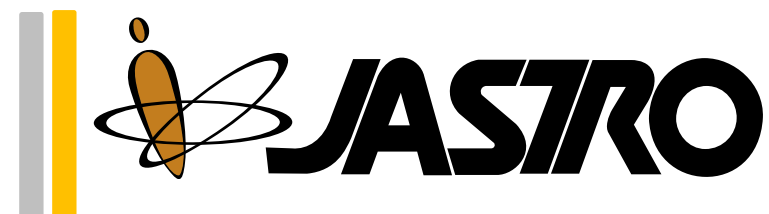


先進医療会議発表資料

2015.08.03

粒子線治療

日本放射線腫瘍学会
粒子線治療委員会



1. はじめに

- ① 前回診療報酬改訂時の議論
- ② 日本放射線腫瘍学会の活動

2. 全国多施設共同後ろ向き研究と既存治療との比較

- ① 全国多施設共同後ろ向き研究の目的と概要
- ② 小児腫瘍：陽子線治療
- ③ 骨・軟部腫瘍：陽子線治療&重粒子線治療
- ④ 頭頸部腫瘍（扁平上皮癌を除く）：陽子線治療&重粒子線治療
- ⑤ 既存治療のない肝細胞癌：陽子線治療&重粒子線治療
- ⑥ 既存治療のない非小細胞肺癌：陽子線治療&重粒子線治療
- ⑦ 前立腺癌：陽子線治療&重粒子線治療

3. 参考資料：最新の知見と他国の状況

4. 報告内容のまとめ

5. 全体の総括

前回診療報酬改訂時の議論

◆先進医療番号	8 : 陽子線治療 15 : 重粒子線治療
◆指摘内容	<ul style="list-style-type: none"> ○これまで先進医療として実施してきたデータについて、評価に耐えるデータの蓄積・解析等が行われてきたとは言い難く、解析等を実施することが必要。 ○一方で効果が示唆される結果もあることから、疾患や病態を絞って、先進医療Bとして評価を実施するなど、適切に評価できる体制を構築するべきではないか。 ○海外への輸出等を検討するのであれば、安全性や有効性等について、統計学的に主張が行えるような評価を行うべき。
◆対応(案)	<ul style="list-style-type: none"> ○先進医療として実施してきたデータを施設横断的にとりまとめ解析等を実施する。 → 日本放射線腫瘍学会 ○安全性・有効性等が一定程度明らかになりつつあり先進医療Aとしての実施が望ましい臓器や組織型等と、先進医療Bが望ましい臓器や組織型等に振り分けを行う。その際、主要な実施医療機関が事務局とともに、その振り分け案を作成する。 → 日本放射線腫瘍学会 ○解析が行えた場合は、臓器や組織毎に、平成28年度診療報酬改定時に保険収載の判断をする。

1. 昨年9月に、粒子線治療委員会の下に、①陽子線治療先進医療実施施設ワーキンググループ（WG）、②重粒子線治療先進医療実施施設WGを設置し、現在、粒子線治療の先進医療を行っているすべての14施設と今後予定している4施設を網羅した委員構成とした。
2. 評価が可能と思われる疾患・病態から、順次、新たにプロトコールを作り倫理委員会を通して、多施設共同後ろ向き研究を行った。
3. 先進医療として実施してきたデータを施設横断的にとりまとめ、解析を行った。
4. WGに臨床研究、生物統計、医療経済の専門家を招致した。
5. IMRTに関しては、高精度放射線外部照射部会にて既存のX線治療を実施している107施設にアンケートを実施し、5施設が粒子線治療との比較のための臨床研究に加わった。
6. 小児でのIMRTとの晩期有害反応・2次発癌リスクの比較では、外部審査委員会を置いた。
7. 既存治療との比較に関し、肝細胞癌の定位X線治療等に関し、国内代表的施設や多施設研究の協力をえて、粒子線治療と同じ選択基準での後ろ向き観察での成績を比較した。
8. 既存治療との比較に関し、過去の文献上の成績との比較を行った。
9. 保険収載を考えるうえで必要な施設数の算定に関し、粒子線治療保有施設の利益相反状態を避けるため、粒子線治療委員会ではなく、学会理事会で審議し、結論を出した。

• 目的

- ① 諸外国で有効性が示されている希少がんに関して、同一プロトコールにて、多施設共同後ろ向き研究を行う。
- ② コモン・キャンサーにおいては、主に、既存の根治治療がない病態に関し、わが国全体の先進医療の症例を集約し、解析する。

• 概要

- ① 昨年9月以降、WGで作成した同一のプロトコールにて、各施設の倫理委員会を通った施設全体で、多施設共同後ろ向き研究を行った。
- ② 多施設共同後ろ向き研究ができなかった場合は、各施設の前向きあるいは後ろ向き研究結果を学会側でとりまとめ、過去の報告とできるだけ背景を合わせて、比較を行った。

陽子線治療の後ろ向き観察研究

データ解析対象	解析方法 (研究責任者)	データ 解 析	登録期間	症例数 (施設数)
小児腫瘍	多施設共同後ろ向き観察研究 (代表：櫻井英幸) Web入力式EDC	筑波大学（CREILセンター＋陽子線医学利用研究センター）	1983 - 2014	343(4)
骨・軟部腫瘍	多施設共同後ろ向き観察研究 (代表：村山重行) Web入力式EDC	北海道大学病院臨床研究開発センター	2004 - 2012	113(6)
頭頸部（扁平上皮癌を除く）	多施設共同後ろ向き観察研究 (代表：秋元哲夫) Web入力式EDC	北海道大学病院臨床研究開発センター	2003 - 2013	384(7)
肝細胞癌	施設単位後ろ向き観察研究	各施設（参考）	2001 - 2014	270(3)
	定位X線治療との比較 (広島大/大船/多施設共同)	各施設(参考)	2008 - 2014	229(2)
非小細胞肺癌	後ろ向き観察研究：緩和治療との比較（がん東）	国立がん研究センター東病院	2010 - 2014	13+52 (1)
	後ろ向き観察研究：他治療不能例（筑波大）	筑波大学陽子線医学利用研究センター	1999 - 2014	18 (1)
前立腺癌	施設単位後ろ向き観察研究 (各施設)	各施設（参考）	2001 - 2014	1746 (4)

重粒子線治療の後ろ向き観察研究

データ解析対象	解析方法 (研究代表者)	データ 解析	登録期間	症例数 (施設数)
骨・軟部腫瘍	多施設共同後ろ向き観察研究 (研究代表者 鎌田 正) 電子的調査シート収集	放医研重粒子医科学センター/千葉大学医学部附属病院臨床試験部	2003-2014	764(4)
頭頸部(扁平上皮癌を除く)	多施設共同後ろ向き観察研究 (鎌田 正) 電子的調査シート収集	放医研重粒子医科学センター/千葉大学医学部附属病院臨床試験部	2003-2014	845(4)
肝細胞癌	多施設共同後ろ向き観察研究 (中野隆史/鎌田正) 電子的調査シート収集	群馬大学医学部附属病院臨床試験部	2005-2014	174(4)
I 期非小細胞肺癌	多施設共同後ろ向き観察研究 (鎌田 正/塩山善之) 電子的調査シート収集	放医研重粒子医科学センター/千葉大学医学部附属病院臨床試験部	2003-2014	331(4)
局所進行(IIA-III A) 非小細胞肺癌	多施設共同後ろ向き観察研究 (鎌田 正/塩山善之) 電子的調査シート収集	放医研重粒子医科学センター/千葉大学医学部附属病院臨床試験部	2003-2014	64(3)
前立腺癌	多施設共同後ろ向き観察研究 (鎌田 正) 電子的調査シート収集	放医研重粒子医科学センター/千葉大学医学部附属病院臨床試験部	2003-2014	2332(3)

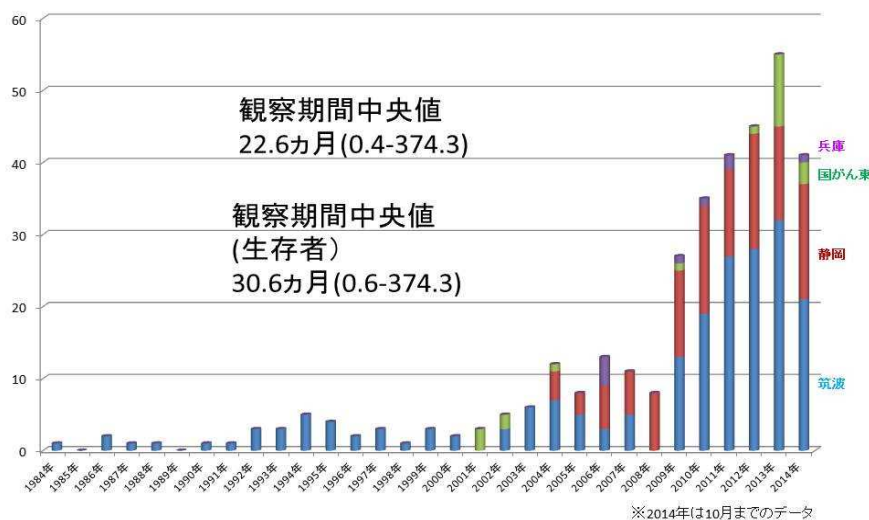
小児腫瘍に対する陽子線治療の多施設共同 後向き観察研究(研究代表者：櫻井英幸)

【参加施設】

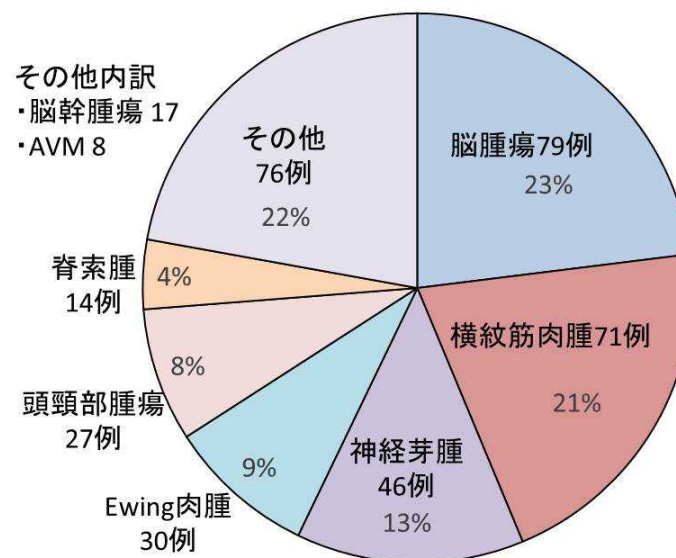
筑波大学附属病院	202
静岡がんセンター	111
国立がんセンター東	21
兵庫粒子線センター	9
計	343

1983 - 2014に小児腫瘍(20歳未満)として治療が行われた先進医療施設の全症例を解析。

年度別症例数



腫瘍内訳

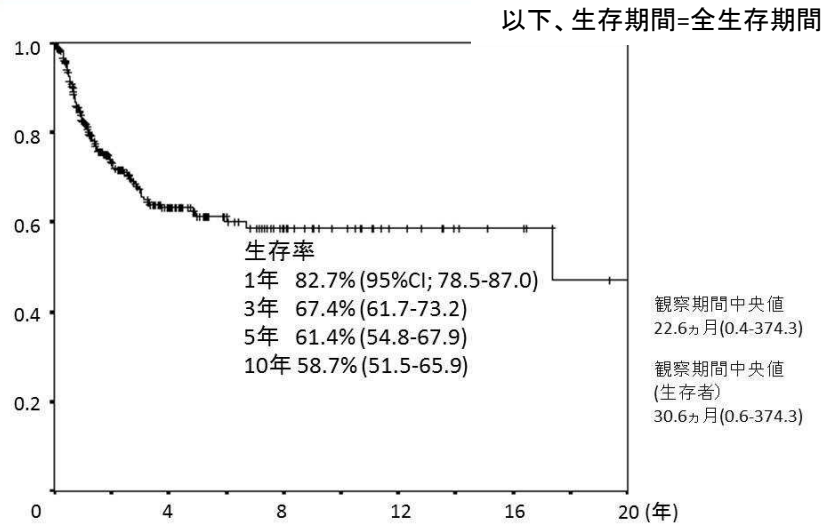


患者背景

年齢	0-19 (中央値 7)
性別 (男:女)	190 : 153
PS (0:1:2以上)	209 : 103 : 29 *不明 2
対象 (新鮮例:再発例)	257 : 86
他癌合併 (なし:あり)	336 : 7
照射歴 (なし:あり)	301 : 42 (重複 32)
手術併用 (なし:照射前:照射後)	120 : 216 : 7
化学療法併用 (なし:照射前:照射前+同時:同時)	72 : 124 : 116 : 31

小児腫瘍に対する陽子線治療の多施設共同 後向き観察研究(研究代表者：櫻井英幸)

生存期間 (n=343)

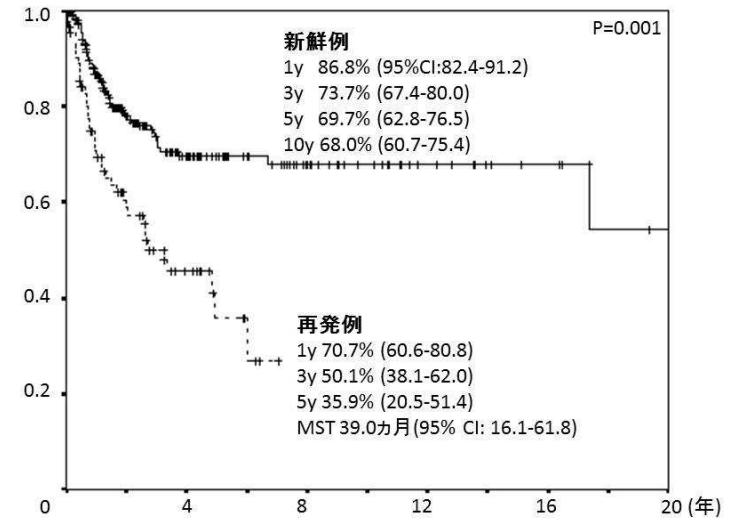


晩期有害事象

- ・現時点で Grade2 以上の晩期有害事象は43例52事象
- ・照射終了後の有害事象発現までの期間; 3.0 – 333 (中央値 38ヵ月)
- ・Grade 2 : 3 : 4 = 31 : 7 : 5

・Grade 2 内訳 (n=38)	・Grade 3 内訳 (n=9)	・Grade 4 内訳 (n=5)
骨軟部変形 8	脳壊死、脳梗塞 2	視力障害 2
成長ホルモン障害 7	骨軟部変形 2	脳血管障害 1
甲状腺機能低下症 7	成長ホルモン障害 1	組織壊死 1
視力・聴力障害 3	胃・十二指腸潰瘍 1	脊髄炎 1
無症候性脳壊死 2	視力・聴力障害 1	
その他 11	反復性肺炎 1	
	嚥下障害 1	

生存期間 (新鮮例 257, 再発 86)



Grade 4、症例リスト

病名	有害事象	年齢/性別	線量/照射体積 (GyE/cc)	照射歴	理由X	理由P
Ewing肉腫 (頭頸部)	脊髄炎	4/F	55.8GyE/31fr 100-500	なし	選択可	超えない
脊索腫	視力障害	18/M	70GyE/25Fr 100未満	同一部位	選択可	超える
頭頸部腫瘍	脳血管障害	16/M	76GyE/38Fr 100-500	なし	選択可	超える
骨肉腫 (骨盤)	組織壊死	15/F	70.4GyE/16Fr 500以上	なし	選択不可	超える
Ewing肉腫 (頭頸部)	視力障害	15/M	59.4GyE/33Fr 100-500	なし	選択可	超えない

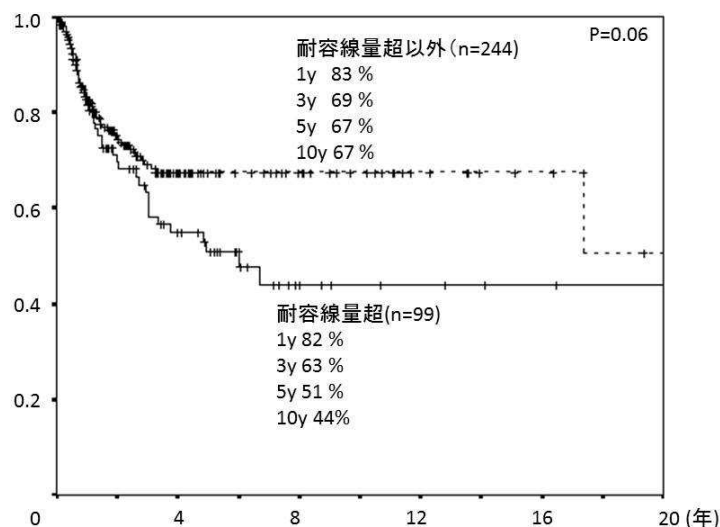
Grade 4 5例のうち3例は、X線治療では耐容線量を
超える症例であった。

小児腫瘍に対する陽子線治療の多施設共同 後向き観察研究(研究代表者：櫻井英幸)

陽子線選択理由(複数選択可)

成長障害・晩期障害の軽減	310
2次発がん率低下	298
重要臓器の線量が耐容線量を超えるため	99
過去に照射歴があるため	25
患者希望	14
その他	3

生存期間(X線治療では耐容線量を超えたか?での分類)

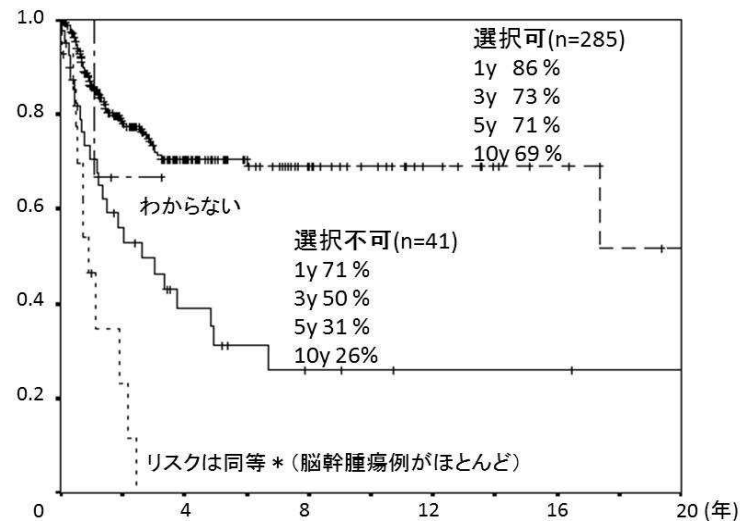


X線治療では耐容線量を超え、従来は姑息的照射をしていたと思われる群で、よい治療成績 (10年生存44%)が得られた。

X線治療は選択可能か?

選択可能だが有害事象のリスクが増加した	285
X線治療は選択し得なかった	41
障害のリスクはほぼ同等であった	14
わからない	3

生存期間(X線選択可能であったか?による分類)



X線治療は有害事象のリスクが高すぎ選択し得ず、従来は緩和治療しかなかった症例で、よい治療成績 (10年生存26%)が得られた。

既存X線治療の過去の発表と背景因子をかなり合わせても、ある程度の症例数が解析に確保できた下記の疾患・病期において、有効性と安全性が優れていることが、強く示唆された。

小児腫瘍（代表的組織型：横紋筋肉腫、神経芽腫・病期INSS4）

横紋筋肉腫	報告者	年	症例数	観察期間中央値 (年)	全生存率		頭頸部の論文 (2) grade 3以上の有害事象	
					3年	5年	grade 3	grade 4
X線治療	Hosoi, et al.(1)	2007	331	4.3	69%	61%	58%	19%
陽子線治療	本研究	2015	56	1.8 (0.2 - 26.7)	83% (72-94)	74% (58-89)	2%	0%

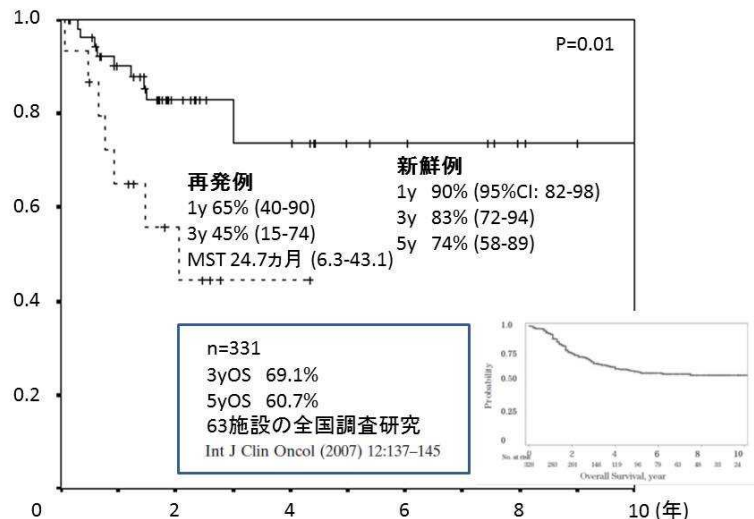
(1) Hosoi H, A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. Int J Clin Oncol. 2007 Apr;12(2):137-45. (2) European J Cancer 2015; 51: 1424 - 1434

神経芽腫 INSS4	報告者	年	症例数	観察期間中央値 (年)	全生存率		他論文 (4) grade 3以上の有害事象	
					3年	5年	grade 3	grade 4
X線治療	Halperin EC (3)	2013	474	/	50%	36%	27%	5%
陽子線治療	本研究	2015	21	1.3 (0.2 - 7.3)	75% (52-98)	75%	0%	0%

(3) Pediatric Radiation Oncology (Halperin EC. et al. eds) Lippincott 2013, (4) Ducassou A, et al. Stralenter Onckol 2015

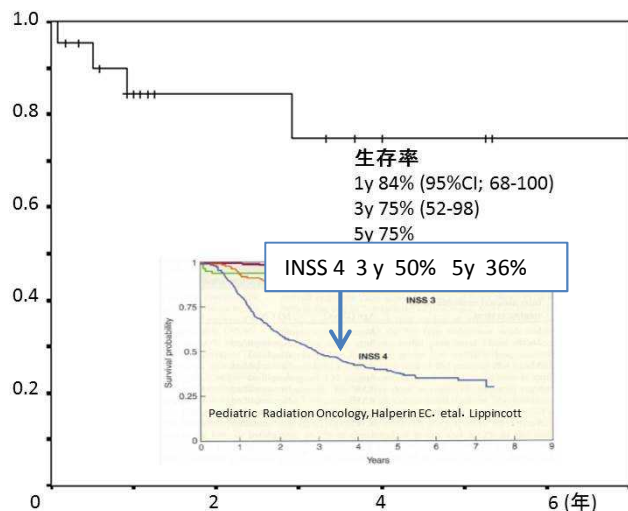
横紋筋肉腫

生存期間(新鮮例 56, 再発 15)



神経芽腫

生存期間(新鮮例、INSS 4)



晩期有害事象(頭頸部 n=49)

	陽子線治療 (n=49)	X線治療 (n=31)
Grade 2	9 (18%)	3 (10%)
Grade 3	1 (2%)	18 (58%)
Grade 4	0 (0%)	6 (19%)

* X線治療の報告に比べて、有害反応の頻度が低かった。

European J of Cancer (2015) 51, 1424-1434

晩期有害事象(INSS 3以下 n=8)

	陽子線治療 (n=8)	X線治療 (n=22)
Grade 2	2 (25%)	8 (36%)
Grade 3	0 (0%)	6 (27%)
Grade 4	0 (0%)	1 (5%)

* 陽子線治療はX線不可能7例含むが、X線治療の報告に比べて、有害反応の頻度が低かった。

Ducassou A, et al. Stralther Onkol 2015

小児腫瘍に対する陽子線治療の多施設共同 後向き観察研究(研究代表者：櫻井英幸)

全脳全脊髄、症例リスト

年齢/性別	総線量(GyE)	追跡	有害事象
3/M	54.0GyE/30fr	75ヵ月生存	甲状腺機能低下 (G2)
16/M	54.0GyE/30fr	71ヵ月生存	脱毛 (G2)
4/M	54.0GyE/30fr	71ヵ月生存	なし
6/F	54.0GyE/30fr	63ヵ月生存	思春期早発症 (G2)
11/F	55.8GyE/31fr	48ヵ月生存	なし
3/F	55.8GyE/31fr	5ヵ月原病死	なし
5/M	54.0GyE/30fr	35ヵ月生存	なし
11/M	50.4GyE/28fr	32ヵ月生存	骨軟部変形 (G2)
8/M	54.0GyE/30fr	18ヵ月生存	なし
3/M	55.8GyE/31fr	16ヵ月原病死	なし
5/F	50.4GyE/28fr	13ヵ月生存	成長ホルモン障害 (G2)
5/M	54.0GyE/30fr	2ヵ月生存	なし
1/F	54.0GyE/30fr	1ヵ月生存	なし
2/M	36.0GyE/20fr	6ヵ月生存	なし

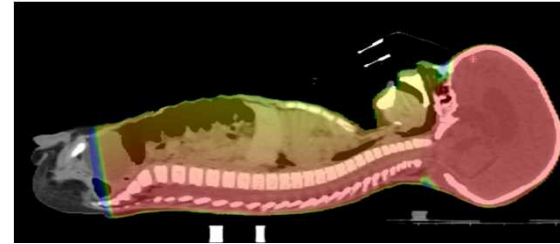
G3以上の有害事象なし

条件別有害事象

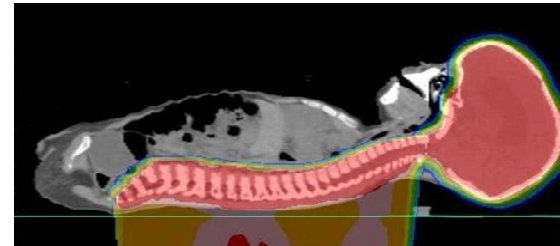
	n	有害事象 (CTC 3. 0)		
		Grade 2	Grade 3	Grade 4
重要臓器の耐容線量を超えるため	99	8 (8%)	2 (2%)	3 (3%)
同一部位に照射歴有り	32	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
X線治療選択不可	41	2 (5%)	0 (0%)	1 (2%)
全症例	343	31 (9%)	7 (2%)	5 (1%)

X線治療では照射が困難な症例でも、陽子線治療の有害反応の頻度は十分に許容できる安全性で治療が可能であった。

線量分布の差 (典型例)



X線による全脳全脊髄照射
(心・肺・胃腸・卵巣等に無駄に照射)



陽子線による全脳全脊髄照射
(心・肺・胃腸・卵巣等の照射なし)

2次性腫瘍リスト

病名	年齢/性別	線量/照射体積 (GyE/cc)	2次発がん	部位	照射-発がん期間 (年)
横紋筋肉腫 (頭頸部)	15/M	60/100-500	固形がん 骨肉腫	照射野外	13.2
上顎洞腫瘍	4/F	40/100未満	甲状腺乳頭癌	照射野外	8.1
Ewing肉腫	15/F	55.8/100-500	血液系腫瘍性疾患 MDS	血液腫瘍	3.1
横紋筋肉腫 (腹部)	1/F	54/100-500	MDS	血液腫瘍	3.0
髄芽腫	4/M	55.8/500以上	AML	血液腫瘍	1.9
横紋筋肉腫 (骨盤)	5/M	50.4/100-500	白血病	血液腫瘍	1.8
脊索腫	14/F	65/100未満	良性腫瘍 下垂体腺腫	照射野内	8.8

