

2013年 第1回 健康文化振興財団研究助成金交付研究

## 「心臓原発悪性腫瘍に対する革新的治療の プロローグ：重粒子線治療」の中間報告

岡田 徹

### ① 研究の学術的背景

心臓原発悪性腫瘍は致命的疾患で、予後は極めて悪く、手術不能症例では1か月未満、手術をしても1年の生存と報告されている (Butany, et al, Lancet Oncology, 2005)。頻度も非常に少なく、文献上でも症例報告が散見される程度で、総説も数本のみである。さらに全米より患者が紹介される Mayo Clinic でさえ年間約1例である (Simpson, et al, Cancer, 2008)。本疾患は、他の悪性腫瘍と大きく異なり、局所遠隔を含めた腫瘍制御の前に、腫瘍による循環動態不全の改善が必要となる疾患である。手術不能症例では腫瘍の局所進行による心腔内血流閉塞で死亡し、組織型が肉腫のため、化学療法や既存のX線治療では制御が困難であり、文献では第一選択は手術での摘出を勧めている。先の Mayo Clinic の報告では、完全摘出できた症例の生存期間中央値は17か月、不完全摘出の症例では6か月であり、有意差を持って手術による摘出が生存に寄与していることを示している。しかし同文献において、完全摘出例にも関わらず73%の再発、不完全摘出例では83%の再発が認められ、転移が認められる前に、局所再発による心腔内血流閉塞により死亡している結果であった。本疾患は、循環動態、局所制御、生存というこの三要素が、密接に関連しているといえるが、人工心肺の元、大手術を施行しても、生存に結びつく局所制御が残念ながら低く、また低い発症頻度が相まって新しい治療法が望まれているにも関わらず、開発されていないのが現状である。この心臓原発悪性腫瘍の状況を端的に著した名文がある：*Unfortunately the outcome for malignant primary cardiac tumors remains dismal, but fortunately these tumors are rare* (Bruce, Heart, 2011)。(事実を述べながらも韻を踏み、名文は名文であるが、お手上げにもほどがあると思う。)

放射線医学総合研究所（以下 放医研）では、従来のX線治療よりも線量集中性が圧倒的に高く、生物学的効果も3倍高い炭素線治療を、1994年から約8,000例の様々な臓器の難治がんの症例に行い、従来のX線治療では得られない優れた治療成績を実証してきた (Okada, et al, JRR, 2010)。肉腫という化学療法や従来のX線治療では制御が困難な組織型でも、骨盤や脊柱等に発生した

手術不可能な症例を対象に炭素線治療を行っている。複数の文献では、骨盤や脊柱等に発生した切除可能肉腫の5年生存率は約40%、切除不能肉腫の5年生存率は0%であると報告している（JCO 2003, Cancer 2002）。しかし、この切除不能肉腫という予後の厳しい331症例に対して炭素線治療を行ったところ、5年生存率が57%と手術可能症例をも凌駕する成績であり、5年局所制御率も79%と高い成績であった（Kamada, et al, JCO, 2003）。さらに本研究代表者が科学研究費にて行った研究（重粒子線心臓照射における電気生理学的及び照射容積線量関係の検討、若手研究(B)、平成22～24年度、研究機関;放医研、名古屋大学）は、肺癌、食道癌など重粒子線が心臓に照射されるがんを対象に、電気生理学的影響と炭素線被曝の安全性を検討し、炭素線の安全性、有効性が認められた。こうした炭素線の切除不能肉腫に対する臨床成績及び心臓への電気生理学的安全性に基づき、この超難治性がんである「心臓原発悪性腫瘍（肉腫）に対して炭素線を照射することにより、局所が制御され、腫瘍による心腔内血流閉塞に起因する循環動態不全が是正され、安全に予後を改善する」という仮説を立てるのに至り、がん治療において手つかずの心臓原発悪性腫瘍に着手した。本研究は、頻度が低く手術を施行しても致死性である心臓原発悪性腫瘍に対して、肉腫の局所制御に期待されている炭素線を用いることにより、腫瘍の心腔内血流閉塞を回避するという新しいストラテジーが特色である。

## ② 研究の方法と中間解析結果

対象症例は、転移のないまたは転移があっても原発腫瘍により予後が規定される心臓原発悪性腫瘍の患者で、放射線医学総合研究所（以下放医研）まで独歩にて来院可能な心機能を有するもののうち、病理学的に組織型が確認された症例とした。本研究の対象か否かの判断を研究代表者と放医研の担当医師が行った。患者が本研究の対象である場合、放医研において説明を行い同意取得した。放医研にて通常行われている呼吸同期法を用い治療計画を行い、腫瘍がある場合は腫瘍をGTVとし、腫瘍摘出後の場合は腫瘍床をGTVとした。画像で推測される浸潤部位を含めCTVとし、CTVに1cmマージンをPTVとした（ITVは、4次元CTで確認）。さらに最適な照射方向、照射門数を決定し、線量は64GyEを16分割にて行った。本研究のprimary endpointは炭素線後の生存率とし、炭素線後の局所制御率、無病生存期間はsecondary endpointとした。

