

全国重粒子線治療施設設立者協議会 設立記念シンポジウム

平成29年7月6日（木）
発明会館 地下ホール



全国重粒子線治療施設設立者協議会設立記念シンポジウム

報告集

目次

報告集
ページ

趣旨説明		1
プログラム		2
祝辞	塩崎恭久 厚生労働大臣	3
	黒岩祐治 神奈川県知事	3
	高杉豊 公益財団法人大阪国際がん治療財団理事長	4
	嘉山孝正 山形大学医学部参与	5

第一部「本協議会の目指すもの」

報告集
ページ

題名	発表者	
重粒子線がん治療の概要		
開発成功までの歴史	野田耕司 量研放医研所長	6
現在の臨床結果	鎌田正 J-CROS代表	16
各施設の特徴と方向性		
兵庫県立粒子線医療センター	沖本智昭 院長	25
群馬大学重粒子線医学研究センター	中野隆史 センター長	29
九州国際重粒子線がん治療センター	塩山善之 センター長	37
神奈川県立がんセンター	大川伸一 病院長	48

第二部「重粒子線がん治療の普及展開への課題と展望」

報告集
ページ

題名	発表者	
重粒子線がん治療の研究の歴史	辻井博彦 神奈川県立がんセンター 重粒子線治療センター長	56
現在の臨床成績の総括	鎌田正 J-CROS代表	76
トピック1（膵がん国際共同研究）	山田滋 量研放医研消化管腫瘍科長	77
トピック2（頭頸部がん）	小藤昌志 量研放医研頭頸部腫瘍科長	108
トピック3（肺がん1日治療）	山本直敬 量研放医研呼吸器腫瘍科長	118
海外の状況	北川敦志 量研重粒子線がん治療普及推進ユニット長	137
米テキサス大南西校の計画	Hak Choy 放射線科長	139
韓国延世大の計画	Yong Bae Kim 放射線腫瘍科長	155
新規研究開発への期待	野田耕司 量研放医研所長	163

全国重粒子線治療施設設立者協議会

趣旨説明

1994年に世界初の重粒子線がん治療装置が日本で開発されて以来、これに携わる多くの方々の長年のご尽力により目覚ましい成果が上がるとともに、それら成果に基づき平成28年度から炭素線治療の一部疾患が保険収載となりました。現在日本国内5箇所の重粒子線がん治療施設が稼働中であり、さらに2施設の建設が進むなど、本治療もますます研究段階から日常の治療へと移行していることが多数の国民の皆様に認知されつつあるところかと思えます。

一方で、社会での存在感が増すとともに遂行に携わる治療施設への各方面からの要請、期待のレベルもますます高まっております。治療施設の個々の努力だけでなく治療施設同士の一層の協力体制の強化の必要性も痛感してきたところです。今後の普及発展に各施設でどのような対応をすることが適切かを議論する場が必要との有識者のご意見や、それらの対応のためにより高いレベルで意見形成をする場も必要との多くの治療施設現場担当者の思いもございました。

このような皆様からのご意見、思いを踏まえ、現在の重粒子線治療施設を設立した機関の代表者が集う協議会を今回設立させていただいた次第です。会の構成員は、施設稼働順に、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構、兵庫県、国立大学法人群馬大学、公益財団法人佐賀国際重粒子線がん治療財団、地方独立行政法人神奈川県立病院機構の5機関です。また、今後稼働する施設の機関にも順次ご参加をお願いすることを予定しております。

本協議会では、対応すべき課題についてテーマを絞り調査、研究の上、見解をとりまとめ、各施設に提示するとともに社会に公表していくことで、本治療法の普及に貢献することを目指しております。関係する方々に本趣旨をご理解、ご賛同いただき、今後の活動にご協力いただくことを切にお願い申し上げます。

全国重粒子線治療施設設立者協議会

会長 平 野 俊 夫

(国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構理事長)

全国重粒子線治療施設設立者協議会設立記念シンポジウム
プログラム

第一部 10:00－11:42

「本協議会の目指すもの」

10:00	(10)	開会挨拶	(平野俊夫 協議会会長)
10:10	(10)	来賓挨拶	
10:20	(40)	重粒子線がん治療の概要	
		- 開発成功までの歴史	(野田耕司 量研放医研所長)
		- 現在の臨床結果	(鎌田正 J-CROS 代表)
11:00	(30)	各施設の特色と方向性	
		- 兵庫県立粒子線医療センター	(沖本智昭 院長)
		- 群馬大学重粒子線医学研究センター	(中野隆史 センター長)
		- 九州国際重粒子線がん治療センター	(塩山善之 センター長)
		- 神奈川県立がんセンター	(大川伸一 病院長)
11:30	(10)	協力企業への感謝状贈呈	(平野俊夫 協議会会長)
11:40	(2)	第二部のご案内	

昼食 (記者会見 11:45－12:15)

第二部 13:00－17:00

「重粒子線がん治療の普及展開への課題と展望」

13:00	(15)	重粒子線がん治療の研究の歴史	(辻井博彦 神奈川県立がんセンター 重粒子線治療センター長)
13:15	(45)	現在の臨床成績の総括	(鎌田正 J-CROS 代表)
		- トピック 1 (膵がん国際共同研究)	(山田滋 量研放医研消化管腫瘍科長)
		- トピック 2 (頭頸部がん)	(小藤昌志 量研放医研頭頸部腫瘍科長)
		- トピック 3 (肺がん 1 日治療)	(山本直敬 量研放医研呼吸器腫瘍科長)
14:00	(10)	臨床成績に関する質疑応答	
14:10	(30)	海外の状況	(北川敦志 量研重粒子線がん治療 普及推進ユニット長)
		- 米テキサス大南西校の計画	(Hak Choy 放射線科長)
		- 韓国延世大の計画	(Yong Bae Kim 放射線腫瘍科長)
		- 質疑応答	
14:40	(20)	新規研究開発への期待	(野田耕司 量研放医研所長)
15:00	(20)	休憩	
15:20	(80)	パネルディスカッション	
		- がん治療全体に占めるべき位置	
		- 普及展開への課題	
		パネリスト:	(司会: 辻井博彦 神奈川県立がんセンター 重粒子線治療センター長)
			(外科: 宮崎 勝 国際医療福祉大学副学長)
			(内科: 大川伸一 神奈川県立がんセンター病院長)
			(放射線科: 長谷川正俊 奈良県立医科大学医学部 放射線腫瘍医学講座教授)
			(医療経済: 川渕孝一 東京医科歯科大学大学院 医療経済学分野教授)
			(重粒子: 鎌田正 J-CROS 代表)
16:40	(10)	協議会の今後への抱負	(土屋了介 協議会副会長)

懇親会 17:30－



塩崎恭久厚生労働大臣から
ビデオメッセージを頂きました。



黒岩祐治神奈川県知事から
ビデオメッセージを頂きました。

ご挨拶

公益財団法人大阪国際がん治療財団理事長 高杉 豊

全国粒子線治療施設設立者協議会の開催誠におめでとうございます。私たちの施設は今年10月建物の完成を見る状況ではありますが、早々にお声をかけていただいたことを、心より感謝申し上げます。がんの根治的治療である重粒子線治療は一部の人たちには夢の治療として浸透しつつありますが、まだまだ一般の人たちに知られているとはいえない状況にあります。しかも現在全国で5か所の施設でしか稼働していない中では、遠くまで治療に通うことが、むづかしいと考えている人も多いのではないのでしょうか。2人に1人ががんに罹患すると言われる日本の現状からみて、もっと手軽に、身近で治療が受けられることが大切だと考えます。この治療の普及のためには、よりコンパクトで、費用のかからない機械の開発が望まれます。さらには疾病によってはまだまだ症例も少なく、治療方法など治験を積み重ね情報交換に努めながら研究を進めていくことが大切であると聞いております。今回このような目的のために協議会が発足されましたことを大変心強く思っております。

全国的に見た場合大阪は、がんの罹患率、死亡率、さらには検診率においても最低のレベルにあります。私たちの重粒子線治療施設の設置は、大阪府のがん対策の一環として、計画されたものでありますが、大阪国際がんセンターの移転に伴い隣接地に、民間資本での設置が決まりました。来年の治療開始を目途に、準備を急いでおります。皆様方の仲間に入れていただくこととともに、今後ともご指導、ご協力のほどお願いいたしまして挨拶とさせていただきます。

山形大学医学部 次世代型重粒子線治療装置 研究開発室 嘉山孝正

(代理 山下英俊)

「山形大学医学部における重粒子線治療装置開発の現状と展望」について

山形大学医学部 次世代型重粒子線治療装置研究開発室では、嘉山孝正室長の指導のもと、「山形モデル」として重粒子線治療装置の省エネ化、高性能化を目指しており、平成 31 年度末までに治療が開始される予定で工事が進行しております。

山形大学医学部における重粒子線治療は、装置開発のみにとどまらず、がん医療全体の中での重粒子線治療の役割、立ち位置の確立に貢献することを目指しています。

この目的のために、文部科学省の「がんプロフェッショナル事業」に答える形で、平成 20 年に「東北がんネットワーク」という東北 6 県および新潟県にわたる大学病院、がん診療拠点病院を連携した“地域がん医療情報ネットワーク”を構築し、がん診療の戦略的、体系的な研究と診療体制整備をおこなってきており成果を上げています。

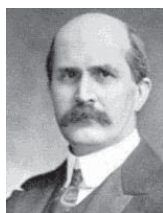
山形大学医学部における重粒子線治療が開始したのは、本協議会（全国重粒子線治療施設設立者協議会）における臨床研究などに積極的に参加し、重粒子線による“がん治療”の発展に貢献したいと考えております。

山形モデルは海外への装置輸出を目指した研究開発や取り組みも今後推進する予定です。

今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

重粒子線治療の概要 —開発成功までの歴史—

量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所 所長
野田 耕司



ウィリアム・ヘンリー・ブラッグ
(1862-1942)

ブラッグ・カーブの発見 (1904)

(α 線のような)重い荷電粒子が物質に与える線量は、エネルギーを失って速度がだんだん遅くなるにつれ大きくなり、停止する直前でピークを作る。

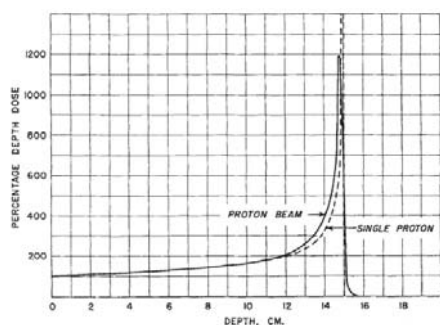


Fig. 2. The dotted curve shows the relative dose due to a single 140 Mev proton. The full curve shows qualitatively the depth dose curve for a beam of 140 Mev protons in tissue.

Robert R. Wilson, Radiology. 47 (5): 487, 1946.



ロバート・R・ウィルソン
(1914-2000)

粒子線治療の提唱 (1946)

ブラッグ・カーブを利用することで、体の奥深くにあるがんに線量を集中できる。

140MeVの陽子線加速器を使えば、15cmの深さのがんを治療できる。

さらに同論文の中でウィルソンは、「(重いヘリウムの方が軽い陽子より散乱が少く有利で、)非常に高いエネルギーを持つ炭素イオンのようなより重い粒子が、いつかは治療に実用化されるかもしれない。」と予言。



重粒子線の臨床試験 (1975-1992)

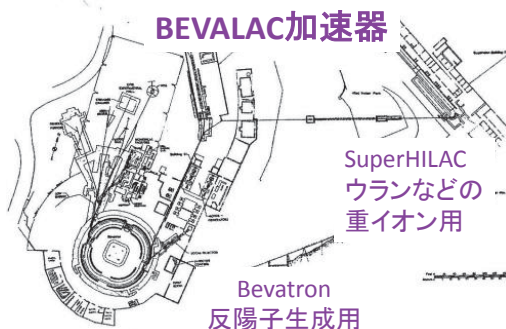
1954年、カリフォルニア大学ローレンス・バークレー研究所は、物理学研究用サイクロトロンを用いて、**世界初の陽子線治療を開始**した。

後にはヘリウム線の臨床試験も開始されたが、体の表面の部分にとどまった。

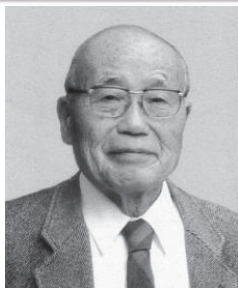
その後、1980年代初めまでに米国の他の地域やスウェーデン、ロシア、日本でも陽子線治療が始まった。また、アメリカ、カナダ、スイスでは陽子線加速器を利用してパイ中間子治療も始まった。

バークレーはBEVALAC加速器を建設し、ようやく**1975年**、主にネオン線による**世界初の重粒子線がん治療を開始**した。

バークレーでの重粒子線の研究は、ネオンやシリコンなどの**重粒子線の強い生物学的効果を証明**するなど、貴重な成果を生み出したが、臨床研究としては有効性を立証できず、**1992年に研究は中止**された。



重粒子線への道のり



梅垣洋一郎
(1922-2010)

国立がんセンター放射線診療部長であった梅垣洋一郎先生は、速中性子線の強い生物学的効果に期待して、1971年から放射線医学総合研究所臨床研究部長に着任し臨床試験を実施した。しかし、生物学的効果は期待通りであったものの、**速中性子線は線量集中性が悪く正常組織への副作用**を解決できなかった。このため、放医研での陽子線治療を計画した。



平尾泰男
(1930-2016)

一方、東京大学原子核研究所加速器部教授であった平尾泰男先生は、物理学研究用のシンクロトロン加速器を計画するかたわら、まだ大阪大学院生だった1954年にウィルソン博士より直接手渡された論文に書かれた**重粒子線の線量集中性**を忘れられなかった。

1979年、京都における日米がん研究協力事業・高LET放射線治療部会において、平尾先生は、梅垣先生に医用重粒子加速器(HIMETRON)を提案、また、パークレーのトバイアス、カストロ博士らも**重粒子線の強い生物学的効果**を推薦し、HIMETRON案をもとに放医研で計画立案がスタートした。

計画は、その後、梅垣、平尾両先生の参加する原子力委員会放射線利用専門部会でも議論され、陽子線とともに研究推進の必要性が合意された。

プロジェクト開始の経緯

1981年に日本人の死亡原因第一位が脳溢血からがんに替わり、1983年に中曽根内閣は、「対がん十ヵ年総合戦略」によりがん征圧を目指した。

科学技術庁は、この戦略の目玉として重粒子線がん治療研究プロジェクトを開始した。

1984年から調査研究をスタート、必要な用地取得に着手。

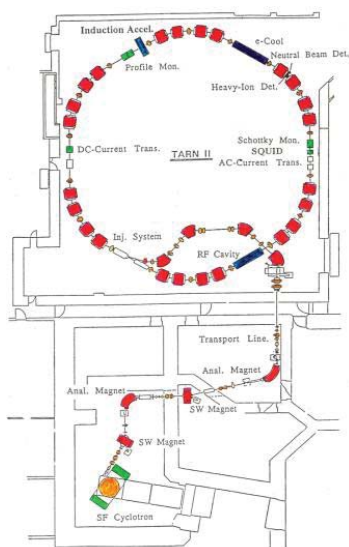
1987年に装置180億円、建屋146億円の326億円のプロジェクトとして建設が開始された。



研究開発における課題の解決

- 十分な強度を持つイオン源の開発
→ 建屋に先行して建設して、十分な性能試験時間を確保。
- シンクロトン用入射器としての高性能線型加速器の開発
→ 東大核研時代のプロトタイプ開発成果を最大限に活用。
- 重イオンシンクロトンでのビーム加速とビーム取り出し法の開発
→ デジタル制御ビーム加速装置と安定したビーム取り出しのための高精度電源の開発。
- 重粒子線の物理・生物学研究と照射法の開発
→ HIMAC稼働以前に医学物理・生物学の基礎研究を行うとともに照射法の開発。
(世界初ペンシルビーム→ワブラー法に切り替え)
- 医用装置としての圧倒的な安全性、安定性、信頼性の確保
→ 仕様上の十分な性能と将来的なフレキシビリティを重視。

東大・原子核研究所での加速器技術開発

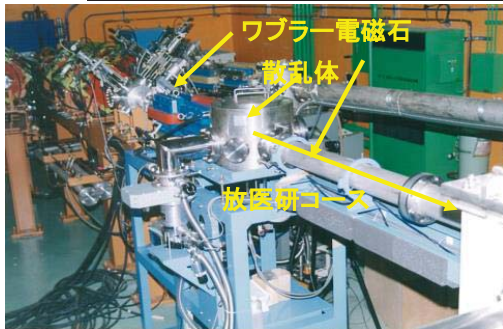


Test Accumulation Ring for NUMATRON
TARN II



- ✓ 医用重粒子線加速器HIMETRONの設計
- ✓ ECR重イオン源の開発
- ✓ 重イオン線形加速器の開発(LITL/TALL)
- ✓ 重イオン高周波加速装置の開発
- ✓ 新たなビーム取り出し法の開発(RF-KO)

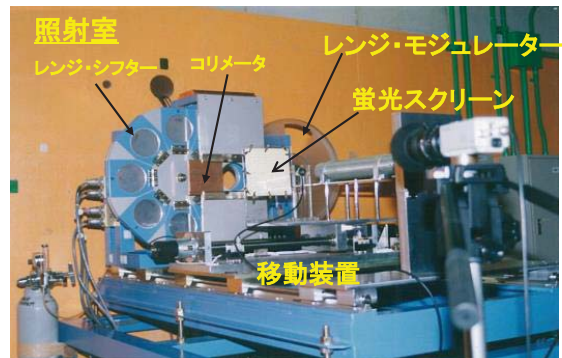
理研リング・サイクロトロンを使った治療準備実験 1990.4~1994



理研に放医研コースを作る。

目的

1. 重イオンの線量測定法
2. 線量分布・LET分布の計算法の確立 (当時高エネルギー粒子線の加速施設がなかった→実験結果がなかった。)
3. 重イオン照射による細胞・腫瘍反応
4. 290MeV/u炭素線を使った拡大Braggピーク的设计 (物理線量分布・LET分布 (計算で作る))

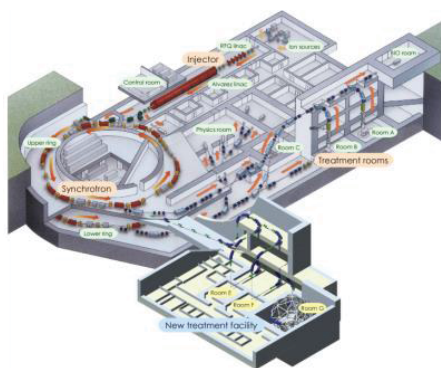


加速粒子を使った共同利用生物実験



1993年、世界初の重粒子線がん治療装置として

HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)が完成。



1994年完成

重粒子線の種類: ヘリウム-アルゴン線
→その後 陽子-キセノン線に拡張
(ヘリウム-シリコンで治療可能)

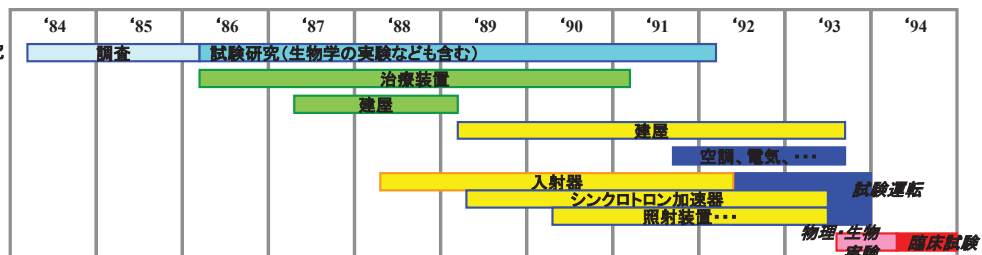
治療室: 3(4ポート) → 6(9ポート)

実験室: 2(3ポート) → 4(6ポート)

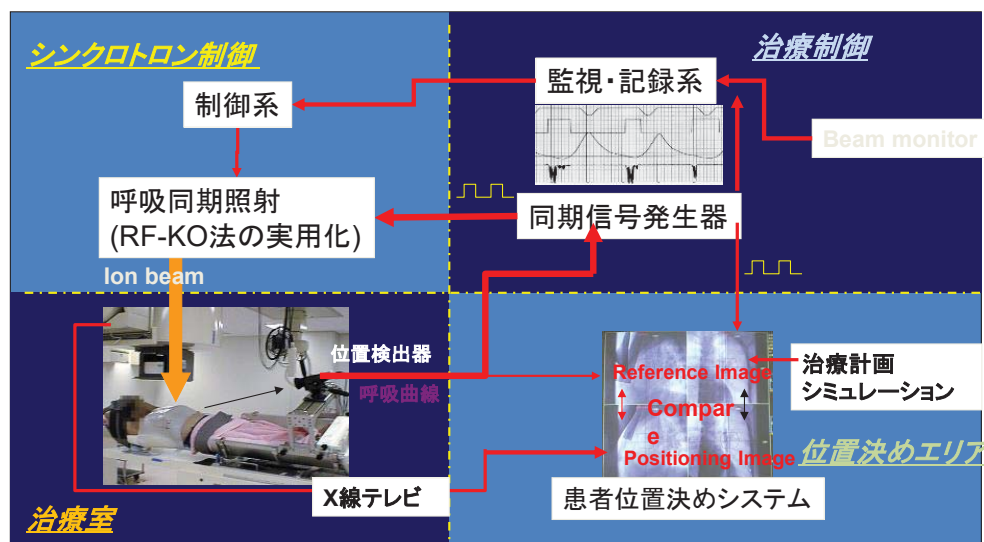
大きさ: 60 x 120 m

建設費: 326億円(装置180、建屋146)

調査・試験研究
装置設計
建屋設計
建屋建築
建屋設備
装置製作、
搬入・据付
研究



患者さんの呼吸に同期したビーム照射法の発明



1940年代 ロバート・ウィルソン(米)による予言

1970年代 カリフォルニア大学でネオン線の臨床試験(物理研究施設の一部転用。研究は未完)

[第一次対がん十ヵ年総合戦略]

1984年 放射線医学総合研究所において研究施設建設計画が開始

1993年 世界初の重粒子線がん治療装置HIMACの完成

[第二次対がん十ヵ年総合戦略]

1994年 HIMACにおける炭素線を用いた臨床試験の開始

1997年 ドイツにおいて炭素線の臨床試験開始(物理学研究施設の一部転用)

2001年 兵庫県に陽子線・炭素線併用施設を建設(炭素線治療は2002年から)

2003年 有効性と安全性が確認され厚生労働省が高度先進医療として承認

[第三次対がん十ヵ年総合戦略]

2004年 文部科学省において粒子線治療の普及に向けた勉強会が提言とりまとめ

2004-5年 放医研において普及小型化のための研究開発

2005年 日本医学物理学会において粒子線治療のガイドライン策定

2005-7年 厚生労働省による粒子線治療における放射線防護の班研究

2006-10年 群馬大学に普及実証機を建設(2010年完成、治療開始。2013年には佐賀に2号機完成。)

2007-12年 文部科学省の人材育成制度

2007年- 放医研において次世代照射技術研究を開始(2015年には神奈川に導入機が完成)

2011年 呼吸同期スキャンニングシステムの臨床試験開始(2016年に実用化)

2017年 回転ガントリーの臨床試験開始

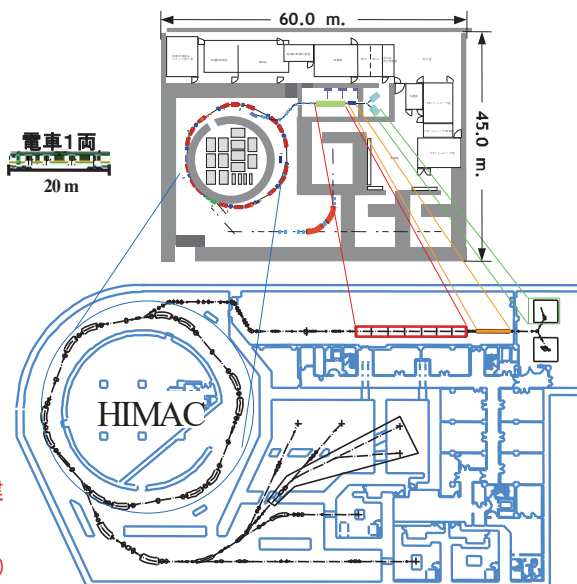
普及小型化研究(2004－2005年度)

- 10年間の臨床試験結果をもとに、全ての仕様を**病院向けに最適化**
- 前回設計から**20年の技術的進歩**を可能な限り取り入れ
- 特に重要な要素技術については、**プロトタイプを製作**し、放医研において実際のビームなどにより**その性能を検証**
- なるべく多くの疾患に対応可能な照射法の開発

→面積、建設費を約三分の一に低減

→性能検証に成功し、企業がリスクなく施設建設をすることが可能に

→群馬大学実証機建設(2006－2009年度)に道筋をつける



次世代照射技術研究(2007－2015年度)

- 線量集中性の向上、照射消耗品の削減などのため、呼吸同期スキニングに挑戦
- 治療時間の短縮のため患者位置決め装置を改良
- 新しい生物モデルを構築し、治療計画ソフトウェアを改良
- 患者の苦痛低減と治療の効率化を目指し回転ガントリーを開発
- 既存の臨床試験に干渉しないよう、建屋を増築し、旧治療室はそのままに、新治療室を増築

→他国に先んじて呼吸同期スキニングを実用化

→時間あたりの治療人数を数倍に増加

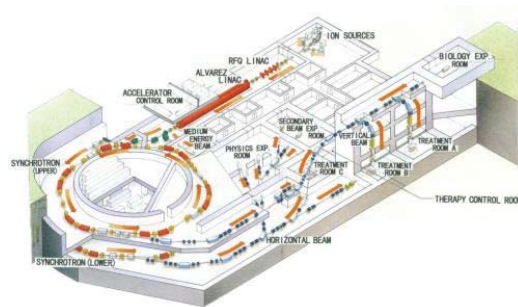
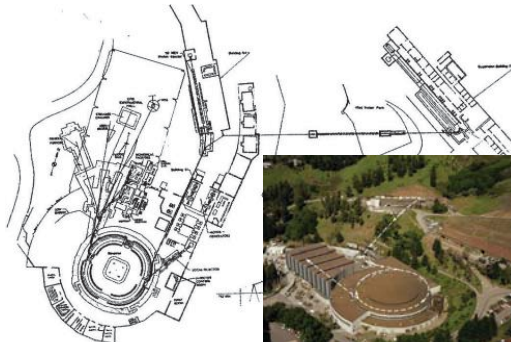
→生物モデルの実用性で他国に優越

結果として、国際競争力の強化に貢献



パークレーが1992年に17年間続いた研究を中止しなければならなくなったのに対し、

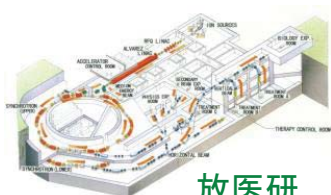
放医研は1994年からの臨床結果をもとに、2003年に重粒子線がん治療を先進医療(当時の高度先進医療)に導くことに成功した。



- 加速器についての高い研究開発能力
- 多くの放射線影響研究の生物研究者
- 世界初の陽子線治療施設の伝統
- 基礎物理学研究用の施設の一部を流用
- 医療は外部の大学からの協力
- 1975－1992年の17年間に440名

- 東大核研より多数の加速器スタッフを受け入れ
- 多くの放射線影響研究の生物研究者
- 日本初の速中性子線、陽子線治療の伝統
- 臨床研究用に施設を新設
- 医療は内部に病院組織を保有
- 1994－2002年の9年間に1463名
- 外部有識者を交えたプロトコルの策定と評価

「日本式」



放医研

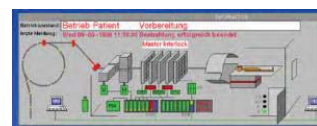


群馬大GHMC、
佐賀HIMAT、
神奈川がんセンター
i-ROCK

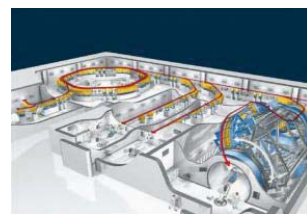
「欧州、中国式」

日本と欧州、中国の違い

- いずれも初期の研究開発は研究所主導で実施。
- ドイツは実証機稼動前に普及機を設計し、最適化が不十分。早期に企業に技術移転するも、企業の営業方針により営業活動を停止。
- その後の臨床研究も治療施設に委ねたため、プロトコルの改良に遅れ。
- ドイツだけでなく、イタリア、中国でも実用化を急ぎすぎて、新技術の開発は停滞。

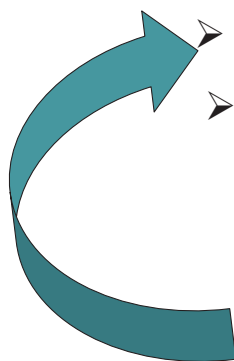


G S I 研究所



ハイデルベルク大、
上海、マールブルク
CNAO、MedAustron

- 基礎研究から一步一步の技術の積み重ね
- 開発した方法および装置は必ず実験で検証
- それを臨床研究で医学的検証



新たな課題の抽出

医学、生物、物理・工学の連携

平成29年7月6日

全国重粒子線治療施設設立者協議会設立記念シンポジウム

重粒子線がん治療の概要 現在の臨床結果

量子科学技術研究開発機構

放射線医学総合研究所

臨床研究クラスター



鎌田 正

重粒子線がん治療：これまでの経緯

- 1984 「対がん10カ年総合戦略」の一環として重粒子線治療計画
- 1994 放医研重粒子線がん治療臨床試験開始
- 2003 (高度)先進医療承認「固形がんに対する重粒子線治療」
- 2004 兵庫県立粒子線医療センター重粒子線治療開始
- 2010 普及小型重粒子治療装置実証機治療開始(群馬)
- 2011 次世代スキャニング照射開始(放医研)
- 2013 普及小型重粒子2号機治療開始(九州)
- 2014 J-CROS (重粒子線治療多施設共同研究グループ)設立
- 2015 次世代装置1号機治療開始(神奈川)、治療総数1万件
- 2016 骨軟部腫瘍保険収載、先進医療統一治療方針
- 2017 超伝導回転ガントリー臨床応用開始(放医研)

重粒子線治療の推移 (1979年～2016年)



重粒子線治療多施設共同研究グループの設立 (H26年設立) J-CROS; Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group

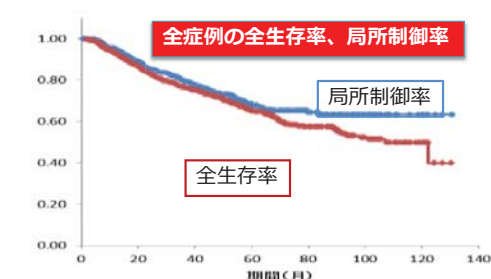
1. 症例データ登録システム(多施設共同研究用データベースの構築)
⇒全例登録
2. 技術面の協力の緊密化(臨床試験、実治療等の品質管理／保証)
3. 臨床研究の実施;(保険収載を主目的)
 - i) 多施設共同後ろ向き観察研究
骨軟部腫瘍、頭頸部腫瘍など主要7疾患8病態
 - ii) 多施設共同前向き臨床試験 (9疾患11病態)
内5病態について先進医療B承認～申請中
承認;肝臓癌、肺癌、申請中;膵臓癌、直腸癌、高リスク前立腺癌
4. 治療の標準化(統一治療方針)

J-CROS多施設共同後ろ向き観察研究(先進医療)

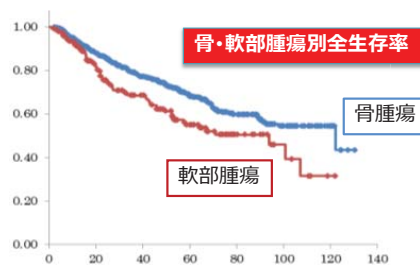
対象疾患	施設数	登録(治療)期間	症例数
骨・軟部腫瘍(→保険収載2016)	4	2003- 2014	764
頭頸部(扁平上皮癌を除く)	4	2003- 2014	845
肝細胞癌	4	2005- 2014	174
I 期非小細胞肺癌	4	2003- 2014	331
局所進行(IIA-IIIA)非小細胞肺癌	3	2003- 2014	64
前立腺癌	3	2003- 2014	2332
直腸癌	3	2003- 2014	224
膵臓癌	3	2012- 2014	66

JCROS骨軟部腫瘍の多施設共同後向き観察研究

症例数 **764症例**(男/女:456/308) 年齢中央値:59歳 平均:54.8歳 範囲:11~90歳
 腫瘍状態 新鮮:604例、再発:160例
 骨原発:572例、軟部原発:192例
 標的体積 中央値 373ml (3.99-1915) 平均407.0ml)
 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)
 経過観察期間(月) 平均値:45.9 中央値:41.4 範囲(1.5~130.4)



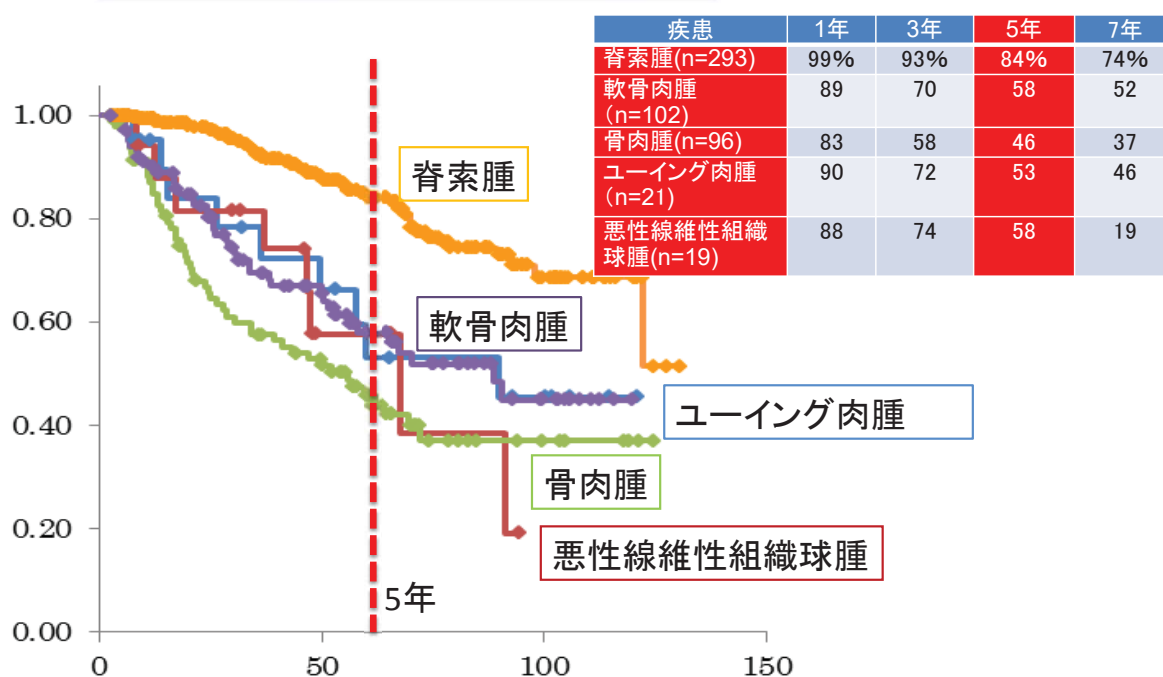
	1年	3年	5年	7年
局所制御率	95%	80	68	63
生存率	93%	77	65	57



部 位	1年	3年	5年	7年
骨(n=572)	93%	79	68	60
軟(n=192)	91%	69	55	51

6

骨腫瘍の全生存率:組織型別



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)	J-CROS	223	83% (0.76-0.89)

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)	J-CROS	58	39% (0.25-0.53)

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% (0.55-0.80)
	重粒子線 (切除非適応)	J-CROS	50	43% (0.27-0.58)

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

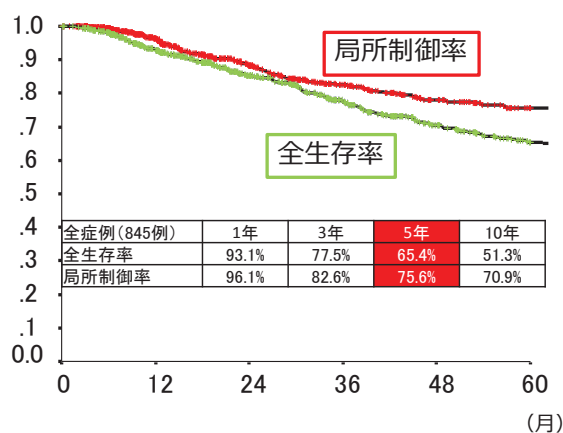
後腹膜肉腫	切除	Gronchi A, et al. ⁴⁾	523	56.8% (0.514-0.626)
	重粒子線 (切除非適応)	J-CROS	30	40% (0.15-0.66)

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

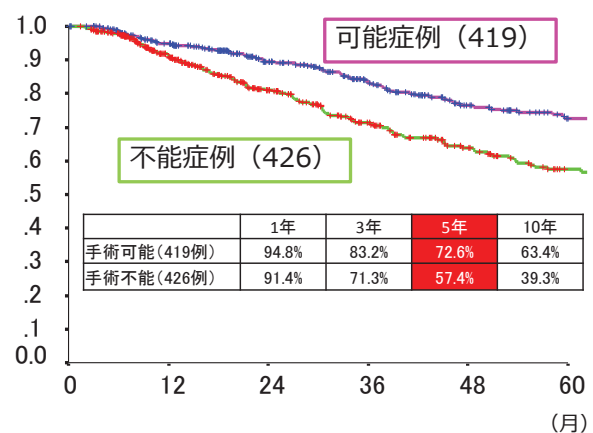
J-CROS頭頸部癌(非扁平上皮癌)の多施設共同後ろ向き観察研究

総症例数845例 切除可能419例、切除不能426例
経過観察期間：平均値：38.1ヵ月 中央値：29.5ヵ月(0.2-132ヵ月)

全症例の全生存率、局所制御率

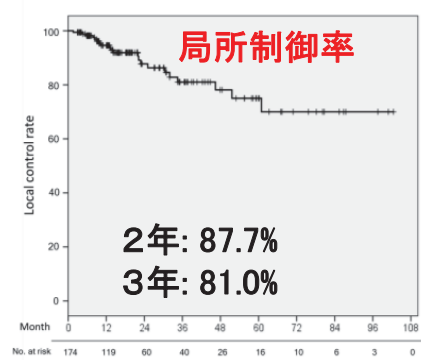
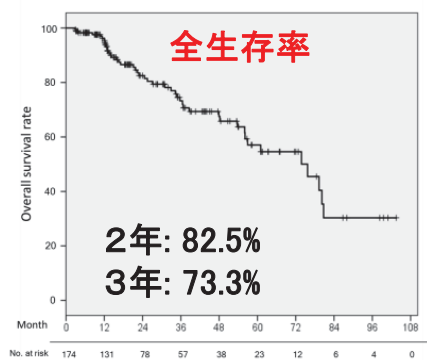


手術可否による全生存率



J-CROS肝細胞癌に対する多施設共同後向き研究

患者総数: 174例(男性114例、女性60例) 年齢中央値: 74歳
 PS: 0/1/2=115例/50例/5例、Child A/B=153例/20例
 初発単発 =89例、平均腫瘍径: 3.0 cm (range: 0.8–10.3 cm)



初回初発、単発(n=89): 3年全生存割合 82.3%

肝細胞がんの粒子線治療成績

	国がん東 ¹⁾	筑波大. ²⁾	NIRS	J-CROS(先進)
症例数	単発 40	単発31 多発 20	単発 100 多発 8	単発 89 多発 85
腫瘍径中央値 (レンジ) (mm)	45 (25–82)	28 (8–93)	33 (13–95)	30 (8–103)
粒子種	陽子	陽子	炭素	炭素
線量/ 分割	76Gy (RBE)/ 20回	66Gy (RBE)/ 10回	45, 48Gy (RBE)/2回	45–52.8(RBE)/ 2および4回
局所制御率	2年 96%	3年 94.5% 5年 87.8%	3年 91% 5年 91%	3年 81%
全生存率	3年 66%	3年 49.2% 5年 38.7% 単発 3年 57.3% 5年 38.7%	3年 69% 5年 45%	3年: 73.3% 単発 3年 82.3%

1) Kawashima M, et al. J Clin Oncol. 2005;23:1839–1846

2) Fukumitsu N, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74:831–8

前立腺癌各種放射線療法の副作用発生率比較

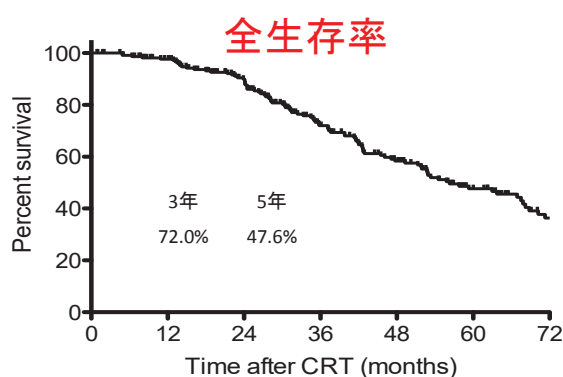
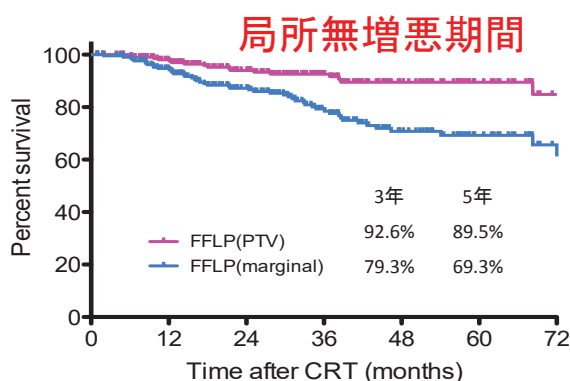
施設名	治療法	総線量/分割回数	例数	中程度(2度)以上副作用	
				直腸	膀胱・尿道
プリンセスマーガレット病院. ¹	強度変調X線	60Gy/20回	92	6.3%	10.0%
クリーブランドクリニック. ²	強度変調X線	70Gy/28回	770	4.4%	5.2%
スタンフォード大. ³	定位X線	36.25Gy/5回			18-29%
米国放射線腫瘍学研究 グループ報告 ⁴	強度変調X線	78.0Gy/39回	118	25-26%	23-28%
ロマリンダ大 ⁵	陽子線	75.0GyE/39回	901	3.5%	5.4%
日本陽子線治療グループ ⁶	陽子線	74.0GyE/37回	151	2.0%	4.1%
MGH + U.Penn ⁷	陽子線	82.0GyE/41回	85	25.0%	25.0%
放医研 ⁸	重粒子線	57.6GyE/16回	1107	0.3%	3.2%
群馬大	重粒子線	57.6GyE/16回	459	0.8%	2.8%
J-CROS ⁹	重粒子線	51.2~66GyE/12~16回	2157	0.4%	4.6%

より短期間で照射を行う重粒子線で強度変調X線照射あるいは陽子線と比較して副作用の頻度が最も低く、多施設でも同様の結果が得られた

1) Martin JM, IJROBP 2007, 2) Kupelian PA, IJROBP 2007, 3) King CR, IJROBP 2009, 4) Michalski JM, IJROBP 2010, 5) Schulte RW, Strahlenther Onkol 2000, 6) Nihei K, IJROBP 2011, 7) Coen J, IJROBP 2010, 8) Ishikawa H, Int J Uro 2012, 9) Nomiya, Rad Oncol.2016.

