

各疾患における 粒子線治療の動向

1980年代後半に臨床試験として開始された粒子線治療は2000年代に入り先進医療として評価を受けることになった。実施状況や治療結果については、前向き研究を含め各施設から学会発表や学術論文として公表されてきたが、施設数が増加傾向にあるものの、多施設共同研究として公表された実績は限られていた。このため、平成28年度の保険改定に際して、粒子線治療の保険収載の可否、先進医療としての継続性について判断する情報が不足しており、日本放射線腫瘍学会としての対応を求められた。

日本放射線腫瘍学会は、小児がん、骨軟部腫瘍、頭頸部非扁平上皮癌、肝癌、肺癌に対するsystematic reviewを実施するとともに、本邦での治療成績を多施設後ろ向き試験として解析し公表した。また、特に重点的に評価すべき疾患・病態については、先進医療Bとして実施することとし、肝細胞癌、肝内胆管癌、肺癌、膵癌、前立腺癌において、前向きの臨床試験が実施されている。先進医療Aについては、適応症と統一治療方針を作成し、国内の全治療施設が適応患者に対して統一化した治療方針をもちいて粒子線治療を行い、その結果を全例登録することで、評価可能な体制で粒子線治療を実施している。さらに主たる疾患については、再度systematic reviewを実施し科学的データを集積し、厚生労働省に評価を御願している。保険収載から現在までの約1年半で、国内の粒子線治療施設からの業績は、臨床成績の国際誌への掲載56編（そのうち多施設共同研究19編）、国際誌へ投稿中15件、国際学会での発表66編であった。まさに現場の医師の血と汗と涙の結晶であり、委員長として各施設の先生方の頑張りに敬意を表したい。

今回は、各疾患の現状について、領域を代表するリーダーの先生方に解説を御願した。粒子線治療を含む多数の臨床試験成績が国内外から報告される時代となり、変わりつつある粒子線治療の現状を会員の皆様に知って頂く良い機会になると思われる。

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会・委員長 筑波大学・医学医療系・放射線腫瘍学 櫻井英幸

頭頸部 陽子線治療

●国立がんセンター東病院 放射線治療科 全田 貞幹

陽子線治療が最新の医療といわれて久しいと思うのですが今でもメディアではしばしば最新の治療として取り上げているものもあります

国立がん研究センターでは1998年に実臨床での稼働を開始し、2018年で丸20年を迎えました。

ブラッグピークの特性を用いて正常組織へのダメージを低減し、後遺症を残さないというのが陽子線治療最大の魅力です。私たちは従来の放射線治療と同時に手術治療も意識して開発を続けてきました。

頭頸部、特に鼻・副鼻腔領域にできた腫瘍は大切な正常組織の間隙をぬって発生します。よって根治治療を行う際には周辺への影響を考慮しなくてはいいま

せん。

従来は眼球摘出も念頭に置いた拡大上顎全摘などもやむを得ず行われてきた経緯があり、患者さんにとっては死の恐怖と同時に治療後の変化への恐怖も並々ならぬものがありました。

手術を避けて放射線治療を選択することもできましたが腫瘍の辺縁、つまり脳実質や視神経との境界に投与できる線量は限界があり治療成績は手術に大きく劣っていました(図1)。

陽子線治療は腫瘍辺縁への線量を維持しつつ正常組織への線量を低減できるため抗腫瘍効果も担保でき、従来の放射線治療の弱点を克服しうるものだった

ため多くのレトロスペクティブな検討で有用性を示唆する報告がなされてきました。

しかし陽子線治療施設が限られていること、比較試験が成立しづらいことから前向きな研究は非常に少なく、陽子線治療のエビデンスの確立は非常に難しいことでした。(現時点でも厳しい意見があります)

Lancet Oncologyで鼻副鼻腔腫瘍に対する陽子線治療の有用性がメタ解析で示され、やっと現状を正しく評価できるようになったと実感しています。

一方で放射線治療も進化しており、IMRTやサイバーナイフなどの高精度放射線治療が実臨床で汎用されています。陽子線治療と放射線治療の立ち位置もそ

の進歩の度合いによっては変わってくるのではないかと考えています。

私は10年以上頭頸部の陽子線治療にかかわってまいりましたが、この領域での陽子線治療の有用性については確信しております。

今後、保険承認を含め実臨床で汎用される方向になることを切に願っておりますが全部放射線治療より優れているかといえばそれは間違いで、その使用方法については各専門家が節度を持って適応を判断することが求められると思います。

