

25-A-10 陽子線治療の有効性検証を目的とした多施設臨床試験の実施とその体制整備

秋元哲夫 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 粒子線医学開発分野

研究の分類・属性

TR/早期開発/10

研究の概要

陽子線治療の有効性を検証するための多施設臨床試験実施とその体制の基盤整備を行うことを目的とする。陽子線治療施設は現在建設中の施設も含めて我が国では今後も増加傾向にあるが、これまで陽子線治療に関する多施設臨床試験などによる質の高い臨床データ蓄積は、1) 陽子線治療の臨床試験実施体制の未整備、2) 陽子線治療の医学物理学的な標準化の遅れと施設間格差、などの理由により十分には実施されてこなかった。そのため、陽子線治療の治療計画システムを含む線量分布作成方法とその評価、治療方法および線量投与方法の規定とその測定法・検証法などの医学物理学的な相違を標準化することは、臨床試験実施に必須である。これにより、陽子線治療の医学物理学的な施設間格差を解消した共通プロトコールの作成が実現して、真の意味での多施設臨床試験の実施が可能となる。本研究では平成 24 年度に実施した陽子線治療の治療計画法とその最適化プロセス、線量検証法の施設間格差の実態調査の結果に基づき、粒子線治療の医学物理学的な拠点形成整備と標準化を行い、臨床試験の立案とその実施を推進する。平行して臨床面では、1) 陽子線治療の有効性が高い肝細胞癌を対象として、「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療の多施設共同第 II 相臨床試験（研究代表者：秋元哲夫）」を、国立がん研究センター東病院、筑波大学、静岡がんセンターを中心に日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）肝胆膵グループ参加施設の協力を得て、JCOG での臨床試験として実施を目指す、2) 標準治療の選択肢として陽子線治療の有効性検証が必要な早期ならびに切除不能非小細胞肺癌、局所進行食道癌、切除不能膵癌、小児癌などを始めとする疾患を対象に、陽子線治療の役割と可能性を明確にするための臨床試験の立案と共通プロトコールによる多施設臨床試験および前向きコホート研究実施の基盤整備、3) ペンシルビームを用いたスキャニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証、を骨子として、陽子線治療の質の高い臨床データ創出とエビデンス確立へと発展させる。スキャニング照射技術は国立がん研究センター東病院が国内最初の陽子線治療施設として、今年度中の臨床実施を予定している。スキャニング照射技術などの先進的な技術開発は、現段階では技術的に未成熟な部分や臨床応用に際して解決すべき課題が多く残されているが、陽子線治療の有効性向上と適応拡大に繋がる可能性が大きく、本研究課題の重要なタスクの一つである。

本研究の目的のひとつである陽子線治療に関する治療計画法を含む医学物理学的な標準化は、陽子線治療の多施設臨床試験実施とその質の担保に必須であり、標準化を実現するためには国立がん研究センターのこれまでの陽子線治療に関する研究ならびに臨床実績などをコアにした本研究課題の果たす役割は大きい。加えて本研究課題で構築する医学物理学的な標準化を基盤にした質の高い臨床試験実施、今後も増加する新規陽子線治療施設も加えたオールジャパン体制の臨床試験実施環境が整備できると考えている。

平成 27 年度研究経費

6,044 千円

研究班の組織

第 3 年次

研究者名	所属研究機関名・職名	分担する研究課題名・項目
------	------------	--------------

秋元哲夫	国立がん研究センター・分野長	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備・研究統括
櫻井英幸	筑波大学・教授	陽子線治療の多施設臨床試験に向けた体制整備・多施設臨床試験の臨床試験計画と準備
榮 武二	筑波大学・教授	施設間統一性のための物理系検証項目の選定及び検証手法の考案と実施
西尾禎二	広島大学大学院医歯薬保健学院応用生命科学部門・教授	陽子線治療の医学物理学的基盤整備とスキャニング照射技術の開発
河野良介	国立がん研究センター・研究員	陽子線治療の線量検証法の施設間格差の調査と標準化およびスキャニング照射技術の開発
山下晴男	静岡県立静岡がんセンター	施設間統一性のための物理系検証項目の選定及び検証手法の考案と実施
藤 浩	静岡県立静岡がんセンター	肝細胞癌陽子線治療のプロトコール作成と臨床試験実施
村山 重行	静岡県立静岡がんセンター・部長	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備
沖本智昭	兵庫県立粒子線医療センター・院長	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案
赤城 卓	兵庫県立粒子線医療センター放射線物理科	陽子線・炭素線システムの特徴及び物理検証実施項目と方法の情報提供。施設間統一性のための物理系検証項目の選定及び検証手法の考案と実施
清水伸一	北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野・特任准教授	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備とスキャニング照射法の臨床応用
古瀬純司	杏林大学医学部内科学腫瘍内科・教授	肝細胞癌陽子線治療のプロトコール作成と臨床試験実施
大江裕一郎	国立がん研究センター東病院・呼吸器内科長	局所非小細胞肺癌に対する陽子線治療の有効性検証の臨床試験立案
石倉 聡	順天堂大学医学部・先任准教授	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案
小島隆嗣	国立がん研究センター東病院・消化管内科	食道癌に対する陽子線治療の有効性検証の臨床試験立案
山中竹春	横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学・教授	臨床試験立案における統計学的な検討

