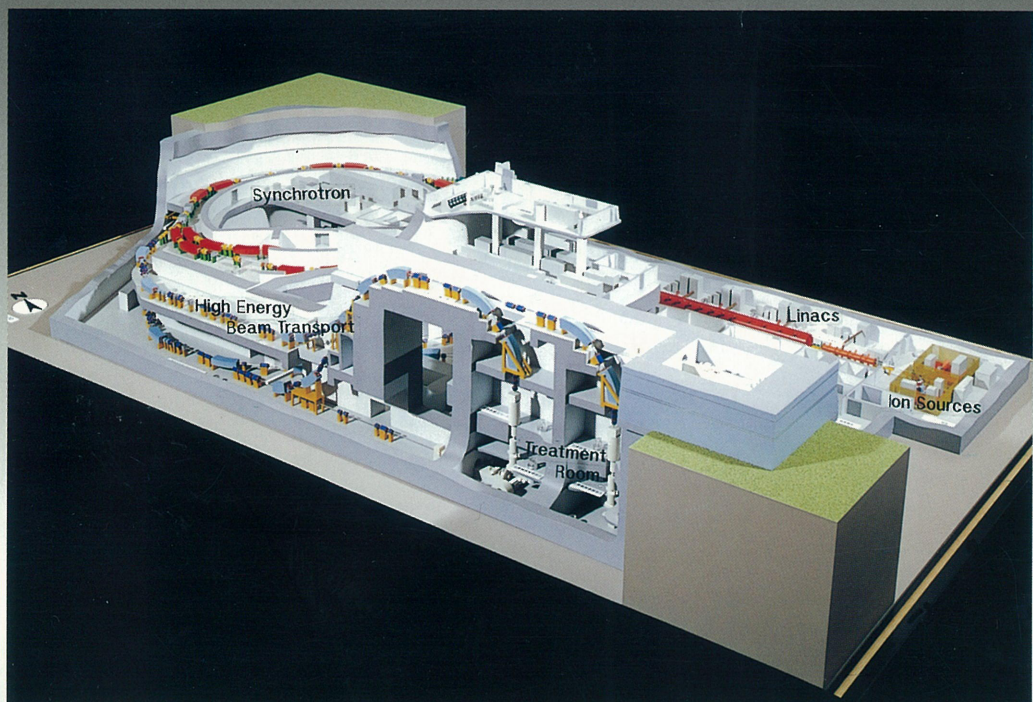


NIRS 重粒子線がん治療 臨床試行報告書

—1—

頭頸部 (9301, 9504)
肺 (9303)
肝 (9401)
前立腺 (9402)
子宮 (9403)
PET診断



放射線医学総合研究所
重粒子治療センター

1998年8月

「重粒子線がん治療臨床試行報告書」目次

緒言 重粒子線治療センター治療・診断部長 … 辻井博彦 …

1. 頭頸部悪性腫瘍

- ・頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9301）
- ・頭頸部悪性腫瘍に対する16日／4週間分割法による重粒子線治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9504）

海老原 敏，溝江純悦，他18名

2. 非小細胞肺癌に対する

重粒子線治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9303）

山口 豊，宮本忠昭，他21名

3. 肝細胞癌に対する

重粒子線治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9401）

大藤 正雄，加藤博敏，他19名

4. 子宮頸癌に対する

重粒子線治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9403）

鈴木 通也，中野隆史，他25名

5. 前立腺癌に対する

重粒子線治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9402）

島崎 淳，森田新六，他21名

6. 重粒子線治療におけるPET診断

吉川京燦，他15名

7. 重粒子線治療に関連する資料

8. 重粒子線治療に関連した業績一覧



緒 言

1994年6月21日。この日は放医研にとって、さらには粒子線治療の歴史上、記念すべき日となった。世界で初めて医療目的で建設された重粒子加速装置 (HIMAC)を用いて、炭素イオンの臨床試行が開始された日だからである。それから4年余、阪神大震災やサリン事件といった大事件が起こり、日本の政権はめまぐるしく変わったりしたが、放医研の臨床試行は順調に進められ、ついにこの報告書を出せるところまで来た。

あの当時、センター内では臨床試行のための連絡会がよく持たれていたが、いよいよ治療開始という直前になって、予定を先延ばしにした方がいいのではないかという意見が大勢を占めたことがあった。準備不足というのがその理由である。いま考えると、臨床試行に失敗は許されない、慎重に進めなければならないという気持ちがプレッシャーとなり、それが開始直前になってみんなを弱気にさせたのかも知れない。確かにもっとやっておくべきことがあったかもしれないが、かといって、いくらやっても完璧とは言えないのも事実であった。結局、予定通り行うということで落ち着いたが、治療初日、治療ホールと待合室はこの日を待ちわびた関係者であふれかえったのはいうまでもない。

われわれがパイロットスタディの適応疾患として選んだのは頭頸部がんである。この疾患であれば、皮膚・粘膜などの正常組織反応とともに抗腫瘍効果も比較的容易に観察できると判断したからである。第I/II相プロトコール上の適格条件は、他の治療法では治癒の可能性がないものに限るという厳格なもので、最初のマシンタイムには3人の頭頸部がん患者が選ばれた。最初にどのような線量分割法を用いるかが問題となったが、炭素イオン線のRBEが拡大ブラッグピーク遠位部で速中性子線とほぼ同じ3.0ということとを考慮に入れ、速中性子線治療の経験から計算して48.6GyE/18回/6週という分割法を採用することにした。GyEとは物理線量にRBEをかけたものである。この48.6GyEという線量は、安全性の面ではまず問題ないとされたが、抗腫瘍効果という点からすると(仮に腫瘍のRBEが期待通り3.0より高いと仮定しても)かなり不十分な線量と思われた。しかし、第I/II相試験は始まったばかりで、その主目的は炭素イオンの安全性(または副作用)をみることである。倫理的にいても、十分安全な線量から始める必要が

あった。こうした不安をかかえながら開始されたパイロットスタディであったが、予想に反して、最初の3人の患者での抗腫瘍効果は良好であった。特に2人目の患者は、頭蓋底に浸潤を認める副鼻腔腫瘍であったが、4年後の今も何事もなく健在である。

さて、この報告書はすでに登録を終了した第I/II相臨床試行で治療された5疾患—頭頸部がん（2つのプロトコール）、肺がん、肝がん、前立腺がん、子宮がん—について、現時点（1998年8月）までの追跡状況をまとめたものである。できるだけ詳しく生データに近いものを盛り込むようにしたが、それは、臨床施行で得られた貴重なデータを誰でも何時でも参考にすることが出来るようにするためである。さらに、日本でいろいろな施設が新たに粒子線治療を行おうとしている現状に鑑み、将来これらの施設が臨床施行を行うに当って、われわれの経験がいささかでも役に立てればと願っているからである。

われわれの臨床試行プロトコールは、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。従って、ここに集録された研究成果はいずれも、これらの委員会を構成する所内外の専門家、学識経験者、さらにはこの研究をバックアップしてくれた多くの関係者のご好意を総合したものである。この紙面をお借りして、心より感謝の意を表するとともに、今後とも変わらぬご支援を切望する次第である。

重粒子治療センター治療診断部

辻井博彦

1998年8月20日

1. 頭頸部悪性腫瘍

- ・頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9301）
- ・頭頸部悪性腫瘍に対する16回／4週間分割法による重粒子線治療のフェイズⅠ／Ⅱ臨床試行研究（9504）

頭頸部腫瘍臨床研究班

班 長： 海老原敏 国立がんセンター東病院長

班員及び

| | | | |
|--------|------|--|--------|
| 班協力者： | 溝江純悦 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 辻井博彦 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 池田 恢 | 国立がんセンター東病院放射線部 | |
| | 鎌田信悦 | (財)癌研究会附属病院頭頸科 | |
| | 今野昭義 | 千葉大学医学部耳鼻咽喉科 | |
| | 渋谷 均 | 東京医科歯科大学放射線科 | |
| | 嶋田文之 | 千葉県がんセンター診療部 | |
| | 森田新六 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 井上武宏 | 大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター 集学放射線治療学研究部 | |
| | 荻野 尚 | 国立がんセンター東病院放射線部第2放射線科 | |
| | 野間弘康 | 東京歯科大学千葉病院 | |
| | 幡野和男 | 千葉県がんセンター放射線治療部 | |
| 研究協力者： | 鎌田 正 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 松岡祥介 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 大阪康博 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 阿部敦子 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 寺原敦夫 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 大野達也 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 新部 譲 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |

I. はじめに

放医研においては、対がん十カ年総合戦略の一環として医療用重粒子線がん治療装置（HIMAC：Heavy ion medical accelerator in Chiba）が建設された。本報告は、HIMACを使用して1994年6月から1997年1月の間に行われた、頭頸部領域の悪性腫瘍に対する重粒子線（炭素イオン）のフェイズI/II臨床試行の報告である。本フェイズI/II臨床試行では、2つのプロトコールが使用された。初めのプロトコール（頭頸部I）は『頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療のフェイズI/II臨床試行研究（略称：頭頸部Phase I/II）（通し番号9301）』で1994年6月から1995年12月の間に、週3回法で6週間計18回の線量分割法で照射が行われた。1996年4月からは2番目のプロトコール（頭頸部II）『頭頸部悪性腫瘍に対する16回／4週間分割法による重粒子線治療のフェイズI/II臨床試行研究（略称：頭頸部Phase I/II（II））（通し番号9504）』が開始され1997年1月に終了した。両プロトコールに於いては、この線量分割法のみが異なり、他の条件は全て同じである。

II. 臨床試行の背景

重粒子線は頭頸部腫瘍に対する新しい、有力な治療法として期待されている。重粒子線（重イオン線）は高LET（linear energy transfer）放射線成分を含むために光子線よりRBE（relative biological effectiveness）が高いという生物学的特徴を持ち、従来の放射線治療では治せなかった放射線抵抗性のがんにも有効な治療と考えられる。重イオンと同様に高LET放射線である速中性子線に於ては、唾液腺腫瘍や骨・軟部組織腫瘍、悪性黒色腫など、従来の光子線では難治性の腫瘍に対する効果が確認されている。従って重粒子線に対しては、従来の放射線治療では難治性の頭頸部腫瘍に対して高LET粒子線の生物学的効果が期待できる。また、重粒子線は物理的特徴として加速エネルギーに応じた体内飛程（ブラッグピーク：Bragg peak）を持ち、線量分布に優れている。特に、副鼻腔腫瘍や上咽頭腫瘍などで、腫瘍浸潤が脳・脊髄・脳神経・眼球やその近傍に及んだときには、一般には手術は不可能であり、また、従来の放射線治療では周辺の正常組織のため治療線量が制限されることが多い。このような時には、ブラッグピークを持つ重粒子線の物理学的特徴は、強力な治療の武器となると考えられる。その他に、頭頸部領域の腫瘍のなかで治療によって美容上の損失が大きいがん、および治療の結果機能喪失が問題となるがんなどが、QOL（quality of life）の点から重粒子線治療のよい対象となると考えられる。

