

粒子線治療の 保険適応拡大について

粒子線治療については、陽子線治療が平成13年7月から、重粒子線治療が平成15年11月から、限局性固形がんを適応症として高度先進医療として開始され、平成24年10月以降は先進医療Aとして実施されてきました。平成28年度診療報酬改定時に一部の適応症（小児腫瘍に対する陽子線治療、切除非適応の骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療）については保険適用となりましたが、比較対照を厳格に設定するなど重点的な評価が必要な適応症については、先進医療Bに切り替えて実施することになりました。先進医療B以外の適応症については、日本放射線腫瘍学会が作成した統一治療方針に基づき、先進医療Aでレジストリとして症例集積を行い、厚労省の先進医療会議に定期的に報告しています。平成30年度には前立腺癌、頭頸部腫瘍（口腔、咽喉頭の扁平上皮癌を除く）も保険適用となりました。

このたび、令和4年度の診療報酬改訂で、陽子線治療に対し4疾患（4cm以上の肝細胞がん、肝内胆管がん、局所進行膀胱がん、手術後の大腸がん再発）、また重粒子線治療に対し5疾患（陽子線と同じ4疾患に加えて、子宮頸部腺がん）が新たな保険適用として承認されました。本号では、これまでの日本放射線腫瘍学会の粒子線治療委員会・部会の取り組みや、具体的な各疾患の成果などを紹介する目的でワーキンググループの先生方に執筆を依頼しました。本特集が皆様の診療に役立つことを願っております。

粒子線治療委員会 櫻井英幸、大野達也

粒子線治療の保険適用拡大について

●群馬大学 粒子線治療委員会 副委員長 大野 達也

先進医療は評価療養の1つです。当該医療技術の安全性や有効性は厚生労働省により定期的に評価され、公的な保険適用となるか、先進医療を継続するか、先進医療を取り下げるかのいずれかに振り分けられます。先進医療として実施される粒子線治療の体制は平成28年度にリフォームされ、先進医療Aでは、日本放射線腫瘍学会（以下、学会）による統一治療方針に規定された適応症について全例登録を実施することになりました。このレジストリにおいて、陽子線治

療施設では北海道大学病院臨床研究開発センターを事務局とするProton NET、重粒子線治療施設ではQST病院医療情報室を事務局とするJ-CROSにそれぞれEDCが構築されています（図1）。また、学会による粒子線治療実施施設への訪問調査やデータセンターによるモニタリングが行われています。昨年度のキャンサーボード実施率は100%でした。

一方、比較対照を厳格に設定するなど重点的な評価が必要な適応症については、先進医療Bに切り替

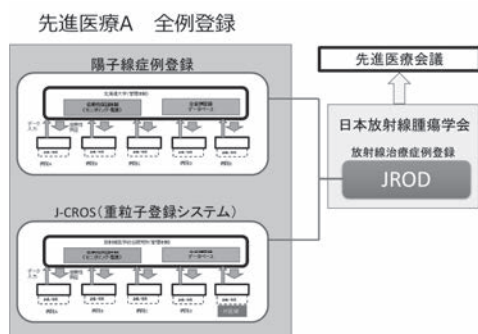


図1 研究体制全体の概略図

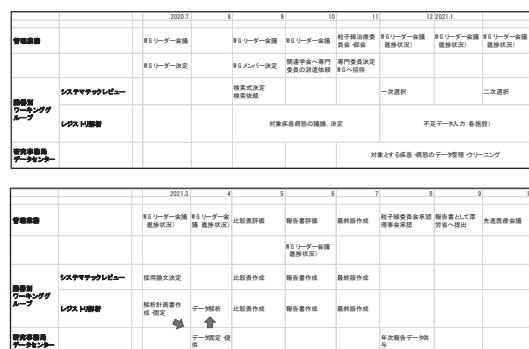


図2 資料作成ロードマップ

えて実施されています。令和4年3月時点で、陽子線治療の先進医療Bは、肝細胞がん（根治切除可能）、頭頸部がん（局所進行扁平上皮癌、シスプラチン併用強度変調陽子線治療）が行われています。また、重粒子線治療の先進医療Bは、肝細胞がん（局所療法不適）、肺がん（切除困難末梢型I期非小細胞肺癌）、膵臓がん（切除不能限局期、ゲムシタビン併用）、直腸がん（術後骨盤内限局再発）が行われています。

令和4年度診療報酬改定に向けて、学会では、粒子線治療部会に13疾患96名から構成される疾患別ワーキンググループを組織し、比較技術と患者背景等を揃えた解析を行う方針となりました。また、関連する各臓器の学会から専門委員の先生を推薦して頂き、我々の議論に参加していただきました。これらの作業を統括する役割を担う粒子線治療委員会の委員長である櫻井英幸先生の強いリーダーシップの下、各工程の詳細な計画や作業遂行、最終的な報告書のとりまとめなどが進められました（図2）。令和3年秋には、「先進医療として実施した粒子線治療と既存の放射線治療との比較」と題して、適応症毎の解析結果をまとめた報告書を厚労省の先進医療会議に提出しました。

