

連 載

炭素線治療の現状分析

佐久間 貞行

はじめに

つい最近まで癌治療の主流は、外科療法の切除であった。加えて補助療法としての化学療法の進歩が治療成績の向上に寄与した。

しかし最近 QOL の視点から、固形癌の治療では放射線治療が見直されつつある。また種々な治療法が行われるようになってきた。使われる用語も豊富である。これらを分類整理すれば①使用する放射線の種類の増加、②照射装置の仕様の改善、③治療計画立案法の精密化、④治療効果判定法の進歩などとなろう。陽子線、炭素線といった粒子線の使用はこの項目①に相当する。

現行の考え方による放射線治療の成績は、まず病巣と線巣の合致と、使用された放射線の生物学的効果で定まる。病巣/線巣比を1に近づけるには先ず病巣を正確に時空間的に把握することが必要である。すなわち項目③は画像診断の精度に大きく依存する。1956年頃名古屋大学病院に国内2号機のCo-60回転治療装置が導入された。それまでの固定照射装置に比べて、格段に線量分布が改善された。そして治療計画立案のために、当時開発中の臥位式回転横断撮影が用いられたが便利で役立った。

このCTの先駆である高橋信次教授の臥位式回転横断撮影¹⁾は、輪切りの断層撮影で、頭部は頭蓋骨が描出され、胸部ではある程度の肺腫瘍は描出されたが、腹部では骨格系と肥満者の臓器の輪郭が描出できる程度であった。当時行われていた気体を造影剤として使い、臍腫瘍を疑うときには後腹膜気腹撮影を行って横断撮影を行った。一歩進んで、横断撮影を多層で行う原体撮影から、原体照射法が考案された。照射治療計画を立てるには、多層で撮影した横断写真から身体と病巣の輪郭を線描して立体的に組み上げ、線巣と相似の模型を作った。この外表をなぞって放射口の絞りの幅を変化させて病巣の形により近い線巣を得ようとする原体照射が始まった²⁾。病巣と線巣が一致しているか確認するため、射出線をフィルムに受けて線巣横断撮影^{3) 4)}をした。その後横断撮影はCTに代わり、放射口の幅を変える線巣の模型はコンピュータの計算が取って代わった。いまではコンピュータが一連の治療計画をより精細に計算

してくれる。また Co-60 γ 線は直線加速器の X 線に変わった。この進歩で 1985 年頃には放射口の絞りのスリット幅はより細くなって線巢の輪郭は精細になり、線量分布の一様性は可変フィルタで補うことができるようになった⁵⁾⁶⁾。この改良の延長線上にあるのが現在の三次元原体照射 (3D-CRT) や強度変調放射線治療 (IMRT) と言ってよいと思われる。

一方照射線源は光子線である X 線、 γ 線に加えて荷電粒子線の陽子線、炭素線が用いられるに至った。荷電粒子線のブラグピークの存在は、X 線、 γ 線よりも線束を線巢に一致させるのに適しており、病巣周囲の重要組織を避けるのに適している。さらに電離放射線の生物学的効果は DNA に与える損傷によると考えられているが、線エネルギー付与が大きく、粒子の比重が重い炭素線は陽子線や光子線に比べ生物学的効果に優れているので高い治療効果が期待できる⁷⁾。放医研の装置での治療成績は素晴らしいものがあり、需要を満たす必要数の装置の確保がいよいよ必要である⁸⁾⁹⁾。放医研重粒子医科学センター病院の実績に基づき、昨今症例の増加してきている肺癌と前立腺癌について現状分析を試みたい。