今後も陽子線治療の良さが正しく伝わり適正に使用されていくように努力してまいりたいと思います。

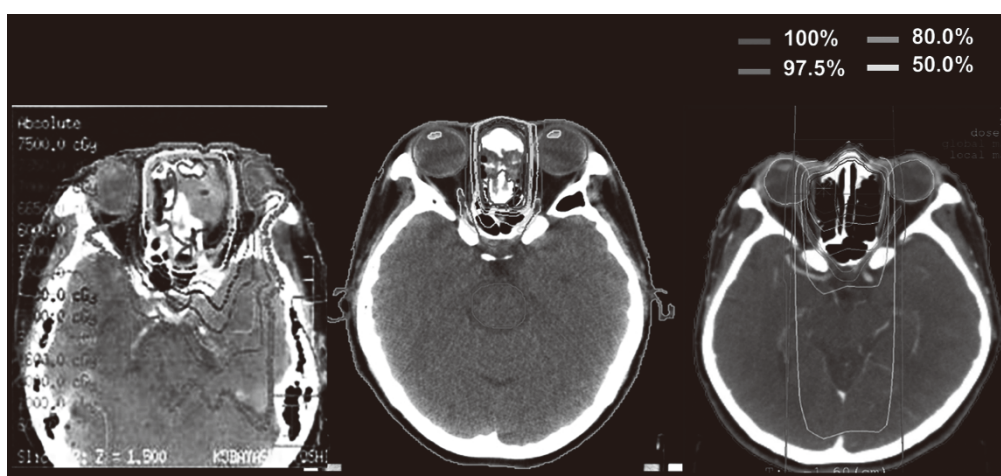


図1 鼻副鼻腔領域における線量分布の違い

左:強度変調放射線治療(IMRT) 中:陽子線治療 右:前方一門照射

放射線治療は前方から照射すると後頭部にも50%程度投与されてしまう(右)

強度変調放射線治療(IMRT)は腫瘍を高線量域に含むことはできるが脳実質などの重要な正常組織へ低線量域の広がってしまう(左)

肝癌における粒子線治療の動向

●群馬大学重粒子線医学センター 渋谷 圭、大野 達也

はじめに

肝細胞癌の治療選択に関しては複数のアルゴリズムやガイドラインが提唱されており、病変が限局している場合には手術ないし穿刺局所療法、進行例に対してはTACEや全身化学療法が推奨されている。しかし、患者の高齢化や合併症・並存症、あるいは社会的事情などにより一律にアルゴリズムが適応できない例に遭遇することも多い。粒子線治療はその優れた線量分布特性から局所の根治を目指した治療が可能であり、肝細胞癌に対する新たな治療選択肢としてその有用性が評価されつつある。

粒子線治療の適応

原則として局所制御が予後延長に寄与することが期待できる症例で、肝予備能が保持されている症例が対象となる。肝機能に関してはChild-Pugh grade AもしくはBの範囲内であることが望ましい。またコントロール不良の腹水がある場合には粒子線の飛程変化の原因となるため技術的な理由で治療が困難である。

切除不能かつ局所療法が困難である場合は粒子線治療が残された数少ない根治手段となる。小径肝癌であれば体幹部定位放射線治療も適応可能であるが、腫瘍径が3cmを超えると粒子線治療に比して正常肝

実質への線量が増加するため肝機能に及ぼす影響が懸念され、肝機能の温存という観点からは物理的に優れた線量分布特性を持つ粒子線治療に大きなアドバンテージがある⁽¹⁾。

国内外の動向

粒子線治療を用いた主な前向き試験および後ろ向き解析の結果を表1に示す。国内外で実施された9つの前向き試験と2つの後ろ向き試験を対象としたシステマティックレビューでは粒子線治療の3年局所制御割合は71.4-95%、5年全生存割合は25-42.3%で、grade 3以上の有害事象は787例中18例であったと報告されている⁽²⁾。この中には肝移植の適応内の肝細胞癌を対象とした陽子線治療とTACEの第III相ランダム化比較試験の結果が中間解析という形で報告されている。69症例の解析において陽子線治療群(70.2GyE/15回/3週間)とTACE群で比較した結果、2年全生存割合に有意差は認めなかったが、2年局所制御割合は陽子線治療群88%、TACE群45%で陽子線治療群が有意に良好であった。また、有害事象による治療後30日以内の合計入院日数は陽子線治療群24日、TACE群113日であり、陽子線治療群で有意に入院期間も短いという結果であった⁽³⁾。国内でも現在、陽子、重粒子それぞれにおいて先進医療Bの枠組みで単発の肝細胞癌を対象とした多施設共同試験が進行中である。