第105回先進医療会議（令和3年12月2日開催）、ならびに第106回先進医療会議（令和4年1月6日開催）で検討の結果、大型の肝細胞癌、肝内胆管癌、

局所進行膵癌、大腸癌術後局所再発、局所進行子宮頸部腺癌は十分な科学的根拠があるものと評価されました。なお、子宮頸部腺癌は重粒子線治療のみが対象で、5疾患はいずれも手術による根治的な治療法が困難な場合に限られます。この先進医療会議における評価結果は、医療技術評価分科会や中医協総会の審議を経て、最終的には保険適用が妥当とされました。また、その他の適応症については、一定の科学的根拠があるものとして先進医療で継続することとしつつ、今後の対応方針について議論することとなりました。

令和4年度からは、公的医療保険、先進医療A、先進医療Bとして実施される粒子線治療はその構成内容がアップデートされます。先進医療で実施されてきた適応疾患が保険導入されたことに安堵する間もなく、既に粒子線治療部会ワーキンググループでは、エビデンスのとりまとめや次の改訂に向けた作業にも取りかかっています。保険適用となる粒子線治療の適応拡大は放射線治療の適応拡大でもあり、患者さんにとっても治療選択肢が広がる機会となります。これからもエビデンスの発信に向けて、粒子線治療委員会・部会員一同で一意専心この活動に取り組んでいきたいと思ひます。

肝細胞癌に対する粒子線治療

●筑波大学 放射線腫瘍科 水本 斉志

《はじめに》

肝細胞癌に対する粒子線治療は本邦では1980年頃から行われており、肝癌診療ガイドライン2021年（第5版）では“肝切除・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌に対して、粒子線治療〔陽子線治療、重粒子（炭素イオン）線治療〕を行って良い。（弱い推奨、エビデンスの強さB）”となっています⁽¹⁾。Igaki等は肝細胞癌に対する粒子線治療全体の治療成績についてシステマティック・レビューを行い、粒子線治療全体の3年局所制御率が71.4-95%で、Grade3以上の晩期有害事象は787例中18例（2.3%）と良好な局所制御効果が得られたと報告しています⁽²⁾。

《肝細胞癌に対する粒子線治療》

筑波大学附属病院では2000年以前までは陽子線治療装置が週5回安定して使用できない状況であったため、様々な線量分割が用いられましたが、総線量の中央値が72Gy（RBE）/16回の照射で5年局所

制御率86.9%と良好な局所制御が得られました⁽³⁾。陽子線治療に関連する晩期有害事象は192例中5例（2.6%、胆管炎2例、消化管出血2例、胆管狭窄1例）に認められました。これらの結果から、2000年以降は腫瘍とリスク臓器の位置関係に応じて線量分割を選択して、66Gy（RBE）/10回の照射を基本として、肝門部や消化管に近接する病変は72.6Gy（RBE）/22回や74Gy（RBE）/37回などの1回線量を低減した線量分割を用いて、5年局所制御率が81%と引き続き良好な治療成績が得られました⁽⁴⁾。陽子線治療に伴う晩期有害事象は、266例中6例（2.3%）で消化管障害を認めましたが、胆管系の有害事象は認められませんでした。肝細胞癌に対する粒子線治療の線量分割は各施設で統一されていませんが、いくつかの第2相試験でも良好な局所制御が得られたと報告されています⁽⁵⁻⁸⁾。またSpychalski等は肝細胞癌に対する粒子線治療のシステマティック・レビューを行い、粒子線治療全体の3年局所制御率が87%、

Grade3以上の有害事象は4%未満であると、井垣等のレビューと同様の見解を示しています⁽⁹⁾。まだエビデンスレベルの高い報告は少ないですが、粒子線治療は低肝機能、門脈腫瘍栓、下大静脈腫瘍栓、巨大腫瘍などの条件が悪い肝細胞癌に対しても安全に施行可能であり、局所治療の対象を広げる可能性が期待されています⁽¹⁰⁻¹⁵⁾。

《X線治療との比較》

今回の保険収載に際して、体幹部定位放射線治療(SBRT)との比較を文献的考察を中心に行いました。肝細胞癌に対するSBRTは腫瘍径5cm以下、1～3個、Child-Pugh分類A～B7点の場合に行って良いとされています(肝癌診療ガイドライン2021年版)⁽¹⁾。Qi等は肝細胞癌に対するSBRTと粒子線治療を比較したシステマティック・レビューを行い、生存率は粒子線治療とSBRTで同程度であるが、晩期有害事象は粒子線治療の方が少ないと報告しています⁽¹⁶⁾。肝癌診療ガイドラインのまとめでは、SBRTの肝細胞癌に対する治療効果は、複数の前向き試験で3年局所制御率が90～96.3%と良好な成績が示されています。これらの結果から、SBRTの良い適応である小さい肝細胞癌に対して、SBRTと粒子線治療は同程度の治療成績が得られると考えられます。一方でHasan等はT1-2の肝細胞癌に対する陽子線治療とSBRTの傾向スコアによる比較を行い、生存期間が陽子線治療の方が良好であったと報告しています⁽¹⁷⁾。この解析ではBED $\geq$ 100Gy10も独立した予後良好因子であり、特に大きめの腫瘍に対して陽子線治療の方が安全に線量増加が施行できた可能性を示唆しています。