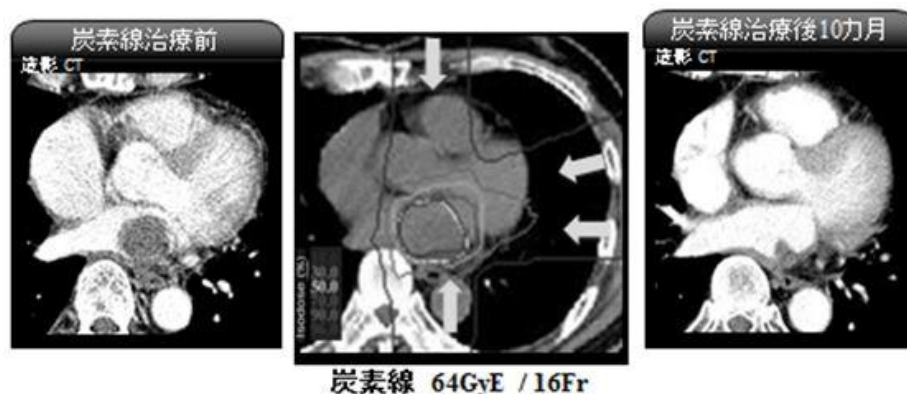
現在までに4症例を登録し、全例、画像上転移のない肉腫であった。症例の詳細は、表1に示した。

表 1

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
発症年齢/性別	33/女性	57/男性	61/男性	65/女性
病理診断	血管肉腫	平滑筋肉腫	脂肪肉腫	滑膜肉腫
発生部位	右房	左房	右室	左室
長径	85mm	32mm	57mm	80mm
症状/PS	呼吸苦/PS1	呼吸匂/PS4	無症状/PS0	無症状/PS0
手術/術後 PS	手術不能/PS1	不完全摘出/PS1	不完全摘出/PS0	不完全摘出/PS0
線量	64GyE/16Fr	64GyE/16Fr	64GyE/16Fr	64GyE/16Fr
補助治療	インターロイキン2	重粒子再照射、 化学療法	化学療法	化学療法
局所制御期間	20ヵ月	14ヵ月	6ヵ月	18ヵ月
重粒子治療後の 生存期間	20ヵ月	48ヵ月	12ヵ月	18ヵ月
転帰	死亡	生存	死亡	生存
現在の症状	—	無症状	—	無症状
転移臓器	肺	副腎、脳	肝、骨	肺、静脈
重粒子治療後の 無病生存期間	4ヵ月	4ヵ月	4ヵ月	12ヵ月

以下各症例の経過の概要を示す。症例 1、3 は、各々20 か月、12 か月にて死亡。症例 2 は 48 か月にて生存し、症例 4 も 24 か月にて生存している。局所制御においては、症例 1、4 は再発を認めていない。症例 2 は 14 か月目に、腫瘍基部に増大を認めたため再発と判定し、炭素線再照射を施行。この症例は、現在も局所制御されている。これは左房原発であり、背側に位置する食道への線量低下させたため、腫瘍基部の線量が低下したことが原因と考えている。さらに 4 症例ともに炭素線治療に起因する症状は認められていない。炭素線の局所効果の 1 例を、図 1 に示す。

図 1



本研究の中間解析では、手術不能症例・不完全摘出症例で、中央値にて14か月を超える局所制御及び20か月を超える生存期間を示した。この結果は、Mayo Clinicが報告した完全摘出症例の生存期間中央値17か月、不完全摘出症例の生存期間中央値6か月を凌駕する成績であった。本研究で、登録されている4症例の生存曲線と、メイヨークリニック (Simpson, *CANCER* 2008) の結果を、図2に重ねて示す。

