

重粒子線がん治療臨床試行の状況について

平成 9 年 10 月 13 日
放射線医学総合研究所

1. 概要

放射線医学総合研究所では、平成 6 年 6 月から「重粒子線がん治療臨床試行」を開始し、平成 9 年 8 月までの 3 年間に 301 例の患者が登録された。

このうち臨床試行開始から平成 9 年 2 月までに治療を終了し、治療後 6 ヶ月以上を経過した 230 例の患者さんの正常組織への副作用と腫瘍に対する効果が、9 月 16 日に開催されたネットワーク会議評価部会（部会長：磯野 可一 千葉大学医学部教授）及び 10 月 13 日開催されたネットワーク会議（委員長：阿部 薫 国立がんセンター総長）で検討された。

以下に、本研究所における重粒子線治療に関する全般的な状況及び同部会・会議における検討結果を示す。

2. 全般的な状況

(1) これまでに登録された 301 例の部位別・照射期別患者数は表 1 に示すとおりである。

表 1. 重粒子線治療患者数（平成 6 年 6 月～平成 9 年 8 月）

プロトコル (注1)	第1期	第2期	第3期	第4期	第5期	第6期	(小計)	第7期	合 計
部 位									
頭頸部	3名	4名	5名	5名			(17名)		17名
中枢神経		6名	4名	4名	1名	9名	(24名)	4名	28名
肺		6名	7名	4名	11名+1	16名	(44名)	4名	48名+1
舌		2名					(2名)		2名
肝			5名	7名	6名	7名+1	(25名)		25名+1
前立腺			2名	7名	8名	10名	(27名)	5名	32名
子宮頸部			3名	6名	3名	10名	(22名)	5名	27名
総合 (注2)			8名	16名	7名	9名+1	(40名)	15名	55名+1
骨・軟部					2名	7名	(9名)	6名	15名
消化管 (食道術前)						1名	(1名)	2名	3名
消化管 (食道根治)								3名	3名
手術非適応									
頭頸部Ⅱ (注3)					8名	11名	(19名)		19名
頭蓋底								3名	3名
頭頸部Ⅲ (注4)								17名	17名
肝Ⅱ (注5)								7名	7名
合 計	3名	18名	34名	49名	46名+1	80名+2	(230名)	71名	301名+3

＜注：+ は、同一患者の 2 病巣治療。従って、総治療病巣数は「304」＞

(第 1 期：平成 6 年 6～8 月、第 2 期：9 月～平成 7 年 2 月、第 3 期：4 月～8 月、
第 4 期：9 月～平成 8 年 2 月、第 5 期：4 月～8 月、第 6 期：9 月～平成 9 年 2 月、
第 7 期：4 月～8 月)

(注1) プロトコルとは、臨床試行を実施するに当たり定められた治療計画書

(注2) 総合プロトコル：すでにプロトコルが作成された対象疾患以外に、重粒子線の適応領域を見いだしてそのプロトコルを作成するための基礎データを得ることを目的としたプロトコ

ール（すでにこの総合プロトコールのもとで、「頭頸部・傍頭腫瘍」、「骨・軟部腫瘍」、「食道がん」のプロトコールが作られた）。

（注3）頭頸部Ⅱ（分割照射法を6週間・18回から4週間・16回照射に変更したもの。）

（注4）頭頸部Ⅲ（重イオンの抗腫瘍効果を見ることを目的とした第Ⅱ相臨床試験。）

（注5）肝Ⅱ（分割照射法を照射開始から3週間・12回以下の短期少分割照射にしたもの。）

（2）この3年余、重粒子線がん治療装置（HIMAC）は安定して稼働し、臨床試験は順調に経過してきた。治療室も3室すべて運用しており、本年3月新病院へ移転してからは1日30人近くの患者さんを照射できるようになった。医療スタッフも治療技術に熟練してきており、今後とも質の高い治療をより多くの患者さんに提供できる見込みである。

