

# 重粒子線がん治療の10年

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院

溝江 純悦

## I. はじめに

放射線医学総合研究所（以下放医研）では、国の対がん10カ年総合戦略の一環として建設された医療専用の重粒子線加速装置HIMAC（Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba）を用い、炭素イオンを使った重粒子線治療を行なっている。炭素イオンは、ネオン（Ne）・シリコン（Si）・アルゴン（Ar）などと同様に重イオンの一種であり、その高い生物効果と優れた線量分布から、従来の放射線抵抗性がんに対して有効な治療法となり得ると考えられている。1994年6月より、先ず頭頸部悪性腫瘍を対象に臨床試験を開始した。現在、多くの部位で高度先進医療を含むPhase IIあるいはPhase I/II 臨床試験を行っているが、その結果および途中経過は、予想通りかそれ以上の良好な結果を得ている。

## II. 炭素イオンの特徴

### 1. 生物学的特徴

炭素イオンは速中性子や負パイ中間子と同様に高LET（linear energy transfer）放射線の1つであり、粒子の単位長さあたりのエネルギー付与が大きい。この特徴により、X線や陽子線などの低LET放射線に比べて生物効果が強く、高RBE（relative biological effectiveness）放射線といわれる。高LET放射線を低LET放射線と比較すると、

- 1) 亜致死損傷（SLD：sub lethal damage）からの回復がほとんど見られない。
- 2) 細胞周期による感受性の差が少ない。
- 3) 酸素濃度による感受性の差が少ない（低OER：oxygen enhancement ratio）。

などの生物学的特徴が見られる。従って、通常のX線治療で使用される線領域（1回2～3Gy）の照射では大きな回復を示す腫瘍（例えば悪性黒色腫）、成長速度の比較的遅い腫瘍（腺様嚢胞癌を初めとする腺癌系腫瘍や肉腫系腫瘍）、低酸素細胞が多い腫瘍（大きな扁平上皮癌など）などで、高LET照射の高い生物効果が期待できる。実際に、過去30数年来行われている高LET放射線の1つである速中性子線治療では、唾液腺腫瘍、前立腺癌、肉腫などで著しい治療効果を得ており、さらに、種々の腫瘍でのRBEが判明している。また、1979年から1993年の間に米国のUCLBL（University of California Lawrence Berkeley Laboratory）で行われたネオンイオンの臨床試験では、特に、唾液腺腫瘍、副鼻腔腫瘍、軟部組織肉腫、骨肉腫、胆道癌、前立腺癌においてネオンイオンの持つ高LET放射線の生物学的効果が強調された。

### 2. 物理学的特徴

しかし、このような炭素イオンの高い生物効果は腫瘍のみならず正常組織に対しても同様であり、照射に伴う障害の発生が危惧されるが、炭素イオンは良好な線量分布でもって正常組織の障害を最低限に押さえることが可能である。なぜなら、炭素イオンは陽子線等と同じく荷電粒子であるために、粒子の加速エネルギーに応じた体内飛程を示し、その飛程の終末で最もエネルギーを放出する（Braggピーク）。また、粒子の重さのために飛程の動揺（straggling）および多重散乱（multiple scattering）が

比較的少なく、結果として優れた線量分布を形成する。実際の照射においては、底面をビーム方向に向けた契状のリッジフィルターにより粒子の飛程を標的体積の厚さに応じてバラつかせ、標的体積の厚さに応じたSOBP (spread out of Bragg peak) を作製する。高LET粒子線の生物効果はLETと物理線量の積である生物学的線量 (光子等価線量、GyE) として表示されるが、SOBPの中では、その生物効果は一定になるようにリッジフィルターが作られている。さらに、照射ビームが標的体積の遠位部の形状に一致して停止するように吸収体 (ポラス) や、標的体積の形状に合わせてコリメータを各ビーム毎に作製し、可能な限り標的体積と照射体積が一致するように、照射装置がシステム化されている。

### Ⅲ. 炭素イオンの臨床試験

1994年6月より行われている炭素イオンの臨床試験では、2005年8月までに2,371症例 (2,479部位) の治療が行われている。また、2003年11月からは高度先進医療として認可され、Phase II 臨床試験を中心に多くの疾患に於いて適応されている。部位別に行われている各プロトコールでは、既に頭頸部腫瘍・非小細胞性肺癌の一部・前立腺癌・骨軟部腫瘍・頭蓋底腫瘍・直腸癌術後再発・眼球メラノーマ・肝細胞癌の部位においてPhase II 試験が行われている。非小細胞性肺癌の一部・食道癌・子宮癌・中枢神経腫瘍・腭癌などの他部位で行われているPhase I/II 試験も順調に行われている。