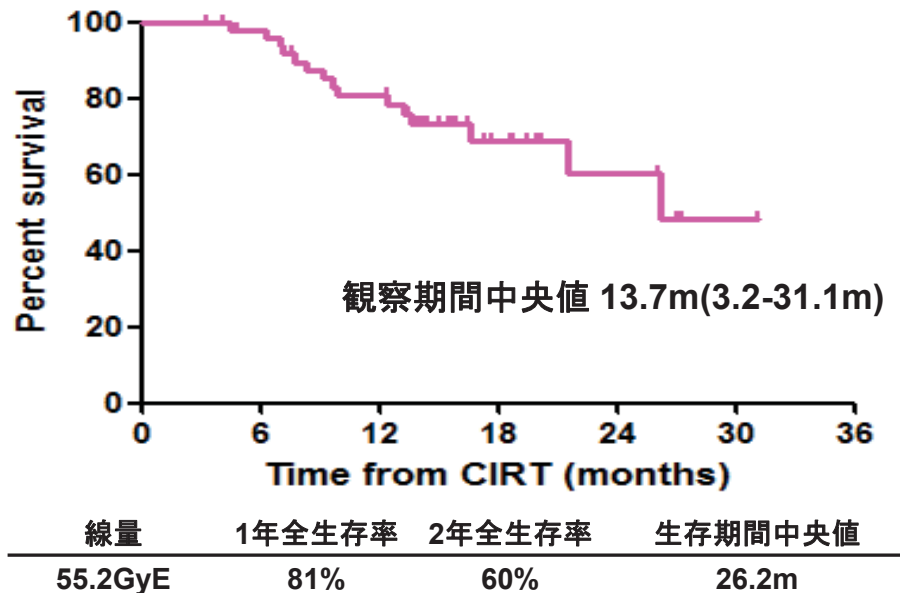
J-CROS直腸癌術後再発の多施設共同後ろ向き観察研究

患者総数: 224例 (放医研 200例、群馬大 21例、九州 3例)
観察期間中央値 35.5 ヶ月(0.9-124.4)

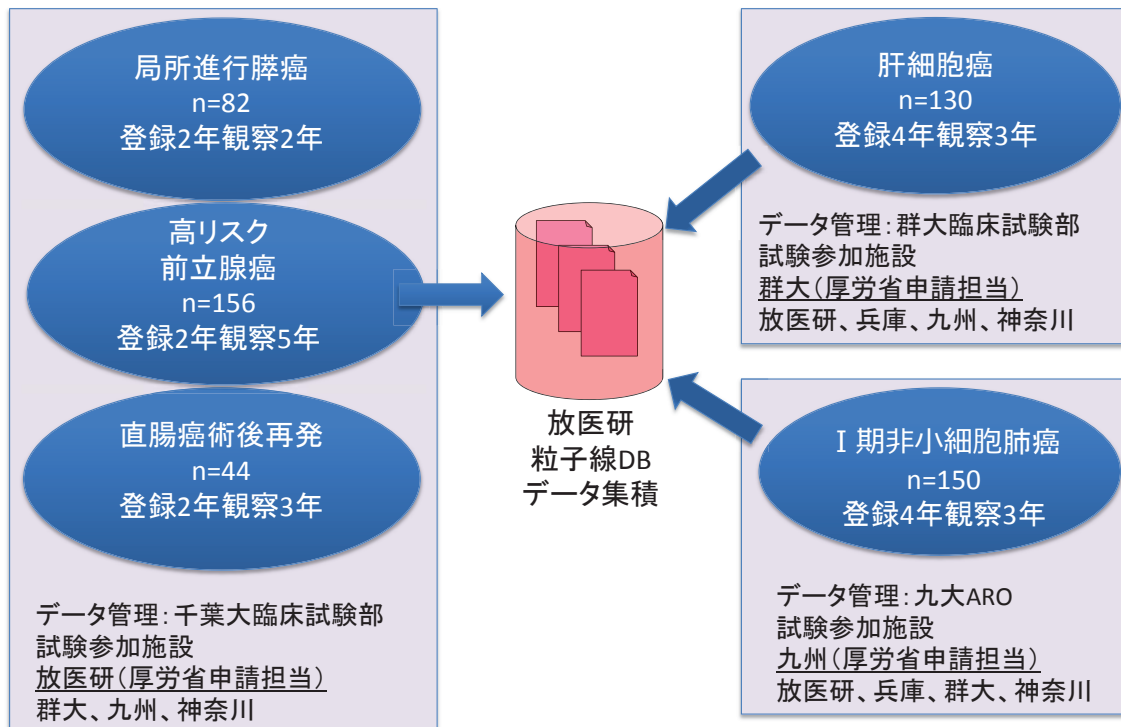


遅発性有害反応: Grade 4以上認めず

J-CROS膀胱癌の多施設共同後ろ向き観察研究 —局所進行膀胱癌— 55.2 GyE+GEM3回 併用の52症例



JCROS重粒子線治療—先進B臨床試験



重粒子線治療—臨床結果のまとめ

1) 他治療が困難だが重粒子線が有効

局所進行頭頸部癌(腺癌系、黒色種、肉腫等)

直腸癌術後骨盤内再発

切除非適応骨軟部肉腫(頭蓋底腫瘍)

再照射(放射線治療後)

4週間以内
最短1日で終了

2) 短期照射が有効

- I期非小細胞肺癌 — 1～4回照射(1～4日間)
- 肝細胞癌 — 2～4回照射(2～4日間)
- 腭癌、食道癌 — 12回照射(根治3週間)
- 前立腺癌 — 12回照射(3週間)

16

全国重粒子線治療施設設立者協議会
設立記念シンポジウム(2017/7/6,東京)

Hyogo Ion Beam Medical Center 兵庫県立粒子線医療センター



Hyogo ion beam medical center
Director Tomoaki Okimoto M.D. & Ph.D

English Page

Hyogo Ion Beam Medical Center

Overview of the Center

Establishment: April 1, 2001

Clinical department: Radiotherapy

Number of beds: 50

Features: Japan's first local governmental facility for charged particle radiotherapy; the world's first and Japan's only medical center where both proton and heavy-ion beam radiotherapy is performed

History

April 1, 2001 HIBMC opened (Proton beam radiotherapy started)

April 1, 2002 Carbon-ion beam radiotherapy started

August 1, 2004 Proton beam radiotherapy at HIBMC certified as a *Kodo senshin-iryō* ("highly advanced medical treatment")*

June 1, 2005 Carbon-ion beam radiotherapy at HIBMC certified as a *Kodo senshin-iryō* ("highly advanced medical treatment")*

April 1, 2016 Some indications became covered by health insurance (Pediatric tumors for the use of proton beam radiotherapy, non-resectable bone and soft tissue sarcomas for the use of carbon-ion beam radiotherapy)



Full view of the Center

Cancers treatable with charged particle radiotherapy

Starting April 2016, the charged particle radiotherapy is covered by health insurance for some indications. For other diseases, the charged particle radiotherapy will continue to be offered as a *Senshin-iryō* ("advanced medical treatment," see footnote on page 1), following the unified treatment policy established by the Japanese Society for Radiation Oncology (JASTRO).

Treatment covered by health insurance

Pediatric tumors (for proton beam radiotherapy only) and non-resectable bone and soft tissue sarcomas (tumors developed at the bones or soft tissues such as muscles, blood vessels, or subcutaneous tissues; for carbon-ion beam radiotherapy only) are covered by health insurance.

Senshin-iryō

Charged particle radiotherapy for diseases not listed above will be offered as a *Senshin-iryō*, based on the indications and unified treatment policy established by JASTRO.

* For details about the indications, please refer to **JASTRO's website**.

Number of patients treated at HIBMC (As of the end of March 2016; including clinical trials)

Head and neck	Lung	Liver	Pancreas	Prostate gland	Bone and soft tissues	Others	Total
965	690	1,403	533	2,427	313	1,210	7,541

Network of HIBMC



兵庫県立がんセンター



神戸大学病院



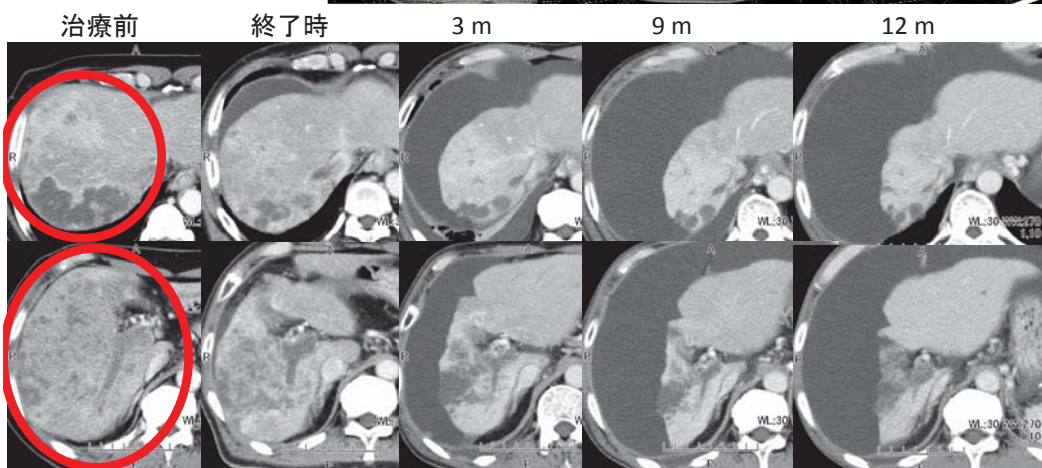
IHI播磨病院(兵庫)

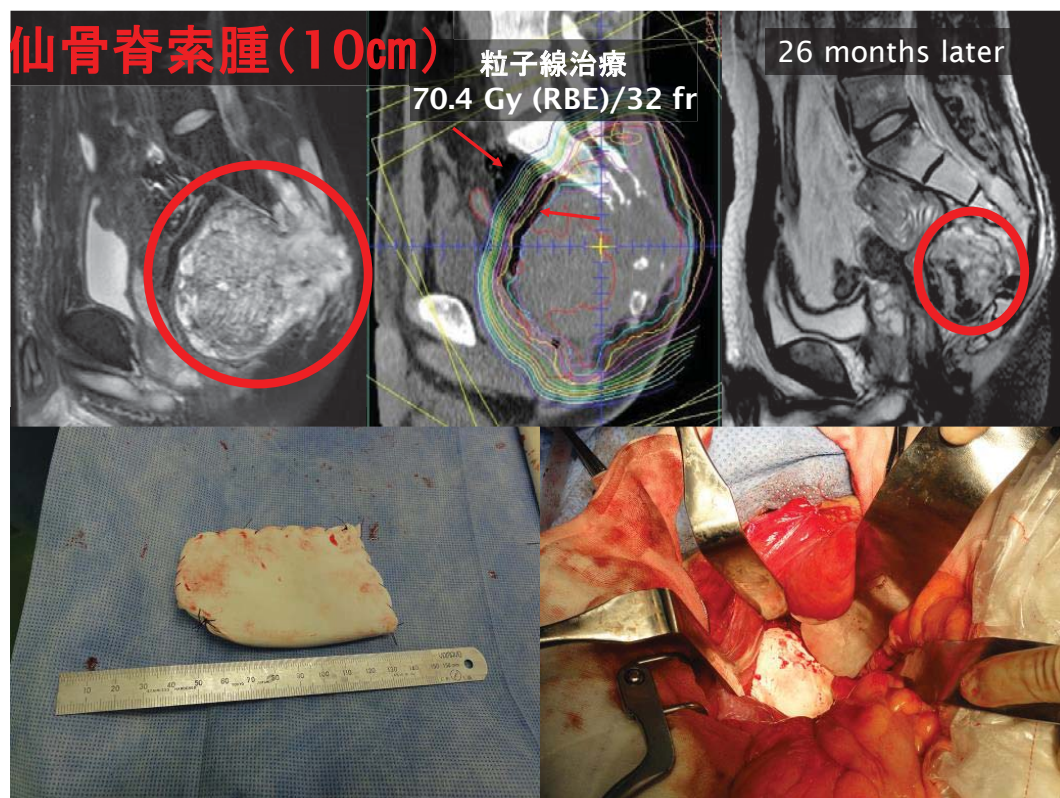


恵仁会田中病院(大阪)

高度進行肝細胞癌 (肝内多発+脈管腫瘍栓Vp4+Vv3)

**肝動注併用
粒子線治療施行**





Thank you for your attention
ご清聴ありがとうございました。



群馬大学の重粒子線治療

群馬大学 重粒子線医学研究センター
中野 隆史



GUNMA UNIVERSITY HEAVY-ION MEDICAL CENTER

群馬大学重粒子線治療施設の概要 群馬大学重粒子線医学センター(GHMC)

- 大学病院として国内初の重粒子線治療施設
- 群馬県と群馬大学との共同事業
- 放医研との共同開発による普及小型実証機
- 年間600名以上の治療が可能
- 治療3室+研究開発(マイクロサージェリー・システム)1室
- ワブラー照射法(通常+積層照射法)、スキャニング照射法

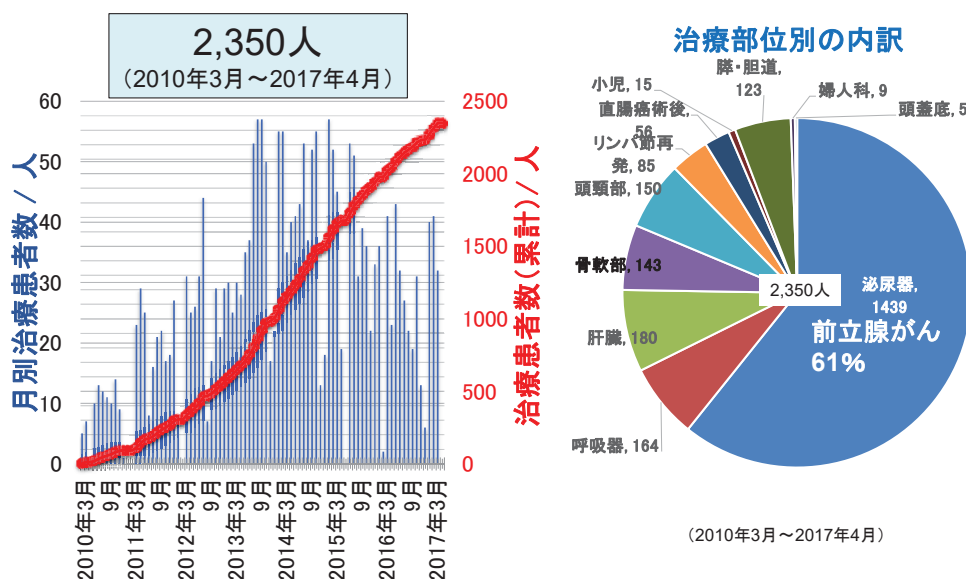


群馬大学の重粒子線治療プロジェクトのあゆみ

- 2001年 5月 プロジェクト開始
- 2004年 放医研との共同研究開始
- 2006年 4月 建屋基本設計開始
- 2007年 2月 建屋着工
- 2008年10月 建屋完成
- 2009年 8月 ビーム加速試験成功
- 2010年 3月 臨床試験(治療)開始
- 2010年 5月 国際粒子線治療世界会議
(PTCOG 49)を群馬大学と放医研で主催
- 2010年 6月 先進医療開始
- 2015年 5月 病院の医療事故問題を受け、先進医療の自主点検(治療停止)
- 2015年 7月 先進医療の再開
- 2016年 4月 新たな先進医療体制開始。骨軟部腫瘍の保険適用開始。
- 2016年 6月 肝細胞癌(切除不能、局所療法不適)の先進医療B告示。



重粒子線治療患者数



GUNMA UNIVERSITY HEAVY-ION MEDICAL CENTER

重粒子線治療の臨床研究

J-CROS以外

- 放医研で確立された治療方法による14の臨床試験を実施
 - 肺癌(Ⅰ期)、前立腺、肝細胞、頭頸部腫瘍(非扁平上皮癌、肉腫、悪性黒色腫)、直腸癌(術後再発)、頭蓋底腫瘍、骨軟部腫瘍、膵臓癌(局所進行)など。昨年から今年にかけて治療成績を発表中。多くの疾患で放医研の治療成績が再現されていた。
- 大学病院の利点を活かした独自の臨床試験を実施
 - 小児骨軟部腫瘍、肝細胞癌(消化管近接型)、肺癌(Ⅲ期)、局所進行子宮頸癌(腔内照射併用)など。
- 照射技術の高度化・標準化研究
 - 頭頸部(粘膜炎モデル、耐容線量)、肺癌・肝細胞癌・膵臓癌(ロバストネス)など。
- QOL、費用対効果、意思決定、セルフケアに関する研究
 - 前向き観察研究の付随研究として(QOL)、直腸癌(費用対効果)、前立腺(意思決定)、頭頸部粘膜炎症(セルフケア)など。

集学的治療
法の開発

チーム医療
による研究



GUNMA UNIVERSITY HEAVY-ION MEDICAL CENTER

重粒子線治療の臨床研究

<p>肺癌 Oncology Letters, 2017 Maximum standardized uptake value on FDG-PET predicts survival in stage I non-small cell lung cancer following carbon ion radiotherapy KATSUYUKI SHIRAI¹, TAKANO¹ Clinical outcomes using carbon-ion radiotherapy and dose-volume histogram comparison between carbon-ion radiotherapy and photon therapy for T2b-4N0M0 non-small cell lung cancer—A pilot study Katsuyuki Shirai, Yuko Shiozaki 肺癌 Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017 Verification of dose distribution in carbon ion radiotherapy for stage I lung cancer Daitsuke Irie, M.D.,¹ Jun-ichi Saitoh, M.D., Ph.D.,¹ Katsuyuki Shirai, M.D., Ph.D.,¹ Takanori Abe, M.D., Ph.D.,¹ Yoshiaki Kubota, Ph.D.,¹ Makoto Sakai, Ph.D.,¹ Shin-ichi Noda, M.D., Ph.D.,¹ Tatsuya Ohno, M.D., Ph.D.¹ and Takashi Nakano, M.D., Ph.D. 頭頸部癌 PLOS ONE, 2015 Prediction of Acute Radiation Mucositis using an Oral Mucosal Dose Surface Model in Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck Tumors Atsushi Musha^{1,2,*}, Hirofumi Shimada¹, Katsuyuki Shirai¹, Jun-ichi Saitoh¹, Satoshi Yokoo¹, Kazuaki Chikamatsu¹, Tatsuya Ohno¹, Takashi Nakano¹</p>	<p>胆管癌 Anticancer Res, 2016 Initial Results of Hypofractionated Carbon Ion Radiotherapy for Cholangiocarcinoma TAKANORI ABE¹, KEI SHIBUYA¹, YOSHINORI KOYAMA², MASAHICO OKAMOTO³, HIROKI KIYOHARA³, HIROYUKI KATOH¹, HIROHUMI SHIMADA³, HIROYUKI KUWANO⁴, TATSUYA OHNO⁴ and TAKASHI NAKANO¹ 肝細胞癌 Radiat Oncol, 2015 Dosimetric comparison of carbon ion radiotherapy and stereotactic body radiotherapy with photon beams for the treatment of hepatocellular carcinoma Takanori Abe^{1*}, Jun-ichi Saitoh¹, Daijiro Kobayashi¹, Kei Shibuya¹, Yoshinori Koyama¹, Hirofumi Shimada², Katsuyuki Shirai¹, Tatsuya Ohno² and Takashi Nakano¹ 膵臓癌 Radiother Oncol, 2016 The impact of interfractional anatomical changes on the accumulated dose in carbon ion therapy of pancreatic cancer patients Antonetta C. Houweling¹, Kyohei Fukata², Yoshiaki Kubota², Hirofumi Shimada², Coen R.N. Rasch¹, Tatsuya Ohno², Arjan Bel^{1,3}, Astrid van de 直腸癌 Cancer Science, 2010 Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer Abdulleh Mobaraki¹, Tatsuya Ohno^{1,2}, Shigeru Yamada², Hideyuki Sakurai¹ and Takashi Nakano¹</p>
---	--

他に、Revise中は5編



人材育成：大学院教育

「文科省21世紀COEプログラム」平成16年度～20年度
加速器テクノロジーによる医学生物学研究（申請：群馬大学）
 重粒子線治療の物理学、医学生物学の教育研究拠点形成

「博士課程教育リーディングプログラム」平成23～29年度
重粒子線医工学連携グローバルリーダー養成プログラム（申請：群馬大学）
 医学系では全国の大学で5課題が採択されたうちのひとつ
 米国、インド、中国、韓国、モンゴル、インドネシア、タイ、フィリピン、日本から多くの大学院生（医師、物理士、生物研究者、企業技術者等）が在籍

「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」平成24～28年度
国際協力型がん臨床指導者養成拠点プログラム（申請：筑波大学）
 群馬大学（リーダー校）、筑波大学、千葉大学、埼玉医科大学、日本医科大学で放射線・粒子線腫瘍学指導者コースを担当



人材育成: 国際重粒子線がん治療研修コース

International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy

- 医用原子力技術研究振興財団による重粒子線治療に特化した、世界で唯一の研修コース(期間は6日間)
- 2012年から合計5回、主に群馬大学と放射線医学総合研究所で開催
- 参加者は、19か国から237人(医師、医学物理士、生物研究者、他)



 GUNMA UNIVERSITY HEAVY-ION MEDICAL CENTER

今後の展望、方向性

J-CROSとの協調活動

- 先進医療B: 重粒子線治療の質の高いエビデンスを多施設共同研究で集積する
- 先進医療A: 日本放射線腫瘍学会の定めた統一治療方針に則り、適応判断、インフォームドコンセント、治療を実施する。また、症例をデータベースに登録し、ロードマップを遂行していく。
- 局所進行肺癌に対する国際共同ランダム化比較臨床試験に参加する。

群馬大学の特色的活動

- 集学的重粒子線治療の開発研究
- 大学院教育、医療人、技術者の育成、OJTに取り組む。
- 治療の高度化・標準化研究を推進する。

 GUNMA UNIVERSITY HEAVY-ION MEDICAL CENTER

今後の展望

集学的重粒子線治療の開発研究

放射線による免疫活性化と将来展望

チェックポイント抗体などによる
免疫抑制解除で、免疫刺激や増強により十分な抗腫瘍免疫
応答が起きる！

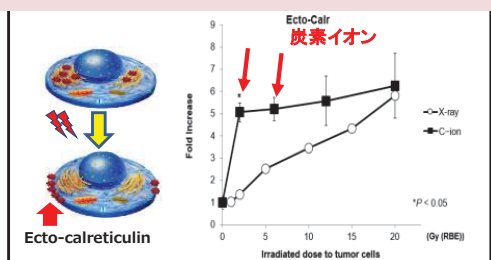
ニボルマブ (ni)

Irradiation



Increased
expression
of HLA class I

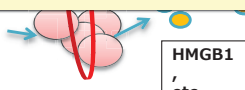
重粒子線照射によるEcto-Calr免疫原性の特異的増強



Ando K, Fujita H, Nakano T, et al. Unpublished data

Antigen
presentation
cell activation

イピリムマブ
(Ipilimumab)



局所は放射線・全身は免疫の時代へ！！



GUNMA UNIVERSITY HEAVY-ION MEDICAL CENTER

今後の展望

人材育成:大学院教育

「博士課程教育リーディングプログラム」平成23～29年度
重粒子線医工学連携グローバルリーダー養成プログラム



「卓越大学院プログラム」平成30年～
全粒子線治療医理工学トップリーダー養成プログラム

申請準備

「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」平成24～28年度
国際協力型がん臨床指導者養成拠点プログラム



「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)養成プラン」平成30年～
「関東がん専門医療人材養成拠点」

採択決定

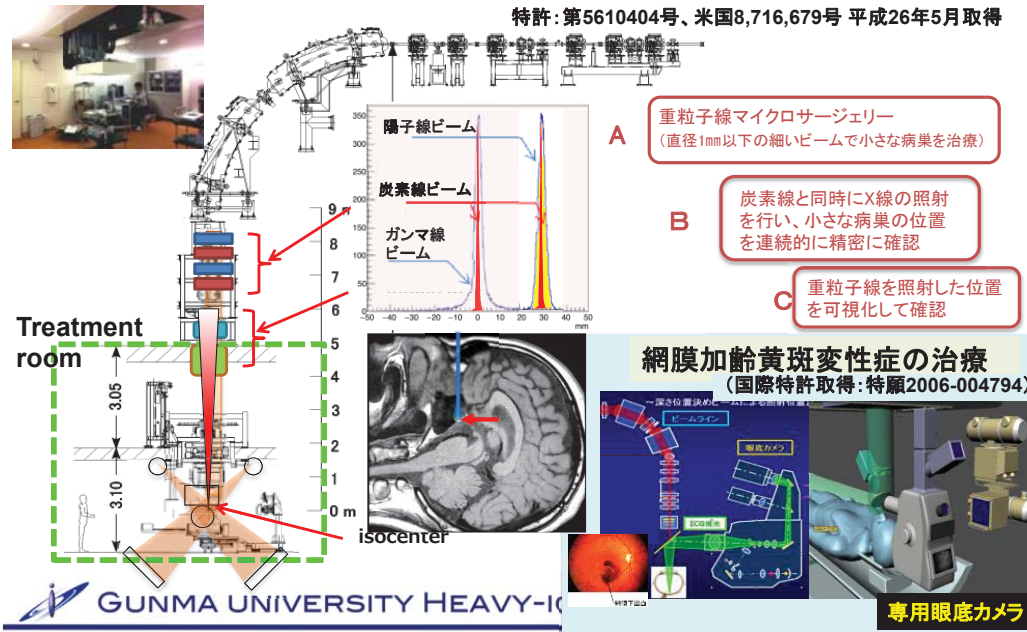


GUNMA UNIVERSITY HEAVY-ION MEDICAL CENTER

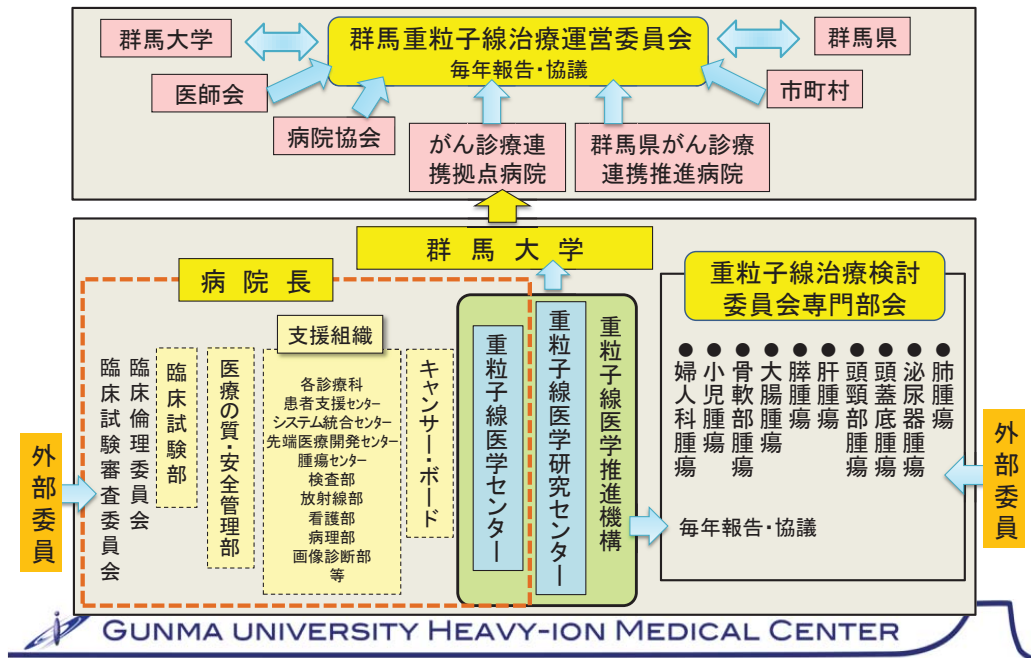
今後の展望 高精度炭素イオンマイクロサージェリー技術の開発

がんだけでなく、網膜加齢黄斑変性症、振戦（パーキンソンなどの視床Vim核破壊術）、ジストニア、てんかん、難治性疼痛など機能性脳疾患・精神疾患が標的となる可能性

特許：第5610404号、米国8,716,679号 平成26年5月取得



重粒子線治療の実施体制



九州国際重粒子線がん治療センター



SAGA HIMAT

SAGA Heavy Ion Medical Accelerator in Tosu

塩山 善之



SAGA HIMAT
SAGA Heavy Ion Medical Accelerator in Tosu

九州国際重粒子線がん治療センター（愛称：サガハイマツト）



1

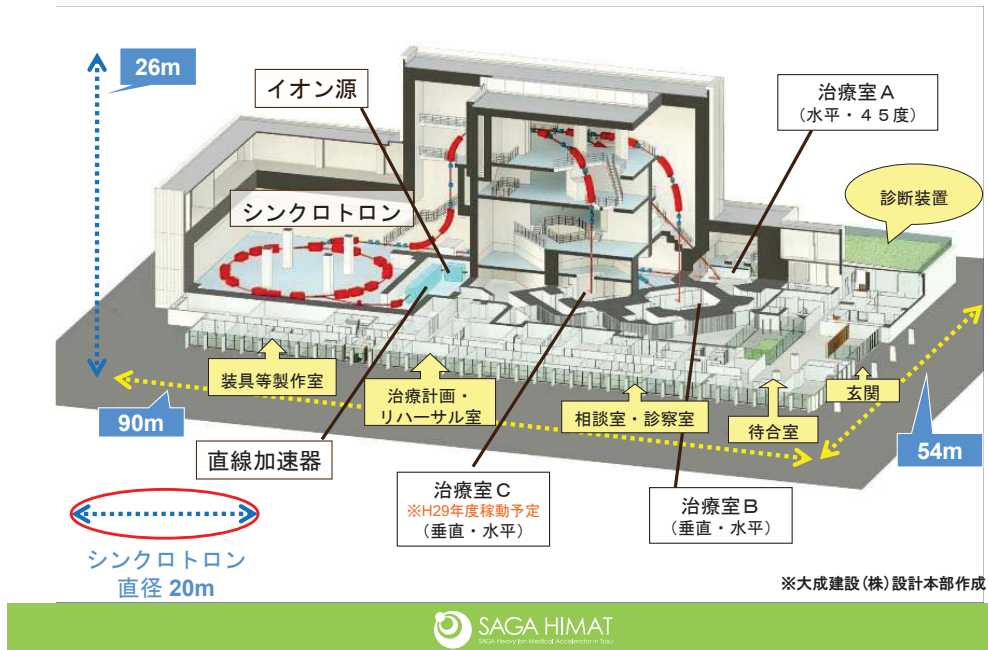
立地現場



SAGA HIMAT
SAGA Heavy Ion Medical Accelerator in Toho

2

施設レイアウト

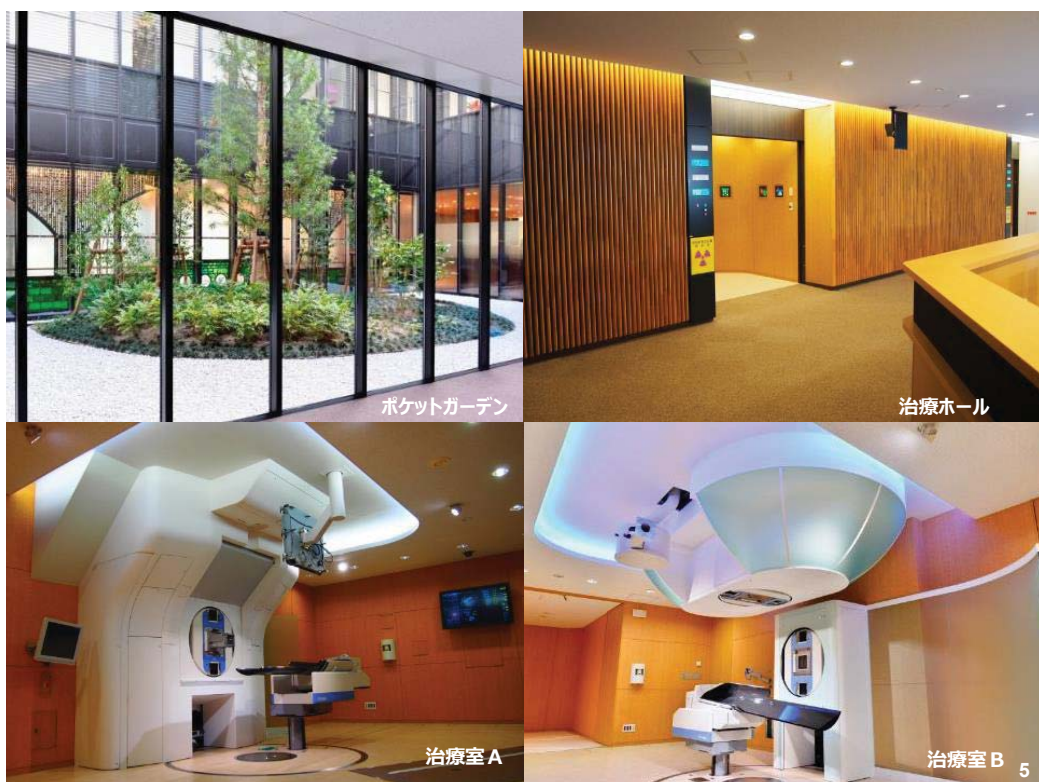


SAGA HIMAT
SAGA International Heavy Ion Medical Research Center

3



4



治療室C/スキャニング照射室

2017年度 稼働予定



サガハイマットのホスピタリティ



がん治療という患者さんの不安を低減する為



医療機関という既成概念にとらわれない
癒しを与えるコンセプトに基づくインテリア

待合ロビーは、適度なセパレート感(プライバシーの確保)と
開放感を両立させた配置等を行なっている



患者さんへの接し方:

問診や治療の説明を行なう際には、看護師、受付ス
タッフが待合ロビーの患者さんのもとへ出向く。

診察や治療の際も患者さん呼び出すのではなく、
看護師やフロアスタッフが患者さんのもとへ出向く。

医師は、患者さんの意思を尊重し、他治療法の選択
肢を含めて十分な説明をつくす。

患者中心の全人的医療を実践



7

サガハイマット 九州国際重粒子線がん治療センターの概要

特 徴

- ・ **産** (九州の企業)
 - ・ **学** (九州・山口の大学病院、医療界)
 - ・ **官** (佐賀県・鳥栖市・福岡県)
- 共同プロジェクト

事業体制

【医療運営】 **公益財団法人 佐賀国際重粒子線がん治療財団**
【建屋管理】 **九州重粒子線施設管理株式会社**

民間立としては国内初の重粒子線治療施設

概算事業費

初期投資額150億円程度

病 床

病床がない (外来治療のみ)

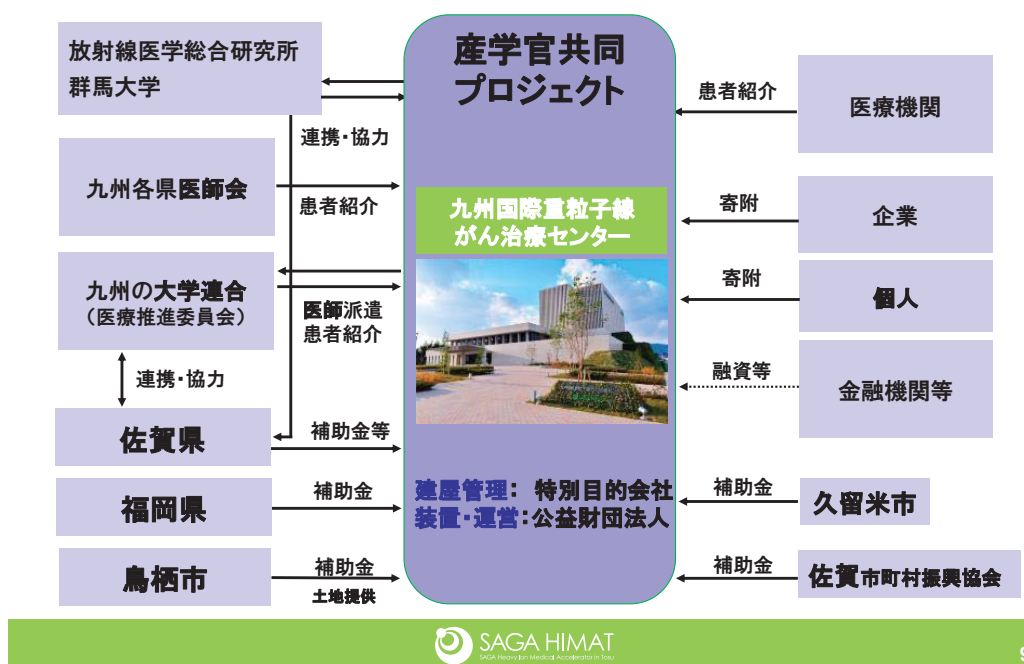
診療科

放射線科単科



8

プロジェクトの構図



サガハイマットの特徴・利点と欠点

■ 利点

- ・ 民間立で紹介しやすい
- ・ 交通アクセス良好で受診・通院しやすい
- ・ 近隣に基幹医療機関が集積

■ 欠点

- ・ 無床および重粒子線治療に特化
入院加療できない, 集学的治療が行いにくい etc.
- ・ 民間立 (独立採算)
経営と研究との両立は, それほど容易ではない

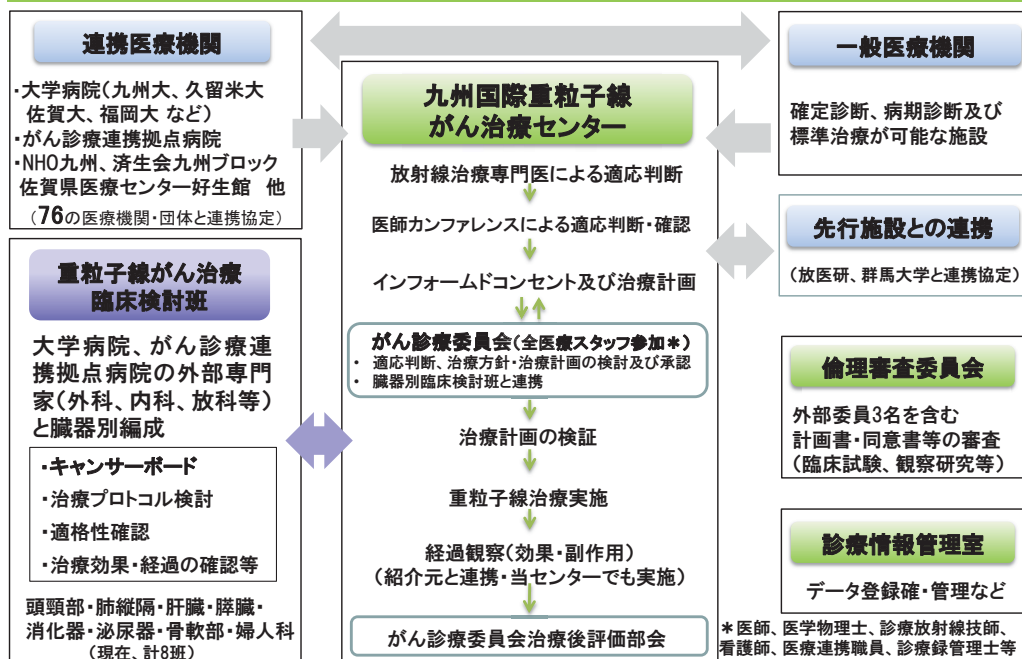
➤ 医療連携の構築と診療/経営と研究のバランスが重要

- ・ 重粒子線がん治療の広域活用・集約化モデル
- ・ 診療/経営と研究を両立する民間立施設の先駆的モデル

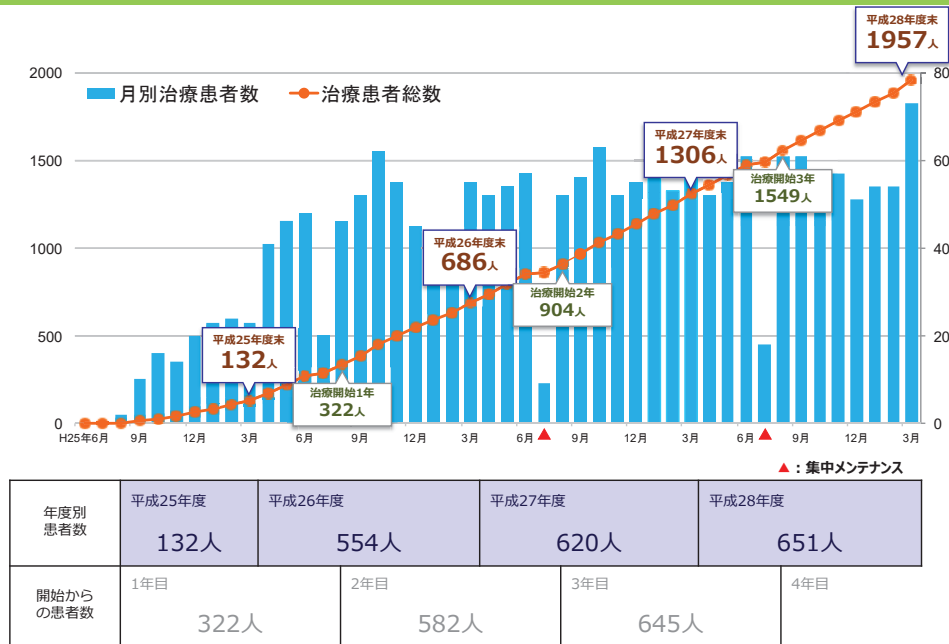
サガハイマットの開設後スケジュール



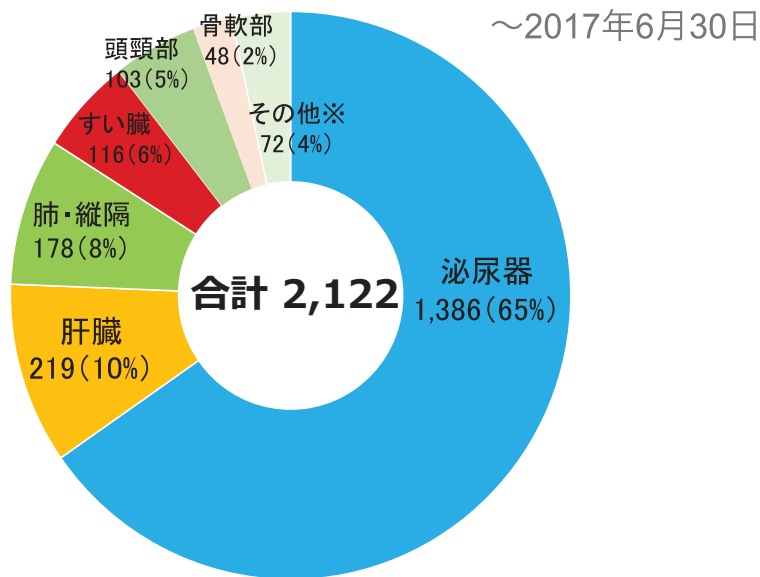
サガハイマットにおける 重粒子線治療実施体制



サガハイマツト治療患者数の推移

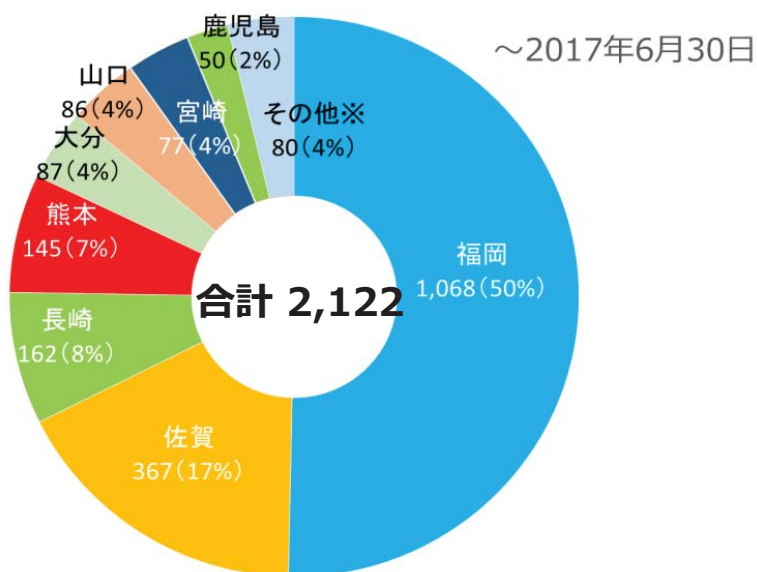


サガハイマツトにおける部位別治療患者数



※直腸（骨盤内再発）、腎臓、リンパ節その他

サガハイマツにおける居住地別治療患者数



サガハイマツにおける臨床研究

● J-CROS

- 多施設共同臨床試験(肺、肝臓、膵臓、前立腺)
- 統一治療方針にもとづいた全国症例登録(前向き観察研究)
- 多施設後向き観察研究

● J-CROS以外

- 放医研で確立された線量分割法を採用し、多くの臨床試験および前向き観察研究を実施

頭頸部腫瘍(非扁平上皮癌、悪性黒色腫・肉腫)、肺癌、肝細胞癌、膵臓癌、直腸癌(術後再発)、骨軟部腫瘍、前立腺など

※放医研・群馬大の治療成績を再現する結果が、多くの疾患において確認され、国内外での学会発表、論文発表をはじめている。

- 照射技術の高度化・標準化研究

スキャニング照射室の整備・・・放医研の協力のもと三菱電機との共同開発

肺癌に対する多施設共同臨床試験（JCROS 1501LUNG）

研究課題名	手術不能 肺野型I期 非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験
研究代表者	九州国際重粒子線がん治療センター 塩山 善之
研究参加施設	九州国際重粒子線がん治療センター, 放射線医学総合研究所, 群馬大学、兵庫県立粒子線医療センター, 神奈川県立がんセンター
研究支援・データセンター	九州大学病院ARO次世代医療センター
研究概要・目的	手術不能の肺野末梢型I期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の有効性および安全性を多施設共同臨床試験で評価
研究デザイン	非無作為化、単アーム、多施設共同
主要評価項目	3年全生存割合
副次的評価項目	有害事象発生割合 全生存期間中央値、全生存割合(2年) 疾患特異的生存割合(2年および3年) 無増悪生存割合(2年および3年) 局所無増悪割合(2年および3年) 局所無増悪生存割合(2年および3年) 増悪形式
探索的評価項目	医療経済評価(QOL調査、費用調査、費用効果分析)
対象患者	標準手術不能・肺野末梢型I期 非小細胞肺癌患者
プロトコル治療	重粒子線治療 1回 15.0 Gy (RBE)、計4回、総線量60.0 Gy(RBE)
目標症例数	IA期 105例、IB期45例
研究実施期間	研究期間:7年(登録期間:4年、後観察期間:3年)

学生教育・人材育成への貢献

- 医学科学生教育
 - 九州大学 講義・臨床実習
 - 佐賀大学 臨床実習
- 保健学科学生教育
 - 九州大学大学院 講義
 - 純真学園大学 講義・臨床実習
 - 帝京大学 講義・臨床実習
- 放射線治療認定看護師育成
 - 久留米大学専門看護師認定コース 講義・実習
- 国内・国際粒子線がん治療研修プログラムへ 講師派遣

今後の取組み・展望

- 先進医療B・多施設臨床試験の遂行を最優先した臨床研究を推進.
- 先進医療A: JASTRO統一方針に従った、適応判断、インフォームド Consent、治療を実践し、全例登録・ロードマップを遂行.
- 「パッシブ照射」と「スキャンニング照射」双方のメリットを活かした治療の高度化・標準化研究を推進.
- 更なる地域および広域の医療連携を充実.
- 行政のがん対策とも連携した取組みを推進.
- 可能な範囲内で海外からの患者受入れも推進.
- 「病む人の気持ちを」尊重した患者中心の医療を実践



神奈川県立がんセンター における重粒子線治療



1

神奈川県立がんセンター 大川伸一

施設の背景

2

- 地方独立行政法人 神奈川県立病院機構
5病院（4 専門病院、1 一般病院）



- 都道府県がん診療連携拠点病院

施設の俯瞰図

3



施設存在地の背景

4



横浜市 : 3 7 3 万人

川崎市 : 1 4 9 万人

相模原市 : 7 2 万人

神奈川県 : 9 1 6 万人 (平成29)

がん罹患数 約5万5千人 (H24)
年齢調整がん罹患率 (10万対 H23)
男/女 = 300 [350] / 230 [280]
[]は全国平均

施設の設立

5

- ▶ i-ROCK は神奈川県の全面的支援により設置
 - ▶ 平成17年に県策定「がんへの挑戦・10力年戦略」 高度ながん医療の提供
- ▶ 県民の大きな関心と期待