（3）平成9年度は、新たに「頭頸部Ⅲ」と「肝Ⅱ」のプロトコールを開始した。いずれも前身となるプロトコールが目的を達成し終了した後作られたものである。

「頭頸部Ⅲ」プロトコール（第Ⅱ相）は、これまでの安全性をみることを目的とした第Ⅰ/Ⅱ相プロトコールと違い重イオンの抗腫瘍効果を見ることを目的とした、つまり治すことを目的としたプロトコールである。

3. 重粒子線がん治療に対する評価

これまで治療を終了し、治療後6ヶ月を経過した230例の患者さんの正常組織への副作用と腫瘍に対する効果は以下のとおりである。

（1）正常組織への副作用

- ・皮膚：230例中9例（4%）が照射後早期（3ヶ月以内）に第3度皮膚炎（湿性皮膚炎）を認めたが、いずれも軟膏治療で回復し後に重篤な障害を残さなかった。これ以外の症例ではいずれも第2度以内の反応でおさまリ、問題となるものはなかった。
- ・口腔粘膜：照射が行われた38例についてみると、1例が強度の口腔粘膜反応を示し一時的に経口摂取が困難になったが、比較的短期間に回復した。これ以外に、問題となるような反応は見られなかった。
- ・肺：肺がんの2例は治療後間もなく肺炎症状を併発しステロイド治療を余儀なくされたが、経過良好で6ヶ月後には症状は消失した。この2例の経験をもとに照射法の改善を行った結果、その後に治療した患者さんでは問題となる副作用は全く生じていない。
- ・消化管・膀胱：前立腺がん患者において、線量増加に伴い、治療後6～12ヶ月経ってから、5例が第2度直腸炎（直腸出血）、3例が第2度膀胱炎（頻尿）を来した。これは腫瘍に接している直腸前壁と膀胱後壁が腫瘍と同じ線量が照射された結果によるものと思われるが、いずれも保存的治療で経過を見ているところである。現在は、直腸線量を50～55GyE以下に抑えることにより同じ副作用は発生していない。

◎以上の部位以外で特に問題となる副作用を認めたものはなかった。

（2）腫瘍に対する効果

- ・表2、3に腫瘍に対する局所一次効果（治療後6ヶ月）、及び照射後6ヶ月、12ヶ月

後、24ヶ月後の局所制御率（腫瘍の再増殖が見られない割合）を示す。

- ・一部例外はあるものの、多くの部位においては、投与する線量の増加とともに腫瘍の縮小、局所制御率、症状の緩和等、治療効果が良くなる傾向が認められた。全症例の局所制御率は、6ヶ月86.8%、12ヶ月69.6%、24ヶ月52.9%であった。
- ・頭頸部がんでは、これまでのところ治療後12ヶ月で85%（20例中17例）の局所制御が得られているが、特に、これまでX線だけでは効果がないと思われていた腫瘍（腺がん、腺様嚢胞腫、悪性黒色腫（注1）等）に有効のようであった。
- ・肝がん、前立腺がんは、それぞれ12ヶ月で局所制御率93.8%、100%であったが、いずれも進行がんであることを考えるとこれは大変良好な値である。
- ・第Ⅰ期肺がん（注2）の局所制御率（治療後12ヶ月）は、線量が59.5グレイで40%（2/5）、64.8グレイで50%（2/4）、72.0グレイで71%（12/17）で、投与線量の増加とともに局所制御率が良くなる傾向が認められ、その割に副作用は軽微であった。一方、局所進行肺がん（第Ⅲ期）は、まだ症例数が少なく断定的なことは言えないが、比較的低い線量の割には良好な局所制御が得られた。
- ・子宮がんは局所制御率50%で、いずれも進行がんであることを考えるとこれは良好な成績であると思われる。
- ・中枢神経系の悪性度の強い腫瘍（悪性神経膠腫）は放射線に対する抵抗性が強く、まだ線量が不足しているとも考えられた。

◎いずれにせよ、まだ症例数も少なく、治療後の経過も短いので、今後とも症例数を増やして更に検討を進めることが必要である。

（注1）腺がん：腺がんは、甲状腺、気管支、肺、腎、大腸、子宮体部、胆嚢、胆管、膵臓、乳腺、前立腺、卵管などの分泌機能に関わる腺をもつ臓器に発生するがん。

腺様嚢胞腫：腺がんのうち、嚢胞を形成する腫瘍。

悪性黒色腫：ホクロ、黒アザあるいは正常な表皮の基底層に存在するメラニン色素細胞あるいは母斑細胞ががん化したもの。皮膚のほか、口腔、口唇、まぶた、鼻腔、外陰部などの粘膜にもできる。