肝切除や穿刺局所療法と粒子線治療を比較した報告はないが、日本臨床腫瘍研究グループにおいて3cm以上の根治切除可能な肝細胞癌に対する陽子線療法と肝切除の非ランダム化同時対照比較試験が開始されている。粒子線治療は肝切除に比して侵襲性が低いため、肝切除に対し非劣性が示されれば肝細胞癌に対するファーストラインの治療オプションとして提示できる可能性がある。ラジオ波凝固療法に代表される局所療法は低侵襲であるが、小径肝癌で穿

刺経路が確保できる症例に適応が限定され、出血や横隔膜穿孔、穿刺経路の播種など特有の合併症が存在する。またラジオ波凝固療法では太い脈管に近接した病変では局所制御が劣るという報告があるが、重粒子線治療では脈管近接の有無で局所制御率に有意差はないことが報告されている^(4, 5)。現在、アジア地域で粒子線治療とラジオ波凝固療法のランダム化比較試験が複数進行中である。

局所進行肝癌に対する治療も行われており、門脈腫瘍栓を伴う肝癌の生存期間中央値は13.2 - 22ヶ月と報告されている^(6, 7)。また、Stage IIIBもしくはIVaの下大静脈内進展を伴う進行肝癌を対象とした粒子線治療群21例と肝切除群19例のmatched-pair analysisではStage IIIBで粒子線治療群の予後が有意に良好(生存期間中央値がそれぞれ748日と272日、 $p=0.029$)であったと報告されている⁽⁸⁾。欧米では局所進行肝癌に対して分子標的薬剤であるソラフェニブに対する粒子線治療の上乗せ効果をみるランダム化比較試験も行われている。

有害事象としては皮膚障害、消化管出血などが報告されているが極めて低率で、肝細胞癌に対する粒子線治療はおおむね安全に施行できると考えられる。肝予備能への影響は限定的とする報告が多いが、放射線による肝障害は肝予備能と照射体積に依存してそのリスクが高まることが知られている⁽⁹⁾。治療直後の有害事象が軽微で直後のQOLを損なわずに早期の社会復帰が可能であることが他の標準治療と比較した場合の大きな特徴である。

まとめ

粒子線治療は肝癌を専門とする医師の間で急速に認知されるようになってきており、有用性については肝癌の専門家間で一定のコンセンサスが形成されつつある。費用対効果などの課題は残されているものの、世界的な潮流として粒子線治療が今後の肝癌診

表1

著者(年)	デザイン	症例数	治療法	線量分割	局所制御	生存	有害事象
Bush (2016)	RCT	33	Proton	70.2Gy (RBE)/15fr.	88% (2y)	59% (2y)	2 liver failure
Bush (2011)	Phase II	76	Proton	63Gy (RBE)/15fr.	60/76 patients	Median-PFS 36m	5 $\geq$ G2 toxicities
Hong (2016)	Phase II	49	Proton	58.05-67.5Gy (RBE)/15fr.	94.8% (2y)	MST 49.9m	4 G3 toxicities
Fukumitsu (2009)	Phase II	51	Proton	66Gy (RBE)/10fr.	87.8% (5y)	38.7% (5y)	3 rib fractures 1 G3 pneumonitis
Kawashima (2005)	Phase II	30	Proton	76Gy (RBE)/20fr.	96% (2y)	66% (2y)	8 hepatic insufficiency
Kato (2004)	Phase I/II	24	Carbon	49.5-79.5Gy (RBE)/15fr.	81% (3y)	50% (3y)	No >2 pts. increase in CPS
Kasuya (2017)	Phase I/II	124	Carbon	52.8-69.6Gy (RBE)/4-12fr.	91.4% (3y)	50.0% (3y)	1 >2 pts. Increase in CPS
Komatsu (2011)	Retro	242 101	Proton Carbon	52.8-76Gy (RBE)/4-20fr 52.8Gy (RBE)/4-8fr	93% (5y) 92% (5y)	49% (5y) 68% (5y)	8 $\geq$ G3 toxicities 4 $\geq$ G3 toxicities