6

施設の特徴・利点

がん専門病院



同一敷地内



各診療科
がんセンター
がん相談センター

非適応症例

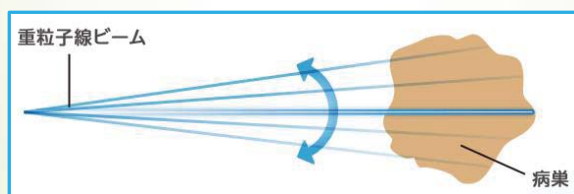
7

治療機器の特徴

3次元スキャニング法



外来治療
回数
放射性廃棄物



全4室に採用

施設の立地・支援体制

8

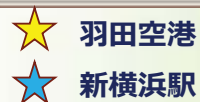
立地



県内からのアクセス



県外からのアクセス



支援



自治体の助成

実績

9

平成27年12月開始



平成29年6月

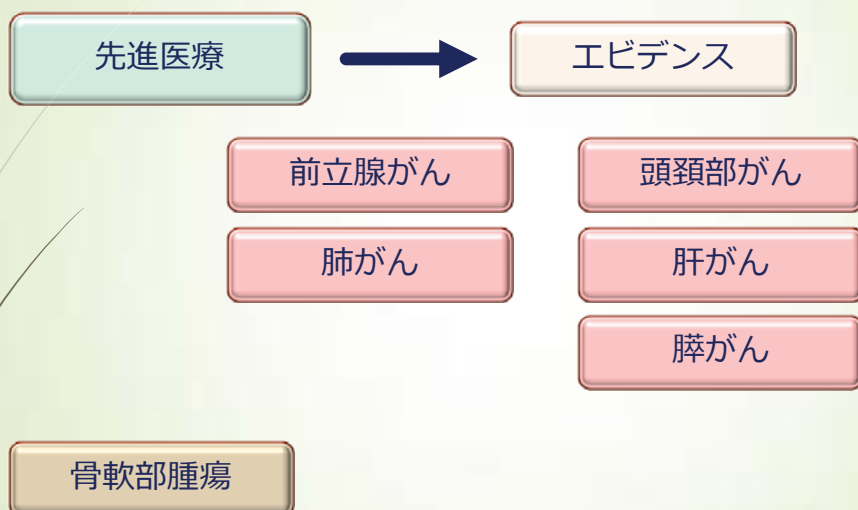
先進医療試験
計10本

6部位

225例

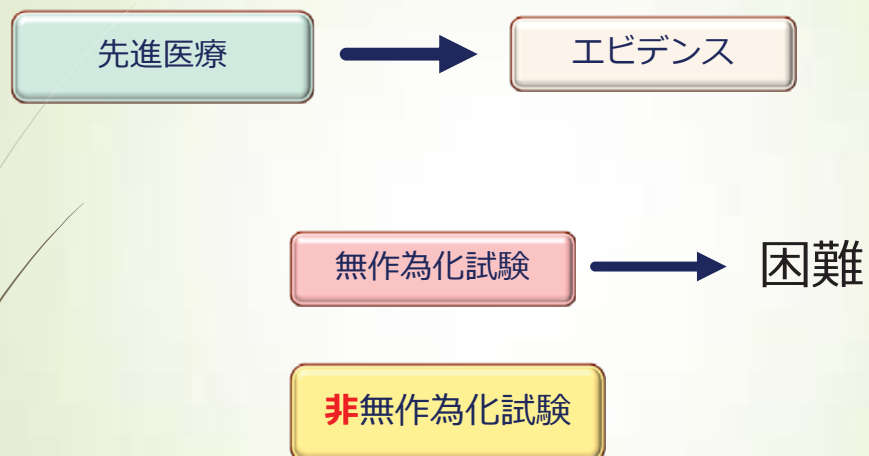
10

多施設共同試験

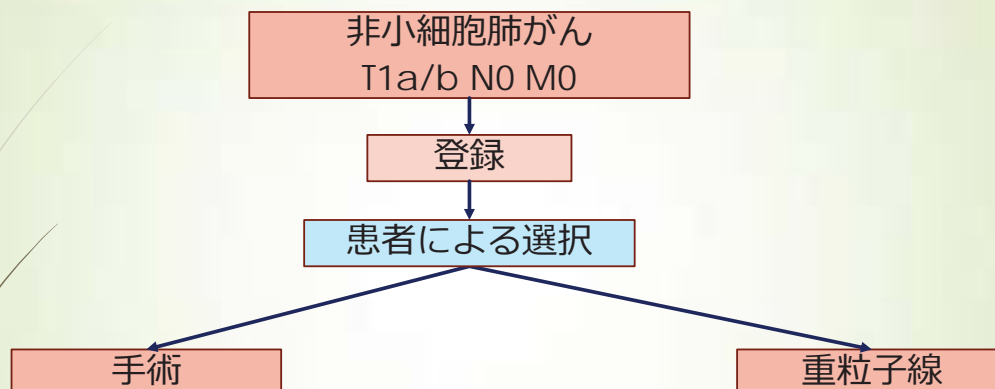


11

多施設共同試験



エビデンス 肺がん試験



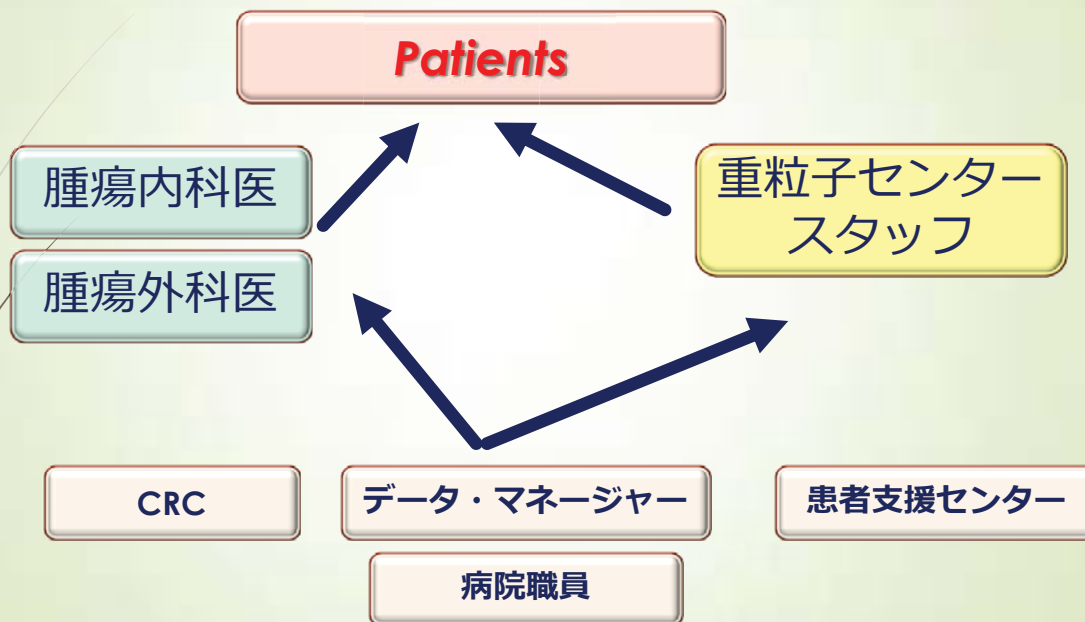
目的：臨床病期IAの肺野末梢小型非小細胞肺がんを対象として、試験的治療である重粒子線治療が、標準的治療である外科的肺切除に対して全生存期間において劣っていないことを非ランダム化同時対照試験にて検証する

小児がん試験



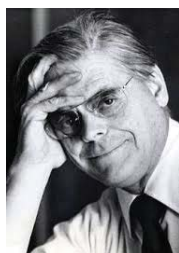
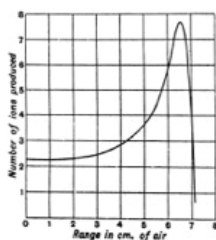
プロトコル委員会

最後に



全国重粒子線治療施設設立者協議会設立記念シンポジウム
発明会館、2017年7月6日

重粒子線がん治療の研究の歴史



辻井 博彦

放射線医学総合研究所・客員研究員

神奈川県立がんセンター・重粒子線治療センター長

医用原子力技術研究振興財団 副理事長

粒子線治療の歴史

- 放射線治療の120年以上前に始まったが、そのなかで**粒子線治療は70年以上の歴史がある。**
- 粒子線の中で最初に用いられたのは速中性子線（1938年）、次いで、陽子線、ヘリウムイオン線、パイ中間子線、重イオン線（ネオンイオンや炭素イオンなど）の順。
- いずれの粒子線もその臨床応用は米国でスタート。
- **現在、陽子線と炭素線が普及しているが、そのなかで日本は先導的役割を果たしてきた。**

1993年：世界初の治療を目的とした
粒子線加速装置(HIMAC)が完成



放医研HIMAC: 1993年に完成



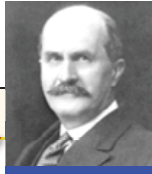



放医研7代所長平尾泰男氏

粒子加速器科学の専門家で重粒子線加速器HIMACを建設。



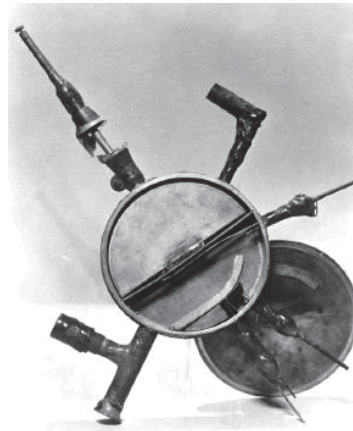
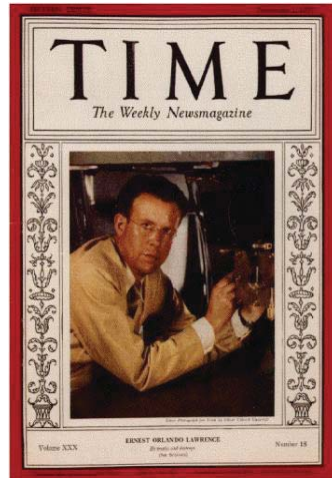
放射線医学総合研究所50年史から引用

荷電粒子線治療の歴史

1895	独・レントゲンがエックス線を発見	
1896	エックス線によるがん治療開始	
1903	英国・W.H.ブラッグがブラッグ曲線発見	 W.H.Bragg
1930	米国・E.ローレンスがサイクロトロン基礎理論を発表	 E.Lawrence
1946	米国・R.ウィルソンが粒子線のがん治療への応用を提唱	 R. Willson
1955	米国・バークレー研究所が陽子線による臨床研究を開始	
1961	米国・マサチューセッツ総合病院で陽子線治療を開始	
1973	英国・ハUNSフィールドがエックス線CTを発明	 G.Hounsfield
1974	米国・パイ中間子治療を開始。	
1975	米国・バークレー研究所が重イオン線臨床研究を開始	
1979	(独)放医研が陽子線による臨床研究を開始	
1983	筑波大学/KEKが陽子線による臨床研究を開始	
1990	ロマリンダ大学が世界初の陽子線治療専用施設を完成	
1994	放医研が炭素線による臨床研究を開始	
1997	ドイツGSIが炭素線による臨床研究を開始	
2002	兵庫県が炭素線による臨床研究を開始	

サイクロترون発明

Ernest Orlando Lawrence (1901~1958)

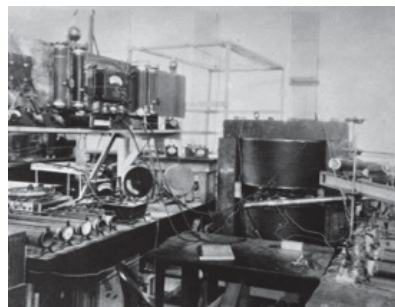


世界で初めて粒子線を人工的に造れるようになった。
E.O Lawrence and M. S. Livingston (1931).

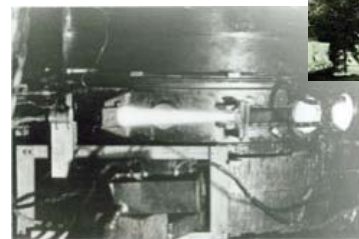
The single dee was only 13 cm in diameter.



1931- The invention of Cyclotron, 4-inch, 80 keV p → then 9-inch



1932- The 11-inch Cyclotron, 1.2 MeV p, was housed in a laboratory without shielding.



1933 - The 27-inch Cyclotron, 4.8 MeV p and d, was installed in the Rad Lab of the UC Berkeley campus.



1937- Historic 37-inch Cyclotron, 8 MeV d (displayed at the Lawrence Hall of Science)

→ 1st "Fast neutron RT" in 1939 (24pts)



1939 - The 60-inch Cyclotron, deuterons to 19 MeV.

- Robert Stone and John Lawrence
→ "Fractionated fast neutron RT" (226 pats)
- Melvin Calvin used C¹⁴ as a tracer to study photosynthesis (Nobel prize).



Courtesy of W.Chu

世界の速中性子線治療施設(1980年代)

Place	Cyclo- tron	D-T Generator	Linac	Total
Europe	3 (2)	3 (2)	0	6 (4)
UK	2	2	0	4
USA	4 (3)	0 (1)	1	5 (4)
Japan	2(1)	0	0	2 (1)
Total	11(6)	5 (3)	1	17 (9)

(): Proposed or under construction

日本は放医研と医科研で中性子線治療

写真でみる20年の歩み



放医研20年史1977年10
月の巻頭を飾った写真。

放医研速中性子線治療グループ



1978年7月28日

放医研の速中性子線治療装置は巨大で、**垂直方向のみ照射**できる機構だった。寝台を傾げることで斜方向の照射を補っていた。

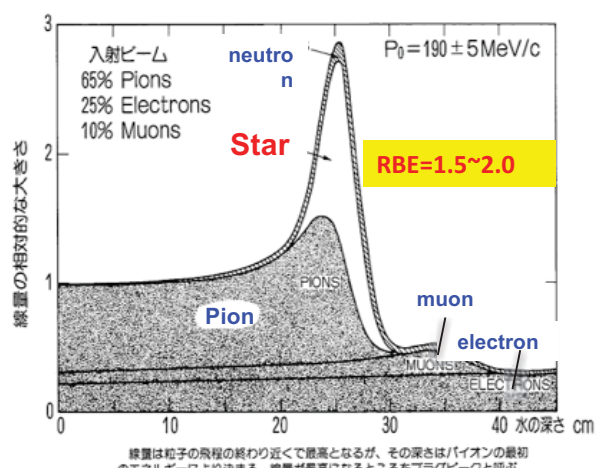
1980年代後半、速中性子線治療に対する 批判が世界的に高まった

- 1987.2 Duncan 速中性子は頭頸部がんにもメリットがないと報告。
- 1987.10 放医研と東大医科研の速中性子線治療成績：
骨肉腫・悪性黒色腫等では優れた局所制御効果が得られたが、
ランドマイズドトライアルの行われた子宮頸癌・膀胱癌・喉
頭癌では生存率には有意の差は見られなかった。
- 1988.6 Nature 誌に速中性子線治療批判記事が掲載。
- この批判のため 建設中止が相次いだ。

- 線量分布が低エネルギーX線並みであったため、
線量分布が不良で、強い副作用が発生した。
- 1990年代後半、世界のすべての施設が治療中止。

世界のパイ中間子線治療

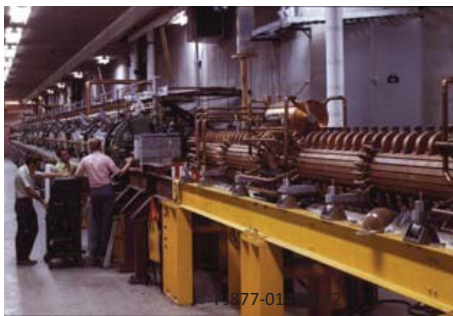
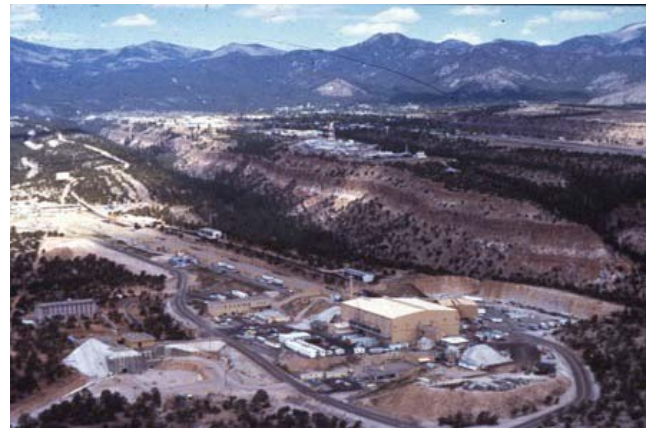
- パイ中間子は、湯川秀樹博士が「中間子論」で1949年にノーベル賞を受けた。
- 原子核の構成要素である陽子と中性子との間に働く引力(核力)を媒介する場の素粒子。
- 質量は電子の 273倍、陽子の6分の1。



施設名	国	加速器	エネルギー (MeV)	期間	患者数
LAMPF	米国	Linac	600	1974~82	230
TRIUMF	カナダ	Cyclotron	500	1979~94	367
PSI	スイス	Cyclotron	500	1980~93	503
					1,100

ロスアラモスのパイ中間子研究所における中間子治療 Pion Therapy at Los Alamos Pi-meson Facility (LAMPF)

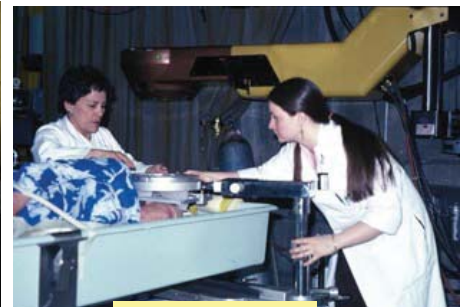
- ロスアラモスで第二次大戦中にで原子爆弾が開発・製造された(マンハッタン計画)。
- 1974年にパイ中間子がん治療の臨床研究が始まった。
- わが国から多くの医師、医学物理士が臨床研究に参加。



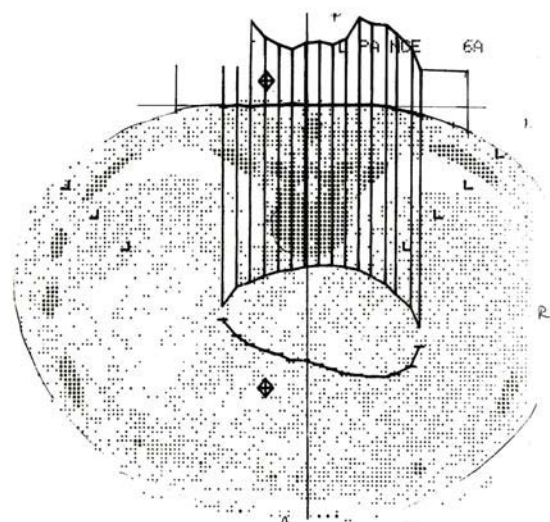
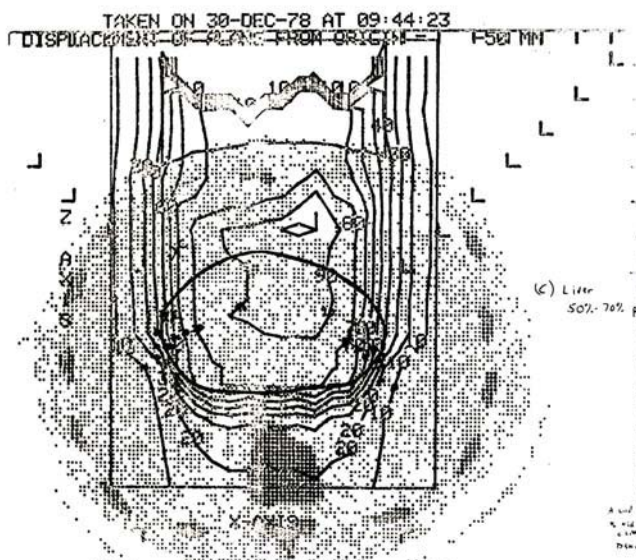
Half mile accerelater



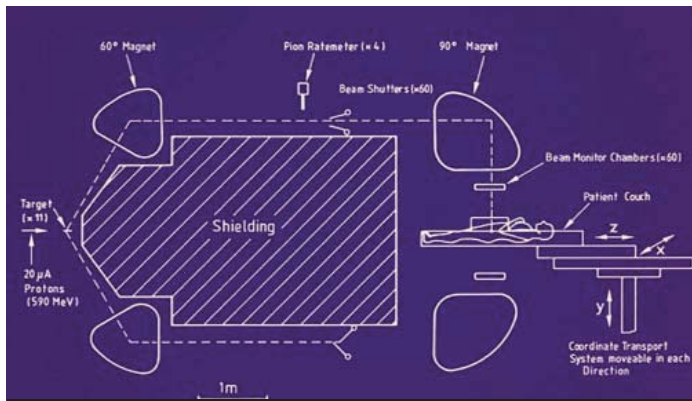
1970年代、米国では「がん告知」が普通に行われていた。



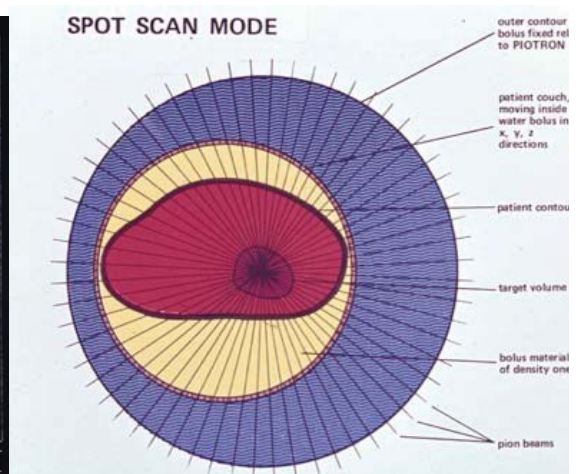
PIP System



スイスPSIのパイ中間子線治療でスキャンニング照射法が開発



パイ中間子線は一点に固定しているので、患者を3次元移動させることにより体内病巣を照射した。



パイ中間子治療で育った放射線腫瘍医

支援：読売新聞社

コーディネーター：中村誠太郎
坂本澄彦



田中 良明



辻井博彦



池田 恢



秋根康之



近藤 誠



溝江純悦



高井 良尋

パイ中間子治療で放射線腫瘍医

支援: 読売新聞社

コーディネーター: 中村誠太郎
坂本澄彦



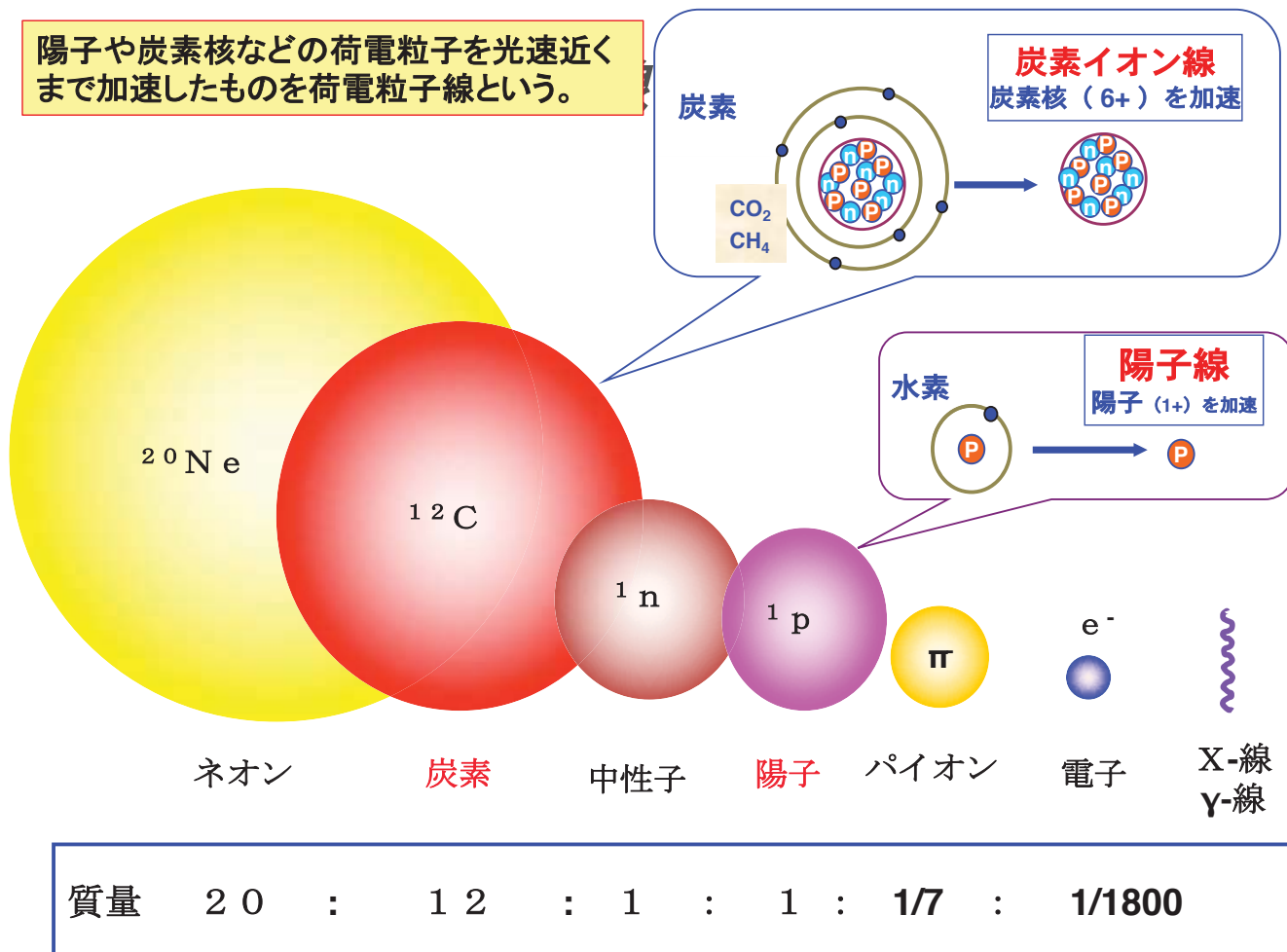
パイ中間子治療についての総括

- ① 線量分布とRBEは、当初期待していたほどではなかった。
- ② 肉腫に対しては有効であると思われた。
- ③ 線量分布に関しては、より急峻な線量勾配を自由に作成できることが望ましい。
- ④ むしろ陽子線が優れているのではないか。



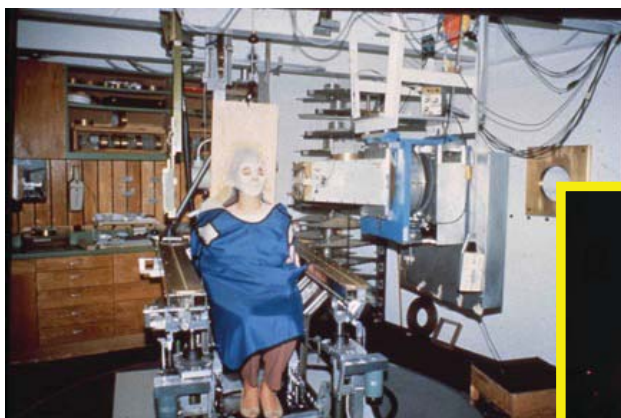
- ・ パイ中間子線治療において、CTを用いた治療計画システム、患者固定法、スキャンニング照射法など、新しい技術が開発された。
- ・ わが国で粒子線治療の分野で多くの人材が育った。
- ・ わが国の粒子線治療の方向性に影響を与えた。

陽子や炭素核などの荷電粒子を光速近くまで加速したものを荷電粒子線という。

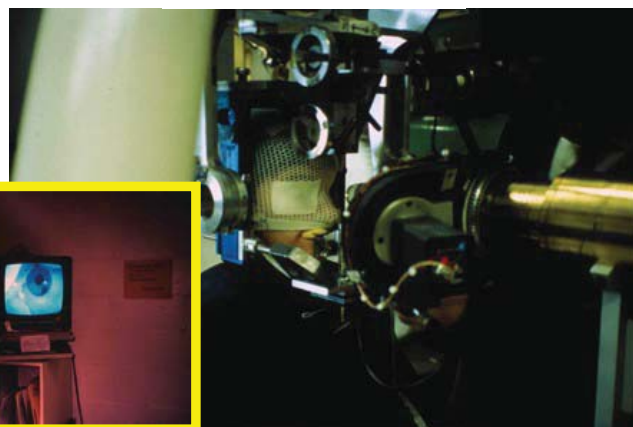


マサチューセッツ総合病院で本格的な陽子線治療 (1980年代)

眼メラノーマの治療



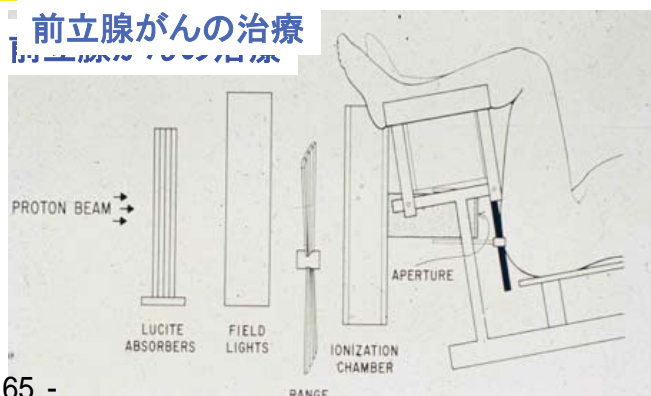
頭頸部がんの治療



体幹部腫瘍の治療



前立腺がんの治療



H.Suit : 陽子線治療のパイオニア 1991 (平成3年)、KEKにて



世界の陽子線治療部位と患者数(1993.05)

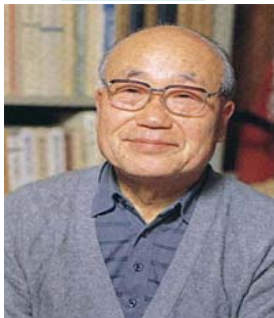
部位	米国	ヨーロッパ	ソ連	日本	合計	
眼メラノーマ	1,698	2,196	355	44	4,293	35.1%
頭蓋内・頭蓋底 腫瘍	3,132	15	1,678	58	4,883	39.9%
頭頸部	79	20	0	21	120	1.0%
胸・腹部	2	0	0	127	129	1.1%
骨盤(主に前立腺)	469	41	242	61	813	6.6%
その他	18	12	77	128	235	1.9%
不明	709	27	1,025	0	1,761	14.4%
合計	6,107 (49.9%)	2,311 (18.9%)	3,377 (27.6%)	439 (3.6%)	12,234	100.0%

初期の陽子線治療は、もっぱら眼メラノーマと頭蓋底・頭蓋内腫瘍に的を絞り、良い成績を出していた。

わが国の陽子線治療

わが国の陽子線治療は、1978年にまず放医研で、ついで1983年に、放医研、筑波大学、及びKEKの3施設の共同作業として始められた。

放医研



梅垣洋一郎

筑波大学



北川俊夫

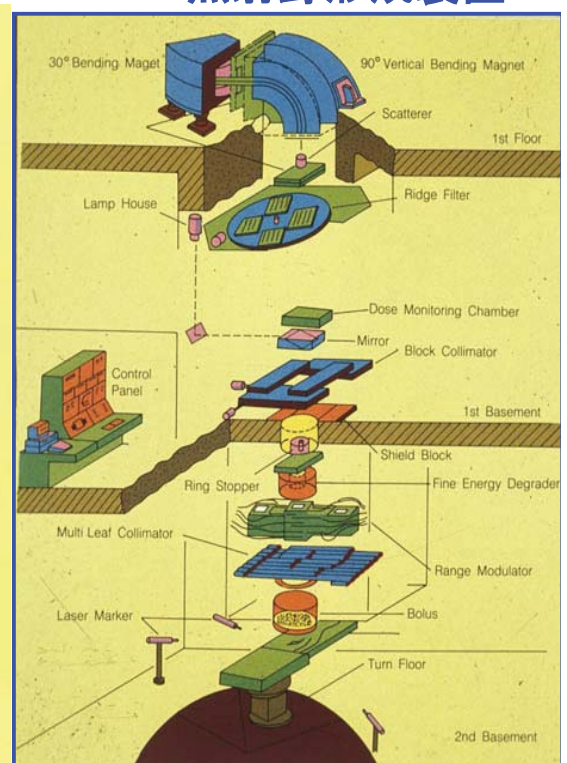
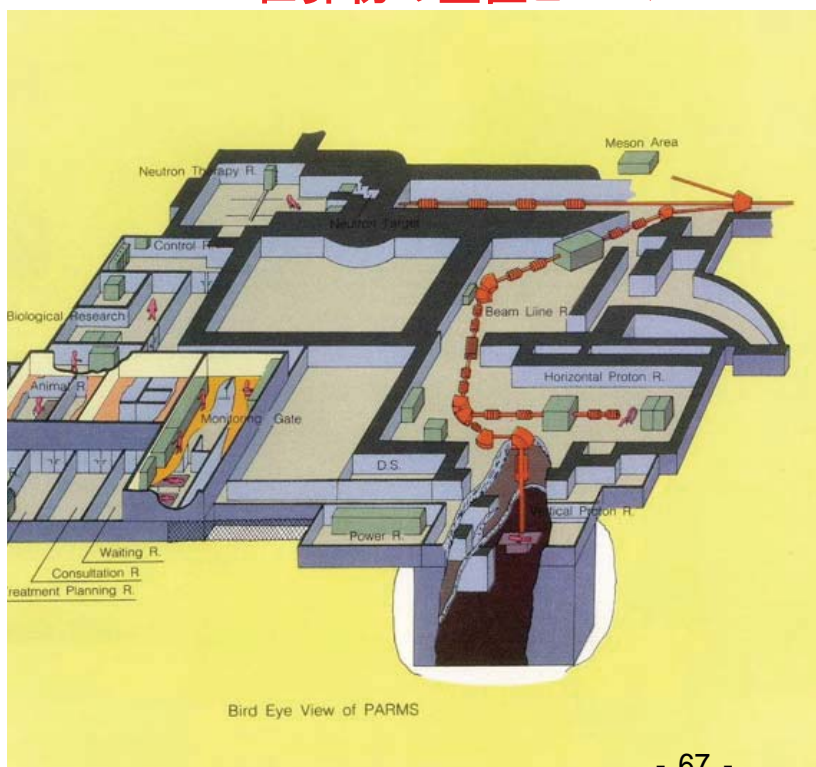


辻井博彦 稲田哲夫

1983年、筑波大学が、高エネルギー物理学研究所(KEK)のブースタ・シンクロトロンから得られる250MeV陽子線を利用して、世界で初めて**深部がんの治療**を本格的に開始。

世界初の垂直ビーム

照射野形成装置

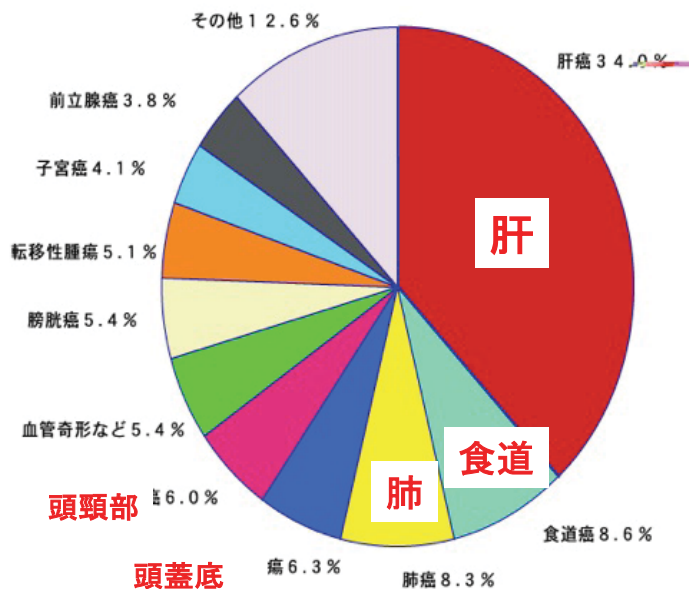


筑波大学陽子線医学利用研究センター (1983-2000)

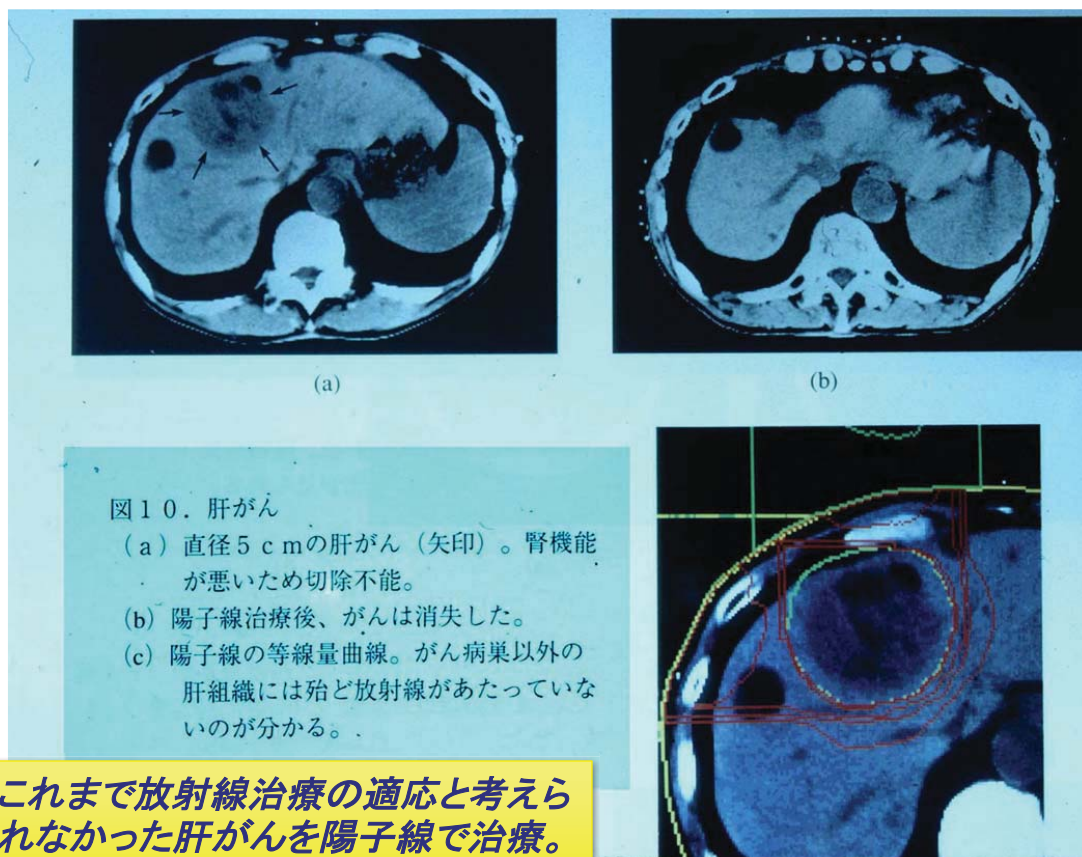
世界に先駆けて、頭頸部とともに深在性腫瘍(肝、肺、食道、膀胱)などの治療を本格化させた。



筑波大学での陽子線治療患者の疾患別分布
1983-2000年、合計700人

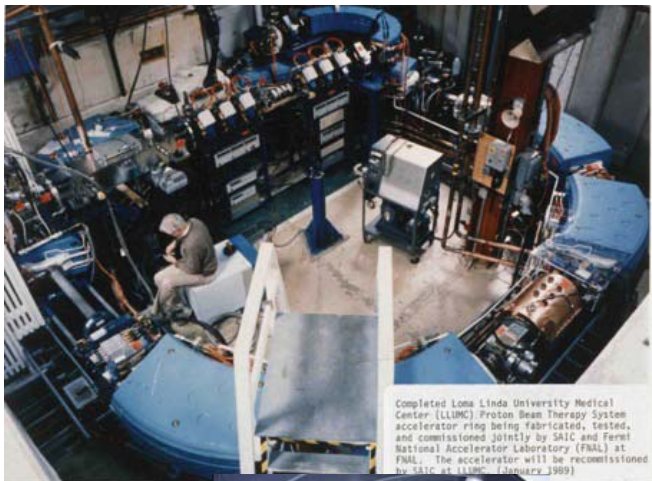
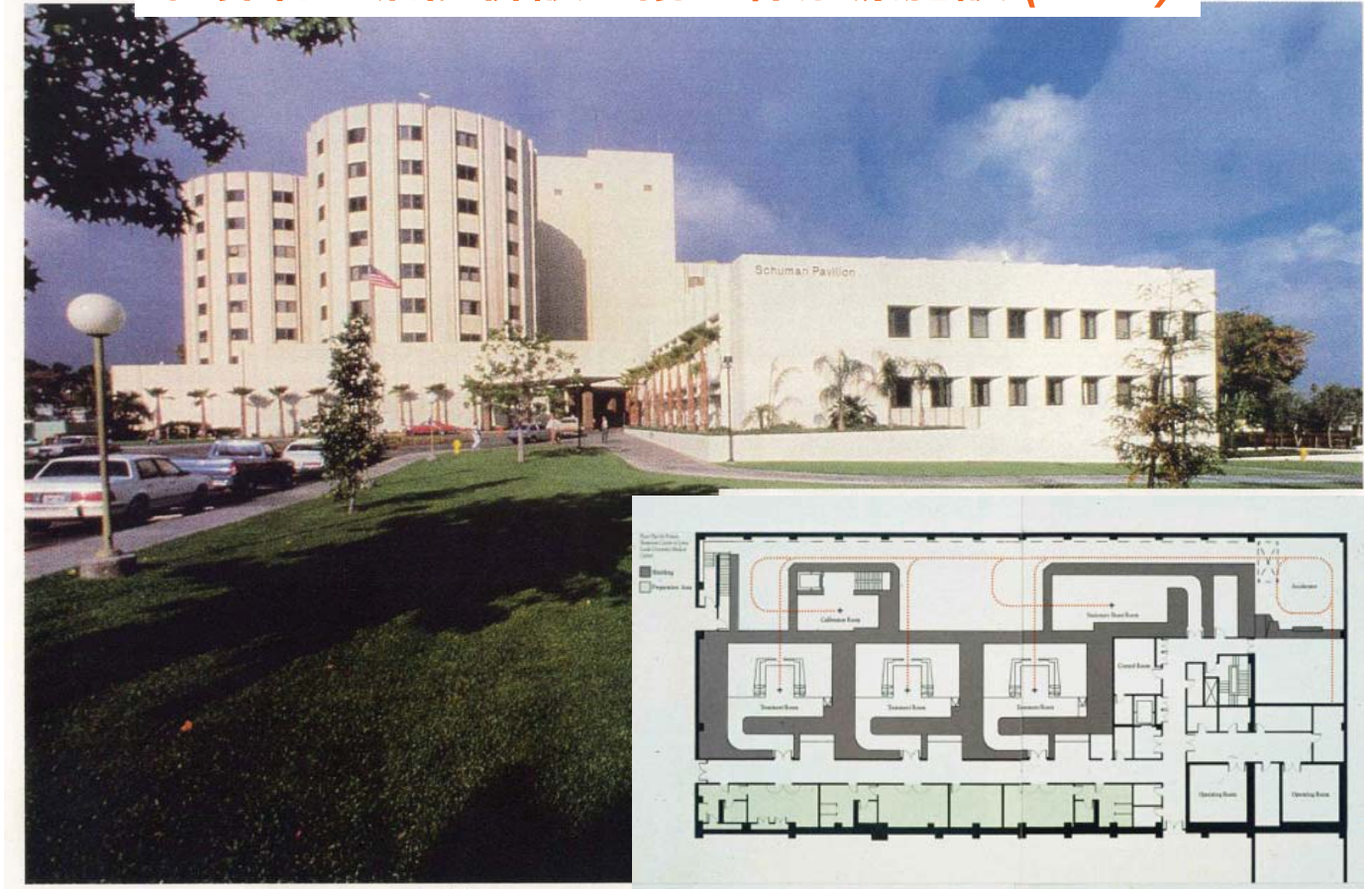


筑波大学の陽子線による世界初の肝がん治療成功例



米国ロマリンダ大学

世界初の病院併設型陽子線治療施設 (1990)



Completed Loma Linda University Medical Center (LLUMC) Proton Beam Therapy System accelerator ring being fabricated, tested, and commissioned jointly by SAIC and Fermi National Accelerator Laboratory (FNAL) at FNAL. The accelerator will be recommissioned by SAIC at LLUMC (January 1989)



1990年 世界初の回転ガントリー（直径 14m）



Gantry designed, fabricated, and installed under the supervision of SAIC for the Loma Linda University Medical Center (LLUMC) Proton Beam Therapy System. (August 1989)

重粒子線治療のパイオニア

ローレンスバークレー国立研究所で実施(1975-1993)

J.R. Castro



1st He pat	06/'75
1st C pat	05/'77
1st Ne pat	11/'77
1st Ar pat	03/'79
1st Si pat	11/'82

1975-1993

He ions = 2,054 pats

Neon ions = 433 pats

Other ions = 23 pats



パイ中間子か重イオンかの論争の時代(1970-80年代)

梅垣先生



平尾先生



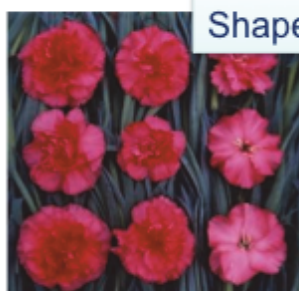
- ❖ 速中性子線治療にかげりが見え始めた1970年代後半から、次の時代のがん治療の本命は重イオンかパイ中間子かという議論。
- ❖ 1975年12月、ノーベル賞を受けられた湯川秀樹先生が、日本でパイ中間子によるがん治療を実現するように要請。
- ❖ しかし、米国・カナダやヨーロッパで行われたパイ中間子による治療の成績が期待されたほどでなく、特に障害が強いことが明らかになったため、自然消滅の形になった。
- ❖ 1984年、放医研はHIMACの建設計画を開始し、1993年に完成、1994年から治療を開始した。

Flower mutation of carnation regenerated from leaf cultures treated with different mutagen

Mutagen	Mutation frequency (×10 ⁻¹ %)											
	Flower color										Shape	
	Light pink	Pink	Dark pink	Red	Salmon	Yellow	Cream	Stripe	Minute striped	Complex	Round petals	Dianthus type petals
EMS	0	5.2	0	1.0	0	0	0	3.1	0	0	0	0
Soft X-rays	1.7	8.4	0	3.4	0	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-rays	1.7	2.6	0	1.7	0	0	0	0	11.3	0	0.9	0
Carbon ions	2.4	4.7	2.4	3.5	2.4	2.4	1.2	3.5	0	2.4	4.7	2.4



Color



Shape

Ethylmethanesulfonate(EMS)

Commercialized
in 2002
EU & Japan
(\$ 13 million in 2008)

Mutation spectrum of carbon ions was wider than the other mutagen³⁰

Okamura *et al.*, NIMB 206, 574-578 (2003).