第三者委員会の判断として、固形がん (非血液癌) を2次がんとして定義した。照射野外ではあるが、2例に2次がんが認められた。

IMRTの全国治療数

JASTRO高精度放射線外部照射部会

* 特に粒子線治療の有効性が高いと思われる疾患に関して、IMRTとの後ろ向き比較研究の可能性に関してアンケート調査を行った(2014.12)

* 回答施設数・率(103施設/139施設=74%) 2001-2014 症例数

解析対象	全国実施施設数	3年以上の経験のある施設数	5患者以上の治療経験	3年以上5患者以上の治療経験	後ろ向き試験参加可能患者
小児腫瘍	14	6	3	3	38
骨・軟部腫瘍	21	12	3	2	20
肝細胞癌*	9	4	2	2	6
肺癌*	20	8	9	3	35

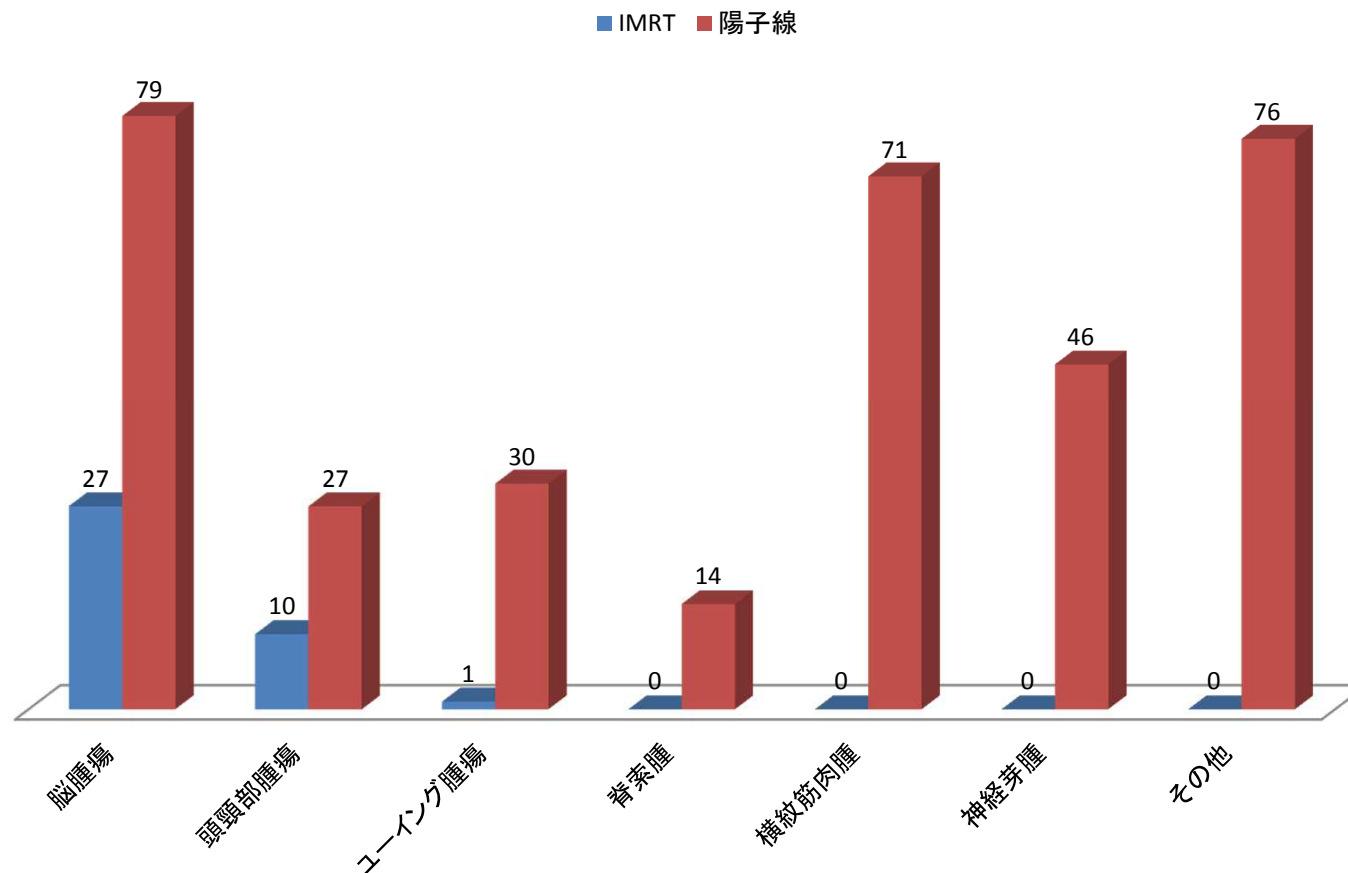
* X線IMRTはいずれの疾患も、2012年以降増加で、観察期間が短かすぎる。

5例以上の経験施設は少なく、3年以上の観察例少数。最近始めた施設が多い。

* 小児腫瘍、骨・軟部腫瘍に関しては、国際的に標準治療になりつつある粒子線治療に、患者を紹介している医療現場の実態を反映している。

* これらの疾患ではIMRTはむしろ、粒子線治療に対して治療成績を比較する必要がある。今回は、参加可能患者が少なすぎ比較対象として不適であるため、定位X線治療等との比較とした。

* 前立腺癌はIMRTが一般化していることが明らかであり、文献との比較とした。

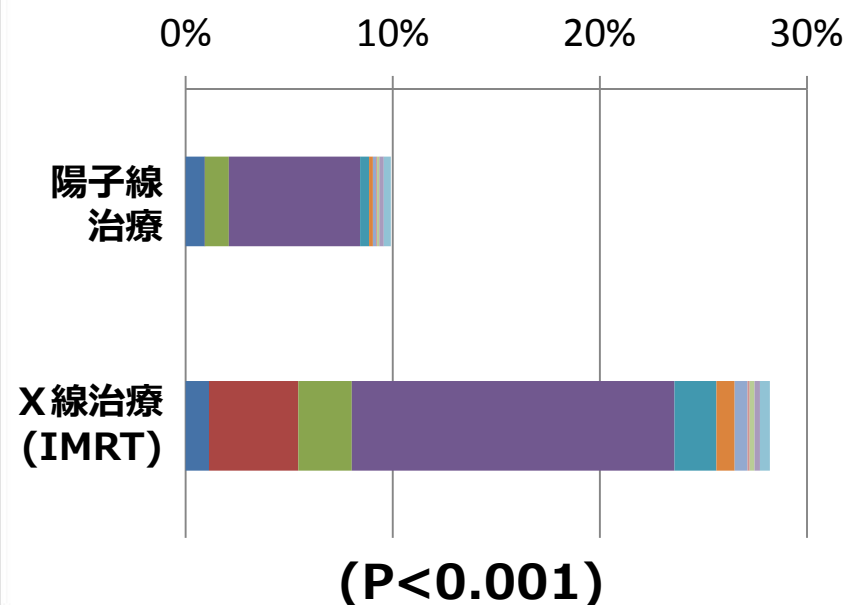
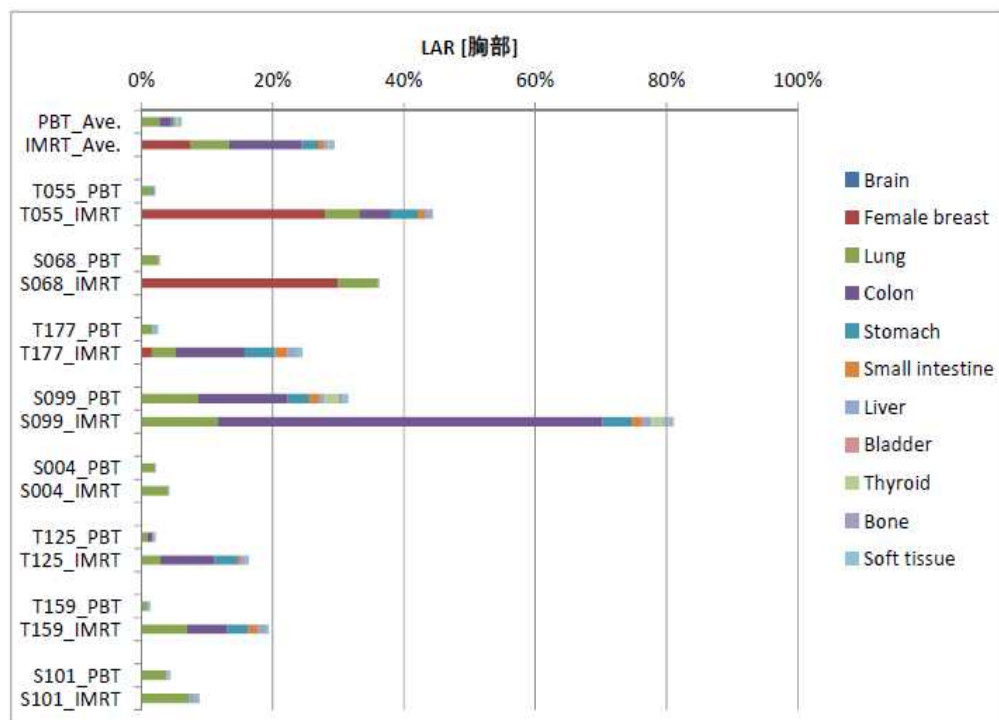


IMRT（3年以上、5患者以上の治療経験施設である京都大学（30例）と近畿大学（8例）、聖隷浜松（8例））と陽子線治療（本研究（343例））では、疾患群に差があった。

無作為抽出例の生涯2次発がんリスク(LAR)のIMRTとの比較

例：照射部位（胸部）

全臓器LAR合計値



筑波大と静岡がんセンターの陽子線治療患者を部位で層別化したあとで、無作為抽出した26例（頭頸部7、胸部8、腹部8、全脳全脊髄3）にIMRTとの2次発がんリスクの差を各臓器でモデル計算し、陽子線治療でリスクが有意に低減した(P<0.001)。

1. 目的

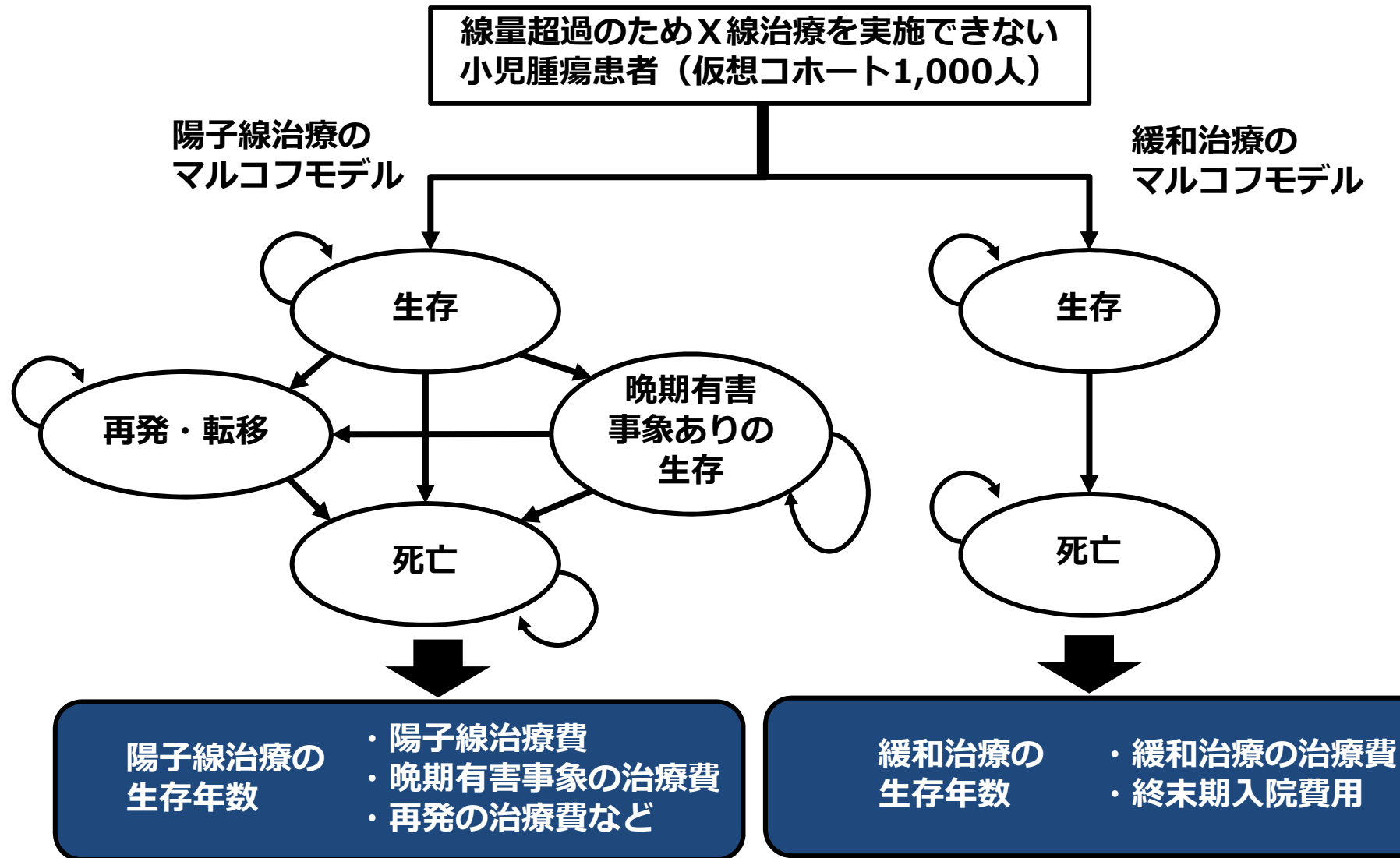
我が国における陽子線治療の医療経済評価の実施可能性を検討するため、線量超過によりX線治療を実施できない小児腫瘍患者を対象集団とした探索的な分析を行う。

2. 材料と方法

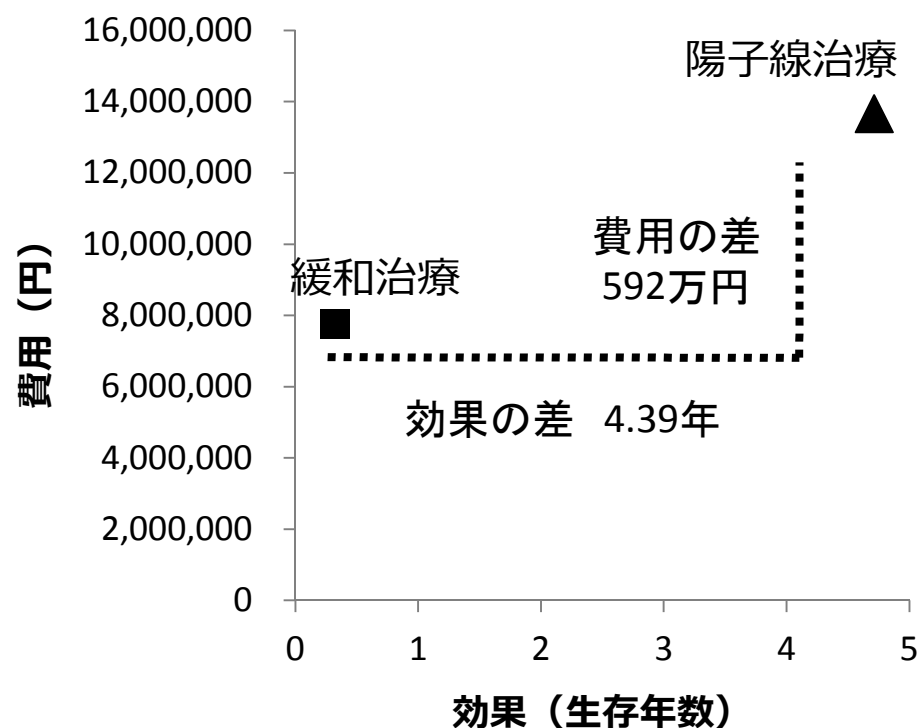
- 陽子線治療または緩和治療を受けた患者のマルコフモデルを構築した。
- 陽子線治療における死亡確率や再発・転移確率, 晩期有害事象の発生確率は小児腫瘍に対する陽子線の多施設共同後向き観察研究を用いて推定した。
- 緩和治療における死亡確率は筑波大学病院の緩和病棟入院の小児患者データを用いて推定した。
- 各種医療費は文献報告値など利用可能なデータ源を用いて推定した。
- 陽子線治療または緩和治療を受けた場合にかかる費用と得られる効果（生存年数）を仮想コホートのシミュレーションにより試算した。
- 利用可能なQOLデータが存在しないため、QALY（質調整生存年）の推定は行わなかった。

マルコフモデルによる分析の概要

仮想コホートが各状態間を経時的に移行する様子をシミュレートし、各状態に設定された医療費を考慮した上で費用や生存年数の期待値を推計した。



	費用 (万円)	効果 (生存年数)
緩和治療	776	0.32
陽子線治療	1,368	4.71



- 分析の時間枠は10年間とし、費用と効果に対し年間2%の割引率を適用した。
- 陽子線治療群と緩和治療群の患者集団が比較可能であると仮定した場合、陽子線治療は4.39年の効果の差が期待される一方で、592万円の追加的な費用がかかる計算となる。
- 本検討では効果推定のデータ源が陽子線治療群と緩和治療群とで異なるため、費用の差と効果の差を統合した指標の計算は行わない。

- 両群の患者集団が比較可能であると仮定した場合、X線治療が不可能な小児腫瘍患者において陽子線治療は緩和治療と比較して、4.39年の効果の差が期待される一方で、592万円の追加的な費用がかかる。
- 本検討では、効果推定のベースとなった患者集団が陽子線治療群と緩和治療群とで異なるため、得られた結果をもとに陽子線治療の費用対効果を評価することは困難である。
- パラメータ推定上の課題などが残されるため、結果の解釈には十分な注意を要する。

症例内訳

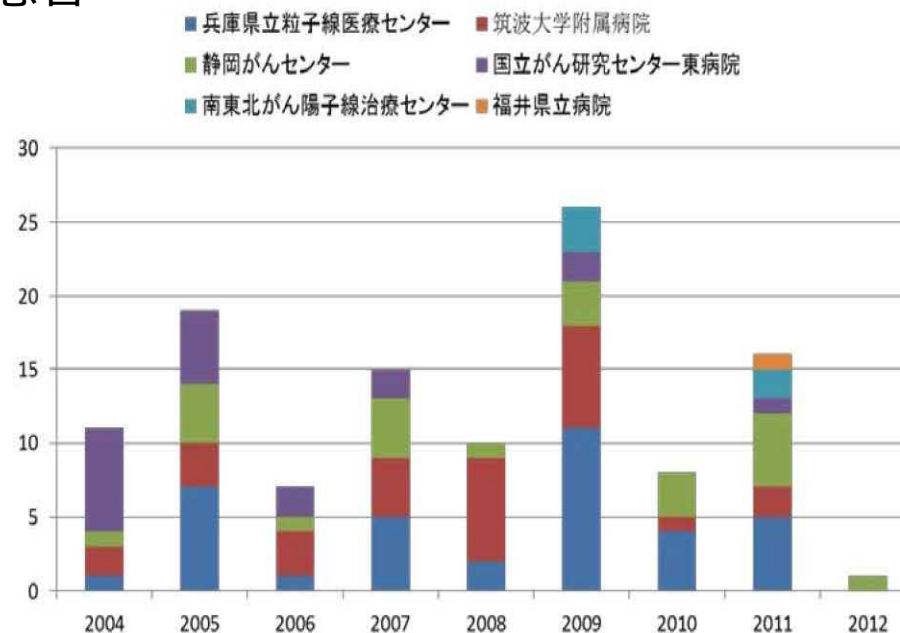
【目的】

本邦における頭蓋底腫瘍・骨軟部腫瘍に対する陽子線治療の安全性と治療効果を遡及的に観察し評価する。

【対象】

2004年から2012年3月までに、参加施設にて陽子線治療を施行した、20歳以上の頭蓋底腫瘍・骨軟部腫瘍を有する患者

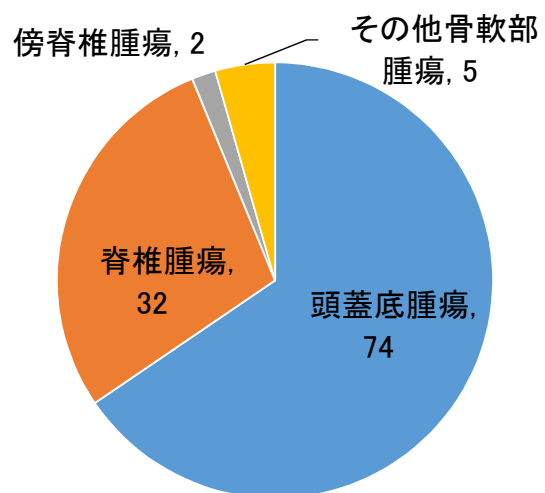
兵庫県立粒子線医療センター	36
筑波大学附属病院	29
静岡がんセンター	23
国立がん研究センター東病院	19
南東北がん陽子線治療センター	5
福井県立病院	1
計	113



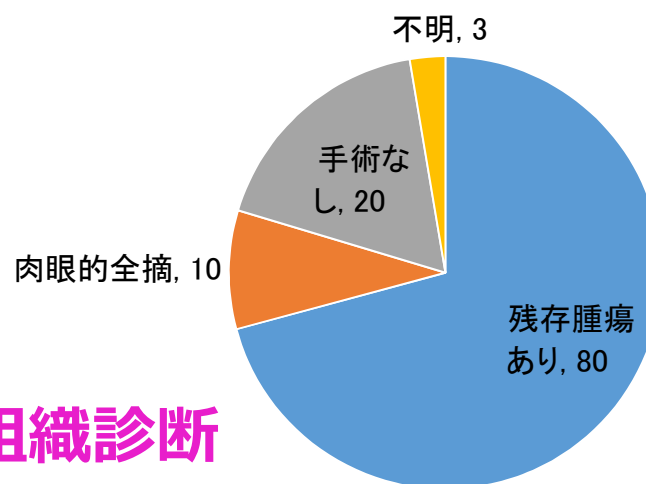
昨年9月以降WGにてプロトコール作成後、施設の倫理委員会で臨床研究が認められた施設の全症例

腫瘍内訳

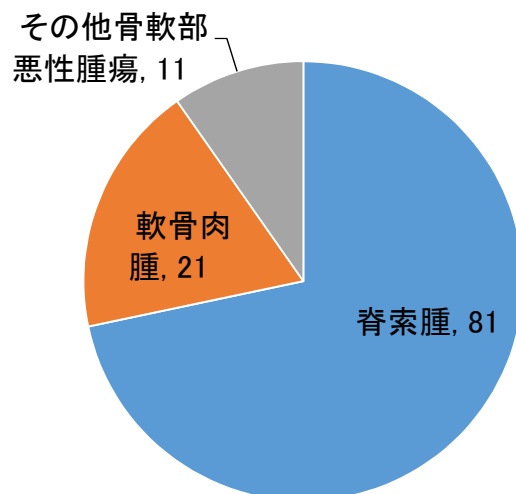
臨床診断



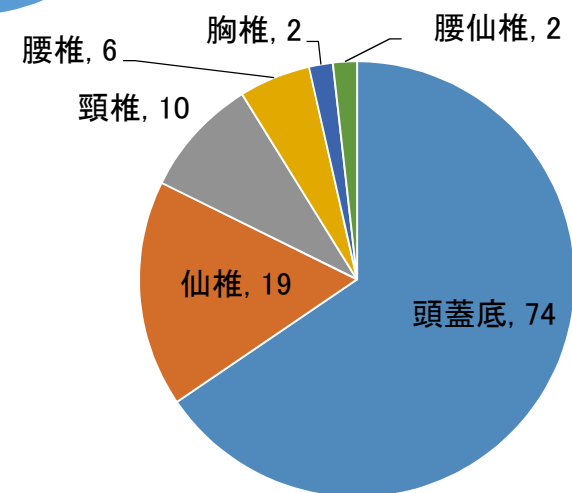
術後残存腫瘍



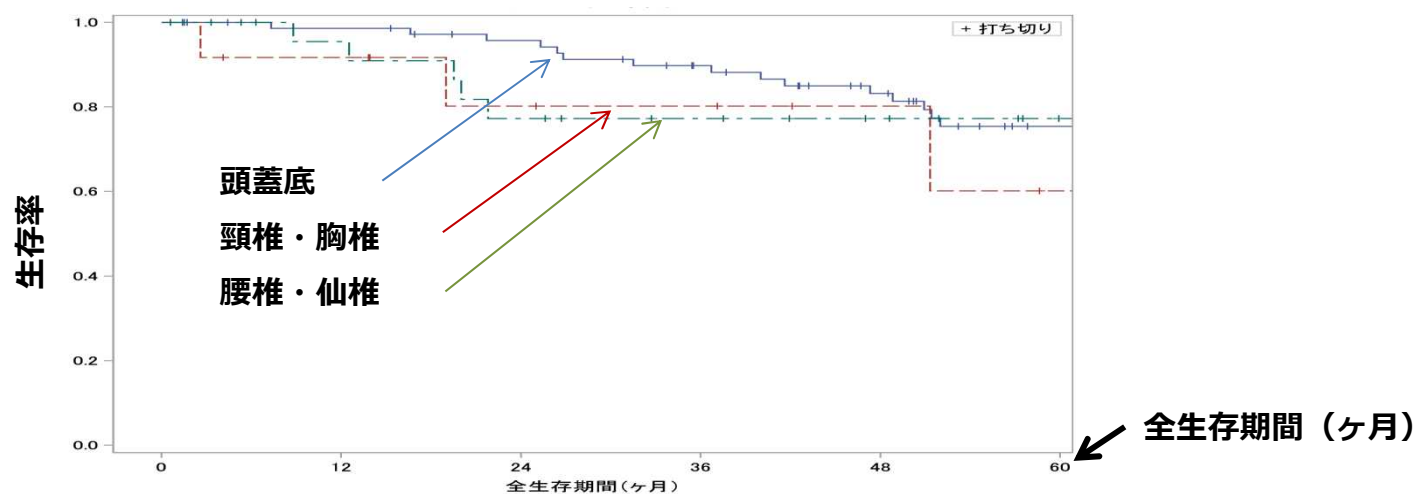
病理組織診断



治療部位

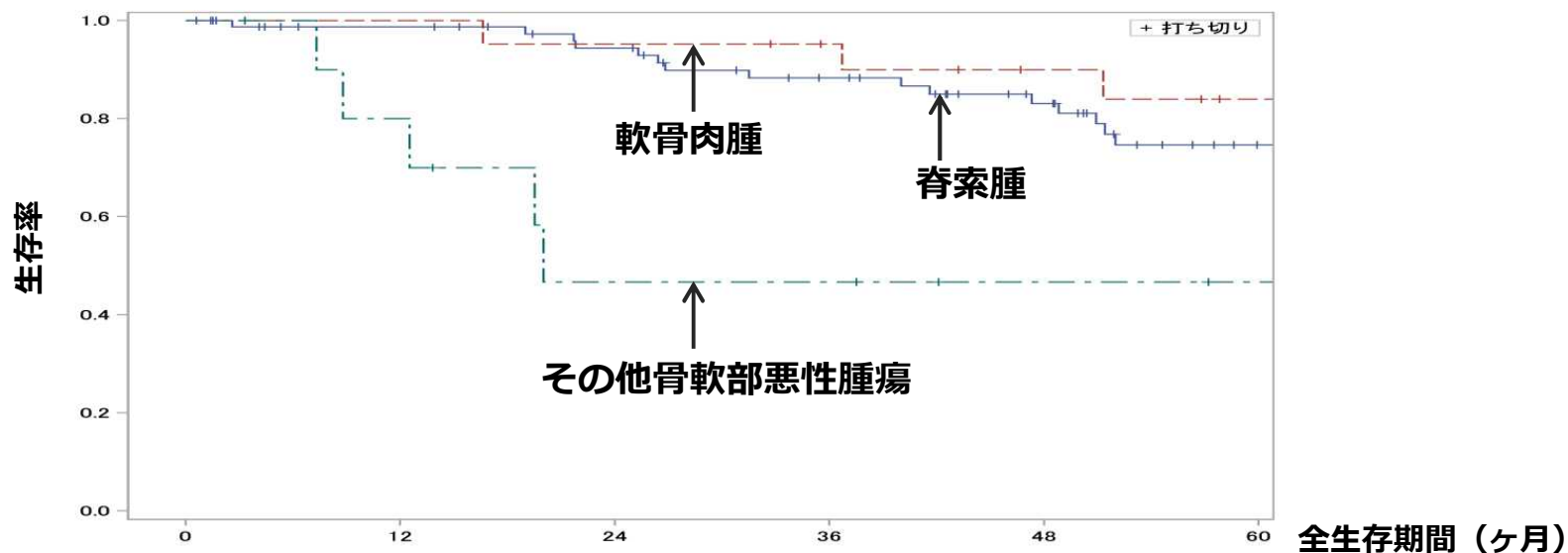


骨・軟部腫瘍に対する陽子線治療の多施設共同 後向き観察研究(研究代表者：村山重行)