（注2）第Ⅰ期肺がん：リンパ節への転移のない早期がん。

4. 今後の方針

- ・前立腺、子宮（扁平上皮がん）、肺については新プロトコールが完成し、10月中旬から開始することになっている。
- ・子宮腺がんのプロトコールを作成し、来年度から開始予定。また、膵臓がんについてもプロトコール作成に向けてデータを収集する。

表2. 腫瘍に対する一次効果（治療後6ヶ月）（治療期間：平成6年6月～9年2月）

部 位	症例数	一次効果 ^(注1)			
		CR	PR	NC	PD
頭頸部	15	3	8	3	1
頭頸部Ⅱ	19	1	12	6	0
中枢神経【星状細胞腫】	8	0	1	6	1
【悪性神経膠腫】	14	0	4	6	4
【脳転移性（肺癌）】	1	0	1	0	0
肺（Ⅰ）	39	3	17	19	0
（ⅢA）	5	0	3	1	1
肝	25	2	16	6	1
前立腺 ^(注2)	27	0	4	23	0
子宮 ^(注3)	20	15	5	0	0
総合	41	8	16	15	2
骨軟部	9	0	2	7	0
食道：術前	1	1	0	0	0
合計	224	33	89	92	10

（注1）CR：消失、PR：50%以上の縮小、NC：50%以下の縮小、PD：25%以上の増大

（注2）腫瘍部分と正常の前立腺も含めて計測。

（注3）扁平上皮癌についてMRIで腫瘍部分のみ計測。

表3. 重粒子線治療における局所制御率

(治療期間：平成6年6月～9年2月、集計：平成9年9月)

部 位	線量 (GyE)	6 力月	1 2 力月	2 4 力月
頭頸部	48.6	3/3	3/3	2/2
	54.0	2/3	2/3	2/3
	59.4	3/4	3/4	3/4
	64.8	3/3	2/2	—
	70.2	2/2	1/1	—
頭頸部 II	52.8	5/5	4/5	—
	57.6	10/11	2/2	—
	64.0	3/3	—	—
中枢神経				
【星状細胞腫】	50.4	7/8	3/8	2/7
【悪性神経膠腫】	66.8 ^a	2/7	1/7	1/7
	68.4	2/7	0/1	—
【転移 (肺癌)】	52.8	1/1	—	—
肺 (I)	59.4	4/5	2/5	2/4
	64.8	7/7	2/4	2/4
	72.0	17/17	12/17	2/3
	79.2	5/5	—	—
	86.4	5/5	—	—
(III A)	59.4	2/3	2/3	2/3
	64.8	2/2	—	—
肝	49.5	2/2	2/2	2/2
	54.0	2/2	2/2	1/2
	60.0	5/5	4/5	—
	66.0	9/9	7/7	—
	72.0	4/5	—	—
	79.5	2/2	—	—
前立腺	54.0	3/3	3/3	2/2
	60.0	3/3	3/3	—
	66.0	7/7	7/7	—
	72.0	14/14	4/4	—
子宮	52.8	4/5	4/5	3/3
	57.6	1/5	1/5	—
	62.4	4/5	—	—
	67.2	5/5	—	—
骨軟部	52.8	5/6	2/2	—
	57.6	3/3	—	—
総合	48.0 ~ 57.6	33/38 (87 %)	18/28 (64 %)	1/5
合計		191/220 (86.8 %)	96/138 (69.6 %)	27/51 (52.9 %)