頭頸部領域においては、皮膚・粘膜等の正常組織反応や各種の腫瘍反応が視診・触診等により観察・評価が容易なことが多く、また、依然として手術困難例が多く、さらに過去には速中性子線での治療症例も多いことから、これらの治療結果と重粒子線治療との比較検討が行い易

いなど、重粒子線の臨床試行を行うには最適の部位と考えられた。

以上の理由などから、重粒子線の最初の臨床試行の対象として頭頸部領域の悪性腫瘍が選ばれ、1994年6月より初の臨床試行が開始された。

III. HIMAC の概要

1. 装置と方法

世界で初の医療専用重粒子線加速器として建設されたHIMACは、2つのイオン源、RFQ型直線加速器、アルパレ型直線加速器、2つのシンクロトロンよりなる。加速されるイオンは、ヘリウム（He）、炭素（C）、ネオン（Ne）、シリコン（Si）、アルゴン（Ar）の各イオンで、最も重いアルゴンで体深部約20cm迄打ち込むことが可能である。

2. イオン種を選択

種々のイオンの特徴を検討した結果、臨床試行の初めのイオンには炭素イオンが選ばれた。炭素イオンの特徴として、

1) ビームの入射部と拡大ブラッグピーク（SOBP：spread out of Bragg peak）の線量比が、生物効果を加味すると各種イオンの中では最大となり、標的体積に線量を集中させた良好な生物学的分布を得ることが可能である。

2) SOBPの遠位部に於ける平均LETが速中性子線のLET（約80 KeV/u）とほぼ同じであり、従って、そのRBEも速中性子線に近いと考えられ、高LET粒子線の特徴を生かすことが可能である。

等が挙げられる。

3. 治療ビーム

治療室はA、B、C室の3室があり、照射ビームは水平・垂直（治療室A室：垂直、B室：垂直・水平、C室：水平）の2方向が使用された。運転は24時間体制であるが治療は患者への便宜を図り日中に行なわれた。

4. 前臨床試験

フェイズI/II臨床試行の前に、前臨床試験として、リッジフィルター及びポアラス・コリメーターにより整形された各ビームの線量分布を測定した。これと同時に、小動物（マウス等）及び各種の細胞を用いて、炭素イオン照射での拡大ブラッグピーク、及び入射部における、それぞれの部位での照射効果を明らかにした。また、大型動物を用いた模擬治療を行い、治療計画に一致した線量分布の精度をin vivo dosimetry および病理解剖所見により明らかにした。

IV. プロトコール

1994年6月から開始されたフェイズI/II臨床試行のプロトコール（頭頸部I）は、週3回法で6週間計18回の線量分割法が採用された。この炭素イオンの最初の線

表1：炭素イオン治療に於ける患者選択条件

1) 適格条件

1. 生検で証明された頭頸部悪性腫瘍、但し組織型は問わない
2. 局所進行癌または再発癌
3. 年齢が80歳以下である
4. 従来の放射線治療では、治癒が殆どあるいは全く見込めない
5. 患者の本研究の諸規定に対する理解があり、本研究に参加することへの説明を受けた上で、自由意志に基づく同意が得られている

2) 不適格条件

1. 他の治療法により、中程度ないし高い治癒の見込みがある
2. 同部位への以前の放射線治療の既往がある
3. 化学療法を実施中である、あるいは化学療法終了後4週を経っていない
4. 予後が3か月に満たないとおもわれるもの
5. 照射部位の活動性で難治性の感染
6. 広範な転移を有する
7. 医学的、心理学的または他の要因による不適応

量分割法は、放医研で行われていた同じ高LET粒子線である速中性子線と回数及び総治療期間が同じである。頭頸部Iに引き続いて96年4月から行われたプロトコール（頭頸部II）では、週4回法で4週間計16回の照射が行われた。この分割法は、炭素イオンの特徴を生かした方法として、総治療期間を可能なかぎり短くする目的で行われた。2つのプロトコールに於いては、この線量分割法のみが異なり、他の条件は全て同じである。

本研究の目的は、フェイズI/II臨床試行として頭頸部領域の悪性腫瘍に対して重粒子線治療を行ない、重粒子線に対する正常組織とがんの反応を把握し、あわせて重粒子線の治療技術を確立し、フェイズII臨床試行の基盤となる方向を確立することにあった。

1. 対象患者の選択基準（表1）

本臨床試行開始時点での炭素イオンに対する評価として、世界でも経験の少ない重イオンであり、正常組織に対する効果、及び抗腫瘍効果は全くの未知数であるとの立場から、倫理的に、手術・X線・抗がん剤などの従来

の治療法で治療可能な患者は対象外とした。従って、頭頸部Iプロトコールの患者選択条件は、手術・X線・抗がん剤などの従来治療法では治癒が見込めない、局所進行癌を持つ患者が対象となった。しかしながら、本臨床試行の第1の目的が炭素イオンに対するがんと正常組織の反応の把握にあったので、少なくとも急性期反応を観察可能とするために、予後が3カ月以上見込める患者を対象とした。全ての患者に対して、本治療法が未だ研究段階であること、患者の疾患の特徴、及び炭素イオン以外の標準的な治療方法の可能性とその予想される結果などを説明し、患者自身の理解と同意の上で、炭素イオンによるフェイズI/II臨床試行が行われた。頭頸部Iに引き続き行われた頭頸部IIプロトコールの開始時には、既にいくつかの部位での炭素イオンの急性期反応が解明されていた。しかし、対象部位は同じであるが線量分割法が異なる治療方法であるために、その分割法での正常組織への効果及び抗腫瘍効果は不明であるとの立場から、頭頸部IIの対象患者は頭頸部Iと同様に従来治療法では治癒が見込めない局所進行癌とした。

2. 線量分割法

炭素イオンの線量は、ヒト由来培養腫瘍細胞系（HSG(human salivary gland)腫瘍細胞）の生存率で規格化した生物学的線量で表示された。この線量は、SOBPの遠位部（distal fall off）より8mm手前に於いて、炭素イオンの平均LETが速中性子線の平均LETと同じLETとなるため、この点での炭素イオンの物理線量に速中性子線のRBE（暫定的に皮膚のRBEを3.0として使用）を乗じた生物学的線量であり、光子等価線量(Photon Gray Equivalent Dose:GyE)で表示された。

最初の患者の開始線量は48.6 GyE/18回/6週間（1回2.7 GyE）と設定された。この線量は、細胞や動物を使用した基礎的な前臨床試験は終了しているものの、今までのがん治療経験が少ない炭素イオンの不確かさを考え、そして、少なくとも過大線量による重篤な反応の発生を予防するとの考えから、当時行われていた速中性子線治療での頭頸部領域の腫瘍に対する線量（20 Gy(n,γ)/18回/6週間）の20%減の線量である。また、頭頸部Iに引き続いて行われた頭頸部IIでは、頭頸部Iの結果と、既に『適応疾患選択のための総合プロトコール』で使用されていた4週間計16回法の結果から、52.8 GyE/16回/4週間（1回3.3 GyE）を開始線量として採用した。両プロトコールに於いて dose escalation study が行われ、各線量の段階で少なくとも3例以上の症例でその線量分割法の安全性の確認後、目標とする反応が得られるまで

表 2 : 正常組織反応

Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG)

| |
|--|
| SKIN |
| [0] No change over baseline |
| [I] Follicular, faint or dull erythema, epilation, dry desquamation sweating |
| [II] Tender or bright erythema, patchy moist desquamation, moderate edema |
| [III] Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema |
| [IV] Ulceration, hemorrhage, necrosis |
| MUCOUS |
| [0] No change over baseline |
| [I] Injection, may experience mild pain not requiring analgesic |
| [II] Patchy mucositis which may produce an inflammatory serosanguinous discharge, may experience moderate pain requiring analgesic |
| [III] Confluent fibrinous mucositis, may include severe pain requiring narcotic |
| [IV] Ulceration, hemorrhage, necrosis |

表 3 : 後期組織反応

Late Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG/EORTC)

| |
|---|
| SKIN |
| [0] None |
| [I] Slight atrophy, pigmentation change, some hair loss |
| [II] Patchy atrophy, moderate telangiectasia, total hair loss |
| [III] Marked atrophy, gross telangiectasia |
| [IV] Ulceration |
| [V] Death directly related to radiation late effect |
| MUCOUS |
| [0] None |
| [I] Slight atrophy and dryness |
| [II] Moderate atrophy and telangiectasia, little mucus |
| [III] Marked atrophy with complete dryness, severe telangiectasia |
| [IV] Ulceration |
| [V] Death directly related to radiation late effect |

表 4 : 局所 1 次効果判定基準

固形がん放射線療法直接効果判定基準 (日本癌治療学会)

10%ずつの線量増加が行なわれた。目標とする反応は、正常組織では皮膚・粘膜の反応で、その急性期反応は照射開始後 3 カ月以内の最大反応と定義し、RTOGの Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (表 2) が用いられ、また、後期反応は照射開始後 4 カ月以降の反応と定義し、RTOG/EORTC での Late Radiation Morbidity Scoring Criteria (表 3) が用いられた。腫瘍の急性期反応は局所一次効果として照射開始後 6 カ月以内の腫瘍の最大縮小率とし、日本癌治療学会の固形がん放射線療法直接効果判定基準 (表 4) が用いられ、また、腫瘍の局所制御率は再発・残存を死亡、それ以外を生存としてKaplan Meier法によって計算された。2 群間の局所制御率の有意差の検討はlog rank testで行い、多変量解析はCoxの proportional hazard model により行われた。

尚、今回のプロトコールでは総治療線量が当初計画の 90%に満たない場合は不完全治療例とし、抗腫瘍効果の評価の対象に含めない事としたが、正常組織反応の評価では分析の対象とすることにした。

CR : 腫瘍が完全に消失したもの
 PR : 腫瘍の 2 方向の積が 50%以上縮小したもの (1 方向のみ測定可能な病変では、30%以上の縮小が見られたもの)
 NC : 2 方向測定可能病変の縮小率が 50%未満、1 方向測定可能病変においては 30%未満であるか、またはそれぞれの 25%以内の増加にとどまったもの
 PD : 病変の積または径の和が、25%以上の増大、あるいは治療体積内に新病変の出現を認めた場合

3. 治療計画

毎回の照射位置の正確な再現のために、サーモスプリント板による照射領域の固定が行なわれた。さらに再現性をよくするために、患者毎に作製された発泡スチロール製のベッドや、既製のベッドで固定を行った。また、垂直・水平ポート以外の角度が必要な照射では、回転可