療の一翼を担っていくのはほぼ確実と思われる。肝癌においては粒子線治療が唯一の現実的な根治手段となる群が明らかに存在しており、粒子線治療のニーズは今後も増大することが予想される。我が国における保険収載に向けた戦略的なエビデンスの創出が求められている。

参考文献

1. Abe T, Saitoh J, Kobayashi D, et al. Dosimetric comparison of carbon ion radiotherapy and stereotactic body radiotherapy with photon beams for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2015;10:187.
2. Igaki H, Mizumoto M, Okumura T, Hasegawa K, Kokudo N, Sakurai H. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2017.
3. Bush DA, Smith JC, Slater JD, 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) :477-82.
4. Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188 (2) :480-8.
5. Imada H, Kato H, Yasuda S, et al. Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis. *Radiother Oncol*. 2010;96 (2) :231-5.
6. Lee SU, Park JW, Kim TH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol*. 2014;190 (9) :806-14.
7. Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol*. 2009;185 (12) :782-8.
8. Komatsu S, Kido M, Asari S, et al. Particle radiotherapy, a novel external radiation therapy, versus liver resection for hepatocellular carcinoma accompanied with inferior vena cava tumor thrombus: A matched-pair analysis. *Surgery*. 2017;162 (6) :1241-9.
9. Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura T, et al. Association between pretreatment retention rate of indocyanine green 15 min after administration and life prognosis in patients with HCC treated by proton beam therapy. *Radiother Oncol*. 2014;113(1):54-9.

肺がんにおける粒子線治療の動向

●静岡がんセンター 原田 英幸

2016年5月以降、先進医療Aとして行う肺がんに対する粒子線治療は、日本放射線腫瘍学会が定めた病態を対象に、定められた線量分割法で治療を実施する場合に限定されている。またとくに観察・評価が必要な病態については先進医療Bとして厳格な臨床試験として実施することになっている。

これにあわせて、2016年4月以前に先進医療Aとして実施されてきた各施設のデータの遡及的研究を行い現時点でのわれわれの治療成績を確認すること、

文献のシステマティックレビューを実施して課題をあきらかにすることが必要であり、各施設の研究者が分担して作業をすすめている。

先進医療として実施する医療技術は出口戦略も重要であり、出口とはいってもなく肺がんに対する粒子線治療の保険収載である。そのためのロードマップを作成して、現在先進医療を実施しているところである。本稿ではこうした現況について報告する。

1. 2016年4月以前に実施した先進医療についての多施設適応的観察研究

a. 重粒子線治療

塩山らにより2016年のASTROおよび癌治療学会で結果が報告された。対象は2003年11月から2014年12月に臨床病期Iにて手術非適応または手術拒否により本邦にて炭素線治療をおこなった331例。そのうち329例(99%)はBED10で100 Gy (RBE) 以上が照射された。3年の全生存割合、無増悪生存割合、局所制御割合はそれぞれ81.2%, 66.9%, 88.0%であった。また臨床病期II-IIIでは64例が対象となった(N0: 34, N1: 16, N2: 14)。BED10で89.6-150.0Gy (RBE) が照射された。3年の全生存割合、無増悪生存割合、局所制御割合はそれぞれ55.8%,

36.8%, 76.7%であった。

b. 陽子線治療

大西らによって2017年のWorld conference on lung cancer、日本癌治療学会および日本放射線腫瘍学会で結果が報告された。対象は2004年から2013年に臨床病期Iにて手術非適応または手術拒否により本邦にて陽子線治療をおこなった682例。3年の全生存割合、無増悪生存割合、局所制御割合はそれぞれ79.5%, 64%, 89.8%であった。今後臨床病期II-IIIに対する調査がおこなわれる予定である。

2. システマティックレビュー

粒子線治療に関するシステマティックレビューは、

図1 先進医療ロードマップ(重粒子線)

分類	病態	2016年	2017年	2018～2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年	2026年	2027年
先進B	末梢型Ⅰ期・手術不能 (ⅠA期105例、ⅠB期45例)	先進医療会議承認済み 症例登録開始	症例登録		追跡期間			データ解析 結果公表 追跡継続	論文化 追跡継続	データ解析 5年生存率公表	論文化
全例登録	末梢型ⅠA期 先進B選択基準以外 (主に手術可能例) 目標:400例	前向き登録			2016-2020年の症例の追跡			データ解析 3年生存率公表 追跡継続			
	末梢型ⅠB期 先進B選択基準以外 (主に手術可能例) 目標:150例										
	中枢型Ⅰ-Ⅱ期 目標:100例										
	Ⅲ期 目標:200例										
既治療例	Ⅰ期 Ⅱ-Ⅲ期	多施設後ろ向き 観察データ (Ⅰ期331例、Ⅱ-Ⅲ期64例) の論文化 追跡継続		追跡継続		データ解析	論文化				