項目	A:頭蓋底	B:頸椎・胸椎	C:腰椎・腰仙椎・仙椎
解析対象例数	74	12	27
総死亡数	21	4	6
総打ち切り数	53	8	21
最長追跡期間 (ヵ月)	131.9	131.9	104.3
生存期間中央値 (95%信頼区間) (ヵ月)	推定不能 (80.1-推定不能)	131.9 (19-131.9)	104.3 (推定不能-推定不能)
追跡期間中央値 (ヵ月)	53.9	31.05	37.5
3年生存期間 (95%信頼区間)	89.8 (79.7 - 95)	80.2 (40.3 - 94.8)	77.3 (53.7 - 89.8)
5年生存期間 (95%信頼区間)	75.4 (62.3 - 84.5)	60.2 (16.3 - 86.7)	77.3 (53.7 - 89.8)
7年生存期間 (95%信頼区間)	59 (41.5 - 72.8)	60.2 (16.3 - 86.7)	77.3 (53.7 - 89.8)

診断別全生存率 (OS)

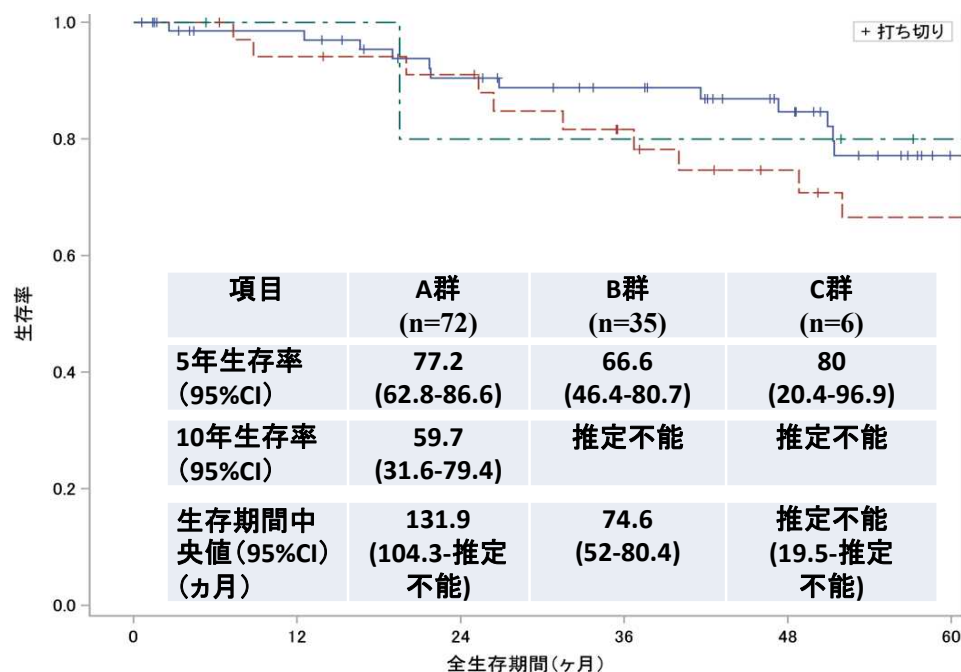


項目	A:脊索腫	B:軟骨肉腫	C:その他骨軟部悪性腫瘍
解析対象例数	81	21	11
総死亡数	20	6	5
総打ち切り数	61	15	6
最長追跡期間 (ヵ月)	131.9	131.9	69.5
生存期間中央値 (95%信頼区間) (ヵ月)	推定不能 (74.6 - 推定不能)	104.3 (80.1 - 131.9)	20 (7.3 - 推定不能)
追跡期間中央値 (ヵ月)	49.9	61.4	19.5
3年生存期間 (95%信頼区間)	88.3(78 - 94)	95.2(70.7 - 99.3)	46.7(15 - 73.7)
5年生存期間 (95%信頼区間)	74.7(61.1 - 84.1)	84(57.8 - 94.6)	46.7(15 - 73.7)
7年生存期間 (95%信頼区間)	61.1(43.8 - 74.5)	70(32.5 - 89.3)	推定不能(15 - 73.7)

全生存率 (OS)

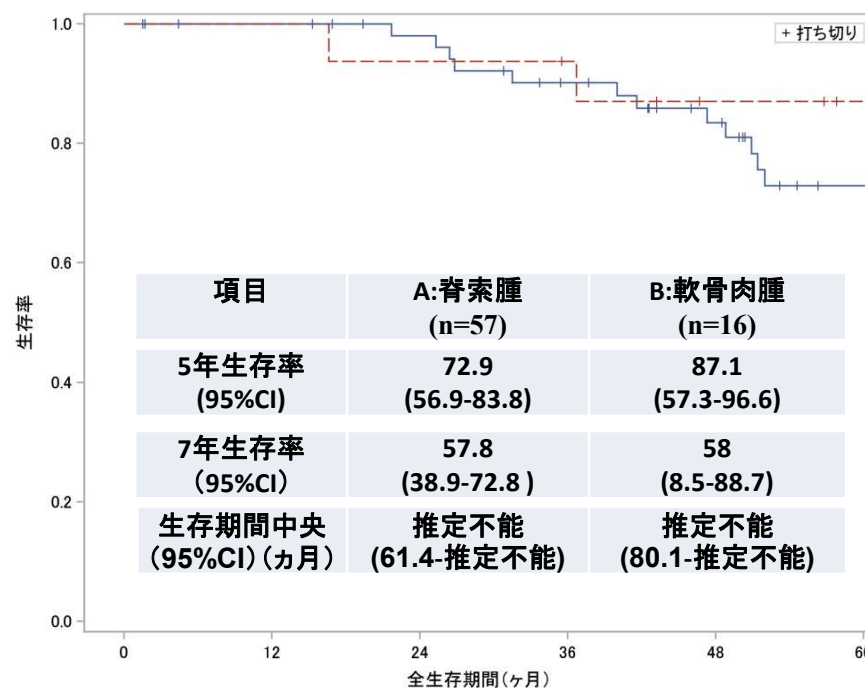
陽子線治療選択理由

- A群「X線治療は重要臓器の耐容線量を超えるため
根治治療できなかった
- B群「X線も選択し得た」
- C群「わからない」



X線治療では耐容線量を超え、従来は姑息的照射をしていたと思われる群で、優れた治療成績(10年生存60%)が得られた。

頭蓋底腫瘍病理別OS



最も症例数の多かった頭蓋底腫瘍において、脊索腫、軟骨肉腫ともに、優れた治療成績が得られていた。

早期・晚期有害事象の要約

Grade3以上の早期有害事象の要約(最悪Grade別)

	Grade3		Grade4	Grade5	Grade3以上	
	n	(%)	n	n	n	(%)
全事象	10	8.8	0	0	10	8.8
食欲不振	2	1.8	0	0	2	1.8
放射線皮膚炎	4	3.5	0	0	4	3.5
放射線粘膜炎	1	0.9	0	0	1	0.9
白血球減少	1	0.9	0	0	1	0.9
電解質異常	2	1.8	0	0	2	1.8

Grade2以上の晚期有害事象の要約(最悪Grade別)

	Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	Grade2以上		Grade3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	n	(%)	n	(%)
全事象	9	8	7	6.2	3	2.7	0	19	16.8	10	8.8
【頭部】	7	6.2	1	0.9	1	0.9	0	9	8	2	1.8
認知障害	1	0.9	0		0			1	0.9	0	
中枢神経系脳血管虚血	0		0		1	0.9		1	0.9	1	0.9
聴力	5	4.4	0		0			5	4.4	0	
眼球/視覚(～視力低下)	2	1.8	1	0.9	0			3	2.7	1	0.9
【一般】	2	1.8	3	2.7	2	1.8	0	7	6.2	5	4.4
【その他】	1	0.9	2	1.8	0		0	3	2.7	2	1.8
消化管出血(直腸)	0		1	0.9	0			1	0.9	1	0.9
組織壊死	1	0.9	1	0.9	2	1.8		4	3.5	3	2.7
骨軟部変形	1	0.9	2	1.8	0			3	2.7	2	1.8
その他	1	0.9	2	1.8	0			3	2.7	2	1.8

骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療の 多施設共同後ろ向き観察研究（研究代表者：鎌田 正）

適応基準：骨軟部腫瘍は外科的切除が標準治療であるが、当該領域（頭頸科、整形外科）専門医が根治的な切除が困難か、根治的な切除をすると機能的、審美的な犠牲が大きいと判断した症例、および切除について専門医から説明を受けたが切除を拒否した症例。以下、「切除非適応症例」と称する。

症例概要：症例数764症例（男/女：456/308） 年齢中央値：59歳 平均：54.8歳
腫瘍状態 新鮮：604例、切除後再発：160例

骨腫瘍（572例）

組織型* 脊索腫：293例、軟骨肉腫：102例、骨肉腫：96例、MFH/UPS：19例
Ewing/PNET：21例、MPNST：8例、その他：33例
原発部位 骨盤（仙骨・尾骨含む）：399例、脊椎/傍脊椎：65例、頭蓋底：66例
頭蓋・頭頸部：28例、胸部：5例、四肢等：9例

軟部腫瘍（192例）

組織型* MFH/UPS：35例、脂肪肉腫：26例、滑膜肉腫：17例、MPNST：13例
平滑筋肉腫：12例、線維肉腫：8例、横紋筋肉腫7例、その他：74例
原発部位 骨盤部：48例、脊椎/傍脊椎部：30例、後腹膜：30例、
頭蓋・頭頸部：29例、胸部：16例、四肢等：39例

解析方法 生存率はSPSSを用いてカプランマイヤー法によるOverall Survivalを必要に応じて、Disease Specific Survival（DSS）を求めた。

追跡割合 90.1%（死亡確認患者と1年以内（2014年12月31日からさかのぼり）1年以内に生存確認が来ている患者の割合）

データ管理： 放医研 臨床試験管理室/千葉大医学部附属病院 臨床試験部

昨年9月以降WGにてプロトコール作成後、施設の倫理委員会で臨床研究が認められた施設の全症例

施設名	患者数
放医研 重粒子医科学センター	580
兵庫県立粒子線医療センター	118
群馬大学重粒子線医学センター	57
九州国際重粒子線がん治療センター	9
合計	764

照射回数

平均17回、中央値16回、範囲（16～37）

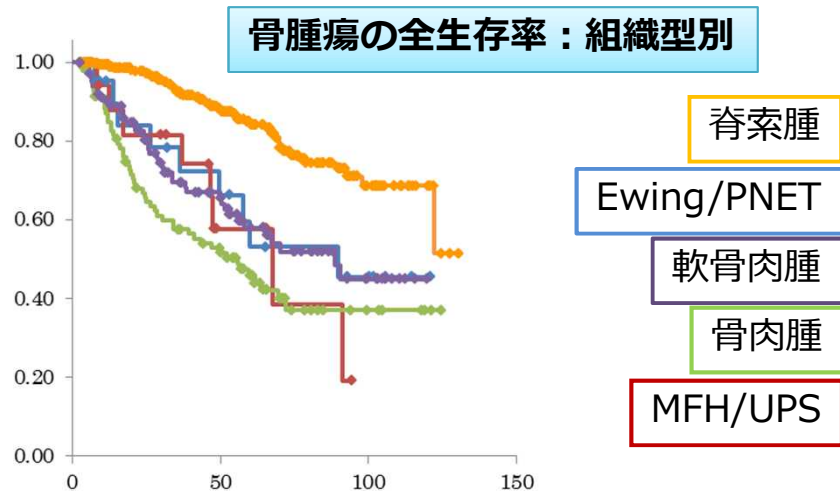
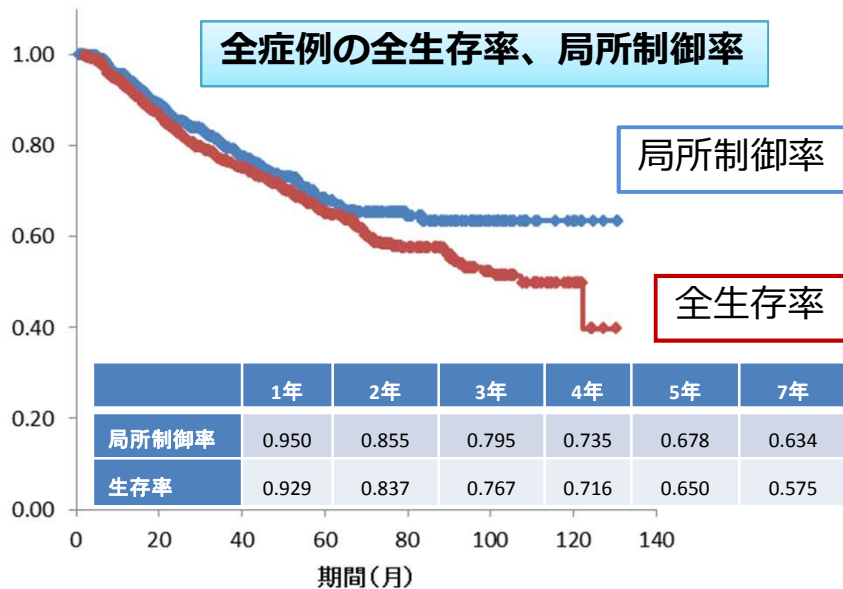
照射線量

平均68.4GyE、中央値70.4GyE、範囲（57.6～79.2）

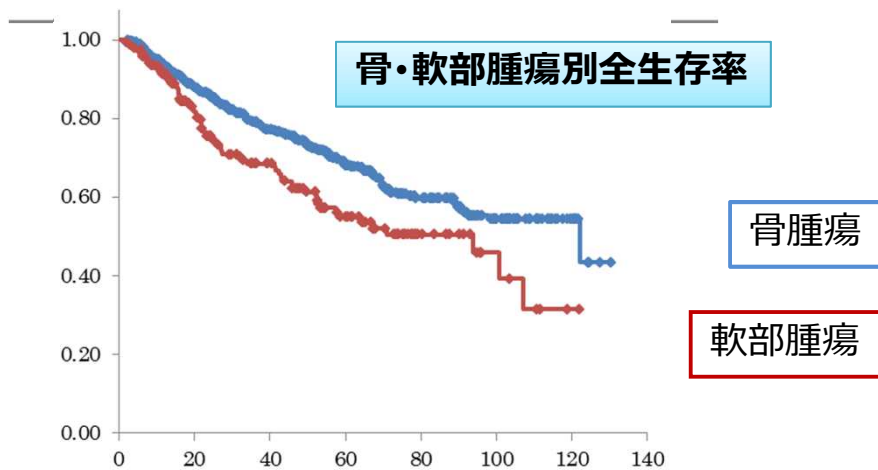
*MFH: malignant fibrous histiocytoma, MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumor, PNET: primitive neuroectodermal tumor, SCS: Spindle cell sarcoma, UPS: Undifferentiated pleomorphic sarcoma

重粒子線 治療成績 – 有効性 –

経過観察期間（月）： 平均値：45.9 中央値：41.4 範囲（1.5～130.4）



部 位	1年	2年	3年	4年	5年	7年
脊索腫(n=293)	0.993	0.972	0.925	0.888	0.842	0.743
軟骨肉腫(n=102)	0.890	0.814	0.695	0.656	0.580	0.519
骨肉腫(n=96)	0.826	0.657	0.577	0.528	0.458	0.371
Ewing/PNET(n=21)	0.896	0.784	0.724	0.664	0.531	0.455
MFH/UPS(n=19)	0.878	0.816	0.742	0.577	0.577	0.192

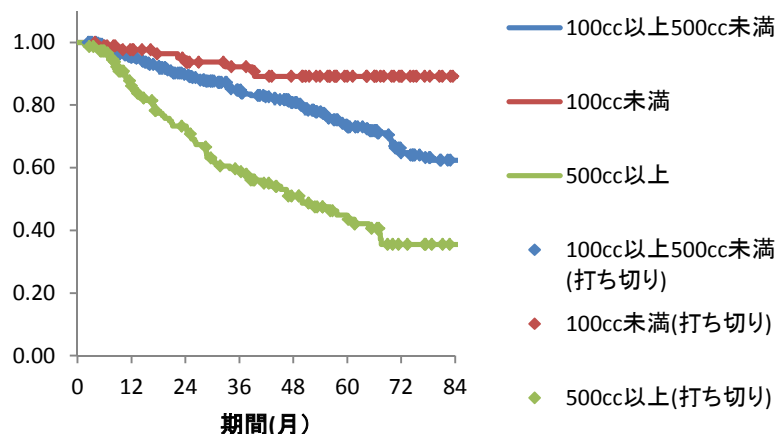


部 位	1年	2年	3年	4年	5年	7年
骨(n=572)	0.934	0.860	0.793	0.745	0.681	0.597
軟部(n=192)	0.913	0.754	0.686	0.623	0.549	0.505

骨腫瘍 (標的体積別生存率)

全骨腫瘍(572例)

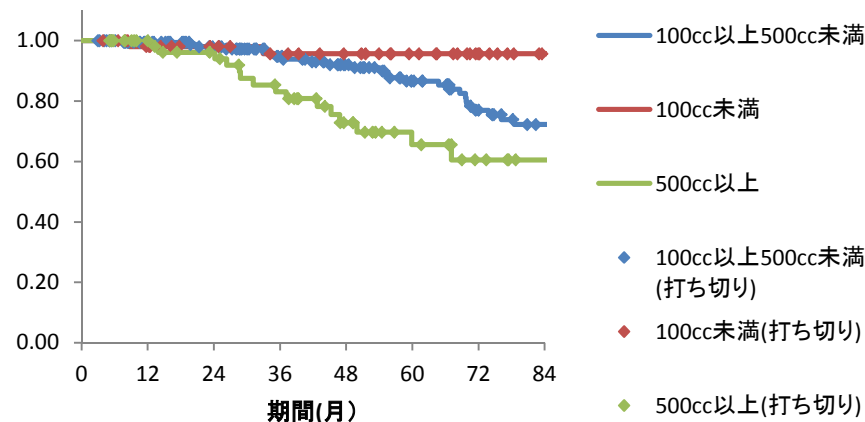
全生存率



N=572 標的体積：100ml未満 88、100ml以上500ml未満 335、500ml以上149

全脊索腫 (293例)

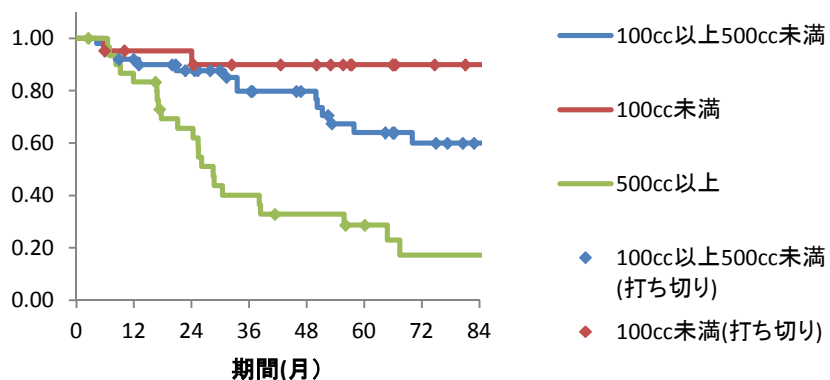
全生存率



N=293 標的体積：100ml未満 55、100ml以上500ml未満 176、500ml以上62

全軟骨肉腫 (102例)

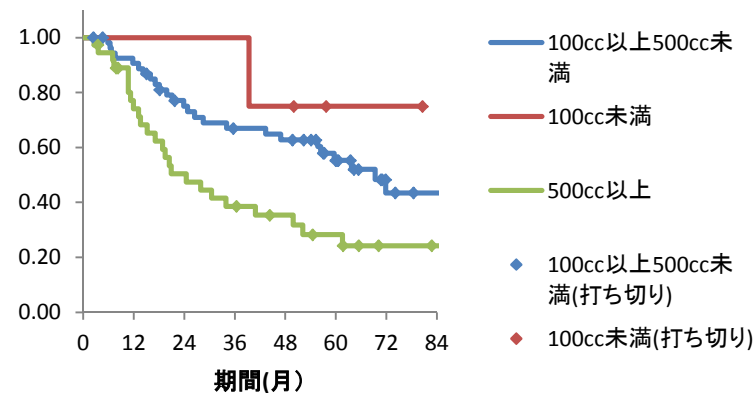
全生存率



N=102 標的体積：100ml未満 21、100ml以上500ml未満 50、500ml以上31

全骨肉腫 (96例)

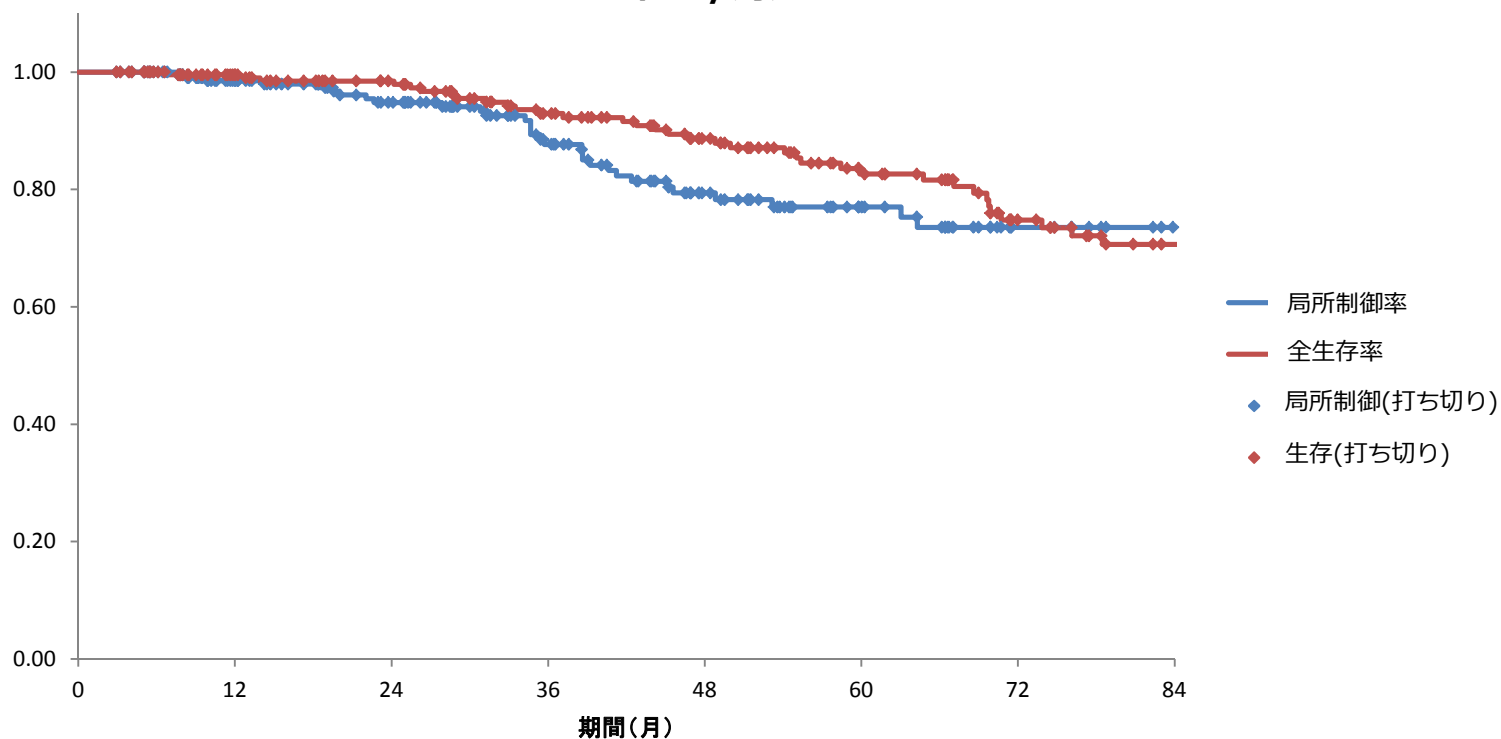
全生存率



N=96 標的体積：100ml未満 4、100ml以上500ml未満 55、500ml以上37

N=223 観察期間（死亡+打ち切り例）（月）：平均51.5、中央値：49.2 範囲（2.9~130.4）
 標的体積：100ml未満 16例、100ml以上500ml未満 144例、500ml以上62例

