

平成 11 年 4 月 20 日

放射線医学総合研究所

重粒子線がん治療臨床試行の状況について

1. 概要

放医研では、平成6年6月から重粒子線加速器(ハイマック)を用いて、従来法では治療が困難ながん症例に対して、重粒子線(炭素イオン)の安全性と効果の手がかりを知るための臨床試行を開始した。本試行は開始以来、所内外の専門家からなる各種委員会の協力を得て倫理的かつ科学的に実施してきたが、これまで多くの疾患で重粒子線の安全性(または副作用)とがんに対する効果が明らかになった。本年6月でまる5年の節目を迎えるにあたり、本臨床試行の内容と意義について一般の方々にもさらにご理解をいただくため、臨床試行を実施する上での最高機関である「重粒子線治療ネットワーク会議」を一般に公開することとした(平成11年3月19日開催)。

2. 臨床試行の現状及びその評価

- (1) 臨床試行プロトコル(治療計画書)は、重粒子線治療の疾患別分科会および計画部会で作成され、臨床医学研究倫理審査委員会で倫理面の審査を受け、さらに重粒子線治療ネットワーク会議で承認されたものである。これらの委員会はいずれも所内外の専門家および学識経験者から構成されている。重粒子線治療における正常組織の副作用や腫瘍に対する効果などについては、重粒子がん治療ネットワーク会議(委員長:阿部薫、国立がんセンター総長)及び同評価部会(部会長:磯野可一、千葉大学長)で半年ごとに評価を行っている。
- (2) 本臨床試行においては、線量を段階的に増加させることにより、安全性を確認し治療効果を検討するための第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われた。但し、頭頸部腫瘍については、約2年前から、第Ⅰ/Ⅱ相試験で決められた推奨線量の効果と安全性を確認するための第Ⅱ相試験が行われている。
- (3) 平成11年2月までに登録された患者総数は557名。このうち平成10年8月までの約4年間に臨床試行に参加され、半年以上経過観察が可能な473名について、評価部会(平成11年3月11日開催)で治療成績の評価が行われ、その結果がネットワーク会議(平成11年3月19日開催)に報告された。

◎照射後の副作用(有害反応)についてみると、皮膚、粘膜、あるいは肺などで強度の急性期反応を呈する患者さんがいたが、長期的にはいずれも問題なく回復していた。しかし、一部に段階的線量増加に伴う消化管の潰瘍または穿孔がみられ手術を要する患者さんもあった。これらの患者さんについては詳細に検討して、適正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、これ以降の患者さんでは重篤な副作用を認めなくなった。

◎主な部位の第Ⅰ/Ⅱ相炭素イオン線の抗腫瘍効果と生存率

プロトコール	頭頸部Ⅰ	頭頸部Ⅱ	肺(Ⅰ期)	肝	前立腺	子宮	骨軟部	食道
奏効率 ¹⁾	73%	68%	54%	75%	11%	93%	32%	83%
2年局所制御率 ²⁾	80%	69%	59%	78%	100%	70%	57%	-
3年生存率	46%	46%	71%	52%	94%	49%	-	-

注1) 照射部位の病巣について照射開始後6ヶ月以内の腫瘍縮小率(4段階方式)を局所一次効果というが、適格症例に対する(CR+PR)の割合を奏効率という。

CR:(著効):腫瘍消失

PR:(有効):50%以上の縮小率

NC:(不変):50%未満の縮小率または25%以上の増大

PD:(進行):25%以上の増大

注2) 局所制御とは、局所療法である放射線治療の照射野内にがんの再発または再燃がみられない状態をいう。判定方法は照射部位や腫瘍の種類により異なるが、当臨床試行においては、平成9年部位別に「重粒子線治療の評価指針」を作成し、それで判定している。

◎以上の結果は、比較的進行がんが多く、当初低い線量で照射された患者のいたことも考えると、良好な結果との評価を受けている。上の表にはないが、脳腫瘍に対してはまだ線量増加中であり、最近になってやっと生存率の向上が認められるようになった。なお、すでに登録を終了したプロトコールの成績については、すでに「重粒子線がん治療臨床試行報告書-1」にまとめて出版した。

◎食道癌の術前照射において、炭素イオン線照射は安全であり、抗腫瘍効果は組織学検査で良好であったが、対象を進行症例に限っていたため、治療後に遠隔転移が多いという問題点も明らかになった。食道癌の手術非適応症例の照射においては、線量増加に伴い良好な奏効率(表参照)が得られたが、同時に治療後に難治性の潰瘍が出現することが多く、また、対象が非常に進行癌であったため遠隔転移の出現も目立つようになった。以上より、両プロトコールとも効果と安全性を検討するという第Ⅰ/Ⅱ相試験の目的は達成されたものの、これ以上臨床試行を継続すべきでないと判断し、終了することとなった。

3. 今後の方針

平成11年度は、新たに脾臓癌の第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始する予定。また、頭頸部に引き続いて、肺癌、骨・軟部腫瘍、子宮癌を第Ⅱ相臨床試験に移行させる計画で、このうち肺癌プロトコールは4月から開始予定である。臨床試行の現状と成果については、放医研シンポジウムなどで報告する予定。さらに、将来の高度先進医療としての承認に向けて準備を進めたい。