肺癌治療の現行ガイドライン

ガイドラインはその時点における合意形成に基づく。したがってその時代の診療の進歩に伴って変わるべき性質のものである。現在のわが国における肺癌治療のガイドラインは日本肺癌学会／編(2005年版)の「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン」がある。第3章の肺癌の放射線治療では、1-1. 放射線治療装置・治療計画法で、a. 肺癌に対する放射線治療には直線加速器の使用を行うよう強く勧められる(グレード A) b. 放射線治療計画には、CTシミュレーションによる三次元治療計画を行うよう勧められる(グレード B) c. 肺癌の放射線治療では、できる限り実測値に近い計算アルゴリズムを用いた不均質肺補正を行い、三次元的な線量分布を常に検討することを行うよう勧められる(グレード B) と述べられ、まだ粒子線治療は含まれていない。この時の検索文献は“PubMed”で、期間は1980～2004年とやや古い。使われた文献数は13編で、メタアナリシス、ランダム化比較試験の結果を示す文献は含まれていないようである。

非小細胞肺癌の放射線単独治療は タイトルに 2-1-1. 対象：医学的に手術不能な I/II 期非小細胞肺癌 とあり、I/II 期非小細胞肺癌の治療は、放射線治療よりも手術が先行することを示している。

医学的な理由で手術のできない I/II 期非小細胞肺癌には、根治的放射線単独治療の適応があり、行うよう勧められている（グレード B）。文献にはランダム化比較試験のシステマティックレビューはなく、早期肺癌の放射線に関するメタアナリシスもない。早期非小細胞肺癌に対する放射線療法のコホート研究で、システマティックレビューに含まれていない新しい論文 7 編が採用されている。また、先のシステマティックレビューに含まれているが、早期非小細胞肺癌に対する多分割照射のコホート研究で、治療成績が良い論文 2 編、およびわが国の多施設、多数例（149 名）の後ろ向き分析 1 編も採用している。エビデンスレベルはほとんどが（V）である。

2-1-2. 対象: III 期非小細胞肺癌の項では全身状態の良い III 期非小細胞肺癌に対しては、現在化学放射線療法が標準治療であるとしている（文献のエビデンスレベル I）。化学放射線療法の適応とならない III 期非小細胞肺癌には、無症状であっても根治的放射線単独療法の適応があり、行うよう勧められている（グレード B）。いずれにしても肺癌の治療に放射線治療はサブとして扱われているのが現行ガイドラインにおける実状である。放射線治療にはランダム化比較試験が乏しい、品質管理が不十分などの理由がありそうである。

Lung Cancer Study Group による cT1N0 非小細胞癌に対する肺葉切除術と縮小手術のランダム化比較試験の結果として、末梢発生の cT1N0 非小細胞癌に対しても肺葉切除を選択すべきであると結論されている（エビデンスレベル II）。この試験では 1982 年から 1988 年までに 276 例の IA 期非小細胞肺癌が集積された。肺葉切除を行う群と、肺区域切除または肺部分切除を行う群にランダムに割付け、プライマリーエンドポイントは生存期間としている。結果は、肺葉切除群の 5 年生存率約 63% に対して縮小切除群のそれは約 42% であり（ $p=0.088$, 片側ログランク検定）、縮小切除の成績は劣る可能性が示されている。局所再発率は縮小切除群で肺葉切除群の約 3 倍ということである（ $p=0.008$, 両側検定）。この試験の結果は、腫瘍径の大小によらず結果が変わらず、2cm 以下の肺癌に限って検討してもほぼ同様の結果のようである。一方で、腫瘍径 2cm 以下の cT1N0M0 の非小細胞癌を対象に縮小手術の妥当性を検討した報告もみられるが標準的外科治療としての明確なエビデンスは示されていない（IV）。以上から現時点では肺癌に対する標準的外科治療は肺葉切除以上の術式であると認識され、その 5 年生存率は約 63% である。

炭素線による非小細胞肺癌治療の適応⁷⁾

肺癌の炭素線治療が行われている施設は現在2カ所のみでやがてもう1箇所加わるが、現在本格的に炭素線治療が行われているのは放医研重粒子医科学センター病院である。この治療成績の分析を行うことから炭素線治療の適応を考えることになる。

放医研重粒子医科学センター病院で臨床研究が始まったのは1994年10月である。2007年2月までに472例の肺癌症例の炭素線治療が登録されている。発生部位により臨床病期I期肺癌は肺野末梢型と肺門近接型・肺門型に分けて評価された。肺野末梢型の患者の75%は手術非適応例であり、25%は手術拒否例ということである。