今までの結果および途中経過をみると、炭素イオンは高LET粒子線として予想通りかそれ以上の高い生物学的効果を示している。また、同時に照射される腫瘍周囲の正常組織においては、荷電粒子線として加速エネルギーに応じた飛程を示すBraggピークの存在により、良好な線量分布で治療が行われているために、重篤な副作用を発生させずに治療が可能となってきた。現在、各部位別に行われている放医研の臨床試験の結果および途中経過に関してまとめてみた。

- 1) 頭頸部領域の悪性腫瘍に対する炭素イオン治療では、組織学的な面から腫瘍反応の差が見られる。腺癌・腺様嚢胞癌・乳頭状腺癌などの腺癌系では80%を超える局所制御率が得られている (図1)。腺癌系はX線治療や抗がん剤治療がほとんど無効であり、頭蓋底浸潤を示す手術不能例や、手術により美容上・機能上の損失の大きい症例では、炭素イオンの格好の適応疾患と考えられる。現在は、16回/4週間での高度先進医療が行われている。一方、悪性黒色腫は、腺癌系と同様に他に有効な治療法がない疾患であることから、炭素イオン治療の対象となる有望な疾患であり、相当に高率な局所制御が得られている (図2)。しかし、炭素イオン開始時に転移が無いNOMOの症例でも、治療後

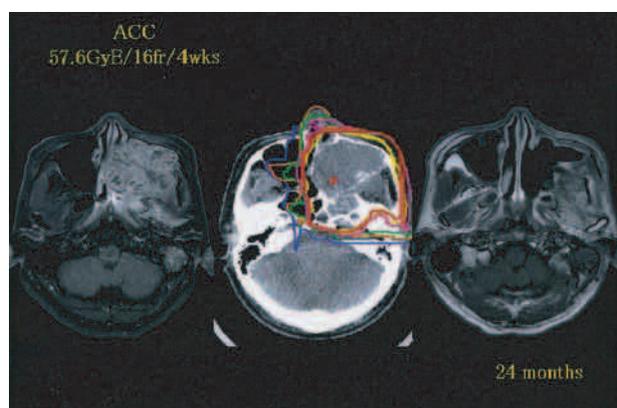


図1：頭頸部線様嚢胞癌。57.6 GyE/16回/4週間治療。治療前MR画像 (左)、線量分布図 (中央)、治療後24ヵ月後 (右)

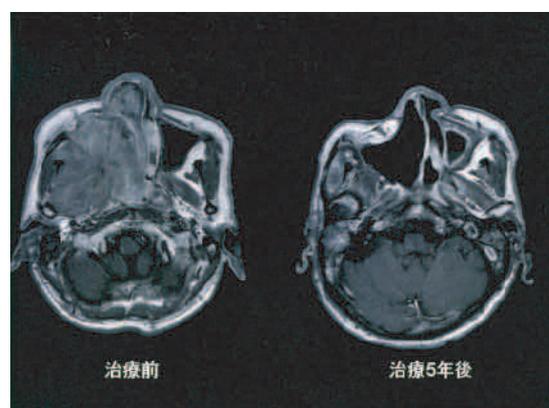


図2：鼻腔悪性黒色腫。57.6 GyE/16回/4週間治療。治療前 (左) 後5年目 (右)

遠隔転移が発生し、その生存率は50%前後に低下する。従って、悪性黒色腫の生存率を上げるために、元来的に転移を来し易いこの疾患に対する全身補助療法を検討する必要がある。2001年4月からは抗がん剤を併用した治療が行われている。また、扁平上皮癌に対する炭素イオン治療は、前頭洞・外耳などの治療が難しい部位が含まれているにもかかわらず、その局所制御率は60%近くに達している。しかし、治療後は腫瘍が大きいためと考えられる髄膜進展を中心とする辺縁再発と遠隔転移の発生のために生存率は下降し、悪性黒色腫と同様に全身補助療法の必要性が検討されている。そして、骨肉腫を主とする頭頸部領域の肉腫系腫瘍に対しては、現在の頭頸部Phase II 試験で使用している57.6~64 GyE/16回/4週間の線量では局所制御が殆ど得られないことが判明し、2001年4月から、70.4 GyEへと線量を増加させた臨床試験が行われている。