また、肝癌診療ガイドライン作成委員のメンバーである私と、同じくメンバーである筑波大学の櫻井英幸先生、群馬大学の渋谷圭先生の3名で粒子線レジストリデータと肝癌診療ガイドラインで採用されているX線治療の論文との比較を行いました。SBRT論文の患者背景が、腫瘍最大径の平均値2.2cm、Child-PughA/B、門脈腫瘍栓無しであったため、背景を揃えるために粒子線レジストリデータを、Child-PughA/B、高度な門脈腫瘍栓無し(Vp2以下)、最大径3.5cm以下(最大径平均値2.2cm)の条件として、SBRTと粒子線治療の比較を行いました。この条件下ではSBRTと粒子線治療の3年生存率はどちらも約70%とほぼ同等の治療成績となりました。一方で大型の肝細胞癌に対するSBRTの報告は少ないため、TACE併用の3次元原体照射(3DCRT)との比較を行いました。TACE併用3DCRTの患者背景が、腫瘍最大径の平均値7.2cm、Child-PughA/B、高度な門脈腫瘍栓無しであったため、粒子線レジストリデータを、Child-PughA/B、高度な門脈腫瘍栓無し(Vp2以下)、最大径4.2cm超(最大径平均値7.2cm)の条件として、粒子線治療との比較を行いました。この

条件下で3年生存率と生存期間中央値で比較を行った結果、いずれも粒子線治療が有意に良好な治療成績であるとの結果が得られました。

《標準治療との比較》

肝細胞癌に対する標準治療は外科的切除、経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)、肝動脈化学塞栓療法(TACE)や肝移植が挙げられます。現時点で粒子線治療と標準治療との比較試験の報告は少ない状況です。Bush等は69例の肝移植適応がある肝細胞癌に対して、TACEと70.2Gy(RBE)/15回の陽子線治療とのランダム化比較試験を行い、2年局所制御率は陽子線治療群88%、TACE群45%($p=0.06$)、2年無増悪生存率は陽子線治療群45%、TACE群31%($p=0.06$)と陽子線治療が良好な傾向を認めています⁽¹⁸⁾。Kim等は2個以下、3cm以下の144例の再発肝細胞癌に対する陽子線治療と経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)のランダム化比較試験を行い、4年局所無再発生存率が陽子線治療群83.0%、RFA群78.3%と陽子線治療群の非劣性を示しています⁽¹⁹⁾。4年無増悪生存率(18.7% vs 12.6%)と4年生存率(75.4% vs 77.0%)でも有意差はありませんでした。

《まとめ》

肝細胞癌に対する放射線治療における粒子線治療の役割を明確にするために、文献的レビューや粒子線レジストリデータを用いて、粒子線治療とX線治療の比較を行いました。腫瘍最大径が3.5cm以下(最大径平均値2.2cm)の肝細胞癌では、SBRTと粒子線治療はどちらも高い局所制御を得ることが可能で、生存率もほぼ同等であることが示されました。一方で腫瘍最大径4.2cm超(最大径平均値7.2cm)の肝細胞癌では、粒子線治療がTACE併用の3DCRTと比較して明かに良好な治療成績を示しています。

これらの解析結果から、根治治療として肝細胞癌に対して放射線治療を行う場合は、2022年4月から保険適応が認められた4cm以上の大きな病変に対しては粒子線治療を積極的に活用し、SBRTで安全に根治線量が投与可能な小さな病変に対しては、患者背景に合わせてSBRTもしくは粒子線治療のいずれかを選択する形が良いように思われます。

手術やRFA等との比較試験はまだ少ない状況ではありますが、手術やRFAが施行困難な症例に対する根治的治療を粒子線治療やSBRTを適切に用いる事により肝細胞癌に対する根治的治療の適応が拡大し治療成績が向上することが期待されています。

参考文献

1. 肝癌診療ガイドライン2021年版、金原出版
2. Igaki H, et al. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2018;23 (3) :423-433.
3. Chiba T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res*. 2005;11 (10) :3799-3805.
4. Mizumoto M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81 (4) :1039-1045.
5. Kawashima M, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23 (9) :1839-1846.
6. Bush DA, et al. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. *Cancer*. 2011;117 (13) :3053-3059.
7. Kasuya G, et al; Liver Cancer Working Group. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Combined analyses of 2 prospective trials. *Cancer*. 2017;123 (20) :3955-3965.
8. Tsujii H, et al. Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. *J Radiat Res*. 2007;48 Suppl A:A1-A13.
9. Spychalski P, et al. Patient specific outcomes of charged particle therapy for hepatocellular carcinoma - A systematic review and quantitative analysis. *Radiother Oncol*. 2019;132:127-134.
10. Sekino Y, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(3):711-720.
11. Sugahara S, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol*. 2009;185 (12) :782-788.
12. Sugahara S, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76 (2) :460-6.
13. Kato H, et al; Liver Cancer Working Group. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59 (5) :1468-76.
14. Komatsu S, et al. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2011;117 (21) :4890-904.
15. Shibuya K, et al. A feasibility study of high-dose hypofractionated carbon ion radiation therapy using four fractions for localized hepatocellular carcinoma measuring 3 cm or larger. *Radiother Oncol*. 2019;132:230-235.
16. Qi WX, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2015;114 (3) :289-295.
17. Hasan S, et al. Proton beam therapy versus stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: practice patterns, outcomes, and the effect of biologically effective dose escalation. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10 (5) :999-1009.
18. Bush DA, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95 (1) :477-482.
19. Kim TH, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol*. 2021;74(3):603-612.