炭素線治療成績⁷⁾

局所進行肺癌(胸壁浸潤型)は、術前照射の5例中3例に対して手術が行なわれ、その内の2例は病理学的に完全に悪性細胞が消失していたとのことである。臨床研究では16回/4週間照射法により線量増加試験が行われ適正線量は72GyEであることが明らかになり、その結果、37名の対象症例の局所制御率として87.8%が得られ、5年原病生存率は55.3%が得られている。現在、局所進行癌は先進医療として行われている。

I期肺癌(T1-2/N0/M0)は、18回/6週照射法により第I/II相試験が行われ、肺野末梢型37例(38病巣)、肺門近接型10例、合計47例(48病巣)が治療されている。線量増加に伴い局所制御率の向上が64.9%から91.3%と認められている。9回/3週照射法による第I/II相試験では、34症例の肺野末梢型を対象とし、最適線量として72GyEが選ばれた。線量72GyEで9回/3週照射法による第II相臨床試験が50症例について行われた結果、局所制御率94.7%、5年原病生存率75.5%(IA(≤3cm)89%、IB(>3cm)55%)との結果が得られている。さらに照射期間の短縮を目指し、4回/1週照射法による第I/II相試験で79例が治療され、局所制御率90%、5年原病生存率62.1%が得られている。いずれも外科治療に匹敵もしくは上回る成績が得られている。現在、I期肺癌は9回/3週間法あるいは4回/1週間法を用いて先進医療が行われている。また、現在進行中の臨床研究は、1回照射法により線量増加を計っているようである。一方、早期肺門部肺癌は臨床研究で肺野末梢型より低い線量で100%近くの局所制御が得られているようである。

炭素線による肺癌の治療成績は、手術成績と同等もしくはそれ以上と考えて良さそうである。炭素線治療は治療施設の少ないこと、症例の選択にバイアスがあること、

などランダム化比較試験〔RCT(Randomized Controlled Trial)〕を容易に達成しがたい要素が多々あるが、手術療法と炭素線治療との間でランダム化比較試験が行われることが望ましいと思われる。放医研重粒子医科学センター病院の治療成績はそれに耐えるものと考えられる。

前立腺癌治療のガイドライン

わが国における前立腺癌治療のガイドラインには前立腺癌診療ガイドライン2006年版〔日泌会・厚生科学研究班編／医療・GL(06年)〕がある。

通常のリニアック、三次元原体照射(3D-CRT)、強度変調照射(IMRT)(intensity modulated radiation therapy)のほか、粒子線治療が治療法としてあがっている。通常的光子線の外照射のみで局所制御を得るためには、分割照射法では70Gy以上の線量が必要となる(エビデンスレベルII)。照射範囲に関しては、前立腺のみでよいか、全骨盤照射を併用するべきかについては結論をみていないものの、全骨盤照射にネオアジュバントおよび同時内分泌療法を用いた群での非再発生存率の有意な向上が報告されている(エビデンスレベルII)。限局性前立腺癌に対しては根治療法として前立腺全摘除術と放射線治療の二つが存在し、その優劣が問題となる。それぞれの治療法については多くの論文が存在するため、比較検討がなされてきたが患者背景が異なるうえに評価の方法もまちまちであり、かけた労力のわりに結論は得られていない。また前立腺癌は生物学的な悪性度がそれほど高くないこと、局所療法がうまくいかなかった場合でも後に内分泌療法が施行できることなどから、全生存率で比較するには10年以上の経過観察が必要であることも両者の優劣をつけがたくしている一因でもある。真の意味での優劣を比較するには大規模なRCTで全生存率をエンドポイントとした長期にわたる観察が必要である。しかし現状を考えるとこのようなRCTは困難であり、妥当性についても疑問が残る結果になる可能性がある。ガイドラインでは技術革新によって三次元原体照射(3D-CRT)や強度変調放射線治療(IMRT)などの新しい照射法が可能となり、障害を増加させずに安全に高線量を照射できるようになったため、治療成績の改善が明らかになりつつあるとしている。T1-T2の1819例に対する外照射単独療法の成績は、70Gy以上の外照射療法(EBRT)で7年生化学非再発生存率が77%であり、小線源治療の74%、前立腺全摘除術の79%とほぼ同等であったようである。他のT1-T2の2991例に対する治療成績比較(21%にネオアジュバント内分泌療法施行)では、7年生化学非再発生存率が前立腺全摘除術で76%、72Gy未満