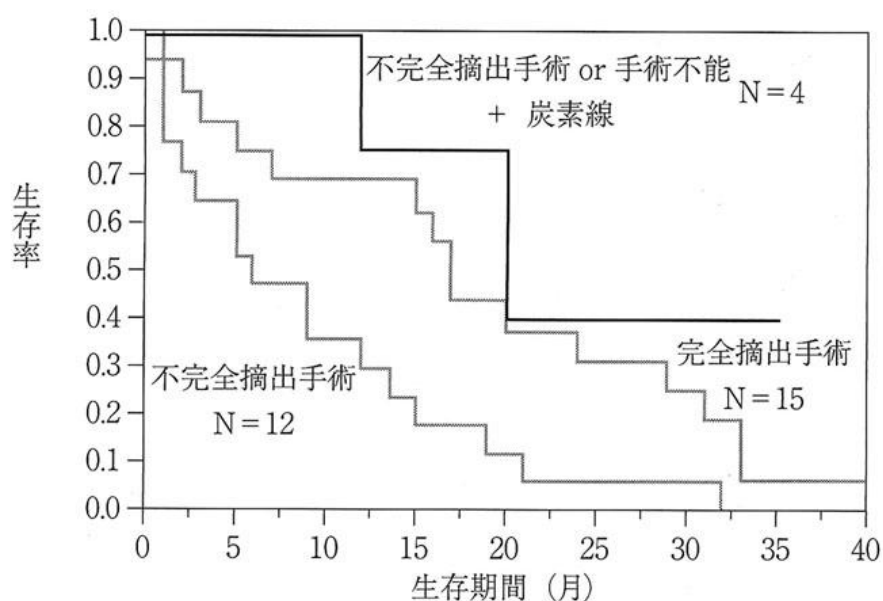


図2

しかし全症例で転移が認められ、しかも3症例に治療後4か月目の遠隔転移が認められた。症例1は肺転移、症例2は右副腎に転移であった。症例2は、残念なことに複数の施設にて心臓病変を理由に手術を断られたため、右副腎に炭素線治療を施行。治療後7か月にて長径5ミリの単発脳転移が指摘され、定位X線治療を施行。治療後10か月にて、左副腎にも転移し炭素線を施行した。症例3も肝転移、骨転移が指摘された。症例4は、治療後12か月の肺転移、大腿静脈内転移に対して、現在名古屋大学附属病院にて、化学療法中である。

有害事象においては、急性期、晩期ともに重篤なG3以上の有害事象は認められていない(表2)。

症例2に治療中右脚ブロック(G1)が認められ、治療後15か月目に発作性心房細動(G2)が認められた。それ以外、不整脈は認められていない。肺臓炎はG1のみ。僅かな心外膜の肥厚が照射野内に認められ、心嚢水貯留は1例にごく僅かに認められた程度である。治療前後とフォローの際に、頭部の精査も施行し

ているが、危惧された他臓器への腫瘍塞栓、梗塞の症状は、4症例ともに認められていない。

表2

	急性期障害 (NCI-CTC)			晩期障害 (NCI-CTC)			
	G0	G1	≥G2	G0	G1	G2	≥G3
心不全	4	0	0	1	3	0	0
弁疾患	3	1	0	4	0	0	0
胸痛	4	0	0	4	0	0	0
心肺梗塞	4	0	0	4	0	0	0
伝導障害	3	1	0	4	0	0	0
徐脈	4	0	0	4	0	0	0
房室ブロック	4	0	0	4	0	0	0
頻脈	4	0	0	3	0	1	0
QTc 延長	4	0	0	4	0	0	0
心タンポナーデ	4	0	0	4	0	0	0
心外膜炎	3	1	0	1	3	0	0
心肺炎	4	0	0	4	0	0	0
TIA & 脳梗塞	4	0	0	4	0	0	0
血栓塞栓症	4	0	0	4	0	0	0
肺膜炎	4	1	0	2	2	0	0

### 現在までの考察

切除不能肉腫に対する炭素線治療の成績に基づき、症例は少ないながらも、炭素線を用いることにより、手術不能症例・不完全摘出症例で、14 か月を超える局所制御及び20 か月を超える生存期間を安全に示すことができた。本疾患は、循環動態、局所制御、生存というこの三要素が密接に関連しており、循環動態が安定しているという前提で、肉腫に期待される炭素線の局所制御が有効であったと考えられる。症例数の蓄積が当然必要ではあるが、今回の中間解析では手術を上回る局所制御を秘め、生存期間も延長する可能性がある。

われわれの症例で、特筆すべき点の1つは、4症例中3症例が、治療後4か月という早期に、遠隔転移が認められていることである。通常、骨軟部肉腫治療後の転移までの期間は、中央値で約1年と報告されており、我々の症例はやはり高率に転移していると考えられる。肉腫ではなく、上皮性の癌の場合、上皮組織