(注) X線 50Gy + カーボン 16.8GyE

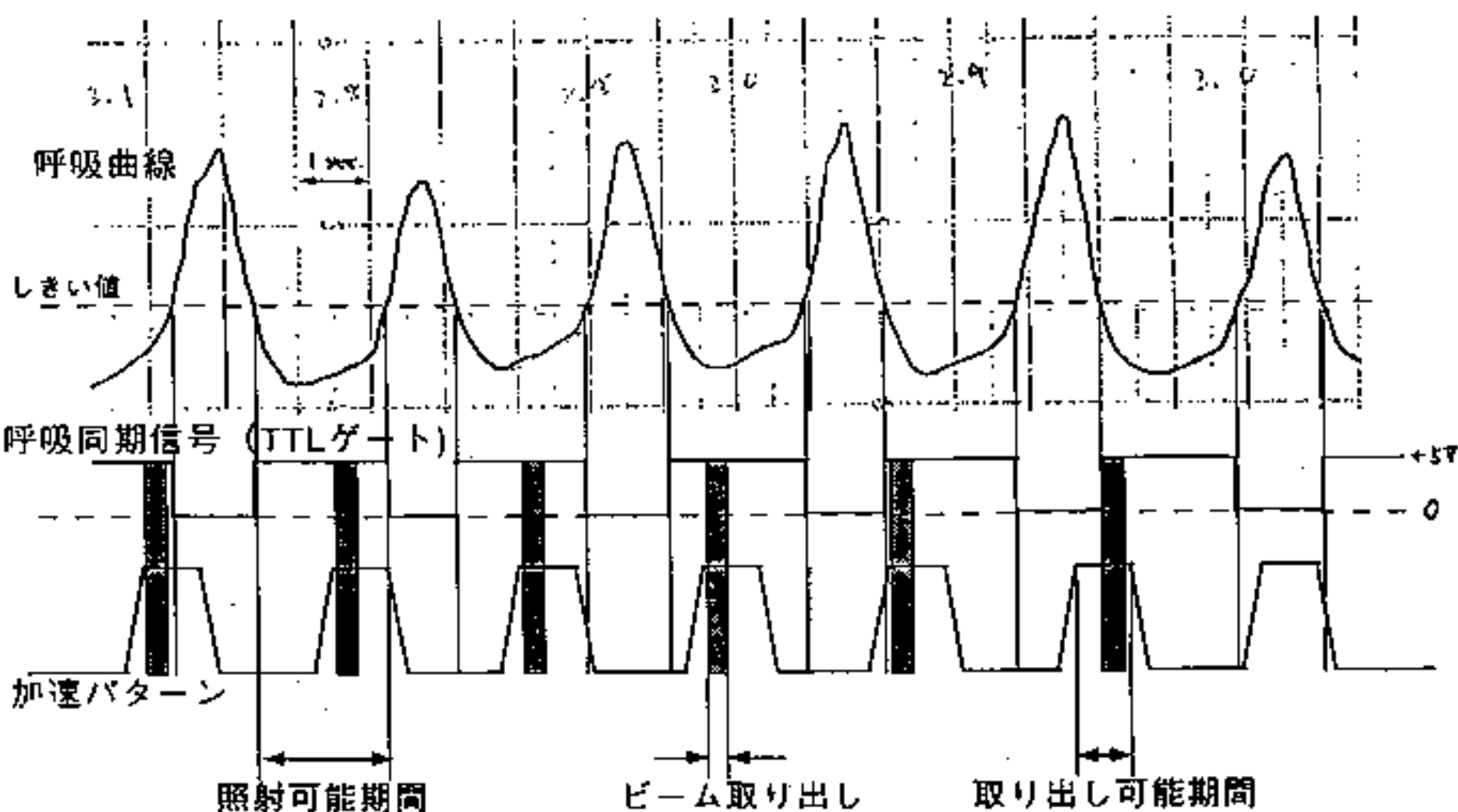
呼吸同期照射法の開発

肺がんや肝がんは重粒子線治療の主要な対象の一つと考えられ、現在、これらのがんに対する臨床試行が行われている。肺がん・肝がんなど胸部や上腹部にある腫瘍を治療する際の問題点は、病巣部位が呼吸に伴って大きく動くことである（3-4cm 動くこともある）。従来は動きを考慮して照射範囲を広げることで対応していたが、この手法では正常組織にも重粒子線が照射され、重粒子線の線量分布の切れの良さが活かされないという欠点があった。放射線医学総合研究所では、この問題に対応するため呼吸同期照射法を世界に先駆けて開発し、今年の夏から全ての肺がん・肝がんの重粒子線治療に適用している。