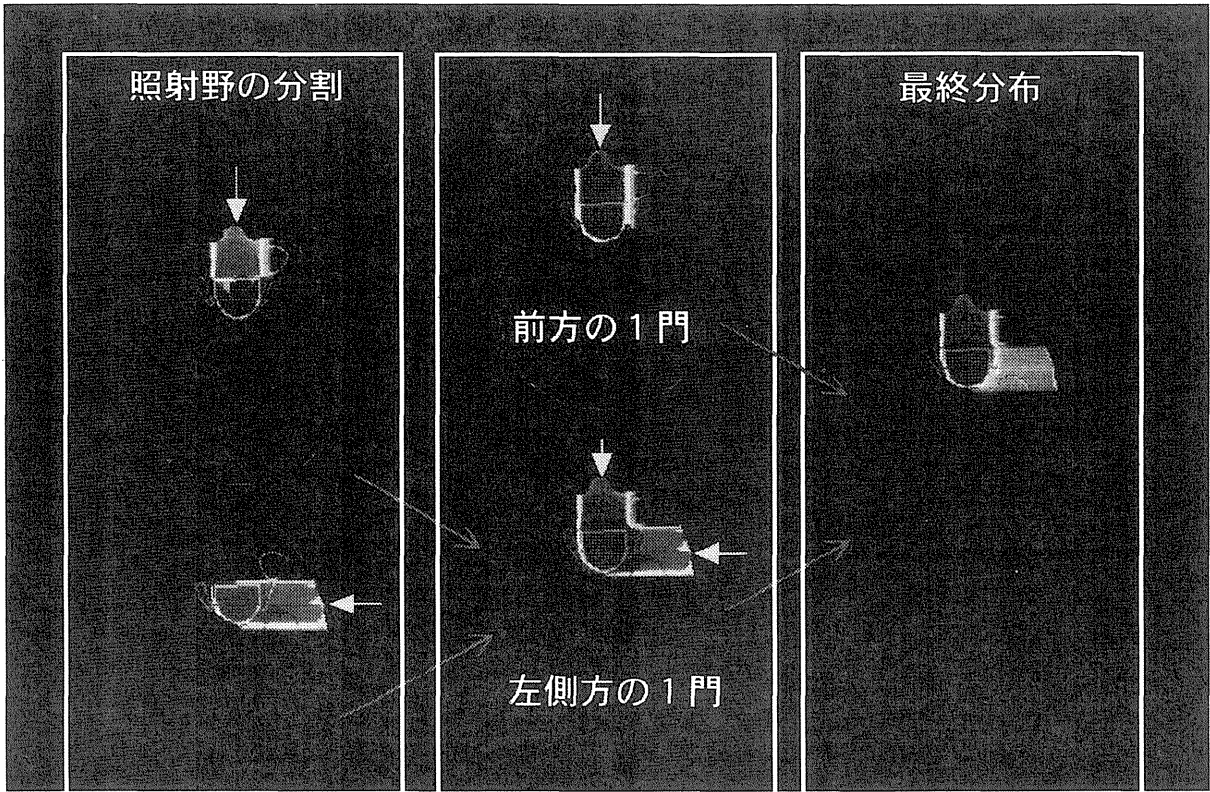


図1：鼻腔悪性黒色腫に対する Patch Field Technique。左側方からの照射時に、標的体積を分割し、左側方と前方からの照射を行う事で、左眼球への線量を軽減している。

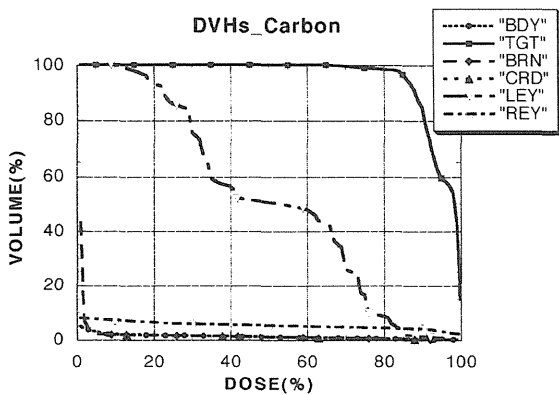


図2：篩骨洞腫瘍症例のDVHs。BDY（照射体積）、TGT（標的体積）、BRN（脳）、CRD（脊髄）、LEY（左眼球）、REY（右眼球）。

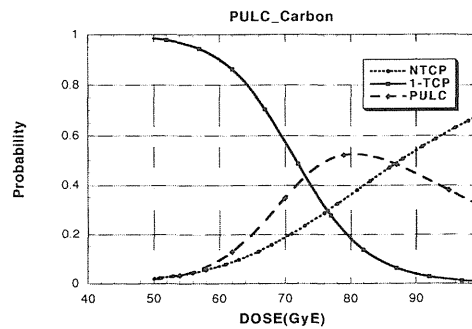


図3：NTCP、TCPとPULC。NTCPは各臓器のDVHから計算。TCPは50%制御率を72GyEと仮定。

$$PULC=1-NTCP*(1-TCP)$$

能な患者固定ベッドに固定し、必要な角度を回転させ照射が行われた。

治療に先立ち、連続撮影されたCT画像を使用して3次元治療計画が行なわれた。解剖学的部位に応じて腫瘍

／正常組織線量比を最大にするべく一門または多門照射が用いられた。特に、腫瘍周辺に眼球・視神経・脳幹部などの重要臓器が存在するときには、標的体積を分割して、それぞれに別の方向から照射を行う Patch Field

Techniqueにより重要臓器の線量の軽減を行った(図1)。さらに、治療計画の結果の客観的評価のために、DVH(dose volume histogram)の出力(図2)、TCP(tumor control probability)やNTCP(normal tissue complication probability)が算出された(図3)。

ビームの整形は、軸方向には治療計画から得られる情報を基に、リッジフィルター、ボラスなどにより行なわれた。側方の整形は、照射野が小さい場合(直径10cm以下)等には患者個別のコリメーターが作製されたが、大きい場合には付属の幅6.5mmの多葉コリメーターにより行なわれた。

照射位置の確認・修正は、毎回の2方向X線透視及び週1回のX線写真撮影で行われたが、初期の患者では、さらに2方向X線写真が毎治療回毎に撮影され、再現の精度が確認された。

V. 結果

1. 登録患者の特徴

1994年6月から1997年1月迄の間に、合計36例の頭頸部腫瘍患者に対して炭素イオン治療が行われた(表5)。内訳は、94年6月から95年12月までは頭頸部Iのプロトコルで17例の治療が行われ、また、96年4月から97年1月までは頭頸部IIのプロトコルで19例の治療が行われた。年齢、男女比、治療開始前のK.I.(Karnofsky Index)に関して、2つのプロトコル間に差はなかった。

表5：患者の特徴

| プロトコル | 頭頸部 I | 頭頸部II | 計 |
|----------|----------|----------|----------|
| 登録開始日 | 1994年 6月 | 1996年 4月 | 1994年 6月 |
| 登録終了日 | 1995年12月 | 1997年 1月 | 1997年 1月 |
| 登録患者数 | 17例 | 19例 | 36例 |
| 年齢 範囲 | 26-77才 | 28-76才 | 26-77才 |
| 平均 | 59才 | 60才 | 60才 |
| 性 : 男 | 10 | 7 | 17 |
| : 女 | 7 | 12 | 19 |
| K.I. 60% | 4 | 1 | 5 |
| 70% | 2 | 3 | 5 |
| 80% | 3 | 6 | 9 |
| 90% | 7 | 9 | 16 |
| 100% | 1 | | 1 |
| 中央値 | 80% | 80% | 80% |

K.I.: Karnofsky Index

頭頸部I及び頭頸部IIのプロトコルは、放医研における炭素イオン臨床試行の最初のプロトコルであったために、炭素イオンの抗腫瘍効果は未だ解明されていないとの立場から、その対象疾患は手術・抗がん剤・X線治療など従来の方法では治癒が全く期待できない疾患が対象とされた。結果として、36例中21例の初回治療例ではT2N3が1例、T3N0が1例以外は、T4が15例(36例中の42%)と殆どが進行癌症例であり、またこれ以外の初回治療例4例では悪性黒色腫が3例、外耳道扁平上皮癌が1例と、X線治療では治癒が困難な症例であった。初回治療例以外の15例では、術後再発が11例(36例中の31%)、術後残存が2例、化療後残存が2例と、いずれも再手術やX線治療が困難な進行癌症例であった(表6)。

表6：腫瘍の特徴

| プロトコル | 頭頸部 I | 頭頸部II | 計 |
|-------------|-------|-------|-----|
| 登録患者数 | 17例 | 19例 | 36例 |
| 病期 | | | |
| 新鮮例 | 12 | 9 | 21 |
| T 2 | | 1 | 1 |
| T 3 | 1 | | 1 |
| T 4 | 8 | 7 | 15 |
| その他 | 3 | 1 | 4 |
| 術後残存・再発 | 5 | 8 | 13 |
| 化療後残存・再発 | | 2 | 2 |
| (M 1) | 4 | 1 | 5 |
| 原発部位 | | | |
| 口腔 | 5 | 0 | 5 |
| 鼻・副鼻腔 | 4 | 6 | 10 |
| 咽頭 | 4 | 3 | 7 |
| 唾液腺 | 2 | 6 | 8 |
| 甲状腺 | 1 | | 1 |
| 外耳道 | 1 | | 1 |
| 中耳 | | 3 | 3 |
| 頸部リンパ節(舌原発) | | 1 | 1 |
| 組織型 | | | |
| 扁平上皮癌 | 5 | 6 | 11 |
| 腺様嚢胞癌 | 3 | 6 | 9 |
| 腺癌 | 2 | 2 | 4 |
| 悪性黒色腫 | 2 | 3 | 5 |
| 未分化癌 | 2 | 1 | 3 |
| 骨肉腫 | 1 | | 1 |
| 腺房細胞癌 | 1 | 1 | 2 |
| 乳頭状腺癌 | 1 | | 1 |

さらに、初診時に既に転移を有する症例が初回治療例で3例(縦隔、脳、骨)、術後再発例で2例(肺、骨)の計5例が見られたが、全例非扁平上皮癌症例(腺癌2例、腺様嚢胞癌1例、未分化癌1例、悪性黒色腫1例)であり3カ月以上の予後が期待できると判断された。部位的には、鼻・副鼻腔が10例(鼻腔5例、篩骨洞3例、上顎洞2例)、唾液腺が8例(耳下腺7例、舌下腺1例)、咽頭が7例(上咽頭3例、中咽頭3例、下咽頭1例)、口腔が5例(頬粘膜2例、下歯肉2例、舌1例)、その他が6例であった。

組織学的には、扁平上皮癌が11例であった。扁平上皮癌以外の25例中、腺様嚢胞癌9例、悪性黒色腫5例、腺癌4例など、手術や従来の放射線治療では治療が困難な症例が多かった。

2. 炭素イオン治療

両プロトコールにおいて dose escalation study が行われた(表7)。頭頸部Iに於ては、48.6 GyE/18回/6週間(1回線量2.7 GyE)から開始され、急性期反応の観察を3例以上で行った後に、10%ずつ、計5段階の線量増加が行われ、最終的には70.2 GyE/18回/6週間(1回線量3.9 GyE)迄、線量増加が行われた。一方、頭頸部IIにおいては52.8 GyE/16回/4週間(1回線量3.3 GyE)から開始され、最終的には64.0 GyE/16回/4週間(1回線量4.0GyE)迄、3段階の線量増加が行われた。頭頸部I(18回6週間法)では2例が予定回数を照射できず不完全治療例となったが、残りの15例は予定通りの照射が行われた。不完全治療例の1例は上顎癌症例(T4)で、照射中の全身骨転移の進行による疼痛のために48.0 GyE/16回で終了した。他の1例は下歯肉癌症例(T4)で、カンジダを合併した下歯肉の放射線粘膜炎による局所疼痛のため52.8 GyE/16回で終了した。頭頸部II(16回4週間法)においては、19例中18例で予定通りの照射が行われたが、舌根部腺様嚢胞癌(T4)の舌が腫瘍でほぼ占拠されていた1例が、口腔から舌根部の粘膜炎による疼痛のために54.0 GyE/15回(予定線量の94%)で照射を中止した。

