

201119008B

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 21 年度～ 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 鎌 田 正

平成 24 年 (2012) 3 月

目次

I. 総合研究報告書

- 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16
赤倉 功一郎
3. 肺癌の手術療法と粒子線治療の比較19
池田 徳彦
4. 放射線療法と粒子線治療の比較22
手島 昭樹
5. 炭素イオン放射線治療の費用対効果に関する研究28
中野 隆史
6. 粒子線治療の臨床評価に関する研究30
山本 和高
7. 粒子線治療の臨床評価に関する研究34
村上 昌雄
8. 粒子線治療の臨床評価に関する研究39
村山 重行
9. 陽子線治療の有効性、適応拡大に関する研究42
全田 貞幹
10. 粒子線治療の臨床評価に関する研究44
櫻井英幸

11. 粒子線治療の費用対効果に関する研究	53
川渕 孝一	
12. 臨床試験デザインに関する研究	56
花岡 英紀	
13. 粒子線治療における品質管理とその標準化	58
福村 明史	
14. 放射線療法と粒子線治療の比較	62
中川 恵一	
15. 放射線療法と粒子線治療の比較	66
井垣 浩	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	69
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 (研究代表者)	73
Ⅴ. 研究成果の刊行物・別刷 (研究分担者)	111

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

平成21年～23年総合研究報告書

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（東京大学医学部付属病院・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れた資料の收拾を行う。

B. 研究方法

粒子線治療の標準化についてこれまで行われて来た粒子線治療（対象疾患、治療内容、経過等）についての実態調査を行う。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症例登録行い、治療結果の解析を行う。最初の対象として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。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、前立腺癌治療の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。さらに粒子線治療の保険収載を目指して資料の集積を行うとともに提案書の作成を行う。

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12月までに治療が実施された国内8施設（南東北がん陽子線治療センター、群馬大学重粒子線医学研究センター、筑波大学陽子線医学利用研究センター、国立がんセンター東病院、放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター、若狭湾エネルギー研究センター、静岡県立静岡がんセンター、兵庫県立粒子線医療センター）での治療実績をまとめた。陽子線治療は1979年から実施され、現在7施設で実施されている。炭素線治療は1994年から開始され、現在3施設で実施されていた。（1施設では過去に両者を実施、1施設では現在、両者を実施中）年間治療総数は1995年に100件を超えた後、施設数の増加とともに増加し、ほぼ10年後の2004年には年間1000件、その5年後の2009年には2000件を超えた。2010年は、2,469件（陽子線1,421件+炭素線1,048件）に達している。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。疾患部位では陽子線、炭素線ともに前立腺が最も多く、次いで陽子では肝臓、炭素で頭頸部となっている。炭素線では骨軟部の肉腫が多数治療されている。肝、骨

軟部等は通常の X 線での治療数は少なく、粒子線治療の特長が発揮される代表的な疾患となっている。頻度的には前立腺 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 9 月で登録された症例 144 例である。陽子線治療での登録が遅れており、今後、登録開始に向けて各施設に働きかけを行う予定である。

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、弱いながらも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、費用対効用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肝臓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。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。

(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、小児がんなどが粒子線治療の良い適応と考えられた。その結果をもとに炭素線治療では骨軟部腫瘍、陽子線治療では小児がんを対象として保険収載のための提案書を作成できた。

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。一方、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。平成24年度の粒子線治療の保険収載を目指して提案書 (炭素線では骨軟部腫瘍、陽子線では小児がん対象) を作成し、提案を行ったが、保険収載は今回も見送りとなった。その理由として費用対効果に関するエビデンスの不足が最大の理由としてあげられた。従来の方法では治療ができない骨軟部腫瘍で5年生存率の20%以上の改善が得られたという効果をどのような費用に対応させるべきか、が問題となる。我々の調査では一部の疾病では粒子線治療がその優れた治療効果からすでに第一選択の治療になっていることが推定される結果がでつつある。このような疾患においても先進医療のまま高額の自己負担を生じていることは問題であり、一日も早い保険収載が望まれるところであろう。