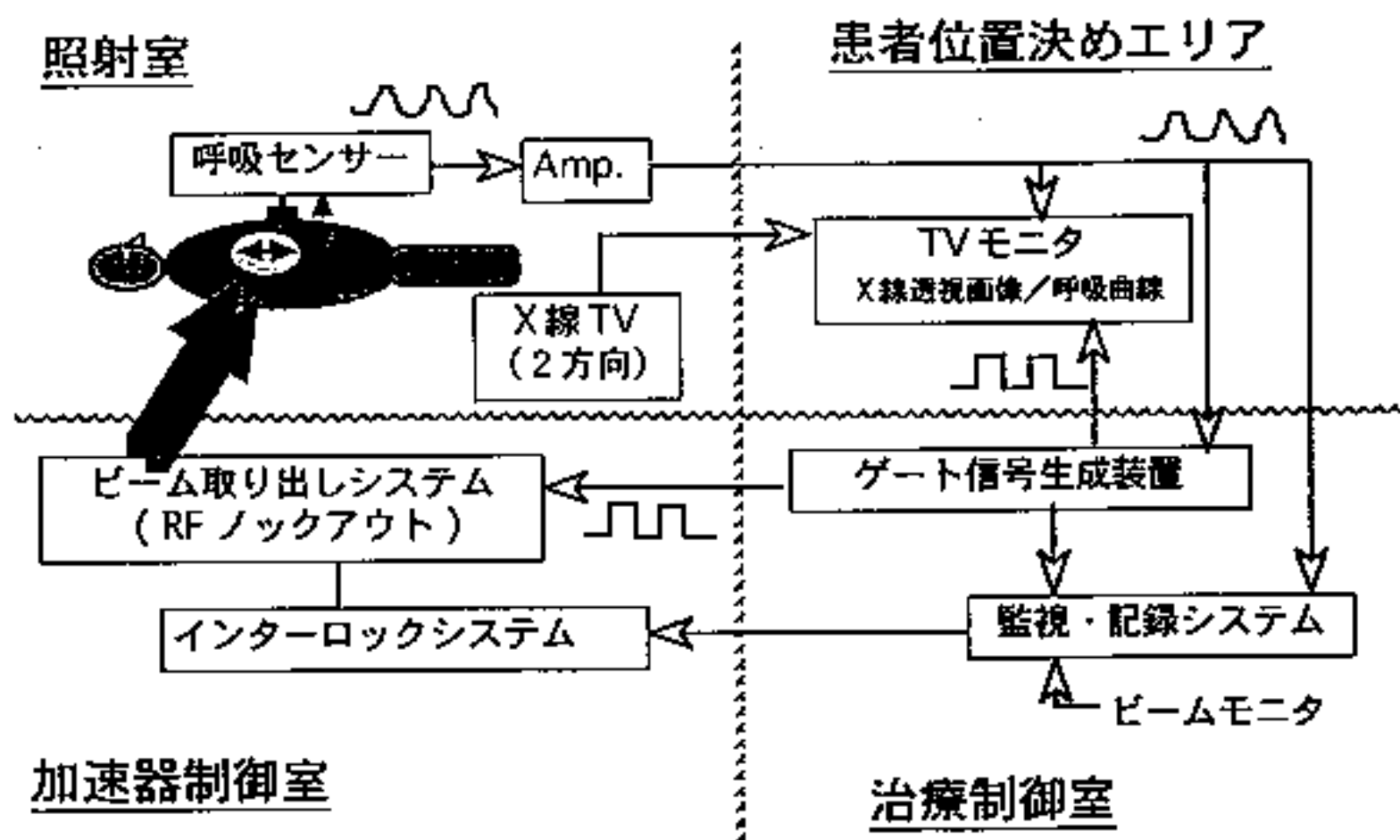
呼吸同期法とは、呼吸周期中のある位相にのみタイミングを合わせて照射を行う技術である。呼吸同期照射を行うと、照射中は病巣はいつも同じ位置にあるので、照射範囲をそれに合わせて絞ることができる。照射をする呼吸の位相としては、動きの緩やかな呼気（息を吐いたとき）が選択される。