図2 先進医療ロードマップ(陽子線)

分類	病態	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年	2026年
先進B	X線不可能局所進行非小細胞肺癌	プロトコルコンセプト検討	・プロトコル完成 ・施設IRB審査 ・技術審査 部会審査	症例登録			追跡期間		・データ解析 ・結果公表 ・論文化 ・追跡継続	追跡継続		・データ解析 ・5年生存率公表
全例登録	末梢型I A期 目標: 300例	前向き登録			2016-2018年の症例の追跡			・データ解析 ・論文化		5年生存率公表		
	末梢型I B期 目標: 100例											
	末梢型II期 中枢型I-II期 目標: 100例											
	III期 目標化学療法併用例: 200例	前向き登録				2016-2020年の症例の追跡			データ解析 全生存期間 論文化			

JASTRO 粒子線治療部会のメンバーを中心に作成中であり、外部評価委員として日本肺癌学会より2名の委員を推薦いただき査読していただくこととしている。2017年11月現在、文献検索が終了し、作成チームによる初稿が完成した段階である。いくつか論点が残っており、現在進行形で作業がすすめられている。

3. 先進医療のロードマップ

出口戦略として、陽子線治療、重粒子線治療ともロードマップを作成している（図1-2）。全例登録となる先進医療Aについて2016年から2020年にかけて登録された症例についての成績を2023-24年ごろに公表する予定となっている。先進医療Bとあわせて、その結果により保険収載をめざす戦略で症例集積をおこなっている。

4. 先進医療B

a. 重粒子線治療

重粒子線によるI期肺癌に対する試験が2016年7月より登録開始となっている。切除不能末梢型I期肺癌を対象に、IA期105例、IB期45例の合計150例を目標に症例登録が開始されている。2017年11月20日現在、13例が登録されている。

b. 陽子線治療

陽子線治療については、X線治療による根治照射不能III期非小細胞肺癌を対象に、化学療法同時併用陽子線治療を行う試験を計画しており、厚生労働省と事前相談をおこなっている。

5. 今後の方向性

重粒子線、陽子線治療いずれにおいても、先進医

療Bについては試験のエンドポイントが明確にされており（重粒子線の先進医療B試験では3年全生存割合）、それをクリアすることが保険収載への道であることはいうまでもない。それとあわせて有害事象や費用対効果の観点からの検討も求められることが予想されデータ収集がおこなわれている。陽子線治療で計画されているX線治療が適用困難なIII期肺癌に対する先進医療B試験では、陽子線治療が根治治療であることを結果として示すことができれば、保険収載が現実のものとなると考えている。

I期肺癌においては、間質性肺炎合併例や中枢型症例、以前に胸部照射歴がある症例などX線による体幹部定位照射が実施困難な病態などで粒子線治療の可能性に期待が寄せられている。先に述べた重粒子線、陽子線の多施設連合的観察研究においても間質性肺炎合併例や中枢型肺癌例などが含まれている。全体の治療成績の検討とあわせて特殊な病態に対するサブセット解析をおこなうことで粒子線治療の可能性を検討できるものとする。現在症例集積中の先進医療A全例登録データベースにおいても、こうした病態を抽出して検討をおこなうことが今後必要になるのではないかと考えている。

II-III期肺癌においては、粒子線治療の特性をいかして治療強度を高める戦略と、線量分布の優位性を活かして毒性を軽減させ、化学療法や近年注目を集めている免疫チェックポイント阻害剤などとの併用により総合的に治療成績を改善させる戦略などが考えられる。統一治療方針の範囲内であつてもある程度前向き研究を実施する余地はあると考えられるので、多施設での検討をすすめたい。