高橋進一郎	国立がん研究センター東病院/医長	肝細胞癌陽子線治療のプロトコール作成と臨床試験実施
小野澤正勝	国立がん研究センター東病院・放射線治療科	食道癌に対する陽子線治療の有効性検証の臨床試験立案
荒平聡子	国立がん研究センター東病院・放射線治療科	肝細胞癌陽子線治療のプロトコール作成と臨床試験実施
茂木 厚	国立がん研究センター東病院・放射線治療科	局所非小細胞肺癌に対する陽子線治療の有効性検証の臨床試験立案
全田貞幹	国立がん研究センター東病院・放射線治療科	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案
戸嶋雅道	国立がん研究センター東病院・放射線治療科	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案
佐野圭二	帝京大学肝胆膵外科・教授	施設間統一性のための物理系検証項目の選定及び検証手法の考案と実施
中村直樹	国立がん研究センター東病院・放射線治療科・医長	陽子線治療の多施設臨床試験実施に向けた体制整備と臨床試験立案

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

(目的)

陽子線治療は放射線治療の中でも比較的新しい治療技術であるが、近年その機器開発は急速に進んでおり、腫瘍の位置精度を向上する画像誘導技術、ペンシルビームを用いたスキャニング照射技術の開発など、従来のワブラー照射法に比較して更なる線量集中性やその精度向上がなされつつある。しかし、陽子線治療機器の構造やその性能、治療装置メーカーの相違に起因する医学物理学的な施設間格差があることは陽子線治療の開始当初から認識されつつも、その実態や線量などの臨床的な影響についての検証はこれまでに十分には実施されてこなかった。一方、陽子線治療施設は我が国のみならず世界的にも増加傾向にあり、国際的にもその臨床的有効性や将来的な有用性に注目が高くなってきている。陽子線治療はブラッグピークという物理学的な特性から、X線による放射線治療より高い線量集中性を有しており、正常組織やリスク臓器に対する線量を低減・抑制することが可能である。そのため、有害事象を許容範囲に抑えて腫瘍に高い線量を照射することが可能であり、局所制御率向上による遠隔治療成績向上ならびに放射線治療の長期的な有害事象（晩期有害事象）を抑制することが可能な技術として期待されている。特に放射線治療を含む集学的治療で治療成績が向上した小児腫瘍では、放射線治療がその標準的治療として組み込まれている疾患も少なくない。しかし、小児ではその母体となる周囲の正常組織の放射線感受性が高く、2次発がんを含めて正常組織の有害事象が治療後の大きな問題となっている。そのため、正常組織への線量を低減する意義は極めて高く、陽子線治療の有効性が徐々に明らかになり始めている。

陽子線治療のこのような特性の有効性を検証するには、他の治療方法同様に多施設による質の高い臨床データ蓄積ならびに臨床試験実施は必須である。X線を用いた放射線治療では、多くの疾患を対象に第III相無作為試験を含む質の高い臨床試験が数多く実施され、肺癌、頭頸部癌、食道癌などでは放射線治療が集学的治療の中で標準治療として確立している。しかし、これまで国内または国際的にも陽子線治療の多施設共同臨床試験はほとんど行われていない。その理由に上記のような医学物理学的な施設間格差や相違があることは事実

であるが、この問題を解決する拠点や体制が整備されてこなかったことも一因である。医学物理学的拠点整備と臨床試験実施の両者の中心的な役割を果たす基礎的な環境をすでに国立がん研究センターは有しており、本研究課題の推進のコアとなる使命は大きいと考えている。

上記のような背景から、本研究では陽子線治療の有効性を検証するための多施設臨床試験実施とその体制の基盤整備を行うことを目的とする。これまで陽子線治療に関する多施設臨床試験などによる質の高い臨床データ蓄積は、1) 陽子線治療の臨床試験実施体制の未整備、2) 陽子線治療の医学物理学的な標準化の遅れと施設間格差、などの理由により十分には実施されてこなかった。そのため、陽子線治療の治療計画システムを含む線量分布作成方法とその評価、治療方法および線量投与方法の規定とその測定法・検証法などの医学物理学的な相違を標準化することは、臨床試験実施に必須である。これにより、陽子線治療の医学物理学的な施設間格差を解消した共通プロトコルの作成が実現して、真の意味での多施設臨床試験の実施が可能となる。本研究では平成24年度に実施した陽子線治療の治療計画法とその最適化プロセス、線量検証法の施設間格差の実態調査の結果に基づき、粒子線治療の医学物理学的な拠点形成整備と標準化を行い、臨床試験の立案とその実施を推進する。平行して臨床面では、1) 陽子線治療の有効性が高い肝細胞癌を対象として、「切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療の多施設共同第II相臨床試験(研究代表者:秋元哲夫)」を、国立がん研究センター東病院、筑波大学、静岡がんセンターを中心に日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)肝胆膵グループ参加施設の協力を得て、JCOGでの臨床試験として実施を目指す、2) 標準治療の選択肢として陽子線治療の有効性検証が必要な早期ならびに切除不能非小細胞肺癌、局所進行食道癌、切除不能膵癌、小児癌などを始めとする疾患を対象に、陽子線治療の役割と可能性を明確にするための臨床試験の立案と共通プロトコルによる多施設臨床試験および前向きコホート研究実施の基盤整備、3) ペンシルビームを用いたスキャニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証、を骨子として、陽子線治療の質の高い臨床データ創出とエビデンス確立へと発展させる。スキャニング照射技術は国立がん研究センター東病院が国内最初の陽子線治療施設として、今年度中の臨床実施を予定している。スキャニング照射技術などの先進的な技術開発は、現段階では技術的に未成熟な部分や臨床応用に際して解決すべき課題が多く残されているが、陽子線治療の有効性向上と適応拡大に繋がる可能性が大きく、本研究課題の重要なタスクの一つである。

