじめに

我々は陽子線治療における治療成績を明らかにし、その適応を広げることによって、世の中に認知され、標準治療と位置づけられるようにすることを目標としている

本年度は頭頸部領域において、陽子線治療の適応拡大の根拠となる複数のデータを供出した。

1. 治療成績

【鼻副鼻腔悪性黒色腫】

鼻・副鼻腔粘膜悪性黒色腫は発生頻度が希少で系統的な治療に関する報告は少ないが、その中でも、治療の第一選択は広範な外科的切除＋術後放射線治療とされておりその成績は5年生存率で30%前後と報告されている

従来の治療の問題点

外科治療の問題として粘膜の元来の解剖が、鼻腔においては直下の骨に直接接していることや、眼球、頭蓋底、脳に近接していることから、その治療はより複雑で根治的治療ができない場合もあることや、外科的切除を行った場合には、切除の安全域が広いために、機能的かつ審美的な欠損は避けられないことがあげられる。

手術以外の治療法

鼻腔悪性黒色腫に対する放射線治療の報告はいくつかあるが、5年生存率は外科手術よりやや劣り15-25%程度である

当院での悪性黒色腫に対する陽子線単独療法による治療成績

陽子線の優れた線量集中性を利用すればターゲットに対して高線量を処方しつつリスク臓器への線量を抑さえ、毒性を増加させないという条件を満足させることが可能である。

この性質は視神経や脳幹が近接する鼻副鼻腔への照射に最適であると考え、2004年1月から2008年3月までに14例の局所進行鼻副鼻腔悪性黒色腫の患者に60 GyE/15Fr/5Wの治療を施しました。結果、観察期間36ヶ月で重篤な合併症は生じておらず2年生存率69%、3年生存率59%と今までの報告よりもきわめて良好な成績であった。

現在、このデータをもとに「頭頸部悪性黒色腫に対する非手術治療としての陽子線単独療法 臨床第 II 相試験」を進行中である。

【切除不能鼻腔腫瘍】

切除不能な鼻腔腫瘍症例 39 例に対して陽子線治療を行った。局所制御率 77%、3 年生存率 59.3%と非常に良好な成績で、切除できない鼻腔腫瘍に対して陽子線治療が第一選択になりうる可能性が示唆された。本研究の結果は英文誌に publish されている。

これにより同様の治療を切除可能な腫瘍に対しても行うことにより、審美性を重視した患者のニーズにこたえることができるかどうかについて現在検証中である。

2. 毒性

10 年間蓄積したデータの中で晩期合併症の出現頻度とその種類、出現時期について解析した。

年以上経過観察しえた 91 例の中で grade3 以上の毒性が出現したのは%、致死的な毒性は 3 例に出現した。

エントリーした症例の半数以上が頭蓋内浸潤を伴う T4 病変であり、しかも 5 年後以降に出現した毒性もすべて加味されていることから、他のモダリティーに比べ安全であることが示唆された。本発表は American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO)

2011 annual meeting にて oral presentation に採択された。

論文

1. Kawashima M, Kohno R, Zenda S, et al. Dose-Volume Histogram Analysis of the Safety of Proton Beam Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Int J radiat oncol Biol Phys 2011;79:1479-86.
2. Zenda S, Kohno R, Kawashima M, et al. Proton Beam Therapy for unresectable malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:1473-8
3. Zenda S, Kawashima M, Nishio T, et al. Proton Beam Therapy as a Non-surgical Approach to Mucosal Melanoma of the Head and Neck: A Pilot Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:135-9

平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（総括・分担）研究報告書

研究課題：粒子線治療の有効性，適応，費用対効果に関する総合研究 (21160701)

分担課題名：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）

本年度研究成果

本年度は，小児腫瘍に関する臨床研究を推進し，陽子線利用の臨床評価を行った。臨床試験においては，学内の倫理委員会の評価を受けたプロトコルを用いて，筑波大学陽子線医学利用研究センターの運営費用により治療を行った。これまで筑波大学で陽子線治療をうけた 18 歳未満の患者は 120 名で全体の 4.2% であった。年齢の中央値は 6.0 歳であり最年少は 8 ヶ月の乳児であった。疾患別には，横紋筋肉腫 26 例，神経芽腫 19 例，脳腫瘍 19 例，脳動静脈奇形 13 例，骨腫瘍（Ewing 肉腫など）11 例，頭頸部癌 9 例，その他 23 例（肝，頭蓋底，気管支，卵巣など）であった。経過観察が可能であった神経芽腫 14 例のうち，新鮮例 8 例，再発例 6 例であった。照射野内の再発は認められなかったが，後腹膜の巨大再発腫瘍において 2 例で辺縁再発を認めた。晩期有害事象としては，1 歳の後腹膜照射例において，成人となってからの CT で大動脈の狭小化と上腸間膜動脈の血栓が確認された症例があった。小児の放射線治療は，集学的治療の一端をになうものであり，陽子線の利用にあたっては遅延なくすみやかに提供できることが重要と考えられた。

平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
「粒子線と治療の有効性、適応、費用対効果に関する研究」総括研究報告書
研究課題：粒子線治療の費用対効果分析
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 川淵孝一