重粒子線線治療の特徴

◆『手術困難ながん』に有効

頭蓋底、頭頸部、骨盤領域、etc.

◆『放射線抵抗性がん』に有効

肉腫、悪性黒色腫、腺がん、etc.

◆『短期照射法』が可能

治療期間は、他の放射線治療の1/2以下で済む。

- 肺がん、肝がんなどでは 1、2回。
- 前立腺がんなどでは 12～16回。
- 全体では平均12回/3週間

放医研の技術開発

HIMAC (1993)



- ・He~Ar
- ・最大800MeV/n
- ・ワブラー法
- ・呼吸同期照射

兵庫

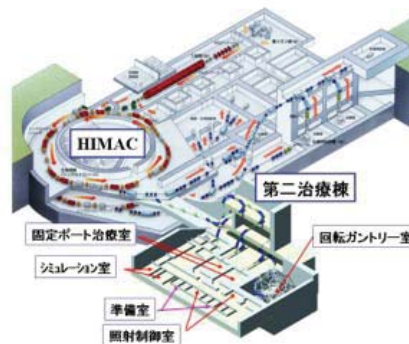
普及小型装置 (2010)



- ・C
- ・最大400MeV/n
- ・螺旋ワブラー法
- ・呼吸同期照射
- ・積層原体照射

群馬大、佐賀

最新照射システム

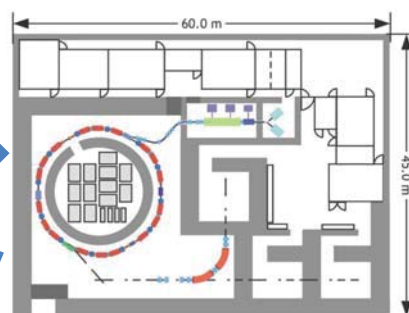


- ・C, O, (^{11}C , ^{15}O)
- ・最大430MeV/n
- ・3Dスキニング法
(呼吸同期照射)
- ・回転ガントリー

神奈川 (iROCK)

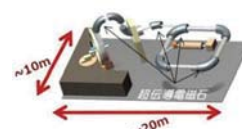
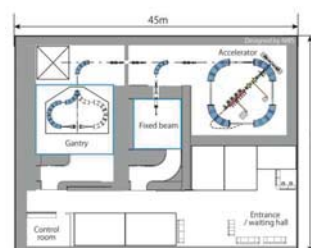
各世代の量子線治療装置

- 第1世代: HIMAC、GSI(ドイツ)
臨床試験、基礎研究センターの大型治療装置
- 第2世代: 群馬大学、ハイデルベルグ大学等
臨床研究センターの重粒子線治療実証装置
加速核種: 炭素、加速器直径: 約20m、建屋: 60m x 45m
照射装置: 固定ポート
- 第3世代: 佐賀県、神奈川、山形大学等
臨床中心の普及型重粒子線治療装置
加速核種: 炭素、加速器直径: 約20m、建屋: 60m x 45m
照射装置: 固定ポート (スキニング、回転ガントリー)



従来型
開発対象

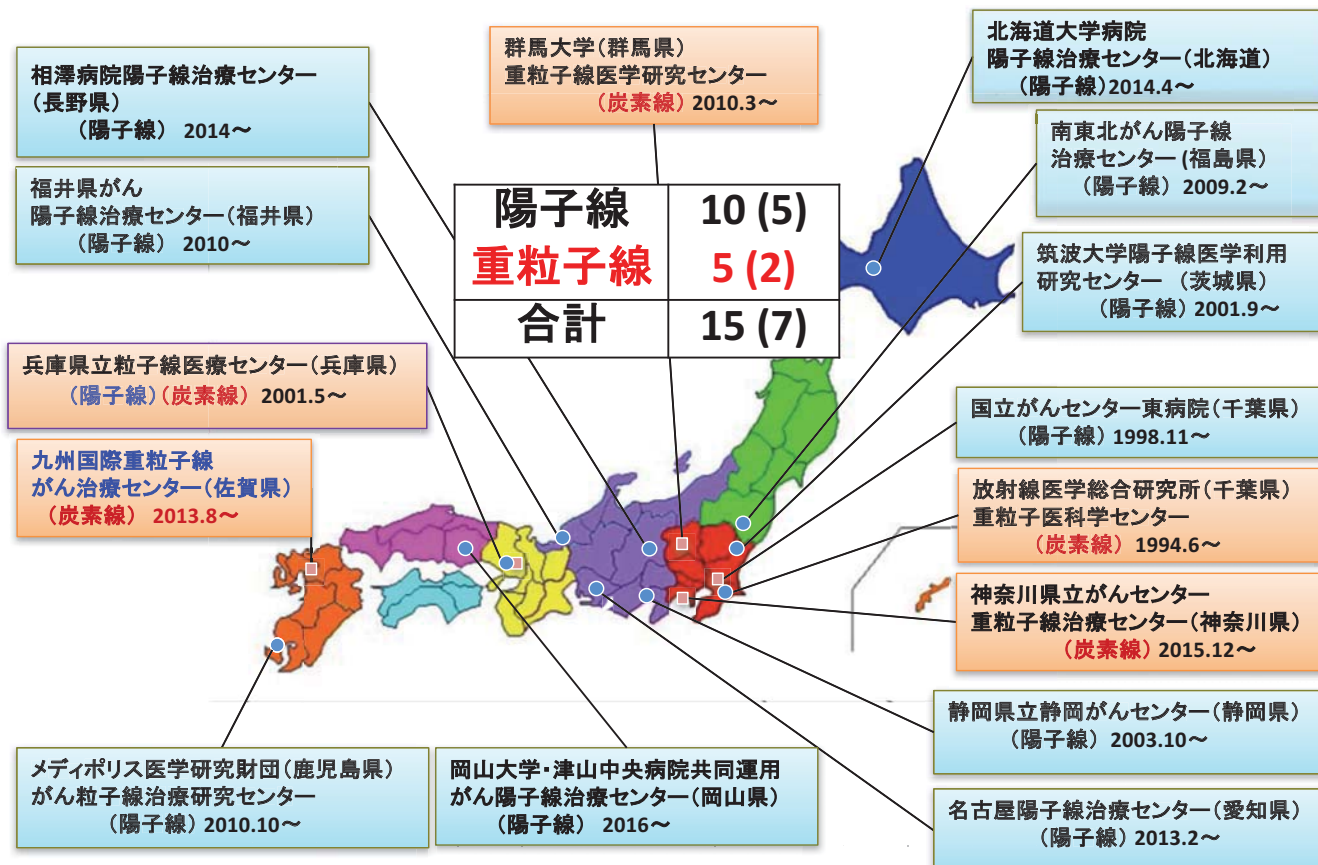
- 第4世代: 超伝導技術、マルチオン照射技術を活用した小型量子線治療装置
加速核種: ヘリウム、窒素、炭素、酸素、ネオン等
シンクロトロン: 直径約10m、建屋: 45m x 34m
照射装置: 固定ポート スキニング、回転ガントリー スキニング
- 第5世代: パワーレーザー技術を活用した病院
建物内設置型の超小型量子線治療装置
加速核種: ヘリウム、窒素、炭素、酸素、ネオン等
シンクロトロン: 直径約7m、建屋: 20m x 20m (病院内)
照射装置: ガントリー スキニング



世界で稼働中の粒子線治療施設

	国	陽子線	重粒子線	陽子線 + 重粒子線	合計	
北・中部 欧州	英国	1			1	16 23.5%
	フランス	2			2	
	ドイツ	4		2	6	
	イタリア	2		1	3	
	スウェーデン	2			2	
	スイス	1			1	
	オーストリア			1	1	
東欧	チェコ	1			1	2 2.9%
	ポーランド	1			1	
ロシア	ロシア	3			3	3 4.4%
アフリカ	南アフリカ	1			1	1 1.5%
アジア	日本	10	4	1	15	22 32.3%
	中国	1	2	1	4	
	韓国	2			2	
	台湾	1			1	
北米	カナダ	1			1	24 35.4%
	米国	23			23	
		56	6	6	68	100%

日本で稼働中の粒子線治療施設 (2016.08)



重粒子線治療：今後の課題

- ❖ 装置小型化・普及により建設費低減化
 - ❖ 医療費の低減化につながる
- ❖ 照射技術開発・技術支援
 - ❖ スキャニング照射法の確立
 - ❖ 小型回転ガントリーの開発
 - ❖ さらなる短期照射法の開発
- ❖ 前向き臨床試験の実施
 - ❖ 他治療法との比較試験（膵臓癌で検討中）
 - ❖ 超難治がん（脳腫瘍、膵癌など）の制御
- ❖ 人材育成
- ❖ 全疾患を健康保険診療に移行

International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy 28 Nov. - 3 Dec. 2016 Chiba & Gunma, Japan

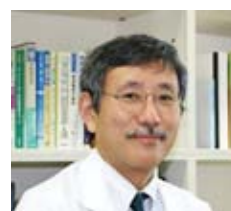
Course Program

	AM	PM
Nov. 28 (Mon.)	History & Overview of Ion Beam Radiotherapy Physics 1. Basic Knowledge	Biology 1. Biological Characteristics Physics 2. Accelerators Clinical 1. Overview
29 (Tue.)	Biology 2. Biological Models Physics 3. Beam Delivery & Dosimetry	Clinical 2. Head & Neck, Skull Base CNS, Lung Tumors, Esophagus Clinical 3. Pancreas, Rectum, Liver
30 (Wed.)	Physics 4. Treatment Planning Physics 5. Facility Design Physics 6. Radiation Shielding	Clinical 4. Genitourinary, Breast Cancer Eye, Gynecologic Tumors Patient Positioning Treatment Planning
Dec. 1 (Thu.)		Clinical 5. Diagnostic Imaging Study 1
		Study 2
		Study 3
		Study 4
		Study 5
		Study 6
		Study 7
		Study 8
		Study 9
		Study 10
		Study 11
		Study 12
		Study 13
		Study 14
		Study 15
		Study 16
		Study 17
		Study 18
		Study 19
		Study 20
		Study 21
		Study 22
		Study 23
		Study 24
		Study 25
		Study 26
		Study 27
		Study 28
		Study 29
		Study 30
		Study 31
		Study 32
		Study 33
		Study 34
		Study 35
		Study 36
		Study 37
		Study 38
		Study 39
		Study 40
		Study 41
		Study 42
		Study 43
		Study 44
		Study 45
		Study 46
		Study 47
		Study 48
		Study 49
		Study 50
		Study 51
		Study 52
		Study 53
		Study 54
		Study 55
		Study 56
		Study 57
		Study 58
		Study 59
		Study 60
		Study 61
		Study 62
		Study 63
		Study 64
		Study 65
		Study 66
		Study 67
		Study 68
		Study 69
		Study 70
		Study 71
		Study 72
		Study 73
		Study 74
		Study 75
		Study 76
		Study 77
		Study 78
		Study 79
		Study 80
		Study 81
		Study 82
		Study 83
		Study 84
		Study 85
		Study 86
		Study 87
		Study 88
		Study 89
		Study 90
		Study 91
		Study 92
		Study 93
		Study 94
		Study 95
		Study 96
		Study 97
		Study 98
		Study 99
		Study 100

参加国	人数	所 属
アジア地域	30	がんセンターなど
インド・UAE	4	大統領府など
EU	7	大学病院など
米国	8	大学病院など
日本	10	メーカー、学生など
合計	59	

Venue

QST National Institute of Radiological Sciences (Chiba)
Gunma University Heavy Ion Medical Center (Gunma)



International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy

6 Nov. - 11 Nov. 2017 Chiba & Gunma, Japan

Course

Nov.

6 (Mon)

重粒子線治療教育トレーニングコース 2017年11月6日～11日

7 (Tue.)	Biology 2. Biological Models Physics 3. Beam Delivery & Dosimetry	Clinical 2. Head & Neck, Skull Base CNS, Lung Tumors, Esophagus Clinical 3. Pancreas, Rectum, Liver
8 (Wed.)	Physics 4. Treatment Planning Physics 5. Facility Design Physics 6. Radiation Shielding	Clinical 4. Genitourinary, Breast Cancer Eye, Gynecologic Tumors Tour Patient Positioning Treatment Planning
9 (Thu.)	Move To Gunma	Topics & Introduction of Facilities Case Study 1 Liver Cancer
10 (Fri.)	Facility Set-up & Operation Cost Effectiveness	Vendor Presentation Carbon ion and Photon Case Study 2 Head and Neck Cancer
11 (Sat.)	Tour & Free discussion	Move To Tokyo

Course Director

Hirohiko Tsujii, M.D., Ph.D.
Visiting Researcher, National Institute of Radiological Sciences (QST,NIRS)
Tadashi Kamada, M.D., Ph.D.
Director General, National Institute of Radiological Sciences (QST,NIRS)
Takashi Nakano, M.D., Ph.D.
Director, Gunma University Heavy Ion Medical Center

現在の臨床成績の総括



膵癌に対する重粒子線治療

国際共同研究に至る経緯



全国重粒子線治療施設設立者協議会設立記念シンポジウム

平成29年7月6日

山田 滋

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病院
National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

がんの罹患数と死亡数

がん	罹患数			(2014 日本) 死亡数		
	M	F	Total	M	F	Total
乳がん		72,742	72,472		13,240	13,240
前立腺癌	78,728		51,534	11,507		11,507
肝臓癌	28,623	15,054	43,677	19,008	9,881	28,889
胃癌	91,006	41,153	132,159	31,483	16,420	47,903
大腸癌	72,101	52,820	112,792	26,177	22,308	48,485
膵癌	18,076	16,726	34,802	16,411	15,305	31,716

部位別5年相対生存率



資料: 国立がん研究センター がん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services
National Cancer Center, Japan

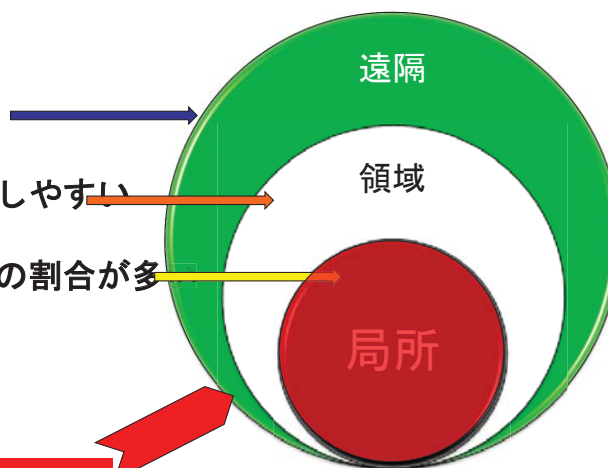
膵癌はなぜ治療抵抗性なのか？

1. 遠隔転移が多い

2. 神経に沿って周辺に浸潤しやすい

3. 膵癌は放射線抵抗性細胞の割合が多

重粒子線で制御



重粒子線治療の特徴

- **高い生物学的効果**
- 優れた線量分布

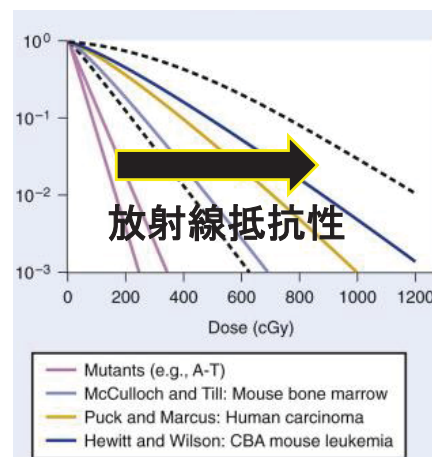
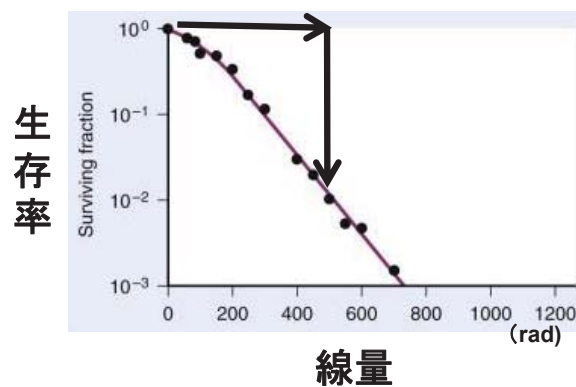
腫瘍および正常脾組織における酸素分圧

脾癌部			正常脾組織	
番号	Med pO2	%<2.5mmHg	Med pO2	%<2.5mmHg
1	3.1	35	47.3	9
2	0	94	46.6	0
3	2.7	43	24.3	0
4	3.4	24	67.4	0
5	0.9	95	51.6	0
6	2	54	69.8	7
7	5.3	68	82.7	0

(Koong AC, IJROBP 48, 2000)

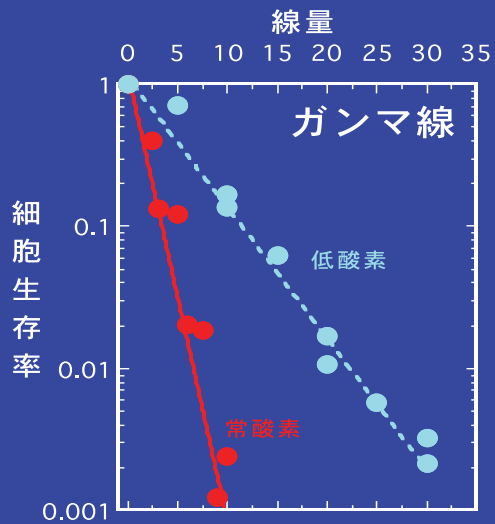
細胞生存率曲線

HeLa子宮腺癌細胞

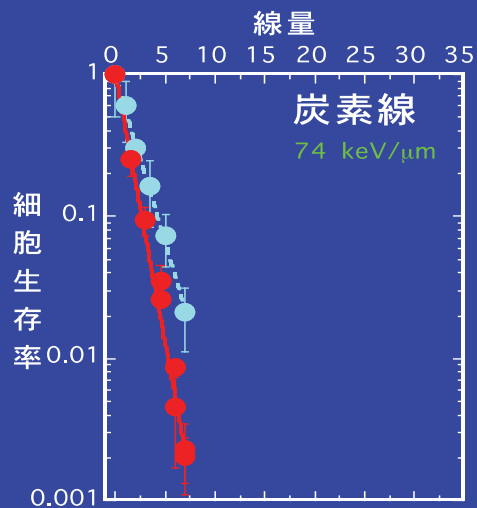


重粒子線は低酸素細胞に対する致死作用が大きい

低酸素がん細胞は放射線抵抗性

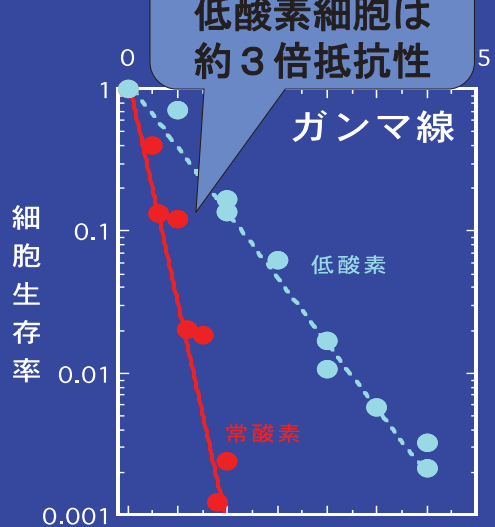


炭素線は低酸素がんに有効

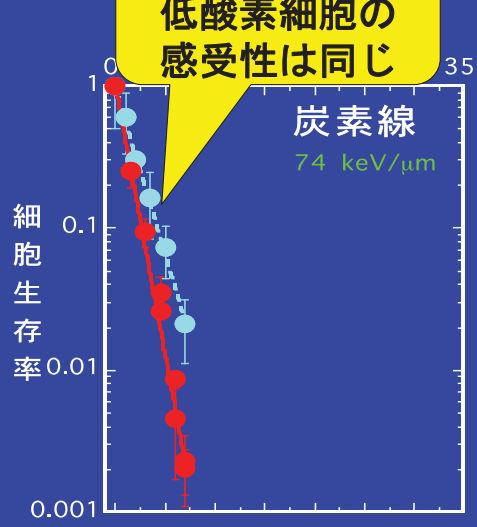


重粒子線は低酸素細胞に対する致死作用が大きい

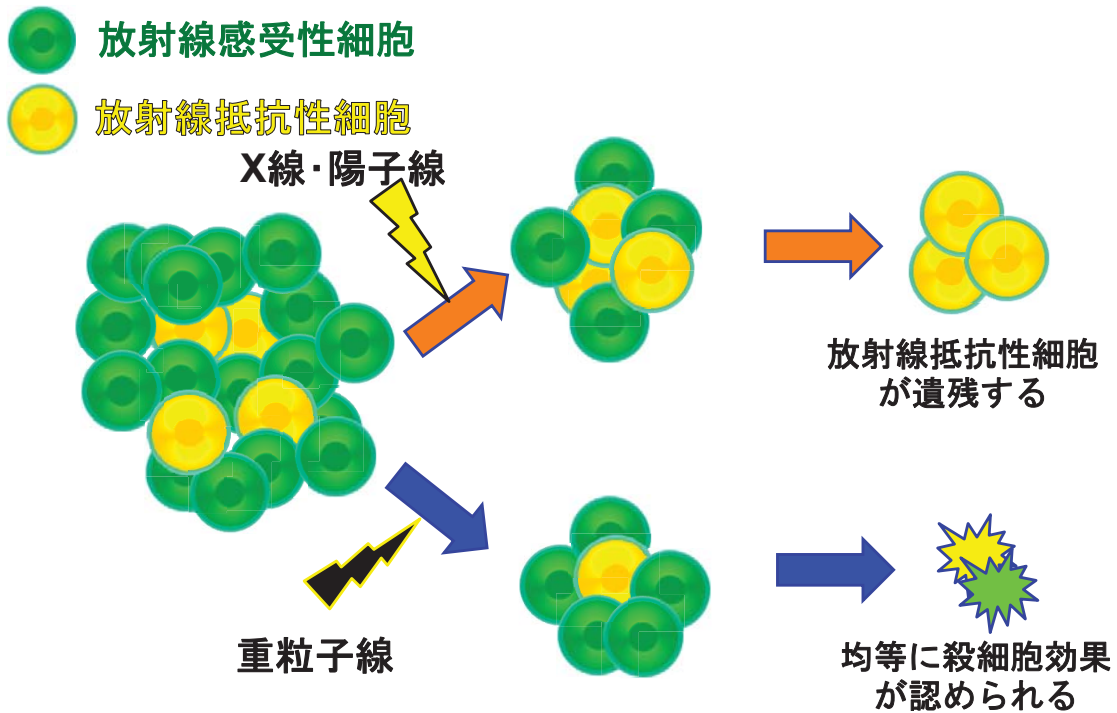
低酸素がん細胞は放射線抵抗性



炭素線は低酸素がんに有効

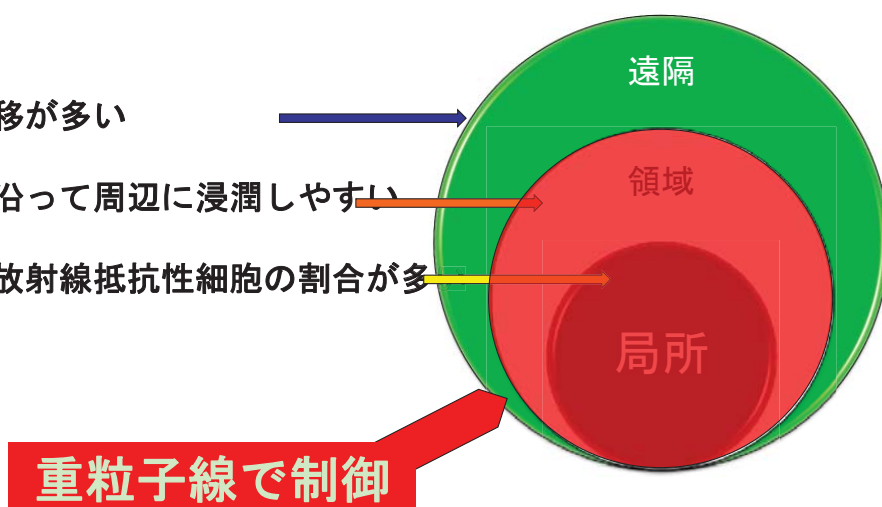


重粒子線とX線のがん細胞に対する殺細胞効果の違い



膵癌はなぜ治療抵抗性なのか？

1. 遠隔転移が多い
2. 神経に沿って周辺に浸潤しやすい
3. 膵癌は放射線抵抗性細胞の割合が多い

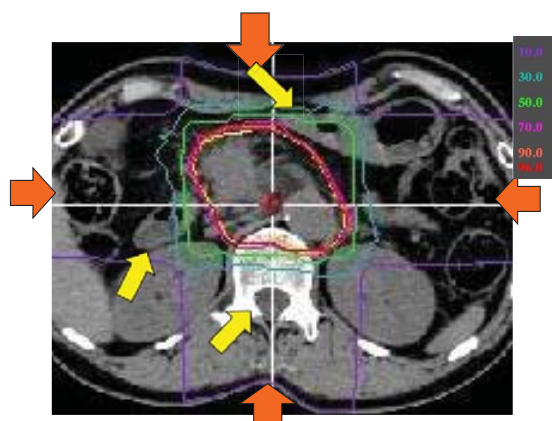
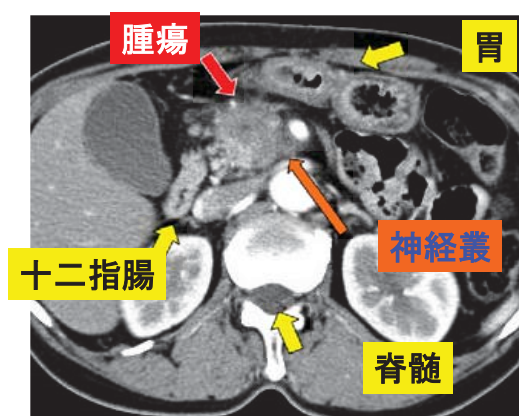
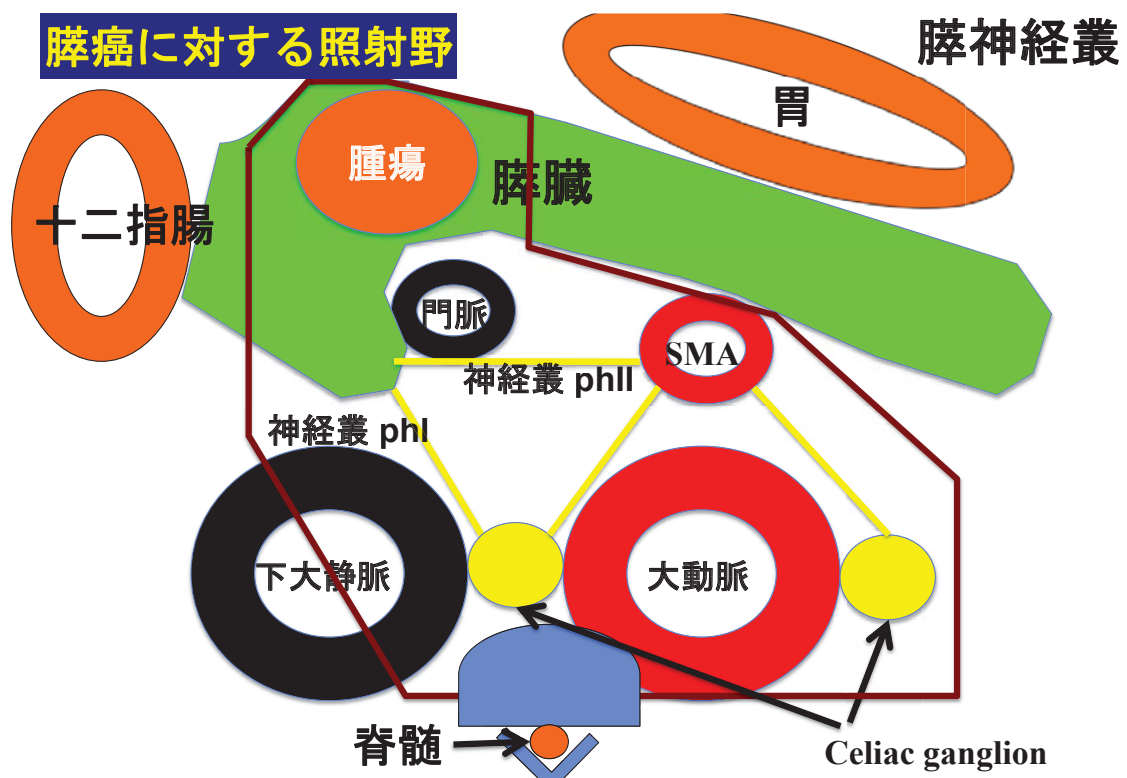


膵癌術後の局所再発部位

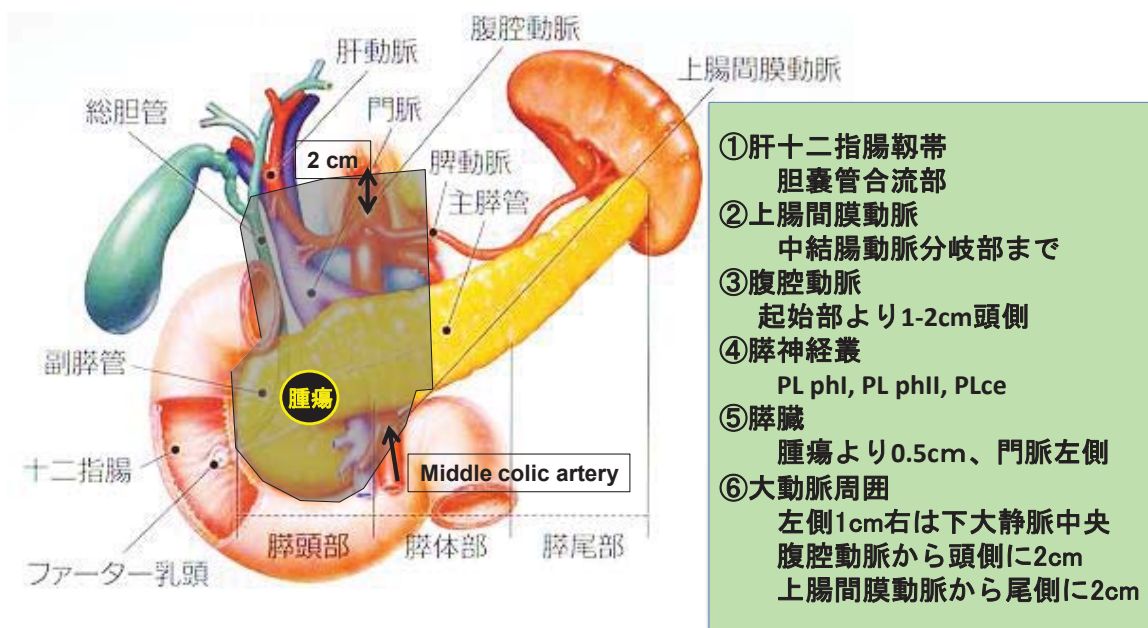
局所再発部位	140 例
神経叢	120 (86%)
残膵	28 (20%)

重粒子線の特徴

- 高い生物学的効果
- 優れた線量分布



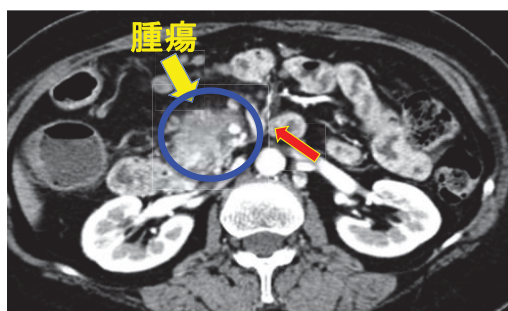
膵頭部癌に対する重粒子線治療の照射領域



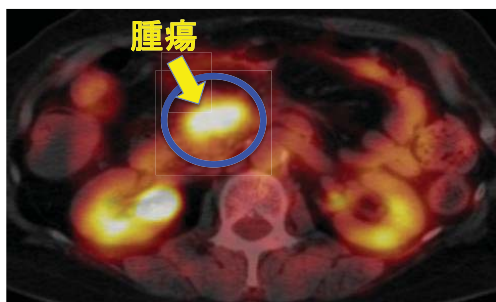
Case: 63y 女性

膵頭部癌

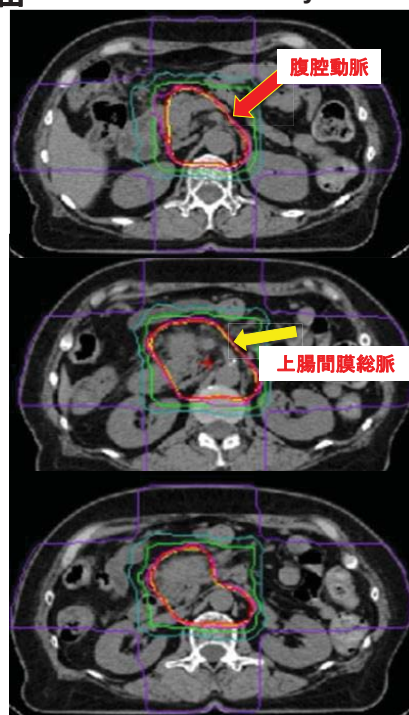
52.8GyE/12fr



CT



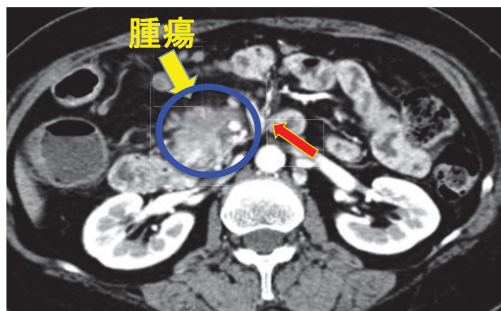
FDG PET



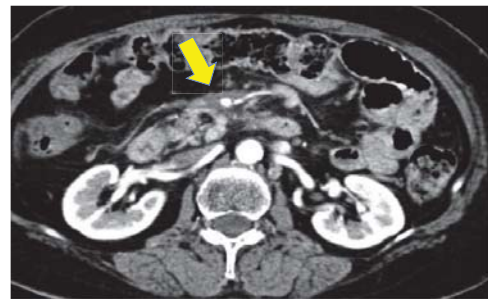
Case: 63y 女性

膵頭部癌

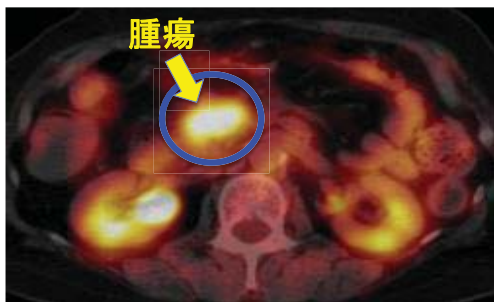
52.8GyE/12fr



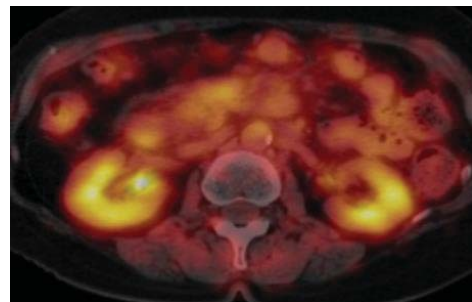
CT



12 M after treatment



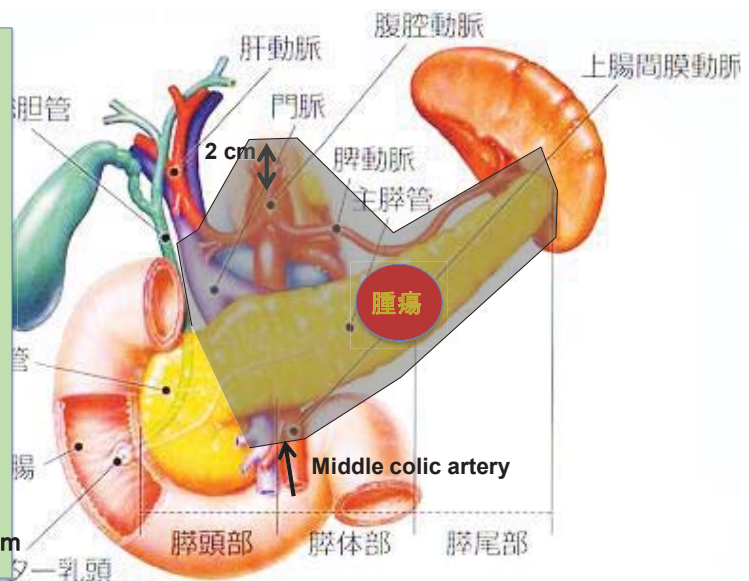
FDG PET



12 M after treatment

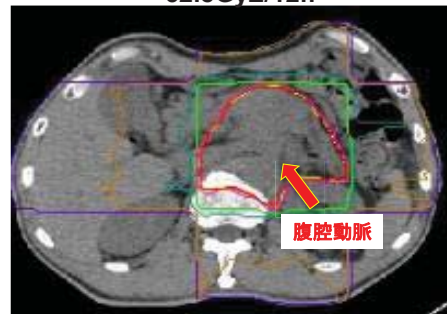
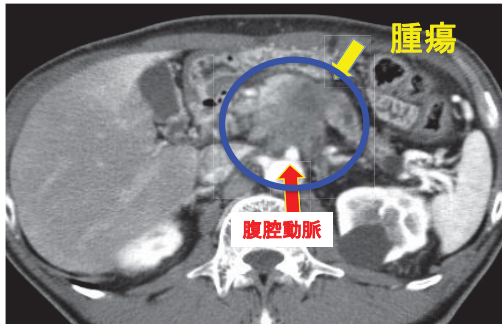
膵体尾部癌に対する重粒子線治療の照射領域

- ①脾動脈・脾静脈
脾門部は可能であれば含める
- ②上腸間膜動脈
中結腸動脈分岐部まで
- ③腹腔動脈
起始部より1-2cm頭側
総肝動脈は含める
- ④膵神経叢
PL phi, PL phII, PLce
- ⑤膵臓
腫瘍より0.5cm、門脈左側
- ⑥大動脈周囲
左側1cm右は下大静脈中央
腹腔動脈から頭側に2cm
上腸間膜動脈から尾側に2cm

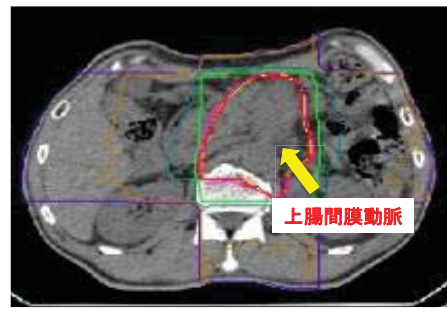
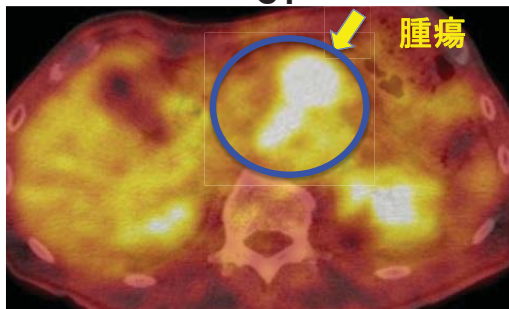


Case: 56y 男性 膵体部癌

52.8GyE/12fr



CT

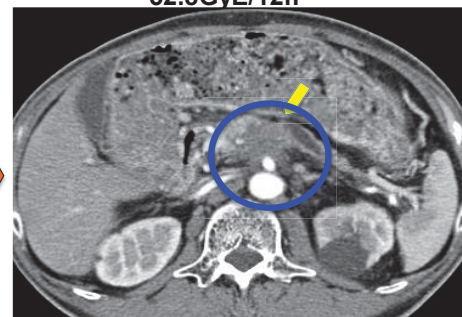
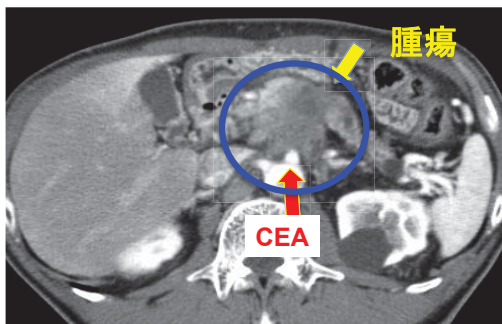


上腸間膜動脈

FDG PET

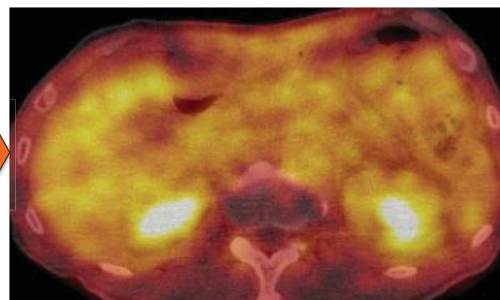
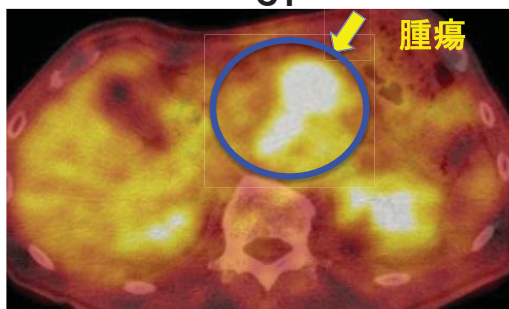
Case: 56y 男性 膵体部癌

52.8GyE/12fr



CT

12 M after treatment

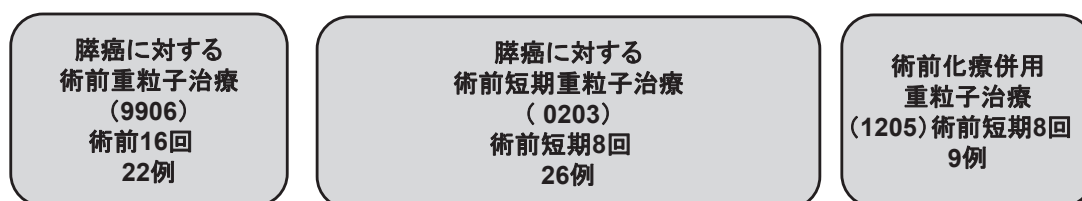
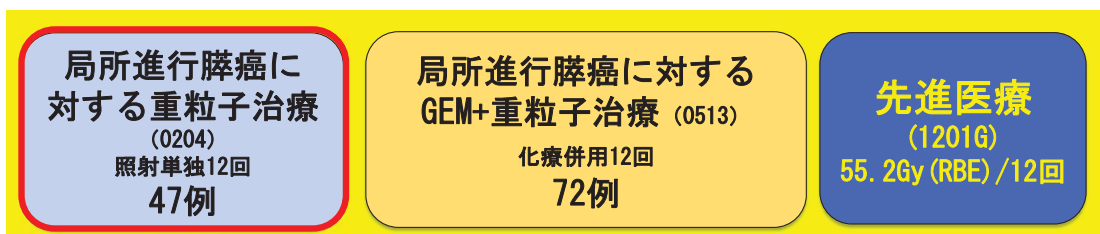


FDG PET

12 M after treatment

膵癌に対する重粒子治療の経緯

2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016



照射線量と症例数

照射線量 (Gy (RBE) /12回/3週)	症例数
38.4Gy (RBE)	7
40.8Gy (RBE)	4
43.2Gy (RBE)	7
45.6Gy (RBE)	5
48.0Gy (RBE)	7
50.4Gy (RBE)	13
52.8Gy (RBE)	3

Gy(RBE) = 物理線量 x 生物学的効果
relative biological effectiveness(RBE)

局所進行膵癌に対する放射線化学療法 正常組織障害

(報告例との比較)

	年	症 例 数	治療法	線量	≥G3正常組織障害		
					All	消化器	血液
Crane CH	2002	53	GEM+RT	30Gy	23%		
Okusaka T	2004	42	GEM+RT	50.4Gy		57%	52%
Murphy JM	2007	74	GEM+RT	20-42Gy		22%	24%
Huang PI	2009	55	GEM+RT	50.4Gy		26%	31%
放医研	2010	46	CIRT	45.6- 52.8 Gy (RBE)	12%	12%	0%