陽子線治療の有効性やその意義を検証する臨床試験を実施することは、社会的な要請度も高く急務な課題と考えられる。そのため、本研究の目的のひとつである陽子線治療に関する治療計画法を含む医学物理学的な標準化は、陽子線治療の多施設臨床試験実施とその質の担保に必須であり、標準化を実現するためには国立がん研究センターのこれまでの陽子線治療に関する研究ならびに臨床実績などをコアにした本研究課題の果たす役割は大きい。加えて本研究課題で構築する医学物理学的な標準化を基盤にした質の高い臨床試験実施、今後も増加する新規陽子線治療施設も加えたオールジャパン体制の臨床試験実施環境が整備できると考えている。以下に本研究を実施するための、具体的な方法について記載する。

(到達目標)

本研究課題の目的を達成するまでの行程から3年間を本研究期間と設定し、以下のような到達目標を設定した。

本研究課題の目的を達成するまでの行程から3年間を本研究期間と設定し、以下のような到達目標を設定した。

1. 陽子線治療の治療計画法とその最適化プロセス、線量検証法の施設間格差の実態調査の結果に基づき、陽子線治療の医学物理学的な拠点形成整備と標準化を実現する。
2. 肝細胞癌、局所進行非小細胞性肺癌ならびに食道癌などに関する多施設共同臨床試験および前向きコホート研究実施と検討およびその基盤整備。
3. ペンシルビームを用いたスキャニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証。

(第3年次評価時点の実績要点)

1. 医学物理学的な拠点形成整備と標準化については、後述するように本研究期間にアンケート調査、訪問調査による実地検証および線量検証などを通じて、多施設臨床試験実施に際して、線量を中心とした物理量が共同研究施設間で統一性化されていることが最重要課題であったが、臨床試験実施に問題がないレベルまで標準化を達成することが可能となった。そのため、下記に記載する臨床試験のプロトコルへの反映が可能となった。今後の臨床試験実施の治療の質を担保するレベルに達していると判断しており、基盤整備の初期の目標は達しつつあると考えている。
2. 多施設共同臨床試験実施の検討と基盤整備については、「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比較同時対照試験」がJCOGにて先進医療B制度での実施予定の段階までに至っている。

後述する粒子線治療の先進医療 A の見直しなどの問題もあり、当初の予定より遅れたものの、標準治療である外科切除との非ランダム化による比較試験として、国内はもとより国際的にも陽子線治療では初となる試験実施が実現できる段階に至っている。食道癌に対する化学療法併用陽子線治療の線量増加、局所進行非小細胞癌および切除不能膵癌に対する化学療法併用陽子線治療についても、プロトコール作成から完成の段階に至り、今後の陽子線治療の有効性検証のスタート地点に本研究成果で至りつつある。

3. ペンシルビームを用いたラインスキャンニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証は、その線量検証（詳細は後述）を含めたアクセプタンス試験を実施し、すべての点で臨床での実施に問題がないことを今年度までに確認した。その上で、臨床倫理委員会での承認を経て当初の予定通り 2015 年 10 月より局所限局性前立腺癌に対するラインスキャンニング治療の臨床応用を開始した。今後はその有効性を検証する臨床試験として実施を予定している。

(研究終了時点の実績要点)

以下の記載をする。

1. 医学物理学的な拠点形成整備と標準化については、臨床試験実施に問題がないレベルまで標準化を達成することが可能となった。今後の臨床試験実施の治療の質を担保するレベルに達していると判断しており、基盤整備の初期の目標は達しつつあると考えている。
2. 多施設共同臨床試験実施の検討と基盤整備については、「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比較同時対照試験」が JCOG にて先進医療 B 制度での実施予定の段階までに至っている。食道癌に対する化学療法併用陽子線治療の線量増加、局所進行非小細胞癌および切除不能膵癌に対する化学療法併用陽子線治療についても、プロトコール作成から完成の段階に至り、今後の陽子線治療の有効性検証のスタート地点に本研究成果で至りつつある。
3. ペンシルビームを用いたラインスキャンニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証は、臨床倫理委員会での承認を経て当初の予定通り 2015 年 10 月より局所限局性前立腺癌に対するラインスキャンニング治療の臨床応用を開始した。今後はその有効性を検証する臨床試験として実施を予定している。

第3年次

(到達目標)

1. 共通プロトコールによる陽子線治療臨床試験の陽子線治療の質の評価とその評価方法を確立して、今後の臨床試験実施にフィードバックする。
2. 初発・切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療の有効性を評価する臨床試験の症例集積を開始する。局所進行非小細胞性肺癌の共通プロトコールの承認と臨床試験を実施する。食道癌線量増加試験の症例登録を進める。
3. 前立腺癌を対象としたペンシルビームを用いたスキャンニング照射技術の臨床応用開始と安全性評価の継続と頭頸部癌などの他部位へのスキャンニング照射の適応拡大を目指す。

(年次評価時点の実績要点)

1. 陽子線治療臨床試験の陽子線治療の質の評価とその評価方法を確立に関しては、陽子線治療の多施設臨床試験開始に向け、特に線量を中心とした物理量が共同研究施設間で統一性化されている必要が最も重要と判断し作業を進めてきた。今年度を含めて、以下を中心に対処を進めた。2. に記載する JCOG1315 を始め多施設臨床試験への参加予定施設ごとに陽子線治療装置メーカーが異なっているが、臨床施設参加施設へ実施したアンケート調査（加速器・照射系、治療計画系、線量校正系、患者 QA 系の計 3 4 項目）より現状を把握した結果、物理線量の施設間統一化における医学物理的な標準化が図れると判断できた。線量分布計算はペンシルビームアルゴリズムのスペック以上、物理パラメータとして、計算グリッドサイズは 2mm、ITV マージンは 3-5mm、ボーラススミアリングは 5mm 以上、レンジマージンは 2mm とすることで統一性を図ることになった。