全生存率/局所制御率

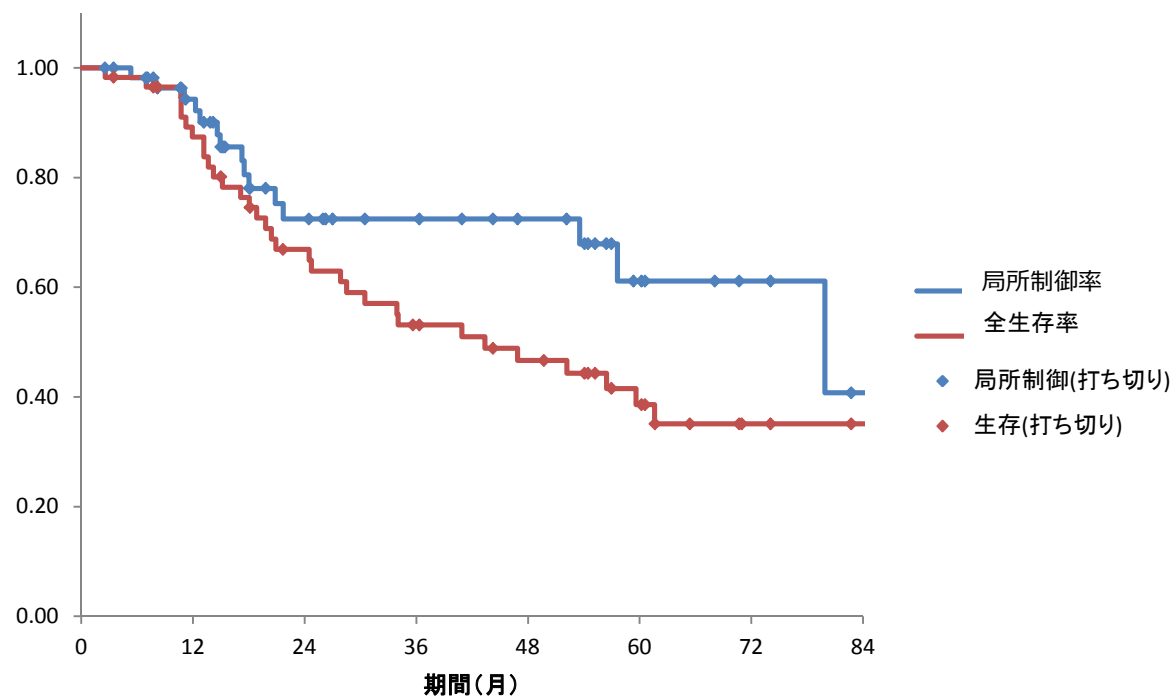


	3年	5年	7年
局所制御率	0.877	0.770	0.735
95%CI	(0.822-0.931)	(0.693-0.847)	(0.684-0.822)
全生存率	0.929	0.826	0.706
95%CI	(0.890-0.968)	(0.763-0.890)	(0.618-0.794)

重粒子線 治療成績 骨肉腫（骨盤）

N=58 観察期間（月）：平均 38.5、中央値：32.2 範囲（2.6～124.6）
 標的体積：100ml未満0、100ml以上500ml未満 27例、500ml以上 31例

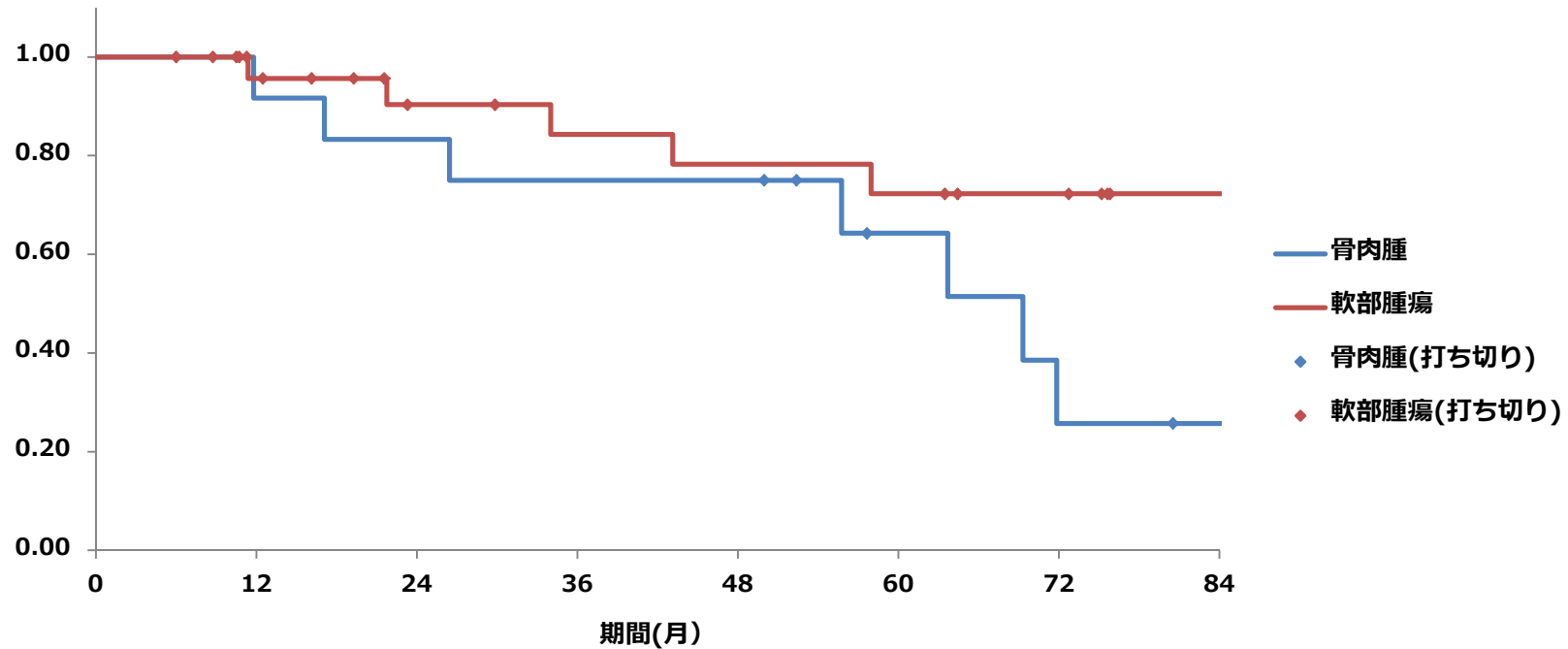
全生存率/局所制御率



	3年	5年	7年
全生存率	0.531	0.386	0.351
95%CI	(0.396-0.666)	(0.245-0.527)	0.207-0.495)
局所制御率	0.725	0.611	0.408
95%CI	(0.589-0.860)	(0.424-0.798)	(0.058-0.757)

骨肉腫： N=12 観察期間(月)： 56.5 中央値： 56.7 範囲 (11.8-121.2)
 標的体積： 100ml未満 3例、100ml以上500ml未満 9例
 軟部腫瘍： N=28 観察期間(月)： 平均 49.6 中央値： 38.6 範囲 (6.0-122.1)
 標的体積： 100ml未満 6例、100ml以上500ml未満 22例

全生存率



	5年全生存率	5年DSS*
骨肉腫(n=12) (95%CI)	0.643 (0.357-0.929)	0.643 (0.357-0.929)
軟部腫瘍(n=28) (95%CI)	0.723 (0.513-0.932)	0.723 (0.513-0.932)

*Disease-specific survival

頭頸部肉腫

治療法	報告者 (施設)	症例数	腫瘍	5年全生存率	
				無病生存率	全生存率
手術	Le QT, et al. 1)	54	軟部肉腫	71%	
	Smith RB, et al. 2)	496	骨肉腫	60%	
X線治療	Le QT, et al. 1)	11	軟部肉腫	9%	
	Smith RB, et al. 2)	71	骨肉腫	22%	
重粒子線治療	本研究 (切除非適応)	28	軟部肉腫	72%(51-93)	72%(51-93)
		12	骨肉腫	64%(36-93)	64%(36-93)

●引用文献

- 1) Le QT: Prognostic factors in adult soft-tissue sarcomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 37(5):975-84
- 2) Smith RB: National Cancer Data Base report on osteosarcoma of the head and neck. Cancer 2003, 98(8):1670-80

骨・軟部腫瘍に対する重粒子線治療の既存治療との文献学的比較

* 切除非適応の骨軟部肉腫では比較できる文献がなく切除結果と比較した

疾患	治療法	報告者	症例数	5年全生存率(95%CI)
脊索腫 (仙尾骨)	切除	Fuchs B, et al. ¹⁾	52	74%
	重粒子線 (切除非適応)	本研究	223	83% (76-89)

1) Fuchs B, et al. Operative management of sacral chordoma. J Bone Joint Surg Am. 87::2211-6.2005

骨肉腫 (骨盤)	切除	Ozaki T, et al. ²⁾	50	34%
	重粒子線 (切除非適応)	本研究	58	39% (25-53)

2) Ozaki T, et al. Osteosarcoma of the Pelvis: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. J Clin Oncol. 21: 334-341.2003

軟骨肉腫(骨盤)	切除	Deloin X, et al. ³⁾	59	66% (55-80)
	重粒子線 (切除非適応)	本研究	50	43% (27-58)

3) Deloin X, et al. Pelvic chondrosarcomas: Surgical treatment options. Orthop traumatol Surg Res.95:393-401. 2009.

後腹膜肉腫	切除	Gronchi A, et al. ⁴⁾	523	57% (51-63)
	重粒子線 (切除非適応)	本研究	30	40% (15-66)

4) Gronchi A, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. J Clin Oncol. 31: 1649-55.2013

骨・軟部腫瘍（代表的部位と組織型：頭蓋底脊索腫）

	報告者	年	症例数	観察 期間 中央値	局所制御		全生存率		grade 4以上 の有害 事象
				(年)	3年	5年	3年	5年	
X線治療	10論文平均値	1983- 2008	191	5.5		34%		54%	
陽子線 治療	Hug et al. ⁶⁾	1999	33	-	67%	59%	87%	79%	
	Munzenrider et al. ⁷⁾	1999	169	3.4		73%		89%	
	Ares et al. ⁸⁾	2009	42	3.2		62%			
	本研究(95%CI)	2015	57	6.1	84% (70 - 92)	72% (56 - 84)	90% (78-96)	73% (57- 84)	0%
重粒子線 治療	Schulz-Ertner et al. ⁹⁾	2007	96	2.6	81%	70%	92%	89%	8.9%
	Uhl et al. ¹⁰⁾	2014	155	6	82%	72%	95%	85%	
	本研究(95%CI)	2015	55	4.3	95% (88- 100)	81% (68 -95)	93%(85 -100)	90%(8 1-99)	

骨・軟部腫瘍（代表的部位と組織型：仙椎・脊索腫）

治療法	報告者	年	症例数	適応基準	5年全生存率	95% 信頼 限界		5年非再 発生存率	5年局所 無再発率	機能温存・晩期 有害反応
						下限	上限			
手術	Fuchs B, et al. ¹⁾	2005	52	切除可能	74%			59%	56%	
陽子線 治療	本研究	2015	14	根治切除困 難/機能面か ら犠牲大/切 除拒否	100%	100 %	100 %	58%* (22-83) (4年)	77%* (35-94) (4年)	Grade 3 14% Grade 4 7% Grade 5 0%
重粒子 線治療	本研究	2015	223	根治切除困 難/機能面か ら犠牲大/切 除拒否	83%	76%	89%	64% (56-72)	77% (69-85)	Grade 3 7% Grade 4 2% Grade 5 0%

1) Fuchs B, et al. Operative management of sacral chordoma. J Bone Joint Surg Am. 87::2211-6.2005

*5年成績は観察期間が短く、推定不能(95% 信頼限界 8-82%)。追跡期間中央値 44月。最長追跡期間 91月。

頭頸部腫瘍（扁平上皮癌を除く）に対する陽子線治療の 多施設共同後向き観察研究（研究代表者：秋元哲夫）

扁平上皮癌以外の希少癌で、手術での根治治療が困難で、形態を温存した根治的陽子線治療を先進医療を行った患者の治療成績を、多施設共同で検討した。

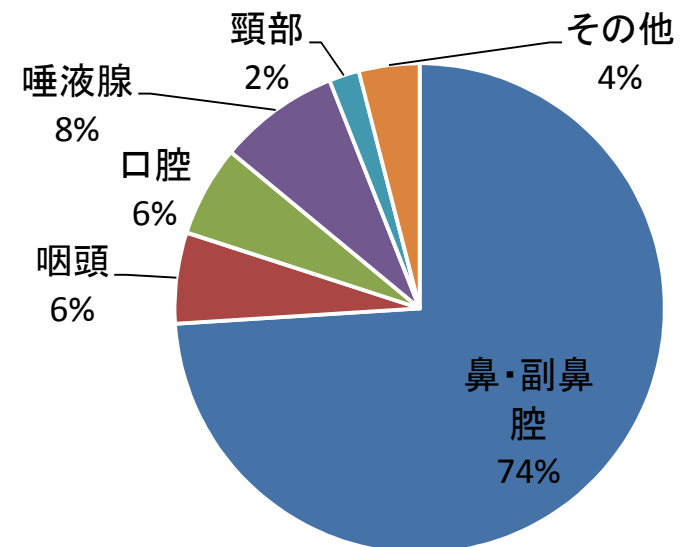
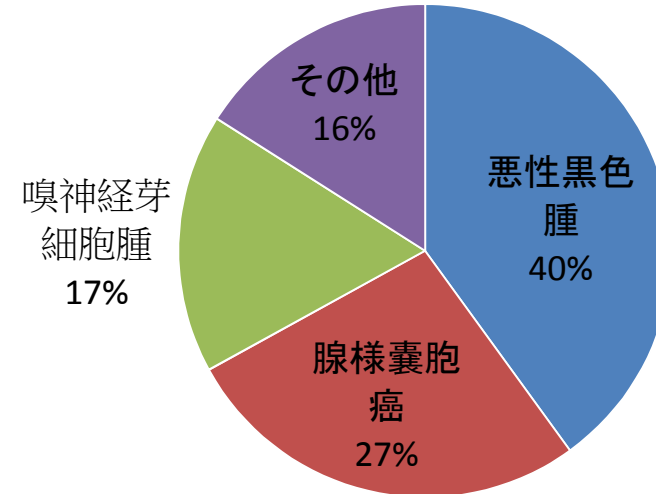
【参加施設】

静岡がんセンター:	65例
筑波大学:	59例
国立がん研究センター東病院:	148例
兵庫県立粒子線医療センター:	60例
南東北がん陽子線治療センター:	45例
福井県立病院:	7例
計	384例

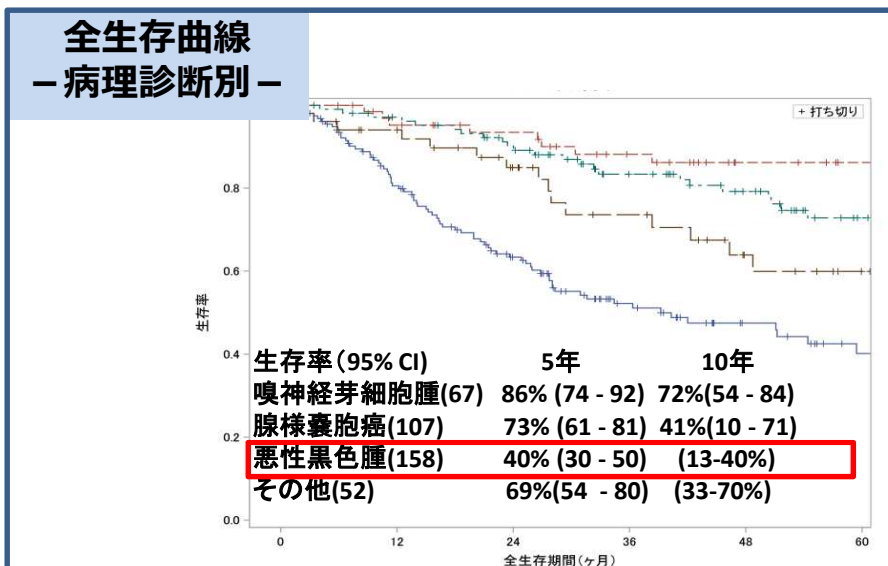
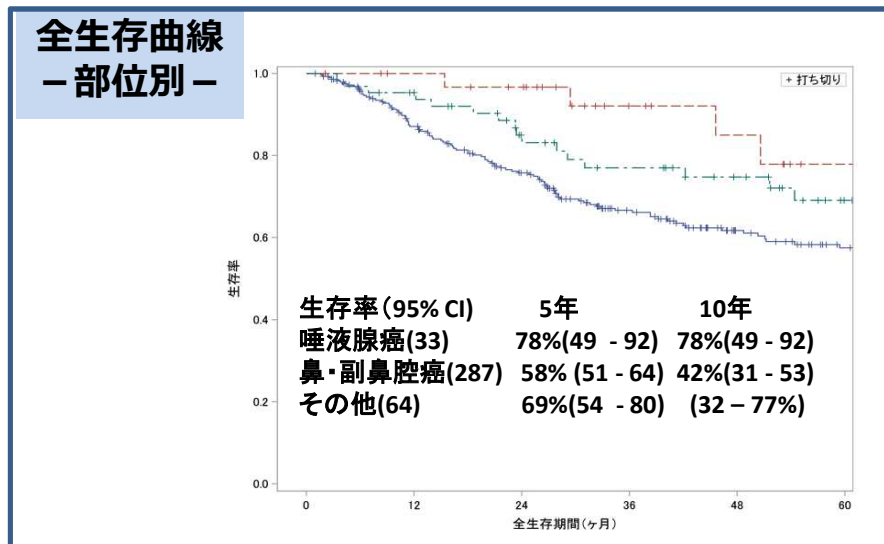
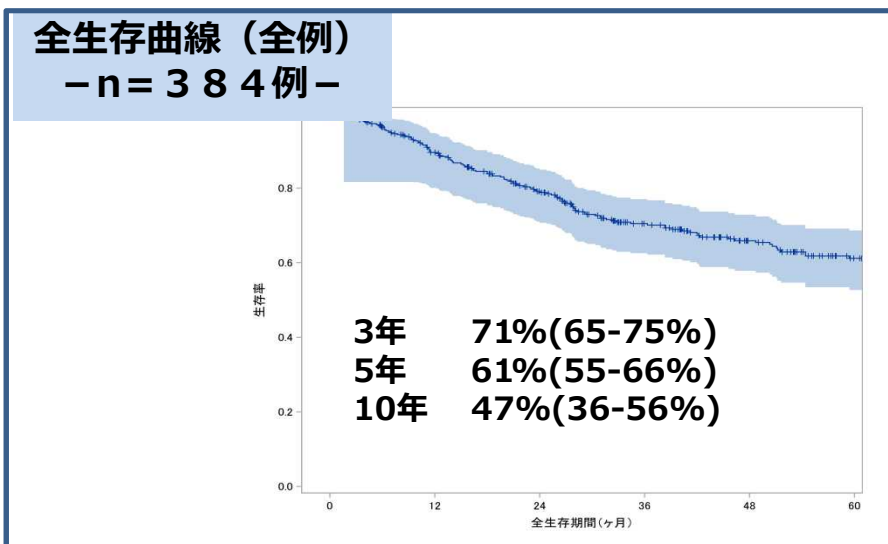
昨年9月以降WGにてプロトコール作成後、施設の倫理委員会で臨床研究が認められた施設の全症例

陽子線治療の選択理由

理由	症例数
晩期有害事象に繋がるリスクが高いため	329
上記以外	55
重要臓器の最大耐容線量を超えるため	277
上記以外	107
線量体積ヒストグラムにて重要臓器の耐容線量を超えるため	329
上記以外	10
X線治療は、重要臓器の耐容線量を満足しないため、選択し得なかった	213
上記以外	126



頭頸部腫瘍（扁平上皮癌を除く）に対する陽子線治療の多施設共同後向き観察研究（研究代表者：秋元哲夫）

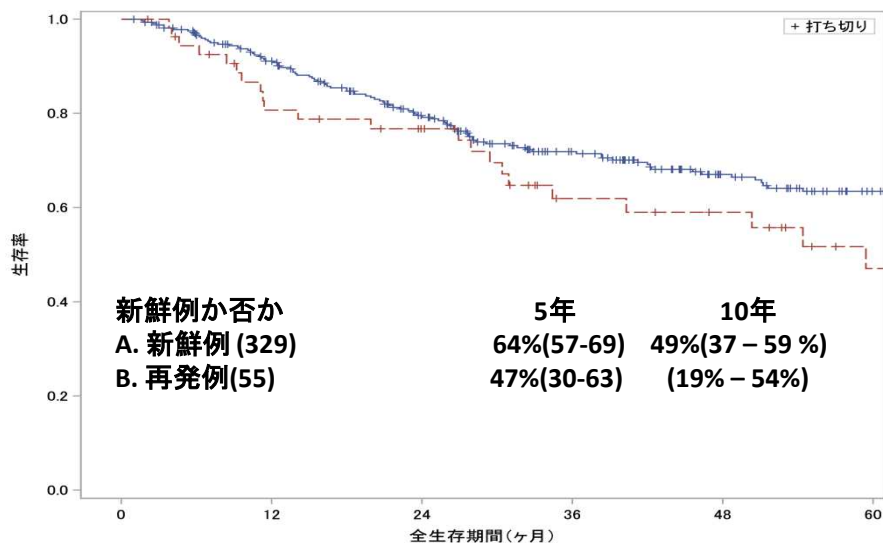


X線による放射線治療成績
- 悪性黒色腫 -

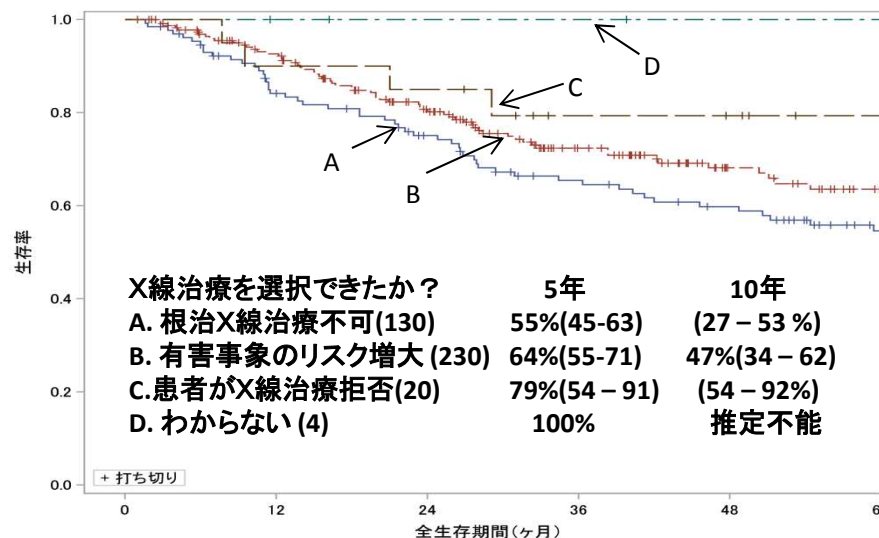
報告	放射線治療			結果		
	症例数	分割線量 (Gy)	総線量 (Gy)	局所制御 (%)	観察期間 (月)	5年全生存 (%)
Wagner et al	4	1.2 twice daily	69.2	25	36 (4-151)	-
Krengli et al	11	1.8-2.0	-	-	20 (1-207)	13
Lee et al	6	1.8-2.0	52-72	0	45 (32-225)	-
Christopherson et al	5	-	45-70	40	12 (4-156)	-
Gilligan and Slevin	28	3.0-3.5	50-55	61	-	18

症例数が最も多い悪性黒色腫の5年生存率は40%(95%CI: 30 - 50)であり、過去に発表されたX線治療成績の13%、18%を大きく上回っていた。

全生存曲線 - 新鮮例か否か -



全生存曲線 - 選択理由別 -



X線治療では耐容線量を超え、従来は姑息的照射をしていたと思われる群で、優れた治療成績 (10年生存47%)が得られた。

急性期有害事象(全例)

	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3以上 n (%)
全事象	61 (15.9)	0 (0)	0 (0)	61 (15.9)
食欲不振	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
放射線皮膚炎	29 (7.6)	0 (0)	0 (0)	29 (7.6)
粘膜炎	31 (8.1)	0 (0)	0 (0)	31 (8.1)
白血球減少	3 (0.8)	0 (0)	0 (0)	3 (0.8)
好中球減少	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
電解質異常	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
硬膜外膿瘍	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)

晩期有害事象 (全例)

	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3以上 n (%)
全事象	20 (6.0)	19 (4.9)	21 (5.5)	0 (0)	40 (10.4)
頭部	8 (2.1)	10 (2.6)	19 (4.9)	0 (0)	29 (7.6)
認知機能低下	0 (0)	1 (0.3)	0	0 (0)	1 (0.3)
聴力	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼球/視覚 (~視力低下)	7 (1.8)	10 (2.6)	19 (4.9)	0 (0)	29 (7.6)
頸部	5 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	4 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
硬結/線維化	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
組織壊死	11 (2.9)	3 (0.8)	0 (0)	0 (0)	3 (0.8)
神経障害	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

頭頸部（扁平上皮癌を除く）に対する重粒子線治療の 多施設共同後向き観察研究（研究代表者 鎌田 正）

【解析対象】

2003年11月から2014年12月までの間に、高度先進医療または先進医療で重粒子線治療を施行した、切除非適応非扁平上皮癌患者で計測可能病変を持ちリンパ節転移はN0またはN1まで、かつ遠隔転移のないもの（M0）。全身状態はPS0-2のもの。

