

## 15-9 荷電粒子線を用いたがん治療技術の開発およびその向上に関する研究

主任研究者 兵庫県立粒子線医療センター 菱川 良夫

### 研究成果の要旨

粒子線治療は、ブラッグピークという物理学的特性を利用して腫瘍に線量を集中させる方法である。その生物学的特性から、炭素イオン線では短期間の治療が可能である。国内 6 施設での粒子線治療の経験から、本治療の優位性は証明されてきた。本研究の目的は、粒子線治療の標準的治療法としての確立である。研究成果は 1) 多施設共同臨床試験を陽子線治療で開始し、前立腺がん、肝がん、末梢型 IA 非小細胞肺がんが順調に症例が集積されている。2) 臨床面での各施設の分析から適応拡大が進み、晩期障害の分析から安全性の証明も進んでいる。従来、炭素イオン線治療でしか治療効果が期待できないと思われていた頭頸部の放射線抵抗性腫瘍の陽子線治療での良好な結果から、基礎的な生物学特性にとらわれない臨床面での陽子線と炭素イオン線のがん治療としての役割分担の研究を進める必要がある。3) 各施設で技術面での改善や開発が進み、より安全に効率よく粒子線での一般診療ができるようになってきた。また、これらの成果は今後の普及化に生かされると思われる。

### 研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
菱川 良夫	兵庫県立粒子線医療センター 院長	重イオン線・陽子線を用いたがん治療技術の開発およびその向上に関する研究
荻野 尚	国立がんセンター東病院臨床開発センター 粒子線医学開発部 部長	陽子線を用いたがん治療技術の開発およびその向上に関する研究
山本 和高	若狭湾エネルギー研究センター粒子線医療研究室 室長	陽子線を用いたがん治療技術の開発およびその向上に関する研究
村山 重行	静岡県立静岡がんセンター陽子線治療科 部長	陽子線を用いたがん治療技術の開発およびその向上に関する研究
鎌田 正	放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院 治療課長	重イオン線を用いたがん治療技術の開発およびその向上に関する研究
秋根 康之	筑波大学陽子線医学利用研究センター センター長・教授	陽子線を用いたがん治療技術の開発およびその向上に関する研究

## 研究報告

## 1 研究目的

粒子線治療は、ブラッグピークという物理学的特性を利用して腫瘍に線量を集中させる方法である。その生物学的特性から、炭素イオン線では短期間の治療が可能である。国内6施設での粒子線治療の経験から、本治療の優位性は証明されてきた。研究目的は標準的治療法としての確立で、各施設での分析を継続して行う。また、陽子線治療では多施設共同臨床試験を前立腺がん、肝がん、末梢型IA非小細胞肺癌で行う。研究目的の第二は、技術面での改善や開発である。臨床に関係する治療計画や治療法などの改善や開発を積極的に行う。

## 2 研究方法

(1) 多施設共同臨床試験については前立腺がん、肺がん、肝がん症例集積をする。

(2) 臨床面、技術面では、それぞれ各施設で分析をする。

## 3 研究成果

## (1) 多施設共同臨床試験

## A. 前立腺癌

## 1) 目的

前立腺癌に対する陽子線治療の安全性および有効性を評価する。プライマリーエンドポイント：治療開始2年後のGrade 2以上の直腸有害反応出現割合

## 2) 対象

リンパ節転移や遠隔転移を有さない限局型前立腺癌患者のうち、低リスク(T1b-T2c, Gleason 2-6, initial PSA  $\leq$  10)または中リスク(T1b-T2c, Gleason 7, initial PSA  $\leq$  10またはT1b-T2c, Gleason 2-6, 7, initial PSA 10  $\leq$  and  $\leq$  20)群であるもの。

## 3) 治療

陽子線単独治療：1回2.0 GyE、1日1回、週5日、計37回、総線量74 GyEとする。

## 4) 予定登録数と研究期間

必要適格例数：150例 必要最低症例数 Low Risk 群：47例 Intermediate Risk 群：64例 予定5施設のうち施設内倫理審査を通過した3施設において2004年4月より登録が開始され、2006年1月末の時点で110例が登録され、今年度末までに登録終了の見込みである。

## B. 非小細胞肺癌 T1 および肝癌

## 1) 2003年11月より肺癌IA期および単発肝細胞癌に

対する短期分割陽子線治療の安全性および有効性を評価する多施設試験を開始した。1回線量6 GyE、1日1回、週5日、計10回、総線量60 GyE。目標症例数は肺癌IA期で20例、単発肝細胞癌で30例である。

2) 肺癌IA期 現在の登録症例数は9例である。1~18ヶ月の短い観察期間であるが全例とも生存し、腫瘍は制御されており、皮膚の発赤以外の有害事象も認められていない。

