

重粒子線がん治療臨床試行の状況について

平成10年3月25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10年2月までの3年半の間に389例の患者さんが登録された。

このうち平成9年8月までに治療を終了し、治療後6ヶ月以上を経過した301例の患者さんについての治療結果が、3月12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3月25日開催されたネットワーク会議（委員長：阿部 眞 国立がんセンター総長）に報告された。

2. 全般的な状況

(1) これまでに登録された389例（393腫瘍）のプロトコール別・照射期別患者数は表1に示すとおりである。

(2) 重粒子線がん治療装置（HIMAC）は安定して稼働し、臨床試行は順調に経過してきた。平成9年3月新病院へ移転してからは1日20人前後の患者さんを照射できるようになり、第8期にはこれまでで最も多い88名が治療された。

(3) 第8期には、第1/2相 (Ⅱ) として、新たに「肺Ⅱ」、「子宮Ⅱ」、「前立腺Ⅱ」のプロトコールを開始した。

(注) 第1/2相：安全な総線量及び線量配分を明らかにする試行。

3. 重粒子線がん治療に対する評価

(1) 正常組織への副作用

●皮膚：評価可能な303例中15例（5%）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。

●口腔粘膜：照射が行われた49例中3例（6%）が強度の口腔粘膜反応を示し一次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。

●肺：肺がんの2例が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副作用は全く生じていない。

●消化管：子宮、前立腺、食道がんの患者さんにおいて、総量増加に伴い治療後6～12ヶ月経ってから、10例が第2度直腸炎（直腸出血）、2例が食道障害（第3度）食道潰瘍を来した。直腸炎は腫瘍に接している直腸前壁に腫瘍と同じ線量が照射された結

果によるもので、直線線量を55GyE以下に抑えるようにしてから同じ副作用は発生していない。

食道潰瘍については、照射線量や照射体積などの原因について検討中である。

●膀胱：第2度膀胱炎を訴えた2名の患者さんはいずれも軽快している。

(2) 腫瘍に対する効果

全症例の局所制御率（腫瘍の再増殖が見られない割合）を表2に示す。いずれの部位も比較的低い線量から開始し、安全性を見ながら10%ずつ線量増加を行った。多くの部位において、線量増加とともに治療効果が良くなる傾向が認められた。

●腫瘍サイズが元の半分以下に縮小した患者さんの割合（奏効率）は約6割であった。

●全症例の局所制御率は、6ヶ月66.1%、12ヶ月73.8%、24ヶ月53.2%であった。

すでに第1/2相プロトコールが終了した、頭頸部、肺、肝臓、子宮、前立腺の治療成績は次のとおり。

●頭頸部がんではこれまでに2つの第1/2相臨床試行が行われた。治療後12ヶ月目の局所制御率は83%（29例中24例）と優れていたが、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（膵がん、膵臓癌細胞腫、悪性黒色腫（※）等）に有効であった。

(注) 膵がん：膵がんは、甲状腺、気管支、肺、胃、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係わる膵をもつ臓器に発生するがん。

膵臓癌細胞腫：膵がんのうち、癌細胞を形成する腫瘍。

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。

●肺がん全例の局所制御率は75%（33/44）であった。早期肺がん（第Ⅰ期）は投与線量の増加とともに局所制御が良くなり、その割に副作用は軽微であった。局所制御率は、治療後12ヶ月で74%（29/39）であった。一方、局所進行肺がん（第Ⅲ期）も、比較的低い線量の割には局所制御率80%（4/5）と良好であった。

●肝がん、前立腺がんは、それぞれ局所制御率92%、85%と良好であった。

●子宮がんは、局所制御率70%で、これはいずれも進行がんであることを考えると良好な成績である。

その他の部位の成績は次のとおり。

●中枢神経系の悪性度の強い腫瘍（悪性神経膠腫）は、まだ成績は不十分であるが、線量増加に伴い生存率の向上が得られるようになった。

●骨・軟部組織腫瘍は、特に手術困難な悪性・骨髄部腫瘍は重イオン治療の良い適応と

思われるが、事実、局所制御率も88%であった。最も低い線量で照射した1例で腫瘍が残っていたが、その後手術が行われ、経過良好である。

4. まとめ

第1/2相プロトコール臨床試行が終了した、頭頸部、肺、肝臓、子宮、前立腺がんの患者さんの治療後12ヶ月の局所制御率はそれぞれ53%、75%、52%、70%、85%であった。これは、比較的進行がんが多く、低い線量で治療された患者さんもいたことを考えると良好な結果であるといえる。治療後の障害についてみると、一部の患者さんに線量増加に伴い消化管の潰瘍が見られたが、これ以外には重篤な障害は認められなかった。