今年度は臨床試験参加施設に対して、施設間の物理線量統一性を評価する credentialing 試験法（物理線量検証法）の検討を実施した。線量検証用肝臓模擬ファントムと線量計測器から成る線量検証システムを構築し、線量検証法の確立のための討論を実施した。また、国立がん研究センター東病院および静岡県立静岡がんセンターにおいて、陽子線照射試験を行った線量検証法の評価を行った。その結果、線量検証法としては、肝臓模擬ファントム中に 2 種類の大きさ（GTV=3cm φ、9cm φ）の模擬腫瘍を設定

し、直交する2本の陽子線照射による治療計画を実施し、模擬腫瘍中心及び照射野内オフセンター位置に対する治療計画により算出される線量値と実測による線量値の比較検証する方法を確立した。今年度、2016年2月に静岡県立静岡がんセンターにおいて陽子線照射試験を再実施することで線量検証法及び検証項目を最終確認し、2016年3月以降に筑波大学、名古屋市立西部医療センター、国立がん研究センター東病院の施設訪問調査を実施する予定である。また、今後の参加施設数増加への対応および臨床試験で使用される可能性がある陽子線ペナルビームスキヤニング照射への対応を検討する予定である。

2 初発・切除可能肝細胞癌に対する陽子線治療の有効性を評価する臨床試験は、JCOG1315としてJCOG内で実施する予定で準備を進めていますが、2015年8月に厚生労働省医政局より日本放射線腫瘍学会に対し、先進医療Aとして実施されている陽子線治療を含む粒子線治療は、2016年（平成28年）3月以降、現在の先進医療Aでの継続を見直し、これまでのデータで有効性が検証された疾患については保険収載を考慮し、それ以外の疾患については有効性を検証するため先進医療Bなどでの実施が望ましい旨の通達があった。これを受けて本試験について厚労省へ先進医療Aでの年度内実施の確認をしたところ、本試験も平成27年度内に開始の可能性があっても先進医療Bとして実施する旨の通達があり、プロトコルを先進医療B制度下で実施する内容に修正・加筆する作業をした。現在はJCOGで一次審査中で、平成27年度内に承認される見込みであるが、登録までには先進医療技術審査部会や先進医療会議などの承認手続きが必要になるため、当初の予定より登録開始が遅れる状況となっている。局所進行非小細胞性肺癌についても同様であるが、それ以外に切除不能膵癌についても、本研究の一環で実施する方向ですでにセンター内の臨床試験支援センターの打ち合わせが終了し、IRB提出予定の段階に至っている。食道癌線量増加試験は症例登録中で、この結果をもとに多施設で先進医療として食道癌に対する化学療法併用陽子線治療の臨床試験を実施する予定となっている。

3 スキヤニング照射の臨床応用については、1) 線量分布測定、2) アイソセンター処方線量測定、3) 処方線量安定性確認、4) 電流値予測式測定、5) ファインデグレーダー2 (FD2) の健全性検証、などの検証を昨年度から今年度にかけて実施した。線量分布測定は、治療計画で予測した線量分布と2次元測定器を用いて測定した線量分布を γ -indexを用いて比較し、治療計画の検証、及び照射精度の検証を行う手順で実施し、すべての門で基準値以上(90%)であり問題ないとの結果を得た(下、表1)。アイソセンター処方線量測定は、患者校正を行った後、アイソセンターでの処方線量を確認し、計画通りの線量が照射されているか確認する手順で実施し、線量誤差は最大でも1.104%と臨床実施に問題がないことを確認した。処方線量安定性確認については、常に安定した線量の照射ができていないかを、同じ門を複数回照射し処方線量を測定することで確認したが、毎回の照射線量の振れ幅は計画線量に対して最大でも0.242%であり継続的な照射に関しても問題はない範囲との結果を得た(下、表2)。FD2の健全性検証についても、設計値と一致する値が得られ、臨床使用に問題がないことを確認した。これらの検証をすべてクリアしたことを確認し、院内の臨床倫理審査委員会にラインスキヤニング照射法の臨床治療の承認に可否を提出して、2015年10月より局所限局性前立腺癌に対するラインスキヤニング治療を開始した。ラインスキヤニング照射の臨床応用では、世界発となる。現在までに機器の安定性を含めて、治療上の問題は生じていない。今後は寡分割照射法にラインスキヤニング照射を適応して、臨床での有効性を検証する臨床試験を進めていく予定である。

表1：線量分布測定結果

	患者A		患者B		患者C		患者D		患者E	
角度 [deg]	270	90	270	90	270	90	270	90	270	90
線量 [Gy]	2.2		2.2		3		2		3	
γ -index (-20 mm)	100	99.4	-	-	99	100	100	100	99.6	98.7
γ -index (0 mm)	100*	98.7	100	98.6	93.2	96.1	94.2**	97	94.4	95.9
γ -index (+20mm)	98.7	91	-	-	99.6	100	98.1	98.5	90.4	92.5

表 2 : 処方線量安定性

	測定回数	標準偏差[Gy]	σ /計画線量[%]
患者A門1	10	0.00544	0.200
患者A門2	10	0.00660	0.242
患者B門1	7	0.00341	0.125
患者B門2	7	0.00479	0.176