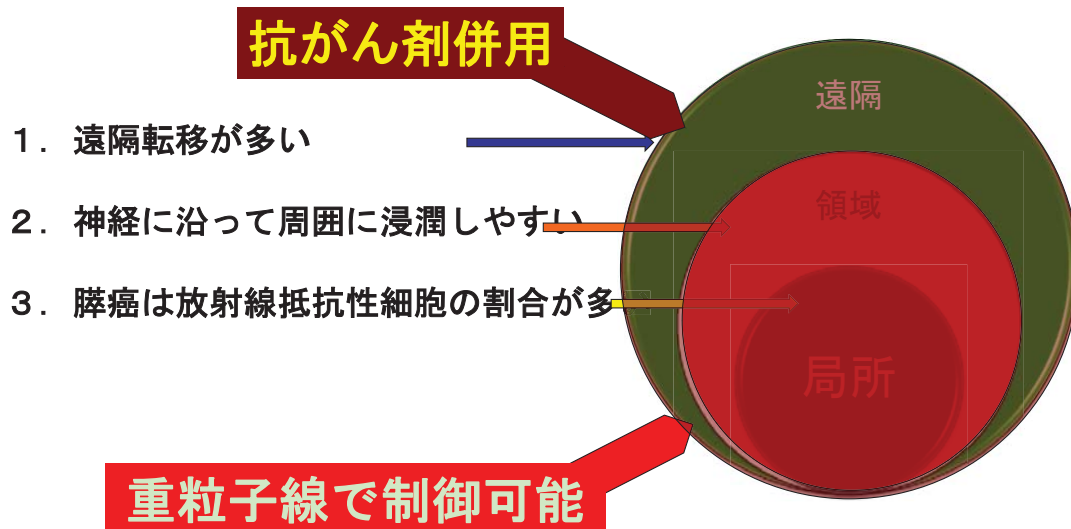
GEM:ゲムシタビン RT:X線 CIRT:重粒子線

局所進行膵癌に対する放射線化学療法報告例

	年	数	治療法	線量	生存率		局所 再発率
					1年	1.5年	
ECOG	1985	47	5FU+RT	40Gy	50%	11%	32%
		44	5FU	-	32%	21%	32%
Crane CH	2002	61	5FU+RT	30Gy	64%	7%	54%
		53	GEM+RT	30Gy	71%	12%	55%
Okusaka T	2004	42	GEM+RT	50.4Gy	45%	25%	6%
Murphy JM	2007	74	GEM+RT	20-42Gy	50%	24%	26%
放医研	2010	46	CIRT	45.6-55.2 Gy (RBE)	47%	24%	13%

GEM:ゲムシタビン RT:X線 CIRT:重粒子線

遠隔転移も制御できないか？



局所進行肺癌に対するゲムシタビンと放射線同時併用療法の第I相試験

M Ikeda, S.Okada Br. J. Cancer 86, 1551-1554, 2002

・対象患者数	15例
・照射線量	50.4Gy/28fr(1.8Gy/1fr)
・照射野	主腫瘍+領域リンパ節
・GEM	1回/1週 6週間

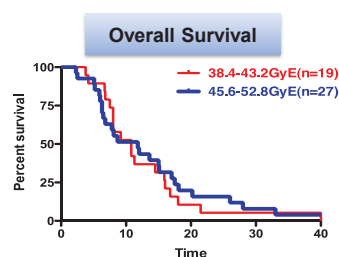
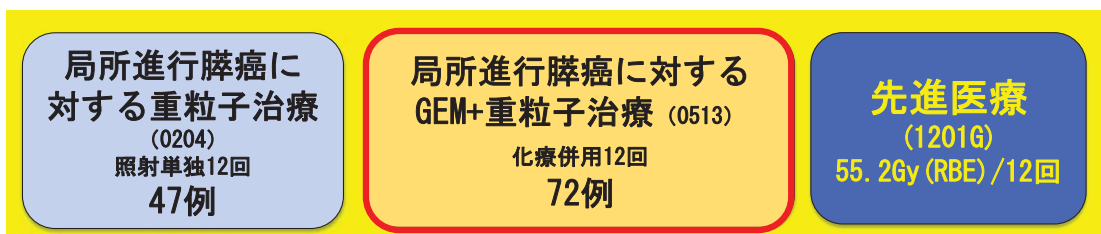
ゲムシタビン	放射線	★DLT/症例数	障害の内容
150mg/m ²	50.4Gy	0/3	
250mg/m ²	50.4Gy	0/6	
350mg/m ²	50.4Gy	3/6	Grade4の白血球・好中球減少 食欲不振 肝機能障害

奏効率：40%(6/15), 生存期間中央値:9.5M 250mg/m²が推奨用量

★DLT:dose-limiting toxicity用量制限毒性

膵癌に対する重粒子治療の経緯

2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016

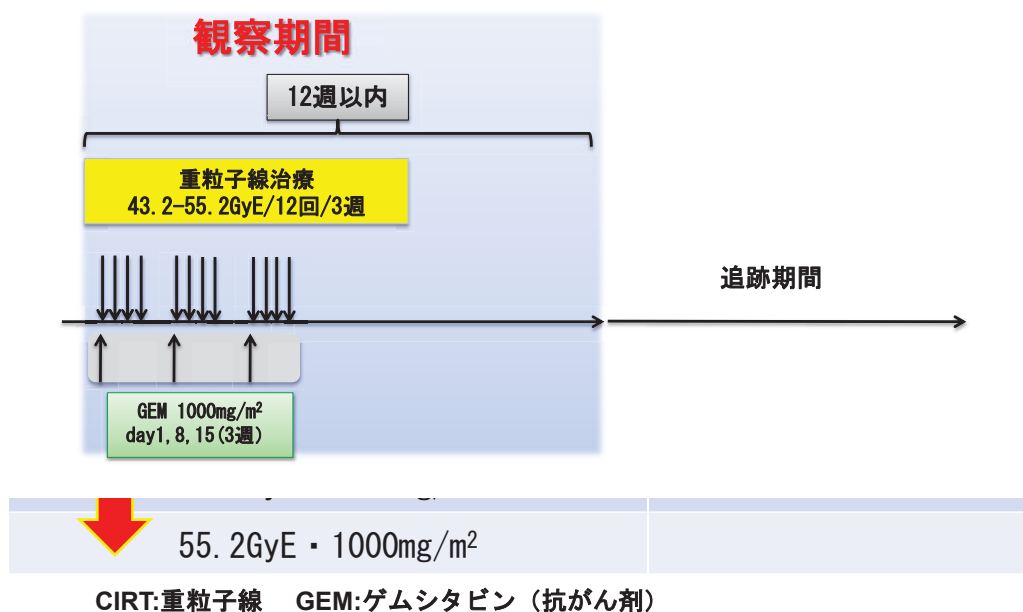


解析対象例の線量増加

Dose Level (CIRT・GEM)	# of patients
43. 2GyE・400mg/m ²	6
43. 2GyE・700mg/m ²	6
43. 2GyE・1000mg/m ²	12
45. 6GyE・1000mg/m ²	6
48. 0GyE・1000mg/m ²	8
50. 4GyE・1000mg/m ²	11
52. 8GyE・1000mg/m ²	11
55. 2GyE・1000mg/m ²	

CIRT:重粒子線 GEM:ゲムシタビン (抗がん剤)

解析対象例の線量増加



Biological Effective Doseによる線量の比較

総線量	照射回数	1回線量	BED3.0	BED10
38.4Gy (RBE)	12	3.2	79.4	50.7
40.8Gy (RBE)	12	3.4	87.0	54.7
43.2Gy (RBE)	12	3.6	95.0	58.8
45.6Gy (RBE)	12	3.8	103.4	62.9
48.0Gy (RBE)	12	4.0	112.0	67.2
50.4Gy (RBE)	12	4.2	121.0	71.6
52.8Gy (RBE)	12	4.4	130.2	76.0
55.2Gy (RBE)	12	4.6	138.4	80.5
82.0Gy (RBE)	41	2.0	136.7	98.4
66.0Gy (RBE)	33	2.0	118.8	79.2

治療線量とDLT

DLT : dose limiting toxicity
用量制限毒性

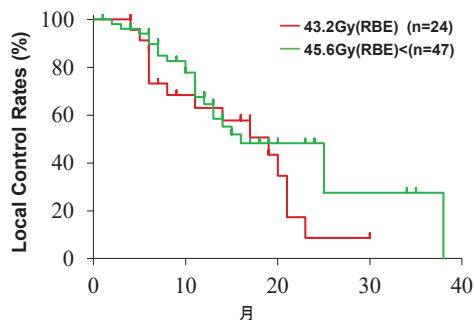
総線量	症例数	DLT	
		なし	あり
43.2GyE・400mg/m ²	6	6	0
43.2GyE・700mg/m ²	6	6	0
43.2GyE・1000mg/m ²	12	10	2
45.6GyE・1000mg/m ²	6	6	0
48.0GyE・1000mg/m ²	8	7	1
50.4GyE・1000mg/m ²	11	11	0
52.8GyE・1000mg/m ²	11	11	0
55.2GyE・1000mg/m ²	11	11	0

CIRT:重粒子線 GEM:ゲムシタピン (抗がん剤)

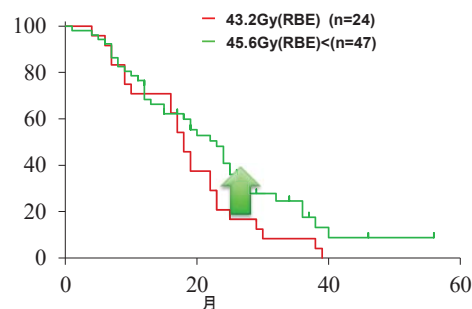
線量別局所制御率と生存率

	総線量	n	12mo	24mo
局所制御率	45.6Gy(RBE)<	47	66%	46%
	43.2Gy(RBE)	24	63%	10%
全生存率	45.6Gy(RBE)<	47	75%	42%
	45.6GyE<(STagelIII)	42	80%	48%
	43.2Gy(RBE)	24	71%	21%

局所制御率



全生存率



Shinoto M: IJROBP 2015

局所進行膵癌に対する放射線化学療法報告例

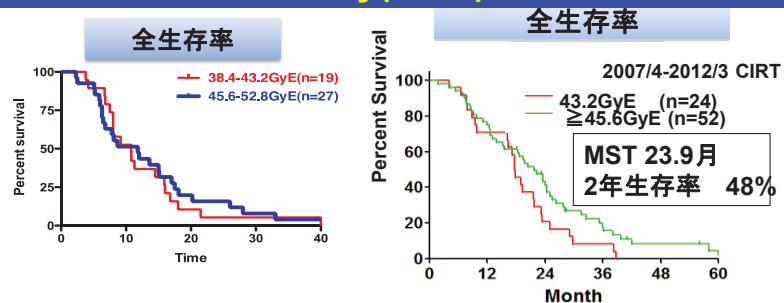
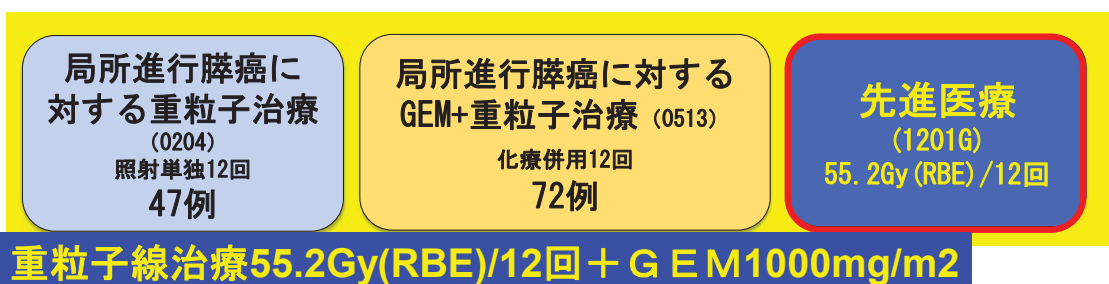
報告者	年	数	放射線	化学療法	線量	線量 / 回数	潰瘍 ≥ grade 3	生存率 (OS)		
								MST	1-年 OS	2-年 OS
Loehrer	2011	34	3DCRT(X線)	GEM	50.4 Gy	1.8Gy		11.0	50%	12%
Ikeda	2013	60	3DCRT(X線)	s-1	50.4 Gy	1.8Gy	2%	16.2	72%	-
Schellenberg	2011	20	SBRT(X線)	none	25 Gy	25 Gy	5%	11.8	50	20
Ben-Josef	2012	50	IMRT(X線)	GEM	50-60 Gy	2.0-2.4 Gy	8%	14.8	-	30
Terashima	2012	50	陽子線	GEM	50.0-70.2 GyE	2.5-2.7 GyE	10%	-	76.8 %	-
Sachsman	2014	11	陽子線	Cape	59.4 GyE (RBE)	1.8 Gy E(RBE)	0%	18.4m	61%	31%
放医研 Phase/II	2015	42	重粒子	GEM	45.6-55.2 Gy(RBE)	3.8-4.6 Gy(RBE)	2%	24m	80%	48%

*Bevacizumab(抗血管新生阻害剤)

5FU:抗がん剤 GEM:ゲムシタビン Cape:カペシタビン (抗がん剤) RT:X線 CIRT:重粒子線

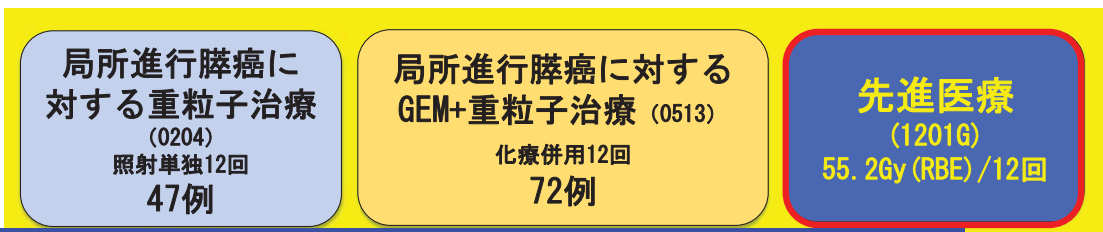
膵癌に対する重粒子治療の経緯

2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016

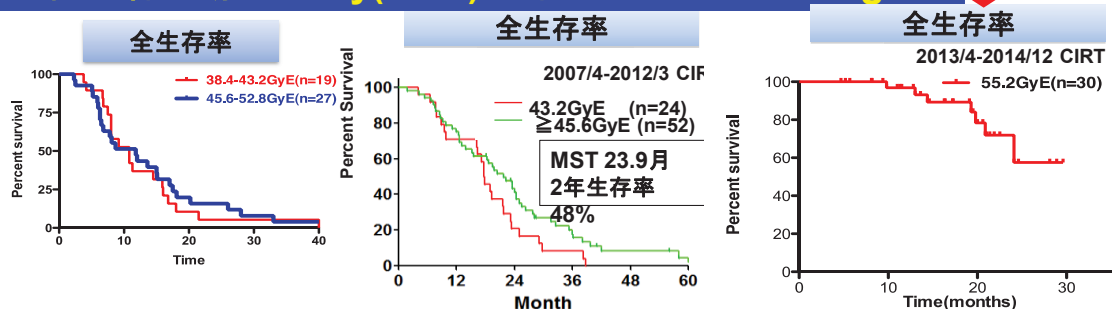


膵癌に対する重粒子治療の経緯

2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016



重粒子線治療55.2Gy(RBE)/12回 + GEM1000mg/m²

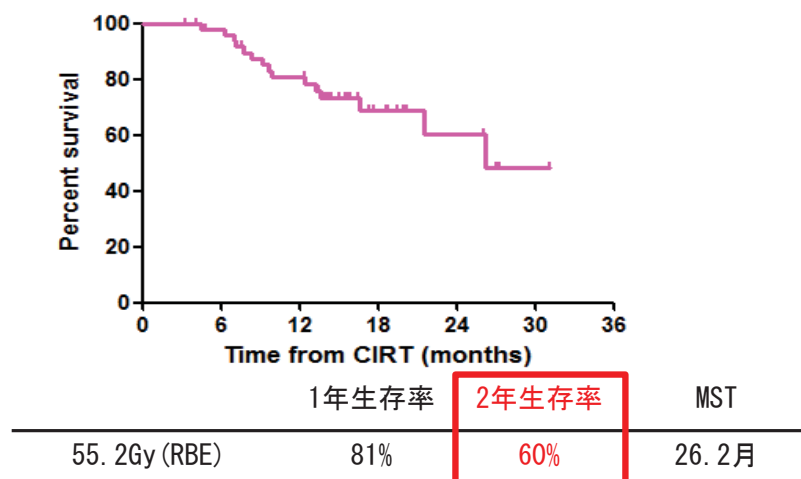


QST NIRS GENIE SAGA HIMAT i-ROCK

J-CROS 1403 (Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group)
多施設共同試験

患者総数：72例（放医研33例、九州24例、群馬15例）
観察期間中央値 13.6（2.8-37.9）ヶ月

重粒子線治療55.2Gy(RBE)/12回 + GEM1000mg/m²



局所進行膵癌に対する放射線化学療法報告例

報告者	年	数	放射線	化学療法	線量	線量 / 回数	潰瘍 ≥ grade 3	生存率 (OS)		
								MST	1-年 OS	2-年 OS
Loehrer	2011	34	3DCRT(X線)	GEM	50.4 Gy	1.8Gy		11.0	50%	12%
Ikeda	2013	60	3DCRT(X線)	s-1	50.4 Gy	1.8Gy	2%	16.2	72%	-
Schellenberg	2011	20	SBRT(X線)	none	25 Gy	25 Gy	5%	11.8	50	20
Ben-Josef	2012	50	IMRT(X線)	GEM	50-60 Gy	2.0-2.4 Gy	8%	14.8	-	30
Terashima	2012	50	陽子線	GEM	50.0-70.2 GyE	2.5-2.7 GyE	10%	-	76.8 %	-
Sachsman	2014	11	陽子線	Cape	59.4 GyE (RBE)	1.8 Gy E(RBE)	0%	18.4m	61%	31%
放医研 Phasell	2015	30	重粒子	GEM	55.2 Gy(RBE)	4.6 Gy(RBE)	0%	>24m	97%	57%
J-CROS Retro	2016	72	重粒子	GEM	55.2 Gy(RBE)	4.6 Gy(RBE)	4%	26.2m	81%	60%

5FU:抗がん剤 GEM:ゲムシタビン Cape:カペシタビン (抗がん剤) RT:X線 CIRT:重粒子線

膵癌に対する重粒子線治療の今後の予定

1. 局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療に関する有効性検証試験

先進B

2. CIPHER : A Prospective, Multi-Center Randomized Phase 3 Trial of Carbon Ion versus Conventional Photon Radiation Therapy for Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer (米国UTSWとの共同試験)

Phase III

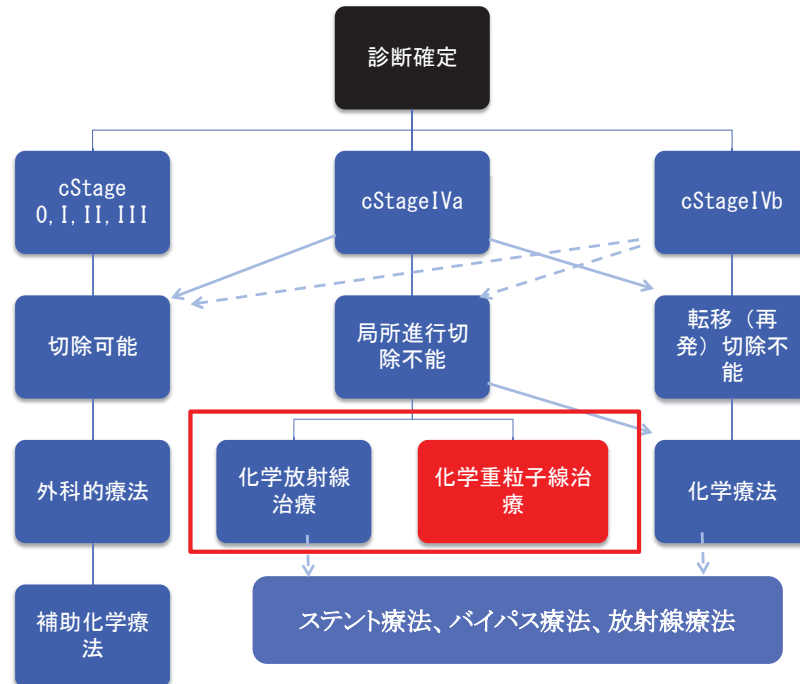
3. 膵癌に対する重粒子スキャンニング照射システム及びガントリーを用いた線量増加試験

さらなる線量増加試験

4. 膵癌に対する重粒子治療と免疫治療の併用療法

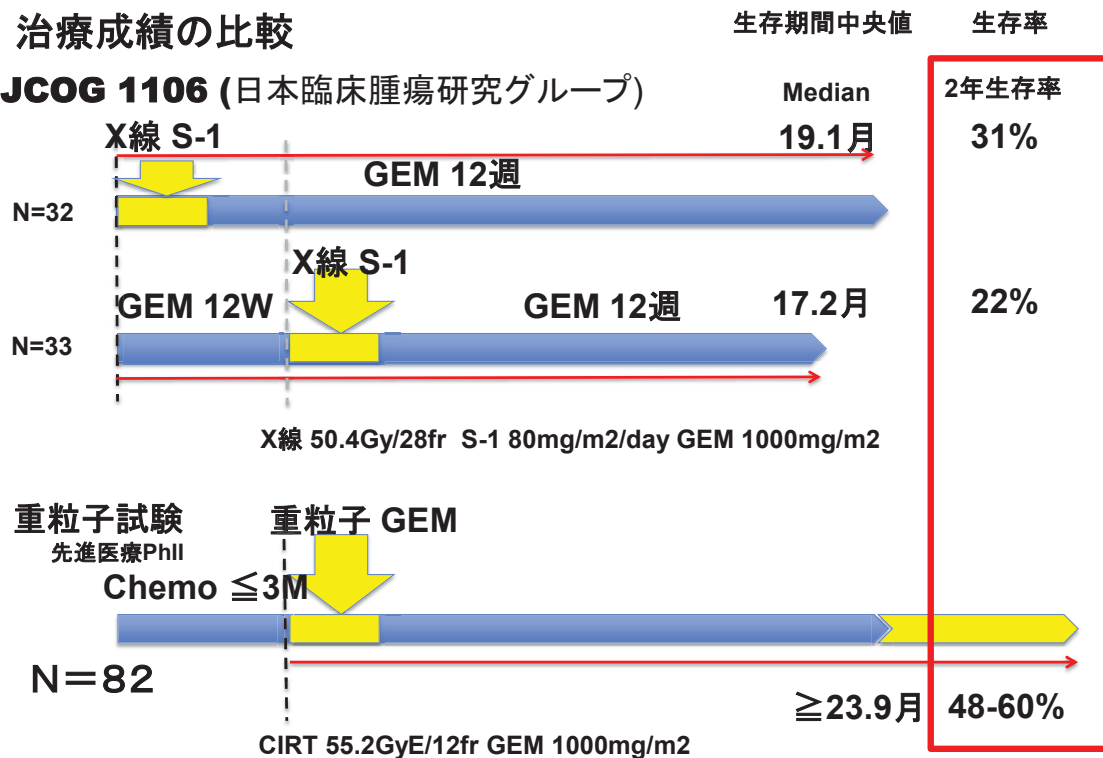
未来ラボ

膵癌治療のアルゴリズム



治療成績の比較

JCOG 1106 (日本臨床腫瘍研究グループ)



治療成績の比較

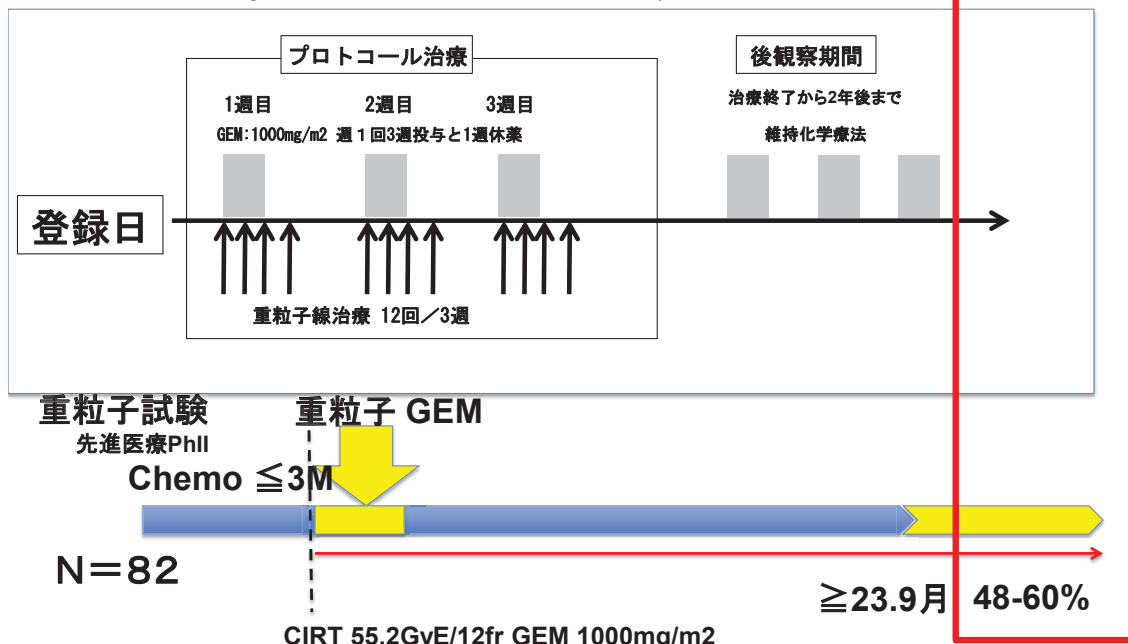
JCOG 1106 (日本臨床腫瘍研究グループ)

生存期間中央値

生存率

Median

2年生存率



CHIBA UNIVERSITY

試験の実施体制



32-3実施医療機関名及び実施責任医師

山田 滋 放射線医学総合研究所病院
岡本 雅彦 群馬大学重粒子線医学研究センター
篠藤 誠 九州国際重粒子線がん治療センター
中山 優子 神奈川県立がんセンター

32-4研究調整委員会

鎌田 正 放射線医学総合研究所病院
山田 滋 放射線医学総合研究所病院 治療課
岡本 美孝 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科
宇野 隆 千葉大学医学部附属病院 放射線科
吉富 秀幸 千葉大学医学部附属病院 肝胆腫外科
花岡 英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
前田 敏郎 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
古田 俊介 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

32-5研究調整事務局

花岡 英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
山田 滋 放射線医学総合研究所病院 治療課
前田 敏郎 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
佐藤 喬俊 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
古田 俊介 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
鈴木 和子 放射線医学総合研究所 臨床研究支援室
川上志津子 放射線医学総合研究所 臨床研究支援室
富田美津枝 放射線医学総合研究所 臨床研究支援室
藤田 敬 放射線医学総合研究所 運営室

32-6効果安全性評価委員会

古瀬 純司 杏林大学大学院医学研究科腫瘍内科学教室
山口 武人 千葉県がんセンター消化器内科
香山 康夫 獨協医科大学公衆衛生学

32-7 モニタリング

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 モニタリング室
藤居 靖久、佐藤 喬俊

32-8 監査

株式会社インクリス研究所 監査部門
高石 晴史、浦田 和樹

32-9 症例登録及びデータマネジメント

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 データマネジメント室
花輪 道子

32-10 統計解析

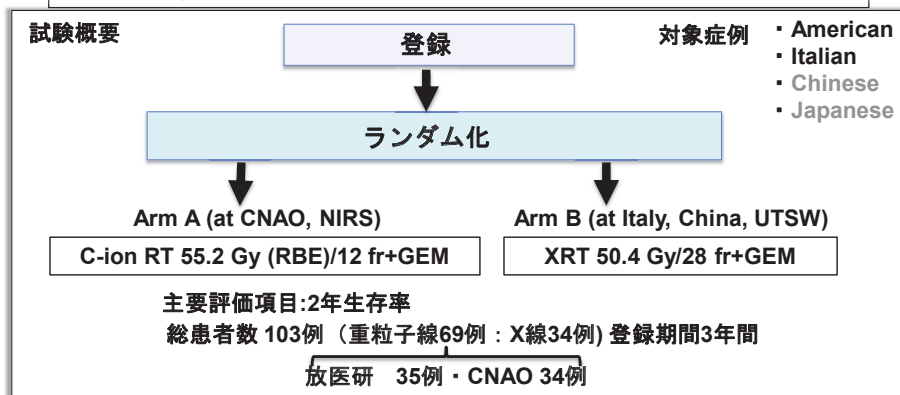
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 医薬統計室
高橋 翔

32-12 医学物理グループ

福村 明史 放射線医学総合研究所 放射線品質管理室
水野 秀之 放射線医学総合研究所 放射線品質管理室
福田 茂一 放射線医学総合研究所 放射線品質管理室
兼松 伸幸 放射線医学総合研究所 病院医学物理室
野田 耕司 放射線医学総合研究所 加速器工学部
白井 敏之 放射線医学総合研究所 加速器工学部
米内 俊祐 放射線医学総合研究所 加速器工学部
金井 達明 群馬大学 重粒子線医学研究センター
遊佐 顕 群馬大学 重粒子線医学研究センター
溝田 学 九州国際重粒子線がん治療センター 物理室

32-13 中央判定委員会

中野 聡夫 東海大学医学部肝胆腫外科
斎藤 博文 千葉市立海浜病院消化器内科
須藤 研太郎 千葉県がんセンター消化器内科
三方 林太郎 千葉大学医学部消化器内科



UT Southwestern Medical Center
Dallas, TX, USA



CNAO, Pavia, Italy



NIRS, Chiba, Japan

CIPHER試験の経緯

膵癌に対するX線と重粒子線治療の多施設共同ランダム化比較試験

2014年12月	CIPHERが立案 UTSW,CNAO,NIRS (QST)で検討
2016年9月	UTSWにてCIPHER計画が承認される
2017年5月	CNAOにてCIPHER計画が承認される
2017年6月	CNAO 放医研でのQA測定
2017年6月	放医研の倫理委員会に提出

生物学的等価線量 BED(Biological effective dose)を用いた治療法の比較

	総線量 (Gy)	照射回数	1回線量 (Gy/fr)	α / β 値 (Gy)		抗腫瘍効果
				2.0	10.0	
X線 膀胱	50.4	28	1.8	95.8	59.5	
	68.4	38	1.8	130	80.7	
	90	50	1.8	171	106.2	
重粒子膀胱	55.2	12	4.6	182.2	80.6	2y-LC 69%
重粒子大腸	73.6	16	4.6	242.9	106.5	5y-LC 90%
膀胱 目標	67.2	12	5.6	255.4	104.8	

次世代照射システム

■ アダプティブ重粒子線がん治療

- 治療期間内に位置・形状が変化、縮小していく腫瘍に対応した臨機応変な照射装置の開発（数秒～数日）。

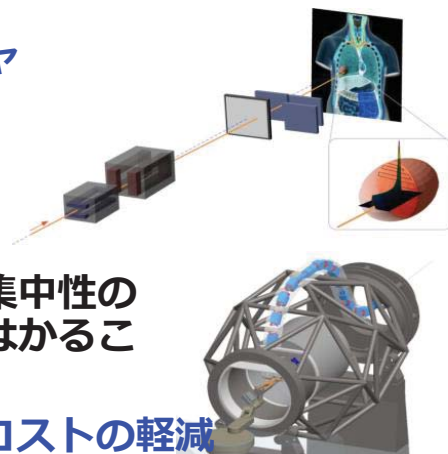
⇒ 呼吸同期照射可能な3次元スキャニング照射技術

⇒ イメージング技術の開発

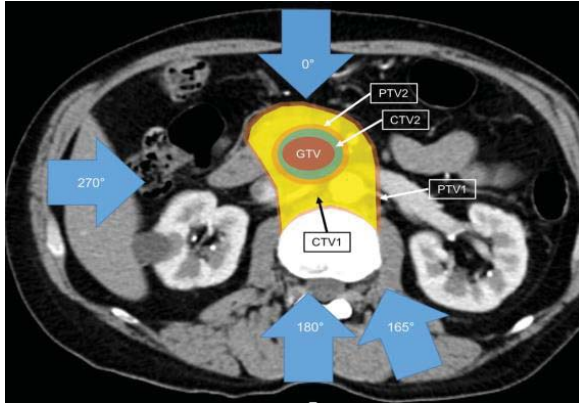
■ 炭素線回転ガントリー

- 回転ガントリーによる、線量集中性の向上、照射精度の向上などをはかることができる。

⇒ 炭素線ガントリーのサイズ・コストの軽減



重粒子線治療計画



【線量処方】

- PTV1: 55.2 Gy (RBE) /12回
- PTV2: 2.4 Gy (RBE)ずつ増加
55.2-67.2 Gy (RBE) /12回

- ◆ 重粒子線治療後の再発形式として、予防照射領域 (CTV1) からのみの再発は少ないため、線量増加は原発巣 (GTV) のみに絞ることとした

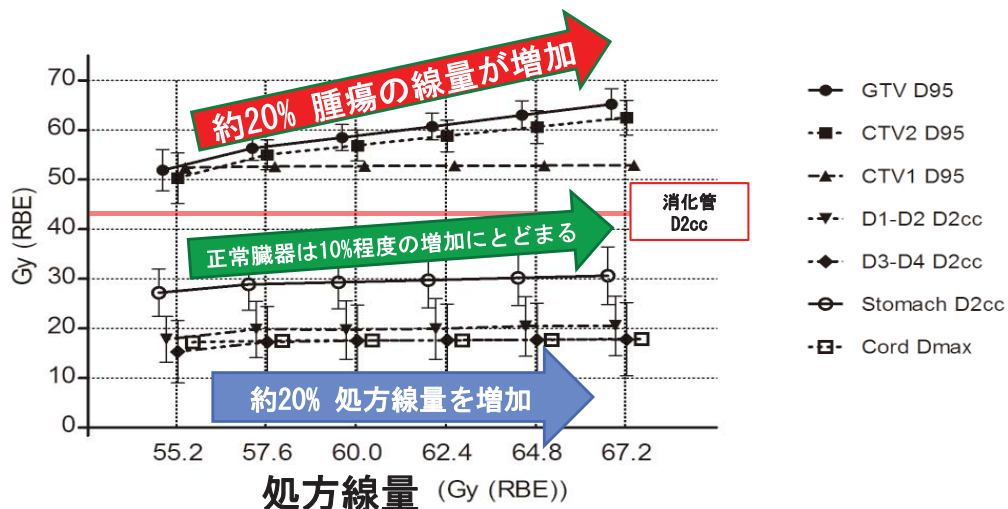
【リスク臓器の線量制約】

- 消化管 (胃および十二指腸) : D2cc (2ccの体積に対する線量) < 46 Gy (RBE)
- 脊 髄 : Dmax (最大線量) < 30 Gy (RBE)
- 腎 臓 : V30Gy (30Gy (RBE)以上の体積) < 50%

Kawashiro S Br J Radiol 2017

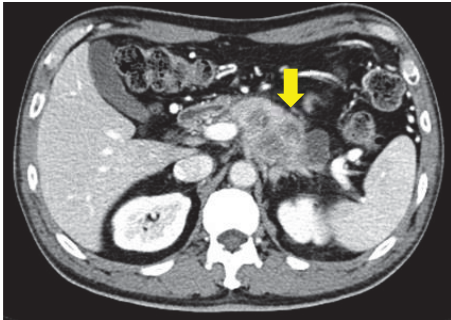
結果

- GTV, CTV2: 線量増加に従い増加
- CTV1: 一定の線量を維持
- リスク臓器: 線量制約は超えていない

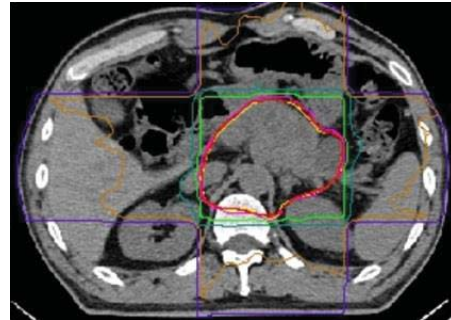


Kawashiro S Br J Radiol 2017

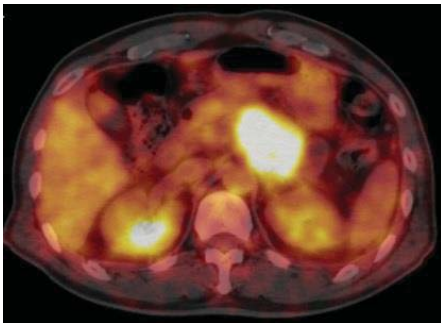
症例56才 男性 重粒子線治療1回目



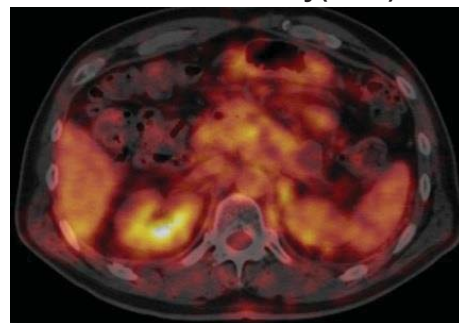
初回照射前(CT画像)



線量分布 50.4Gy(RBE)/12fr

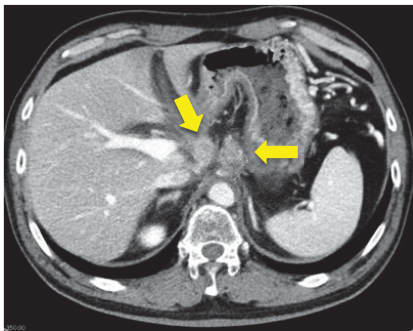


初回照射前(PET画像)

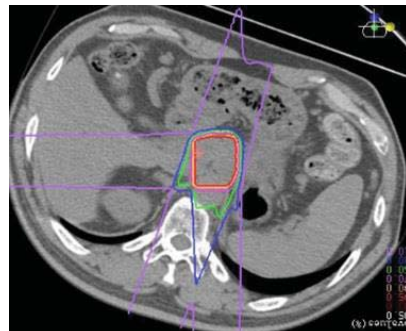


治療8月後

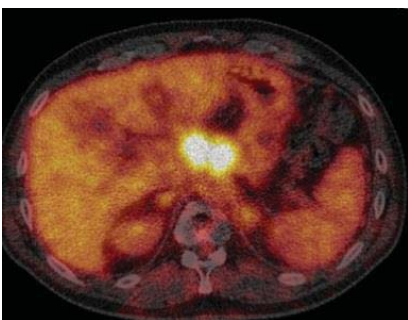
症例56才 男性 重粒子線治療2回目



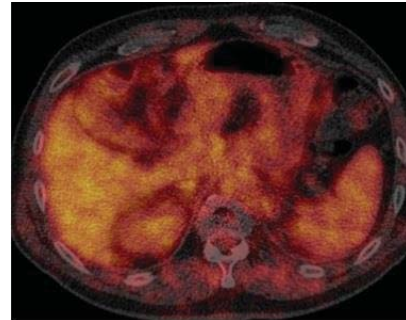
2回目照射前(CT画像)



線量分布 55.2Gy(RBE)/12fr

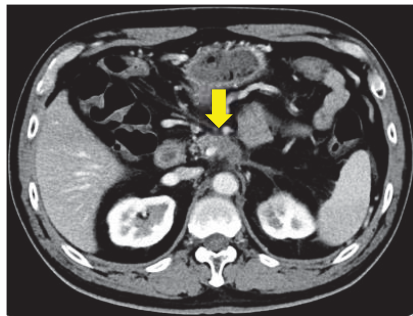


2回目照射前・初回照射後1年(PET画像)

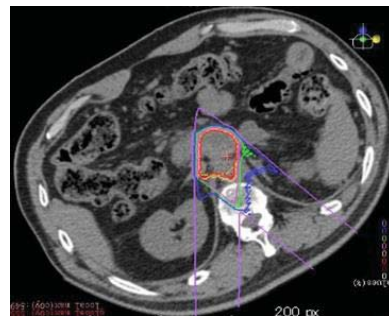


2回目照射4月後

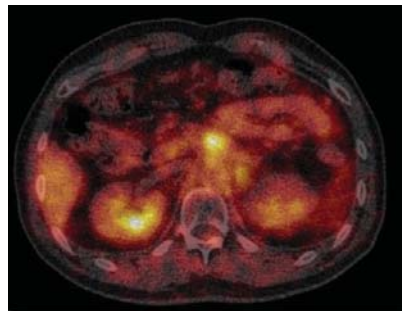
症例56才 男性 重粒子線治療3回目



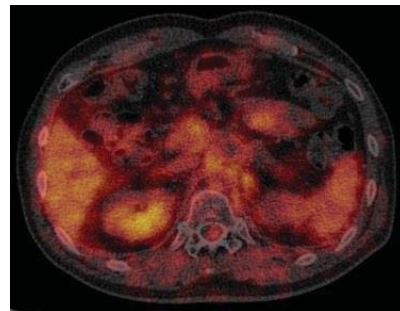
3回目照射前(CT画像)



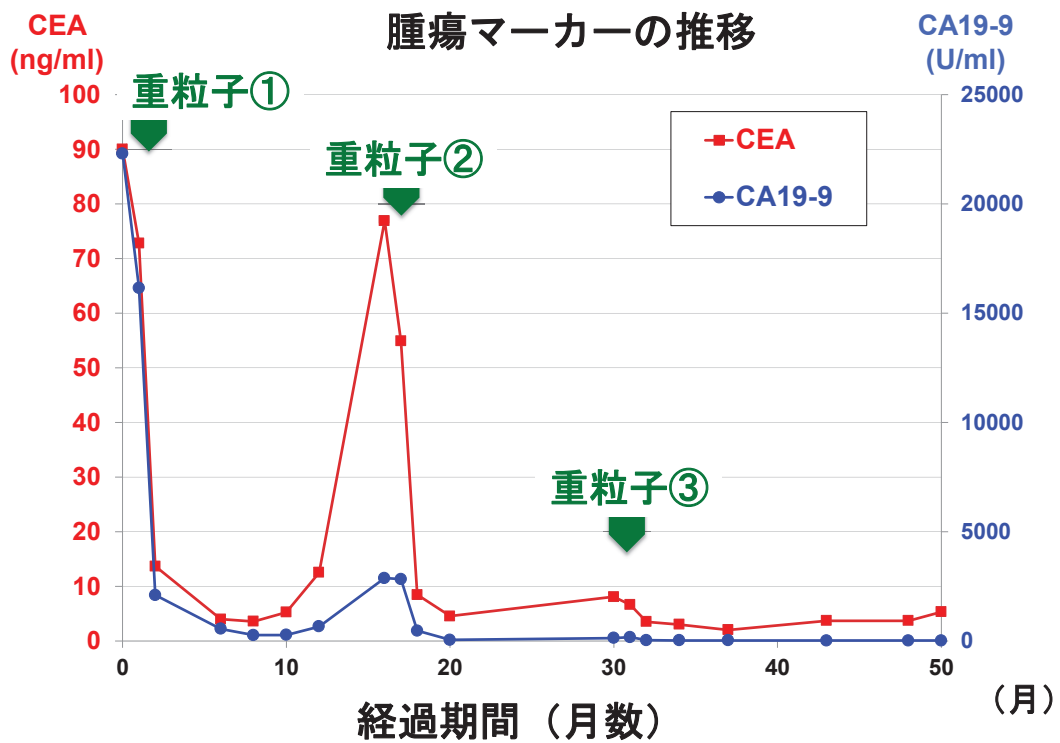
線量分布 52.8Gy(RBE)/12fr



3回目照射前・初回照射後2.5年(PET画像)

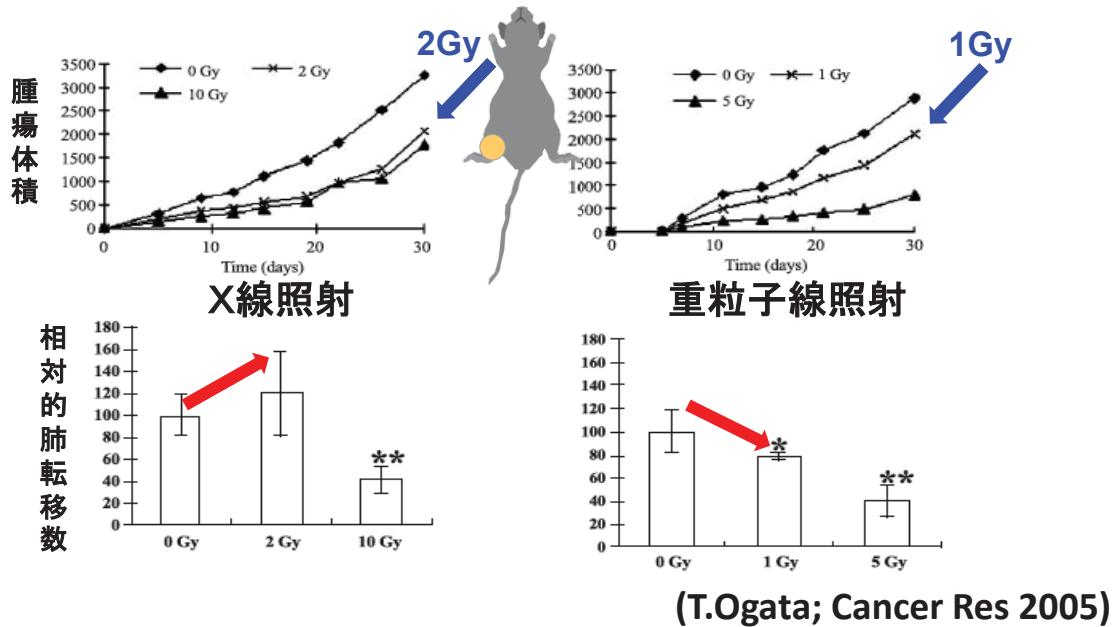


3回目照射6月後

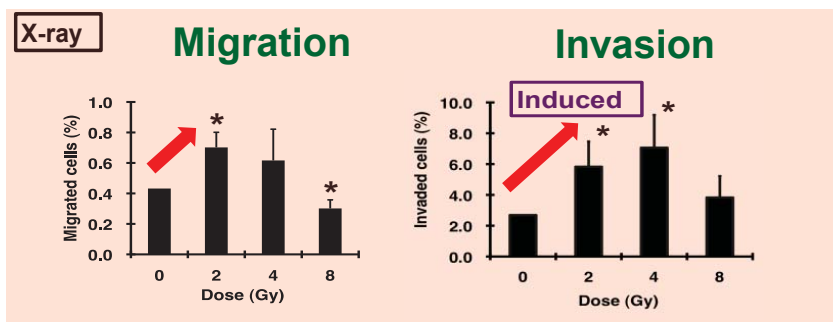


X線照射と重粒子線照射による肺転移個数の変化(LM6骨肉腫細胞)