2) 非小細胞性肺癌に対する炭素イオン治療では、肺野末梢型Stage I 肺癌において18回/6週間と9回/3週間の線量分割法でPhase I /II 試験が行われ、それぞれ86.4 GyEおよび72.0 GyE以上の総線量で90%以上の高率な局所制御を得ている。この結果を受けて72.0 GyE/9回/3週間の分割法によるPhase II 試験が行われ、経過も手術に匹敵する良好な成績を示している (図3)。現在は、4回/1週間での試験後、1日照射 (基本的に4門照射) の臨床試験が行われている。将来、高齢人口の増加と共に手術不能例の増加が予想され、手術成績と同等の結果が期待できる炭素イオン治療は、“切らずに治す癌治療”として、さらに、入院の必要の無い短期間の治療として、社会のニーズに応える治療法であろう。また肺門・肺門近接型および局所進行型肺癌には慎重にPhase I /II 試験が行われており、その途中経過からは肺野末梢型と同様に将来有望な対象疾患と思われる。

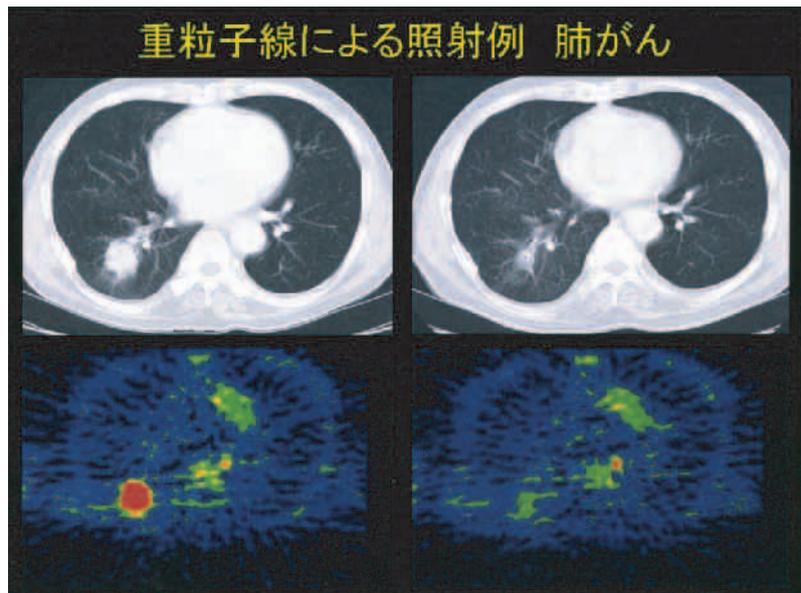


図3：肺癌症例。治療前 (右)、治療後 (左)

3) 前立腺腫瘍に対する炭素イオン治療では、B2またはC期を対象とした内分泌療法併用治療で、初期には線量増加に伴う高度の遅発直腸障害を数例経験したが、高率な局所腫瘍制御を得ており、さらに遅発障害もその後の線量分布の改善で発生を見ていない。また、A2~B1期迄に対して行われた炭素イオン単独療法も、高率な局所腫瘍制御および生存率を得ている。前立腺癌に対しては、陽子線やX線治療でも精力的な治療がなされ、それぞれ高率な局所制御を目指している。その中で炭素イオンは、高LET粒子線として高い生物学的効果で高率な局所制御が得られ、荷電粒子線として良好な線量分布で遅発障害を軽減することで、前立腺癌治療の最高峰を得る治療法の可能性がある。現在は、高度先進医療として20回/5週間での治療が行われているが、一部の症例では16回/4週間での治療も行われている。

4) 骨・軟部腫瘍では、炭素イオン治療を行った切除非適応症例において、切除可能症例と同等の成績が期待できる結果を示している。いずれも大きな腫瘍が多くそのために炭素イオン治療後に肺・