重粒子線治療患者数

(1期 H6.6～8、2期 H6.10～H7.2、3期 H7.4～8、4期 H7.9～H8.2、5期 H8.4～8、6期 H8.9～H9.2、7期 H9.4～8、8期 H9.9～H10.2、9期 H10.4～8、10期 H10.9～H11.2)

ブローカーNo.	部 位	第1期	第2期	第3期	第4期	第5期	第6期	第7期	第8期	第9期	第10期	合 計
9301	頭 頸 部	3名	4名	5名	6名	—	—	—	—	—	—	17名
9302	中 枢 神 経	—	6名	4名	4名	1名	9名	4名	2名	2名	7名	39名
9303	肺 腫 瘍	—	6名	7名	4名	11名+1	16名	4名	2名	4名	—	54名+1
9304	舌 癌	—	2名	—	—	—	—	—	—	—	—	2名
9401	肝 細 胞 癌	—	—	5名	7名	6名	7名+1	—	—	—	—	25名+1
9402	前 立 腺 癌	—	—	2名	7名	8名	10名	5名	3名	—	—	35名
9403	子 宮 頸 癌	—	—	3名	6名	3名	10名	5名	4名	—	—	31名
9404	総 合 研 究	—	—	8名	16名	7名	9名+1	15名	15名	8名	9名+2	87名+3
9501	骨 ・ 軟 部	—	—	—	—	2名	7名	6名	7名+1	10名+2	9名+4	41名+7
9502	食 道 術 前	—	—	—	—	—	1名	2名	3名	1名	—	7名
9503	食 道 根 治	—	—	—	—	—	—	3名	8名	1名	2名	14名
9504	頭 頸 部 II	—	—	—	—	8名	11名	—	—	—	—	19名
9601	頭 蓋 底	—	—	—	—	—	—	3名	3名	1名	3名	10名
9602	頭 頸 部 III	—	—	—	—	—	—	17名	14名	10名+1	12名	53名+1
9603	肝 細 胞 癌 II	—	—	—	—	—	—	7名	12名	15名	10名+2	45名+2
9701	肺 腫 瘍 II	—	—	—	—	—	—	—	11名	11名	13名	34名
9702	子 宮 頸 癌 II	—	—	—	—	—	—	—	2名	3名	2名	7名
9703	前 立 腺 癌 II	—	—	—	—	—	—	—	2名	16名	14名	32名
9704	子 宮 頸 癌 II	—	—	—	—	—	—	—	—	2名	3名	5名
合 計		3名	18名	34名	49名	46名+1	80名+2	71名	88名+1	84名+3	84名+8	557名+15

<注：+ は、同一患者の2病巣治療。従って総治療病巣数は「572」>

炭素イオン治療に伴う有害反応（副作用）
 （治療期間：平成6年6月～平成10年8月、 集計：平成11年2月）

観察部位	早期(3 か月以内)					晩期(3 か月以降)					
	有害反応スコア					有害反応スコア					
	症例	0	1	2	3	症例	0	1	2	3	4
皮膚											
頭部	38	13	16	8	1	38	37	1	0	0	0
顔面・頸部	80	0	37	31	12	75	34	40	1	0	0
胸部	93	0	83	9	1	86	0	86	0	0	0
上腹部	59	4	38	16	1	59	5	50	4	0	0
下腹部	90	46	44	0	0	89	67	22	0	0	0
その他	110	7	77	24	2	107	22	82	3	0	0
合計	470	70	295	88	17	454	165	281	8	0	0
(%)	(100)	(15)	(63)	(19)	(4)	(100)	(36)	(62)	(2)	(0)	(0)
口腔粘膜											
肺	75	17	26	25	7	70	61	6	3	0	0
消化管	73	64	1	5	3	68	4	63	1	0	0
上部	35	12	17	4	2	19	12	1	4	2	0
下部	105	79	19	7	0	104	66	29	2	3	4
膀胱・尿道	90	70	16	4	0	89	74	11	0	4	0

有害反応の分類は RTOG(早期)、RTOG/EORTC(晩期)による。

照射部位によって細かく規定されている。

晩期（3 か月以降）の有害反応スコアを一般化すると次の通り。

- 0：無症状
- 1：生活に支障のない程度
- 2：ときに入院治療が必要
- 3：部位によっては外科的処置が必要（例：消化管の潰瘍、狭窄など）
- 4：生命を脅かすほどの副作用（例：消化管の穿孔、壊死など）
- 5：治療に関連した死亡

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~10年8月、集計:平成11年2月)