研究成果と考察

第3年次評価時点

1. 医学物理学的な拠点形成整備と標準化については、アンケート調査、訪問調査による実地検証および線量検証などを通じて、多施設臨床試験実施に際して、線量を中心とした物理量が共同研究施設間で統一性化されていることが最重要課題であったが、臨床試験実施に問題がないレベルまで標準化を達成することが可能となった。陽子線治療の施設間格差の実態の把握やその解消は、これまで手つかずであったことを考えると、本研究課題での成果はその意義や普及可能性の観点でも大きいと判断している。
2. 多施設共同臨床試験実施の検討と基盤整備については、「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比較同時対照試験」が JCOG にて放射線治療グループと肝胆膵グループとの連携で先進医療 B 制度下で実施予定の段階までに至っている。先進医療 B での実施は、その結果が保険収載の可否の判断材料に使われるため、試験実施の意義は重要である。重粒子線を含む粒子線治療の先進医療 A に関する位置づけの見直し問題もあり、当初の予定より進捗が遅れたものの、標準治療である外科切除との非ランダム化による比較試験として、国内はもとより国際的にも陽子線治療では初となる試験実施が実現できる段階に至っている。食道癌に対する化学療法併用陽子線治療の線量増加、局所進行非小細胞癌および切除不能膵癌に対する化学療法併用陽子線治療についても、それぞれプロトコール作成から完成の段階またはすでに症例登録の段階に至っており、今後の陽子線治療の有効性検証のスタート地点に至りつつある。これらは陽子線治療のエビデンス創出の繋がるものであり、今後の粒子線治療の有効性検証や臨床的な位置づけを明確にする原動力となると考えている。
3. ペンシルビームを用いたスキャニング照射技術の開発とその臨床的有効性検証は、その線量検証を含めたアクセプタンス試験を実施し、すべての点で臨床実施に問題がないレベルであることを確認した。その上で、2015年10月より局所限局性前立腺癌に対するスキャニング治療の臨床応用を開始した。スキャニング照射法の線量分布とその集中性、線量分布のフレキシビリティは従来の照射方法より優れた特性を有しており、臨床的有用性は高い。その有効性検証は国内のみならず国際的にも重要な課題であり、本研究により臨床応用が可能になったことは、頭頸部癌での適応拡大などの今後の展開に大きな弾みとなる。

倫理面への配慮

本研究で得られる施設毎のデータには、施設特有または特許技術に関わるものも含まれる可能性もあるため、その取り扱いと公表に当たっては十分な倫理的配慮を行う。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

第3年次

- ・ がん研究開発費による成果であることが記載されているもの
1. [Kohno R](#), Yamaguchi H, Motegi K, Tanaka F, Akita T, Nagata Y, Hotta K, Miyagishi T, Nishioka S, Dohmae T, [Akimoto T](#); Position verification of the RADPOS 4-D in-vivo dosimetry system; Accepted in International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology in press.
 2. [Motegi A](#), Arahira S, [Zenda S](#), Hayashi R, Fujii M, [Akimoto T](#). Impact of expression of CD44, a cancer stem cell marker, on the treatment outcomes of intensity-modulated radiotherapy in patients with

oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 94(3): 461-8, 2016..

・ **がん研究開発費による成果とは記載がないが、関連するもの**

1. Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, Hayashi R, Arahira S, Okumura T, Sakurai H. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiother Oncol.* 118(2): 267-71, 2016.
2. Nakamura N, Takahashi O, Zenda S, Kawamori J, Ogita M, Onozawa M, Arahira S, Toshima M, Motegi A, Hirano Y, Hojo H, Akimoto T. Neuropathic Pain Features in Patients with Bone Metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 28: 204-208, 2016..
3. Hirano Y, Nakamura N, Zenda S, Hojo H, Motegi A, Arahira S, Toshima M, Onozawa M, Akimoto T. Incidence and severity of adverse events associated with re-irradiation for spine or pelvic bone metastases. *Int J Clin Oncol.* In press.
4. Mizutani S, Takada Y, Kohno R, Hotta K, Tansho R, Akimoto T; Application of dose kernel calculation using a simplified Monte Carlo method to treatment planning for scanned proton beams; Accepted in *J. Appl. Clin. Med. Phys* 8:17(2): 574, 2016.
5. Hotta K, Kohno R, Nagafuchi K, Yamaguchi H, Tasho R, Takada Y, Akimoto T. Evaluation of Monitor Unit Calculation Based on Measurement and Calculation with a Simplified Monte Carlo Method for Passive Beam Delivery System in Proton Beam Therapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 16; 228-238, 2015.
6. Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, Nakamura K, Hayashi R, Akimoto T, Hasegawa Y, Iwae S, Monden N, Matsuura K, Fujii H, Onozawa Y, Homma A, Kubota A, Fukuda H, Fujii M. Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). *Cancer Sci.* 106(6): 726-33, 2015.
7. Mizowaki T, Aoki M, Nakamura K, Yorozu A, Kokubo M, Karasawa K, Kozuka T, Nakajima N, Sasai K, Akimoto T. Current status and outcomes of patients developing PSA recurrence after prostatectomy who were treated with salvage radiotherapy: a JROSG surveillance study. *J Radiat Res.* 56(4): 750-6, 2015.
8. Matsushita K, Nishio T, Tanaka S, Tsuneda M, Sugiura A, Ieki K, Measurement of proton-induced target fragmentation cross-section in carbon. *Nucl. Phys.* 2015, in press.
9. Aso T, Omachi C, Toshito T, Maeda Y, Sasaki T, Nishio T, Application of Monte Carlo Simulation to Radiological Technology-No. 2 Focus on Charged Particles-. *J. J. Radiol. Tech.* 71(7), 623-630, 2015.
10. Sugama Y, Nishio T, Onishi H, Experimental determination of effective point of measurement for cylindrical ionization chambers by clinical proton beams. *Med. Phys.* 42(7): 3892-3895, 2015.
11. Shimizu S, Miyamoto N, Matsuura T, Fujii Y, Umezawa M, et al. A Proton Beam Therapy System Dedicated to Spot-Scanning Increases Accuracy with Moving Tumors by Real-Time Imaging and Gating and Reduces Equipment Size. *PLoS ONE* 9(4): e94971, 2014.
12. Shimizu S, Matsuura T, Umezawa M, Hiramoto K, Miyamoto N, Umegaki K, Shirato H, Preliminary analysis for integration of spot-scanning proton beam therapy and real-time imaging and gating. *Phys Med.* 2014 30(5): 555-558.
13. Miyamoto N, Ishikawa M, Sutherland K, Suzuki R, Matsuura T, Toramatsu C, Takao S, Nihongi H, Shimizu S, Umegaki K, Shirato H, A motion-compensated image filter for low-dose fluoroscopy in a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *J Radiat Res.* 2015 56(1): 186-96.
14. Sugimoto M, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kojima M, Ochiai A, Kobayashi T, Satake M. pancreatic perfusion data and post-pancreaticoduodenectomy outcomes. *J Surg Res.* 2015, 194 (2) : 441-449
15. Kitaguchi K, Gotohda N, Yamamoto H, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Hayashi R. intraoperative circulatory management using the FloTrac™ system in laparoscopic liver resection. *Asian J Endosc Surg.* 2015, 8(2): 164-170.
16. Nakayama Y, Kato Y, Okubo S, Takahashi D, Okada R, Nishida Y, Kitaguchi K, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M. A case of mucinous cystic neoplasm of the liver: a case report. *Surg Case reports.* 2015, in press.