使用された門数は、1門照射が3例、2門照射が25例、3門照射が8例である。1門照射は下咽頭T2N3例、舌癌術後頸部リンパ節転移例、及び耳下腺未分化癌術後再発例で行われ、いずれも頭頸部IIの症例で、また、頸部リンパ節領域が主たる治療部位の症例であった。

標的容積は、31.5ccから554ccまで平均187.4ccであったが、頭頸部Iでは平均134cc、頭頸部IIでは264.7ccであり、両群間にはt検定で統計的な有意差をみとめた(p<0.05)(表7)。この理由の1つとして、1門照射が行われた3例の標的体積が、それぞれ323.1cc、420.6cc、そして554ccと大きかったこと等が考えられる。

正常組織への線量を軽減するためのPatch Field Techniqueは36例中9例で行われた。頭頸部Iでは17例中2例(12%)であったが、頭頸部IIでは19例中7例

表7：炭素イオン治療パラメータ

| プロトコール | 頭頸部 I | 頭頸部II | 計 |
|---|---------|---------|---------|
| 分割法 | 18回/6週間 | 16回/4週間 | |
| 患者数 | 17例 | 19例 | 36例 |
| 1回線量 | | | |
| 2.7 GyE | 3 | | 3 |
| 3.0 GyE | 4* | | 4* |
| 3.3 GyE | 5* | 5 | 10* |
| 3.6 GyE | 3 | 11 | 14 |
| 3.9 GyE | 2 | | 2 |
| 4.0 GyE | | 3 | 3 |
| 回数 | | | |
| 15回 | | 1 | 1 |
| 16回 | 2** | 18 | 20** |
| 18回 | 15 | | 15 |
| 門数 | | | |
| 1門 | | 3 | 3 |
| 2門 | 12** | 13 | 25** |
| 3門 | 5 | 3 | 8 |
| 標的体積 31.5-292.1cc 89.8-554cc 31.5-554.0cc | | | |
| 平均 | 134.0cc | 264.7cc | 187.4cc |

*: 不完全治療の2例(48.0 GyE/16回、52.8 GyE/16回)

(37%)でPatch Field Techniqueが使用され、治療技術の進歩と治療経験の蓄積と共に、解剖的により困難な症例が対象になっていたことを示している。Patch Field Techniqueが行われた9例は、鼻腔腫瘍が5例中4例(80%)、篩骨洞腫瘍が3例中2例(67%)、上顎洞腫瘍が2例中1例(50%)であり、いずれも眼球・視神経の線量を軽減する目的であった。9例中残りの2例は下咽頭のN3症例と、舌根部のT4症例で、いずれも両側頸部への照射時に上部脊髄への照射を避ける目的で使用された。

実際の治療での固定の精度を、初期の3症例での、毎回の確認用正側2方向X線写真から評価した(図4)。その結果、2方向(左右又は前後、及び上下)のズレは4mm以上(5mm未満)が1.9%、3mm以上が1.9%、2mm以上が17.6%、2mm以下が78.7%であり、3mm未満が96.3%と満足すべき結果であった。

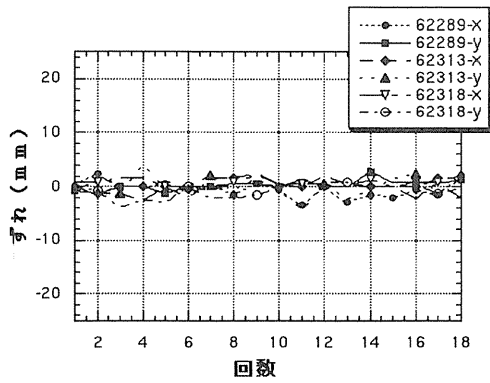


図4：初期の3症例の位置確認時の2方向X線写真を使用した患者固定の精度分析。95%以上が3mm以内であった。

表8：早期及び後期正常組織反応

| プロトコール | 頭頸部 I | 頭頸部II | TOTAL |
|-----------|-------|-------|-------|
| 患者数 | 17例 | 19例 | 36例 |
| 早期反応 | | | |
| 皮膚 (対象) | 17 | 19 | 36 |
| grade 0 | 0 | 0 | 0 |
| grade I | 6 * | 7 | 13 * |
| grade II | 10 * | 6 | 16 * |
| grade III | 1 | 6 | 7 |
| 粘膜 (対象) | 12 | 12 | 24 |
| grade 0 | 7 * | | 7 * |
| grade I | 2 | 10 | 12 |
| grade II | 3 * | 1 | 4 * |
| grade III | | 1 | 1 |
| 後期反応 | | | |
| 皮膚 (対象) | 16 | 19 | 35 |
| grade 0 | 12 * | 8 | 20 * |
| grade I | 4 | 10 | 14 |
| grade II | 0 | 1 | 1 |
| 粘膜 (対象) | 11 | 12 | 23 |
| grade 0 | 8 | 9 | 17 |
| grade I | 3 * | 1 | 4 * |
| grade II | | 2 | 2 |

*：不完全治療の2例（48.0 GyE/16回、52.8 GyE/16回）

3. 正常組織反応（表8）

1) 局所一次効果

頭頸部 I では、皮膚のgrade 3の急性期反応は70.2GyE/18回/6週間で治療した2例中1例（50%）に発生し、他の線量群では見られなかった。頭頸部IIに於ては、52.8 GyE/16回/4週間群において5例中1例（20%）が、57.6 GyE群において11例中3例が（27%）、そして64.0 GyE群において3例中2例（67%）がgrade 3の皮膚反応を示した。頭頸部II（16回/4週間法）に於て、grade 3の皮膚反応がどの線量域でも出現していたが、52.8 GyE群の1例は標的体積が281ccと大きく、また、57.6 GyE群の3例中2例が1門照射で治療され、もう1例も標的体積が298ccと大きかった。この結果から皮膚の耐容線量は18回/6週間法では70.2GyE、16回/4週間法では64.0 GyEと考えられた。

皮膚に比較し粘膜の急性期反応は軽微で、頭頸部 I では粘膜が照射された12例においてはgrade 3の粘膜反応は観察されなかった。頭頸部IIに於ては、粘膜が照射された12例中、1回線量3.6 GyEで照射を行った舌根部の腺様嚢胞癌の1例でgrade 3の粘膜反応が出現し、疼痛を訴えたこの症例は安全性を考えて54.0 GyE/15回の照射で終了した。このような、粘膜反応が皮膚反応に比較して軽度である傾向は速中性子線治療においても見られており、高LET（linear energy transfer）粒子線の特徴と考えられる。

2) 後期反応

皮膚の後期反応は、頭頸部 I では3カ月以内に死亡した1例を除いた16例中12例がgrade 0で、4例がgrade 1であった。また、頭頸部IIでは19例中8例がgrade 0で、10例がgrade 1、そして1例がgrade 2であった。Grade 2の1例は、舌癌手術後の頸部リンパ節転移例で皮膚浸潤を伴っており、grade 2の反応は浸潤された皮膚部分の反応であった。本報告の時点では、grade 3以上の重篤な後期反応は認められていない。

粘膜の後期反応は、頭頸部 I では粘膜が照射された12症例中8例がgrade 0、3例がgrade 1、そして1例は3カ月以内に死亡したため評価不能であった。また、頭頸部IIでは粘膜が照射された12例中、9例がgrade 0、1例がgrade 1、そして2例がgrade 2であった。Grade 2の2例はいずれもその粘膜が腫瘍による圧迫を受けていた照射体積内に含まれていた場所で発生していた。

表9：局所I次効果（6カ月以内の最大腫瘍反応）

| プラトール患者数 | 頭頸部I | 頭頸部II | TOTAL | (%) |
|----------|------|-------|-------|------|
| | 15例 | 19例 | 34例 | |
| CR | 3 | 1 | 4 | (12) |
| PR | 8 | 12 | 20 | (59) |
| NC | 3 | 6 | 9 | (26) |
| PD | 1 | | 1 | (3) |

4. 抗腫瘍効果

1) 急性期反応

急性期の腫瘍反応を、不完全治療例を除いた34例の、照射開始後6カ月以内の最大縮小率で評価すると、CRが4例、PRが19例、NCが9例、PDが1例であった（表9）。奏率は、頭頸部Iでは73%、頭頸部IIでは68%、34例全体では71%であった。

2) 生存率

36例の生存率は、12カ月69%、24カ月51%、36カ月51%である（図5）。死亡例は17例であるが、そのうち局所制御不能例が7例（T4が4例（うちM1例が1例）、N3が2例、及び術後残存例（腫瘍体積122cc）が1例）で、何れも局所腫瘍の残存、または再発が死亡と関連していた。局所制御が得られたにもかかわらず死亡した10例は、M1例が4例で初診時転移巣（2例）、または新

転移巣（2例）の進行により死亡し、また、初診時M0の4例は新しい転移により死亡（肺2例、骨1例、周囲リンパ節1例）した。局所制御例で死亡した残りの2例は、1例（鼻腔悪性黒色腫例）が肺腺癌を合併しその制御不能のため死亡し、残りの1例は腫瘍により圧迫されていた軟口蓋粘膜のgrade2の反応による出血を見たが、腎機能不全（3年来人工透析中）と肝機能不全のため救済手術が出来ず死亡した。生存例19例中、局所再発が2例いるが、1例が救済手術を受け、1例がX線の追加照射や抗がん剤などで治療中であるが本報告の時点では局所は担癌状態である。

3) 局所制御

34例の局所制御率は、12カ月84%、24カ月80%、36カ月80%である（図5）。頭頸部Iと頭頸部IIの間に、局所制御に関して差は認められていない（図6）。部位別に見ると、唾液腺腫瘍の8例、上咽頭・中咽頭の6例、及び耳の4例は100%の局所制御率を示している。鼻・副鼻腔の9例は36カ月で73%であり、そして口腔の4例は36カ月で50%の局所制御率であった（図7）。組織別に見ると、腺様嚢胞癌の9例と悪性黒色腫の5例は100%の局所制御率であるが、11例の扁平上皮癌は36カ月で34%の局所制御率を示している。腺様嚢胞癌と扁平上皮癌の局所制御率間にはlog rank testで0.01以下の危険率で有意差が、また、悪性黒色腫と扁平上皮癌の間には0.05以下の危険率で有意差が存在する（図8）。