「各疾患における粒子線治療の動向」 —前立腺癌—

● 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 辻比呂志

前立腺癌に対する粒子線治療は、3年ほど前までは施設ごとに独自に定めた方法で実施されていた。しかし、実際には重粒子線治療については放射線医学総合研究所（以下、放医研）で確立された治療方法、線量分割を採用し、また陽子線治療についても米国ロマリンド大学やマサチューセッツ総合病院での方法を参考として、先行の筑波大学や兵庫県立粒子線医療センターで用いた方法が踏襲されたため、比較的

均一な治療が行われてきた。2014年からは保険収載申請に向けてJASTRO粒子線委員会を中心として、重粒子線、陽子線が相互に歩調を合わせつつ、実際の作業はそれぞれの粒子線施設が共同して、多施設共同研究を実施している。保険適用というゴールに向かってそれぞれが作成したロードマップを図に示す。両者で時期を合わせて2024年に最終解析を行い、2025年には論文化すると同時に比較のための再度シ

ステマティックレビューなどを行い、保険収載を申請するという戦略としている。

以下、主に当施設が参加している重粒子線の動向について現状を紹介する。

多施設共同研究での成果を取得するための対応として、放医研、兵庫県立粒子線医療センター、九州国際重粒子線がん治療センター、群馬大学重粒子線医学研究センター、神奈川県立がんセンターの5重粒子線治療施設が中心となって設立した多施設共同研究組織がJ-CROS ; Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (以下、J-CROS) である。J-CROSでは、施設ごとに異なる装置を用いている状況で、どの施設でも物理的にも臨床的にも同一と言える治療が実施できるよう品質管理、品質保証を行うとともに、多施設共同臨床試験を実施し、さらに保険適応となった骨軟部腫瘍を含めて、国内の重粒子線治療症例すべてを登録するデータベースを構築し、全例登録を実践している。

[illegible][illegible]

前立腺癌についてはまず後ろ向き観察研究として重粒子線での治療実績がある3施設(放医研、九州、群馬)から既存データを収集、解析し、論文投稿された¹⁾。なお、陽子線についても重粒子線と同様に既存データの収集、解析を行い、論文投稿されている。これらの調査研究の成績は、有害反応の発生率が低いことに加えて、治療効果(非再発率、生存率)においても良好であり、特に重粒子線治療では高リスク群において、陽子線治療では中リスク群で、IMRTの結果を上回る成績が得られていることが明らかとなった。しかしながら、前立腺癌についてはこの後方視的調査研究の結果だけでは保険適用を獲得するには至らなかった。そこで、先進医療の枠内で前向きの臨床試験を行うことが必要となった。前向き試験としては治験なみの厳しい実施条件が求められる先進医療B試験を実施することが強く求められ、重粒子線治療では既存治療であるIMRTとの治療成績の差がもっとも顕著に現せる可能性のある高リスク症例を対象とする臨床試験を申請し、実施している。陽子線は中リスク症例を対象に先進医療B試験を申請し、同様に承認

を得ている。

粒子線治療施設としては前立腺癌における粒子線治療の対象は先進医療Bの対象群にとどまらず、転移のない臓器限局癌や被膜外浸潤を伴う局所限局癌についても適応に含まれるべきであると考えている。そのため先進医療Bの臨床試験と平行して、先進医療Aとして統一治療方針で定めた対象について同様に統一した線量分割を用いて、各施設で均一な治療を行い、その全例を同一のデータベースに登録する前向き観察研究も開始している。これを実施する上では、臨床研究中核病院の協力のもと泌尿器科の専門医を含むカンサーボードで症例ごとに適格性を確認することも義務づけられている。

J-CROSではその組織として、疾患部位ごとに部位別分科会を設置して、研究の推進状況の報告や今後の方向性等について議論を重ねている。泌尿器腫瘍分科会でも、多数の泌尿器科委員に対して国内全施設の治療状況の報告を行い、今後の研究の推進等について意見を求めている。

この新たなシステムでの先進医療が開始されたのは平成28年5月で、平成29年夏に平成29年6月末までのデータを登録し、はじめての集計、解析が行われた。この集計結果については陽子線グループと同じ様式の報告書にまとめられ、JASTRO粒子線委員会に提出され、それをさらに取りまとめた報告書は先進医療会議資料としてJASTROから厚労省に提出された。こうしたデータ登録、収集、解析、報告という作業は今後も数年にわたって繰り返される予定である。これらの多施設による膨大な共同作業が実を結び、少しでも早く、少しでも多くの症例が保険で粒子線治療が受けられるようになることを切望している。

- 1) Nomiya T, et al. A multi-institutional analysis of prospective studies of carbon ion radiotherapy for prostate cancer: A report from the Japan Carbon ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) . *Radiother Oncol.* 2016 Nov;121 (2) :288-293.