以下に放射線医学総合研究所で行っている呼吸同期照射の原理を示す（図参照）。発光ダイオードを患者さんに付け、その動きを PSD（半導体位置検出素子）により検出すると、呼吸に伴って変化する曲線（呼吸曲線）が得られる。この呼吸曲線にしきい値を設け、曲線がその値以下のとき（呼気側のとき）、呼吸同期信号を発生させる。この同期信号が正のとき患者さんを照射してよい。実際の照射は、呼吸同期信号とシンクロトロンの加速パターンを組み合わせで決められる。すなわち、加速パターンのフラットトップと呼ばれる部分では、ビームは加速が終了し照射に必要なエネルギーでシンクロトン内を周回している。この期間内は、ビームの取り出しが可能であり、図に示すように、呼吸同期信号の照射可能期間と一致したときビームが取り出され照射される。ここで、ビームを取り出す方法についても RF ノックアウトという方法を開発し応答時間を数 10 ミリ秒から 1 ミリ秒以下に短縮した。

海外のほとんどの粒子線治療施設で照射対象部位が動きの少ない頭頸部と前立腺に限られるのに対して、HIMAC では呼吸同期法の開発によって粒子線治療の特徴を活かしながら、治療対象を肺がんや肝がんを広げることができた。



HIMACによる呼吸同期法の考え方



HIMACの呼吸同期システム

RI ビームを用いた照射領域検出による高精度治療の開発

重粒子線治療など放射線治療の欠点の一つに照射領域を直接に検出できないことがある。このためいくつかの間接的な証拠から照射領域を推定し、治療計画を行っているのが現状である。治療計画の精度向上に努めているが、3 - 5 mm 程度の不確定性が存在しその分は正常組織が余分に照射されることになる。

放射線医学総合研究所では、この問題に対処するためポジトロン放出核を加速したビーム（RI ビーム）を用いて照射領域を検出しながら治療を行う方法を開発中である。この方法が完成すれば、生命の維持に直接関係する最重要な臓器（脳幹など）に隣接した病巣へサブ mm の精度での照射が可能になる。

以下にこの方法の原理を示す（図参照）。シンクロトロンから取り出された高エネルギー重粒子線を金属などのターゲット原子核にあてると、入射核破砕過程によって、目的とする RI を含んだ多種類の 2 次ビームが生成される。様々の原子核からなる 2 次ビームをその運動量及び物質中でのエネルギー減衰の違いを用いて、目的とする RI ビームを選別する（ ^{11}C ビームを使用することを想定している）。

従来の ^{11}C ビームによる治療の代わりに ^{11}C （半減期 20 分）のようなポジトロン放出核を用いて治療を行えば、PET でのイメージングにより照射領域を確認することができる。また、あらかじめ微量の RI ビームにより体内レンジを測定し治療計画にフィードバックさせることによって、高精度な照射が可能になる。