A) 研究目的

頭頸部悪性腫瘍に対する放射線療法は手術療法に比べ、機能温存に優れ、審美的にも推奨される。なかでも粒子線治療は、局所制御が可能な治療法として臨床試験が行われてきた。1997 年以降に行われた臨床試験 363 症例のうち、副鼻腔は 94 症例（25.9%）、鼻腔は 72 症例（19.8%）であり、鼻副鼻腔のみで約半数を占める¹⁾。

独立行政法人放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院は、2001 年に、粘膜悪性黒色腫に対する DAV（dacarbazine, nimustine hydrochloride and vincristine sulfate）粒子線併用療法の臨床試験を開始した。そもそも DAV 粒子線併用療法とは、特殊な化学療法後に粒子線治療を行う治療法であり、実施症例の半数を鼻副鼻腔が占める。しかし、一部症例に腫瘍の進行を認めたため、より高い局所制御率を求め、DAV 化学療法と粒子線治療を同時に併用する DAV 粒子線同時併用療法が提案された。2002 年には、DAV 粒子線同時併用療法の生存率は、放射線単独療法や化学放射線併用療法よりも高いことが確認された。併せて、化学放射線同時併用療法の生存率も放射線単独療法、さらには化学放射線併用療法より高い²⁾ことが検証されている。その結果として、2008 年現在、化学放射線併用療法にかわり化学放射線同時併用療法が標準的な治療法になりつつある³⁾。将来的には、DAV 粒子線同時併用療法が化学放射線同時併用療法に比べて有効性に勝るかどうかテーマになると予想されるが、その費用対効果分析を行うためには、比較対照となる化学放射線同時併用療法の詳細な分析が望まれる。

そこで 3 年目にあたる今回は、各療法の費用対効果分析の基礎資料とするために、鼻副鼻腔がんを対象に、粒子線治療の経済評価に向けた予備的研究を行った。

B) 研究方法

東京医科歯科大学大学院医療経済学分野が展開している「病院可視化ネットワーク」に参加している当該 69 病院の DPC データを用いて一定の検証を行った。ここで DPC とは Diagnosis Procedure Combination の略で、厚生労働省が一部包括払いとして使用している患者の分類表をいう。使用したデータは 2006 年 7 月から 2009 年 12 月までの鼻副鼻腔がん 553 症例である（表 1）。

C) 研究成果・考察

まず、都合 553 例のデータを手術・処置等に基づく DPC ロジックにしたがい 5 群に分け、平均医療費に関する差の検定を行った。表 2 はその結果を示したものだが、化学放射線同

時併用療法は放射線単独療法よりも有意に高い（約 101 万円）ことがわかる。

次に、化学放射線同時併用療法と化学放射線併用療法を比較するために、表 3 にしたがって「同時」を表す説明変数を作成し重回帰分析を行った。具体的に、被説明変数には対数変換後の医療費を、説明変数には表 3 で作成したダミー変数に加えて年齢、性別、傷病名、手術実施の各種変数をそれぞれ用いた（表 4）。手術・処置等の非標準化係数とは、「0.（手術・処置等が）なし」の平均医療費 65.76 万円（表 1）に対する追加的な医療費の比を意味する。例えば、化学療法の非標準化係数は 0.849 であるので、化学療法を実施すると手術・処置等を実施しない場合に比べて 65.76 万円の 0.849 倍である 55.83 万円が追加的に費消されることを意味する。同様に、放射線療法を実施すると 84.90 万円（ 65.76×1.291 ）が追加される。さらに、化学療法と放射線療法を併用すると 140.73 万円〔 $(65.76 \times (0.849 + 1.291))$ 〕が追加されるが、同時に併用すると、これより -32.29 万円〔 $65.76 \times (-0.491)$ 〕追加、すなわち 32.29 万円削減される。

以上から、化学放射線同時併用療法は、放射線単独療法に比して 23.54 万円〔 $(140.73 - 32.29) - 84.90$ 〕が追加的に費消されるが、化学放射線併用療法に比して 32.29 万円削減されることがわかった。

D) 結論

本研究では化学放射線同時併用療法の経済性が検証されたが、残念ながら当該 69 病院には、粒子線治療を行っている病院は含まれていないので、DAV 粒子線同時併用療法の経済評価はできなかった。今後は粒子線治療を行っている DPC 対象・準備病院の「病院可視化ネットワーク」への参加を喚起して、その費用対効果分析に結び付けたいと考える。

E) 健康危機管理

なお、本研究は平成 20 年 7 月 28 日に本学の倫理委員会の承認を受けている。

F) 研究発表

なし

G) 引用文献

- 1) 溝江純悦, 長谷川安都佐, 神宮啓一, 別所央城. 頭頸部腫瘍に対する重粒子線治療. *Innervision* 25・1 別冊, 4-5, 2010.
- 2) Jin-Ching Lin, Jian-Sheng Jan, Chen-Yi Hsu, Wen-Miin Liang, Rong-San Jiang, and Wen-Yi Wang. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 21:631-637, 2003.
- 3) 古平毅. 頭頸部癌に対する同時化学放射線治療の現状と問題点, *頭頸部癌* 34: 249-253, 2008.