E. 結論

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。

F. 研究発表

<論文発表>

1. Mizoe J, Hasegawa A, Jingu K, Takagi R, Bessho H, Morikawa T, Tonogi M, Tsuji H, Kamada T, Tsujii H, Okamoto Y. Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology* in press.
2. Akutsu Y, Yasuda S, Nagata M, Izumi Y, Okazumi S, Shimada H, Nakatani Y, Tsujii H, Kamada T, Yamada S, Matsubara H. 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* in press.
3. Kato T, Tsuda A, Uesaka M, Fujimori A, Kamada T, Tsujii H, Okayasu R. In vitro characterization of cells derived from chordoma cell line U-CH1 following treatment with X-rays, heavy ions and chemotherapeutic drugs. *Radiation Oncology*.

6(1) : 116, 2011

4. Jingu K, Tsujii H, Mizoe J, Hasegawa A, Bessho H, Takagi R, Morikawa T, Tonogi M, Tsuji H, Kamada T, Yamada S. Carbon ion Radiation Therapy Improves the Prognosis of Unresectable Adult Bone and Soft Tissue Sarcoma of the Head. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* in press.
5. Hasegawa A, Mizoe J, Tsujii H, Kamada T, Jingu K, Iwate Y, Nakazato Y, Matsutani M, Takakura K. Experience with Carbon Ion Radiotherapy for WHO Grade 2 Diffuse Astrocytomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* in press.
6. Xing Cui, Oonishi K, Tsujii H, Yasuda T, Matsumoto Y, Furusawa Y, Akashi M, Kamada T, Okayasu R. Effects of carbon ion beam on putative colon cancer stem cells and its comparison with X-rays. *Cancer Research*. 71(10) : 3676-87, 2011.
7. Imai R, Kamada T, Sugahara S, Tsuji H, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma. *British Journal of Radiology*. (83) : S48-S53, 2010.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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
12. 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.
13. 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.
14. 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.
 15. 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.
 16. 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
 17. Mori S, Hara R, Yanagi T, Gregory S, Kumagai M, Asakura H, Kishimoto R, Yamada S, Kandatsu S, Kamada T. Four-dimensional Measurement of Intrafractional Respiratory Motion of Pancreatic Tumors Using a 256-Multislice CT Scanner. *Radiotherapy and Oncology*. 92 : 231-237, 2009
 18. Serizawa I, Kagei K, Kamada T, Imai R, Sugahara S, Okada T, Tsuji H, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 75(4) : 1105-10, 2009
 19. Mori S, Yanagi T, Hara R, Gregory S, Asakura H, Kumagai M, Kishimoto R, Yamada S, Katou H, Kandatsu S, Kamada T : Comparison of Respiratory-gated and -ungated Planning in Scattered Carbon Ion Beam Treatment of the Pancreas Using Four-dimensional CT, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76 : 303-312, 2009.
 20. Kano M, Yamada S, Hoshino I, Murakami K, Akutsu Y, Sakata H, Nishimori T, Usui A, Miyazawa Y, Kamada T, Tsujii H, Matsubara H. Effects of Carbon-ion Radiotherapy combined with a Novel Histone Deacetylase Inhibitor. Cyclic Hydroxamic-acid-containing Peptide 31 in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Research*. 29(11): 4433-4438, 2009.
- 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 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書(3 年分)

「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：肝癌に対しての重粒子線治療およびその局所療法として現在主体の治療方法である外科切除との対比において検討を行いその意義を明確化する。また様々な肝癌についての重粒子線治療の有効性の可能性を検証する。

研究方法：原発性肝癌についての重粒子線治療の効果について検証すると同時に近年増加傾向にある転移性肝癌とくに大腸癌肝転移を中心にその重粒子線治療の可能性を模索するために線量効果をまずは検討した。ただし転移性肝癌において外科治療との比較においてその効果を検証するためには同様な程度の肝転移の症例を比較検討する必要がある。そのため重粒子線治療適応としては医科尿な基準を設けて検討を行った。

- 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) 原発病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。