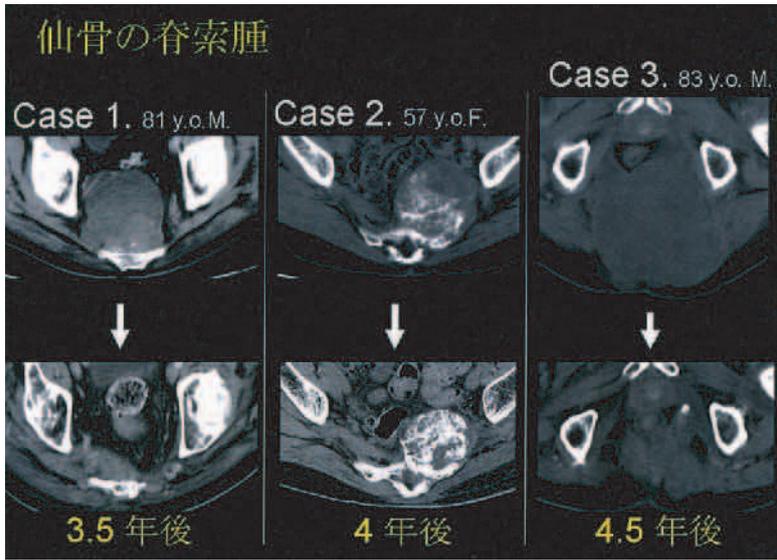


図4：骨軟部腫瘍

骨などへの遠隔転移が発生することもあるが、原発部の制御による高いQOLを得ることが可能な治療法として、特に切除非適応症例において唯一の治療となる可能性がある(図4)。途中解析による2年及び5年局所制御率はそれぞれ87%、86%であり、また、生存率はそれぞれ79%、60%である。骨・軟部腫瘍に対しては、2003年11月からは16回/4週間で高度先進医療が行われている。

5) 肝細胞癌に対する炭素イオン治療は15回/5週間の線量分割法を使用したPhase I/II臨床試験の後に、12回/3週、8回/2週、4回/1週の線量分割法でのPhase I/II臨床試験を行い、その後、52.8 GyE/4回/1週間のPhase II臨床試験を行った。Phase II臨床試験の途中経過は、3年局所制

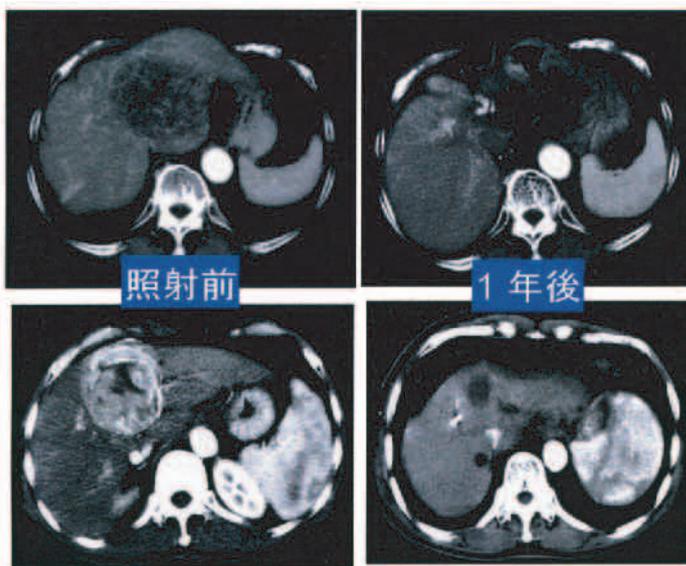


図5：肝細胞癌

御率が95%、生存率は65%である(図5)。その後、2回/2日間でのPhase I/IIが終了している。いずれの線量分割法でも80%前後の局所制御を得ており、特に、2回/2日間での短期照射で治療が行えることの利益は大きい。また、その対象は“他の治療が無効か、他の方法では有効な治療結果が期待できない”患者であり、治療の結果は炭素イオン治療の効果を物語っている。現在、2回/2日間の経過を注意深く観察中であり、その間は、52.8 GyE/4回/1週間で高度先進医療を行っている。

6) 脳腫瘍に対する炭素イオン治療は、Phase I/IIの段階である。腫瘍周囲の正常脳細胞の炭素イオンによる反応を、特に遅発反応を確認しながら線量増加を行っているために、試験期間が延長している。X線と抗がん剤との併用で行われた初期のプロトコールでは、悪性グリオーマにおける平均生存月数が、初めの線量段階では約12カ月とX線単独療法と同じであったが、その後の線量増加の結果、平均生存月数は24カ月を超えていた。この成績はX線治療では得られない結果であり、悪性