内で自律増殖を行い、いわゆる原発巣を形成する。癌細胞間は、Eカドヘリンなどの細胞間接着タンパクにより強固に接着している。浸潤能や転移能を獲得するには、上皮間葉転換という、間葉細胞の形質を獲得しなければならない。この1つに、Eカドヘリンの発現低下により細胞相互の接着性が低下し、上皮としての性質を失う機序がある。さらに膜型マトリックスメタロプロテアーゼの活性が亢進し、結合組織を溶かしていき、間質を浸潤する。そして血管内に侵入し、血流にのり、定着、そして血管外に遊出する。そこで、間葉上皮転換といい、再びカドヘリンの発現を上昇させ、上皮の形質を獲得し、転移巣を形成する。このように、転移が成立するには多くのプロセスが必要なのであるが、肉腫の場合は、原発が間質にあることと、もともと間葉細胞の形質をもっており、上皮間葉転換が必要ないことがわかっている。さらに心臓肉腫の場合は、原発が血管内にあり、血管内進入のプロセスも必要ない。このように心臓肉腫は、ほかのがん腫と比較しても、転移に必要なプロセスが少なく、転移しやすい病態であると推測される。この他に、手術手技や炭素線による腫瘍組織の破壊や、人工心肺使用による物理的拡散も、理由の1つになるかもしれない。しかし、マウスの膵臓がんで、原発巣に対して炭素線を照射した群と、しない群の、肺転移の出現頻度を調べた *in vivo* の実験では、炭素線照射群は肺転移の出現頻度が明らかに低い結果であった。この理由として、炭素線が腫瘍細胞のDNAを高度に損傷するため、腫瘍細胞が血管内に侵入したとしても、定着や血管外遊出、間葉上皮転換がしにくいことが仮説として考えられている。これらの機序を含めて考察すると、照射後4か月目の転移はやはり炭素線治療前から存在していた可能性も高いと考える。既存の治療法であると、遠隔転移の問題を考える前に、術後再発により心腔内血流閉塞で死亡する。従って心臓局所が制御されることが、生存率につながる疾患であり、この炭素線治療による局所制御は、治療法として成り立つものと考えている。局所が制御され心腔内が閉塞しない保障がなされた後、遠隔転移抑制が必要であり、化学療法のレジメンの確立が望まれる。

有害事象においては、急性期、晩期ともに重篤なG3以上の有害事象は認められていないが、炭素線の心筋への晩期障害は、長期にフォローしたものがなく、晩期障害については慎重な経過観察が必要である。数少ないphotonの心筋障害の報告から推測するに、おそらく炭素線も心筋細胞の間質が増生し、心不全を発症すると予測される。右房原発の症例1では、炭素線のブラッグピークのために、左室壁にはほとんど照射されていない。左房原発の症例2では、20Gyつまり60Gy相当が左室壁の16%に照射されているが、2年以上経過しても心機能

低下は認められていない。症例3が左室壁の50%に60Gy相当が照射さされているが、遠隔転移で死亡するまで心不全の徴候は認められていない。症例4は、左室後下壁原発のため、左室全体に炭素線が照射されている。BNPの上昇は認められているが、薬剤の調節で心不全は認められていない。心臓肉腫の局所制御に対しては炭素線以外に有効な手段はない可能性が高い現実を鑑みると、極論にはなるが、心不全に対しては種々の対処法があるため、炭素線治療後の厳格な心不全管理を行うことが現実的かと考える。短期目標としての心腔内血流閉塞が制御された後、中短期目標としての転移抑制とともに、長期目標の心機能への対処が必要と考える。

心臓病学と腫瘍学が、炭素線を介して能動的に融合することにより、暗闇に置かれていた鬼子を白日の下に引きずり出すことができ、この超難治性がんである心臓原発悪性腫瘍に対する日本発、世界初の革新的治療のプロローグになると信ずる。さらに本研究の結果により、がん治療後の心機能を評価する一手段が確立される布石となり、心臓原発悪性腫瘍の患者のみならず、胸部がん放射線治療後の全患者のさらなる予後やQOLの改善に寄与できると考えられる。

## 謝辞

このたびは、貴財団の研究助成に御採択いただき、林誠太理事長、佐久間貞行理事を始め関係者の皆様に、心より御礼申し上げます。

次世代放射線治療である重粒子線治療（以下、炭素線）は、躯幹の腺癌や肉腫などX線が効きにくいがんにも有効であり、大いに注目されています。今回賜りました御助成は、わたくし自身の励みになるとともに、炭素線治療が、oncologyとcardiologyのはざままで打ち捨てられている心臓悪性腫瘍の新しい治療法になると信じております。本御助成を活用させていただき、本治療法の効果や副作用の評価という研究課題の推進だけではなく、「なぜ心臓に腫瘍が少ないのか」→「なぜ他臓器にがんは多いのか」→「なぜがんができるのか」という命題に還元できるまで、じっくり考えたいと思っております。

本研究立案にあたり、御裁可をいただいた長縄慎二・伊藤善之両教授、生え抜きでないにも関わらず受け入れてくださっている名古屋大学放射線科、放射線医学総合研究所の諸先輩方にも御礼を申し上げます。引き続き、皆様の御指導御鞭撻を賜れば幸甚でございます。

(名古屋大学医学部放射線科)