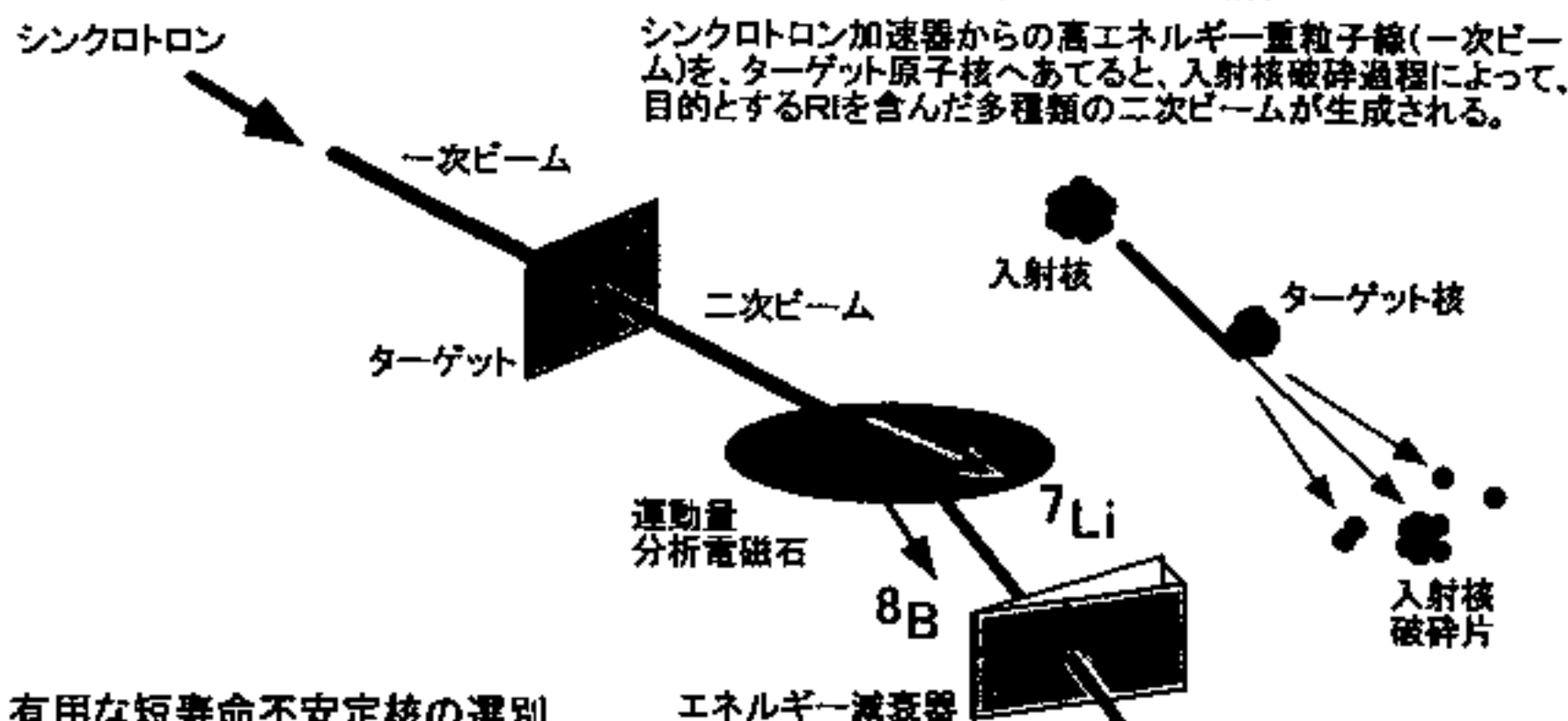
現在、増設 RI ビーム・コースを建設中であり（平成 10 年度完成予定）、既存の PET を用いた予備実験や、照射レンジの高精度測定用の新しいポジトロン・カメラの開発を平行して行っている。

重粒子線がん治療装置(HIMAC)を活用した先端研究

— RIビームを用いた照射領域検出による高精度治療 —

HIMACでは、重粒子線がん治療をさらに高度化し、最重要組織を含む正常細胞への照射量を極限まで減少させ、がんの患部への線量集中性を更に高めるため、短寿命ポジトロン放出核のRIビームの生成・利用システムを研究中である。現在、増設RIビーム・コースが建設中であり(平成10年完成予定)、既存のPETを用いた予備実験や、照射レンジの高精度測定用の新しいポジトロン・カメラの開発を、平行して行っている。

入射核破碎過程による二次ビームの生成



有用な短寿命不安定核の選別

各々の二次ビームの運動量および物質中でのエネルギー減衰の違いを用いて、目的のRIビームを選別する。

PET、ポジトロン・カメラを用いた照射領域の検出

従来の ^{12}C ビームによる治療の代わりに、 ^{11}C (半減期20分)のようなポジトロン放出核を用いて治療を行えば、PETでのイメージングにより照射領域を確認することができる。また、特に重要な臓器に隣接した患部へサブミリ精度での照射を行いたい場合などには、あらかじめ微量線量のRIビームにより体内レンジを測定し、X線CT値を用いた治療計画にフィードバックさせることによって、高精度な照射が可能となる。