グリオーマが炭素イオン治療の適応となる可能性が高い（図6）。2002年4月からは炭素イオン線単独治療が行われている。頭蓋底腫瘍は16回/4週間でのPhase I/IIを終了し、60.8 GyEの線量で、高度先進医療を行っている。陽子線など他の方法で難治の頭蓋底腫瘍に対する炭素イオンの適応が考えられる。

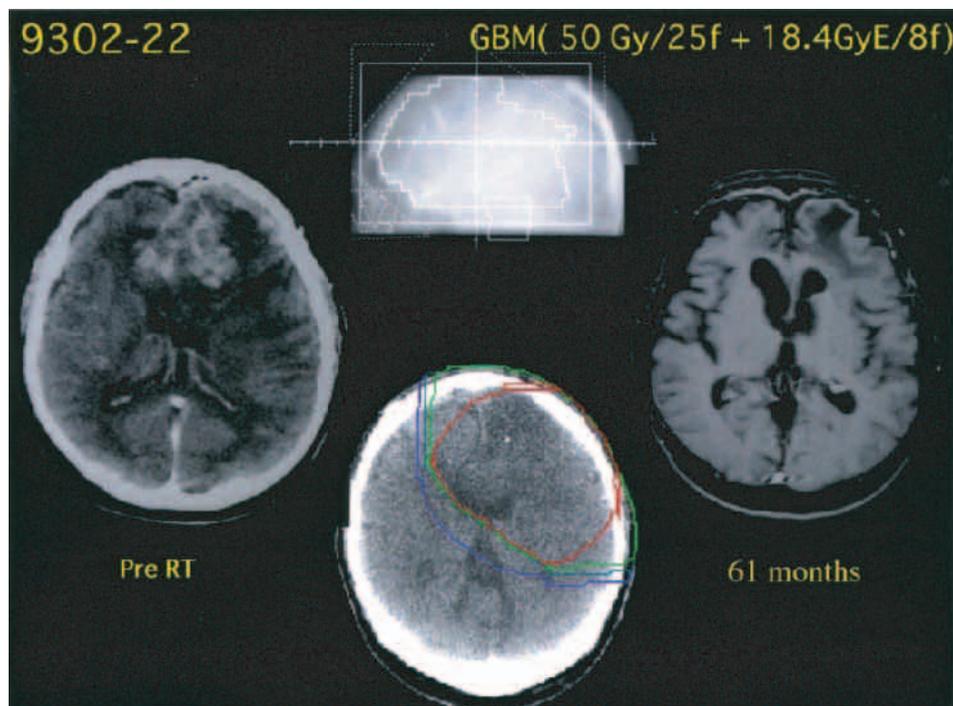


図6：脳悪性グリオーマ。治療前（左）、線量分布（中央）、治療後5年目（右）

- 7) 子宮頸癌に対する炭素イオン治療では、いわゆる全骨盤への線量を固定し、局所腫瘍に対する線量を増加させる第2段階目のPhase I/II臨床試験が行われている。20回/5週間で行われている臨床試験の途中経過は、4年局所制御率59%、4年生存率46%の成績を得ており、腔内照射では治療しきれない大きな腫瘍に対する炭素イオン治療の適応が十分に考えられる結果を示している。
- 8) 食道癌に対する炭素イオン治療では、A3を中心とする術前照射と、同じくA3を中心とする手術不能例に対してPhase I/II臨床試験が行われた。いずれのプロトコールにおいても良好な局所制御が得られたが、対象が進行症例であったために、治療後のリンパ節および遠隔転移の発生により、生存率の改善は得られなかった。2004年4月からは、術前照射として、より早期の症例への8回/2週間でのPhase I/II臨床試験が行われている。
- 9) 直腸がんに対する炭素イオン治療は、術後の局所再発例を対象に、2001年4月より2004年2月までの間に、16回/4週間（67.2、70.4、73.6 GyE）でPhase I/II臨床試験が行われた。局所制御率および生存率（1年91%、2年75%、3年55%）は、他の放射線治療と比較し高率で、外科治療に匹敵する成績を示している（図7）。2004年4月からは高度先進医療として治療が行われている。