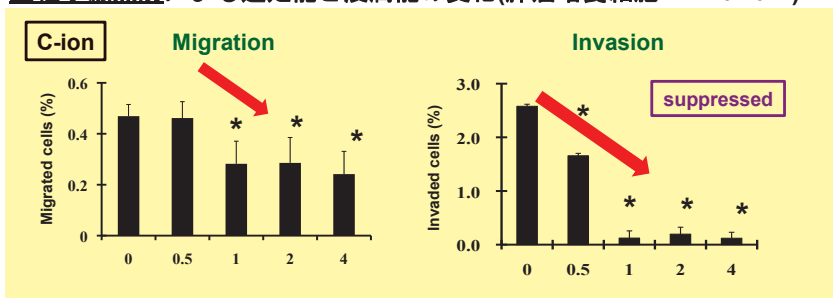
LM6 Osteosarcoma



X線照射による遊走能と浸潤能の変化(膵癌培養細胞MIAPaCa-2)



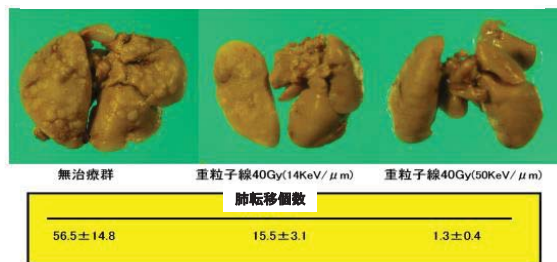
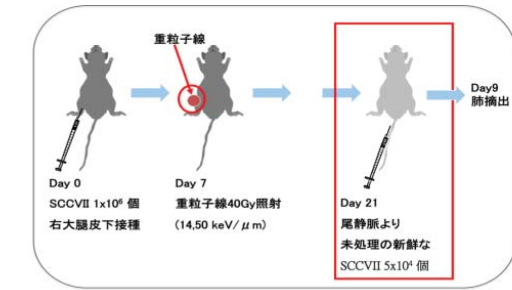
重粒子線照射による遊走能と浸潤能の変化(膵癌培養細胞MIAPaCa-2)



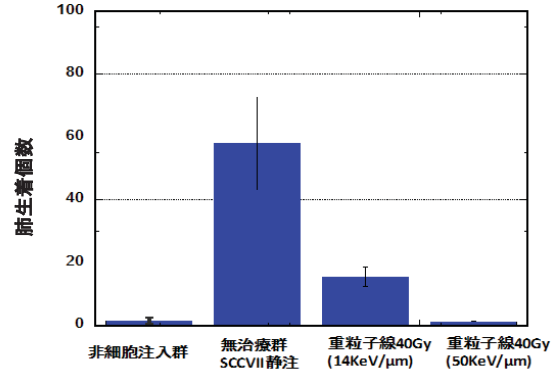
MIAPaCa-2: human pancreatic cancer line

Fujita M; Cancer Science 102:792, 2011

重粒子線はがん免疫を誘導する可能性がある



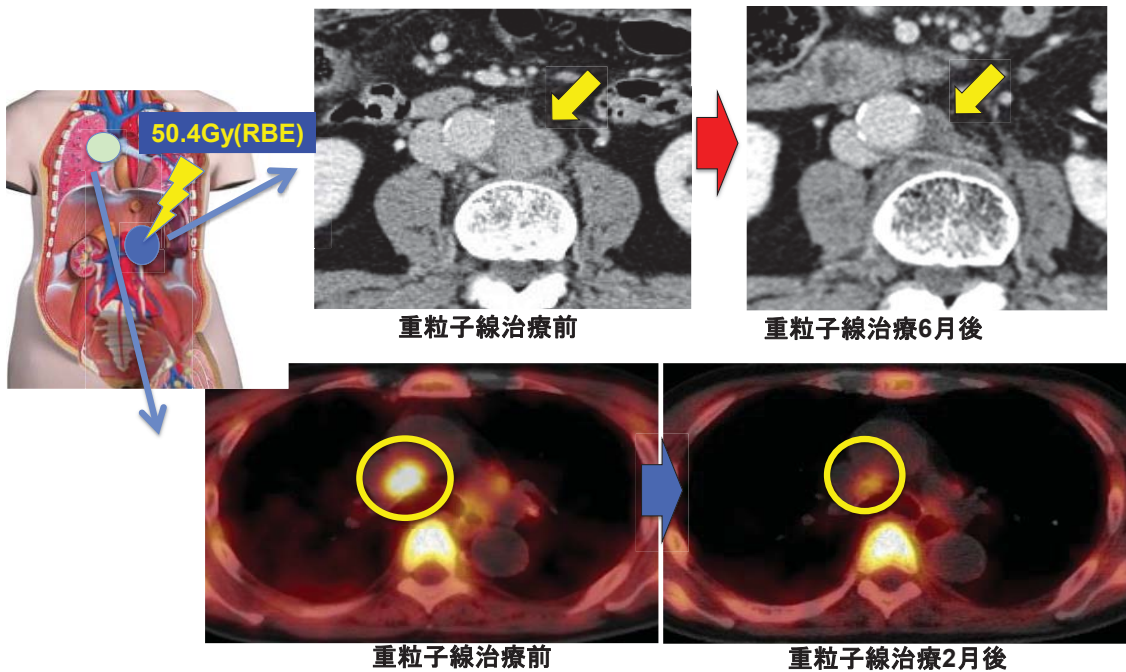
SCCVIIの肺転移個数と重粒子線との関係



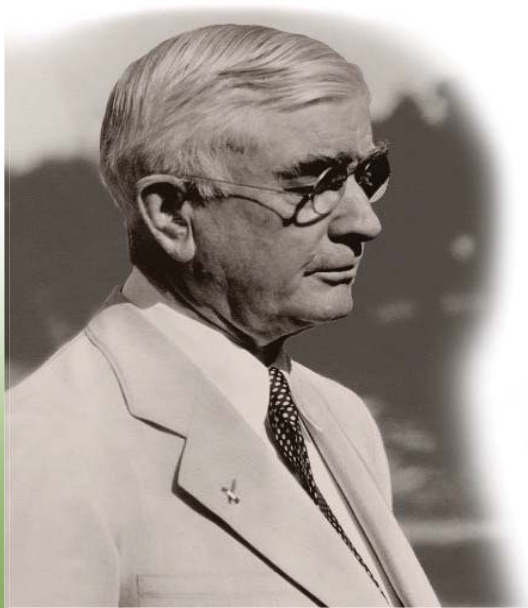
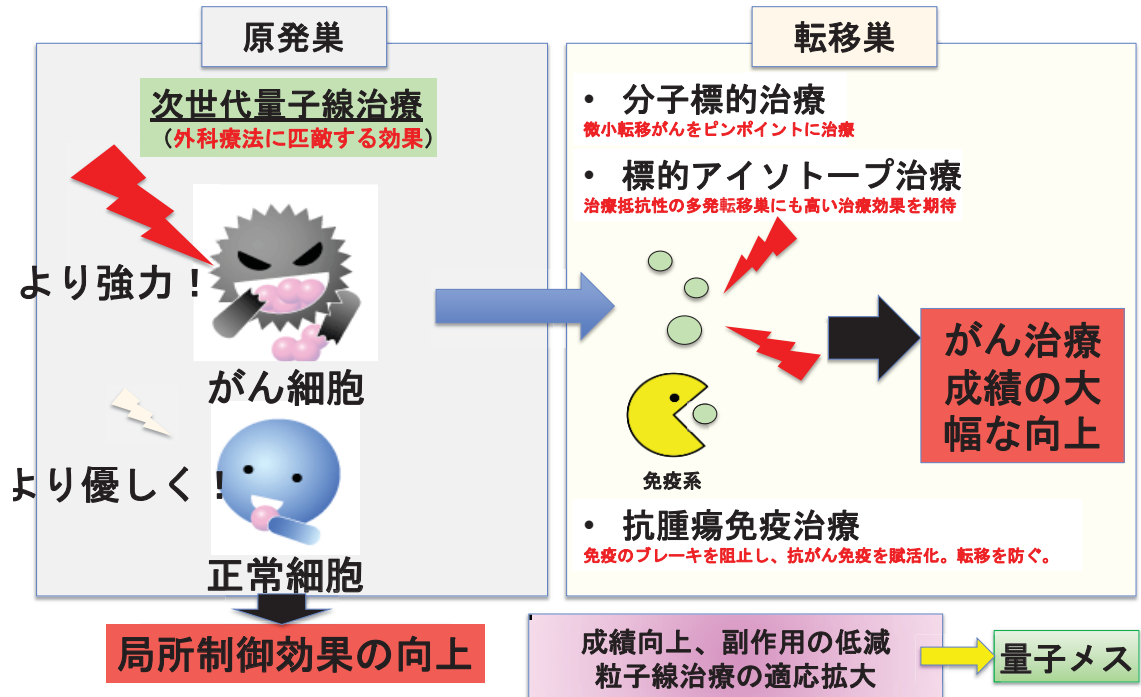
重粒子線はがん免疫を誘導する

Matsunaga A: Cancer 2010

Case 1: 85才 男性 上行結腸がん術後再発



Ebner DK: Advance in Radiation Oncology in press



***"If we are satisfied,
we are lost"***

**William J. Mayo, MD
1935**

ご静聴、ありがとうございました



頭頸部がんの重粒子線治療

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病院

小藤昌志

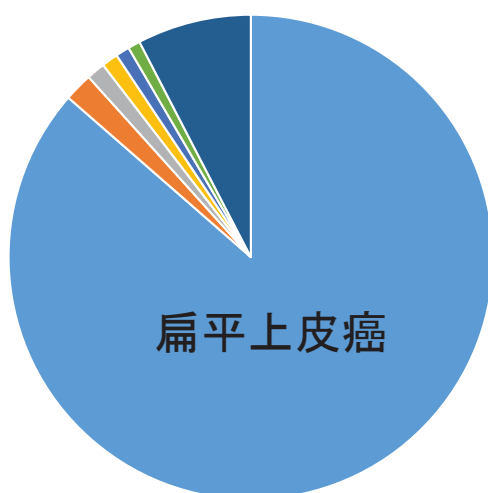


重粒子線治療施設設立者協議会 2017年7月6日 東京

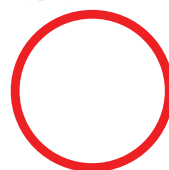
頭頸部がん

頭頸部がんの発生頻度：
全がんの約3%

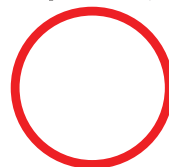
頭頸部がんの病理組織の割合



化学療法感受性

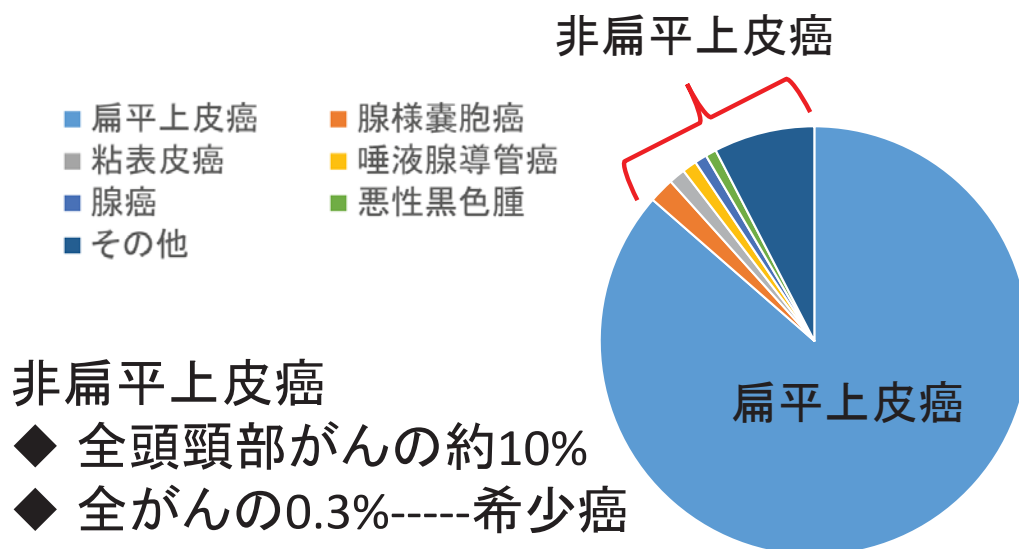


放射線感受性



化学放射線治療

頭頸部非扁平上皮癌

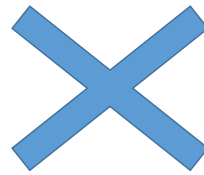
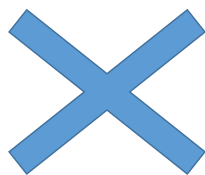


重粒子線治療の適応

非扁平上皮癌

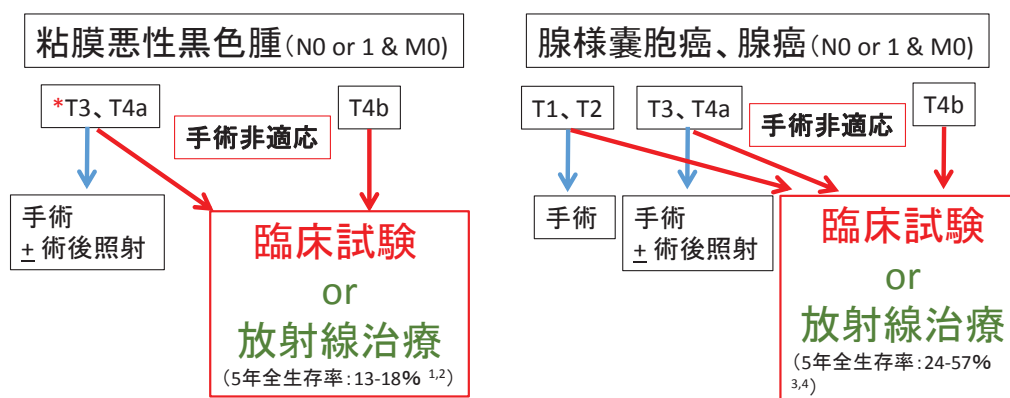
放射線治療抵抗性

化学療法抵抗性



手術非適応患者に対して有効な代替治療が存在せず、重粒子線治療が期待される疾患群である。

治療アルゴリズム (米国NCCNのガイドラインを参照)



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

頭頸部がんの保険適用に向けての取り組み

- ◆ 多施設後ろ向き観察研究の実施(2015年)、論文文化
- ◆ 統一治療方針に基づいた前向き全例登録の実施
- ◆ システミックレビューの実施
- ◆ 頭頸部癌診療ガイドラインへの追加掲載

肉腫を除く頭頸部腫瘍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 1402 HN)

目的

本邦で施行された重粒子線治療装置を用いた肉腫を除く頭頸部腫瘍に対する治療について、多施設共同でその安全性と治療効果を遡及的に評価する。

解析対象

- ◆2003年11月から2014年12月
- ◆参加4施設(放医研、兵庫、群馬、九州)
- ◆高度先進医療または先進医療
- ◆肉腫を除く頭頸部腫瘍
- ◆計測可能病変
- ◆N0 or N1M0
- ◆PS0-2

症例概要

症例数 908例

内訳
放医研:553例
兵庫: 256例
群馬: 76例
九州: 23例

性別・年齢 男/女:406例/502例
年齢中央値:61歳 範囲:12-92歳

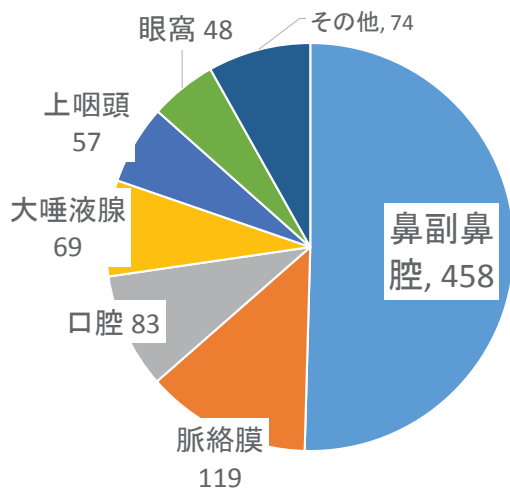
腫瘍状態 新鮮:774例、再発:134例

手術可否 不能:460例、可能:448例

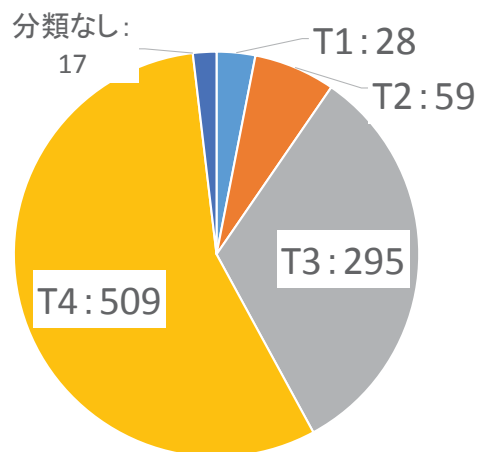
組織型 腺様嚢胞癌:289例(32%) 粘膜悪性黒色腫:268例(30%)
脈絡膜悪性黒色腫:119例(13%) 扁平上皮癌63例(7%)
腺癌:47例(5%) その他:122例

症例概要

原発部位



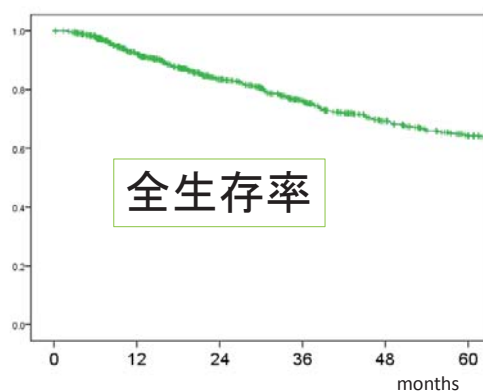
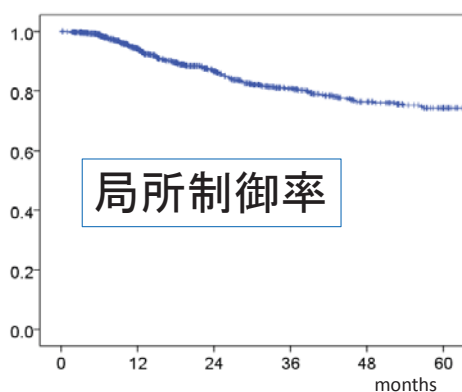
T分類



治療成績

経過観察期間(全例): 平均値: 37.4ヵ月 中央値: 28.2ヵ月

全症例の局所制御率、生存率

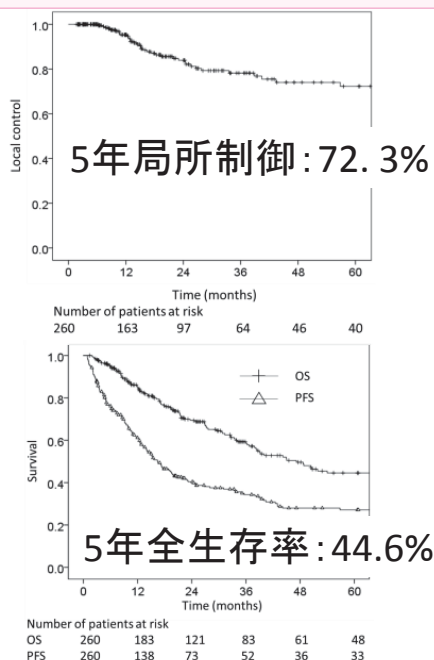


全症例(908例)	3年	5年
局所制御率	80.8%	74.3%
全生存率	76.0%	64.2%

粘膜悪性黒色腫

Koto M, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. (2017) 97:1054-1060.

対象		260
性別	男	111 (43%)
	女	149 (57%)
年齢, years	中央値 (範囲)	68 (26-91)
部位	鼻副鼻腔	221 (85%)
	口腔	27 (10%)
	咽頭	12 (5%)
T分類	T3	86 (33%)
	T4a	147 (57%)
	T4b	27 (10%)
N分類	N0	251 (97%)
	N1	9 (3%)
腫瘍状態	未治療	224 (86%)
	再発	36 (14%)



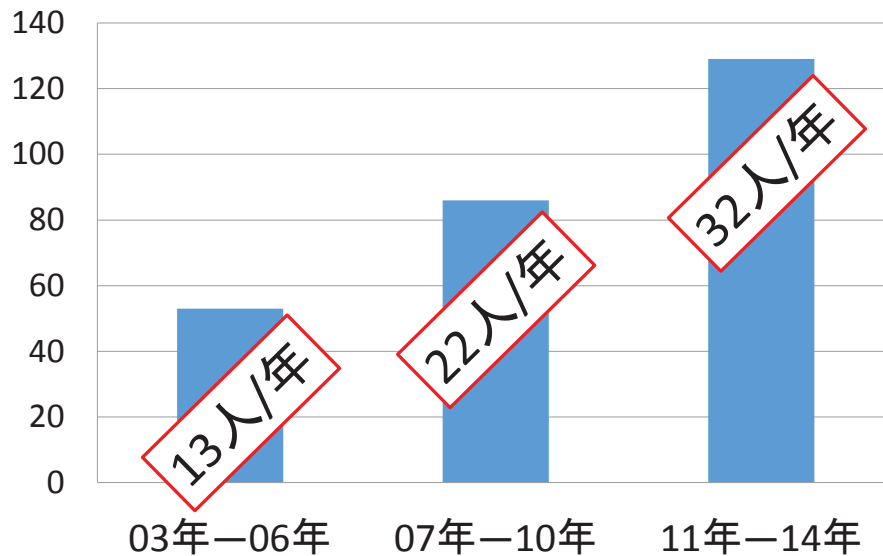
X線治療との成績比較

	3年全生存率	5年全生存率	G4以上の晩期有害事象
重粒子線 (260例)	58.6%	44.6%	2.7%
X線(31例) ¹	33%	不明	6.5%
X線(11例) ²		13%	不明
X線(28例) ³		18%	不明
手術		25-46%	

1. Wada H, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:495-500.
2. Krengli 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.

重粒子線治療患者数推移

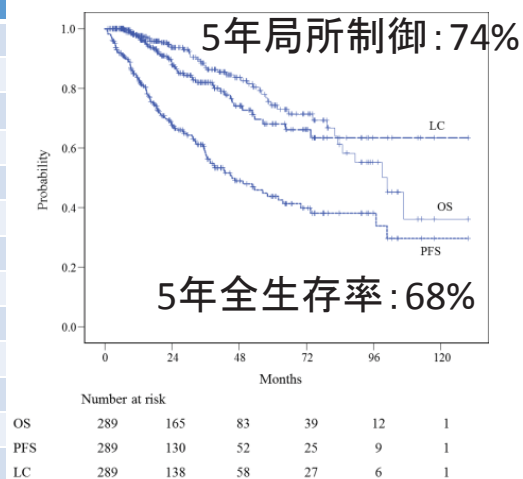
- ◆ 年間発生数は年間100-200例程度と予想される。
- ◆ 診断時に遠隔転移が多く、根治治療が施行可能な症例は更に少ないと予想される。



腺様嚢胞癌

Sulaiman NS, et al. 投稿中

対象		289
性別	男	105 (36%)
	女	184 (64%)
年齢	中央値(範囲)	68 (26–91)
部位	鼻副鼻腔	122 (42%)
	咽頭	55 (19%)
	口腔	33 (12%)
	大唾液腺	35 (12%)
	その他	44 (15%)
T分類	T1	15 (5%)
	T2	22 (8%)
	T3	45 (16%)
	T4	200 (69%)
	Unclassified	7 (2%)
N分類	N0	277 (96%)
	N1	12 (4%)
腫瘍状態	未治療	234 (81%)
	再発	55 (19%)



X線治療との成績比較

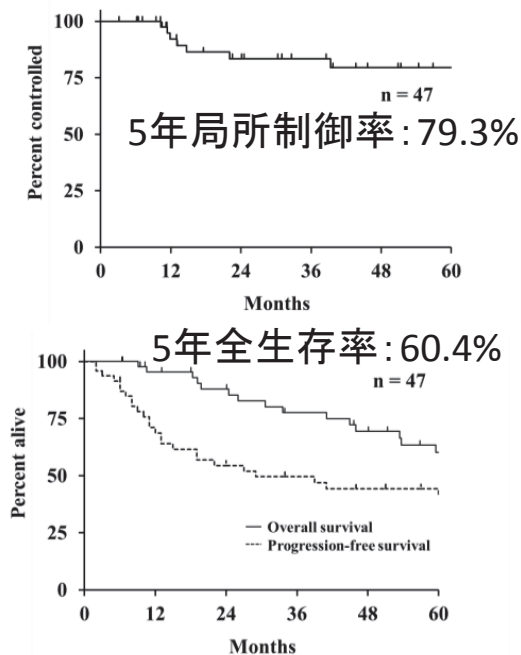
	T3+T4の割合	5年全生存率	G4以上の晩期有害事象
重粒子線(289例)	85%	68%	5.5%
X線(小線源治療含む)(42例) ¹	不明	57%	14.3%
X線(10例) ²	85.7%	24%	不明
手術		85%	

1. Mendenhall WM, et al. Head Neck. 2004;26: 154-162.
2. Iseli TA, et al. J Laryngol Otol. 2009; 123: 1137-1144.

腺癌

Saitoh JI, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. (2017) In press

対象		47
性別	男	30
	女	17
年齢, years	中央値(範囲)	60(26-85)
部位	鼻副鼻腔	21
	眼窩	11
	大唾液腺	7
	口腔・咽頭	6
	聴器	2
T分類	T2/T3/T4/Unclassified	6/6/32/3
N分類	N0/N1	45/2
腫瘍状態	未治療/再発	36/11



X線治療との成績比較

	5年全生存	G4以上の 晩期有害事象
重粒子線(47例)	60.4%	8.5% (全て患側視力障害)
X線	報告無し	報告無し
手術	43－79%	

まとめ

- ◆手術非適応の頭頸部非扁平上皮癌に対して重粒子線治療は臓器温存＆根治治療となり得る。
- ◆頭頸部非扁平上皮癌に対する重粒子線治療は次期保険適用を目指している。

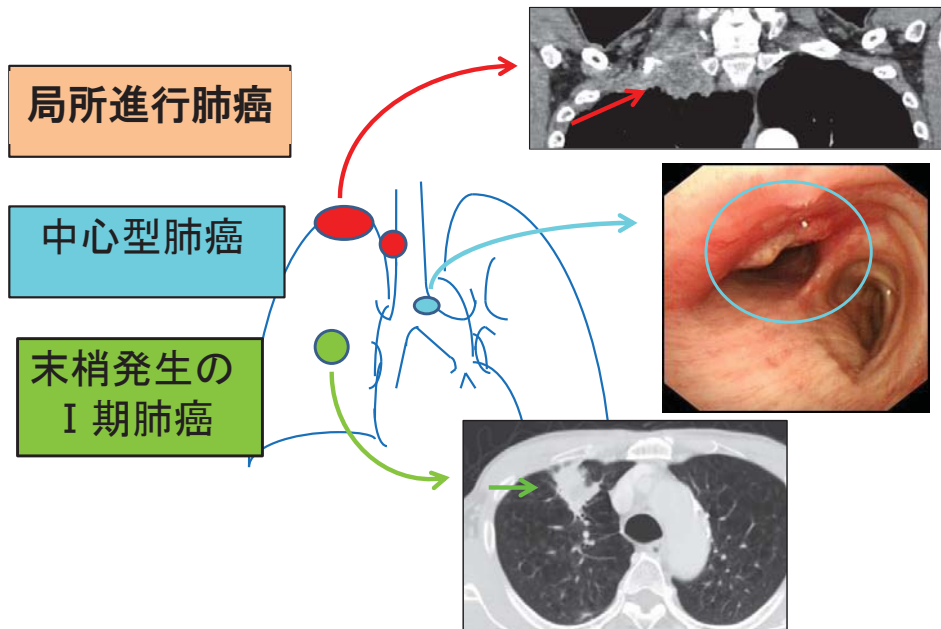
肺癌に対する重粒子線治療と 1日治療について

山本直敬

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 病院

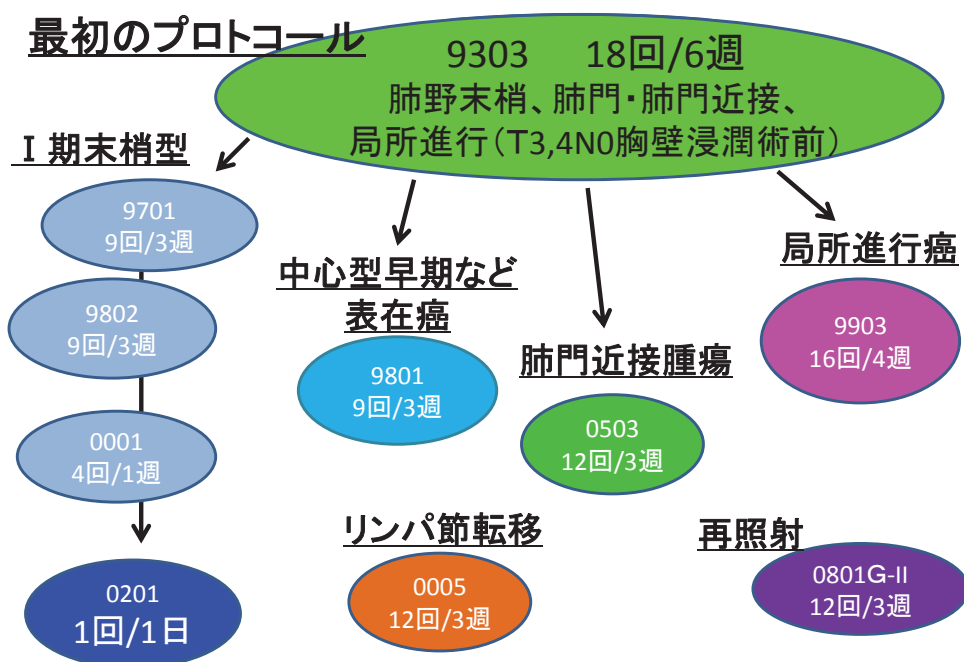
肺癌に対する重粒子線治療



2

肺癌重粒子線治療 臨床試験

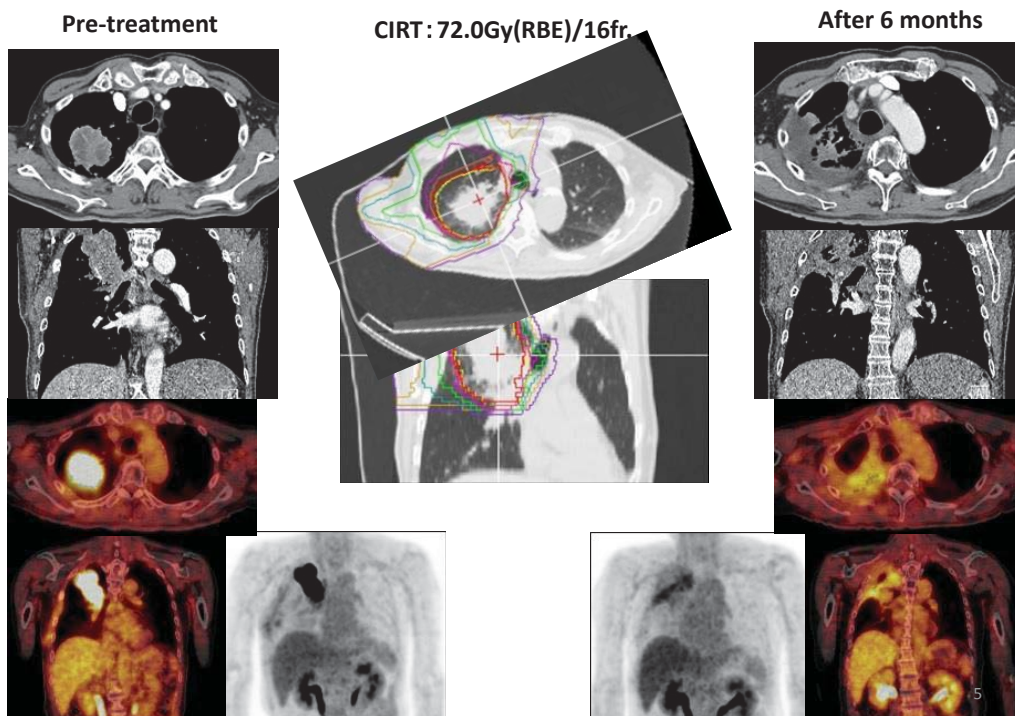
最初のプロトコール



3

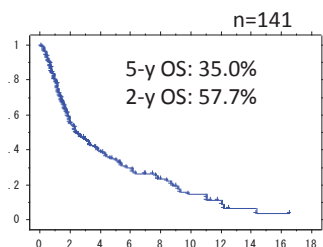
局所進行肺癌

cT2N1M0 stage IIB squamous cell carcinoma



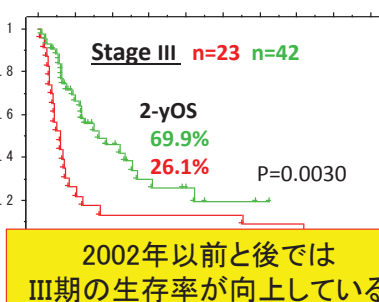
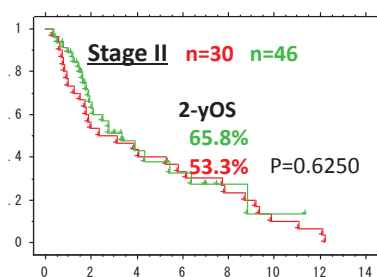
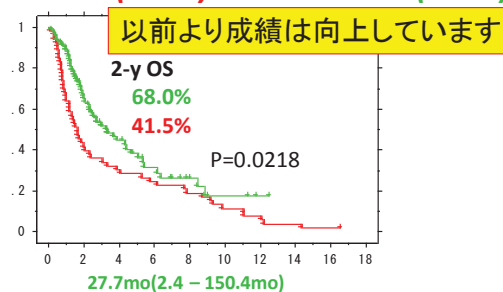
局所進行肺癌治療成績 全生存率

Overall survival rate



Median follow-up 24.0months(1.4 – 198.7)

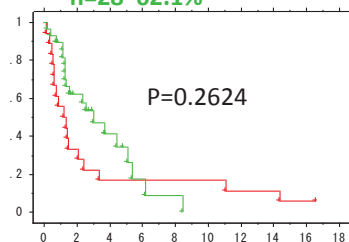
1995-2002(n=53) vs 2003-2015 (n=88)



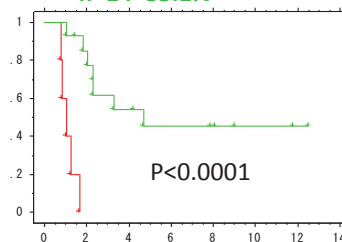
局所進行肺癌治療成績 全生存率

1995-2002 vs 2003-2015 Stage IIIの成績

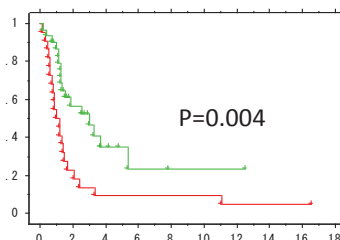
Stage IIIA n=18 33.3%
n=28 62.1%



Stage IIIB n=5 0%
n=14 85.1%



Stage III N1-3
n=22 22.7%
n=30 56.6%



III期の中でもリンパ節転移
N1-3の成績が向上した

Stage migration?
(= 診断精度向上)

局所進行肺癌 最近の成績と手術

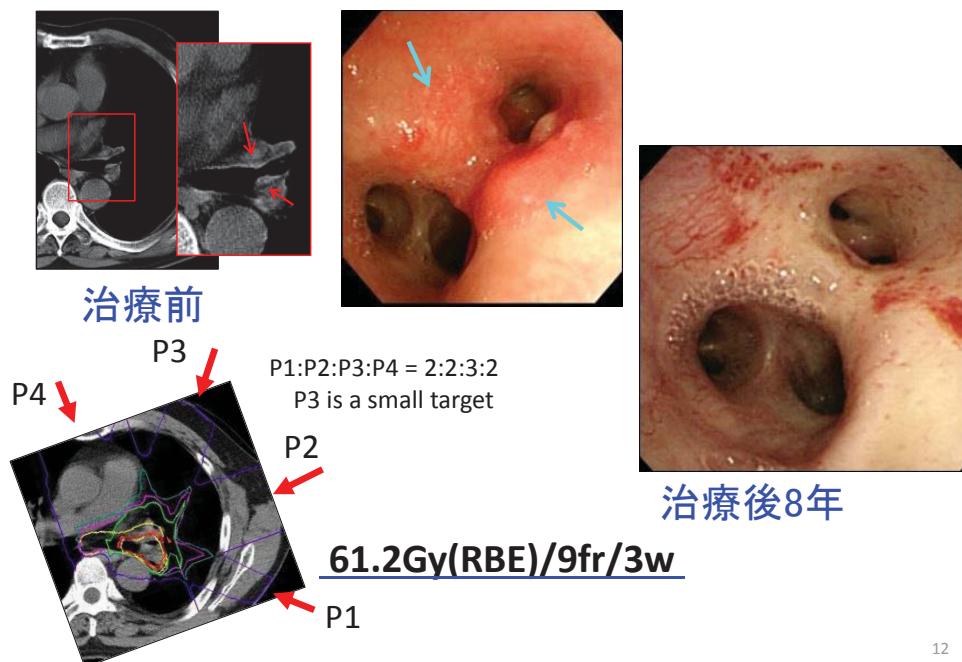
C-Stage*	Number of pts.	2-year OS	5-year OS	2-year LC	PR≥G2
1995～2015					
Stage II	76	60.7%	39.8%	94.1%	6 (7.9%)
Stage III	65	54.1%	29.4%	84.9%	9 (13.8%)
2003～2015					
Stage II	46	65.8%	38.0%	97.7%	4 (8.7%)
Stage III	42	69.9%	38.4%	90.9%	5 (11.9%)
Surgery** 2004	IIIA IIIB	64.7% 66.4%	42.8% 40.3%	手術に匹敵 する成績！	

*UICC Ver. 7

**Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry, 2004 (Jpn J lung cancer 2010;50:875-888)

中心型・肺門型肺癌

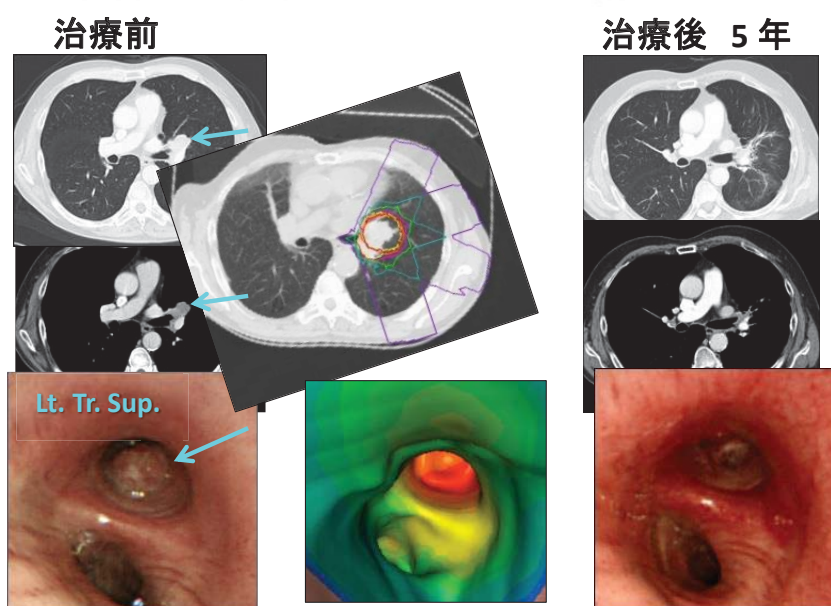
中心型肺癌に対する治療



12

肺門部付近の肺癌に対する治療

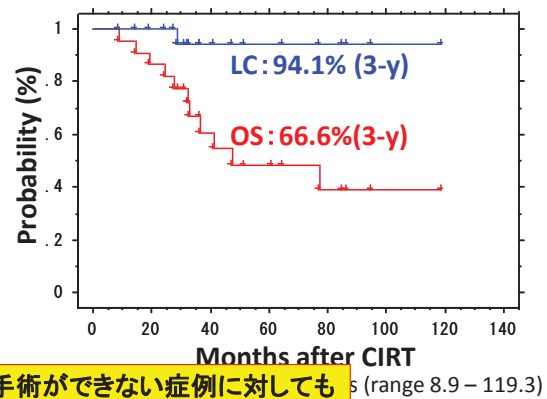
左上葉扁平上皮癌 cT2aN1M0 IIA期



肺門近接 肺癌22例の治療成績

患者背景

性別	男 / 女	16 / 6
年齢	中央値	74 (55 – 85)
組織型	SCC / Ad / NSCLC	13 / 7 / 2
T因子	T1 / T2	4 / 18
臨床病期	IA / IB / IIB	4 / 16 / 2
手術適応	有 / 無	3 / 19
COPD	no / yes	16 / 6
COPD病期*	0 / I / II / III / IV	0 / 1 / 11 / 4 / 0



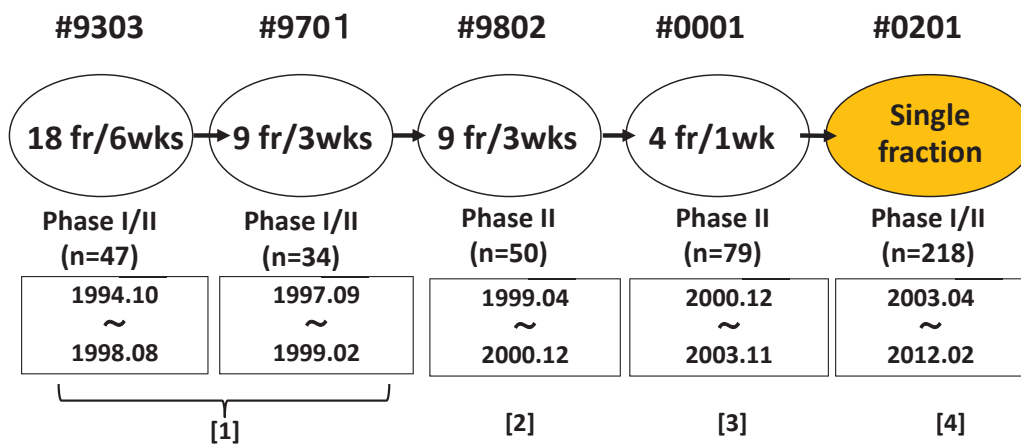
肺機能が低下して手術ができない症例に対しても肺機能を損ねることなく治療ができる。

* I 期: %FEV1.0 ≥ 80% II 期: 50% ≤ %FEV1.0 < 80%
III 期: 30% ≤ %FEV1.0 < 50% IV 期: %FEV1.0 < 30%

14

I 期肺癌
(末梢型)

末梢型 I 期 非小細胞肺癌 臨床試験



- [1] Miyamoto T, et.al: Radiother Oncol. 2003;66:127-140.
 [2] Miyamoto T, et.al: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67:750-758.
 [3] Miyamoto T, et.al: J Thorac Oncol. 2007;2:916-926.
 [4] Yamamoto N, et.al: J Thorac Oncol. 2017;12:673-680.