3) 肝細胞癌 現在の登録症例数は21症例である。0~27ヶ月の短い観察期間ではあるが全例において局所制御がなされ、皮膚の発生器以外の有害事象は認められていない。なお、1例は治療1ヶ月後に心筋梗塞と思われる症状で突然死したが、他の20例は生存している。

## (2) 各施設での臨床面の分析

A. 国立がんセンター東での頭頸部粘膜悪性黒色腫に対する陽子線治療

2002年10月から2005年10月の期間に陽子線治療が施行された頭頸部粘膜原発悪性黒色腫14例の治療成績を検討した。年齢中央値76歳(56-83)、男/女は8/6、鼻腔/副鼻腔は9/5、T分類はT2/3/4が5/3/6であった。併用療法として上顎部分切除が4例に施行された。陽子線治療は1回4 GyE 週3回を基本として総線量60 GyE/15回とした。頸部リンパ節の予防照射は施行しなかった。抗腫瘍効果はCR/PR/NCが1/5/8でPD症例はなかった。観察期間中央値9ヶ月(2-37)において、1年局所制御率79%、1年粗生存率52%、1年無病生存率42%であった。初期経験ではあるが、陽子線治療でも局所効果は比較的良好であった。しかし、当院の対象群は高齢者が多く、化学療法の併用は困難である為、無病生存率は不良である。今後さらなる経過観察と症例集積が必要と思われた。

B. 筑波大学での門脈腫瘍栓を伴った肝細胞癌に対する陽子線治療

1991年から2004年までに治療した肝細胞癌で陽子線治療を施行した303症例のうち門脈本幹、主分岐に認められた門脈腫瘍栓を伴った肝細胞癌20例について検討した。総線量、一回線量の中央値は66 Gy、3 Gyで、生存期間の中央値は27ヶ月、2年生存率は51%で局所再発が2例のみという優れた成績が得られた。局所再発した1例は、治療に全く反応せずに腫瘍が増大した。もう1例は腫瘍栓の辺縁に再発したが再照射により制御されている。グレード2を超える有害事象は認められなかった。門脈腫瘍栓を伴った肝細胞癌に対して陽子線治療は有効で、安全な治療法と考えられた。

## C. 兵庫の治療患者902例(2001.4-2006.2)の分析

2001年の病院開設後、2年間にわたる治験期間を経て2003年4月から陽子線(P)治療、2005年3月から炭素イオン線(C)治療がそれぞれ一般診療として開始されており、現在とともに高度先進医療が適用されている。治験時に使用した頭頸部、肺、肝、前立腺、骨軟部腫瘍のプロトコールをもとに治療基準を作成し、現時点では頭蓋底腫瘍、転移癌、直腸癌術後再発、局所限局癌の新たな4つの治療基準を追加している。局所限局癌とは上記いずれにも属さない領域の腫瘍で、従来放射線治療の経験から粒子線治療が適応できると内部検討会議で判断された場合のみに適応され、腭癌、腎癌などが登録されている。治療患者数は2001年度(P:30例)、2002年度(C:30例)、2003年度(P:250例)、2004年度(P:289例、C:5例)、2005年度は2006年2月時点でP270例、C:28例で、総計P:839例、C:63例の計902例であった。陽子線治療を受けた839例の内訳は、前立腺癌:496例(59%)、頭頸部癌:100例(12%)、肝癌:115例(14%)、肺癌82例(10%)、以下、頭蓋底腫瘍、骨軟部、直腸癌術後再発と、その他であった。炭素イオン線治療の内訳は頭頸部腫瘍:26例(41%)、骨軟部腫瘍:15例(24%)、肺癌:12例(19%)、肝癌:9例(14%)、その他であった。1年以上経過観察された陽子線治療を行った頭頸部癌60例中、扁平上皮癌は11例で悪性黒色腫や腺様嚢胞癌など従来炭素イオン線治療適応と考えられてきた非扁平上皮癌症例が49例と多数を占めた。これは陽子線治療の一般診療開始から炭素イオン線治療の一般診療開始までの約2年間は陽子線治療しか使用できなかったためである。まだ十分な観察期間でないが、放射線抵抗性腫瘍での陽子線治療は良好な治療効果を示している。2006年2月時点における代表的な疾患の4年局所制御率(照射部位における腫瘍制御の割合)と4年生存率を Kaplan-Meier法で算出する。

	頭頸部	肺	肝臓	前立腺	頭蓋底
対象	全例	I期 65例	全例	A, B, C群 488例	全例
局所制御率 (4年)	71%	97%	91%	99%	100%
生存率 (4年)	36%	75%	60%	98%	100%