症例概要 1

症例数 845例

【内 訳】

放医研：529例

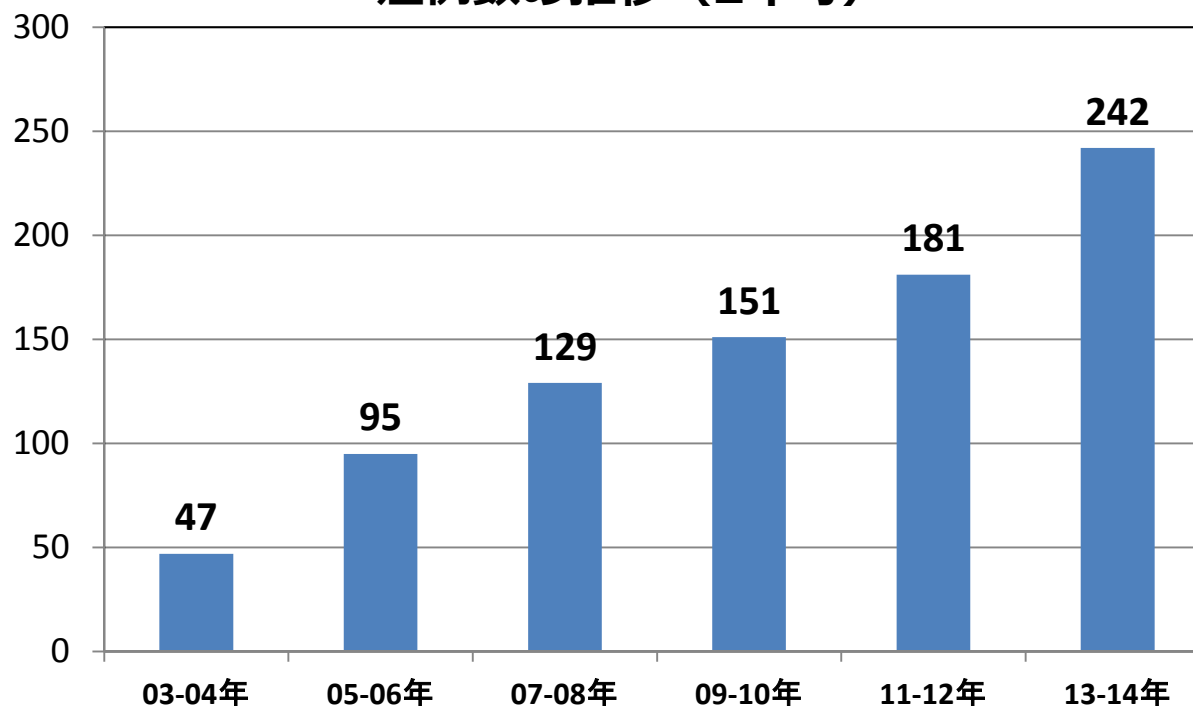
兵庫：222例

群馬：72例

九州：22例

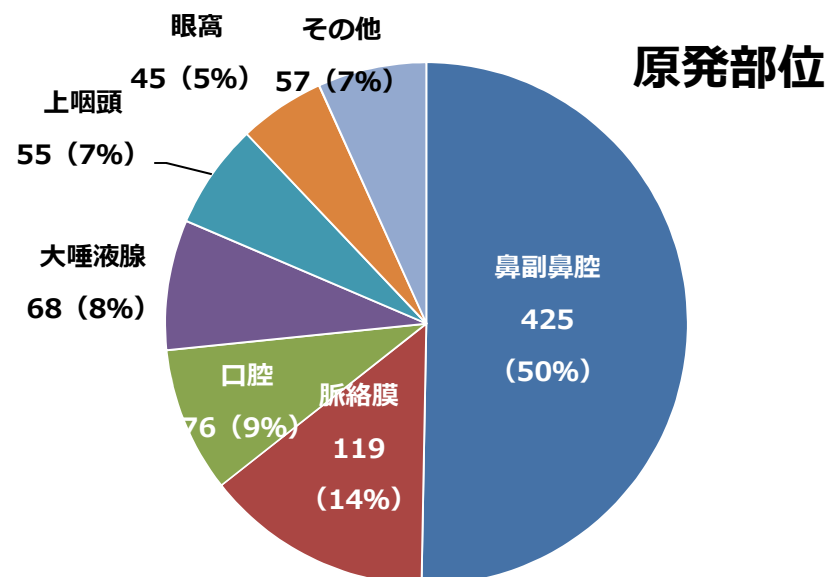
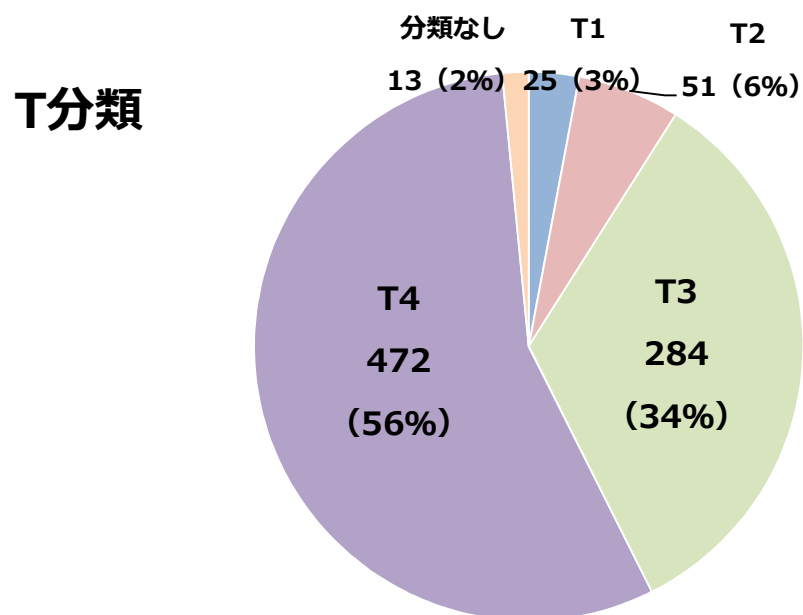
昨年9月以降WGにてプロトコール作成後、施設の倫理委員会で臨床研究が認められた施設の全症例

症例数の推移（2年毎）



症例概要 2

性別・年齢	男/女:367例/478例 年齢中央値：61歳 範囲：12-91歳
腫瘍状態	新鮮：718例、再発：127例
手術可否	不能：426例、可能：419例
組織型	腺様嚢胞癌：289例 粘膜悪性黒色腫：268例 脈絡膜悪性黒色腫：119例 腺癌：47例 その他：122例



重粒子線治療

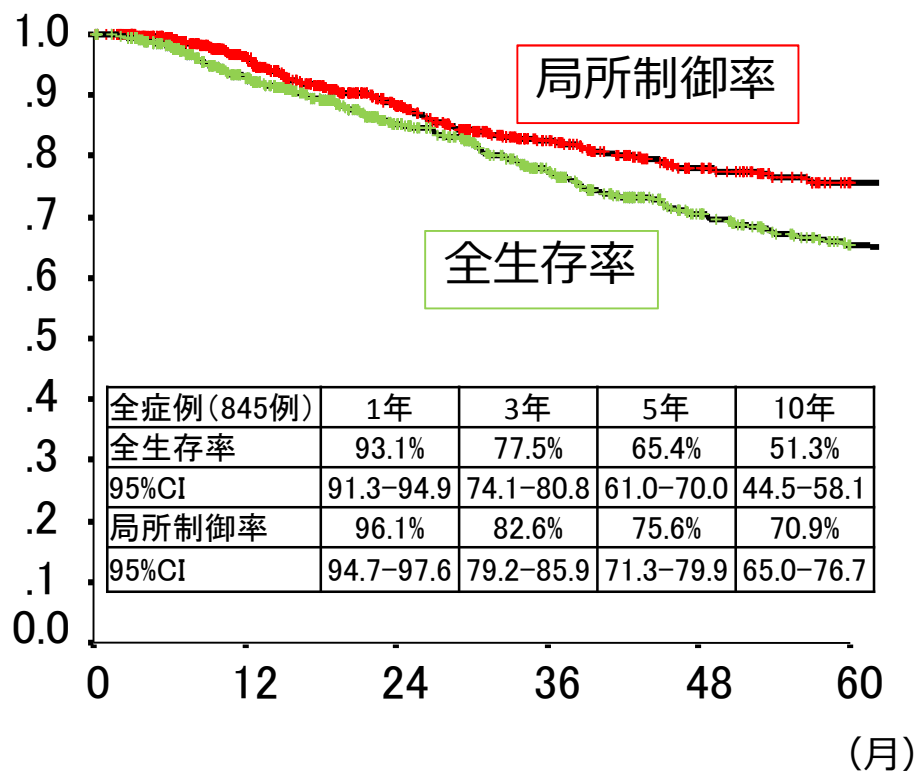
照射回数 中央値：16回 範囲：5回～35回

照射線量 中央値：64 GyE 範囲：55.2GyE～70.2GyE

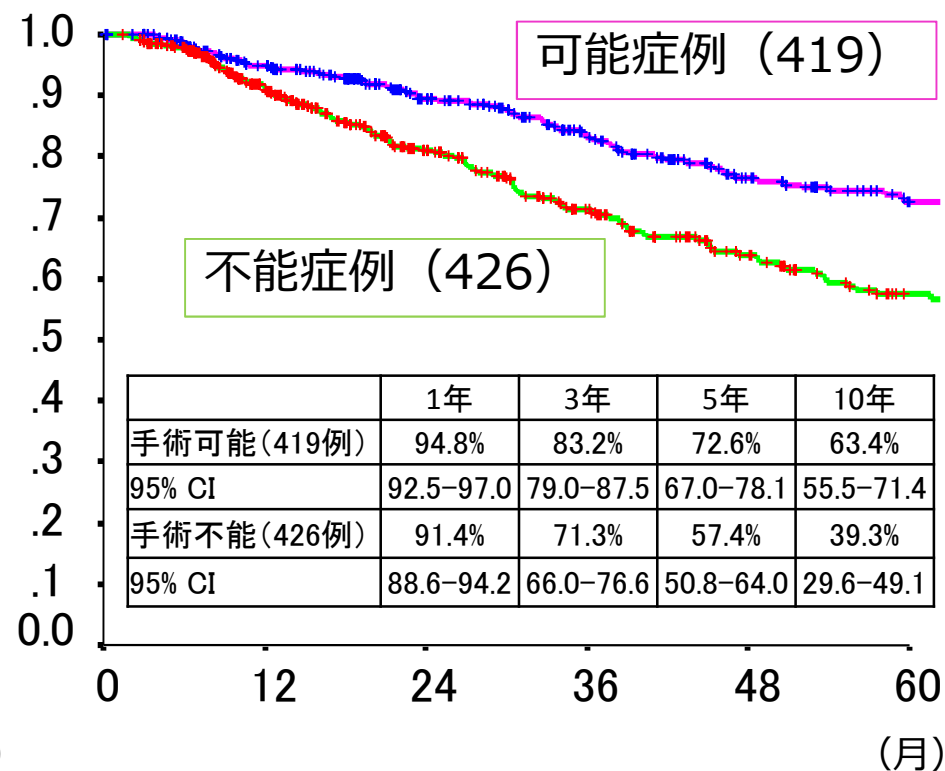
頭頸部癌（扁平上皮癌を除く）に対する重粒子線治療の 多施設共同後ろ向き観察研究（研究代表者：鎌田 正）

経過観察期間：平均値：38.1カ月 中央値：29.5カ月 範囲（0.2-132カ月）

全症例の全生存率、局所制御率

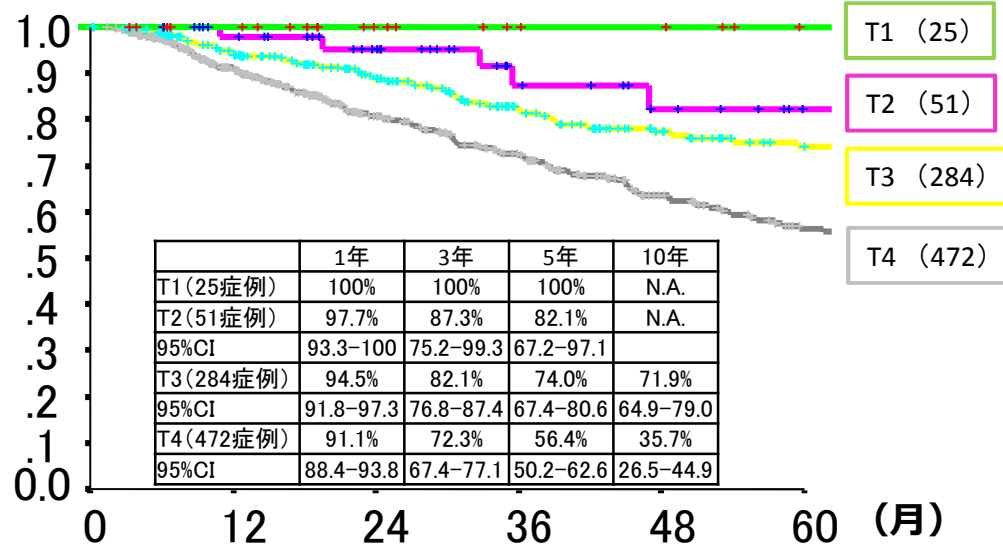


手術可否による全生存率

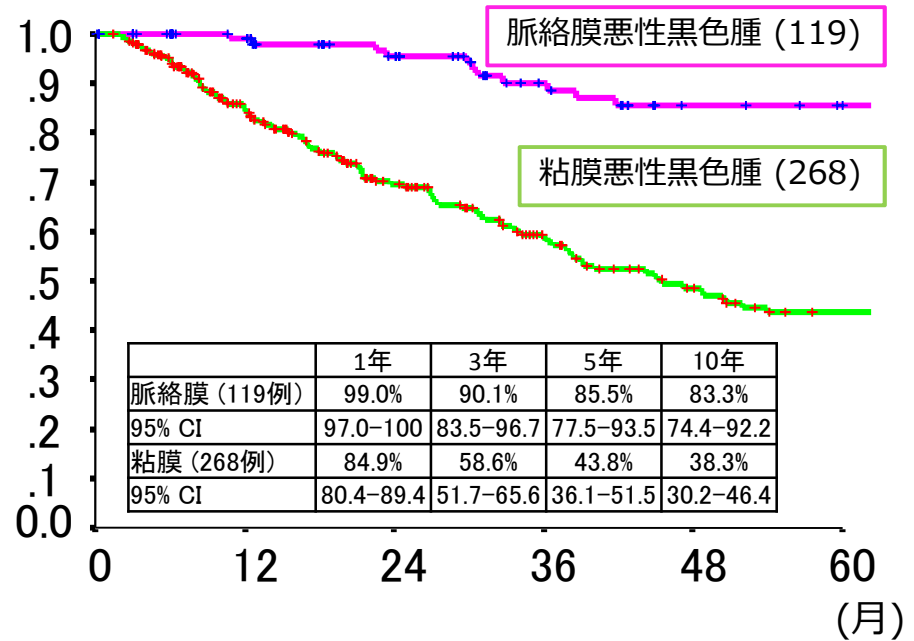
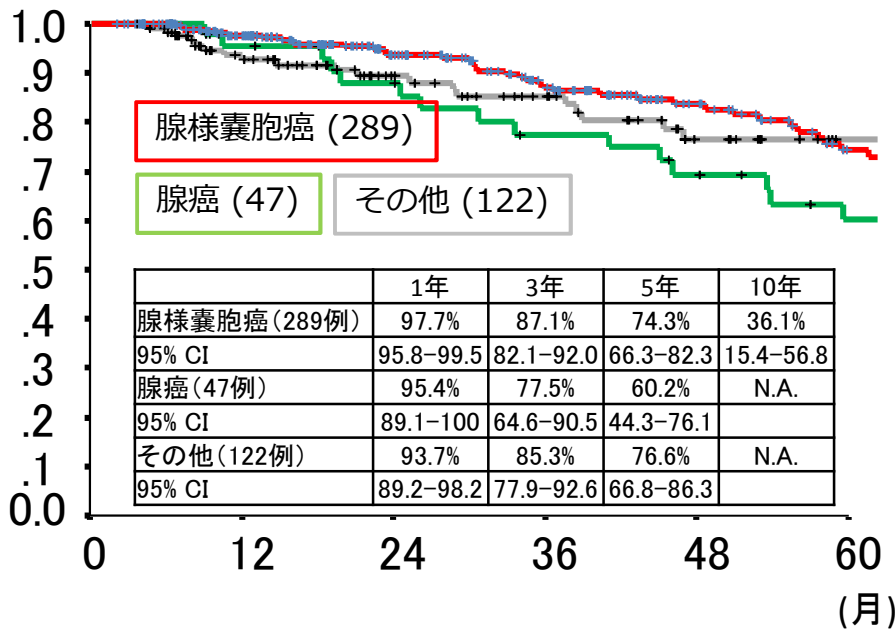


重粒子線治療

T分類毎の全生存率



組織別の全生存率



治療成績 -安全性-

NCI-CTCAE v4.0で評価

急性期有害事象

Grade	G 2以下	G3以上
症例数	653 (77.4%)	191 (22.6%)

Grade 3以上の内容、発生件数 (のべ数)

	Grade 3	Grade 4	計
粘膜	158	0	158
皮膚	22	0	22
白血球*	12	0	12
血小板*	7	2	9
肝*	3	0	3
貧血*	2	0	2
眼	1	0	1

*併用化学療法に伴う有害事象

晩期有害事象

Grade	G0-1	G2	G3	G4	G5	計
症例数	586 (69.3%)	152 (18.0%)	73 (8.6%)	31 (3.7%)	3 (0.4%)	845

Grade 2以上の内容、発生件数 (のべ数)

	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	計
眼*	58	29	25	0	112
骨障害	69	31	0	0	100
聴器	29	4	0	0	33
中枢神経	18	6	2	0	26
粘膜	19	4	2	0	25
脳神経	22	2	0	0	24
出血	1	4	2	3	10
皮膚	6	0	1	0	7
感染・壊死	1	6	0	0	7
誘発癌	0	0	1	0	1
その他	18	0	0	0	18
計	241	86	33	3	363

*脈絡膜悪性黒色腫の視力低下は除く

頭頸部腫瘍（代表的組織型：悪性黒色腫・腺様嚢胞癌）

悪性黒色腫	3年全生存率	5年全生存率	G4以上の有害事象
X線 ^[1] (31例)	33%	-	6.5%
X線 ^[2] (11例)		13%	-
X線 ^[3] (28例)		18%	
陽子線 (158例)	52.3% (43.4- 60.4)	40% (30-50)	4.4%
重粒子線(268例)	58.6% (51.7 - 65.6)	43.8%(36.1 - 51.5)	2.6%

腺様嚢胞癌	3年全生存率	5年全生存率	G4以上の有害事象
X線小線源治療含む ^[4] (42例)		57%	14.3%
X線 ^[5] (10例)		24%	
陽子線(107例)	83.4% (74.3 - 89.5)	72.9% (61.6-81.3)	5.6%
重粒子線 (289例)	87.1% (82.1-92.0)	74.3% (66.3-82.3)	4.8%

1. Wada H, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:495-500 .
2. Krenkli M, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:751-759.
3. Gilligan D, Slevin NJ. Br J Radiol 1991;64:1147-1150.
4. Mendenhall WM, et al. Head Neck. 2004;26: 154-162.
5. Iseli TA, et al. J Laryngol Otol. 2009; 123: 1137-1144.

X線放射線治療との比較

システマティックレビュー

Patel, et al: Lancet Oncol 2014

粒子線治療 vs X線放射線治療

エンドポイント	報告数	症例数	Relative risk (95% CI)	p 値
全生存	10	242	1.27 (1.01-1.59)	0.037
	26	1120		
5年全生存	6	146	1.51 (1.14-1.99)	0.0038
	15	779		
無病生存	3	78	1.51 (1.00-2.30)	0.052
	8	411		
5年無病生存	2	58	1.93 (1.36-2.75)	0.0003
	6	341		
局所領域制御	10	208	1.18 (1.01-1.37)	0.031
	14	736		
5年局所領域制御	3	58	1.06 (0.68-1.67)	0.79
	8	546		

X線IMRTと陽子線治療の比較

システマティックレビュー

Patel, et al: Lancet Oncol 2014

陽子線治療 vs IMRT

エンドポイント	報告数	症例数	Relative risk (95% CI)	p 値
全生存	8	191	1.02 (0.77-1.35)	0.89
	8	348		
5年全生存	5	124	1.39 (0.99-1.94)	0.057
	4	212		
無病生存	2	56	1.51 (1.00-2.30)	0.97
	3	187		
5年無病生存	1	36	1.44 (1.01-2.05)	0.045
	3	187		
局所領域制御	7	147	1.26 (1.05-1.51)	0.011
	4	258		
5年局所領域制御	2	36	0.73 (0.15-3.58)	0.70
	2	166		

昨年度、既存X線治療、IMRTとの比較に関するシステマティックレビューが出て、粒子線全体でX線治療に、陽子線治療がIMRTに対して、有意に5年全生存率、5年無病生存率で上回っていた。

* 本システマティックレビューでは扁平上皮癌を含む。

症例

患者総数：174例
 施設別症例数：放医研；47例、兵庫県；57例、群馬大；57例、九州国際；13例
 腫瘍径：3cm以下 84例（48%）、3-5cm 61例（35%）、5cm超 29例（17%）
 Child-Pugh分類：A 154例(89%)、B 19例（11%）

昨年9月以降WGにてプロトコール作成後、施設の倫理委員会で臨床研究が認められた施設の全症例を解析。

安全性（全174例中）

Gr3以上の有害事象（CTCAE ver.4）

早期有害事象	皮膚炎Gr3:2例 肝機能Gr3:1例
晩期有害事象	皮膚炎Gr3:4例、Gr4:1例 肝性脳症Gr3:2例 筋炎G3：1例 肋骨骨折G3：1例

Radiation induced liver disease (RILD*)は3例。

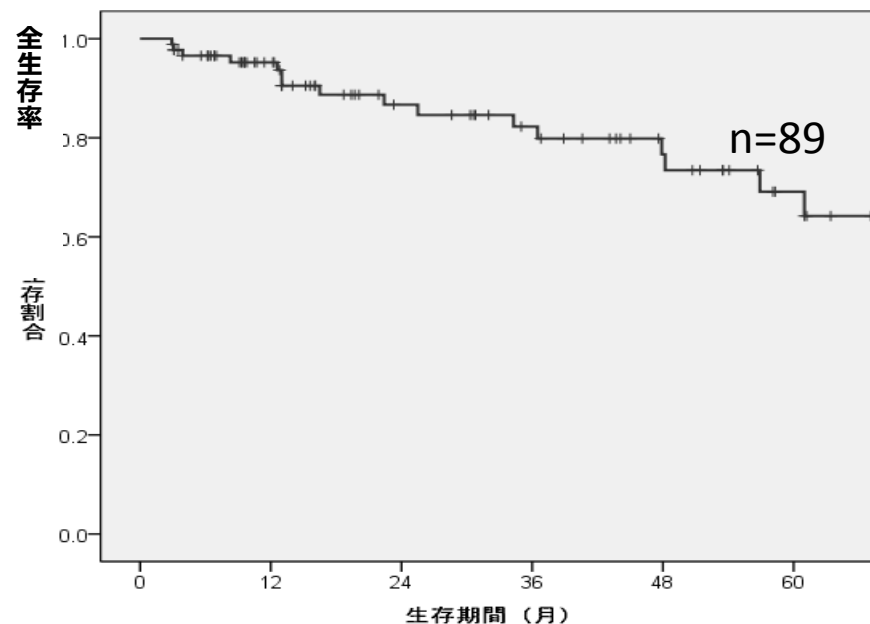
*4ヶ月以内の非黄疸性の腹水貯留またはGrade3以上のトランスアミナーゼ値上昇

有効性

カテゴリー	No.	3年 全生存率	95%CI
単発全例*	157	79%	71%-87%
単発、初回初発	89	82%	72%-92%

*複数病変同時治療17例を除く

単発、初回初発肝細胞癌に対する全生存割合



	TACE 1,2)	重粒子線治療 3,4)
局所制御割合	50-70%(6ヶ月)	86% (3年)
3年全生存割合	57-66% (単発)	82% (単発)
治療関連死亡	0.38%	0%
主な有害事象 (>Grade2)	塞栓後症候群 60-80%	皮膚炎 5%
	胆嚢炎 2%	肋骨骨折 2%
	肝膿瘍 2%	肺臓炎 2%
	消化性潰瘍・出血 1-3%	消化管出血・潰瘍 0-3%
	肝機能障害(早期、可逆的) 8%	肝機能障害(晩期、可逆的) 6%
治療期間	7-10日 (入院)	10-20日 (通院可)
医療コスト	50-60万円(公的保険対象)	314万円 (先進医療)

- 1) 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告(2006-2007) 2) Takayasu K, et al. Journal of hepatology 2012
 3) 肝細胞癌に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究 (J-CROS 1504 HCC)
 4) Komatsu S, et al. Cancer 2011

肝細胞癌：Milano基準内手術拒否例・TACE拒否例の 粒子線治療成績

基準	手術	手術	陽子線治療	陽子線治療	陽子線	重粒子線治療	RFA+IVR	陽子線	重粒子線治療
施設	China	日本全国統計	筑波大学	静岡がんセンター	兵庫県立粒子線医療センター	J-CROS 1504 HCC	エモリー大学	兵庫県立粒子線医療センター	J-CROS 1504 HCC
患者	5cm以下単発	3cm以下3個	手術拒否例				RFA+IVR成績	TACE拒否例	
担当解析者	Chen M-S, et al.	Hawagawa k, et al.	奥村	村山	寺嶋	渋谷	Dhanasekaran	寺嶋	渋谷
開始年月	1999	2000	1990	2003	2003	1995	1998	2003	1995
最終年月	2004	2005	2009	2009	2009	2014	2008	2009	2014
症例数	90	4467	97	39	54	74	94	57	31
Child Pugh Class A 症例数	90	785(<2cm), 2565(2-3cm)	76	37	52	70	46	49	30
2 4 月実測生存率	82%		90%	83%	86%	99%	65%	94%	88%
3 6 月実測生存率	73%	93%, 87%	81%	71%	84%	93%		87%	74%
6 0 月実測生存率	64%(48月)	84%, 73%	64%	49%	58%	85%		53%	52%
生存期間中央値 (95% CI) 日	-	-	2772 (1836-3479)	1633 (1126-2547)	2352 (1586-3218)	○817 (93-3028)	1142(431-1478)	1909 (1542-35112)	2272(1237-3307)
Child Pugh Class B	-	279(<2cm), 838(2-3cm)	21	2	2	4	48	7	1
2 4 月実測生存率	-	-	66%	-	-	75%	51%	0%	—
3 6 月実測生存率	-	84%, 80%	52%	-	-	75%		0%	—
6 0 月実測生存率	-	625, 66%	26%	-	-	38%		0%	—
生存期間中央値 (範囲) 日	-	-	1096(575-1377)	1952	369(314-424)	1611(0-3894)	955(461-1448)	556(56-743)	86

Chen M-S, et al. Ann Surg. 2006; 243: 321-328., Hasegawa, et al. J Hepatol. 2013;58(4):724-9. Dhanasekaran R, et al. J Vasc Interv Radiol 2010; 21: 1197 - 1204

概ね優れた5年生存率を示した。粒子線治療は、初回治療ではなく肝内再発部への治療も多く、手術成績との比較をすることには限界があり、前向き試験を要す。

肝細胞癌：Milano基準*内で手術・RFA不可能かつTACE不可能あるいは不十分な症例の後ろ向き観察と既存治療との比較

*Milano基準：5cm単発あるいは3cm3個以内, Child-Pugh AかB

治療法	緩和治療	定位X線治療			陽子線治療			重粒子治療
施設	エモリー大学	広島大学	大船中央	JRS-SBRTSG	筑波大学	静岡がんセンター	兵庫県立粒子線医療センター	4施設合同(注1)
解析責任者	Dhanasekaran	木村	武田、佐貫	山下	奥村	村山	寺嶋	渋谷
解析対象期間	1998 - 2004	2008-2014	2006-2014	2004-2012	1990-2009	2003-2009	2001-2009	2005-2014
Milano基準内症例総数	37例	98例	102例	66症例	47例	57例	30例	49例
Child Pugh Class A	16例	79例	91例	59例	31例	47例	15例	39例
6月実測生存率	60%	100%	100%	91%	100%	96%	87	100%
1 2月実測生存率	44%	97%	98%	87%	100%	93%	80	97%
2 4月実測生存率	33%	83%	81%	58%	90%	88%	67	91%
生存期間中央値(日)	251 (12-517)	2148 (1004-2148)	1642 (1273-2185)	1332 (123 -2541)	2299 (1571-3027)	1723 (1416-2332)	1135 (361 -2005)	1683 (1140-2226)
Child Pugh Class B	21例	19例	11例	7例	16例	10例	15例	10例
6月実測生存率	55%	95%	100%	100%	93%	90%	87%	100%
1 2月実測生存率	34%	84%	82%	80%	79%	70%	80%	100%
2 4月実測生存率	17%	65%	82%	53%	62%	70%	52%	55%
生存期間中央値(日)	181(2-397)	865 (651-)	1426 (283 -)	○	998 (475- 1521)	1145 (172-)	878 (289 - 1278)	○

注1. J-CROS 1504 HCC 施設別数 (放医研：47例、群馬大：57例、兵庫：57例、佐賀：13例)

* 生存期間中央値欄の(-)内は、95%信頼限界。○観察期間中に生存率が50%を下回っていないため、生存期間の中央値算出できず。
Dhanasekaran R, et al. J Vasc Interv Radiol 2010; 21: 1197 - 1204

緩和治療よりも優れているが、定位放射線治療との間に生存期間の差を認めなかった。重要臓器近傍などの理由で定位X線治療不能例が粒子線治療に紹介されている可能性があり、前向き試験を要す。