16

I 期肺癌 多施設共同後向き観察研究 J-CROS 1403 LUNG

研究の目的

手術不能あるいは手術可能であっても希望しない 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の評価を行う。

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臨床病期 I 期肺癌

参加施設

放医研 重粒子医科学センター
 群馬大学 重粒子線医学研究センター
 兵庫県立粒子線医療センター
 九州重粒子線がん治療センター (国内全4施設)

J-CROS

Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group

J-CROS 1403 LUNG -放医研の第II相試験との比較-

報告者	施設	線量分割	症例数 (IA/IB)	3年 生存率	3年 局所制御率	有害事象 (≥ Grade3)
Miyamoto (IJROBP, 2007)	放医研	72GyE/9fr.	51 (30/21) 手術不能70%	65%	98%	2%
Miyamoto (JTO, 2007)	放医研	IA 52.8GyE/4fr. IB 60.0GyE/4fr.	80 (42/38) 手術不能80%	IA 76% IB 60%	IA 98% IB 80%	0%
J-CROS 1403	多施設	52.8-76.0GyE /4-20fr. 46-50GyE/1fr.	306 (225/81) 手術不能46%	IA 86% IB 76%	IA 92% IB 77%	1%

多施設でも同様の結果が再現された

J-CROS

Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group

手術不能例 重粒子線治療 vs. 定位X線照射

手術不能	病期	症例数	3年 生存率	3年局所 制御率	有害事象 (≥ Grade 3)
重粒子線 J-CROS1403	IA	98	77%	93%	2%
	IB	41	76%	81%	5%
	IA + IB	139	76%	89%	3%
定位X線 JCOG 0403	IA	100	60%	86%	11%
RTOG 0826	IA+IB	44+11	56%	88%	16%
Nordic trial	IA+IB	10+11	58%	82%	28%

先進医療Bで前向きに検証する

J-CROS

Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group

I 期肺癌 治療成績 手術との比較

		生存率 (%)	
	病期*	3 年	5 年
外科手術成績**	IA (n=6295)	89	82
	IB (n=2339)	78	66
手術拒否例の重粒子線治療	IA (n=21)	91	75
44.0 - 50.0GyE/ 1回照射 (放医研)	IB (n=22)	82	72
J-CROS 1403	IA (n=127)	94	
手術拒否例	IB (n=40)	78	

* 臨床病期UICC Ver. 7 (2009)

** Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry, 2004 (Jpn J lung cancer 2010;50:875-888)

20

**I 期肺癌
(末梢型)
1回照射法**

治療期間を短縮すると

- 利便性が高くなる
(とくに1回照射の場合、患者の社会的利便性、
家族の負担軽減、外科治療に対抗?)
- 治療症例数の増加に対応できる
- コストの低減につながる

22

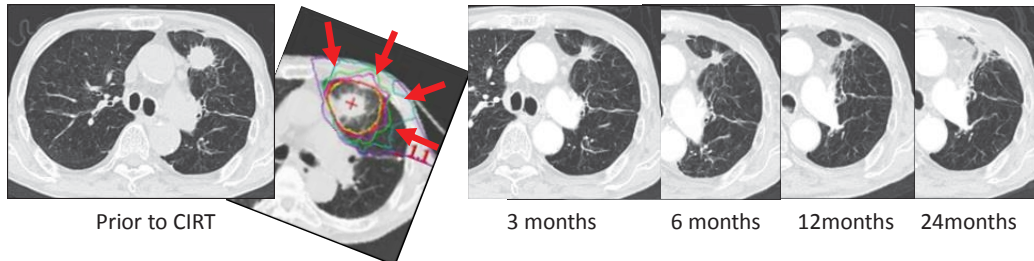
非小細胞肺癌・病期 I (肺野型) に対する
炭素イオン線治療の1回照射(single dose irradiation)
による第 I / II 相臨床試験

治療期間: 2003年4月から2012年2月

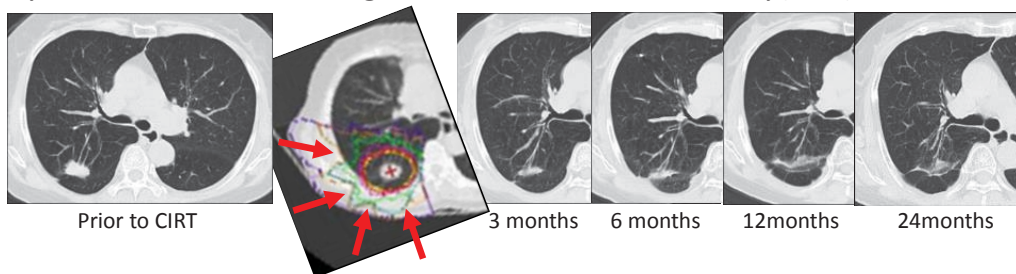
総数		218	
年齢		46～89 (74.4)	
男/女		157/61	
組織型		線量増加試験	
		総線量(GyE)	解析対象例
			完全治療(T1/T2)
		28	6 (2/4)
		32	27 (13/14)
		34	34 (17/17)
		36	18 (11/7)
		38	14 (11/3)
		40	20 (14/6)
		42	15 (11/4)
		44	44 (21/23)
		46	20 (10/10)
		48	10 (7/3)
		50	10 (6/4)
		臨床試験症例数	218 (123/95)

肺反応 (single fraction)

83yo male cT2N0M0 stage IB squamous cell carcinoma : 44Gy(RBE)/1fr.

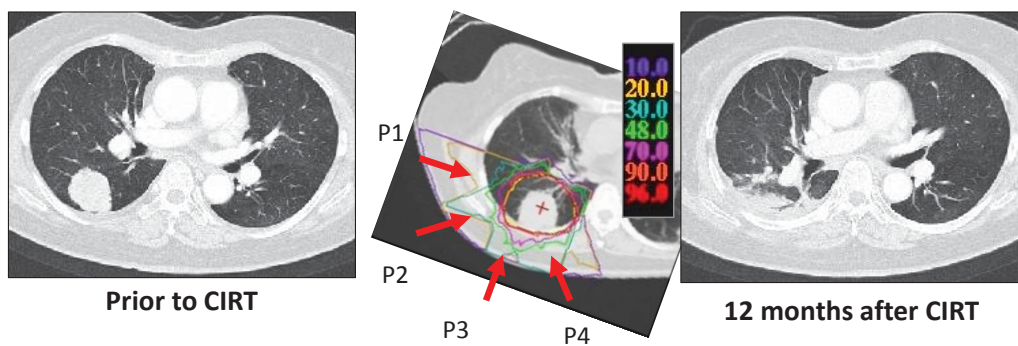


73yo female cT1N0M0 stage IA adenocarcinoma : 50Gy(RBE)/1fr.



皮膚反応 (single fraction)

48Gy(RBE) /1fr.



**Grade 1
adverse
reaction**

25

有害事象 早期および遅発性の正常組織反応

1)皮膚(線量別)

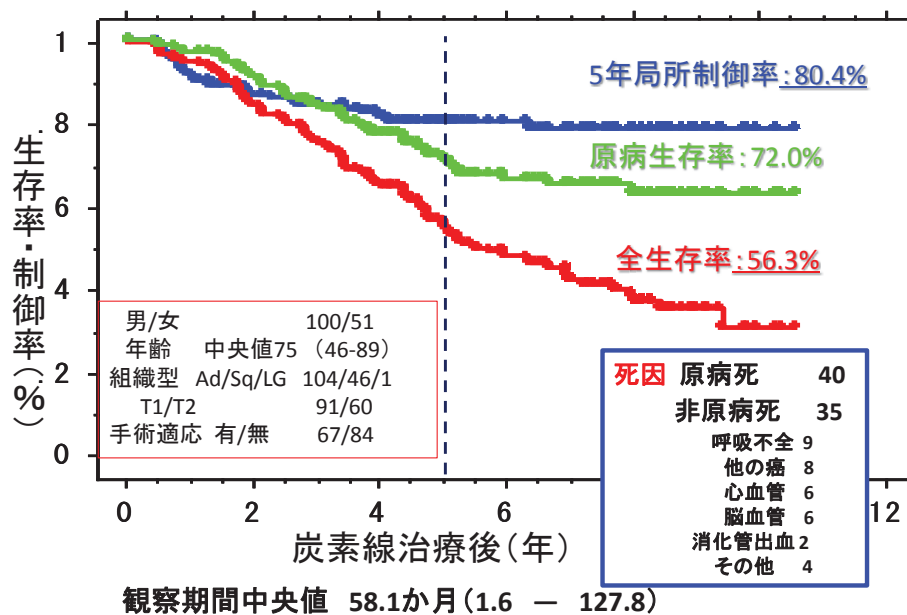
線量(GyE)	症例数	早期反応(NCI-CTC)					症例数	遅発性反応(RTOG/EORTC)				
		0	1	2	3	4≤		0	1	2	3	4≤
28.0	6	0	6	0	0	0	6	0	6	0	0	0
32.0	27	1	26	0	0	0	25	0	25	0	0	0
34.0	34	0	34	0	0	0	33	0	33	0	0	0
36.0	18	0	18	0	0	0	17	0	17	0	0	0
38.0	14	0	14	0	0	0	13	0	13	0	0	0
40.0	20	1	18	1	0	0	20	2	17	1	0	0
42.0	15	0					1	14	0	0	0	0
44.0	44	1					1	42	0	0	0	0
46.0	20	0					0	20	0	0	0	0
48.0	10	0					0	10	0	0	0	0
50.0	10	0					0	10	0	0	0	0
計	218	3					4	207	1	0	0	0

早期反応・遅発性反応で
G3以上の有害事象なし

2)肺(線量別)

線量(GyE)	症例数	早期反応(NCI-CTC)					症例数	遅発性反応(RTOG/EORTC)				
		0	1	2	3	4≤		0	1	2	3	4≤
28.0	6	4	2	0	0	0	6	2	4	0	0	0
32.0	26	13	13	0	0	0	25	3	22	0	0	0
34.0	34	19	14	1	0	0	33	0	33	0	0	0
36.0	18	12	6	0	0	0	17	2	15	0	0	0
38.0	14	9	5	0	0	0	13	2	11	0	0	0
40.0	20	10	10	0	0	0	19	4	15	0	0	0
42.0	15	10	5	0	0	0	15	1	14	0	0	0
44.0	44	6	37	1	0	0	43	2	40	1	0	0
46.0	20	0	20	0	0	0	19	0	19	0	0	0
48.0	10	0	8	2	0	0	10	0	10	0	0	0
50.0	10	0	10	0	0	0	10	0	10	0	0	0
計	217	83	130	4	0	0	210	16	193	1	0	0

総線量36.0GyE以上(n=151) 局所制御率・全生存率・原病生存率

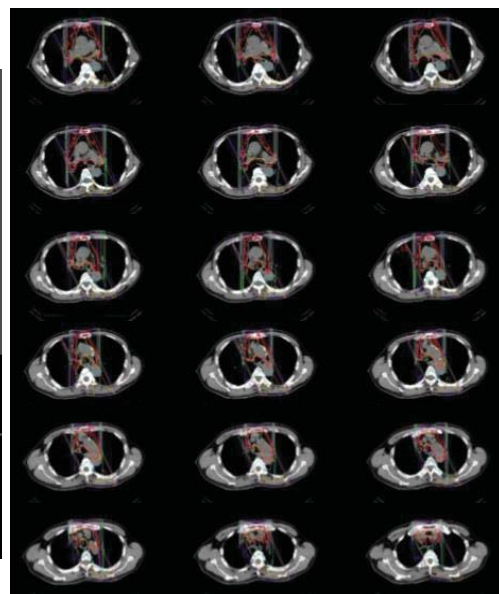
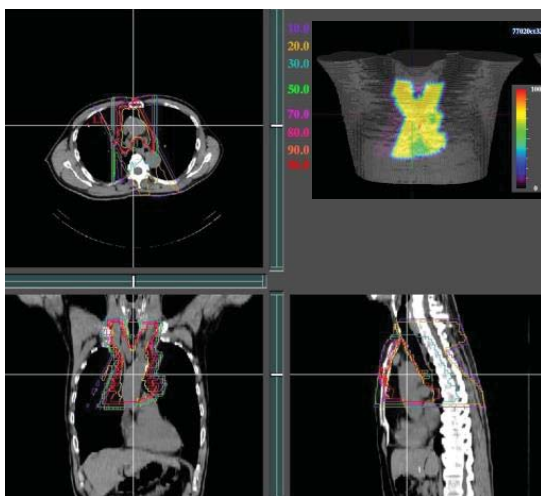


36GyE以上の151例の再発様式

再発なし					85
再発あり					66
原発巣					11
原発巣	+	リンパ節			3
原発巣		+		遠隔	7
原発巣	+	リンパ節	+	遠隔	6
同一肺葉内転移照射野外					4
同一肺葉内転移照射野外 + リンパ節					1
11.3% リンパ節					5
リンパ節 + 遠隔					12
遠隔					17
17.9% 原発巣 27	3.3% 同一肺葉内	リンパ節 27	遠隔 42	11.3%	
照射野内再発	照射野外 5				

リンパ節転移再発に対する重粒子線治療

48.0GyE in 12 fractions over 3 weeks



29

局所再発に対する重粒子線再照射

肺癌局所再発後の再照射 (0801G-II)

2年局所制御率

66.0GyE以上 n=4: 75.0 %

60.0GyE以下 n=7: 28.6 %

総線量 制御/症例数

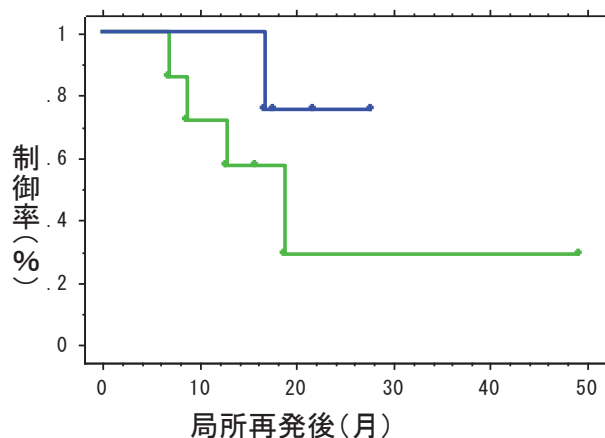
54.0 1/1

57.6 1/3

60.0 1/3

66.0 2/3

72.0 1/1



局所再発に対する救済手術

炭素線治療を行ったT1 - 3N0M0肺癌

602病巣

phase I, phase IIを含む全症例、治療期間1994.11 - 2012.2

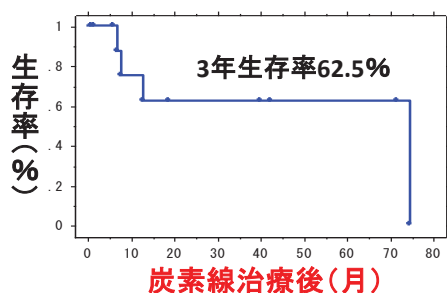
T3は同一肺葉内転移

局所再発

98 (16.3%)

局所再発に対して外科的切除を試みた症例

12



Mizobuchi T, Yamamoto N, Nakajima M, et al:
Salvage surgery for local recurrence after carbon
ion radiotherapy for patients with lung cancer.
Euro J Cardio-Thorac Surg. 2015;49: 1503-1509.

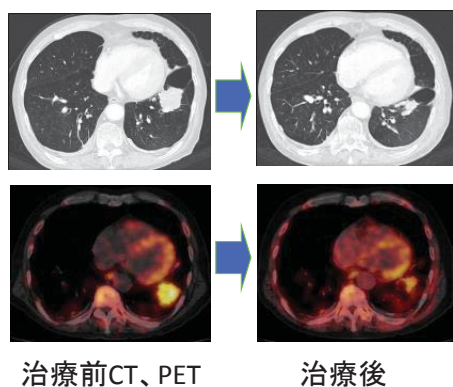
末梢型 I 期 非小細胞肺癌 臨床試験

過去の臨床試験の成績

	線量/分割	症例数 (T1/T2)	全生存率(5 年)	局所制御率 (5年)
9回	72.0GyRBE/9fr	50(29/21)	50%	95%
4回	52.8GyRBE/4fr(T1) 60.0GyRBE/4fr(T2)	79(42/37)	45%	90%
1回	44.0 - 50.0GyRBE/1fr	84(44/40)	62%	80%
	48.0 - 50.0GyRBE/1fr	20(13/7)	69%	95%

線量増加試験により50.0Gy (RBE) を推奨線量とする

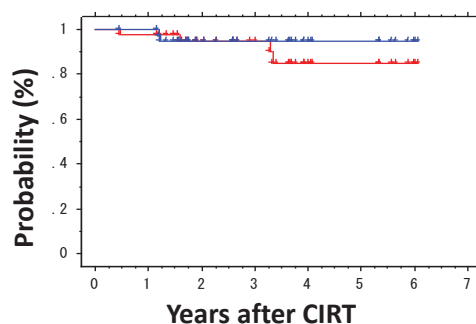
I 期 非小細胞肺癌 50G y (RBE) 1回照射 40例の治療成績



T1 / T2: 29 / 11 UICC-8(2017)
Ad / SCC: 28 / 12

3-y LC 94.7%

3-y OS 94.6%

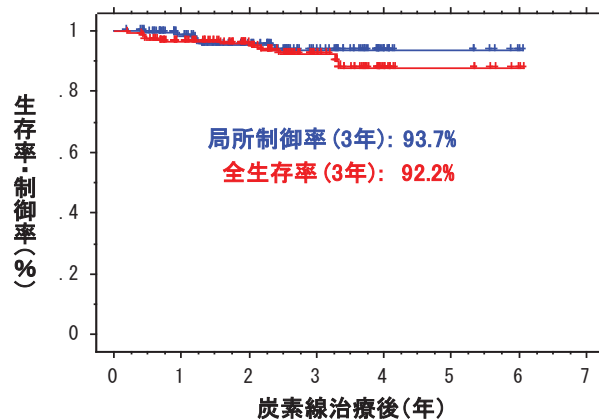


median follow-up 35.3 months (range 5.7 – 72.9)

I 期 非小細胞肺癌 50G y (RBE) 1回照射 治療成績

150例(間質性肺炎合併の19例を含む)

局所制御率・生存率曲線



観察期間中央値27.8か月(2.7-72.9)

肺癌に対する重粒子線治療

- 肺癌に対する重粒子線治療のこれまでの成果を検討した
- 外科手術に匹敵する効果と、低侵襲な治療であることが示された
- 末梢 I 期では治療期間を最終的に1日に短縮できた
- 手術ができない、または希望しない患者に対して有効な治療法である

ご清聴ありがとうございました

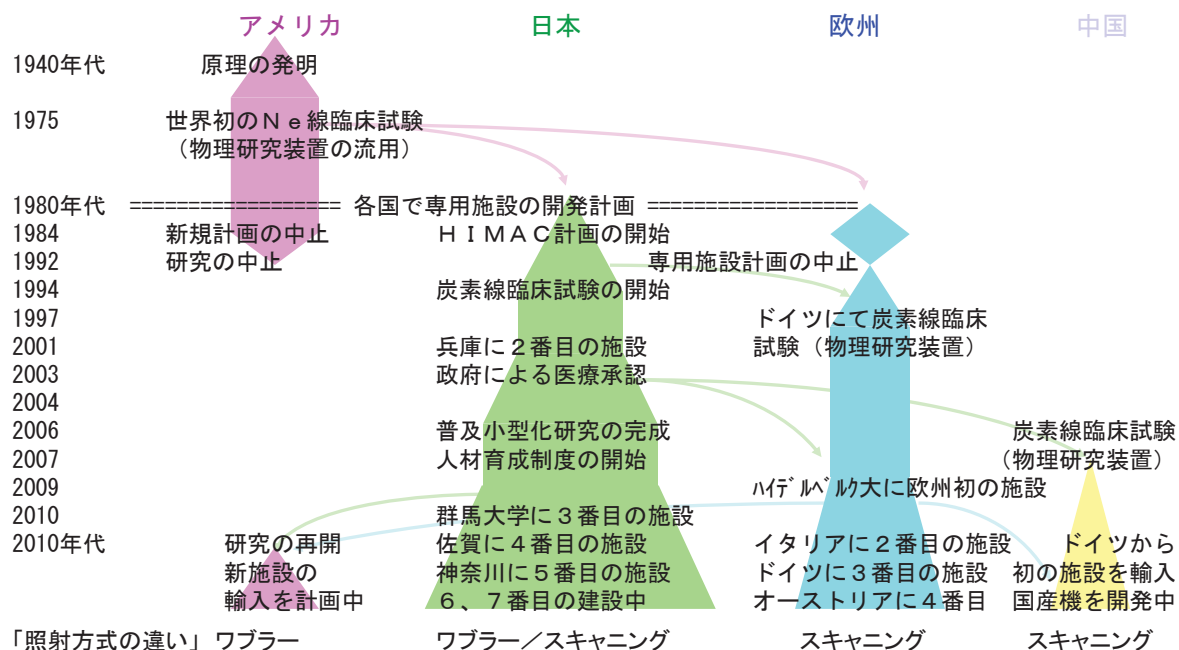


量子科学技術研究開発機構(QST)は、量子科学技術による
「調和ある多様性の創造」により、平和で心豊かな人類社会の発展への貢献を理念とし、
「世界トップクラスの量子科学技術研究開発プラットフォーム」の構築を志します。

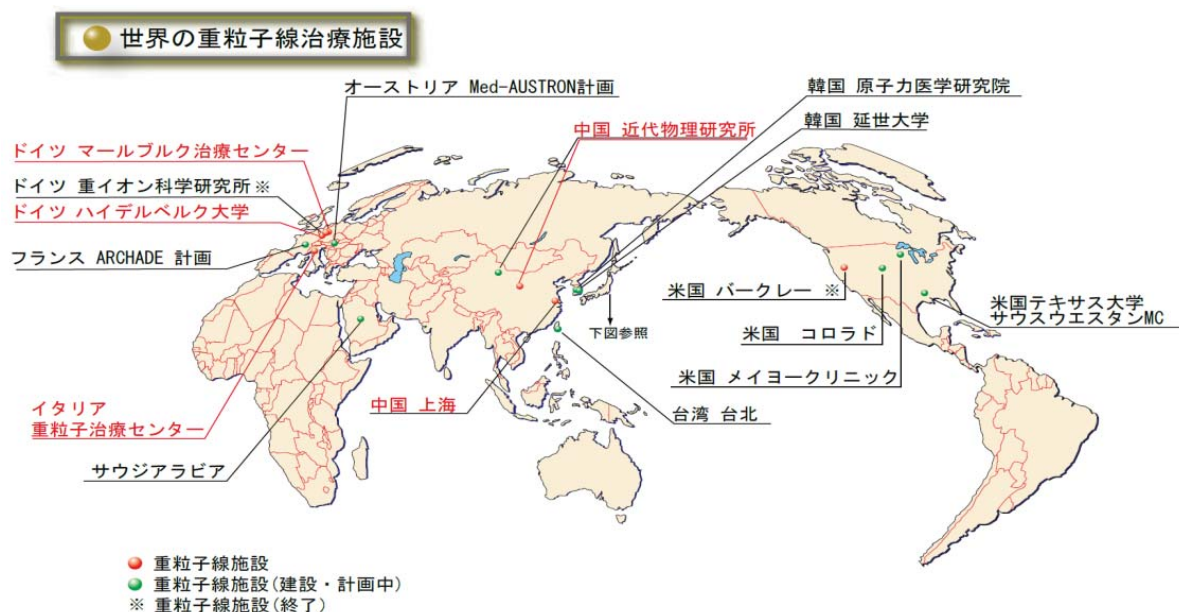
海外の状況

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 研究企画室
重粒子線がん治療普及推進ユニット長
北川 敦志

重粒子線がん治療装置研究・普及の歴史



海外の状況





**Texas Center for Advanced Radiation Therapy (TCART)
at UT Southwestern Medical Center**

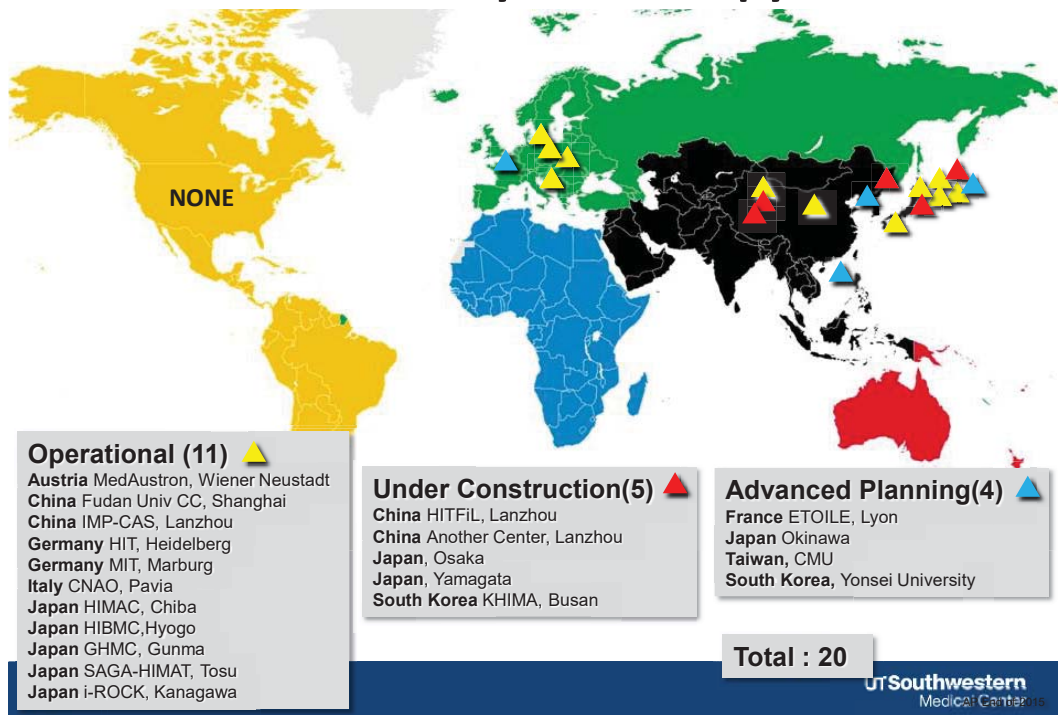
Heavy Ion Research & Therapy Center
Aiming to be the 1st in the US
Dallas, Texas

Hak Choy, M.D.

UT Southwestern
Medical Center

1. Outline of New Facility
2. Status of the project
3. Expected support from NIRS

World Wide Heavy Ion Therapy Centers



■ USA pioneered the heavy ion therapy

- Clinical trials ran at Lawrence Berkeley National Lab
 - First proton patient in the world 1954 at LBL
 - First heavier ion patient in the world 1975 at LBL
- A huge therapy experience was gained with governmental support
- Lack of funding closed the program in 1993

■ Almost half a century after the first heavy ion patient, there is still no heavy ion therapy center in the USA

Carbon Ion Radiation Therapy: 2013

- PAR 13-371: Request for "Planning Grant Proposal for a National Center for Particle Beam Radiation Therapy Research" (P20).

Planning for a National Center for Particle Beam Radiation Therapy Research (P20)

Key Dates

Posted Date	January 28, 2013
Letter of Intent Due Date(s)	April 21, 2013; December 21, 2013
Application Due Date(s)	May 21, 2013; <u>January 21, 2014</u>
AIDS Application Due Date(s)	Not Applicable
Scientific Merit Review	October 2013; <u>June, 2014</u>
Advisory Council Review	January 2014; October 2014
Earliest Start Date	April 2014; December 2014
Expiration Date	January 22, 2014
Due Dates for E.O. 12372	Not Applicable

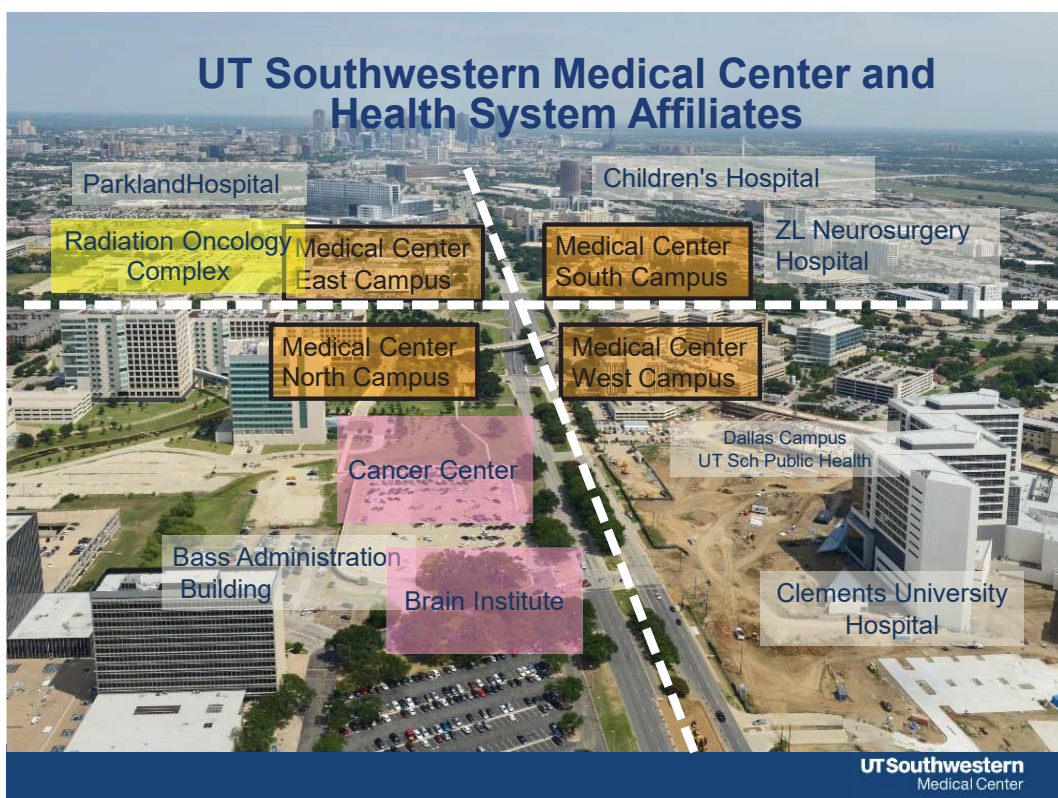
UTSW Score
11 !(10-99)

Others

29: North American Particle Therapy Alliance (NAPTA)
UCSF¥Stanford¥LBNL¥SLAC¥UCLA
30: Univ. of FL
34: Columbia¥BNL¥Best Medical
?: Knoxville¥Oakridge NL
?: WalterReed¥U.Penn¥JHU,
?: Mayo
?: IU: Bloomington
?: StonyBrook. NY



UTSouthwestern
Medical Center





Texas Center for Advanced Radiation Therapy (TCART)



New Conventional Radiation Therapy
(opened in 4/2017)

UTSouthwestern
Medical Center

Texas Center for Advanced Radiation Therapy (TCART)



UTSouthwestern
Medical Center

Texas Center for Advanced Radiation Therapy (TCART)

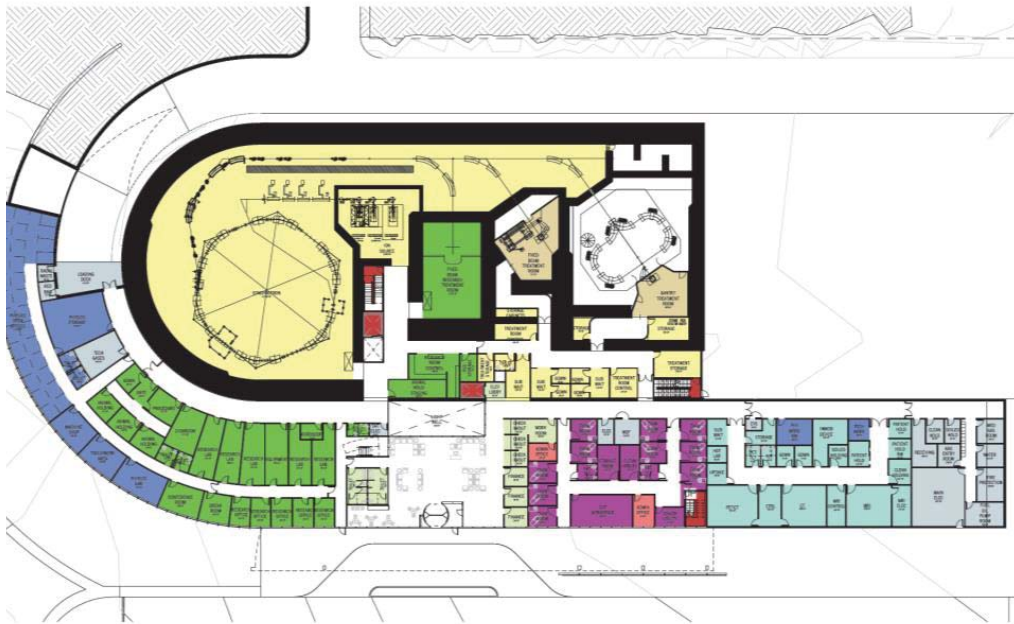


UT Southwestern
Medical Center

Texas Center for Advanced Radiation Therapy (TCART) at UT Southwestern Medical Center

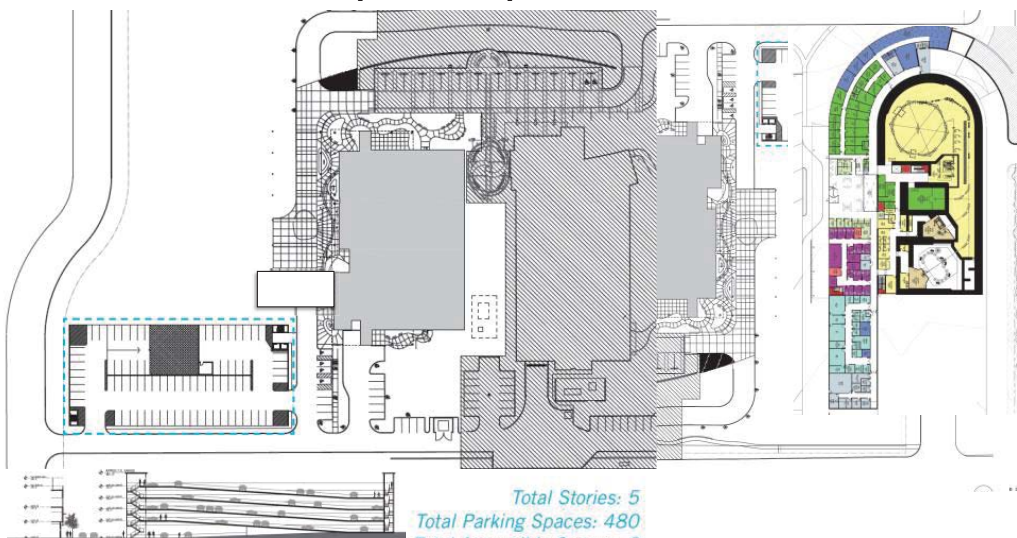


UT Southwestern
Medical Center



UTSouthwestern
Medical Center

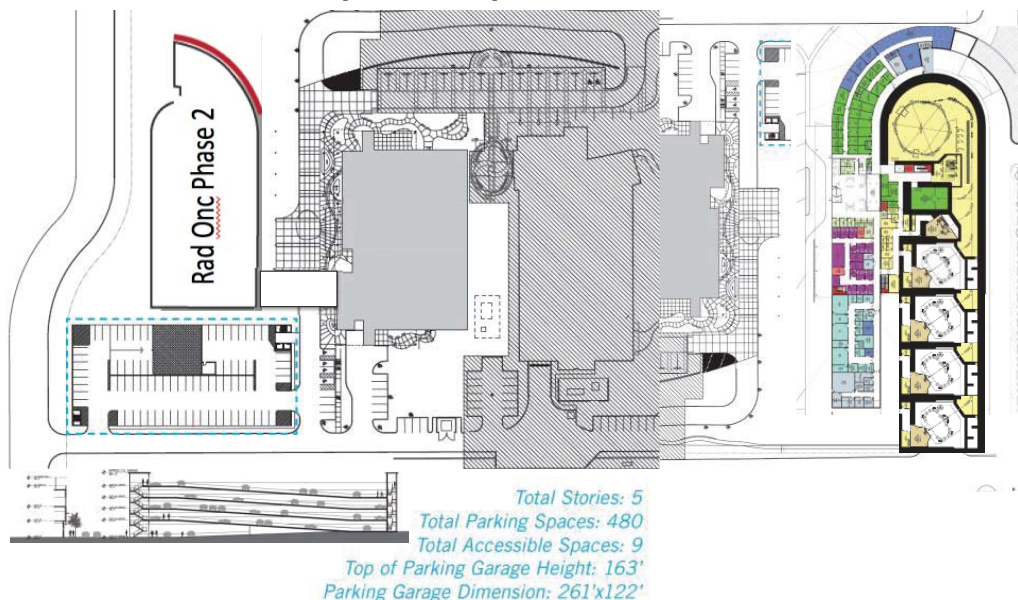
Texas Center for Advanced Radiation Therapy (TCART) 2022 ?



Total Stories: 5
Total Parking Spaces: 480
Total Accessible Spaces: 9
Top of Parking Garage Height: 163'
Parking Garage Dimension: 261'x122'

UTSouthwestern
Medical Center

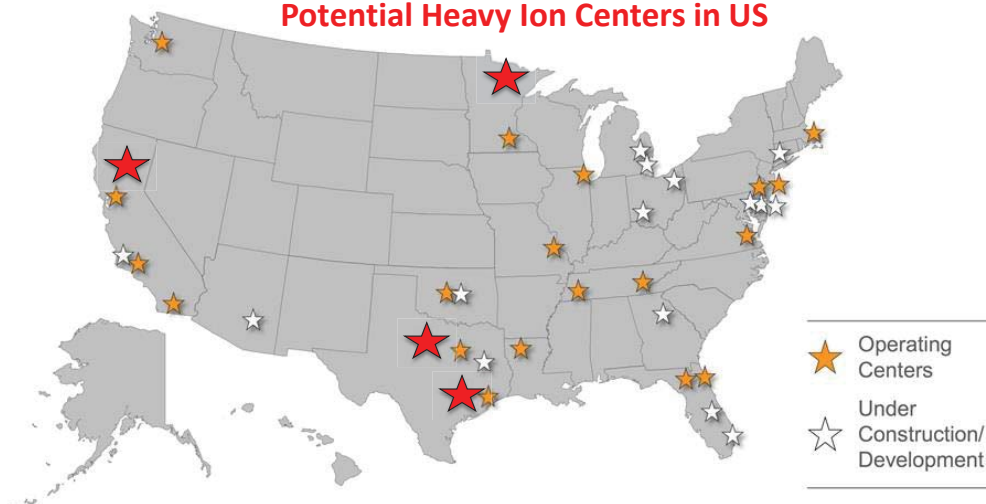
Texas Center for Advanced Radiation Therapy (TCART) 2025-30



UTSouthwestern
Medical Center

Proton Centers In Operation & Under Construction the the U. S.

Potential Heavy Ion Centers in US



Source: National Association for Proton Therapy website. Accessed January 2016.

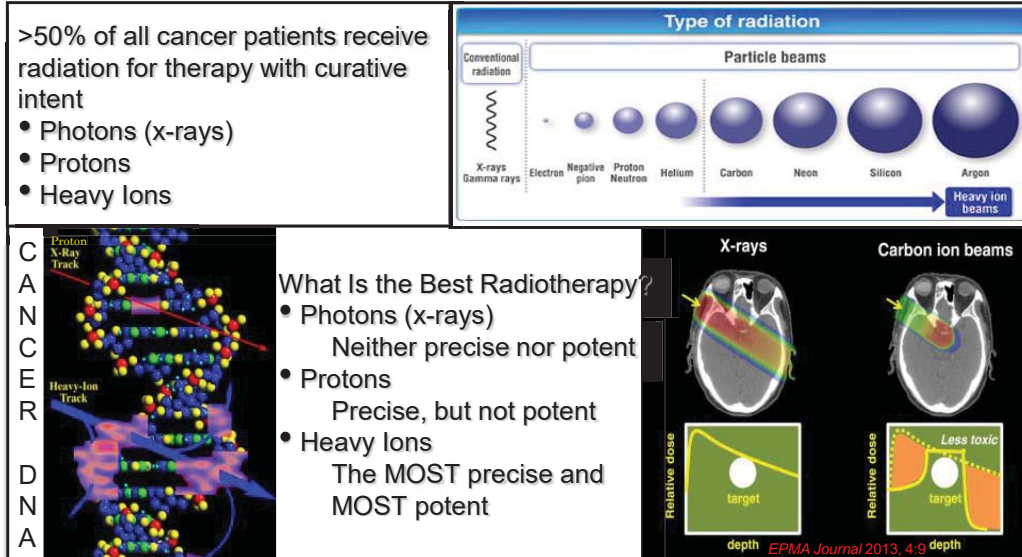
20 Proton Centers in Operation in USA
16 Proton Centers Under Construction in USA

1. Outline of New Facility
2. Status of the project
3. Expected support from NIRS

1. Outline of New Facility
2. Status of the project
3. Expected support from NIRS



Heavy Ion Therapy is the most precise cancer therapy (avoid damaging healthy tissue cells) and potent (kill the tumor)



UTSouthwestern
Medical Center

"Carbon (Hadron) Radiotherapy is Superior to Proton or Conventional Radiotherapy"

Superior ?

UTSouthwestern
Medical Center

CIPHER: CIPHER PC

Carbon Ion versus PHoton thERapy for Pancreatic Cancer

Lead Institution – University of Texas Southwestern Medical Center Dallas, Texas

Hak Choy, M.D, Robert Timmerman, M.D.

Jeffrey Meyer, M.D., Steve Jiang, Ph.D.

Arnold Pompos, Ph.D., Michael Story, Ph.D.

**National Institute of Radiological Science (NIRS)
Chiba, Japan**

Hirohiko Tsujii, MD, PhD.

Tadashi Kamada , MD, PhD.

Shigeru Yamada MD., Ph.D.

Yoshiya Furusawa , Ph.D..

Naruhiko Matsufuji, Ph.D.

**Gunma University Heavy-ion Radiotherapy
Maebashi, Japan**

Takashi Nakano, MD.Ph.D.,.

Tatsuaki Kanai, Ph.D.

Akihisa Takahashi, Ph.D.

Tatsuya Ohno MD, PhD

**National Centre of Oncological Hadrontherapy
(CNAO) Pavia, Italy**

Roberto Orrechia, MD., Ph.D.

Piero Fossati, MD., PhD

Marco Durante, Ph.D.

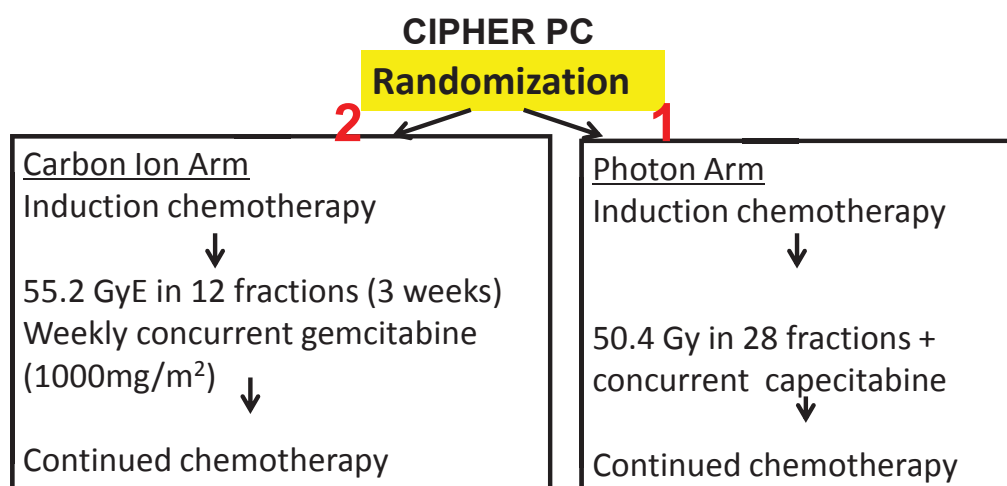
Mario Ciocca, Ph.D.

**Beijing Medical College
Beijing China**

Fuquan Zhang

Feng Xu, MD

Xiaorong Hou M.D



A total of 93 patients (62 CIRT, 31 IMRT) will yield 82% power at a 5% significance level to detect a hazard ratio of 0.4847 based on improvement of 2-year survival rate from 22% to 48% under the assumption of exponential distribution of survival times. With the assumption of 10% dropout, we aim to initially enroll a total of 103 patients to this study.

Expected Support From NIRS

1. CIPHER: CIPHER PC
Carbon Ion versus PHoton thERapy for Pancreatic Cancer
2. Enable access for researchers to analyze NIRS historical data (> 10,000 patients treated)
 - a) Toxicities
 - b) Local controls
 - c) Survivals
3. Collaborate and support on pre-clinical experiments to generation preliminary data for US Federal/State research funding
4. Build the International Quality Assurance Standard on heavy Ion Treatment based upon NIRS' experience
 - a) Development of QA procedures for machine
 - b) Development of QA procedures for patient QA
 - c) Allow us to build upon NIRS experience with QA equipment
5. Support staff training and education

UTSouthwestern
Medical Center



1st International Symposium on Ion Therapy November 13-14, 2014, Dallas Texas





2nd International Symposium on Ion Therapy

October 15 & 16, 2015 Dallas Texas



3rd International Symposium on Ion Therapy

November 3 & 4, 2016 Milan Italy





**INTERNATIONAL SYMPOSIUM
on
ION THERAPY**



Local Organizing Committee

Hak Choy, M.D.
UT Southwestern

Robert Timmerman, M.D.
UT Southwestern

Michael Story, Ph.D.
UT Southwestern

Steve Jiang, Ph.D.
UT Southwestern

Arnold Pompos, Ph.D.
UT Southwestern

Save the date

4th ISIT 2017

November 2-3

International Organizing Committee

Hirohiko Tsujii, M.D., Ph.D.
i-ROCK, Japan

Marco Durante, Ph.D.
TIFPA & INFN, Italy

Harald Paganetti, Ph.D.
MGH, USA

Roberto Orecchia, M.D., Ph.D.
CNAO, Italy

Quynh-Thu Le, M.D.
Stanford, USA

Preliminary Agenda

- Heavy Ion Related Radiation Biology, Physics & Clinical Research: Results & Discussions
- State of the Art Heavy Ion Therapy Technologies

Texas Center for Advanced Radiation Therapy
UT Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

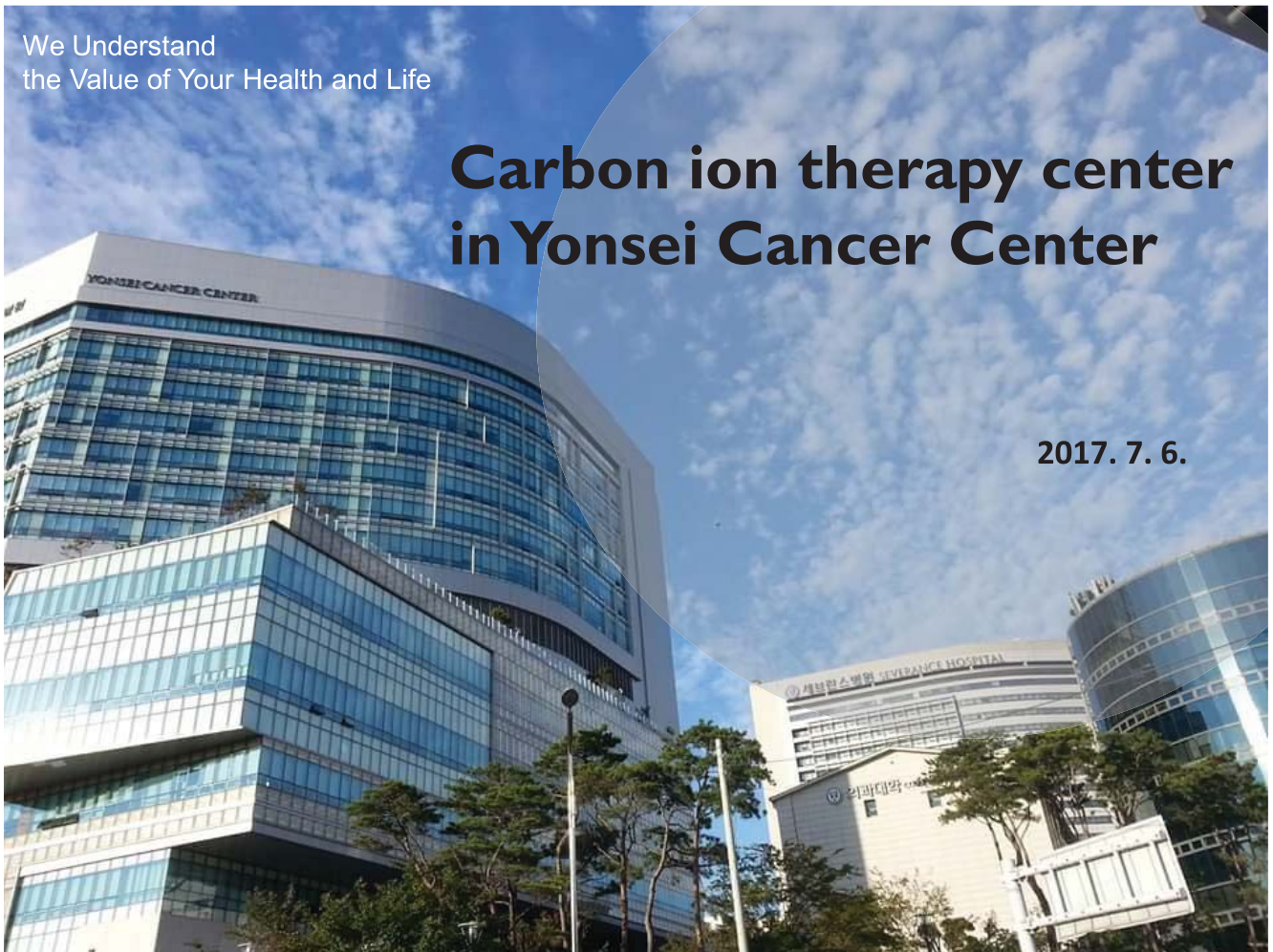


5th ISIT 11/2018
Saga HIMAT
Kyushu,
Japan

We Understand
the Value of Your Health and Life

Carbon ion therapy center in Yonsei Cancer Center

2017. 7. 6.