「各疾患における粒子線治療の動向」

骨軟部

●兵庫県立粒子線医療センター放射線科 出水祐介

I. はじめに

骨軟部肉腫は年間に発生する全悪性腫瘍の1%未満という非常に稀な腫瘍である^[1]。根治的治療の第一選択は外科的切除であるが、部位によっては困難なことも多い（頭蓋底、脊椎、骨盤部など）。切除不能例または不完全切除例に対する選択肢の一つが放射線治療であるが、X線治療は、単独では骨軟部肉腫に対する効果は不十分と考えられており、主として術前照射または術後照射として用いられてきた^[2, 3]。

近年、重粒子線（炭素線）治療や陽子線治療といった粒子線治療の骨軟部肉腫に対する有用性が多数報告されている。粒子線治療はX線治療と比べて線量集中性に優れており、重要臓器への線量を最小限に抑えながら、腫瘍へ高線量を照射することができるため、単独でも骨軟部肉腫に対する効果が十分期待できるからである。また、切除と組み合わせることで重要臓器に近接した腫瘍でも根治を狙うことができる。

本稿では、骨軟部肉腫における重粒子線治療および陽子線治療の動向について考察したい。

II. 重粒子線治療

会員の皆様もご存じの通り、2016年4月に「切除非適応の骨軟部腫瘍（※）に対する重粒子線治療」が保険適用となった（「小児悪性腫瘍に対する陽子線治療」と共に粒子線治療にとって初の保険適用）。これは、2015年8月6日の先進医療会議で多施設共同後ろ向き研究（全粒子線治療施設が参加し、疾患ごとに行われた）の結果^[4]が報告され、骨軟部肉腫に対する重粒子線治療の有効性と安全性が認められたから

である。概要を記すと、対象は764例で、組織型は脊索腫、軟骨肉腫、骨肉腫が多く、部位は骨盤部、脊椎/傍脊椎部、頭蓋底が多かった。観察期間中央値は41.4ヶ月で、5年の全生存率は65.0%、局所制御率は67.8%であった。尚、この資料は誰でも閲覧でき、本邦における粒子線治療の現状がよく分かるので、是非ご一読いただきたい。また、英語論文を進めているところであり、さらに詳細なデータを報告予定である。

やはり、保険適用の影響は大きく、兵庫県立粒子線医療センターでは、年間30例程度であった骨軟部症例が、2016年度は76例に急増した（ただし、同センターでは陽子線治療も行っているため、重粒子線症例と陽子線症例の合計）。また、重粒子線多施設共同臨床研究組織（J-CROS）の集計では、2016年5月～2017年6月に全国の重粒子線治療施設で279例が治療された。これまで、重粒子線治療がよいと分かっているながらも費用の関係（先進医療として約300万円かかる）で断念せざるを得なかった患者が数多くいたことがよく分かる。

どこまでを重粒子線治療の適応とするかは、J-CROS骨軟部腫瘍分科会で整形外科医と放射線腫瘍医が検討中で、一定のコンセンサスを得られつつあるが、迷う症例については、各重粒子線治療施設のキャンサーボード（腫瘍専門整形外科医が参加）で適応判断をすることになっている。

※「骨軟部腫瘍」となっているが、現場では肉腫のみを適応とし、癌腫の骨軟部転移は適応としていない。

（表）骨軟部腫瘍に関する陽子線治療のシステムティックレビュー

クリニカルクエスチョン	推奨文
頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか	完全切除が困難な頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫に対して陽子線治療を実施することを推奨する（エビデンスレベルC、強く推奨）
脊椎・仙尾骨の肉腫（主に脊索腫・軟骨肉腫）に対して陽子線治療は推奨されるか	・切除不能な脊椎・仙尾骨の肉腫（主に脊索腫・軟骨肉腫）に対する根治的治療として陽子線治療を実施することを推奨する（エビデンスレベルC、強く推奨） ・不完全切除された脊椎・仙尾骨の肉腫（主に脊索腫・軟骨肉腫）に対する術後治療として陽子線治療を実施することを推奨する（エビデンスレベルC、強く推奨）
骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか	・切除不能な骨肉腫に対する根治的治療として陽子線治療を提案する（エビデンスレベルC、弱く推奨） ・不完全切除された骨肉腫に対する術後治療として陽子線治療を提案する（エビデンスレベルC、弱く推奨）