肝細胞癌Milano基準外*で肝移植・定位X線治療の適応を超える症例の後ろ向き観察と既存治療(緩和治療)との比較

* 5cm超単発あるいは3cm超3個以内で手術・RFA不能かつTACE不可能・不十分

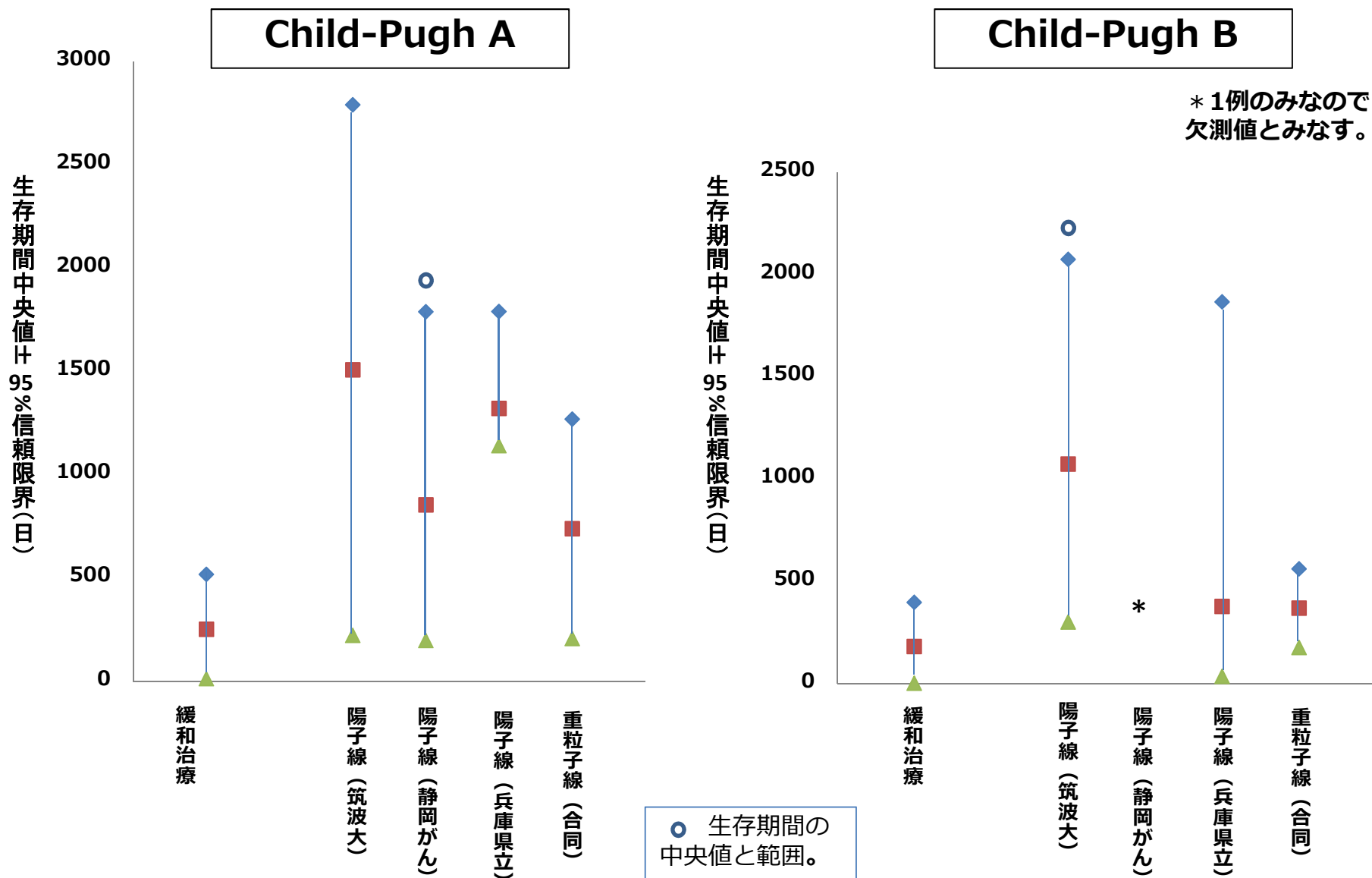
治療法	報告・解析施設	年	症例数	生存期間中央値 (日)	95% 信頼限界	
					下限値	上限値
Child – Pugh A						
緩和治療	Dhanasekaran (Milano基準内)	1998-2004	16	251	12	517
陽子線治療	筑波大学	1990-2009	25	1507	222	2791
	静岡がんセンター	2003-2009	7	○855	198	1790
	兵庫県立粒子線医療センター	2001-2009	92	1320	1141	1790
重粒子線治療	4施設合同 (J-CROS 1504)	1995-2014	17	738	207	1269
Child-Pugh B						
緩和治療	Dhanasekaran (Milano基準内)	1998-2004	21	181	2	397
陽子線治療	筑波大学	1990-2009	4	○960	301	2075
	静岡がんセンター	2003-2009	1	-	-	-
	兵庫県立粒子線医療センター	2001-2009	10	378	35	1866
重粒子線治療	4施設合同 (J-CROS 1504)	1995-2014	5	369	177	561

○観察期間中に生存率が50%を下回っていないため、生存期間の中央値と範囲を示す。+ 1例のみなので欠測値とみなす。

他治療法がない本病態の場合には、緩和治療を生存期間で明らかに上回り、陽子線治療あるいは重粒子線治療は唯一の根治を期待できる治療であることが示された。

前頁の肝細胞癌の病態に対する各治療法別の生存期間中央値の比較図

5cm超単発あるいは3cm超3個以内で手術・RFA不能かつTACE不可能・不十分



肝臓に対する粒子線治療の 既存治療に対するシステマティックレビュー(2014)

有効性の比較

システマティックレビュー					
エンドポイント	治療法	報告数	症例数	relative risk (95% CI)	p値
3年全生存率	粒子線	9	844	0.59 (0.51-0.66)	<0.001
	従来X線	6	528	0.24 (0.17-0.33)	
	定位X線 照射	7	507	0.58 (0.40-0.74)	
5年全生存率	粒子線	11	1276	0.37 (0.31-0.43)	0.02
	従来X線	1	45	0	
	定位X線 照射	4	308	0.31 (0.17-0.48)	
非増悪生存率	粒子線	7	284	0.54 (0.31-0.75)	0.013
	従来X線	6	340	0.29 (0.11-0.59)	
	定位X線 照射	7	290	0.36 (0.23-0.51)	
局所領域制御率	粒子線	12	1021	0.86 (0.83-0.88)	<0.001
	従来X線	1	30	0.20 (0.09-0.38)	
	定位X線 照射	12	750	0.87 (0.83-0.92)	

有害反応の比較

システマティックレビュー					
エンドポイント	治療法	報告数	症例数	relative risk (95% CI)	p値
急性期障害					
肝臓機能	粒子線	14	830	3.1(1.3 - 7.6)	0.19
	従来X線	19	1164	4.9(3.0-8.1)	
	定位X線 照射	10	995	9.9(6.0-16)	
骨髄機能	粒子線	14	805	5.1(1.9-12.7)	0.47
	従来X線	11	644	4.9(3.4-7.2)	
	定位X線 照射	12	1015	6.1(4.3-8.8)	
全体	粒子線	16	1172	6.1(2.8-12.6)	0.16
	従来X線	21	1221	9.6(6.0-15.1)	
	定位X線 照射	13	1023	20 (13.2-29.2)	
晩期障害	粒子線	7	342	2.5(1.3-4.9)	0.011
	従来X線	6	387	6.4(4.0-10.1)	
	定位X線 照射	5	293	6.9 (3.9-10.2?)	

粒子線治療は有効性に関して従来治療を上回り、有害反応に関して定位放射線治療を上回っていた。(Qi, W-X, et al. Radiother Oncol 2014)

重粒子線治療 多施設臨床研究（肺癌）

I 期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の多施設共同後向き 観察研究J-CROS 1409 NSCLC （鎌田 正・塩山善之）

目的: I 期非小細胞肺癌に対して行われた重粒子線治療の治療成績を多施設共同で遡及的に解析し、有効性と安全性を評価

施設: 放医研、群馬、兵庫、九州・・・全4施設

対象:

2003年11月から2014年12月までに高度先進医療または先進医療で重粒子線治療を施行した臨床病期 I期肺癌

- 1) 生検または画像診断で診断された I 期非小細胞肺癌
- 2) 切除非適応（手術不能または手術拒否） 3) 根治目的
- 4) 活動性重複癌の合併なし 5) 当該部位への放射線治療歴なし
- 6) PS0-2

解析項目 全生存割合, 無病生存割合, 局所制御割合, 有害事象

全登録数 331例（放医研:192, 群馬:52, 兵庫:70, 九州:17）
年齢 39 - 95歳（中央値 75歳） 男性/女性 = 197/134
PS0-1/PS2 : 316/15例 IA期 (T1) / IB期 (T2a) : 235/96
腺癌/扁平上皮癌//非小細胞肺癌NOS / 確定不能=150 /47 / 8 /126
手術可能/手術不能=174/157
間質性肺炎合併：無/有 = 306 / 25

重粒子線治療

52.8-64GyE/4 f r : 192, 46.0-50.0GyE/1 f r : 110
他 (66.0GyE/10 f r , 68.4GyE/9-12 f r , 70.2 -
76.0GyE/20-26 f r) 29

観察期間: 3 - 128ヶ月（中央値：25.0ヶ月, 平均値：32.1ヶ月）



間質性肺炎（IP）非合併例306例と合併例25例に分けて解析

➤ IP非合併306例

3年全生存割合

IA期 86.1%（手術可能/不能= 93.5%/76.6%）

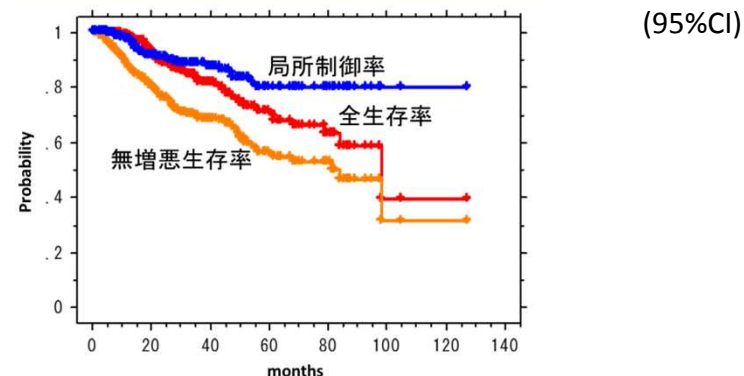
IB期 76.5%（手術可能/不能=78.3%/75.8%）, G3以上有害事象4例（1.3%）

➤ I P 合併25例

3年全生存割合：55%（IA:67%, IB:46%）

G3有害事象：3例（12%）, G4-5：なし

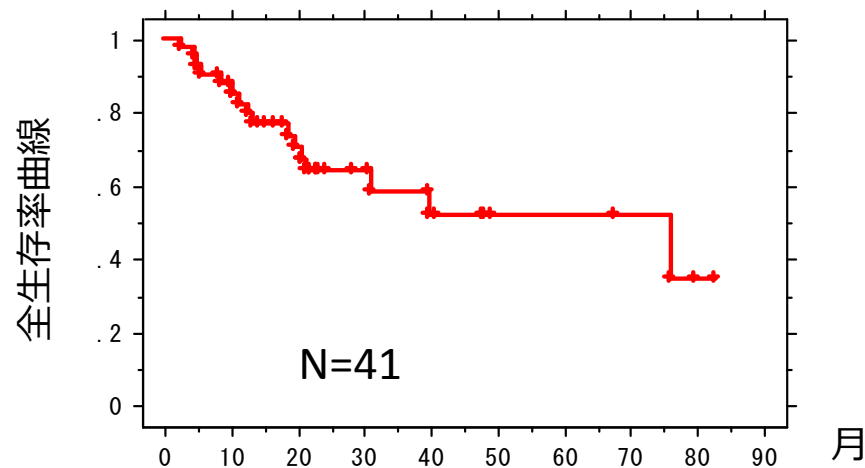
IP合併なし		3年 全生存率	3年 無増悪 生存率	3年 局所 制御率	有害事象 ≥ Grade 3
病期	症 例 数				
IA	225	86.1% (80.2-92.0)	72.5% (65.2-79.8)	92.2% (87.9-96.5)	0.4%
IB	81	76.5% (64.5-88.5)	60.2% (47.5-72.9)	78.0% (66.4-89.6)	2.5%
IA+IB	306	83.6% (78.3-88.9)	69.4% (63.1-75.7)	88.6% (84.1-93.1)	1.3%



X線治療困難例 41例

- ・放医研31、群馬4、兵庫4、九州2
- ・年齢 56-90歳 (中央値75歳)
- ・病期 IA : IB 21 : 20
- ・組織型
腺癌 : 扁平上皮 : 非小細胞 : 未確定
8 : 15 : 2 : 16
- ・観察期間 中央値21ヶ月 (範囲 : 3-83月)

重粒子線治療

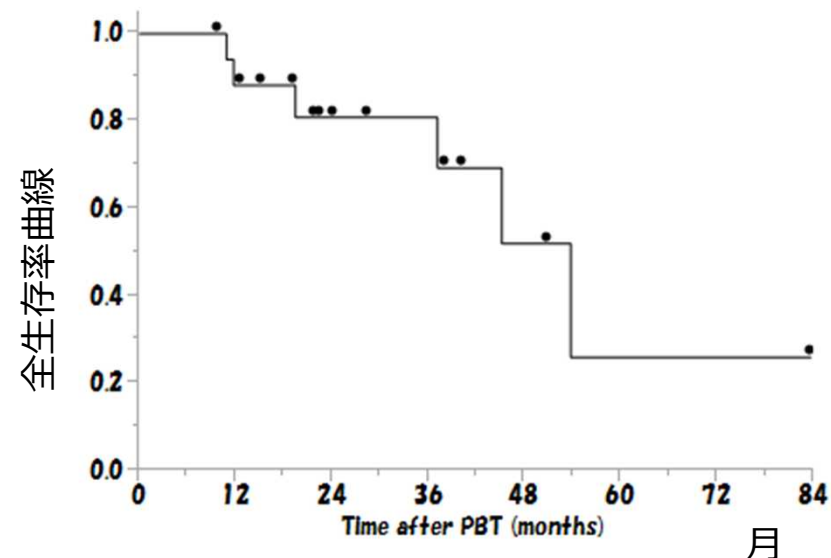


定位X線治療困難理由	症例数	3年全生存率 (95%CI)	3年無増悪生存率 (95%CI)	3年局所制御率 (95%CI)	有害事象 Grade 3
間質性肺炎合併	25	55.1% (31.8-78.4)	49.4% (27.6-71.2)	82.5% (64.5-100)	12%
その他	16	64.8% (39.5-90.1)	59.1% (33.2-85.0)	92.9% (79.4-100)	6.3%
全体	41	58.0% (39.8-76.2)	52.9% (36.2-69.6)	86.1% (73.4-98.8)	9.8% (G4-5なし)

手術・定位X線治療とも困難なI期肺癌の陽子線治療成績 (筑波大学単施設後ろ向き解析：大西かよ子)

X線治療困難例 18例

- ・筑波大学 18
- ・年齢 62–86歳 (中央値73歳)
- ・病期 IA : IB : 2a 9 : 6 : 5
- ・組織型
腺癌 : 扁平上皮 : 非小細胞 : 小細胞 : 未確定
1 : 6 : 1 : 1 : 9
- ・観察期間 中央値23ヶ月 (範囲 : 10–84月)



定位X線治療困難理由	症例数	3年生存率	3年無増悪生存率	3年局所制御率	有害事象 Grade 3
間質性肺炎合併	7	71.4%	58.3%	100%	3
その他	10	90.0%	32.0%	60.0%	0
全体	18	80.9%	41.1%	73.1%	3

手術・定位X線治療とも困難なI期非小細胞肺癌の 粒子線治療と緩和治療との論文報告との比較

	症例数	期間	年齢 (中央値)	生存期間	2年全生存率	3年全生存率
				中央値 (95%CI)		
重粒子線治療						
J-CROS1409 NECLC	41	2003-2014	56-90 (75)	76.2 月 (19.9-82.0)	64% (47.7-79.9)	58% (39.8-76.2)
陽子線治療						
筑波大学(参考)	18	1999-2014	62 - 86 (73)	53.7月 (37.0 -)	80.2% (53.2-93.5)	80.2% (53.2-93.5)
経過観察 (BSC) : 臨床病期 I 期						
McGarry, et al. ¹⁾	49	1994-1999	54-85 (平均71)	14.2 m	38%	NA
Chadha, et al. ²⁾	26	1990-2001	64-93 (77)	13.7 m	NA	NA
Raz, et al. ³⁾	1432	1989-2003	(平均74)	9 m	24%	NA
Palma, et al. ⁴⁾	277	1999-2007	75-97 (80)	6 m	15-20%	~10%
Shirvani, et al. ⁵⁾	1378	2001-2007	66-94 (80)	~12 m	26.60%	~20%
Haasbeek, et al. ⁶⁾	1337	2001-2009	75-97 (80)	6.6 m	15-20%	~10%

1) McGarry RC, Song G, Rosiers PD, et al. Chest 2002, 2) Chadha AS, Ganti AK, Sohi JS, et al. Anticancer Res. 2005
 3) Raz DJ, Zell JA, Ou SHI, et al. Chest 2007, 4) Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. J Clin Oncol 2010
 5) Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. IJROBP 2012, 6) Haasbeek CJA, Palma D, Visser O, et al. Annals Oncol 2012

間質性肺炎合併例における重篤な肺臓炎頻度 - 定位X線照射との比較

	症例数	期間	肺臓炎グレード			Grade 5発生割合
			G3	G4	G5	
重粒子線治療						
本研究 (J-CROS1409)	25	2003-2014	3	0	0	0%
陽子線治療						
筑波大学	18	1999-2014	3	0	0	0%
定位X線治療						
Yamashita, et al. ¹⁾	13	2003-2009	NA	0	7	54%
Yoshitake, et al. ²⁾	18	2003-2012	3	1	3	17%
Onishi, et al. ³⁾ (全体)	243	2004-2009	17 (G3-4)		12	5%

1) Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, et al. Radiat Oncol 2010

2) Yoshitake T, Shioyama Y, Asai K, et al. Anticancer Res (in press)

3) Onishi H, Shioyama Y, Matsumoto Y, et al. ASTRO 2013

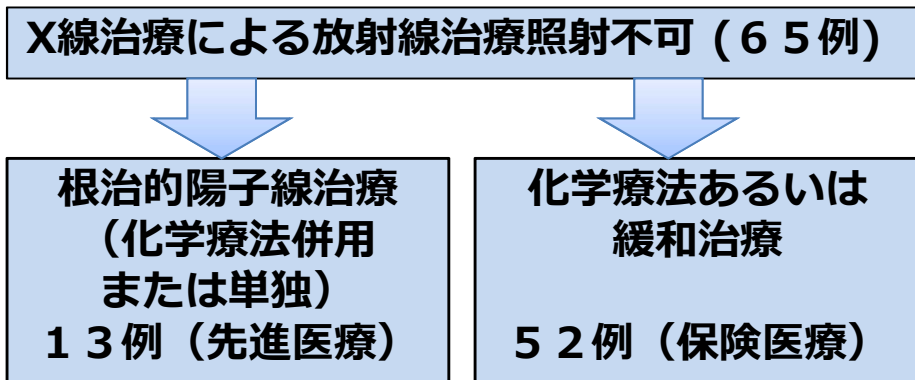
原発性肺癌：切除不能III期非小細胞肺癌で、リスク臓器の 耐容線量制限から根治的X線治療が出来ないが、陽子線治療 では根治治療が可能な場合（秋元哲夫）

切除不能III期非小細胞肺癌では、X線による根治的化学放射線治療ができない場合には、化学療法あるいは緩和治療が標準治療。その中で、肺や心臓などの耐容線量制限をX線治療では超えるが陽子線治療では超えない症例において根治照射を行ったところ、有意に2年無増悪生存率が延長した。

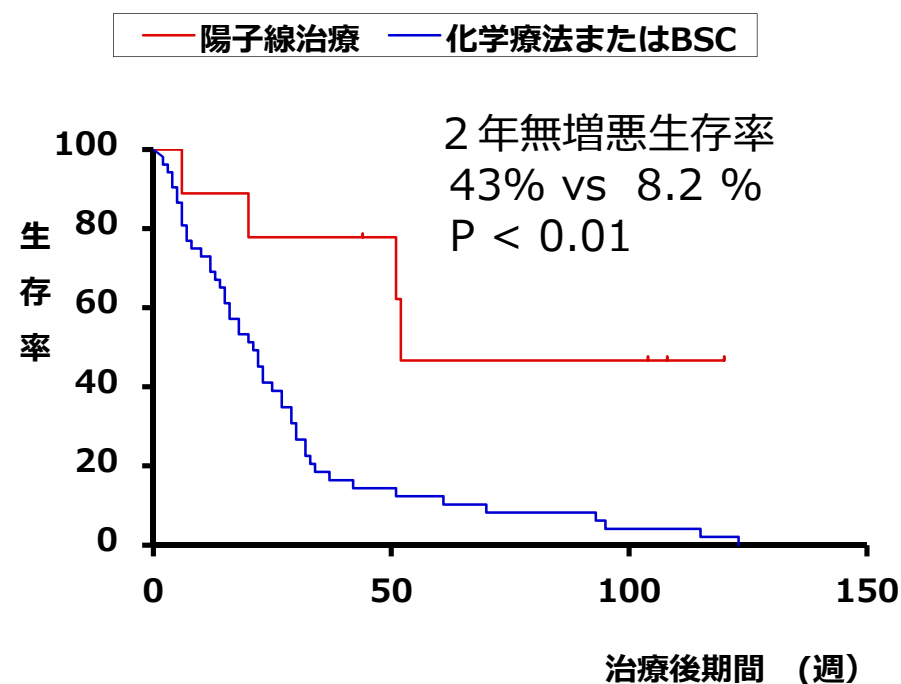
X線による放射線治療根治照射不可例

－陽子線治療施行例 VS 化学療法またはBSC－

- ・陽子線治療施行例 : 13例
- ・化学療法またはBSC : 52例



2010年から2014年4月



未公表につき転用禁止

原発性肺癌（切除不能III期非小細胞肺癌で、リスク臓器耐容線量からX線による根治的化学放射線治療が出来ないが、陽子線治療では根治治療が可能）

治療法	報告・解析施設	年	症例数	2年無増悪生存率(%)	有意差
緩和治療（姑息放射線治療含む）あるいは化学療法単独	国立がん研究センター東病院呼吸器内科	2010 - 2014	52	8% (1.3-10.5)	P < 0.01
根治陽子線治療±化学療法	国立がん研究センター東病院放射線治療科	2010 - 2014	13	43% (25.4-72.3)	

治療法	年齢 (中央値)	生存期間(月)	1年生存率(95%CI)	2年生存率(95%CI)
		中央値(95%CI)		
陽子線治療				
国立がん研究センター東病院	45-83 (64)	39.0 (20.5-42.2)	100% (85.6-100)	75% (54.3 - 75.8)
化学療法あるいは緩和治療（BSC）				
国立がん研究センター東病院	31-81 (65)	12.4 (2.1-14.3)	65% (49.5 - 74.2)	32% (24.3 - 40.2)



未公表につき転用禁止

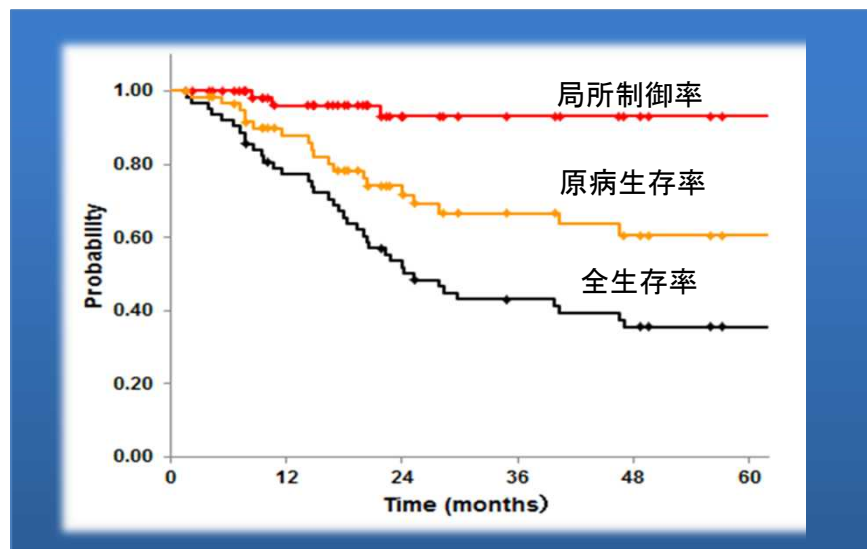
重粒子線治療 多施設臨床研究（肺癌）

局所進行肺癌に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究 J-CROS 1410 NSCLC

先行研究

Takahashi W, Nakajima M, Yamamoto N, et al.
局所進行非小細胞肺癌に対する炭素イオン線治療の
前向き非無作為化第I/II相臨床試験
Cancer. 121(8):1321-1327, 2015.