17. Okano K, Hirao T, Unno M, Fujii T, Yoshitomi H, Suzuki S, Satoi S, Takahashi S, Kainuma O, Suzuki Y. Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *British Journal of Surgery*. 2015; 102(12) : 1551-1560.
18. Fuse H, Shinoda K, Inohira M, Kawamura H, Miyamoto K, Sakae T, Fujisaki, T. Note: Utilization of polymer gel as a bolus compensator and a dosimeter in the near-surface buildup region for breast-conserving therapy. *The Review of scientific instruments*. 2015; 86(9):096103.
19. Kumada H, Takada K, Yamanashi K, Sakae T, Matsumura A, Sakurai H. Verification of nuclear data for the Tsukuba plan, a newly developed treatment planning system for boron neutron capture therapy. *Applied radiation and isotopes: including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*. 2015; 106:111-5.
20. Kumada H, Kurihara T, Yoshioka M, Kobayashi H, Matsumoto H, Sugano T, Sakurai H, Sakae T, Matsumura A. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy. *Applied radiation and isotopes*: 2015; 106:78-83.
21. Fukumitsu N, Numajiri H, Ohnishi K, Mizumoto M, Aihara T, Ishikawa H, Okumura T, Tsuboi K, Terunuma T, Sakae T, Sakurai H. Prediction error and required internal margin provided for irregular respiratory movements: a phantom study. *Japanese journal of radiology*. 2015; 33(6): 303-10.
22. Makishima H, Ishikawa H, Terunuma T, Hashimoto T, Yamanashi K, Sekiguchi T, Mizumoto M, Okumura T, Sakae T, Sakurai H. Comparison of adverse effects of proton and X-ray chemoradiotherapy for esophageal cancer using an adaptive dose-volume histogram analysis. *Journal of radiation research*. 2015; 56(3): 568-76.
23. Gerelchuluun A, Manabe E, Ishikawa T, Sun L, Itoh K, Sakae T, Suzuki K, Hirayama R, Asaithamby A, Chen D. J, Tsuboi K. The major DNA repair pathway after both proton and carbon-ion radiation is NHEJ, but the HR pathway is more relevant in carbon ions. *Radiation research*. 2015; 183(3): 345-56.
24. Horiguchi H, Sato T, Kumada H, Yamamoto T, Sakae T. Estimation of relative biological effectiveness for boron neutron capture therapy using the PHITS code coupled with a microdosimetric kinetic model. *Journal of radiation research*. 2015; 56(2): 382-90.
25. Ohkawa A, Mizumoto M, Ishikawa H, Abei M, Fukuda K, Hashimoto T, Sakae T, Tsuboi K, Okumura T, Sakurai H. Proton beam therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2015; 30(5): 957-63.
26. Ohno T, Oshiro Y, Mizumoto M, Numajiri H, Ishikawa H, Okumura T, Terunuma T, Sakae T, Sakurai H. Comparison of dose-volume histograms between proton beam and X-ray conformal radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of radiation research*. 2015; 56(1): 128-33.
27. Aihara T, Hiratsuka J, Ishikawa H, Kumada H, Ohnishi K, Kamitani N, Suzuki M, Sakurai H, Harada T. Fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers. *Applied radiation and isotopes*. 2015; 106:202-6.
28. Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, Suzuki R, Kobayashi C, Oshiro Y, Mizumoto M, Hoshino N, Gotoh C, Urita Y, Komuro H, Kaneko M, Sekido N, Masumoto K, Sakurai H, Sumazaki R. Tailor-made treatment combined with proton beam therapy for children with genitourinary/pelvic rhabdomyosarcoma. *Reports of practical oncology and radiotherapy: journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. 2015; 20(3) : 217-22.
29. Ishikawa H, Hashimoto T, Moriwaki T, Hyodo I, Hisakura K, Terashima H, Ohkohchi N, Ohno T, Makishima H, Mizumoto M, Ohnishi K, Okumura T, Sakurai H. Proton beam therapy combined with concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer research*. 2015; 35(3): 1757-62.
30. Mizumoto M, Oshiro Y, Ayuzawa K, Miyamoto T, Okumura T, Fukushima T, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H. Preparation of pediatric patients for treatment with proton beam therapy. *Radiotherapy and oncology*. 2015; 114(2): 245-8.
31. Mizumoto M, Oshiro Y, Takizawa D, Fukushima T, Fukushima H, Yamamoto T, Muroi A, Okumura T, Tsuboi K, Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric ependymoma. *Pediatrics international*. 2015; 57(4) : 567-71.
32. Mizumoto M, Yamamoto T, Takano S, Ishikawa E, Matsumura A, Ishikawa H, Okumura T, Sakurai H,