の外照射療法が48%、72Gy以上の外照射療法が81%、小線源治療が75%、小線源治療と外照射療法併用が77%であり、72Gy以上の外照射であればいずれの治療とも同等の成績を示している。これらの遡及的研究により、外照射のT1-2症例の生化学的非再発生存率は前立腺全摘除術や小線源治療と同等であると認識されている。

局所進行性前立腺癌に対しては、B2およびC期の100例を対象として60-70Gyの放射線治療と前立腺全摘除術（ともに再発まで内分泌療法併用）の成績を比較した無作為化比較試験が報告されており、初期の報告では無増悪生存率、疾患特異生存率ともに有意に放射線治療が劣っていたが、長期の経過観察の10年における臨床的非再発率、PSA非再発率、疾患特異生存率、全生存率は、いずれも両群間に有意差を認めない。前立腺全摘除術との無作為化比較試験は他にはないが、局所進行性前立腺癌に対する根治治療として、欧米の実地臨床では内分泌療法を併用した放射線治療が一般的となっている。

炭素線治療成績⁷⁾

放医研重粒子医科学センター病院における前立腺癌の炭素線治療は1995年に始まり、2007年2月までに515例が登録されている。

前立腺癌の炭素線治療はこれまで3つの臨床試験が実施されている。第1はB2-C期を対象として、内分泌療法併用のもとで炭素線の線量増加試験を行っている。第2は適応を広げ、A2-B1期に炭素線単独の線量増加試験、B2-C期には内分泌療法併用照射が実施されている。最初の臨床試験において、線量増加に伴い直腸の重篤な副作用が発生したようであるが、このことで消化管の安全線量が明らかになり、また、消化管についてDVH (dose volume histogram) 分析を行った結果、消化管潰瘍の危険性を予測し得るDVH曲線が得られている。新規の患者は治療計画時点でDVH曲線同士を比較することにより、障害の発生を未然に防ぐことが出来るようになったようである。以上により、前立腺癌に対する照射法が確立されたため、2000年からは第3の臨床試験(第II相)が開始されている。ここでは、症例を治療前の諸因子(PSA、Gleason's score、TNM分類)により高リスク群と低リスク群に分け、高リスク群には内分泌療法を併用し、低リスク群では炭素線単独治療が行なわれている。2005年からは、それまでの治療成績の解析結果をもとに、従来の高リスク群を高リスクと中リスクに分けてさらに治療内容が適正化されている。現在は、高リスクには24ヶ月以上の長期ホルモン療法の併用を行う一方、中リスクに対しては6~7ヶ月の短期のホルモン療法で

終了としている。照射線量は66GyE/20回/5週(重度の糖尿病合併例では5%減少)に固定し、これまでに200例以上の治療を行い、重篤な有害反応は全く認められていないということである。この線量は、直腸および尿道の耐容線量であると同時に、局所制御を得るためにほぼ十分な量で、しかも前立腺癌に対する外照射としては極めて短期間の治療である。2006年からは有害反応をさらに低下させる目的で、総線量を63.0GyEに下げているようである。重粒子線の照射領域内(前立腺～精のう部)に腫瘍が再発すると局所再発と判定されるが、63.0GyEおよび66.0GyEではこれまで300名以上の患者のうち、2例に認めただけということである。さらに2003年からは、治療期間の短縮を目指して、4週間で57.6GyEを照射する治療も開始しているようである。この線量は腫瘍に対しては5週間での63.0GyEとほぼ同等であるのに対し、正常組織に対してはやや低めの線量に相当するため、治療効果が等しく副作用が減少するという効果も期待できる。ホルモン療法の期間等の理由で、従来の治療法に合致しない患者については、現在この4週間の治療が行われている。これまでに治療された45名の内再発は1例のみで、副作用は5週間の治療よりも軽微であるということである。