また原発性肝癌についての検討は特にその費用対効果の面から外科切除術による治療方法について費用対効果を検討した。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。すなわち肝ガン外科治療成績をステージ別に検討し。外科治療成績を手術時間、術後合併症発生率、術後生存期間、手術入院費用の面から検討する。同様に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症率および費用についても検討する。

研究結果と考察：

転移性肝癌に対しての重粒子線治療は原発性肝癌に比してその有効性がえられにくく照射量を増加させることで徐々に有効性が認められるようになってきているが未だ線量アップが必要である。今後さらに線量の増加による治療効果および合併症発症についての検討を行っていく予定である。

一方原発性肝癌重粒子線治療は既に先進医療に承認されているところであるが、外科治療との比較においては未だ十分な検討がなされていない。外科治療においては勿論外科切除術が主体あることは現在間違いのない所であるが最近では肝移植術による外科治療も加わってきている。外科治療における肝移植の割合をみるとせいぜい 1%程度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多くの施設の本邦の現状である。

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でなる。従って手術点数を比較すると肝亜区域切除、葉切除、拡大切除でおのおの約 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きている。

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：転移性肝臓癌についての重粒子線治療の検討ではその局所制御効果が原発性肝臓癌の場合に比してえられにくく線量増加によってその局所制御効果が増加することの検証が今後必要となってくると思われた。原発性肝臓癌治療においては外科切除が主体である事はその有効性、生存期間からも明らかではあるが対費用効果の面からはかなり外科切除術は本邦において安価な医療として行われてきている。これは従事する外科医を含めた医療者のコストを含めて余りに低価格に設定されていると言える。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。原発性肝臓癌に対しての重粒子線治療は先進医療として承認済みであるがそのコストは外科切除に比しては高く設定されていることからその効果は外科切除を凌ぐ成績が求められるべきものであるとも言える。

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臓)
- 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)

総合研究報告書(平成21-23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: 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。また、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受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。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。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、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ることが可能と考えた。また、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、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。さらに、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受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を対象として、自己記入式の質問表によりアンケート調査を行なった。EQ-5DとVASスケールによるQOL効用値指標と、SF-36およびEPICによる包括的および前立腺癌特異的QOL尺度との関連を検討した。

さらに、PSA監視療法、手術療法(前立腺全摘除術)、放射線療法(小線源治療、リニアック外部照射、粒子線照射)、内分泌療法などによる治療をうけている前立腺癌患者278例を対象として、EQ-5DとVASスケールを評価した。これらのQOL効用値と、治療法、観察期間、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

全患者の解析によれば、SF-36の全ての下位尺度において、EQ-5DおよびVASとの小さいながら有意な相関が認められた。EQ-5DおよびVASとEPICとの関連では、強い相関を示すものはなかった。

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。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

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。

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ことが示された。また、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. 赤倉功一郎(2009)厚生労働省研究班ガイドラインの問題点と日本泌尿器科学会ガイドラインの要点. 腎泌予防医誌 17, 28-31.
2. 赤倉功一郎(2009)前立腺癌がんに対する内分泌療法. 日医雑誌 138, 277-281.
3. 赤倉功一郎(2009)アンドロゲン除去による骨量減少と治療開始のタイミング. 泌尿外科 22, 735-738.
4. 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.

5. 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.

分担報告書（総合研究報告書）

池田徳彦

A 研究目的

肺癌は近年増加傾向であるが、とりわけ早期癌の増加が顕著である。早期癌に対する診療、研究が肺癌全体の治療成績に如実に反映される。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、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、医療費抑制にも直結する。このような観点の下、i) 肺癌治療の治療効果ならびに経済的な解析 ii) 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 iii) 腺癌の発癌過程における遺伝子の関与の検討、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放射線治療を行う場合の医療費を算出し比較した。また、進行癌に対する抗癌剤や分子標的治療薬との比較も検討した。小型肺癌に対する縮小手術の妥当性に関しては、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。特に早期肺癌に機能温存を目的として積極的な縮小手術を行った場合と高齢や重症の併存疾患があるなどの理由で標準術式を行い得ず、消極的な縮小術式を行った場合の臨床像・成績を比較した。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。

また、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) が起こり、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。

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、