切除不能な膵癌に対する粒子線治療が保険適用に

●量子科学技術研究開発機構 QST 病院 篠藤 誠

膵癌に対する放射線治療の問題点

膵癌は放射線抵抗性腫瘍であることが知られており、腫瘍制御にはより多くの線量が必要である。しかし、膵臓周囲には放射線感受性の高い重要臓器が近接することから、安全に腫瘍に対して大線量を投与することは容易ではない。そのため、膵癌に対するX線治療では、数十年来50Gy (EQD₂) 程度の線量を用いられてきた。従来の照射法では、化学療法との同時併用によって、消化管障害、骨髄抑制などの副作用が増加してしまうことや、化学放射線療法後の化学療法が継続困難となる場合があり、放射線治療を選択しにくい要因となっていた^(1, 2)。微視的転移が潜在する可能性の高い膵癌の治療において、生命予後に直結する遠隔転移を制御するための全身療法は不可欠である。全身療法にうまく放射線治療を組み合わせられなければ、局所治療としての放射線治療の意義を見出すことはできない。

粒子線治療の利点

粒子線はX線と比較して線量集中性が高く、また、質量が重い粒子ほど体内での散乱が少なく、よりシャープな線量分布を作ることができる。周囲正常組織の耐用線量よりも腫瘍制御に必要とされる線量の方が高い部位に対しては、少しでも線量集中性の高い線質の方が有利である。局所進行切除不能膵癌に対する重粒子線治療の線量増加試験では、full dose (1000mg/m²) ゲムシタビン (GEM) の同時併用が安全に施行可能であり、副作用の頻度はGEM単独療法と同程度であった⁽³⁾。GEM併用3DCRT (X線) の第I相試験では、GEMの推奨用量は250mg/m²であったことと比較しても⁽⁴⁾、重粒子線治療の線量集中性の高さ、それによる全身療法と併用する際の優位性が示されている。

近年、粒子線治療施設数の増加に伴い、膵癌に対する粒子線治療は増加傾向にある。良好な成績を示す報告も増加傾向にあることから、既存治療と粒子線治療の成績を比較するためのシステマティックレビューが行われた。システマティックレビューによって抽出された局所進行膵癌に対するX線治療と粒子線治療の治療成績についてメタ解析を行い、生存率、有害事象について比較が行われた。また、2016年より全国すべての粒子線治療施設で先進医療として施行した粒子線治療の前向き全例登録を開始しており、このデータから背景を合わせる形で抽出した症例群を解析

し、治療成績を比較した。

粒子線治療のシステマティックレビュー、および前向き全例登録のデータは、いずれも既存のX線治療と比較して生存率において優位性を示し、また有害事象の頻度が少ないことが示された。このような結果を受けて、2022年4月より膵癌に対する粒子線治療が保険適用された。

X線治療とのすみ分け

従来のX線治療との比較という点では、粒子線治療は従来のX線治療では投与できない大線量を安全に投与できることに利点がある。従来のX線治療では、50Gy (EQD₂) 程度の線量が安全に投与できる限界であったが、粒子線を用いることによって70Gy (EQD₂) 相当の照射が可能となった。このような安全な線量増加が生存成績向上に寄与したと考えられる。

近年、照射技術の進歩により、X線治療においても60-80Gy (EQD₂) 程度の線量増加が試みられている⁽⁵⁻⁷⁾。安全に十分な線量増加が可能であれば、X線治療でも粒子線治療でも治療成績の向上が期待できると考えられることから、膵癌診療ガイドライン2022年版(案)では、膵癌に対する放射線治療において高精度照射による線量増加を行うことが推奨されている。ただし、これほどの大線量を安全に投与するためには、消化管などの放射線感受性の高い重要臓器を正確に避けて照射することが条件となる。総線量は70-80Gy (EQD₂) の大線量であっても、近接する消化管への配慮から、ターゲットの線量を部分的に50Gy (EQD₂) まで落とすようなCoverageの悪い治療計画では、結果的に3DCRTに比べて、生存成績に対する明確な優位性を示せない^(1, 5, 6)。50Gy (EQD₂) 程度で治療する粒子線治療は、従来のX線治療と比較して、安全性の向上は期待できても、生存成績への貢献は期待できない⁽⁸⁾。粒子線治療を行う以上、安全な治療を提供するのみならず、従来の放射線治療以上の生存成績を期待する患者の希望に応える必要がある。