頭頸部腫瘍に対する炭素イオン治療

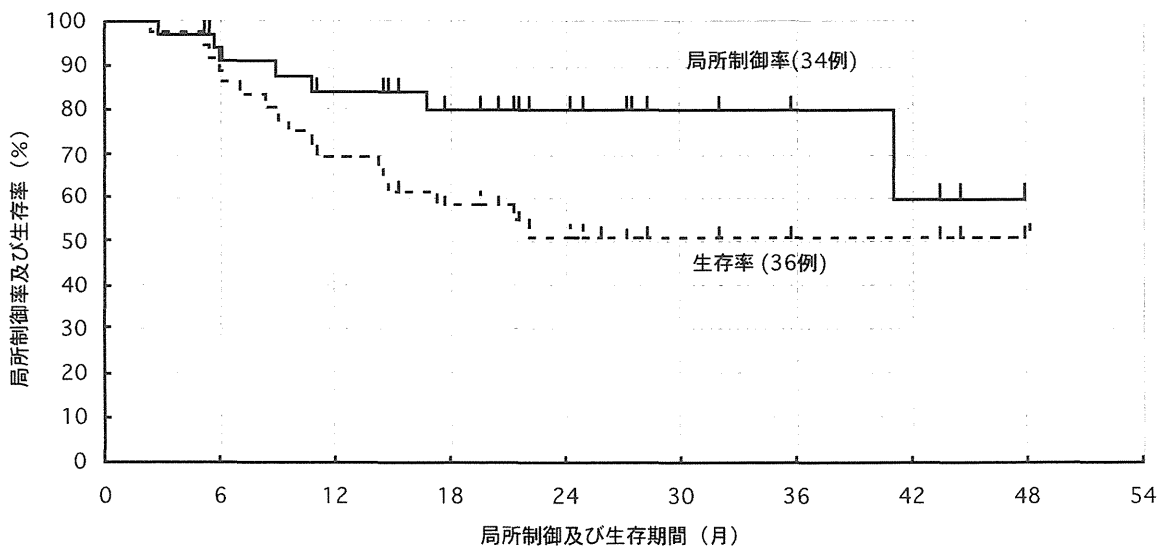


図5：全例の生存率曲線と局所制御率曲線

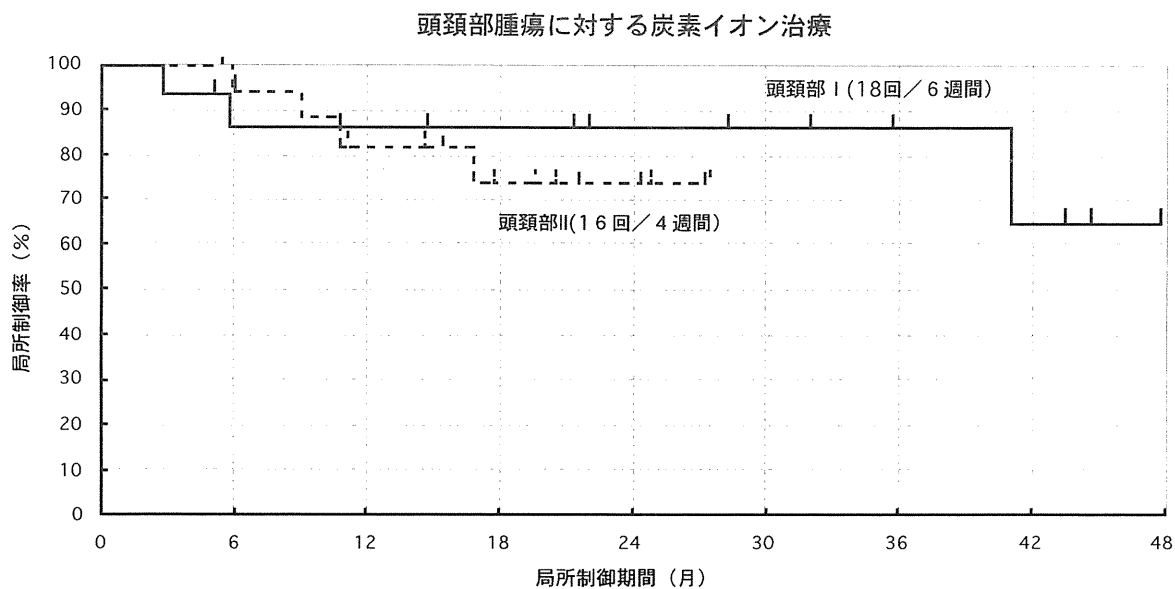


図 6 : 線量分割法別局所制御率曲線

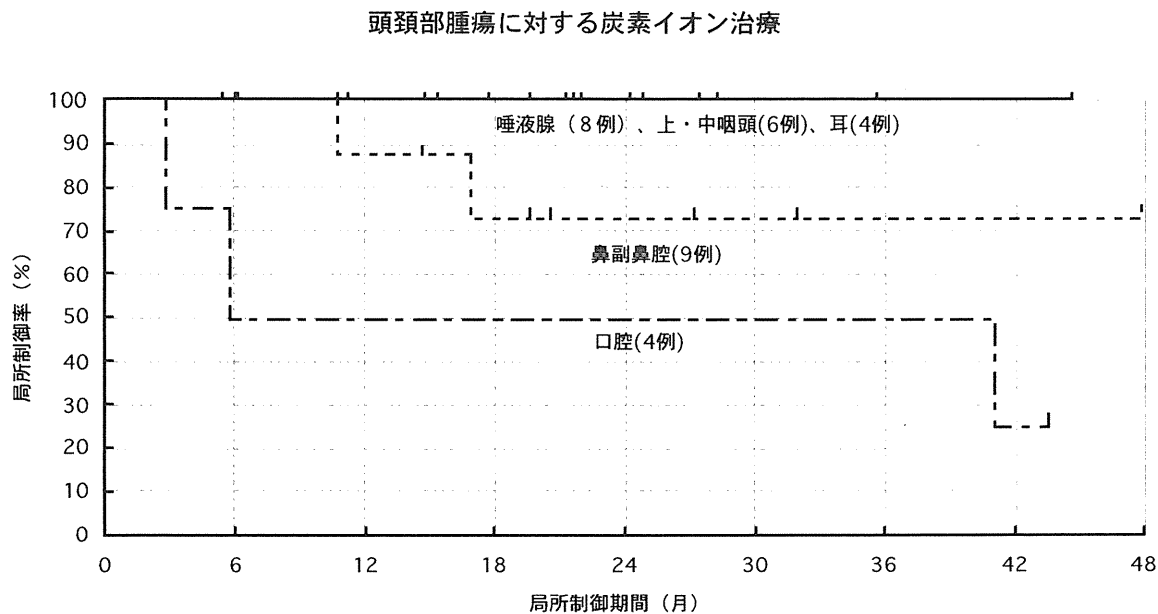


図 7 : 部位別局所制御率曲線

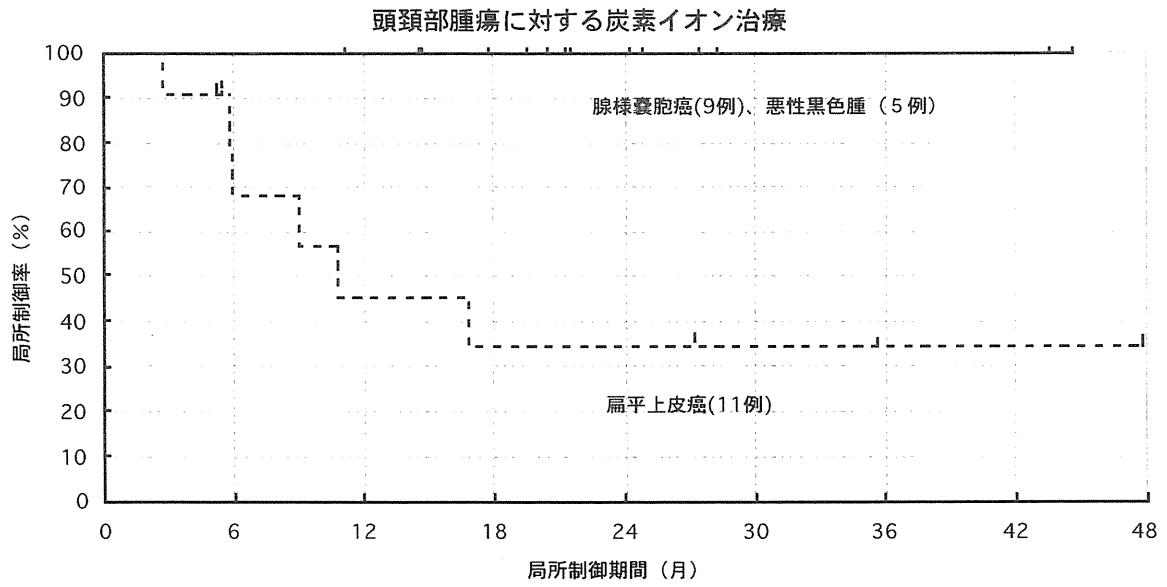


図8：組織型別局所制御率曲線

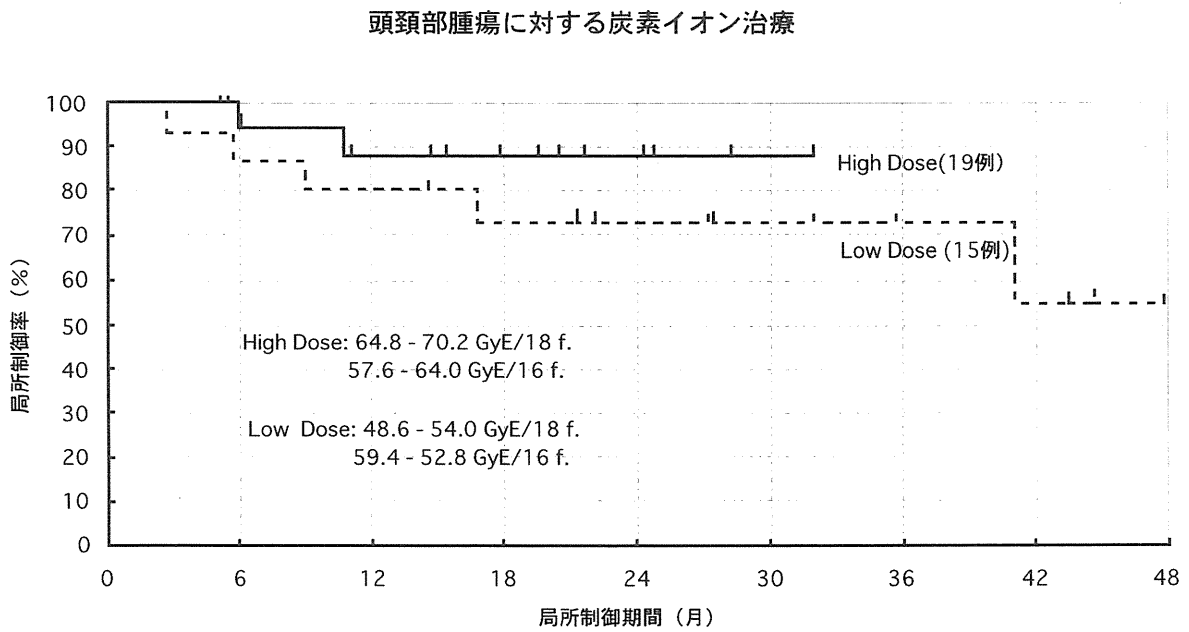


図9：総線量別局所制御率曲線

本研究は dose escalation study であるために、結果として治療線量の幅が大きく、また、各線量群での症例数が少ない。そこで、皮膚耐容線量とその10%減の線量（頭頸部Iでは64.8 GyE/18 f.、70.2 GyE/18 f.、頭頸部IIでは57.6 GyE/16 f.、64.0 GyE/16 f.）で治療された群をHigh Dose 群、それ以下の線量（頭頸部Iでは48.6 GyE/18 f.、54.0 GyE/18 f.、59.4 GyE/18 f.、頭頸部IIでは52.8 GyE/16 f.）で治療された群を Low Dose 群としてその局所制御率を見ると、19例のHigh Dose 群は24カ月で87%、15例の Low Dose 群は12カ月80%、24カ月73%、36カ月55%で、Low Dose群で低い傾向にあった（図9）。