#### 直腸癌の術後骨盤内再発に対する炭素イオン線治療 (70.4GyE/16回)

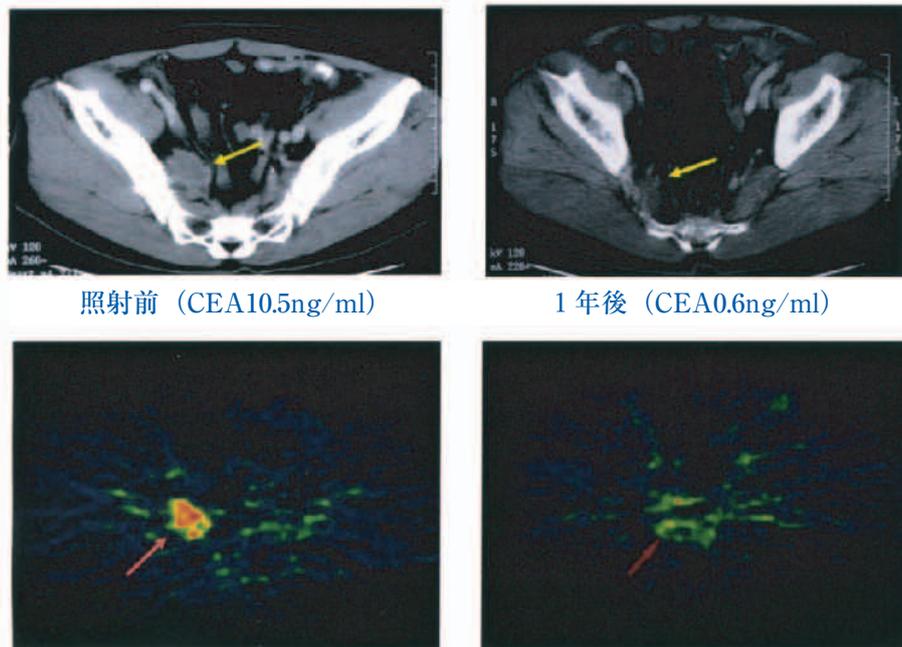


図7：直腸癌術後再発。治療前（左）、治療後1年目（右）

10) 膵臓癌に対する術前炭素イオン治療は、2000年4月から16回/4週間で、また、2003年4月から8回/2週間でPhase I/II臨床試験が行なわれている。腫瘍周囲の、特に上部消化管に対する炭素イオンの効果を確認することを第1の目的として、44.8GyE/16回/4週間の線量分割法から開始した。重篤な後障害は見られておらず、現在、線量を増加した試験が継続されている。また、局所進行型の膵臓癌に対しては、2003年4月から12回/3週間法でPhase I/II臨床試験が行われている。現在、第5段階の線量で治療が行われているが、その1年生存率は50.4%と比較的良好な結果である。

#### 「まとめ」

放医研で行われている炭素イオンの臨床試験は順調にその成果を見せつつある。特に、X線では難治と考えられる頭頸部の腺癌系腫瘍や悪性黒色腫、また骨軟部組織の肉腫系腫瘍、直腸癌の術後再発などに対して、炭素イオンは期待通りかそれ以上の結果を示しており、今後、炭素イオンの絶対的な適応疾患となる事が予想される。また、大きな子宮頸癌や肝細胞癌に対しても良好な局所制御を示しており、炭素イオンの良い適応となる。Stage Iの非小細胞性肺癌では手術切除と同等の結果が示されており、今後の高齢化社会を迎えるにあたり、手術不能例に対する福音となる事が考えられる。前立腺癌に対する高率な局所制御も特筆すべきものであり、性機能を温存した治療法の確率が期待される。過去に線量増加が行われたPhase I/II試験で若干の高度の障害が見られたが、その結果はPhase II試験において十分に生かされており、現在のところ、重篤な副作用の無い、安全な治療法の確立が期待できる。

炭素イオン治療は、物理学、工学、生物学、臨床医学など多くの知識と技術の集大成で可能となる。また、装置も大掛りであり、その多額の費用が話題になってきた。しかし、UCLBLや放医研の臨床試験の中で培われてきた知識と技術は納得のゆく費用での治療を可能としつつあり、何より、放医研臨床試験の治療結果および途中経過は炭素イオン治療の必要性を強く主張している。