局所治療が生存成績に寄与できる状態かどうか、適切な治療対象の選別だけでなく、技術的な面でも、大線量を安全に十分な範囲に投与できるかどうかを専門的な視点から正確に判断しなければならない。具体的には、腫瘍と消化管との距離によって治療適応あるいは用いるべき線質を使い分けることが簡便である。Craneらが報告するように⁽⁹⁾、腫瘍消化管距

離が10mm以上あれば、X線での安全な線量増加が可能と思われるが、腫瘍消化管距離0mmでは重粒子線を用いる方が有利である⁽¹⁰⁾。実際には距離だけではなく、接する面積や部位、接触の仕方（直線のか囲い込むような接触かなど）によって治療適応判断は異なる。膵癌に対する粒子線治療は、患者個々によって異なる対応を求められることが多く、明文化しにくいノウハウが存在する。安全性と有効性の両方を高いレベルで実現させるような精度の高い治療は、十分な経験と実績のある施設、医師により行われる。経験不足による安易な線量低減は、安全な治療を提供するという最低限の条件をクリアしているに過ぎず、腫瘍を制御できないという大きなリスクを患者に背負わせることになる。一方で、配慮の欠ける過線量があつてはならないことは言うまでもない。他施設のデータをそのまま自施設の経験として使用してはいけない難しさがある。

膵癌に対する粒子線治療の保険適用条件

膵癌に対する粒子線治療の保険適用の条件は、手術による根治治療が困難な局所進行性膵癌である。基本的には先進医療として統一治療方針に沿って行われてきた治療を、今後は保険診療として行うこととなる。先進医療として施行していた時と同様に各施設あるいは関連施設の外科、内科を含む多職種が参加するカンサーボードにて適応判断が行われる。

1. Ioka T, Furuse J, Fukutomi A, et al. Randomized phase II study of chemoradiotherapy with versus without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Japan Clinical Oncology Group trial, JCOG1106. *Jpn J Clin Oncol* 2020.
2. Okusaka T, Ito Y, Furuse J, et al. Current status of chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008;13:127-131.
3. Shinoto M, Yamada S, Terashima K, et al. Carbon Ion Radiation Therapy With Concurrent Gemcitabine for Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:498-504.
4. Okusaka T, Okada S, Tokuyue K, et al. Lack of effectiveness of radiotherapy combined with cisplatin in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001;91:1384-1389.
5. Hassanzadeh C, Rudra S, Bommireddy A, et al. Ablative Five-Fraction Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable

Pancreatic Cancer Using Online MR-Guided Adaptation. *Advances in Radiation Oncology* 2021;6.

6. Reingold M, O'Reilly EM, Varghese AM, et al. Association of Ablative Radiation Therapy With Survival Among Patients With Inoperable Pancreatic Cancer. *JAMA Oncol* 2021;7:735-738.
7. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:755-765.
8. Maemura K, Mataka Y, Kurahara H, et al. Comparison of proton beam radiotherapy and hyper-fractionated accelerated chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Pancreatol* 2017;17:833-838.
9. Crane CH. Hypofractionated ablative radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Radiat Res* 2016;57 Suppl 1:i53-i57.
10. Shinoto M, Terashima K, Suefuji H, et al. A single institutional experience of combined carbon-ion radiotherapy and chemotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2018;129:333-339.

「粒子線治療の保険適応拡大について」 大腸癌術後再発に対する重粒子線治療

●量子科学技術研究開発機構 QST 病院 山田 滋

・大腸癌術後再発に対する粒子線治療

手術手技の向上や補助療法の発達により直腸癌術後局所再発は減少したが、未だ10%程度に認められる。局所再発の多くは切除不能であることが多く、放射線治療が選択されることも多いが、大半は姑息的な治療であった。量子科学技術研究開発機構 (QST) では1994年より重粒子線 (炭素イオン線) を用いて固形がんに対する治療を開始し、2001年から直腸癌術後局所再発に対する重粒子線治療を施行し、2003年には先進医療に認可され治療をおこなってきた。2021年11月、日本放射線腫瘍学会を通じて保険適用拡大に資する資料として疾患毎のシステマティックレビューと粒子線治療症例の全例登録データの解析に基づく報告書を先進医療会議に提出した結果、大腸癌術後再発、肝細胞癌 (4cm以上)、肝内胆管癌、局所進行性膵癌、局所進行性子宮頸部腺癌 (重粒子線治療に限る) の5疾患が2022年4月に保険適応となった。システマティックレビューについては現在論文執筆中であるが、概要は1次スクリーニングで409文献を抽出し、最終的にX線治療6文献と粒子線治療2文献を比較し、さらに2016年5月～2018年6月までの159例の全例登録のデータを解析し、粒子線治療の有効性を示した。ここでは、大腸癌術後局所再発に対する重粒子線治療について紹介する。