病期IIAからIIIA期の非小細胞肺癌62例
重粒子線治療：68 - 76GyE/4週間16回分割
第1相部分：68.0GyE→72.0GyE→76GyE/16回分割36例
第2相部分：72.0GyE/16回分割（推奨線量）26例
観察期間中央値：25.2ヶ月



全登録例：2年全生存率・局所制御率 51.9%・93.1%
T3-4N0例：2年全生存率・局所制御率 69.3%・100%

J-CROS 1410

目的:II-III期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の治療成績を多施設共同で遡及的に解析し、その有効性と安全性の評価
施設：放医研、群馬大、九州・・・3施設

対象:2003年11月から2014年12月までに高度先進医療/先進医療で重粒子線治療を施行した臨床病期II-III期非小細胞肺癌
1) 生検または画像診断で診断されたII-III期非小細胞肺癌
2) 切除非適応(手術不能または手術拒否) 3) 根治目的
4) 活動性重複癌の合併なし 5) 当該部位への放射線治療歴なし
6) PS0-2

解析項目：全生存割合,無病生存割合,局所制御割合,有害事象

全登録数 64例 (放医研: 36, 群馬: 26, 九州: 2)
年齢 46- 91歳 (中央値 76歳) 男性/女性 = 49/15
PS0-1/PS2 : 58/6例 IIA / IIB/ IIIA/IIIB :
10/30/23/1
腺癌/扁平上皮癌//非小細胞肺癌NOS/確定不能=31/27/2/4
手術可能/手術不能= 11/53

重粒子線治療 64.0 - 76.0 GyE/12-16 f r

観察期間：3 - 122ヶ月 (中央値：19ヶ月, 平均値：26ヶ月)

全生存率		無増悪生存率		局所制御率		有害事象 ≥ Grade 3
2年	3年	2年	3年	2年	3年	
62.2%	55.8%	42.3%	36.8%	81.8%	76.7%	0%
(47.5 - 76.9)	(40.1 - 71.5)	(28.8 - 55.8)	(23.1 - 50.5)	(69.6 - 94.0)	(61.8 - 91.6)	
(95%CI)						

原発性肺癌：切除不能II～III期非小細胞肺癌で、リスク臓器の耐容線量制限から根治的X線治療が出来ないが、重粒子線治療では根治治療が可能な場合

	病期	症例数	年齢 (中央値)	生存期間	1年生存率	2年生存率
				中央値 (95%CI)		
重粒子線治療						
J-CROS 1410	II-III期	10	57 - 91 (75)	45.9 m	90.00%	51.40%
				(14.5-45.9)	(71.4 - 100)	(6.1-96.7)
化学療法						
Stom, et al. ¹⁾	III期	94 (+緩和照射)	48-85 (67)	12.6 m	53.20%	27.70%
		94 (化療単独)	48-88 (67)	9.7 m	34.00%	7.40%
緩和治療 (BSC)						
Raz, et al. ²⁾	II期	128	NA	5 m	33%	13%
	IIIA期	1306		4 m	23%	9%
Vrdoljak, et al. ³⁾	IIB期	31	41-86 (60)	11 m	40%	8%
	IIIA期	17		9 m	19%	0%
Leung, et al. ⁴⁾	III期	57	62	9 m	30%	5%
Reinfuss, et al. ⁵⁾	III期	80	<50/50-60/>60> 11/34/34	6 m	NA	0%

1) Stom HH, Bremnes RM, Sundstrom SH, et al. Br J Cancer 2013, 2) Raz DJ, Zell JA, Ou SHI, et al. Chest 2007, 3) Vrdoljak E, Mise K, Sapunar D, et al. Chest 1994, 4) Leung WT, Shiu WCT, Pang JCK, et al/ Oncology 1992, 5) Reinfuss M, Glinski B, Kowalska T, et al. Cancer Radiother. 1999

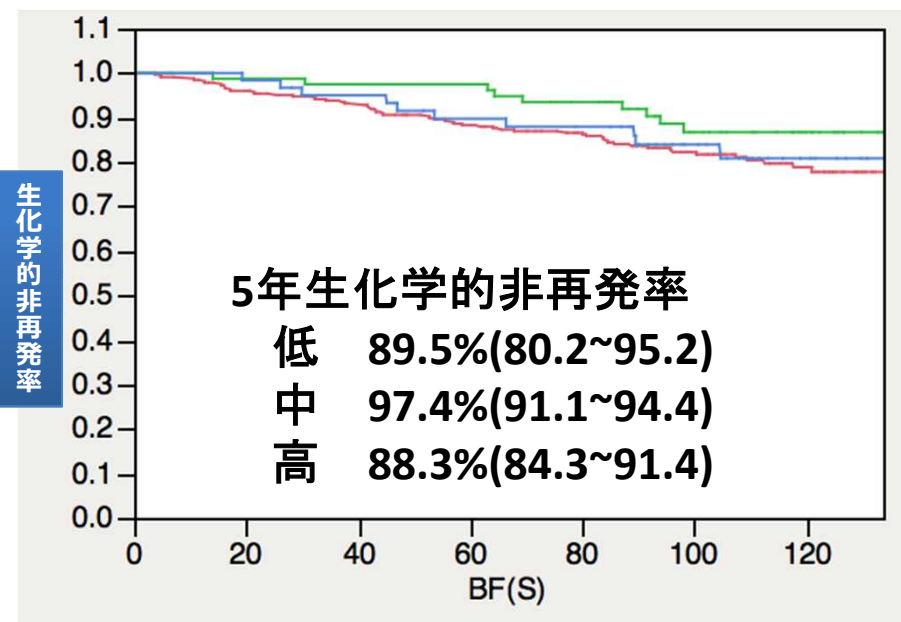
前立腺癌に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究 J-CROS 1508 Prostate

患者総数：2332例（2003年～2014年）

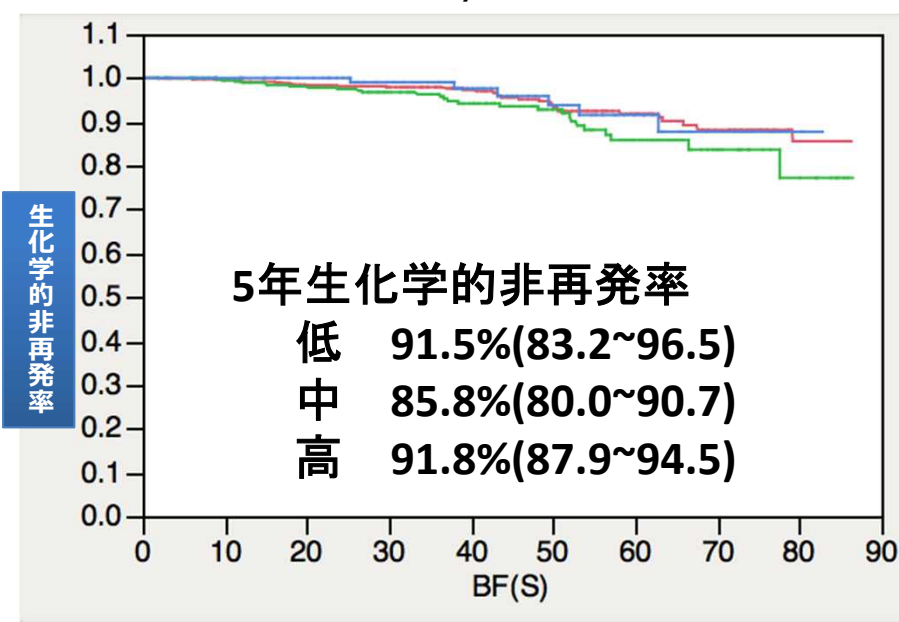
- 施設別症例数：放医研；1607例、群馬大；515例、九州；210例
*装置の規格（加速エネルギー）から兵庫は前立腺癌の治療は陽子線利用
- リスク分類（D'Amico分類）別症例数：
低リスク；283例、中リスク；713例、高リスク；1336例
- 線量分割別症例数と観察期間
66～63Gy (RBE)/20f；466例、89.1ヶ月(23-137)；2003 - 2007
57.6Gy (RBE)/16f；1295例、37.6ヶ月(1-86)；2007 - 2014
51.6Gy (RBE)/12f；570例、9ヶ月(1-21)；2013 - 2014

昨年9月以降WGにてプロトコール作成後、施設の倫理委員会で臨床研究が認められた施設の全症例を解析。

66 - 63GyE/20fr.



57.6GyE/16fr.



重粒子線治療の線量分割別の晩期障害発生率

臓器	線量分割 Gy(RBE)/f r.	症例数	観察 期間 (月)	Grade 0-1	Grade 2	≥Grade 3
直腸	63-66/20	466	89.1	97.0%	3.0%	0%
	57.6/16	1296	37.6	99.8%	0.2%	0%
	51.6/12	570	8.8	100%	0%	0%
	全例	2332	32.9	99.3%	0.7%	0%
膀胱/ 尿道	63-66/20	466	89.1	85.6%	14.2%	0.2%
	57.6/16	1296	37.6	95.6%	4.4%	0%
	51.6/12	570	8.8	100%	0%	0%
	全例	2332	32.9	94.6%	5.4%	0.1%

観察期間範囲 ; 63-66/20 ; 89.1ヶ月 (23-137) 、 57.6/16 ; 37.6ヶ月 (1-86) 、 51.6/12 ; 8.8ヶ月 (1-21)

陽子線治療および重粒子線治療による 前立腺癌に対する治療成績のまとめ

治療	施設	解析者	治療期間	症例数 (low/int./ high)	リスク クriteria	平均 観察 期間 (月)	放射線 線量	分割	治療前/ 中ホル モン治 療(%)	治療後ホ ルモン治 療	5年生化学的 非再発率(%)			観察 期間中 ≥Grade 2 (%)	
							Gy	回	low/int/ /high	low/int/ high	low	Int	High	GI	GU
陽子線治療	静岡がん	村山	2003- 2007	149(low37 /int112)	NCCN	74(2- 102)	74	37	38/22/ 76	0/0/1yr	94	88		7.9	3.8
			2003- 2006	45(high 45)		73(12- 94)							88	6.6	-*
	兵庫	高木 沖本	2001- 2014	1375(249/ 602/524)	NCCN	70 (4- 145)	74	37	25/44/ 86	0/0/11% (18m)	99	91	83	4.1	2.0
	筑波	櫻井	2008- 2012	102(8/33/ 61)	Origin al	44(28- 72)	74-78	37- 39	0/100/ 100	0/6-8m/ 3yrs	100	97	100	4.9	3.9
重粒子線治療	4施設合 同 J-CROS 1508	辻	2000- 2007	466(60/79 /327)	D'Amic o	100 (23- 137)	63-66	20	0/100/ 100	0/0~3m/ 2yrs	90	97	88	3	14.2
		辻	2007- 2013	1296(138/ 419/739)	D'Amic o	49 (1-86)	57.6	16	0/100/ 100	0/0~3m/ 2yrs	92	86	92	0.2	4.4

* Grade 3以上なし。

過去の3次元X線治療、IMRT、陽子線治療、重粒子線治療の線量・ホルモン治療内訳と成績のまとめ

Treatment	Author	Year	Risk Criteria	Median F/U (M)	Radiotherapy		ホルモン併用率(%) Lo/Int/High	生化学的 非再発率(%)			
					Dose	fr		year	Low	Int	High
3D-CRT	D'Amico AV	2002	D'Amico	46	67	35	0	8	78	58	40
	Dearnaley DP	2007	Chism	63	64	32	100	5	79	70	43
				64	74	37	100	5	85	79	57
	Vora SA	2007	Original	62	68.4	34	18	5	89	68	49
	Kuban DA	2008	NCCN	104	70	35	0	8	63	76	26
				104	78	39	0	8	88	86	63
Martin JM	2009	NCCN	68	79.8	42	14/11/46	5	88	77	78	
IMRT	Zelevsky MJ	2006	NCCN	84	81	45	34/52/92	8	85	76	72
	Kupelian PA	2007	D'Amico	45	70	28	60	5	94	83	72
	Vora SA	2007	Original	78	75.6	38	30	5	92	79	91
	Cahlon O	2008	NCCN	53	86.4	48	66	5	98	85	70
	Alicikus ZA	2011	NCCN	99	81	45	54	10	81	78	62
	Takeda K	2012	NCCN	60	76-80	38-40	-/67/95	5	-	100	82
陽子線 治療	Mendenhall NP	2014	NCCN	62	78-82	34-41	11/9/100	5	99	99	76
	Takagi M	2015	NCCN	70	74	37	25/44/85	5	99	91	86
重粒子線 治療	Tsuji H	2015	D'Amico	100	63-66	20	0/100/100	5	90	97	88
	Tsuji H	2015	D'Amico	49	57.6	16	0/100/100	5	92	86	92

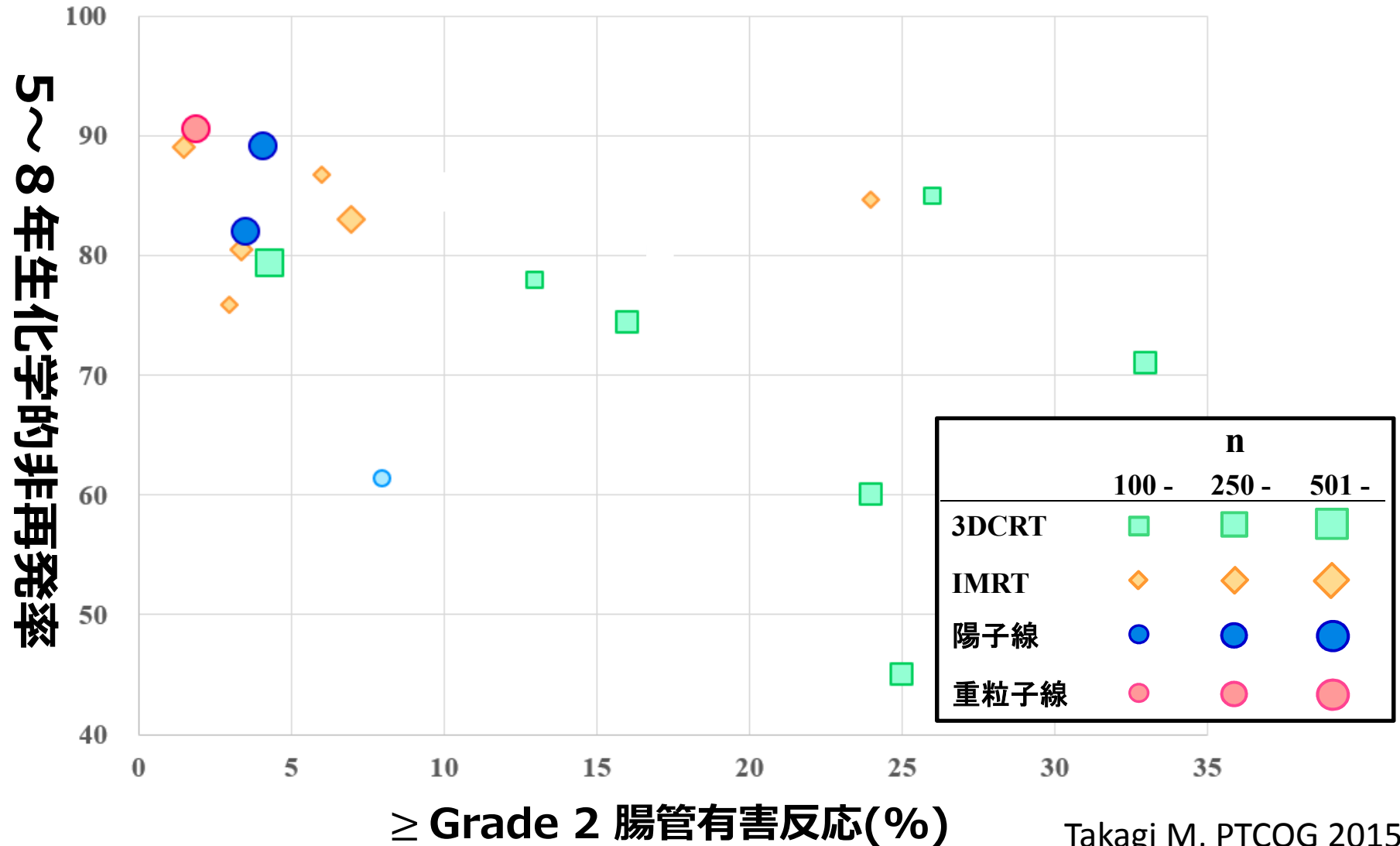
過去の3次元X線治療、IMRT、陽子線治療、重粒子線治療の有効性と晩期有害反応のまとめ

Treatment	Author	Year	n	Median F/U (M)	Radiotherapy		生化学的 非再発率(%)		≥ Grade 2 Late complications	
					Dose	fr	Year	%	GI (%)	GU (%)
3D-CRT	Dearnaley DP	2007	421	63	64	32	5	60	24	8
			422	64	74	37	5	71	33	11
	Vora SA	2007	271	62	68.4	34	5	74	16	22
	Al-Mamgani A	2008	331	70	68	29	7	45	25	41
			333	70	78	39	7	56	35	40
Martin JM	2009	259	68	79.8	42	5	79	4.3	8.6	
IMRT	Zelevsky MJ	2006	561	84	81	45	8	79*	1.7	12
	Kupelian PA	2007	770	45	70	28	5	83	7	7
	Cahlon O	2008	478	53	86.4	48	5	81*	3.4	16
陽子線 治療	Schulte RW	2000	911	39	75	39	5	82	3.5	5
	Takagi M	2015	1375	70	74	37	5	89	4.1	2
重粒子線 治療	Tsuji H	2015	466	100	63 - 66	20	5	90	3	14
	Tsuji H	2015	1296	49	57.6	16	5	90	0.2	4

*: 患者数と生化学的非再発率から推定値

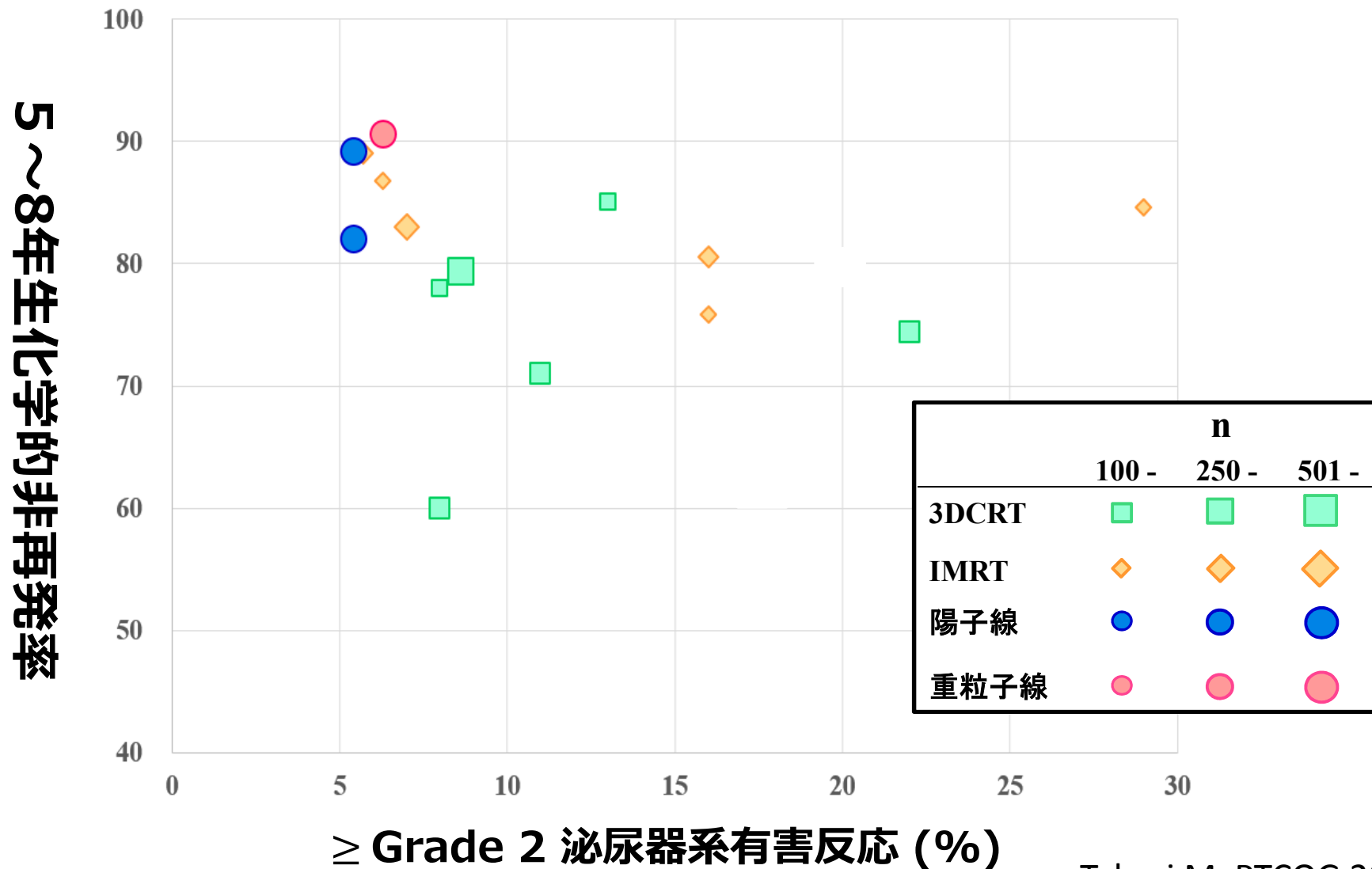
前立腺癌のX線治療、IMRT、陽子線単独、重粒子治療の比較

5～8年生化学的再発率とGrade2以上の晩期腸管障害率のプロット



前立腺癌のX線治療、IMRT、陽子線単独、重粒子治療の比較

5～8年生化学的再発率とGrade2以上の晩期尿道障害率のプロット



Takagi M, PTCOG 2015

1

切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療と外科的切除の非ランダム化同時対象試験；
2アーム、非ランダム化、陽子線治療 vs 手術 **申請間近。**

2

肝癌に対する陽子線治療に関する臨床研究；1アーム、非ランダム化、陽子線治療
1回目6月5日 2回目相談 予定中

3

手術不能肝内胆管癌に対する化学陽子線治療の探索的研究；1アーム、非ランダム
化、陽子線治療 1回目 5月25日

4

X線による放射線治療で根治照射不能な局所進行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検証試験；1アーム、非ランダム化 2回目相談予定中

5

頭頸部癌照射野内再発に対する陽子線治療再照射の安全性確認試験；1アーム、非
ランダム化、陽子線治療 1回目 5月29日 2回目相談 予定中

6

局所進行食道癌に対する化学療法併用陽子線治療の有効性検証試験；1アーム、非
ランダム化、陽子線治療 FAX済

7

切除不能局所進行膵癌に対するS-1併用陽子線治療に関する多施設共同第I/II相試
験；1アーム、非ランダム化、陽子線治療 5月29日 **7月22日 2回目相談済**

8

前立腺癌に対する陽子線治療に関する臨床研究；1アーム、非ランダム化、陽子線
治療 5月26日 1回目相談済

1 **膵臓癌**：5月22日 研究開発振興課に事前相談 8月4日（14時～）2回目事前相談予約済

局所進行膵癌に対するGEM併用重粒子線治療に関する臨床試験

治療内容：炭素線55.2GyE/3週12回照射+ゲムシタビン1000mg/m²、登録症例数：55例

相談結果：評価項目に医療経済学的な評価を追加し、研究計画を進める

2 **肝臓癌**：6月2日 研究開発振興課に事前相談 9月1日2回目事前相談予約済

切除不能肝細胞癌に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験

肝動脈化学塞栓療法（TACE）のヒストリカルコントロールデータに対する重粒子線治療の優位性を検討する

相談結果：費用対効果の検討も踏まえて研究計画を進める。

3 **非小細胞肺癌**：6月2日 研究開発振興課に事前相談 8月26日（16時～）2回目事前相談予約済

肺野型I期肺癌に対する重粒子線治療の臨床試験

術不能または手術拒否臨床病期I期肺癌（肺野型）、

プロトコール治療：炭素イオン線60GyE/4回分割照射（or 50GyE/1回照射）

相談結果：全体的には問題なし。

4 **直腸癌**：5月28日 研究開発振興課に事前相談

直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療に関する臨床試験

治療内容：炭素線73.6GyE/4週16回照射 登録症例数：100例

相談結果：評価項目に医療経済学的な評価を追加、健康被害の対応を検討し研究計画を進める

5 **前立腺癌**：6月3日 研究開発振興課に事前相談

①局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験

主要評価項目；5年生化学的再発率、対象；D'Amico分類で高リスク、炭素線3週12回照射

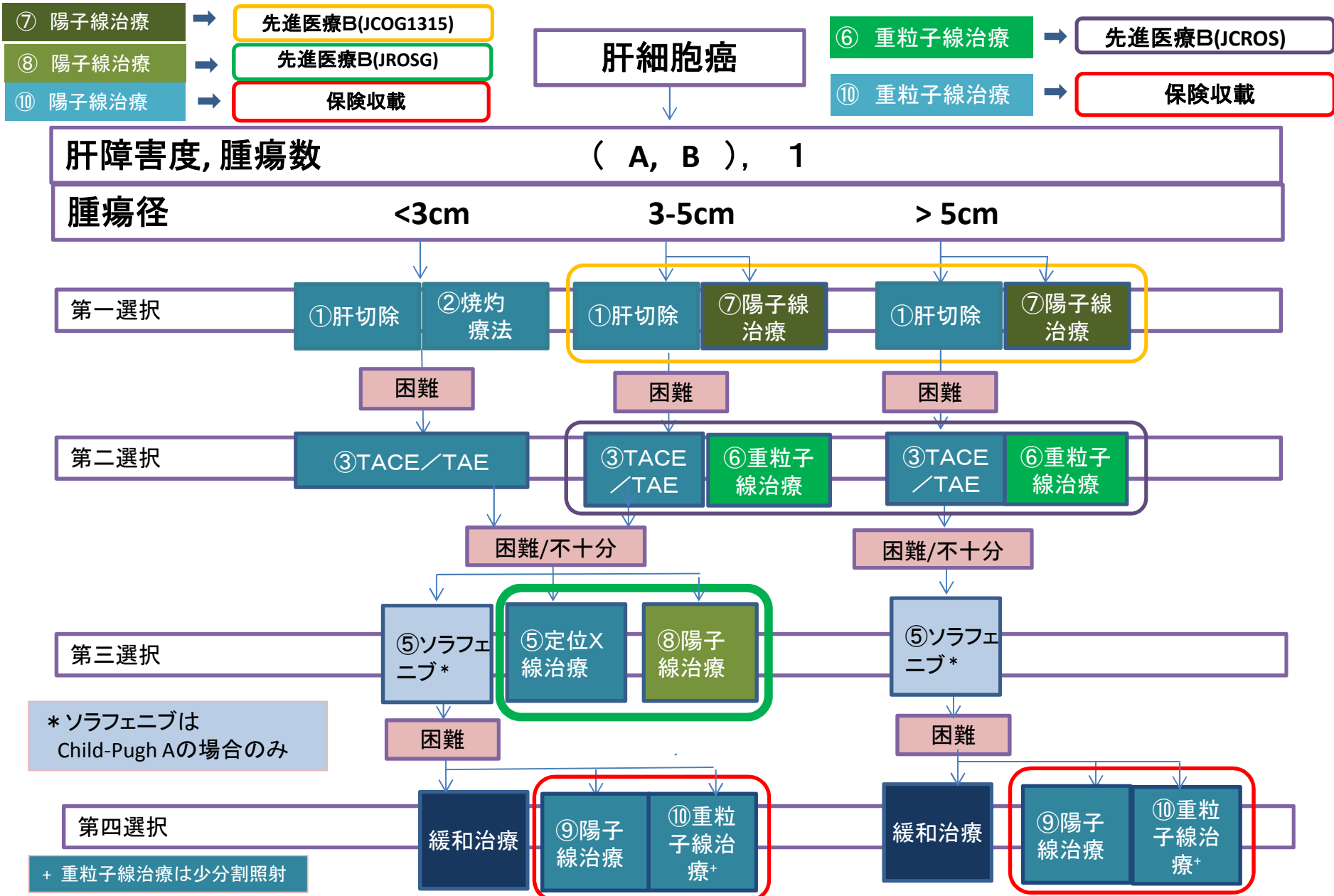
②局所限局性前立腺癌低リスク中リスク症例に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験