頭頸部がんは他の部位の腫瘍に比べてやや成績が劣るが、これは対象となった患者さんの多くが進行癌(T3T4)であった。早期の頭頸部がん(T1)6名の局所制御率は100%。肝臓がんは91%と良好な局所制御だが、多くはウイルス性肝炎のため、治療後に肝内に新規病変が出現すること

が多く、結果的に予後不良。前立腺癌はA群(PSA<20ng/ml、T1T2aNOM0、針生検の陽性率50%未満)の場合は陽子線治療単独でも治療可能だが、B群(PSA20ng/ml以上、T2bT3NOM0、針生検の陽性率50%以上)やC群(T因子や針生検の陽性率にかかわらずPSA50ng/ml以上)の場合は内分泌療法の前投与(B群、C群)や粒子線後投与(C群)が必要。現時点では局所制御率、生存率共に良好な結果である。全ての疾患、特に早期のがんにおいては最長4年経過した現在、粒子線治療の成績は非常に良好である。

#### D. 静岡の治療患者125例(2003.7-2004.12)の分析

125例127病変(頭頸部悪性腫瘍11、肺癌16、肝細胞癌22、前立腺癌62、その他の固形がん16:観察期間は3~20ヵ月)について、前立腺癌を除く65病変のうち計測可能な58病変の局所一次効果はCR36%、PR43%、SD21%、PD0%であり、奏効率は79%であった。前立腺癌陽子線単独治療症例のPSA評価は、6ヵ月時点で4ng/mlを下回る割合は96%であった。

#### E. 放医研の治療患者2371例(1994.6-2005.8)の分析

重粒子線治療患者数は、1994年6月の臨床試験開始以来、2005年8月までに登録された患者数は2,371名、うち高度先進医療で治療された患者数は666名である。これらについて治療成績を解析した。これらの症例は主として従来法では制御が困難ながんが対象となっているが、これまで通りの優れた抗腫瘍効果が再確認された。副作用についても従来の解析結果と同じく、おおむね軽微なものが主体で、一部症例で線量増加に伴う副作用が観察されている。しかし、これらについては原因を詳細に検討し、安全線量を決定するとともに照射方法を改善するなどした結果、同様の副作用は認められなくなっている。

#### (3) 各施設での技術面での分析

##### A. 静岡

ネットワーク経由およびメディア経由での院内・院外診断画像の治療計画への利用、ならびに院内LANから取得可能となったPET-CT画像と治療計画CT画像との融合表示を利用した治療計画を実施した。

##### B. 兵庫

##### 1) 陽子線、炭素イオン線切り替え運用

切り替え時間20分+標準測定25分、計45分で線種変更をしている。

##### 2) ペースメーカー装着患者への対応

自発の無いペースメーカー使用では、細心の注意が必要。

## C. 福井

スポットスキヤニング法の基本的パラメータの検討を行う。スポットサイズに関してはスポット全幅 3mm 程度、スポット間隔は 3mm 程度が、現存する加速器の安定して供給できるビーム強度、スキヤニングマグネットの磁場変更時間、レンジ変更時間等を考慮すると最適な値であることが分かった。

## 4 倫理面への配慮

臨床研究においてはヘルシンキ宣言に則って行っている。本研究に用いる臨床データの使用においてはプライバシー保護および被験者の尊厳を第一義に考え、情報ならびに使用の管理に努めている。特に、臨床試験については各施設での倫理審査委員会等の承認を得ているものとする。