I. Outline of New Facility

II. Status of the project



III. Future collaboration with NIRS

INDEX

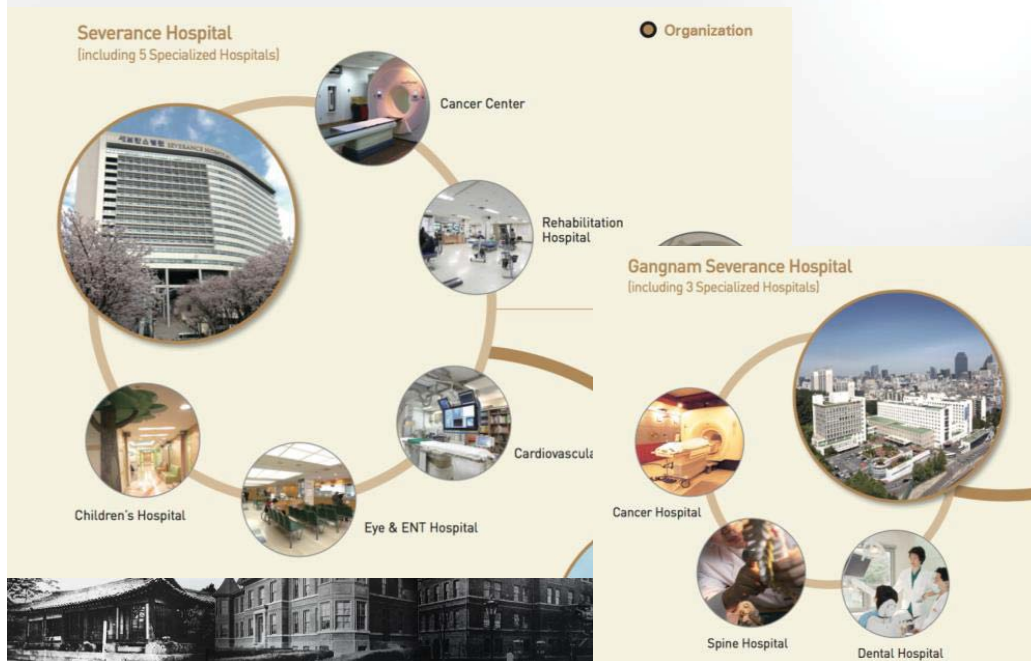
 **SEVERANCE** **History of Yonsei (延世)**

	Year	Director		Remark
Kwanghyewon (廣惠院) Chejungwon (濟衆院)	1885	Dr. Horace N. Allen		1st Western-style hospital
Chejungwon Medical School	1894	Dr. Oliver R. Avison		1 st Medical School
Severance (世富蘭德) Memorial Hospital / Severance Medical School	1904 / 1913	Dr. Oliver R. Avison		Donation from Louis H. Severance
Yonsei University	1957		 	United with 延禧大學校

1885 Chejungwon 1904 Severance Memorial Hospital 1913 Severance Medical School 2006 Main building of the Severance Hospital

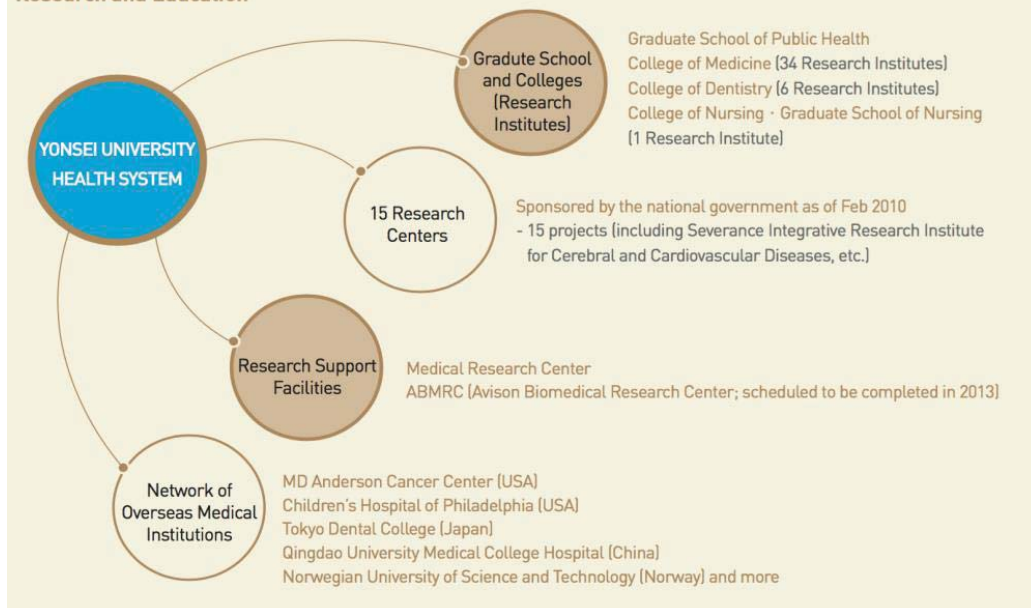
  1885 Chejungwon

Yonsei University Health System



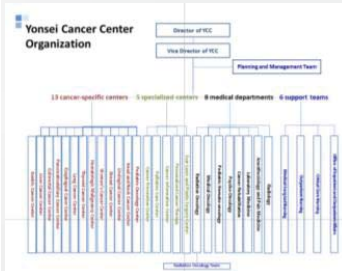
Yonsei University Health System

Research and Education



Yonsei Cancer Center

- First Cancer Center in Korea (1969)
 - Supported from Columbo Plan funded by Japanese government
 - Introduction of modern oncology
 - Introduction of Chemotherapy
 - Multidisciplinary Team Approach



Employees		
	Type	Number of Personnel
Faculty	Full time	92
	Dual session (More than 50%)	19
	Dual session (Less than 50%)	11
	Others*	35
	Total	157
Non-faculty (Nurse, RTT, staff)	Cancer Center	786
	Severance Hospital (Dispatched to the Cancer Center)	126
	Total	912
Total		1,069

Note: *Others (Fellow, Resident, Contract Employment-Doctor): 35

- 500 beds
- Daily average No. of Outpatients; over 2000
- Daily average No. of Surgery; 48 (2016)



Prof. Sung Hoon Noh
Director, YCC
President(F), IGCC



Prof. Soon Paik
NSABP pathology director (Em)
Director, IPCT, YCC
Development of Oncotype Dx in breast cancer



History of Radiation Oncology



• 1922, Dr. Hopkirk

Surgical Case Reports. 145
SURGICAL CASE REPORTS: (1) SPINDLE-CELL SARCOMA OF THE NECK; (2) CONGENITAL PAPILLOMA OF BUTTOCK.
A. I. LUDLOW, M.D., F.A.C.S., Seoul, Chosen (Korea).
SPINDLE-CELL SARCOMA OF THE NECK.



On waiting for a ship to take them to Europe, 關東大震災 struck Tokyo (1923). My father helped as many people as he could! After helping to clean up the affected area, the family got on a cruiser and headed to Europe

• First introductions of many machines and technologies



LINAC (1972)



HDR Brachytherapy (1979)



TBI (1983)



Hyperthermia (1984)



IORT (1986)



LINAC-based RS (1988)

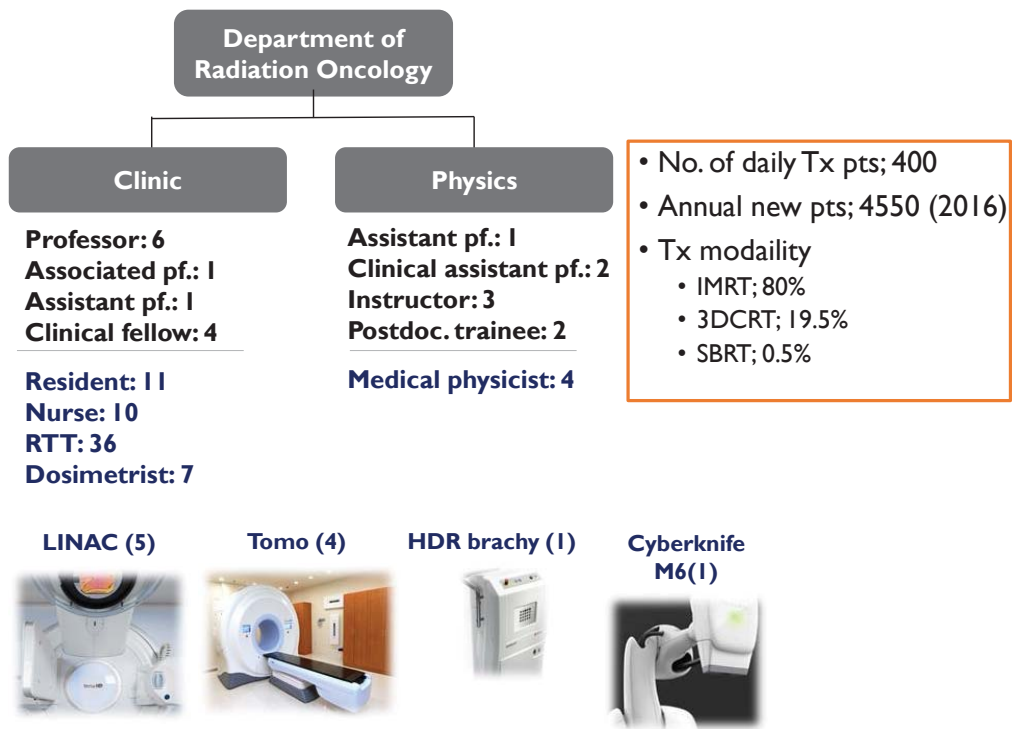


3DCRT (1996)



Eye plaque with Ru (2006)

1885 제증원 창립



Why YCC chose Carbon

1. Patient's desire for high precision Tx, especially particle therapy
 - Continuous increase of cancer patients in Korea
 - Especially elderly patients; needs short term and less toxic Tx
2. New breakthrough for YCC
 - Secure clinical and academic excellency
 - Extend international network and collaboration
3. First Carbon ion therapy in Korea
 - Yonsei has considered particle therapy for last 7~8 years
 - Already two proton centers (NCC & SMC) in Korea

I. Outline of New Facility

II. Status of the project

III. Future collaboration with NIRS

INDEX

Progress



LOI with Hitachi
(2017.4)

- Weekly mtg with Hitachi for contract
- Make the contract this summer
- Ground-breaking this year
- Start Tx on 2021

I. Outline of New Facility

II. Status of the project

III. Future collaboration with NIRS

INDEX

Collaboration between NIRS and YCC

- Clinical collaboration for carbon ion therapy
 - Sharing Treatment protocol
 - Clinical trial protocol development
 - Participating in clinical trial cooperative group
 - Generation of evidence for CIRT
- Research including medical physics and biology using carbon ion
 - Exchanged graduate program & Visiting researcher program
 - Joint national grant collaboration using CIRT

1885 재중원 창립

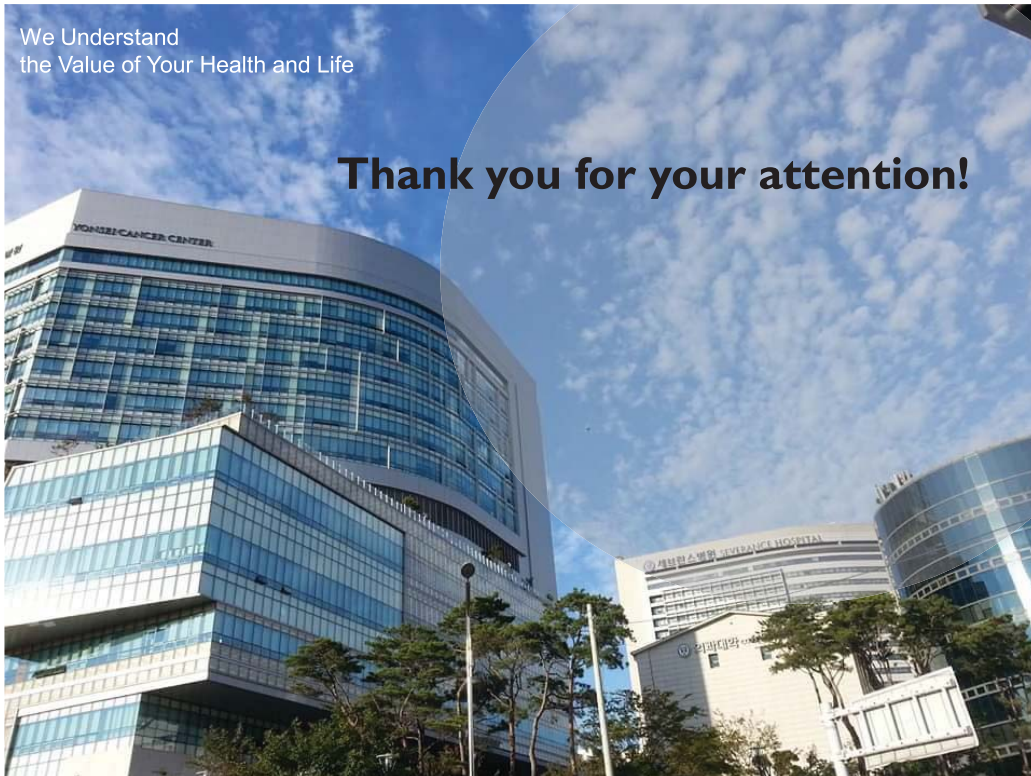
Collaboration between NIRS and YCC

- Education for carbon ion therapy
 - Physician, Physicist, RTT, Nurse and other staff to learn more than 20 year's experience from NIRS
- Next generation's particle therapy development
 - Gantry for He, Advanced scanning system, imaging guidance, deep learning and other application
 - RBE, Immunotherapy
- Other areas as mutually decided.

1885 제중원 창립

We Understand
the Value of Your Health and Life

Thank you for your attention!



調和ある多様性の創造



新規研究開発への期待



野田 耕司

放射線医学総合研究所

全国重粒子線治療設立者協議会設立記念シンポジウム,
発明会館、東京、2017年7月6日

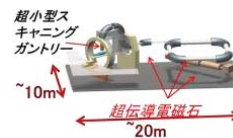
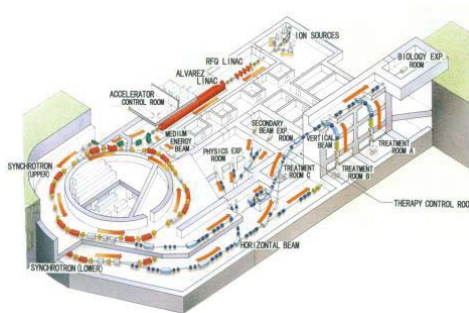


目次

➤ これまでの10年間

➤ これからの10年間

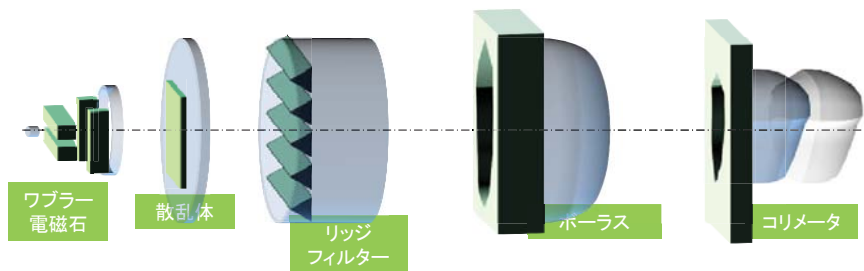
～量子医学・医療の更なる発展を目指して～



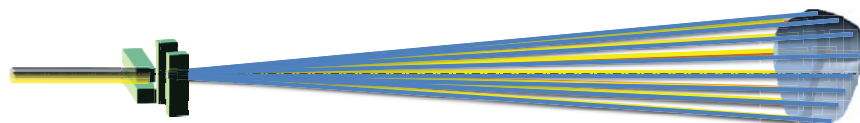
アダプティブ治療を目指して

量子科学技術による
調和ある多様性の創造

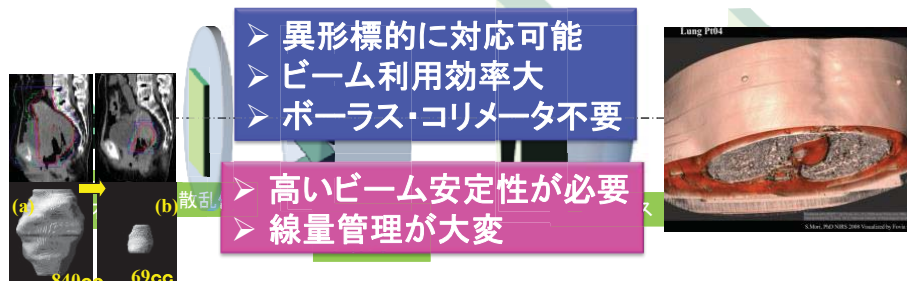
- 拡大ビーム照射法 (ワブラー & リッジフィルター法) : 1994~



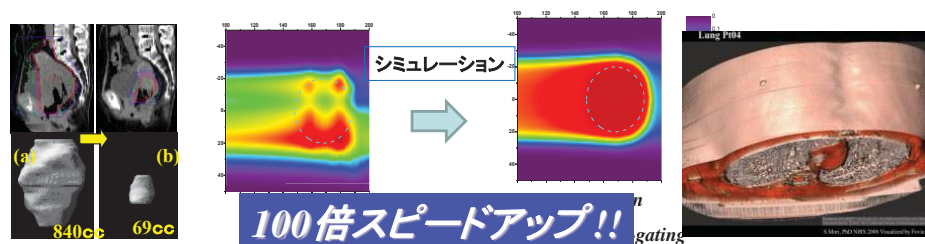
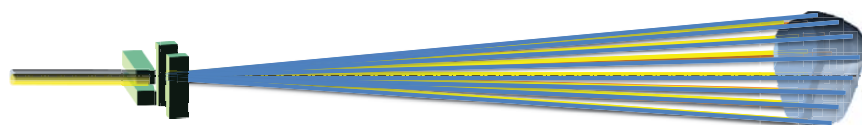
- 3Dスキャニング法 : 2011~



- 拡大ビーム照射法 (ワブラー & リッジフィルター法) : 1994~

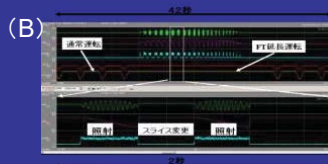
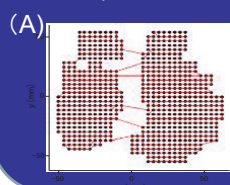


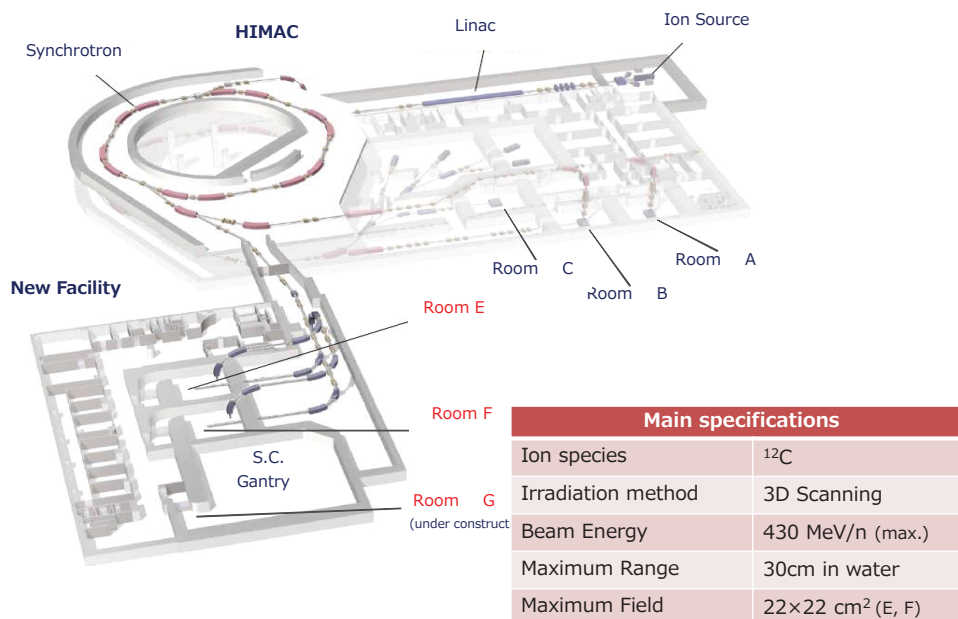
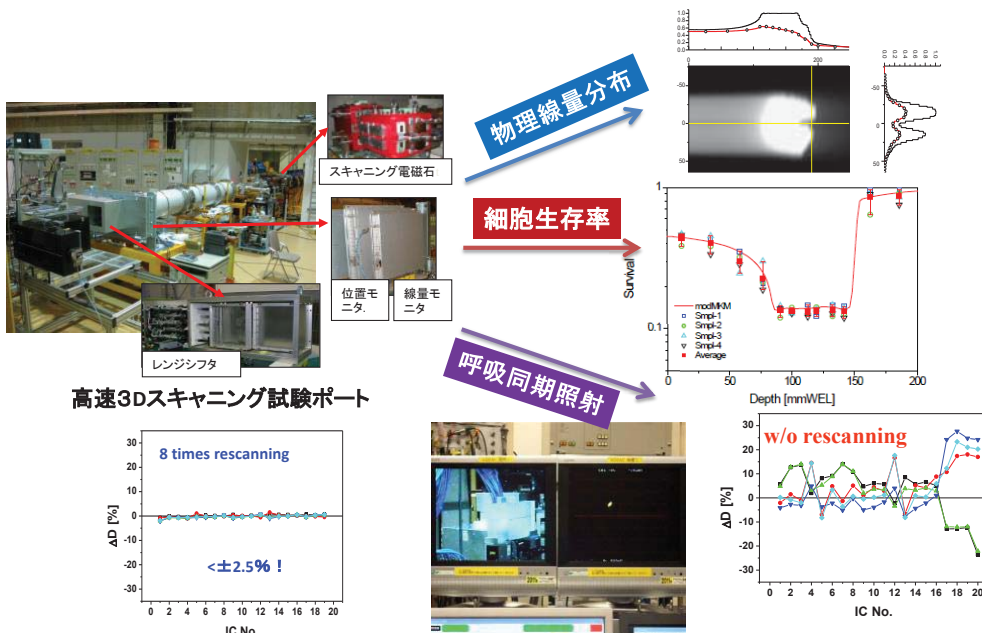
- 3Dスキャニング法 : 2011~

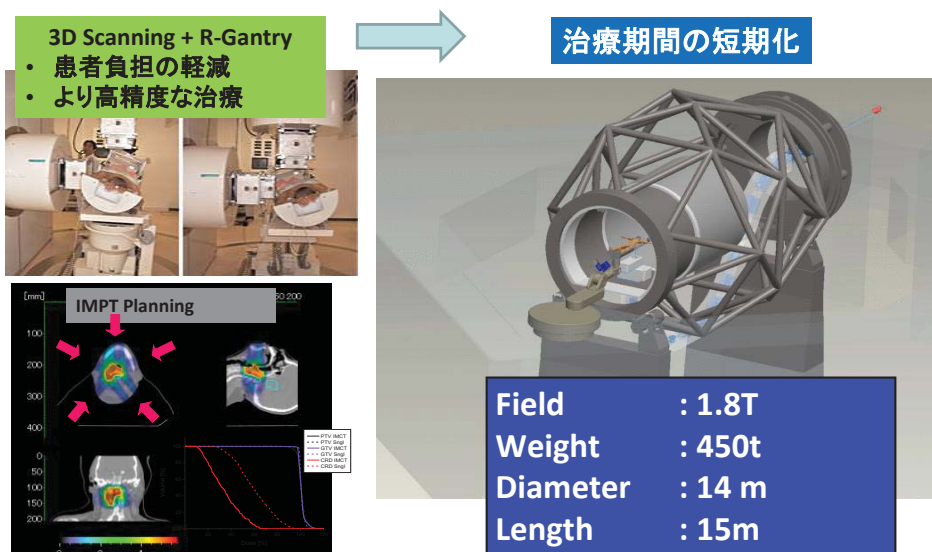
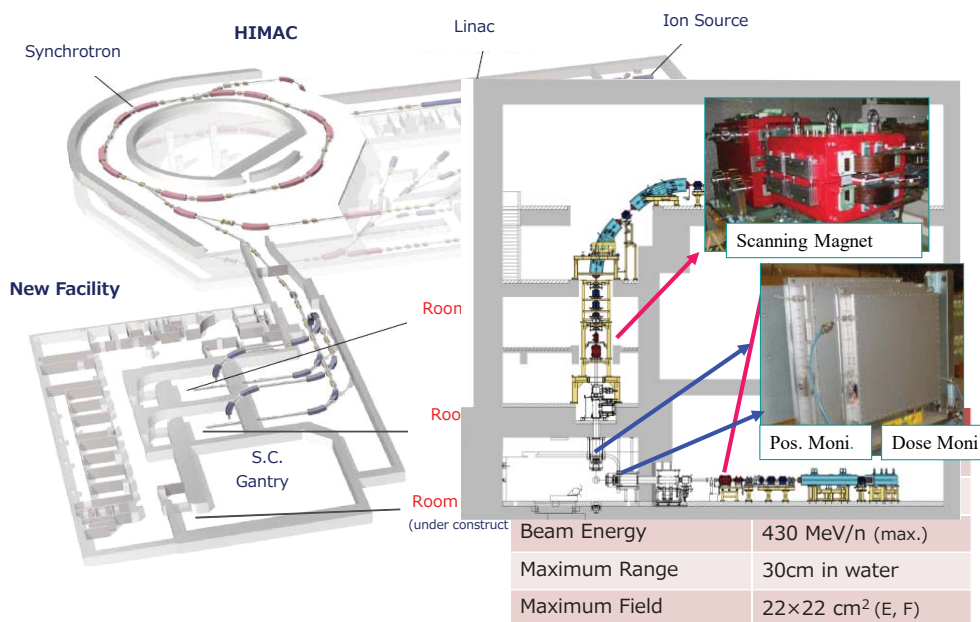


技術的課題 ⇒ 高速3Dスキャニング法の開発

- | | |
|-----------------------|-------|
| A) 高速3Dスキャニングのための治療計画 | ⇒ ×5 |
| B) フラットトップ延長運転 | ⇒ ×2 |
| C) 高速スキャニング電磁石 | ⇒ ×10 |

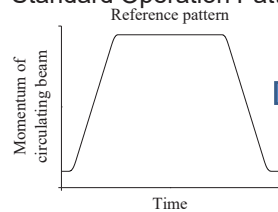




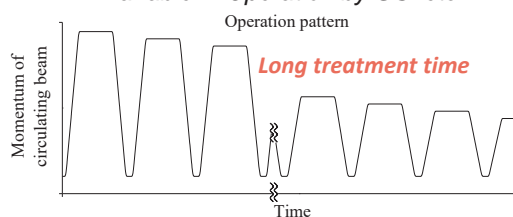




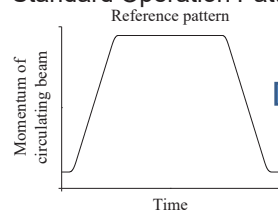
Standard Operation Pattern



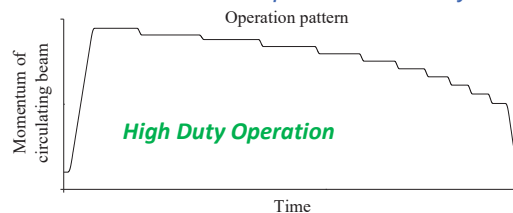
Variable-E Operation by GSI etc



Standard Operation Pattern



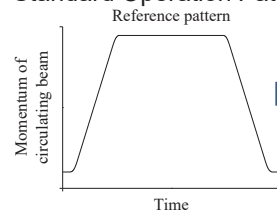
NIRS ⇒ Variable-E operation in one cycle !



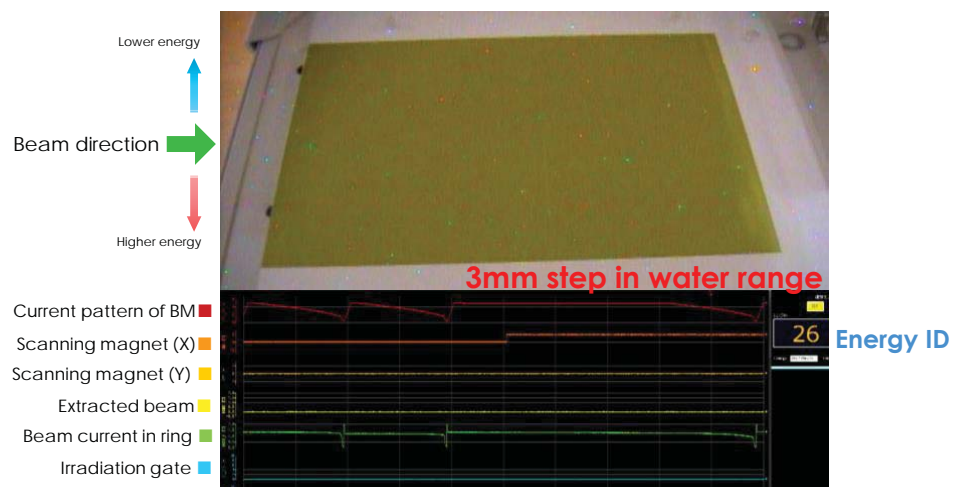
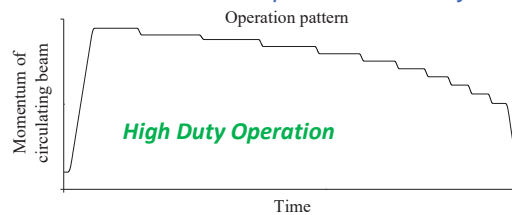
エネルギーデグレダ法に対する利点

- 高速スライス移動
- ビームサイズ増大の抑制 ⇒ 高精度照射
- 2次中性子の抑制 ⇒ 二次がんの抑制
- ⇒ 小児がんへの適用

Standard Operation Pattern



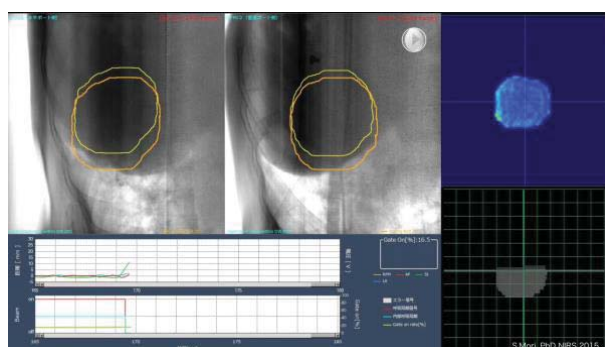
NIRS ⇒ Variable-E operation in one cycle !



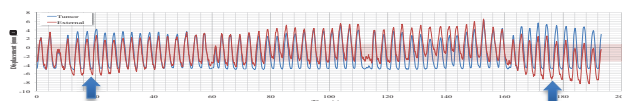
患者一人当たりの治療室の平均占有時間

従来型HIMAC; 20-25分

新治療研究棟; 13分(自動位置決め&スキニング)



- 外部ゲートと腫瘍位置は
3mm以下の精度で一致.
- セットアップ: 6.0 min
- 照射時間: 3.5min/field
- ビームON率: 38.4%

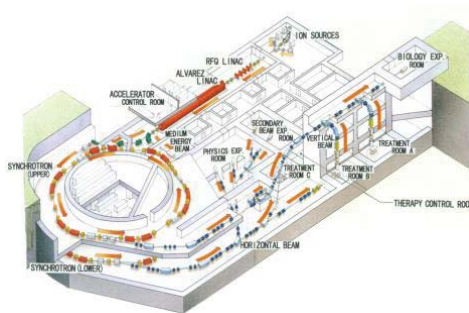


目次

➤ これまでの10年間

➤ これからの10年間

～量子医学・医療の更なる発展を目指して～



16



がん死ゼロ健康長寿社会実現のための条件

量子科学技術による
調和ある多様性の創造

超高齢者社会を迎え、がん罹患数が急激に増大(年間、約100万人)

- 原発腫瘍塊制御
- 転移巣制御
- 免疫機能温存
- 免疫機能活性

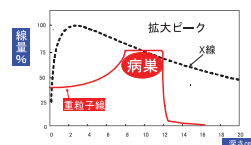
- QOL維持
→ 働きながらの治療が可能
- 経済性
→ 普遍的な治療方法(がん感受性)

がん死ゼロ

健康長寿社会

がん死ゼロの健康長寿社会

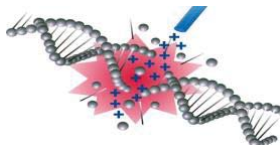
● 線量の集中性



…正常組織の損傷が少ない
→ QOLを左右する

光子線	X
陽子線	△
重粒子線	O

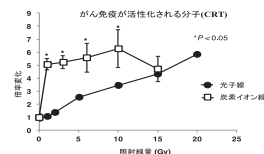
● 強い生物効果



…DNAへの直接作用
→ 腫瘍増殖抑制や感受性

光子線	X
陽子線	X
重粒子線	O

● 免疫温存・活性化作用



…免疫活性化分子の増加
→ 免疫温存・活性化

光子線	△
陽子線	△
重粒子線	△

副作用が少なく、がんの種類によらない効果、
免疫機能を温存するとともに、活性化する可能性もある、
がん死ゼロ健康長寿社会実現の必須6条件の4条件を満足

18

- 回転ガントリーとスキャンニング照射法の開発により、重粒子線を精度良く様々な方向から照射できる**強度変調照射(IMIT)**が実用化。→より複雑な線量分布の形成が可能となった。
- 加えて、生物学的効果(RBE)の異なる複数のイオンをIMIT法を利用して照射すること(**マルチイオン照射**)により、RBE分布の制御が可能
→ より高い治療効果 → 超短期治療(日帰り治療)
- さらに、QSTの有するレーザー加速技術、超伝導技術を駆使して、重粒子線がん治療装置の**超小型化**
→ 海外も含めた普及展開

高効果治療照射 + 超小型化 = 量子メス

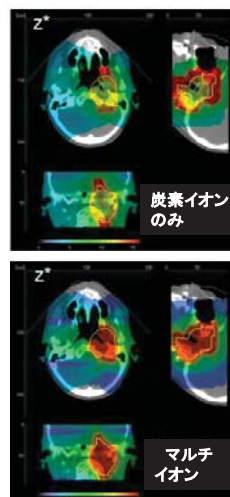
✓ **マルチイオン**(He, N, C, O 等) **照射**により、**生物学的効果を制御が可能となり**、がん全体に強い照射が可能となる。

→ 中心部分にある**放射線抵抗性がんに対する治療効果**の一層向上が期待される。

→ **超短期治療(日帰り1回治療)**の実現性が高まる。

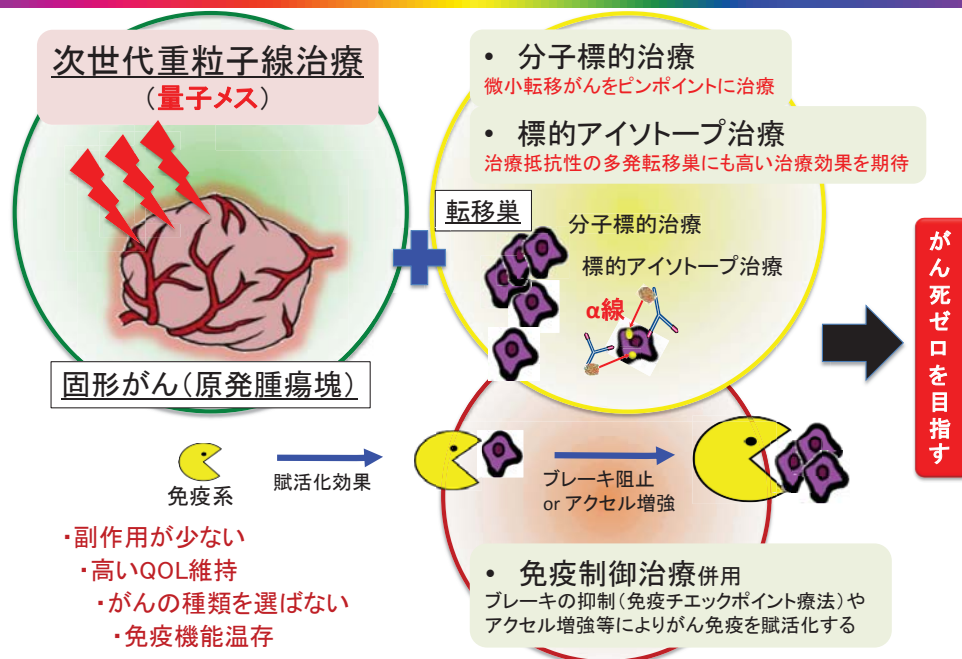
- 右図上は炭素イオンのみを照射した時の生物学的効果の強度分布を示しているが、**がん領域(黄色の線で囲まれた領域)の内部よりも、周辺部のほうが高くなっている**。(青→緑→黄→赤の順に高い)
- 右図下はがん領域の中心部を酸素(O)で、その周辺を炭素(C)、ヘリウム(He)で照射した際の強度分布を表しており、**がん領域で一様に高くなっていることがわかる**。

がんに対して与えられた
生物学的効果の強度分布



下図では、がん領域(黄色線)内の
生物学的効果が一様に高い

20

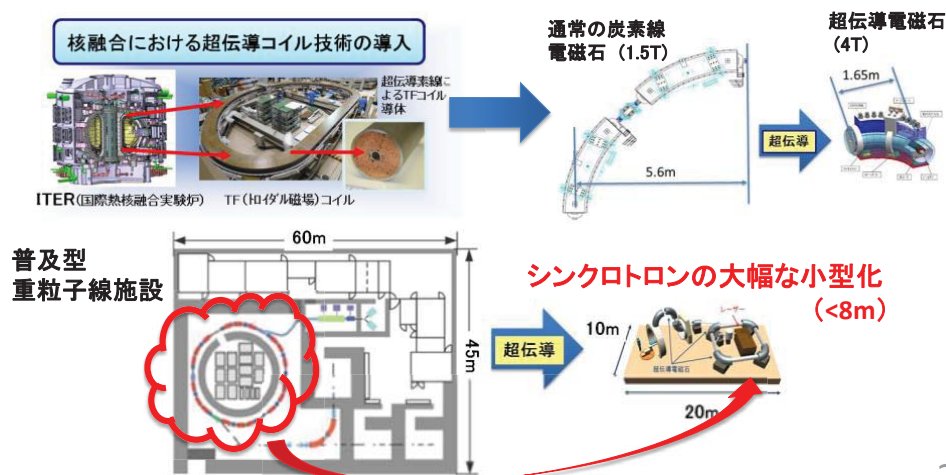




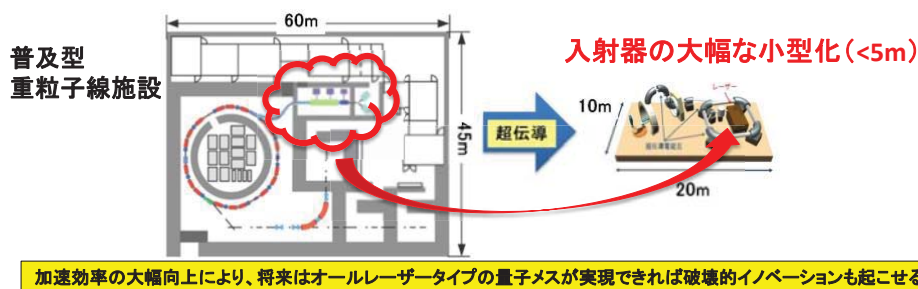
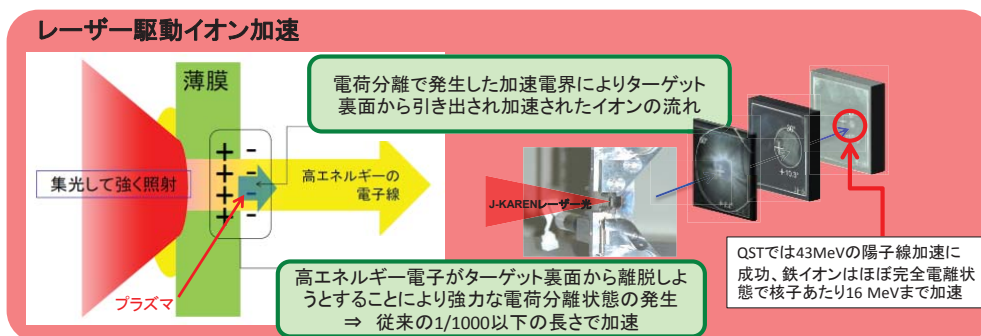
- 装置が巨大で高額 (専用建屋建設、運用費)
→費用と大きさを約1/3に出来たがまだまだ高い！
- 現時点では腫瘍塊の完全除去は完璧ではない
→さらなる高性能化が必要

22

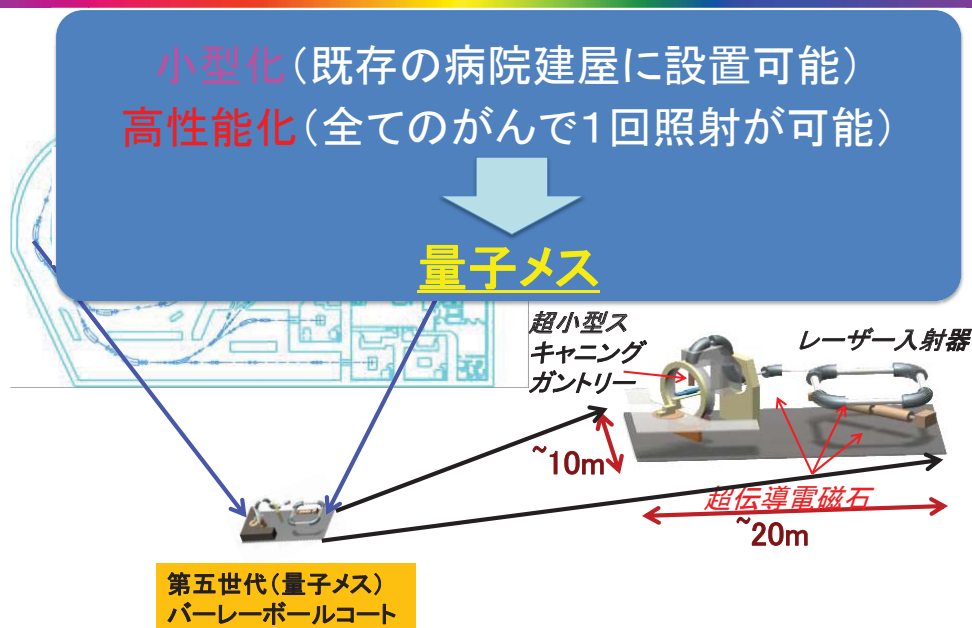
- エネルギーロスの少ない超伝導技術により、大電流を流し、電磁石の磁場を高くできる
⇒ 炭素線の曲率半径の縮小による、電磁石の小型化が可能
⇒ 電磁石が装置の大半を占めているシンクロトロンの大幅な小型化が可能



23



24



QST 「がん死ゼロ」健康長寿社会実現を目指して 量子科学技術による
「量子メス」研究開発包括協定を4社と締結 調和ある多様性の創造



26



三菱電機 日立製作所 量研 東芝 住友重機械
 柵山社長 中西会長 平野理事長 綱川社長 別川社長

帝国ホテルにて、2016年12月13日

26

全国重粒子線治療施設設立者協議会 設立記念シンポジウム

- ・発行年月 2017年 8月
- ・編集 全国重粒子線治療施設設立者協議会
- 住 所 〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号
- 連絡先 全国重粒子線治療施設設立者協議会事務局
(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臨床研究クラスター運営室内)

TEL:043-206-3367 FAX:043-206-3371

メールアドレス hi-unei@qst.go.jp
- ホームページ <http://www.qst.go.jp>

©2017 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

本誌におけるすべてのテキスト、図、表、写真の著作権（もしくは知的財産権）は、特に記載されているもの以外は、すべてそれぞれの機関に帰属します。著作権者の許可なく第三者への許諾、譲渡もしくは複製、転載、流用、改変は固くお断りします。

Printed in Japan

QST-P-1

協議会事務局： 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臨床研究クラスター運営室内

住所： 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1

TEL： 043-206-3367

[http：//www.qst.go.jp/](http://www.qst.go.jp/)