5. 今後の方針

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中。小児がんプロトコールについても検討中。

表1. 重粒子線治療患者数（平成6年6月～平成10年2月）

プロトコル（注1） 部 位	第1期	第2期	第3期	第4期	第5期	第6期	第7期	（小計）	第8期	合 計
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	4名	(26名)	2名	30名
肺		6名	7名	4名	11名+1	15名	4名	(46名)	2名	50名+1
胃		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	5名	(32名)	3名	35名
子宮			3名	6名	3名	10名	5名	(27名)	4名	31名
総合（注2）			8名	16名	7名	9名+1	15名	(55名)	15名	70名+1
骨・軟部					2名	7名	6名	(15名)	7名+1	22名+1
消化管（食道術前）						1名	2名	(3名)	3名	6名
消化管（食道根治）							3名	(3名)	8名	11名
手・足・その他										
頭頸部Ⅱ（注3）					8名	11名		(19名)		19名
頭蓋底							3名	(3名)	3名	6名
頭頸部Ⅲ（注4）							17名	(17名)	14名	31名
肝Ⅱ（注5）							7名	(7名)	12名	19名
肺Ⅱ（注6）									11名	11名
子宮Ⅱ（注7）									2名	2名
前立腺Ⅱ（注8）									2名	2名
合 計	3名	16名	34名	49名	45名+1	80名+2	71名	(391名)	88名+1	339名+4

<注：+ は、同一患者の2病巣治療。従って、総治療病巣数は「393」>

第1期：平成6年6月～8月

第2期：平成6年9月～平成7年2月

第3期：平成7年4月～8月

第4期：平成7年9月～平成8年2月

第5期：平成8年4月～8月

第6期：平成8年9月～平成9年2月

第7期：平成9年4月～8月

第8期：平成9年9月～平成10年2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ている疾患以外のもので重粒子線の適応と思われるものを治療するためのプロトコルのことで、ここから得られたデータを基に、「頭蓋底・傍頸髄腫瘍」、「骨・軟部腫瘍」、「食道がん」のプロトコルが作られた。

（注3）頭頸部Ⅱ（照射分割法を16回／4週間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みることを目的とした第2相プロトコル。）

（注5）肝Ⅱ（照射分割法を12回／3週間以下の短期少分割照射にしたもの。）

（注6）肺Ⅱ（照射分割法を9回／3週間の短期少分割照射にしたもの。）

（注7）子宮Ⅱ（子宮原発巣にのみ線量増加を行うもの。）

（注8）前立腺Ⅱ（重イオン単独照射の可能性をみるもの。）

表2. 重粒子線治療における局所制御率 - 1

(治療期間：平成6年6月～9年8月、集計：平成10年2月)

部 位	線量 (GyE)	6 ヵ月	12 ヵ月	24 ヵ月
頭頸部-I (N=15)	48.6	3/3	3/3	2/2
	54.0	2/3	2/3	2/3
	59.4	3/4 (87%)	3/4 (85%)	3/4
	64.8	3/3	2/2	1/1
	70.2	2/2	1/1	—
頭頸部-II (n=19)	52.8	5/5	4/5	2/5 (40%)
	57.6	10/11 (95%)	6/8 (81%)	—
	64.0	3/3	3/3	—
頭頸部-III (n=17)	57.6	13/14 (88%)	—	—
	64.0	2/3	—	—
中枢神経 (n=27)				
【星状細胞腫】	50.4	7/8	3/8	2/7 (21%)
【悪性神経膠腫】	66.8 ^{注1}	2/7	1/7 (25%)	1/7
	68.4	2/7 (59%)	0/1	—
	72.0	2/2	—	—
【転移 (腺癌)】	52.8	3/3	—	—
頭蓋底 (n=3)	48.0	3/3 (100%)	—	—
肺 (n=47) I 期	59.4	4/5	2/5	2/4
	64.8	7/7	5/7	2/4 (64%)
	72.0	17/17 (96%)	12/17 (74%)	5/6
	79.2	5/5	5/5	—
	86.4	5/5	5/5	—
	95.4	3/3	—	—
III A 期	59.4	2/3 (80%)	2/3 (80%)	2/3 (67%)
	64.8	2/2	2/2	—
肝-I (n=25)	49.5	2/2	2/2	2/2
	54.0	2/2	2/2	1/2 (78%)
	60.0	5/5 (96%)	4/5 (92%)	4/5
	66.0	9/9	9/9	—
	72.0	4/5	4/5	—
	79.5	2/2	1/1	—
肝-II (n=7)	54.0	3/3 (100%)	—	—
	60.0	4/4	—	—

(注1) X線50Gy/25回 + 炭素イオン16.8GyE/8回

重粒子線治療における局所制御率－ 2

(治療期間：平成6年6月～9年8月、集計：平成10年2月)

部 位	総量 (GyE)	5 ヵ月	1 2 ヵ月	2 4 ヵ月
前立腺 (n=31)	54.0	3/3	3/3	3/3
	60.0	3/3	2/3	2/2
	66.0	7/7 (100%)	5/7 (85%)	2/2
	72.0	11/11	10/11	—
	72.0 縮小	3/3	3/3	—
	66.0 縮小	4/4	—	—
子宮 (n=25)	52.8	4/5	4/5	4/5 (50%)
	57.6	1/5	1/5 (70%)	1/5
	62.4	4/5 (60%)	4/5	—
	67.2	5/5	5/5	—
	72.0	1/5	—	—
骨軟部 (n=14)	52.8	5/6	4/5 (88%)	—
	57.6	6/6 (93%)	3/3	—
	64.0	2/2	—	—
食道：術前 (n=3)	48.0	2/3	1/2	—
根治 (n=3)	52.8	0/2	—	—
	57.6	0/1	—	—
総合 (n=55)	48.0～80.0	46/52 (88%)	24/36 (67%)	7/22 (32%)
合計		248/288 (86.1%)	152/206 (73.8%)	50/94 (53.2%)