- Miyatake S, Tsuboi K. Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. *Practical radiation oncology*. 2015; 5(1): e9-16.
33. Murofushi KN, Oguchi M, Goshō M, Kozuka T, Sakurai H. Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) syndrome in breast cancer patients is associated with age. *Radiation oncology*. 2015; 10(1): 103.
 34. Saito T, Ishikawa H, Ohnishi K, Aihara T, Mizumoto M, Fukumitsu N, Sugawara K, Okumura T, Sakurai H. Proton beam therapy for locally advanced and unresectable (T4bN0M0) squamous cell carcinoma of the ethmoid sinus: A report of seven cases and a literature review. *Oncology letters*. 2015; 10(1): 201-5.
 35. Takizawa D, Oshiro Y, Mizumoto M, Fukushima H, Fukushima T, Sakurai H. Proton beam therapy for a patient with large rhabdomyosarcoma of the body trunk. *Italian journal of pediatrics*. 2015; 41(1): 90.
 36. Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, Hayashi R, Arahira S, Okumura T, Sakurai H. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiotherapy and oncology*. 2015, in press.
 37. 秋元哲夫 化学放射線療法に陽子線治療を併用するメリットは? III 頭頸部癌、肺癌 D III期非小細胞肺癌 2015 p247-254 EBM がん化学療法・分子標的治療法.
 38. 秋元哲夫 化学放射線療法の現況と展望 総論 癌と化学療法 2015 42(10): 1137-1140.
 39. 秋元哲夫 膵がんに対する粒子線治療の現状と今後の展望 腫瘍内科 15(6):580-585, 2015.
 40. 秋元哲夫 化学放射線療法 日本医師会雑誌 2015 144(2): 256.
 41. 秋元哲夫 放射線治療を行うにはどのような方法を選択し、何に注意して行うべきか? ガイドラインには載っていない肝胆膵がん *Practical Treatment* 107-111, 2015 (MEDICAL VIEW)
 42. 秋元哲夫 喉頭癌に対する粒子線治療の可能性 *JHONS* 2015 31(1): 477-480.

(学会発表)

1. 秋元哲夫 集学的治療の中での陽子線治療の可能性 日本癌学会総会 (名古屋) 2015.
2. Akimoto T. Role of particle therapy in radiotherapeutic management of esophageal squamous cell carcinoma. 日本医学放射線学会総会 (横浜) 2015.
3. Akimoto T. Clinical perspective of combined molecular targeting agents and radiation therapy. International Congress of Radiation Research, Kyoto, May 25 - 29, 2015.
4. Akimoto T. The role of proton beam therapy in the multidisciplinary treatment for head and neck cancer, lung cancer and esophageal cancer. International Symposium on Radiation Medicine (Taipei), 2015.
5. Akimoto T. Initial results of proton beam therapy with without concurrent chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. 60th Annual meeting of ASTRO (SanAntonio, USA), 2015.
6. Akimoto T. Particle therapy for skull base and sinonasal tumors. 第4回アジア頭頸部癌学会 (神戸), 2015.
7. 秋元哲夫 放射線感受性のバイオマーカー: 開発の現況と将来展望 日本癌治療学会 (京都), 2015.
8. 秋元哲夫 集学的治療における陽子線治療の有効性 日本医学放射線学会秋季臨床大会 (盛岡) 2015.
9. Ikeda M, Shimizu S, Sato T, Morimoto M, Inaba Y, Kojima Y, Hagihara A, Kudo M, Nakamori S, Kaneko S, Sugimoto R, Tahara T, Ohmura T, Yasui K, Sato K, Ishii H, Furuse J, Okusaka T: Sorafenib plus intra-arterial cisplatin versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized phase II trial. Poster general session. Abstract #4076. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2015, 2015. 5. 29-6. 2, Chicago.
10. Kato Y, Takahashi S, Gotohda N, Kitaguchi K, Nakayama Y, Nishida Y, Okada R, Takahashi D, Ohkubo S, Konishi M. IS THERE THE DIFFERENCE OF THE LOCATION OF LYMPH NODE METASTASIS DEPENDING ON THE SITE OF TUMOR IN THE EXTRAHEPATIC BILEDUCT CANCER? 5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (APHPBA) 2015年3月18日-21日, Singapore.
11. Okubo S, Gotohda N, Takahashi D, Nakayama Y, Nishida Y, Okada R, Kitaguchi K, Kato Y, Takahashi S, Konishi M. EVALUATION OF SURGICAL RESECTION OF LYMPH NODE METASTASES FROM HEPATOCELLULAR CARCINOMA. 5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary

- Association (APHPBA) 2015年3月18日-21日, Singapore.
12. H. Sakurai, T. Okumura, H. Ishikawa, N. Fukumitsu, T. Aihara, K. Ohnishi, M. Mizumoto, Y. Oshiro, K. Murofushi, H. Numajiri, H. Makishima, D. Takizawa, T. Saito, K. Tanaka, R. Kanuma, K. Miura, Y. Sekino, D. Miyauchi, N. Shiraki, T. Iizumi, K. Tsuboi, T. Terunuma, K. Yasuoka, T. Isobe, H. Kumada and T. Sakae : Overview of proton beam therapy. National Institute of Radiological Science, Chiba, International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy 2015/National Institute of Radiological Science, Gunma University Heavy Ion Medical Center, Kanagawa Cancer Center 2015. 11. 10.
 13. Y. Matsumoto, K. Yamashita, H. Li, Y. Kaneko, S. L, T. Moritake, A. Uzawa, R. Hirayama, K. Ando, S. Masunaga, Shirai T, Y. Furusawa and H. Sakurai: The usefulness of heavy-ion beam to the radioresistance and the metastatic potential enhanced by cyclic hypoxia condition. Kyoto, Japan, ICRR2015 2015. 5. 25-29.
 14. H. Makishima, H. Ishikawa, K. Ohnishi, M. Mizumoto, K. Murofushi, H. Numajiri, T. Aihara, N. Fukumitsu, T. Okumura and H. Sakurai: A retrospective review of late adverse events in proton beam therapy for prostate cancer. Kyoto, Japan ICRR2015 2015. 5. 25-29.
 15. N. Fukumitsu, T. Okumura, D. Takizawa, H. Numajiri, M. Mizumoto, K. Ohnishi, T. Aihara, H. Ishikawa, K. Tsuboi, H. Sakurai: Proton beam therapy for metastatic liver tumors. 前橋, 日本放射線腫瘍学会 第28回学術大会 2015. 11. 19-21.
 16. K. Miura, T. Okumura, N. Fukumitsu, M. Mizumoto, K. Fukuda, M. Abei, H. Ishikawa, K. Ohnishi, H. Numajiri, K. Tsuboi, H. Sakurai: Experience of primary proton beam therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. 前橋, 日本放射線腫瘍学会 第28回学術大会 2015. 11. 19-21.
 17. Aso T, Matsushita K, Nishio T, Kabuki S, Sasaki T. Extending Geant4 Based Particle Therapy System Simulation Framework to Medical Imaging Applications. 2015 IEEE NSS/MIC, San Diego, October 31 - November 7, 2015.
 18. Nishio T, Okamoto T, Kabuki S, Tanimori T, Aso T, Nakamura S, Hiraoka M, Miyatake A. Research and development of dose delivered tumor damage monitoring system in an innovative proton therapy technology. 15 th International Congress of Radiation Research, Kyoto, May 25 - 29, 2015.
 19. Matsushita K, Nishio T, Tanaka S, Kabuki S, Tsuneda M, Sugiura A, Ieki K. Measurement of Reaction Cross Section in the Target Nuclear Fragmentation Reactions Required for Proton Therapy. 15 th International Congress of Radiation Research, Kyoto, May 25 - 29, 2015.
 20. Tanaka S, Nishio T, Matsushita K, Tsuneda M, Aono Y, Kabuki S, Sugiura A, Uesaka M. Study on Proton CT for Evaluation of Water Equivalent Length Factor. 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto, May 25 - 29, 2015.
 21. 西尾禎治、岡本俊、株木重人、谷森達、阿蘇司、中村哲志、平岡真寛、松下慶一郎、宮武彩、“粒子線治療における腫瘍線量応答性観測システムの開発”、日本医学物理学学会第110回学術大会、2015年9月19-20日。
 22. Shimizu S, Katoh N, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Hashimoto T, Nishioka K, Yoshimura T, Matsuzaki Y, Kinoshita R, Nishikawa Y, Onimaru R, Umegaki K, Shirato H: Treatment of respiratory moving liver tumor using gated spot scanning proton beam therapy system with real-time tumor-tracking function. 57th Annual Meeting of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, San Antonio, Oct. 18-21, U. S. A., 2015.
 23. 田中創大、西尾禎治、松下慶一郎、恒田雅人、株木重人、杉浦彰則、上坂充、“陽子線CT画像取得システムの向上”、日本医学物理学学会第110回学術大会、2015年9月19-20日
 24. 松下慶一郎、西尾禎治、田中創大、恒田雅人、杉浦彰則、家城和夫、“陽子線治療のための標的原子核破碎反応における陽電子放出核生成断面積の測定”、日本医学物理学学会第110回学術大会、2015年9月19-20日。
 25. 西尾禎治、“核医学画像情報を活用した新たな粒子線治療法の研究”、指名講演 第54回千葉核医学研究会、2015年6月20日
 26. Sugama Y, Araya M, Maeshima I, Hujimoto H, Ito Y, Kamiguchi N, Amano D, Nonaka H, Nishio T, Onishi H. Commissioning of the Eclipse Proton™ Treatment Planning System at Aizawa Hospital Proton Therapy Center. The 109th Scientific Meeting of JSMP, Yokohama, April 16-19, 2015.
 27. Shimizu S, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Baba R, Umekawa T, Matsuda K, Sasaki T, Nagamine

Y, Umegaki K, Shirato H: Realization of the Cone Beam CT by FPDs That Mounted on the Spot-Scanning Dedicated Proton Beam Gantry. 56th Annual Meeting of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, San Francisco, Sep. 14-17, U.S.A., 2014