・大腸癌術後再発に対する重粒子線治療の成績

大腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療は、2001年から第I/II試験が開始されたが、ここでは2012年までに施行された180例 (186部位) について紹介する¹⁾。対象は、大腸癌切除後の骨盤内に限局する再発病変である。線量はグレイ等価線量【Gy (RBE)】で67.2Gy (RBE) /16回/4週間から開始し、70.4Gy (RBE)、73.6Gy (RBE) の3段階で治療が行われ、73.6Gy (RBE) を推奨線量として2013年に第II相試験に移行した。正常組織障害としては、Grade3以上の急性期障害は認めなかったが、遅発

性障害は、骨盤膿瘍が2例および腸管潰瘍が1例認められた。5年の局所制御率は67.2Gy (RBE) で35%、70.4Gy (RBE) で77%、73.6Gy (RBE) では88%と良好な制御効果が認められた。全生存率は73.6Gy (RBE) で3年生存率が88%、5年は59%であった (図1)。放射線化学療法の報告例では3年生存率が14-53%、5年は23-25%であった。また、直腸癌術後再発に対する手術療法の報告例では、治癒切除例の5年生存率が30-40%であった。重粒子線の成績は手術療法に匹敵する良好な成績と思われた。

・X線治療後の大腸癌骨盤内局所再発に対する重粒子線治療の成績

放射線治療後の大腸癌再発症例に対する放射線再治療は通常困難とされていた。X線照射後の骨盤内局所再発に対し重粒子線治療を施行した77例を解析した²⁾。初回X線照射の線量は平均50Gyで、重粒子線照射は70.4Gy (RBE) /16回/4週間で治療を施行した。Grade3以上の急性期障害は、感染が5例および神経障害が1例認められ、遅発反応として、Grade3以上の感染が13例、消化管障害が9例、神経障害は4例に認められた。治療成績としては、3年局所制御率が90%で、3年生存率は61%であった。Leeらの報告では3年生存率は手術群で51.7%、非手術群では23.8%であり、重粒子線の治療成績は手術に匹敵する良好な成績であることが示された。

・消化管近接例に対する重粒子線治療

骨盤内の再発病巣は、放射線に高感受性である消化管と近接していることが多く、不適格となる症例が少なくなかった。そこで、消化管と腫瘍が近接している症例 (原則的に5mm以下) で消化管に直接浸潤が認められない場合、スパーサーを用い、腫瘍と消化管との間に安全な距離を確保し治療を施行してきた (図2)。2020年7月に生体吸収性ポリグリコール酸スパーサー³⁾の使用が保険適応となり、重粒子線治療の適応が大きく拡大した。また、消化管浸潤例に

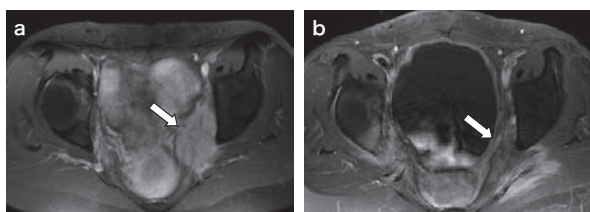


図1 直腸癌術後骨盤内再発症例
59才女性 a: MRI所見 骨盤内左梨状筋前面に6.0cm×3.0cmの造影効果の高い腫瘍が認められる。b: 治療12ヵ月後のMRI所見 腫瘍の著明な縮小が認められた。

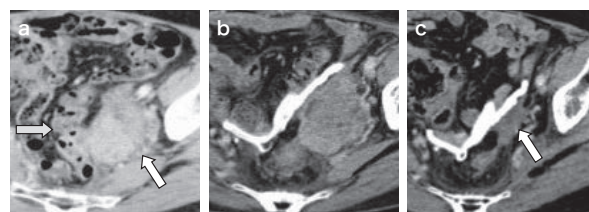


図2 スパーサー挿入例
a: 治療前のCT: CTでは矢印の腫瘍と腸が接していた (白→: 腫瘍、灰色→ 腸管)。b: スパーサー挿入術後のCT: 腫瘍と腸の間にスパーサーを挿入した。c: 治療27ヵ月後CT: 腫瘍は縮小し、障害も認めなかった。

対しては、照射後に近傍腸管を切除する手法を試みている。

・重粒子線治療の将来

QSTでは、さらに高精度な照射を目指し、次世代重粒子線照射システム（3次元スキニング照射装置・回転ガントリー照射装置）を開発し、IMPT (intensity-modulated particle therapy) 法を臨床応用している。また、治療装置の小型化と治療効果の最大化を目的として2016年から量子メスプロジェクトが開始され、治療効果の最大化のためにマルチイオン照射法を開発した。この技術を用いてIMPACT法 (Intensity Modulated composite PArTiCle Therapy)⁴⁾を確立した。今後これらの方法を用い、正常組織障害を低下しさらなる治療効果の増加を目指していく方針である。

- 1) Yamada S, Kamada T, Ebner DK, et al: Carbon-Ion Radiation Therapy for Pelvic Recurrence of Rectal Cancer. Int J Radiation Oncol Biol Phys 96: 93-101, 2016
- 2) Yamada S, H Takiyama, Y Isozaki, et al: Carbon Ion Radiotherapy for Locally Recurrent Rectal Cancer of Patients with Prior Pelvic Irradiation. Ann Surg Oncol 29:99-106, 2022
- 3) Sasaki R, Demizu Y, Yamashita T, et al: First in-human phase 1 study of a nonwoven fabric bioabsorbable spacer for particle therapy. Adv Radiat Oncol. 4:729-37, 2019
- 4) Inaniwa T, Kanematsu N, Noda K et al: Treatment planning of intensity modulated composite particle therapy with dose and linear energy transfer optimization. Phys Med Biol 62:5180-5197, 2017