5週間の治療法(66.0-63.0GyE)での治療成績のまとめでは、5年生化学的非再燃生存率は、全体で88.5%、低リスク群で89.7%、中リスク群で98.0%、高リスク群で85.1%とのことである。生存率(Overall)は全体で91.6%、低リスクおよび中リスク群の中には前立腺癌による死亡例を認めていない。前立腺癌による死亡のみをイベント発生とする原病生存率(Cause-specific survival)をエンドポイントとして予後因子が検討された結果、Gleason's scoreと病期が有意な予後因子のようである。しかし、重粒子線の治療成績が他の治療法に大きく優るのはむしろ中リスク群と高リスク群においてで、病期C、Gleason's score 8以上といった高リスク群の原病生存率が94.8%、93.0%といった高い数値をしめしていることである。

炭素線による前立腺癌の治療成績は現行のガイドラインの成績よりも優れている。従来法との間でRCT(ランダム化比較試験)を行い、実証することが望ましいと考える。

以上肺癌、前立腺癌の2疾患については、放医研重粒子医科学センター病院の治療成績が従来のガイドラインの成績を等しいか超えており、低侵襲性、治療期間短縮、副作用の軽減などもあるので、厚労省研究班、放射線腫瘍学会あるいは癌治療学会内にRCTを実行できる委員会の設置を促したいと考える。

現在の治療方法でも炭素線治療は症例によっては十分に優れているが、症例によっては1門よりも多門の方がよい線量分布が得られ治療効果が優れていることも示さ

れている。また症例によっては、病巣の存在する位置によっては無理な体位での照射を余儀なくされていることもある。従来のCT, PET-CT, MRI などに加え将来は四次元の画像診断、四次元の立案、身体を包み込むような寝心地のよい治療台、任意の角度から入射できる照射装置と、診断から治療まで一貫した短時間で治療の終わるよりよい重粒子線治療装置の開発も、日本が世界に先駆けたこの治療技術をより一層確立するために必要と考える。

文献

- 1) Takahashi S. : Atlas of Axial Transverse Tomography, Springer-Verlag, 1969.
- 2) 岡島、佐久間 : Co 遠 60 隔照射法の研究 原体照射法における線量分布、日医放会誌、26:9、1199-1207、1966.
- 3) 佐久間、高橋 : 線巣横断撮影法と線巣原体撮影法 60Co 遠隔照射法の研究(第24報) 原体照射法の研究(第13報)、日医放会誌、22:7、871-876、1962.
- 4) Sakuma S. Takahashi S. : Beam focus Radiology for Taking the Radiogram of the Axial Transverse Cross Section of the Treated Region in High Density of Dose, Tohoku J exp Med 87:244-248, 1965.
- 5) 小幡、佐久間 : 偏心性多分割絞りによる原体照射法の研究 第1報 装置と線量分布計算、日医放会誌、46:8、1057-1062、1986.
- 6) Kobayashi H., Sakuma S., Kaii O. Yogo H., : Computer-assisted Conformation Radiotherapy with a Variable Thickness Multi-Leaf Filter Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 16:6、1631-1635、1989.
- 7) 重粒子医科学センター病院ホームページ : 治療患者数・成績
<http://www.nirs.go.jp/hospital/index.shtml>
- 8) 切らずに治す重粒子線がん治療ホームページ : 重粒子線がん治療の流れ
<http://www.juryushi.org/index.html>
- 9) 愛知診断治療技術振興財団紀要 Carbo 創刊号、第2号 2008.
<http://www.a-m-foundation.com/>

(名古屋大学名誉教授、健康文化振興財団理事)