局所制御に関する影響因子を調べた結果、1因子の解析ではK.I.（図10）、総治療日数（頭頸部Iでは42日以内と43日以上、頭頸部IIでは28日以内と29日以上：図11）、標的体積（160cc未満と160cc以上：図12）、病理組織（扁平上皮癌と非扁平上皮癌：図8）が危険率0.05以下の有意性を示した。しかし、2因子の解析では総治療日数と標的体積の組み合わせのみが有意性を示し、3因子以上を投入すると有意性が消失した（表10）。

今、扁平上皮癌11例に関して、総治療日数と標的体積との関連を、100%の局所制御率を示している腺様嚢胞癌（9例）と悪性黒色腫（5例）の計14例（対照群）と比較してみると、

- 1) 総治療日数は、遷延した症例が扁平上皮癌群では6例（55%）なのに対し、対照群では3例（21%）と少い傾向であった。
- 2) 標的体積は、扁平上皮癌群では大きい（160cc以上）症例が7例（64%）に対し、対照群では6例（43%）と少い傾向であった。

以上のように、扁平上皮癌症例においては、治療日数が遷延した、標的体積の大きな症例が多い傾向にあり、このことが局所制御率の上昇を得られなかった原因の1つと考えられる。扁平上皮癌の炭素イオン治療の可能性に関しては、今後、これらの因子を均等にした臨床研究が必要と考えられる。

表10：局所制御への影響因子

| | |
|----------------------------------|---------|
| 1 因子解析 | |
| 1.年令 | 0.69846 |
| 2.性 | 0.27995 |
| 3.K.I. | 0.04108 |
| 4.総線量 (GyE) | 0.09843 |
| 5.総線量 (High Dose vs Low Dose) | 0.14743 |
| 6.総治療日数 (日) | 0.24595 |
| 7.総治療日数 (Scheduled vs Prolonged) | 0.03134 |
| 8.治療門数 (門) | 0.25761 |
| 9.標的体積 (cc) | 0.10887 |
| 10.標的体積 (<160cc vs 160cc<) | 0.03754 |
| 11.扁平上皮癌 (yes vs no) | 0.01756 |
| 2 因子解析 | |
| 1.扁平上皮癌 (yes vs no) | 0.03761 |
| K.I. | 0.10139 |
| 2.扁平上皮癌 (yes vs no) | 0.04513 |
| 総治療日数 (Scheduled vs Prolonged) | 0.08461 |
| 3.扁平上皮癌 (yes vs no) | 0.03244 |
| 標的体積 (<160cc vs 160cc<) | 0.05380 |
| 4.K.I. | 0.09883 |
| 総治療日数 (Scheduled vs Prolonged) | 0.06750 |
| 5.K.I. | 0.16111 |
| 標的体積 (<160cc vs 160cc<) | 0.07198 |
| 6.総治療日数 (Scheduled vs Prolonged) | 0.04155 |
| 標的体積 (<160cc vs 160cc<) | 0.04368 |
| 3 因子解析 | |
| 1.扁平上皮癌 (yes vs no) | 0.07436 |
| K.I. | 0.18542 |
| 総治療日数 (Scheduled vs Prolonged) | 0.13965 |
| 2.扁平上皮癌 (yes vs no) | 0.04834 |
| K.I. | 0.27383 |
| 標的体積 (<160cc vs 160cc<) | 0.08685 |
| 3.扁平上皮癌 (yes vs no) | 0.08292 |
| 総治療日数 (Scheduled vs Prolonged) | 0.06140 |
| 標的体積 (<160cc vs 160cc<) | 0.06140 |
| 4.K.I. | 0.27731 |
| 総治療日数 (Scheduled vs Prolonged) | 0.06178 |
| 標的体積 (<160cc vs 160cc<) | 0.06790 |
| 4 因子解析 | |
| 1.扁平上皮癌 (yes vs no) | 0.10638 |
| K.I. | 0.38733 |
| 総治療日数 (Scheduled vs Prolonged) | 0.13941 |
| 標的体積 (<160cc vs 160cc<) | 0.08645 |