手術不能の子宮頸部腺癌に対する有効な一手、重粒子線治療が保険適用に

●量子科学技術研究開発機構 QST 病院 村田 和俊

2022年4月の診療報酬改定により、婦人科がんについては、「手術による根治的な治療法が困難である局所進行性子宮頸部腺癌」が保険適用となりました。各種治療に抵抗性を示す子宮頸部腺癌に対して重粒子線治療は優れた治療成績を挙げており、今後多くの患者さんが救われることが期待されます。

子宮頸癌は、本邦で毎年約10,000人が罹患し約3,000人が死亡する代表的な婦人科悪性腫瘍の一つです。子宮頸癌の組織型は扁平上皮癌 (SCC) が7割以上を占め、腺癌の割合は2割程度です。一般的に放射線治療が有効とされ、進行期の標準治療はX線による化学放射線治療です。しかし、子宮頸部腺癌は各種治療に抵抗性を示すことが知られており、婦人科腫瘍学会による治療年報（第62回：2014年治療開始例）によれば子宮頸癌のうち腺癌例の5年全生存率はSCC例よりも低く、特にⅢ期ではSCC例62.0%に対し腺癌例36.1%と大きな差が見られました。日本において子宮頸癌が近年増加していることが知られていましたが、治療抵抗性である腺癌の割合が年々増加傾向であることも報告されており^[1]、子宮頸癌の問題点の一つとして挙げられます。この子宮頸部腺癌を制御すべく、国内では先進医療として重粒子線治療が行われてきました。

今回の保険適用の拡大に際して、既存治療と粒子線治療の成績の比較を行うため、既存治療であるX線による放射線治療と、これまでの重粒子線治療の成績についてシステマチックレビュー (SR) を行いました。さらに、SRの結果と2016年から行なっている粒子線治療の前向き全例登録データの解析を行い、2年生存率についてメタ解析を行って比較しました^[2]。

SRでは、子宮頸部腺癌に対するX線を用いた放射線治療については6試験が採用されました (表1)。その背景は、Stage II以下が占める割合 (症例数での重みづけ平均値) は、72.8%で、メタ解析を行った2年全生存率は66% [95%CI:61-71] でした。一方、重粒子線を用いた子宮頸部腺癌の治療成績のSRでは2試験が採用されました (表2)。その背景は、Stage II以下が占める割合 (症例数での重みづけ平均値) が60.5%で、メタ解析を行った2年全生存率は89% [95%CI:83-96] でした。さらに、粒子線治療の前向き全例登録データの結果 (図1) は、42例が登録され、Stage II以下が占める割合は62%で、2年生存率が97.5% [95%CI:100-92.7] でした。これらの結果から子宮頸部腺癌に対する粒子線治療は、既存治療の放射線治療と比較して、生存率において優位性を示すことができました (表3)。また有害事象については、前

向き全例登録データの結果ではGrade 3以上の消化管障害は4.8%の症例で認め、重粒子のSRの結果によるとGrade 3以上の消化管障害は7.7–11%、Grade 3以上の尿路障害は3.8–8.3%と許容可能な結果と考えられました。この結果を受けて今回、子宮頸部腺癌に対する粒子線治療の保険適用がなされました。

子宮頸部腺癌の粒子線治療の保険適用の条件としては、病変が原発および骨盤内リンパ節転移までに限局しているが、根治的な切除が困難な局所進行症例となります。ただし、腫瘍の消化管への近接・浸潤がある場合などは適応外と判断されることもあります。病期の目安としてはFIGO分類（2018年版）でIIBからIVA期（ただし直腸浸潤は除く）が治療適応となります。治療内容については臓器機能に問題なければ、シスプラチンを用いた化学療法の同時併用が毎週行われます。重粒子線治療は、74.4Gy（RBE）/20分割または55.2Gy（RBE）/16分割に画像誘導小線源治療を3回追加する方法を原則とし、治療期間は5–6週程度です。施設によって画像誘導小線源治療によるブーストの有無が異なるため、詳細はお問い合わせください。

なお、6.0cmを超えるような大腫瘍径の局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対する重粒子線治療と、外陰部や膣、子宮頸部原発の婦人科領域の悪性黒色腫に対する重粒子線治療についても同様に治療成績比較を行いました。有意な差を示すことはできませんでした。そのため、大腫瘍径（6.0cm以上）の局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対する重粒子線治療と婦人科悪性黒色腫に対する重粒子線治療は保険適用とはなりません。しかし、今後さらに粒子線治療の症例を先進医療として集積することで、次回以降の診療報酬改定に向けて解析を行っていく予定となっています。