## 研究成果の刊行発表

## 外国語論文

- Ogata, T., Hishikawa, Y., et al., Particle irradiation suppresses metastatic potential of cancer cells, *Cancer Research*, 65:113-120, 2005.
- Nishio, T., Ogino, T., et al., Distribution of  $\beta$  + decayed nuclei generated in the CH2 and H2O targets by the target nuclear fragment reaction using therapeutic MONO and SOBP proton beam, *Med Phys*, 32(4):1070-1082, 2005.
- Kawashima, M., Ogino, T., et al., Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 23:1839-1846, 2005.
- Nihei, K., Ogino, T., et al., Phase II feasibility study of high-dose radiotherapy for prostate cancer using proton boost therapy: First clinical trial of proton beam therapy for prostate cancer in Japan, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 35:745-752, 2005.
- Ishikura, S., Ogino, T., et al., A phase II study of hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) after induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III non-small cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 61:1117-1122, 2005.
- Tahara, M., Ogino, T., et al., Clinical impact of criteria for complete response (CR) of primary site to treatment of esophageal cancer, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 35:316-323, 2005.
- Furuse, J., Ogino, T., et al., Adverse hepatic events caused by radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 20:1512-1518, 2005.
- Tsuji, H., Kamada, T., et al., Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 63(4) : 1153-1160, 2005.
- Kato, S., Kamada, T., et al., Dose Escalation study of Carbon Ion Radiation for Locality Advanced Carcinoma of the Cervix, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, in press.
- Katou, H., Kamada, T., et al., Phase II study of short-course carbon ion radiotherapy (52.8 Gye/4-fraction/1-week) for hepatocellular carcinoma, *Hepatology* 42(4):381A, 2005.
- Katou, H., Kamada, T., et al., Two-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Preliminary results of a phase I/II clinical trial, *Journal of Clinical Oncology* 23(16S) : 338s, 2005.
- Yamada, S., Kamada, T., et al., Phase I/II trial of carbon-ion therapy for patients with locally recurrent rectal cancer, *Journal of Clinical Oncology* 23(16S) : 3638, 2005.
- Hata, M., Akine, Y., et al., Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus, *Cancer* 104:794-801, 2005.
- Chiba, T., Akine, Y., et al., Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients, *Clin. Cancer Res.* 11:3799-3805, 2005.
- Sugahara, S., Akine, Y., et al., Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61: 76-84, 2005.
- Gohongi, T., Akine, Y., et al., Concurrent proton beam radiotherapy and systemic chemotherapy for the metastatic liver tumor of gastric carcinoma: a case report, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35:40-44, 2005.
- Ohara, K., Akine, Y., et al., Preliminary estimation of treatment effect on uterine cervical squamous cell carcinoma in terms of tumor regression rate: Comparison between

- chemoradiotherapy and radiotherapy alone, *Radiat. Med.* 23:25-29, 2005.
18. Niizawa, G., Akine, Y., et al., Monitoring of hepatocellular carcinoma, following proton radiotherapy, with contrast-enhanced color Doppler ultrasonography, *J Gastroenterol* 40:283-290, 2005.
  19. Hashimoto T, Akine, Y., et al., Real-time monitoring of a digestive tract marker to reduce adverse effects of moving organs at risk (OAR) in radiotherapy for thoracic and abdominal tumors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61:1559-64, 2005.
  20. Ohara, K., Akine, Y., et al., Early determination of uterine cervical squamous cell carcinoma radioresponse identifies high- and low-response tumors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64 : 1179-82, 2006.
  11. 辻比呂志、鎌田正、その他、重粒子線治療、泌尿器外科 18(11) : 1343-1347、2005.
  12. 溝江純悦、鎌田正、その他、肝臓・骨軟部の粒子線治療、治療学 39(12) : 88-89、2005.
  13. 鎌田正、骨・軟部腫瘍に対する重粒子線（炭素イオン線）治療、整形外科 56(12) : 1592-1592、2005.
  14. 辻井博彦、鎌田正、その他、消化器扁平上皮癌に対する重粒子線（炭素イオン線）治療、消化器扁平上皮癌の最先端多戦略治療拠点形成；文部科学省 21 世紀 COE プログラム、39-73、2005.
  15. 鎌田正、がんの高度治療、原子力 eye 9 : 20-21、2005.
  16. 山田茂、鎌田正、その他、直腸癌局所再発に対する重粒子線治療、日本消化器外科学会雑誌 29(1) : 95-103、2006.
  17. 秋根康之、その他、陽子線治療、日本臨床 9:437-441、2005.

日本語論文

1. 荻野尚、肺がん治療における陽子線・重イオン線治療、臨床と研究 82(2) : 277-281、2005.
2. 荻野尚、悪性腫瘍に対する粒子線治療、からだの科学・増刊・高度先進医療、p44-49、2005.
3. 荻野尚、陽子線がん治療の現状と展望—国立がんセンター東病院における臨床実績を中心に—、*Isotope News* 9:2-6、2005.
4. 荻野尚、10 新しい手技・概念の応用 2)放射線治療 ②陽子線治療 癌治療の新たな試み 新編 I I I、pp534-542、2005.
5. 村山重行、静岡がんセンター陽子線治療施設における初期臨床経験、*日本医学放射線学会誌* 65 : 424-431、2005.
6. 鎌田正、がんの治療は重粒子線で。あとむばわー：私たちのエネルギー(2)、2-3、2005.
7. 鎌田正、重粒子線（炭素イオン線）による新しい放射線治療、骨・軟部腫瘍（NEW MOOK 整形外科 18）18 : 197-203、2005.
8. 鎌田正、腫瘍 重粒子線治療、整形外科最新技術：手技のポイントとコツ 27 : 199-203、2005.
9. 鎌田正、骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点、骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点（整形外科 Knack & Pitfalls）、314-315、2005.
10. 辻比呂志、鎌田正、その他、前立腺癌に対する炭素イオン線治療の治療戦略、臨床放射線 50(5) : 603-610、2005.