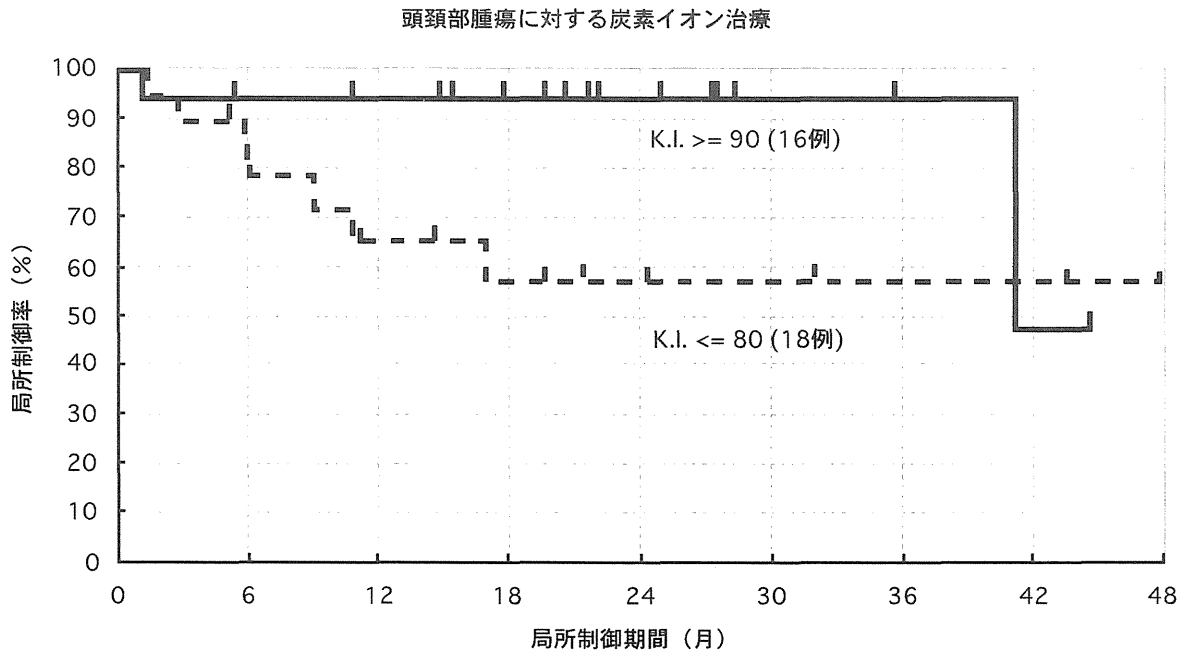


図10：K.I. (90以上 対 80以下) と局所制御率

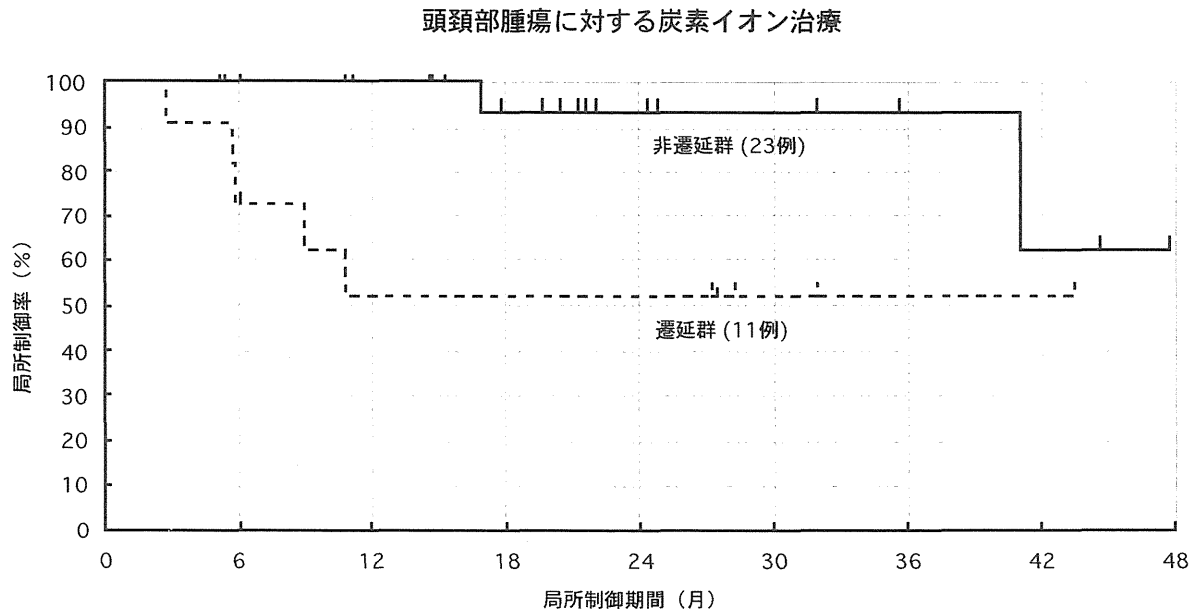


図11：総治療日数と局所制御率
 頭頸部Iでは43日以上、頭頸部IIでは29日以上の症例を遷延群とした。

頭頸部腫瘍に対する炭素イオン治療

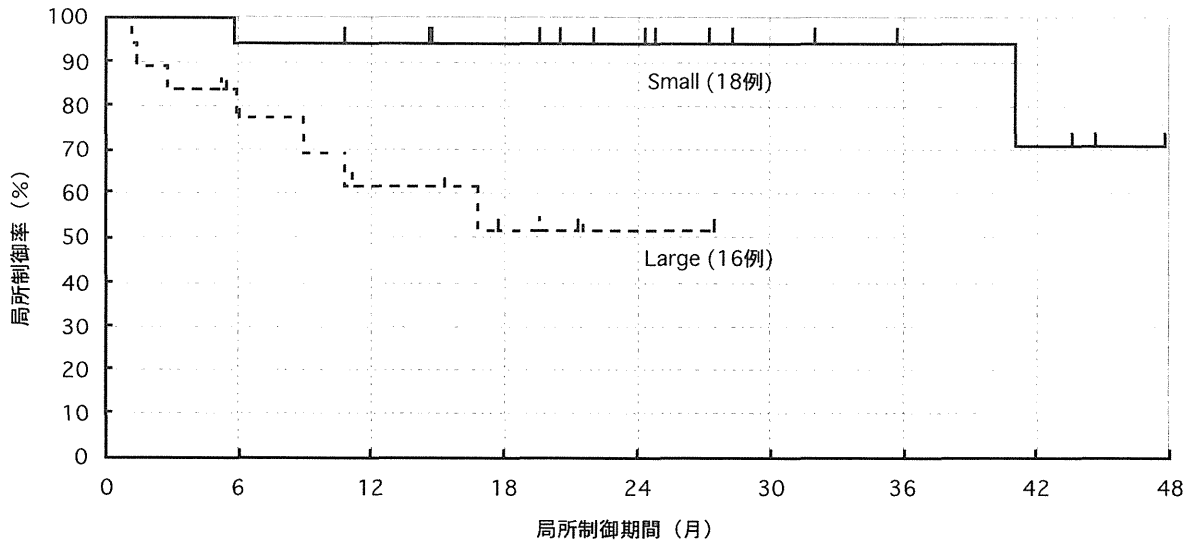


図12：標的体積と局所制御率
160cc以下の群を Small、それ以上の群を Large とした。

VI. まとめ

1. 線量分割法だけが異なる2つのプロトコルを使用して、頭頸部悪性腫瘍に対する炭素イオンのフェイズI/II臨床試行を行なった。
2. 炭素イオンの皮膚耐容線量は、70.2 GyE/18回/6週間と64.0 GyE/16回/4週間と考えられた。両線量間には約10%の差が見られ、分割効果を示していると考えられる。炭素イオンのRBE（皮膚に対して）はSOBPの遠位部（distal fall off）より8mm手前に於いて3.0と仮定しており、物理線量では23.4 Gy /18回/6週間及び21.3 Gy/16回/4週間となる。速中性子線治療での皮膚耐容線量を20-22 Gy (n, r) / 4-6週間とすると、炭素イオンのRBE（皮膚）は2.8-2.9と推定され、ほぼ予想通りの結果か、あるいはSOBP内の平均RBEを2.5とするとやや高い結果となった。いずれにしてもRBEの差は5%前後であることから、初めに設定したRBEの値（3.0）の正当性を示しており、今後もこの値を使用することに問題は無いと考えられる。
3. 腫瘍の局所制御は、36カ月で75%と高率である。局所制御に関して線量分割法の差は見られなかった。局所制御への影響因子として、標的体積が小さく（160cc以下）、総治療日数が遷延しない群（18回/6週間法で42日以下、16回/4週間法で28日以下）で高率で、また、K.I.の高い症例と非扁平上皮癌症例で良好な傾向にあった。
4. 特に、腺様嚢胞癌や悪性黒色腫では高率な局所制御

- が得られており、炭素イオンの高LET粒子線としての特徴が現れている。
5. 扁平上皮癌群の局所制御率が、他の治療法と大差のない結果が得られているが、局所制御に関連する他の因子に偏りが見られ、今後、背景因子を均一にした研究が必要と考えられる。
 6. 36例の生存率は3年で51%である。その殆どが手術不能症例かT4症例であり、また、治療開始時に5例の遠隔転移を持つ患者がいたことを考慮に入れると、評価されるべき結果と考えられる。
 7. 今回の報告書に見られるように、高LET粒子線である炭素イオンは、腺様嚢胞癌や悪性黒色腫など、従来の放射線治療では難治性とされてきた腫瘍に対して高い生物効果を示している。このような腫瘍に対する高い生物効果は、正常組織に対しても同様に作用するので、可能な限り腫瘍に局限した照射体積で治療する必要がある。ブラッグピークを持つという元来の物理的特徴に加え、多門照射やPatch Field Techniqueを使用し、周辺の正常組織の線量を減少した治療が必要になる。これを達成するための技術の開発と経験を積むこともこのフェイズI/II臨床試行の目的であったわけで、現時点で、予想されなかった重篤な副作用が見られていないことは、順調に臨床試行が行われたことの証明とも考えられる。
 8. 以上の結果から、1997年4月から開始されたフェイズII臨床試行では、16回/4週間の分割法が採用された。

2. 非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の 第 I / II 相臨床試行研究 (9303)

肺腫瘍臨床研究班

班 長： 山口 豊 千葉大学医学部附属肺癌研究施設肺外科名誉教授

班員及び

班協力者： 宮本 忠昭 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
辻井 博彦 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
加藤 治文 東京医科大学第1外科
栗山 喬之 千葉大学医学部呼吸器内科学
児玉 哲郎 国立がんセンター中央病院第1外来部
土屋 了介 国立がんセンター中央病院第1病棟部
新部 英男 群馬大学医学部放射線科
西脇 裕 国立がんセンター東病院臨床検査部
藤沢 武彦 千葉大学医学部肺外科学
藤村 重文 東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野
山本 直敬 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
大和田 英美 千葉大学医学部肺癌研究施設病理研究部
木村 秀樹 千葉県がんセンター呼吸器外科
高木 啓吾 東邦大学医学部胸部心臓血管外科学講座
寺島 雅範 新潟県立がんセンター新潟病院臨床部
中野 隆史 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
東山 聖彦 大阪府立成人病センター第2外科
松岡 祥介 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
土井 修 大阪府立成人病センター外科
研究協力者： 青柳 壽幸 船橋市立医療センター外科
高村 大 小田原市立病院呼吸器科
西村 英輝 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部

I. はじめに

肺癌の重粒子線治療は、放医研の重粒子線治療ネットワーク会議・計画部会・胸部分科会により作成されたプロトコール「非小細胞肺癌に対する重粒子線治療のフェイズ I/II および II 臨床試行研究」(9303) に従って、肺腫瘍臨床研究班が実行を請け負い 1994 年 11 月 9 日より第 1 例目の肺癌患者の治療が開始された。以来 1998 年 7 月 31 日、現在までに 54 名の症例が登録され、その内適格と認められた 52 症例に対して重粒子線照射がなされた。ここに治療結果を報告する。

II. プロトコールの概要

本研究は、フェイズ I/II の臨床試行として非小細胞肺癌に対して、炭素線の治療線量を段階的に増量し、線量ごとに原発腫瘍の局所効果および正常肺組織の反応を把握して適切な治療線量を明らかにすること。併せて肺癌に対する重粒子線の安全で確実な治療技術の確立をの目的とした。対象患者は、手術非適応、肺野型、T1/T2N0M0, Stage IA と IB および術前照射として胸壁浸潤型 T3N0M0 Stage II B (1987 年 TNA 分類 III A) である。

肺野型肺癌は、病巣が肺門近傍にある場合は、末梢にある場合に比べて肺障害の起り易いとされることから肺野末梢型および肺門近接型に分けて線量の増加を行った。炭素線の治療総線量は、週 3 回に均等分割して、6 週間で計 18 回を分割照射した。1 回線量 3.3 GyE, 総線量で 59.6 GyE を治療開始線量として、同一線量で少なくとも 3 症例づつ照射して、目標とする肺の急性反応の観察を行い、反応がグレード 2 以下であることを確認しながら線量を 1 回線量で 10% ずつ増加した。適正線量は、グレード 3 の反応の出現したら 1 段階下の線量で安全性を確認して、この線量より 1 段階低い線量を適正線量 (最大安全線量) と定めた。また、Stage I の症例では引き続き観察を継続して、腫瘍奏功度および局所制御率および晩期反応の観察も行うことにした。Stage II B の症例は照射終了後、1 カ月後に摘出手術を行い、病理組織学的に肺の反応および腫瘍反応を観察することとした。

III. 登録症例の取り扱い

1994 年 11 月 9 日から 1998 年 7 月 31 日までの

期間に 54 の非小細胞肺癌症例が登録された。この内、登録後治療開始までの間に癌性胸膜炎が発症し進行した Stage 「B 症例 1 名は、治療が中止となり不適格症例と判定された。また、右上葉原発、肺野末梢型腺癌の Stage IB 症例は、1 回目の照射後小脳出血を併発したため中止となり不完全治療症例と判定された。この結果、この 2 名を除いた 52 症例が観察対象症例となった。

観察対象症例は、手術非適応、Stage I 症例 47 症例 (肺門近接型 10 名、肺野末梢型 38 名) と術前照射、胸壁浸潤型 Stage II B 5 名に分けて報告する。表 1 に各病型ごとに増加線量別登録症例数を示した。

IV. 非小細胞肺癌、Stage I 症例の治療と結果

IV-1. 対象症例

解析対象症例の年齢は、年齢 49 歳から 82 歳まで、平均年齢は 71 歳であった。男性 34 名で女性 13 名で、男性は女性の 2.38 倍であった。腺癌は、26 で扁平上皮癌は 21 とほぼ同数であったが、肺野末梢型 38 では、腺癌が 26 で扁平上皮癌が 12 と腺癌が 2 倍多く、肺門近接型 10 名は、扁平上皮癌が 9 名を占め圧倒的に多かった。T1 は 25 名、T2 は 23 名とほぼ同数、P S 2 は 2 名で残り 45 名は、1 か 0 であった (表 2-A)。適応の理由を調べると、手術非適応は、肺機能低下が 27 名、心疾患が 2 名、脳血管障害が 1 名であった。肺機能低下症例の内訳は、肺気腫が 18 名と多く、喘息が 1 名、肺線維症が 2 名、残りは混合性換気障害であった。一方、手術拒否例は 17 名であった。拒否理由を見ると既往歴に手術歴が 5 名、脳血管障害歴により身体的機能喪失を有するものが 2 名が含まれていた。残り 10 名は本人の強い意志表示によるものであった。以上を、表 2-B に示した。

IV-2. 診断法および治療経過の観察

全症例に対して気管支鏡あるいは CT ガイド下経皮生検を行い、得られた組織診あるいは細胞診より確定診断を下した。病期診断を確定するため、CT (胸部および上腹部) および HRCT (原発、疑転移肺門・縦隔リンパ節)、脳 MRI、上腹部超音波撮影、骨・腫瘍 (ガリウム)、PET (メチオニン) および腫瘍マーカー

(CEA,sialylLEX-1,CA19-9,NCC-ST439,SCC,シフラ、NSE,proGRP等)の測定を行った。呼吸状態の把握のため、血液ガス、肺機能、および肺血流シンチグラム(SPECT)を測定した。皮膚反応の観察のため、適時ポラロイド写真の撮影を行った。

治療経過は、最初の1年間は、月に1度外来にて、問診、胸部写真、腫瘍マーカー、生化学、血液、血清学的検査を行い、3、6、12カ月に入院時に準じた定期検査を行った。また、CTは9カ月目にも撮影した。2年目は、3カ月に1度外来通院として、定期検査は18カ月、24カ月とした。3年以降も同様な経過観察を行った。

IV-3.照射法

対象症例は47名であるが、ともにStage。の多発肺癌1症例(左肺S1+2の低分化腺癌と左肺S8の高分化腺癌)の2病巣に対してそれぞれ照射したため病巣数は48となった。肺門・縦隔の予防的照射は行わず、照射は原発腫瘍に限定した。