子宮頸部腺癌のように治療抵抗性の腫瘍を安全かつ有効に制御することが重粒子線治療の本領です。ご不明な点がございましたらお近くの重粒子線治療施設へお問い合わせください。なお、QST病院では、症例の相談をメールで受ける仕組みを設けています（<https://www.nirs.qst.go.jp/hospital/professionals/mailconsult.php>）。適応に悩む症例がありましたら、ぜひご相談ください。

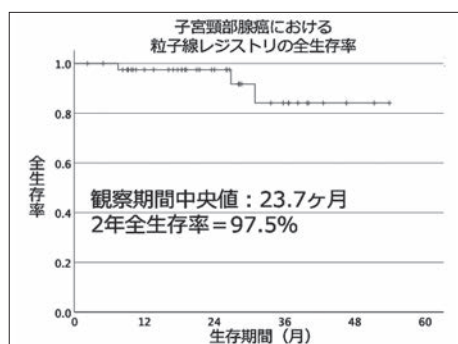
- [1] Yagi A, et al. Cancer Res. 2019;79:1252-9.
- [2] 日本放射線腫瘍学会「先進医療として実施した粒子線治療と既存の放射線治療との比較」-先進医療成果論文を含むシステムチェックレビューと統一治療方針による粒子線レジストリの解析-2021:87-97.
- [3] Yin KC, et al. J Formos Med Assoc. 2018;117:922-31.
- [4] Zhou J, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143:115-22.
- [5] Miyasaka Y, et al. J Radiat Res. 2020;61:275-84.
- [6] Zhang J, et al. Am J Cancer Res. 2020;10:1808-20.
- [7] Rose PG, et al. Gynecol Oncol. 2014;135:208-12.
- [8] Chen JL, et al. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93:661-8.
- [9] Okonogi N, et al. Cancers (Basel). 2021;13.
- [10] Okonogi N, et al. Cancer Med. 2020;9:1400-8.

報告者 年	研究方法	照射方法 (症例数)	背景因子	観察期間 中央値	2年 全生存率	5年 全生存率	有害事象
Yin KC 2018 [3]	単施設後ろ向き	化学放射線治療 (30)	Stage I - II / III-IV 20(67%)/10(33%)	40月	63%	46%	G3以上が7.1%
Zhou J 2016 [4]	多施設後ろ向き	化学放射線治療 (925)	Stage I - II / III-IV 710(77%)/115(23%)	39月	70%	45%	記載なし
Miyasaka Y 2020 [5]	多施設後ろ向き	化学放射線治療 (71)	Stage I - II / III-IV 36(51%)/35(49%)	37月	70%	50%	記載なし
Zhang J 2020 [6]	多施設後ろ向き	化学放射線治療 (331)	Stage I - II / III-IV 217(66%)/114(34%)	41月	63%	44%	記載なし
Rose PG 2014 [7]	多施設後ろ向き	化学放射線治療 (182)	Stage I - II / III-IV 137(75%)/45(27%)	記載なし	58%	45%	記載なし
Chen JL 2014 [8]	多施設後ろ向き	化学放射線治療 (35)	Stage I - II / III-IV 26(74%)/9(26%)	59ヶ月	73%	41%	G3以上が22%

表1. 子宮頸部腺癌におけるX線治療のシステマチックレビュー

報告者 年	研究方法	照射方法 (症例数)	背景因子	観察期間 中央値	2年 全生存率	5年 全生存率	有害事象
Okonogi N 2021 [9]	多施設後ろ向き	化学療法併用 重粒子線治療 (55)	Stage I - II / III-IV 37(67%)/18(33%)	68月	87%	69%	G3以上の 下部消化管障害 11% 尿路障害 8.3%
Okonogi N 2019 [10]	単施設前向き	化学療法併用 重粒子線治療 (26)	Stage I - II / III-IV 12(46%)/14(54%)	38月	93%	72%	G3以上の 下部消化管障害 7.7% 尿路障害 3.8%

表2. 子宮頸部腺癌における重粒子線治療のシステマチックレビュー



2016年5月～2020年5月登録例
 症例数: 42例
 年齢53.5歳 (34-76歳)
 Stage II / III / IV: 26 (62%) / 12 (29%) / 4 (9%)
 治療前腫瘍径中央値: 5.6 (2.9-12.0) cm
 化学療法併用 なし/あり: 7/35
 観察期間中央値: 23.7ヶ月
 全生存率 (95%CI) 2年: 97.5 (100.0-92.7) %
 Grade3以上の有害事象 4.8% (2例の下部消化管出血 G3)

図1. 子宮頸部腺癌における粒子線治療の前向き全登録データの治療成績

治療方法	背景因子		治療成績	
	年齢	Stage2以下の症例割合	2年全生存率	有害事象(G3以上)
化学放射線治療(6文献)	52歳	73%	66% (61-71)	P<0.001 3.8-11% 4.8%
重粒子線治療(2文献)	56歳	61%	89% (83-96)	
粒子線レジストリ(42例)	54歳	62%	97.5% (100.0-92.7)	

表3. 子宮頸部腺癌に対する既存治療の放射線治療と粒子線治療の比較