主要評価項目；5年生直腸有害事象発生率、対象；D'Amico分類で低～中リスク、炭素線3週12回照射

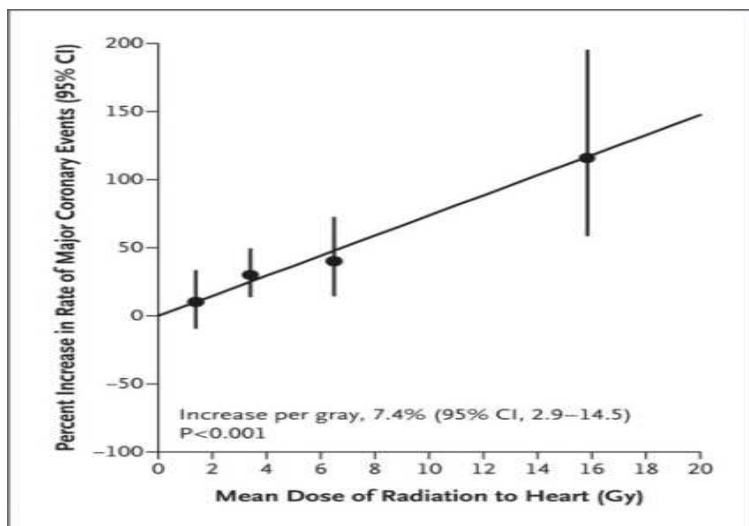
相談結果；①については、費用対効果の検討などを加えて、さらに研究計画を進める。

②については有効性を主要評価項目にした試験への見直しが必要

(例) 肝細胞癌の診療アルゴリズムと粒子線治療の予定される先進医療Bおよび保険収載が妥当と判断される病態との関係



放射線防護の原則：ALARA (As low as reasonably available)



Darby SC et al. N Engl J Med 2013

図1. 心線量と心疾患

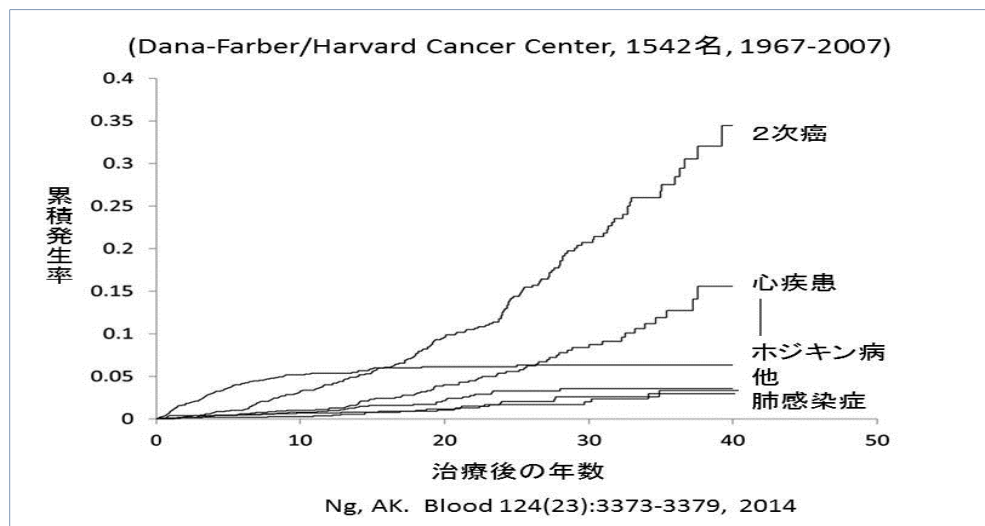


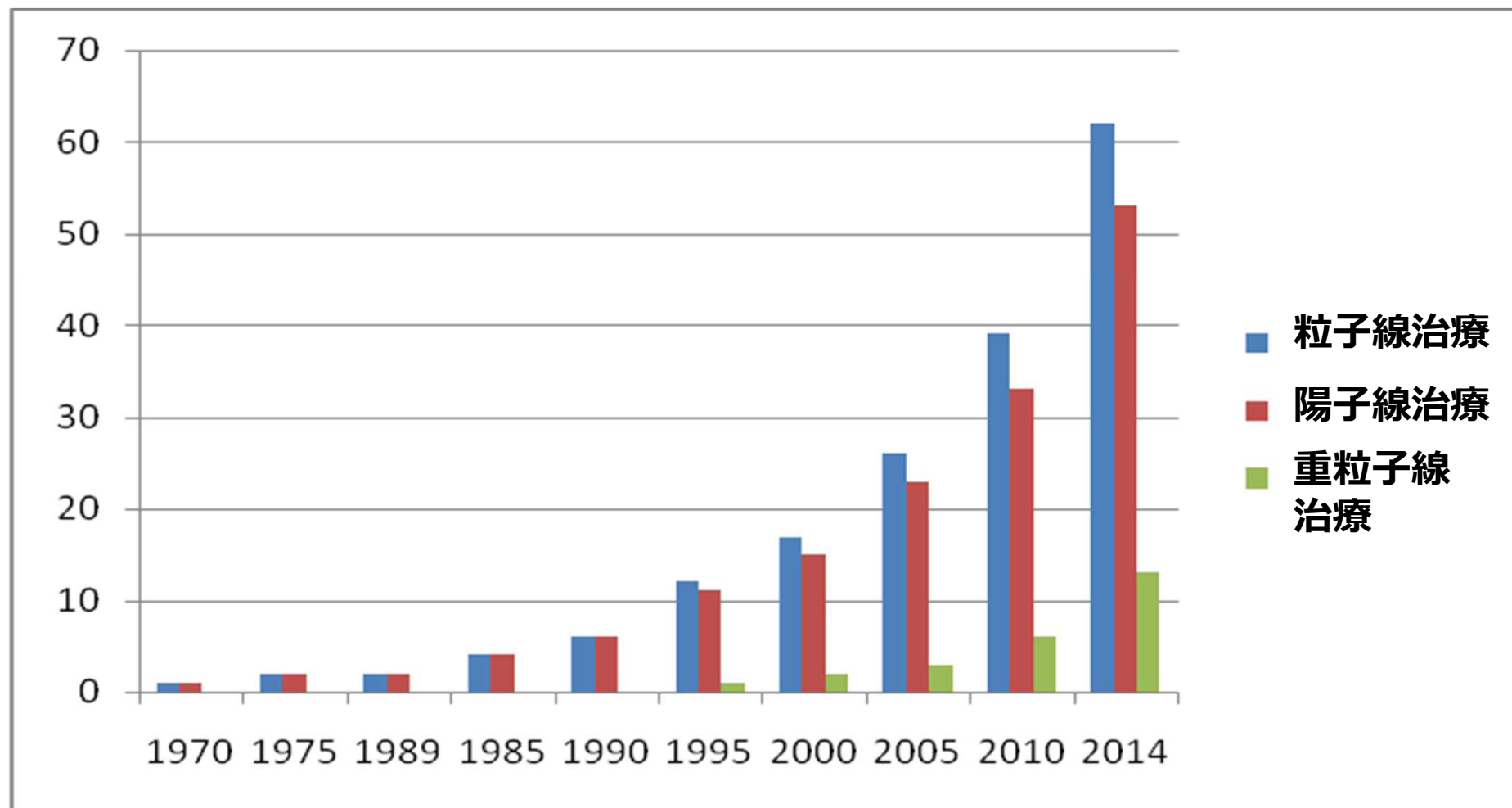
図2. ホジキン病治療後の病因別累積死亡率と治療後の年数

- 1 Gy増加で冠動脈疾患が7.4%増加。 → 粒子線治療ではゼロ。
- 2次発癌や心疾患は10年以後に急増。 → 5年程度の臨床研究の限界。
- 小児癌治療30年後の生存者は73%が心疾患、42%が重篤心疾患。X線治療歴の相対リスク(Relative Risk)は 其々3.2倍、8.1倍 (Oeffinger KC et al, N Engl J Med 2006)。

X線治療後の晩期障害減少のため、粒子線治療の保険収載進む

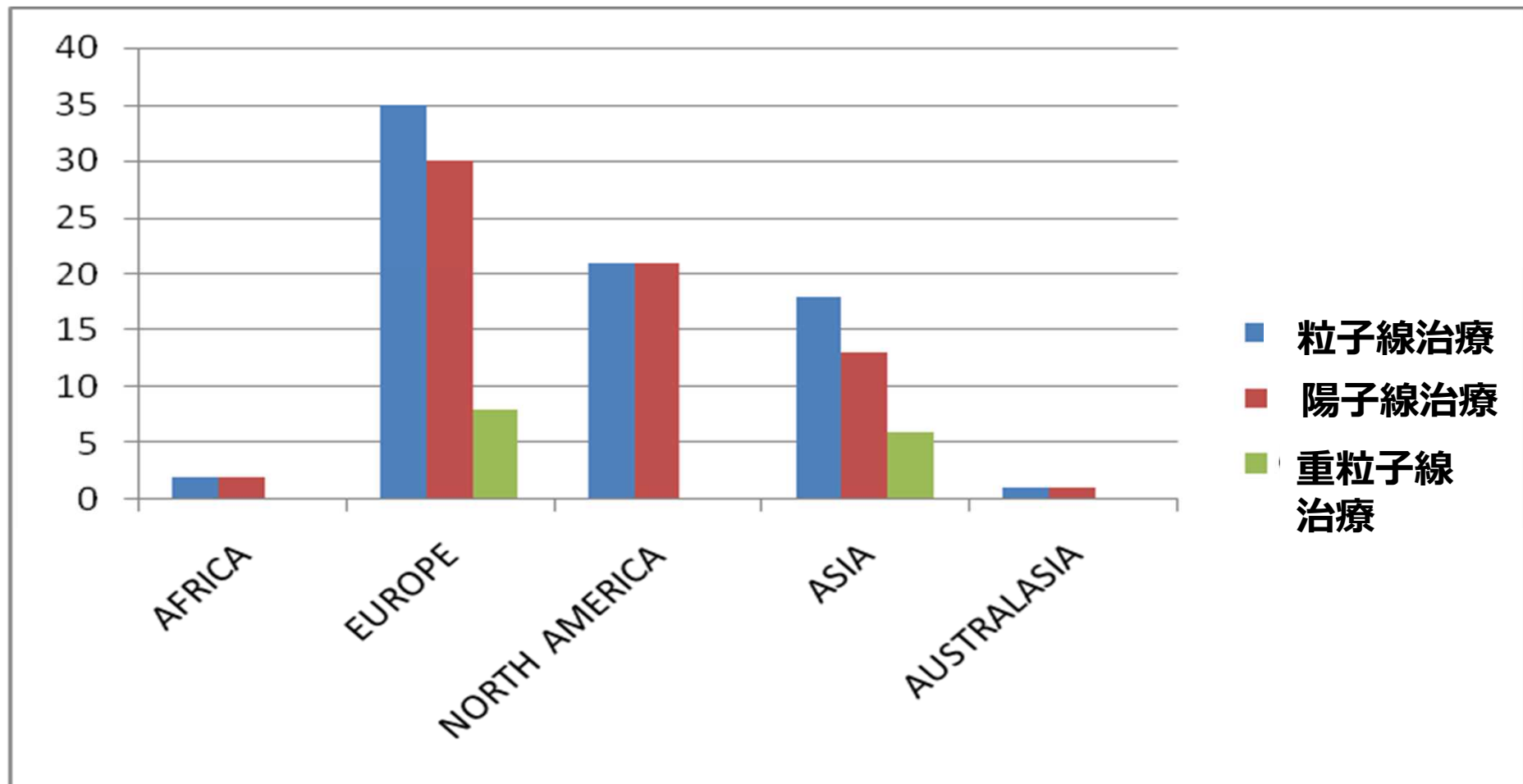
2015年8月時点で、陽子線治療の保険適応が確認されている国と疾患。

国	保険収載された疾患	備考
イギリス (NHS)	小児腫瘍 骨・軟部腫瘍 頭頸部（扁平上皮癌を除く） コモン・キャンサー(肺癌、肝癌 等)の一部（巨大、重要臓器近傍）	全癌患者の 0.4～1.0%。
アメリカ (Medicare)	同上。 コモン・キャンサーは、X線治療に比べて、 線量分布上の優位性を確認した場合のみ。	
オランダ	同上	
フランス	同上	
カナダ	同上	
スイス	同上	
韓国	同上	



世界の陽子線治療と炭素線治療施設数の推移 (建設中、確実な計画中を含む)

Ruyscher DD, et al. Radiother Oncol 2012; 103: 5-7.



世界の陽子線治療と炭素線治療施設数の分布
(建設中、確実な計画中を含む)

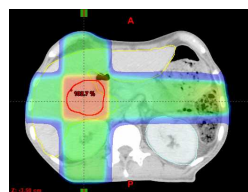
Ruysscher DD, et al. Radiother Oncol 2012; 103: 5-7.

上記疾患・病態を保険収載した場合の予測患者数は、現在の放射線治療適応患者全体の1.5～2.5%、全癌患者の0.5%*に相当した。

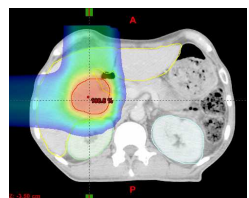
疾患	疾患の病態	アンケートに基づく既存施設の患者予定治療数の合計(年間)	陽子線治療予想患者数(年間)	重粒子線治療予想患者数(年間)	保険収載により、患者数が3倍に増加するとして計算	保険収載により、患者数が5倍に増加するとして計算
小児腫瘍	根治手術困難で、かつ既存X線治療での晩期障害と2次発癌リスクの低い治療が困難	80	80	0	240	400
骨・軟部腫瘍	根治手術困難あるいは不十分で、かつ限局性で他臓器転移なく、根治照射目的	170	57	113	510	850
頭頸部癌 (扁平上皮癌を除く)	根治手術困難あるいは不十分で、かつ限局性で他臓器転移なく、根治照射目的	261	73	188	783	1305
原発性肝臓癌	手術またはラジオ波焼灼療法または定位X線治療が困難、また血管内治療は困難・不十分で、かつ限局性で他臓器転移がなく、根治照射目的	265	178	87	795	1325
原発性肺癌	手術または既存根治X線治療が困難で、かつ限局性で他臓器転移がなく、根治照射目的	136	97	39	408	680
総数		912	485	427	2736	4560
放射線治療患者総数 ⁺ に対する割合(%)		0.5%	0.3%	0.2%	1.5%	2.5%

*全患者数の約25%が放射線治療を受けると仮定。 + : 年間放射線治療患者総数 : 182491人

粒子線治療がX線治療よりも有害反応のリスクが明らかに低いことを、線量分布から、下記のモデルで、かなり正確に予測できる。

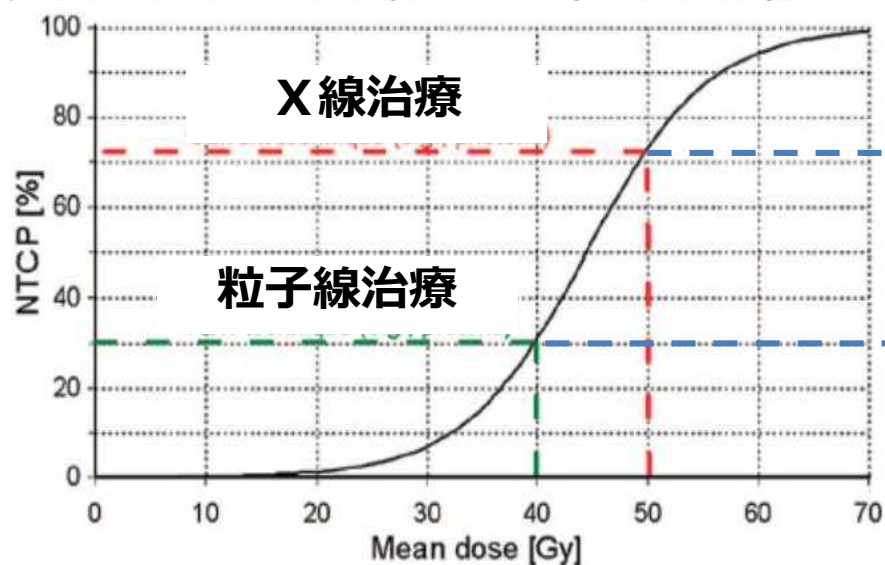


X線治療



陽子線治療

正常組織有害反応確率
(normal tissue complication probability, NTCP)



$\Delta\text{NTCP}(\%) = 72\% - 30\% = 42(\%) > 10\%$ (閾値)

MBM: 10%以上の差だけを有意とすると、 $42\% > 10\%$ で粒子線治療が有害反応のリスクが低いと判断。閾値は医療経済的判断を加えて決定。

同じ患者の同じ標的体積への線量指示において、違った治療法(例: X線治療と陽子線治療)の比較には十分活用できる指標である。

Van de Water, TA. The Oncologist 2011; 16: 366-377

患者毎に計算し、有意な場合だけ保険適応を認める。

MBM : Model Based Method, モデル法による粒子線治療の適応判定
(オランダ、米国で実際に、保険適応において活用中)

- 1.** 今回、過去の高度先進医療・先進医療の一定期間の症例を、疾患・病態を絞って、有効性と安全性を後ろ向きに施設横断的に解析した。
- 2.** 既存治療(手術、定位X線、IMRT含む)では、機能温存、晩期障害、2次発癌リスク等の面から安全な治療が困難な疾患・病態を中心に、既存治療の成績と比較を行った。
- 3.** 小児腫瘍は、従来のX線治療(IMRTを含む)では安全な照射が困難な疾患・病態において、陽子線治療の優れた有効性と安全性が示された。陽子線治療を行った症例からの無作為抽出例において、IMRTに比べて放射線誘発の生涯2次発癌リスクが陽子線治療で低下することが強く示唆された。
- 4.** 頭蓋底・脊椎・仙椎の脊索腫・軟骨肉腫では、陽子線治療及び重粒子線治療による根治治療が優れた有効性と安全性を示した。さらに、頭頸部肉腫、後腹膜・骨盤などの体幹部肉腫では、重粒子線治療が優れた成績を示した。
- 5.** 頭頸部癌(扁平上皮癌を除く)は、機能温存手術困難で、従来のX線治療では重要臓器の線量制限のために根治照射が困難であった病態において、陽子線治療及び重粒子線治療による根治治療が優れた有効性と安全性を示した。

6. 肝細胞癌定位X線治療可能例（5cm以下単発か3cm以下3個以下）において、陽子線/重粒子線治療の成績は定位X線治療と差を認めなかった。

7. 一方、手術・焼灼療法困難かつ肝動脈塞栓療法困難・不十分かつ定位X線治療では根治照射の適応がないため緩和治療が適応となっていた肝細胞癌（5cm超単発か3cm超3個以下）において、陽子線治療/重粒子線治療による根治治療が優れた有効性と安全性を示した（既存治療なし）。

8. 非小細胞肺癌で、手術困難かつX線ではリスク臓器が耐容線量を超えるために根治治療が困難な症例において、陽子線/重粒子線治療による根治治療が優れた有効性と安全性を示した（既存治療なし）。

9. 上記疾患・病態に対するIMRT治療の実施施設・適応疾患数の全国アンケートを実施したが、上記疾患・病態への実施施設は少なく、実施期間での症例の観察期間が短く、比較すべき臨床データが存在しなかった。

10. 非小細胞肺癌、肝細胞癌、前立腺癌に対して、総じて優れた成績を挙げていた。しかし、X線治療等他の既存治療が安全にできる病態においては、後ろ向き研究の限界で、過去の報告との背景因子の差を揃えることが難しく、既存治療との比較結果の解釈に困難をきたした。

1 1. 粒子線治療が有効性と安全性に優れると判断した上記疾患・病態を保険収載した場合、予想される患者数は、現在の放射線治療適応患者全体の1.5～2.5%、全癌患者の約0.5%に相当すると推定された。

1 2. 日本放射線腫瘍学会理事会では、以下が承認された。1. わが国には、保険収載を申請した疾患・病態の粒子線治療を受けるために、国民がアクセスできるだけの施設数があり、保険適応患者に対応できる。2. ただし、あくまでも現時点での予想値で、将来的に、適応疾患と同様に、今後その判断は変わり得る。

1 3. 参考までに他国の保険収載状況を調べた。陽子線治療は上記の疾患・病態に関して、英・米・カナダ・オランダ・スイス・ベルギー・韓国等にて保険収載されていた。重粒子線治療はドイツ・イタリア・中国で行われていた。

1 4. オランダと米国では、個々の症例において、治療前にIMRT等の既存X線治療からの有害反応発生率低下を学会が認めたモデルで算出し、同低下率が一定以上の場合のみ、患者毎に保険適応を検討する方法で医療費増大を防ぐ努力をしていた。

1. 陽子線治療、重粒子線治療は、「限局性固形がん」への先進医療Aの枠組みの中で、各施設毎の各プロトコールで治療されてきた。今回、日本放射線腫瘍学会が中心となり、先進医療として実施してきたデータを施設横断的にとりまとめ、臓器・組織型別に解析等を実施した。
2. 既存治療との比較により、有効性・安全性に優れる疾患・病態と、優位性が明確でない疾患・病態が判明した。さらに、後ろ向き研究の限界で、既存治療との比較ができない疾患・病態があることが判明した。
3. 今回、既存治療との比較ができなかった疾患・病態に関しては、今後も「限局性固形がん」への先進医療Aとして各施設毎に症例を集積しても、評価に耐えるデータの蓄積・解析が困難で、保険収載には至らない可能性が高いと思われた。一方で、それらの中には、前向きに検討するべき見込みのある結果もあることから、疾患を絞って、同一プロトコールに基づいた前向きの多施設共同臨床試験をすべきと思われた。
4. 従来のX線治療等の既存治療との比較において、ゆっくりとした増殖をする腫瘍への有効性、血管系晩期障害、2次発がん率に関しては、10年以上の観察が必要であり、前向き臨床試験のデータ集積や評価方法に関して、検討が必要であると思われた。

先進医療会議発表資料

ご静聴ありがとうございました。



粒子線治療施設等のあり方に関する声明

平成 26 年 2 月 1 日

公益社団法人日本放射線腫瘍学会

粒子線治療装置は、達成可能な線量分布に明らかな進歩があり、薬事法承認を得た装置の基本的な安全性は確保されております。しかし、従前の治療をどの程度上回る効果が得られるのかは、一部を除き、未だ不明な疾患が多いのが現状です。最適な投与線量・治療効果・長期的な安全性に関して、臨床研究あるいは先進医療の枠の中でまだ検証途上であり、現段階で適正な立地数は不明です。

「新たながん診療提供体制について（報告書）」（平成 25 年 9 月 5 日 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課）では、「がん診療提供体制の在り方に関するワーキンググループ報告書（以下、WG 報告書）」（平成 25 年 8 月 1 日）において提言された様々な事項を具体的に実施することが適当であるとしています。このような状況で、粒子線治療装置が国内に乱立することは、日本のがん診療体制を歪める可能性が高いことから、日本放射線腫瘍学会では、以下のごとく、粒子線治療装置の節度ある導入に向けて提言致します。

- 1) 粒子線治療装置は、設置に当たって大掛かりな設備投資と相当数の経験ある放射線治療スタッフが必要であり、大学病院あるいは都道府県がん診療連携拠点病院など各都道府県を代表する放射線治療の経験と実績を有しているがん治療病院や、都道府県をまたがる複数のがん治療病院との広域連携体制を準備段階から構築した組織が、これを導入することが望ましい。
- 2) 粒子線治療施設には、治療患者数に見合った十分な数の放射線治療専門医、医学物理士、放射線治療専門放射線技師、がん放射線療法看護認定看護師など、医療の質を確保するために十分な人員配置が行われるべきであるが、設置により、地域への放射線治療専門医等の配置に大きな偏りが生じないような配慮が必要である。
- 3) 粒子線治療を行った国内患者は、すべて症例登録が行われ、当該病院、連携医療施設にて適切に経過観察されるべきである。今後、多施設共同臨床試験やそのための医学物理的な外部監査が必要であり、その体制と実績を有していることが望ましい。
- 4) 粒子線治療を先進医療の枠内で行う場合は、同医療が「保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」であることを銘記すべきである。

がん対策推進基本計画（平成 24 年 6 月）では、「国や地方公共団体は、拠点病院をはじめとする入院医療機関などと、放射線療法の質を確保し、地域格差を是正し均てん化を図るとともに、人員不足を解消する取組に加えて、一部の疾患や強度変調放射線治療などの治療技術の地域での集約化を図る。」「放射線治療機器については、先進的な放射線治療装置、重粒子線や陽子線治療機器などの研究開発を推進するとともに、その進捗状況を加味し、医療従事者等が協力して、国内での計画的かつ適正な配置を検討すること」となっております。日本放射線腫瘍学会は、本声明がこの基本計画の理念に沿ったものであり、我が国のがん患者を含めた国民が、安心かつ納得できるがん医療を受けられ、「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんと向き合い、がんに負けることのない社会」の実現を目指すための一助となることを祈っております。

陽子線治療・重粒子線治療が先進医療の適応となり得る病態に関する見解

平成 27 年 4 月 17 日
公益社団法人日本放射線腫瘍学会

陽子線治療・重粒子線治療は、一部の病態において先進諸国で保険収載が進みつつありますが、わが国ではまだ臨床試験あるいは先進医療の枠の中で検証中であり、本学会では、すでに平成 26 年 2 月 1 日に「粒子線治療施設等の在り方に関する声明」にて、粒子線治療装置の節度ある導入に向けて提言致したところではありますが、このたび、陽子線治療・重粒子線治療が先進医療の適応である限局性固形がんの病態に関しても一定の見解を示すこととしました。

本学会では、現時点で科学的に期待し得る範囲に基づき、陽子線治療および重粒子線治療に関して、先進医療として行うことが相応しいと考えられる病態を本学会の見解(注 1)として以下に示します。

(注 1) 本見解は、ガイドライン(指針)ではありませんが、現時点で本学会が妥当と考える内容です。なお、これは定期的に審査され、予告なく修正される場合があります。本見解は非営利目的のために、修正されることなく、複製され、配布されてもよいものとします。

・ 粒子線治療の先進医療の実施条件は以下 1) - 4) のすべてを満たす場合と考える。

- 1) 根治的照射を目的とした治療であること。
- 2) 腫瘍が存在あるいは近接する臓器機能の保護や併存疾患(遺伝子病を含む)の観点から、低線量域を含め放射線が照射される範囲(被曝領域)を最低限に留めることが、中長期的有害事象のリスク低減の観点から有益と考えられる場合。
- 3) 臓器移動対策が可能なこと。
- 4) 脊髄圧迫、上大静脈症候群、悪性気道閉塞などで、緊急照射(注 2)が必要な症例では無いこと。

(注 2) 24 ~ 48 時間以内の照射開始することが症状の改善にとって不可欠な病態の場合に、緊急的に開始する放射線治療である。迅速に行うことが重要であり、現時点では治療開始までに時間を要しない従来の光子線治療が妥当である。

・ その他の適応となり得る病態

に係らず、それぞれの疾患のある病態に関して、前向き臨床試験としてプロトコールが吟味され、先進医療に相応しいとして承認された場合。

第 33 回先進医療会議 出席者

(日本放射線腫瘍学会)

(出席者)

1. 西村 恭昌 日本放射線腫瘍学会理事長
2. 白土 博樹 日本放射線腫瘍学会粒子線治療委員会委員長
3. 大西 洋 日本放射線腫瘍学会健保委員会委員長
4. 中川 恵一 日本放射線腫瘍学会健保委員会副委員長
5. 鎌田 正 放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター センター長
6. 秋元 哲夫 国立がん研究センター東病院 副院長・放射線治療科長
7. 櫻井 英幸 筑波大学陽子線 医学利用研究センター センター長
8. 大野 達也 群馬大学重粒子線医学センター 教授
9. 塩山 善之 九州国際重粒子線がん治療センター 副センター長
10. 辻 比呂志 放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター 治療課長
11. 森脇 健介 神戸薬科大学 医療統計学教室 講師
12. 大野 浩太 北海道大学病院臨床研究開発センター 生物統計室室長