III. 陽子線治療

重粒子線治療と同様、2015年8月6日の先進医療会議で多施設共同後ろ向き研究の結果^[4]が報告されたが、残念ながら保険適用とはならなかった。しかし、その後、英語論文化され、国際的に評価の高い英文医学雑誌に掲載された^[5]。概要を記すと、対象は96例で、組織型は脊索腫、軟骨肉腫、骨肉腫、部位は頭蓋底、仙骨が多かった。観察期間中央値は52.6ヶ月で、5年の全生存率は75.3%、局所制御率は71.1%であった。また、システマティックレビュー(SR)が行われ、外部委員(日本頭蓋底外科学会・日本整形外科学会)による評価後、厚生労働省に提出された。SRのクリニカルクエスチョンおよび推奨文を表にまとめた。多施設共同後ろ向き研究、SRとも骨軟部肉腫に対する陽子線治療の有用性を示していると考えられ、また、米国放射線腫瘍学会(ASTRO)陽子線治療モデルポリシー^[6]では、頭蓋底腫瘍(主として脊索腫、軟骨肉腫)、脊椎腫瘍(従来のX線治療では脊髄の耐容線量を超えてしまう場合および脊髄に照射歴がある場合)および転移のない後腹膜肉腫はグループ1(用いることが支持される)に分類されていることも考慮すると、次回改定(2018年4月)での保険収載が妥当ではないかと考えている。

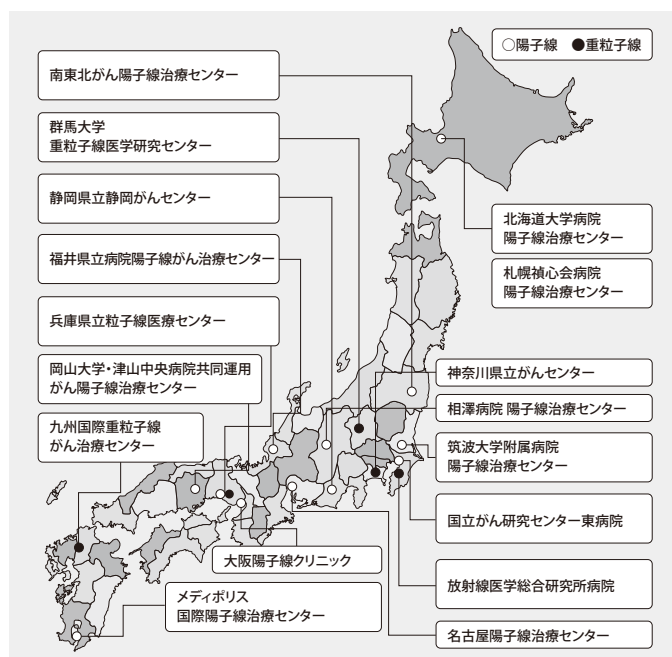
IV. おわりに

骨軟部肉腫に対する重粒子線治療は既に保険適用となっており、その有用性は広く認識されているが、陽子線治療も多施設共同後ろ向き研究、SRからは有用と考えられ、早期の保険収載が望まれる。アクセスという点でも、重粒子線治療施設は全国で5施設しかなく、分布も偏っているが、陽子線治療施設も含めると17施設となり、四国以外の全ての地方に存

在しているため(図:2017年11月現在)、より多くの患者がそのメリットを享受できることになる。粒子線治療を必要とする全ての骨軟部肉腫患者がこの治療を受けられる時代ができるだけ早く来ることを関係者の一人として切に願っている。

文献

- [1] Cancer statistics, 2016. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30.
- [2] Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. Catton C, O'Sullivan B, Bell R, et al. Radiother Oncol. 1996 Oct;41(1):67-72.
- [3] Advanced-technology radiation therapy in the management of bone and soft tissue sarcomas. DeLaney TF, Trofimov AV, Engelsman M, et al. Cancer Control. 2005 Jan-Feb;12(1):27-35.
- [4] <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000093345.pdf>
- [5] Proton beam therapy for bone sarcomas of the skull base and spine: A retrospective nationwide multicenter study in Japan. Demizu Y, Mizumoto M, Onoe T, et al. Cancer Sci. 2017 May;108(5):972-977.
- [6] https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf



(図) 全国の粒子線治療施設