分担研究報告書【総括】

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・診療教授）

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。臨床試験を元に適切な試験デザインの検討を行い、これを適切に実施するための計画書作成ガイドラインを作成してきた。そこで、主要評価項目および副次評価項目について検討を行う。

A. 研究目的

重粒子線治療の臨床試験の検討を元に、評価項目の検討を行う。

B. 研究方法

本研究においては、以下の検討を行った。

1. 粒子線を用いた臨床試験 10 報の検討を行う。主要評価項目と副次的評価制度について検討を行う。
(倫理面への配慮)
公表されている論文・臨床試験ガイドラインを用いて検討を行うためプライバシーの侵害はない。

C. 研究結果

1. 検討対象とした臨床論文は以下の通り。
 - ①. Experience with Carbon Ion Radiotherapy for WHO Grade 2 Diffuse Astrocytomas
 - ②. A Phase I/II Clinical Trial of Preoperative Short-Course Carbon-Ion Radiotherapy for

Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus

- ③. CARBON ION RADIATION THERAPY IMPROVES THE PROGNOSIS OF UNRESECTABLE ADULT BONE AND SOFT-TISSUE SARCOMA OF THE HEAD AND NECK

- ④. Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma

- ⑤. Carbon ion radiotherapy for treatment of prostate cancer and subsequent outcomes after biochemical failure.

- ⑥. Malignant mucosal melanoma treated with carbon ion radiotherapy with concurrent chemotherapy: Prognostic value of pretreatment apparent diffusion coefficient (ADC)

- ⑦. Carbon ion radiotherapy for basal cell adenocarcinoma of the head

and neck: preliminary report of six cases and review of the literature

- ⑧. Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis
- ⑨. A Study on the Prognostic Evaluation of Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck Adenocarcinoma with C-11 Methionine PET
- ⑩. EFFECT OF CARBON ION RADIOTHERAPY FOR SACRAL CHORDOMA: RESULTS OF PHASE I-II AND PHASE II CLINICAL TRIALS

2. 検討した評価項目

3 試験において前向き試験であり、PFS, 4~8-week complete response proportion, acute and late reaction をそれぞれ主要評価項目としていた。また、副次的評価項目としては、1-8 years OS とするものが主体であった。また、この他に、median survival time, local control, metastasis, DFSなどを評価項目として取り上げていた。

D. 考察

重粒子線治療の臨床試験の評価項目として生存曲線を書くための OS が汎用されており、1年から8年までと幅が合ったが、疾患によりこれは大きく変わらざるを得ないと考えられる。

secondary_endpoint_1	secondary_endpoint_2	secondary_endpoint_3	secondary_endpoint_4
OS			
1-year OS proportion	3-year OS proportion	5-year OS proportion	
3-year local control proportion	5-year local control proportion	3-year OS proportion	5-year OS proportion
5-year OS proportion	median survival time	5-year local control proportion	median time to local failure
8-year OS proportion	8-year PFS proportion		
3-year local control proportion	3-year distant metastasis-free survival proportion	3-year overall survival proportion	
OS	local control		
OS	Cause-specific survival	Local control	Disease-free survival
Recurrence	Metastasis	Survival	
5-year OS proportion	5-year local control proportion		

一方、重粒子線治療に特異的なバイオマーカーは使用されていない。局所コントロールが一部に使用されており、今後、さらに重粒子線治療の効果を示す適切なバイオマーカーの開発が必要と考えられる。

E. 結論

試験に用いる評価項目についての検討を行った。

F. 研究発表

なし

分担研究報告書【総括】

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
（粒子線治療における品質管理とその標準化）

分担研究者 福村明史 （独）放射線医学総合研究所
研究協力者 金井達明 群馬大学
小澤修一 順天堂大学

昨年度の鎌田班において粒子線治療における品質管理に係るガイドラインの必要性が議論された。そこで本年度、粒子線治療物理 QA ガイドライン作成ワーキンググループ (WG 長：金井達明 (群馬大学)、副 WG 長：福村明史 (放医研)、取りまとめ役：小澤修一 (順天堂大学)) を組織し、陽子線・炭素線治療に関する QA ガイドラインの作成に着手した。2005 年に金井らにより作成された「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」はメーカー向けという色合いが強かったため、本 WG では、ユーザーが治療装置に関して最低限行うべき物理的 QA の項目や許容値を示すガイドラインの発行を目的としている。

これまでほぼ月一度のペースで WG メンバーによる会議を行い、さらに、関連学会の学術大会ではシンポジウムを行うなどして、WG メンバーだけでなく、広く日本の粒子線治療施設、メーカーの意見も交え内容を議論してきた。また国際電気標準会議 (IEC) の国際規格作りにも WG での議論が反映されるよう IEC 国内委員会とも連携を図ってきた。既に初稿はほぼ固まりつつあり、今年度中に、日本医学物理学会および日本放射線腫瘍学会の QA/QC 委員会を通し、ホームページや学会誌等によりガイドラインを一般に公開する計画であり、これにより、より一層の粒子線治療の品質管理向上に資することが期待される。