部 位	線量(GyE)	12 ヲ月	24 ヲ月	36 ヲ月
頭頸部-I # (n=15)	48.6	3/3	2/2	2/2
	54.0	2/3	2/3	2/3
	59.4	3/4	2/3	2/3
	64.8	2/2	2/2	-
	70.2	1/1	-	-
頭頸部-II # (n=15)	52.8	4/5	2/4	-
	57.6	5/7	4/6	-
	64.0	3/3	3/3	-
頭頸部-III (n=26)	57.6	15/18 (77%)	-	-
	64.0	5/8	-	-
中枢神経(n=28)				
星状細胞腫	50.4	6/9 (67%)	3/8 (38%)	2/7 (29%)
悪性神経膠腫	66.8 ^{注1}	1/7	0/6	0/6 (0%)
	68.4	3/7	1/6 (8%)	-
	70.0	2/2	-	-
転移(腺癌)	52.8	3/3 (100%)	-	-
頭蓋底(n=6)	48.0	4/4 (100%)	-	-
	52.8	2/2	-	-
肺-I # 1期 (n=49)	59.4	2/5	2/5	2/4
	64.8	5/7	5/7	2/4
	72.0	12/17	10/17	4/6
	79.2	5/5	3/5	-
	86.4	5/5	3/5	-
	90.0	1/2	-	-
	95.4	3/3	-	-
IIIA 期	59.4	2/3 (80%)	2/3	1/3 (33%)
	64.8	2/2	1/2	-
肺-II 1期 (n=10)	72.0	3/5	-	-
	75.6	-	-	-
	79.2	5/5	-	-
食道:術前(n=6)	48.0	2/3 (67%)	-	-
	54.0	2/3	-	-
根治(n=6)	52.8	0/2	-	-
	57.6	0/1	-	-
	64.8	0/3	-	-
	72.0	-	-	-

(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~10年8月、集計:平成11年2月)

部 位	線量(GyE)	12 カ月	24 カ月	36 カ月
前立腺-I # (n=34)	54.0	3/3	3/3	3/3
	60.0	3/3	3/3	3/3
	66.0	7/7 (100%)	6/6 (100%)	2/2
	72.0	11/11	11/11	-
	72.0 縮小*	3/3	3/3	-
	66.0 縮小*	7/7	-	-
前立腺-II(n=2)	60.0 縮小*	-	-	-
	66.0 縮小*	2/2 (100%)	-	-
子宮-I # (n=27)	52.8	4/5	4/5	4/5
	57.6	1/5	1/5	1/3 (63%)
	62.4	4/5 (59%)	4/5 (70%)	-
	67.2	5/5	5/5	-
	72.0	2/7	-	-
子宮-II(n=2)	72.8	2/2 (100%)	-	-
骨軟部(n=18)	52.8	4/5	2/5	-
	57.6	6/6 (83%)	2/2 (57%)	-
	64.0	5/5	-	-
	70.4	0/2	-	-
肝-I # (n=22)	49.5	2/2	2/2	1/1
	54.0	2/2	1/2	1/2 (75%)
	60.0	4/5	4/5 (78%)	4/5
	66.0	8/8 (95%)	3/5	-
	72.0	4/4	3/3	-
	79.5	1/1	1/1	-
肝-II (n=19)	54.0	3/3	-	-
	60.0	5/5	-	-
	66.0	9/10 (95%)	-	-
	69.6	-	-	-
	48.0	1/1	-	-
総合プロトコル (n=65)	48.0~80.0	52/65(80%)	23/37(62%)	8/19(42%)

: 登録を終了したプロトコール

* : 照射野を途中で縮小

炭素イオン治療患者の部位別生存率

(治療期間:平成6年6月~10年8月、集計:平成11年2月)

プロトコール	症例数	線量(GyE) /回/週	12ヶ月	24ヶ月	36ヶ月
頭頸部-I #	17	48.6~70.2 /18 /6	69%	50%	46%
頭頸部-II #	19	52.8~64.0 /16 /4			
頭頸部-III	41	57.6~64.0 /16 /4	76%	-	-
中枢神経:					
星状細胞腫	9	50.4 /24 /6	89%	56%	42%
悪性神経膠腫	18	66.8~70.0 /33 /7 ^{a)}	83%	32%	-
転移性腫瘍	4	52.8 /16 /4	75%	-	-
頭蓋底腫瘍	7	48.0~52.8 /16 /4	100%	-	-
肺-I # I期	47	59.4~95.4 /18 /6	98%	88%	71%
肺-II I期	21	72.0~79.2 /9 /3	90%		
肝-I #	24	49.5~79.5 /15 /5	92%	71%	52%
肝-II	34	54.0~69.6 /12 /3 48.0 /8 /2	-	-	-
前立腺-I #	35	54.0~72.0 /20 /5	97%	94%	94%
前立腺-II	18	66.0 shrink ^{b)}	100%	-	-
子宮-I #	27	52.8~72.0 /24 /6	89%	62%	49%
子宮-II	5	72.8 /24 / (2.8→3.5)	100%	-	-
骨・軟部	32	52.8~70.4 /16 /4	87%	78%	-
食道(術前)	7	48.0~54.0 /20 /5	57%	-	-
食道(根治)	12	52.8~72.0 /24 /6	11%	-	-
総合プロトコル		48.0~80.0 /16~20 /3~5			
頭頸部	16		87%	60%	60%
肺	8		50%	0%	-

a) X線(50Gy/25回)+炭素イオン(8回)

b) 照射野を途中で縮小

登録を終了したプロトコール