重粒子線による肺癌患者の治療計画は、先ず患者を回転モーター付き半円筒型全身固定装置に伏臥位または仰臥位に設定し、サーモスプリント板で体表面を被覆して肢体を固定する。斜行照射の場合は、ビーム方向に対して20または25度に固定装置を回転して体位方向を選ぶ。この体位でCTも撮影され、撮られたCT画像は3次元治療計画装置に転送される。胸部CTは、原則として全肺を対象として5mm幅で撮影された画像を用いた。続いて、3次元治療計画装置上での腫瘍のマーキングは、肺野条件で描出されたCT画像上の病巣に対して5mmのマージンを設けて腫瘍輪郭を入力した(1)。呼吸同期装置が導入されてからは、照射時と同様に呼気にゲイトを設けて呼気時のみに撮影されたCTを用いた。照射方向は、対向、斜行、直交で2門、3門および4門が選択された。

IV-4.皮膚反応

正常組織反応の判定は、プロトコールにより急性反応はRTOG、晩期反応は、RTOG/ERTOの判定基準に従った。

皮膚反応、48病巣に対応する照射皮膚部位で観察され、最大の反応を示す照射門の皮膚反応

が評価された。皮膚反応は、照射終了後から2週間以内に最大の反応が現れ、それ以降は次第に消退し、色素沈着を残して1カ月以内に終焉する。gradeIIの反応を示した2症例は、対向2門照射を行った3症例の内、前後1対2で線量を配分した左上葉肺癌と右上葉肺癌のそれぞれの背部に出現した。しかし、左下葉肺癌で、1対1の配分をした症例はgradeはIであった。直交あるいは斜行2門照射では、線量増加に伴ってそれぞれの射入皮膚部位において皮膚反応の増加傾向は見られたもののgradeはI以内と見なされた。総線量を79.6GyEにアップしてから4門照射を採用した。それ以降、皮膚反応はさらに軽減され95.6GyEまでの線量増加の範囲ではgradeIIを越えることはなかった。晩期反応では、早期にgradeIIの反応を示した症例もgradeIと同様に、晩期ではgradeIの反応と判定された。以上、今回試行された線量では、皮膚は障害決定障害臓器ではないこと明らかになった。それは、皮膚線量が高くなるように標的線量の増加とともに門数を増やし入射部位の皮膚の線量の減少に努めたからである。このため、早期および晩期ともに線量の増加は必ずしも皮膚反応の増強に結びつかない結果となった(表3A)。

IV-5.肺反応

肺反応は、47症例に対して観察された。晩期肺反応は、標的近傍の肺野に限局的な肺線維症は現れるものの呼吸機能の低下は見られずすべてgrade。以下と判定された。また、線量増加との関係も見られなかった。一方、照射後、1年以上経過した症例を対象に、肺機能検査(VC,%VC,FVC,FEV1.0,FEV1.0%,TLC,RV,FRC,DLco,DLco/VA)および血液ガス(PH,PaO2,PaCO2,Hco3-)の経時的測定を行い呼吸機能に対する影響を解析したところ、PaO2は照射開始6カ月後に有意ではないが低下が見られたが、その後は治療前値に戻った。また、その他の肺機能検査は変化が見られなかった(2)。この結果は、RTOG/ERTOの判定による晩期肺反応の結果を裏付けるものであった(表3B)。一方、注目すべき副作用として、急性期の放射線肺炎が5名に観察された。gradeII症例以上は、全症例の10.6(5/45)%で、gradeIIIは、4.25(2/47)%であった。ステロイド治療を

要した gradeIII の 2 症例は、64.8 GyE と 72.0 GyE の線量で出現した。2 症例ともに対側肺の一次肺癌を手術した既往症があり。肺容量は減少していた。照射門は前者が 2 門、後者が 3 門であったが、ともに対向 2 門照射を有していた。ターゲット容量は 54.8cc と 25.9cc と小さかったが、肺の DVH を調べると全肺容量に対する照射容量比が他の直行 2 門照射症例のそれに比べて高い傾向にあった。一方、肺血流シンチおよび CT 画像の解析により、照射ビーム線量域内の肺の局所肺機能障害は 15-25GyE が閾値であり、25GyE 以上では確実に起こることが明らかになった。線量増加に当たっては、25GyE 以上の照射容量を減らすため対向 2 門を中止して最大照射角度 130 と 140° の扇状型 4 門照射を採用した。当 2 症例に対する呼吸同期照射は導入前のため行われなかった。しかし、登録番号 21 番以降の症例は全て呼吸同期照射が行われた。呼吸同期照射の導入により、照射容量は標的容量にして平均で 35% 減らすことが可能となった(表 4)。かくして、72GyE から 79.5GyE 以上への線量アップは呼吸同期照射装置の導入および照射門数を増やすことにより進められ 90GyE まで線量を上げることができた。この間、急性肺臓炎は見られなかった。しかし、94.5GyE レベルにおいて 3 例中 2 例の gradeII の放射線肺臓炎が出現した。まだ肺反応スコアでは gradeIII にまで達していなかったが、当線量により十分な腫瘍の制御が得られる(図 5)と予測出来たので、これ以上の増加は不必要な障害研究と判断して線量アップ中止した。表 5 に当線量増加と放射線肺臓炎の出現の関係を示した。肺癌に対するフェイズ I 研究において炭素線照射の障害決定臓器は肺であり、障害は急性肺臓炎であることが明らかになった。また、線量増加研究の結果、炭素線に対する肺の急性反応の最大耐容線量は 95.4GyE、最大安全線量は 85.6GyE~90GyE であることが明らかにされた。

IV-6. 肺門近接型に対する評価

肺門近接型肺癌は、肺野末梢型肺癌とは別に線量増加を行い、表 1 に示すように分割線量 3.3GyE で 3 人、3.6GyE で 3 人、4.0GyE で 3 人と順調に症例を積み重ねて線量増加を行い、4.4GyE で 1 人まで治療した。この間、急性肺障

害は発生しなかった。少なくとも 4.4GyE までの肺反応は肺野末梢型のそれ以下であった。一方、腫瘍制御についても現在までに 3.6GyE 以上の治療群から原発腫瘍の再発はないことを考慮すると、これ以上、両病型を分けて線量増加をすることは現実的ではない判断される。

IV-7. 腫瘍反応と局所腫瘍制御率

炭素線による StageI 肺癌に対する早期腫瘍効果と腫瘍制御効果を求めて、表 6A に示した。早期効果では、CR は 10%、CR+PR は 56% であった。また、表 6B に示すように、治療開始後、一年以上経過した 43 症例、44 原発病巣に対して無再発(制御)率は、線量に依存して向上する傾向が見られ、全症例では、68.1% を示した。局所再発は 14 例であった。局所再発の治療因子を検討するため、再発腫瘍の再発部位を解剖学的に特定して、治療計画 CT 上に照合し線量分布との関係を調査した。その結果、最初に 2 名の辺縁再発が含まれていることが明らかになった。さらに、12 名の照射野内再発の内 2 名の再発部位は、照射野内ではあるが入射対側の辺縁に位置していること。また、腫瘍の再発部位としては病理解剖学的にも不自然と判断された。これに関して、1) SOB P 内の生物学的線量分布は必ずしも均一でなく、むしろ distal の方が低いため、直行あるいは斜行 2 門照射の場合コールドな線量領域が辺縁に出来る可能性がある。2) 治療計画時に撮影した CT 画像上での肺と胸郭の呼吸性移動と照射時おける肺と胸郭の呼吸性移動との間にズレが生まれ、すなわち肋間軟部組織と肋骨の割合が変化することにより CT 計測値が変わり、CT 値で計算したビームの飛程が変化する可能性があるの 2 点が明らかにされた。従って、以上の 2 つのいずれかあるいは双方が関与して標的(SOB P)内の distal 側の線量が低くなり線量不足の部位が生まれ再発の源となったことも考えられる。一方、原発腫瘍側の背景因子を検討するため、辺縁再発の 2 病巣(2 症例)を除いた照射野内(90%以上の線量分布内)再発 45 病巣(44 症例)を対象に Kaplan Meyer 法にて再発曲線を求めて線量と腫瘍制御の関係を検討した。照射野内再発症例は 12 名で、再発率は 30% であった(図 1)。組織型別間には、腺癌(n=24)は 30.4%、扁平上皮癌(n=21)は

26.1%, $t=0.02$ (Gehan generalized wilcoxon test) で有意差なし (図 2)。腫瘍サイズ別では、T 1 (n=25) は 18.3%, T 2 (n=20) は 43.6%, $t=2.108$ で有意差が見られた (図 3)。腫瘍制御は、組織型の相違には依存しなかったが、腫瘍サイズに依存することが明らかにされた。しかし、T 1 では、腺癌の再発率は 28.5(4/14)% に対して扁平上皮癌は 10(1/10)% であり、同一腫瘍サイズでは腺癌の方が扁平上皮癌より抵抗性であった。一方、線量別に患者背景 (表 7) を調べると、分割線量 3.3GyE 照射群には T 1 症例は 1/5 と少ないのに対して 3.6GyE 照射群では 6/7 と T 1 が圧倒的に多く、同一線量間で T 1 と T 2 の含まれる割合に大きなばらつきが見られたので、T 2 のみを対象として線量別再発率を比較検討した。この結果、有意差は得られなかったが、3.3/3.6GyE と 4.0GyE と 4.4/4.8GyE と 5.0/5.3GyE の間の再発率は、60%, 50%, 25%, 0% と線量の増加に依存して減少する傾向が明らかになった (図 4)。このデータより、完全腫瘍制御線量 (100%) を推定すると 85GyE と 90GyE との間にあることが明らかになった (図 5)。

IV-8. 治療症例の臨床経過と予後

平成 10 年 (1998) 年 7 月 31 日における Stage I 肺癌 47 症例の臨床経過を表 8 および生存曲線を図 6 に示した。現在まで、5 人が死亡、42 人が生存している。死亡症例の、3 人は原発再発および転移により、他の二人は、心筋梗塞と肺気腫による呼吸不全による他病死であった。転帰を検討すると、再発および転移のない症例は 22 人 (46.8%) であった。再発・転移症例は 25 であり、この内 2 名はすでに死亡していることから 5 年生存を達成することは厳しいと思われる。しかし、転移症例の中で、肺門・縦隔にのみ転移した 4 症例については、早期発見と早期治療により現在は、無坦癌状態が継続しており、良好な予後が期待され他の再発転移症例とは別に検討することが妥当である。

IV-9. 肺門・縦隔転移とその対応

肺門・縦隔転移症例の 7 名の内、同部へ放射線照射を行った 6 名の臨床背景、リンパ節転移の状況および臨床経過を表 9 および図 7 に示した。

肺門・縦隔転移は、重粒子線照射後平均約 7 カ月後 (0.3-19.2) に診断されて、発見時の陽性リンパ節は一つであり、サイズは最大径で平均 2 cm (15-35mm) であった。肺門・縦隔は、リニアックで 54-60Gy あるいは炭素線 57.6GyE が照射された。同部からの再発は、リニアックで 60GyE 照射をした腺癌で後に原発の再発が明らかになった 1 例である。他に後に肺内転移が発見されたが 1 症例があるが、肺門・縦隔からの再発はない。当症例を含めて 5 名の肺門・縦隔リンパ節転移は制御中であり、内 4 名は無坦癌である。最長生存症例は肺門・縦隔を照射終了後 2 年 6 カ月に達した。当プロトコールでは照射は原発腫瘍に限定している。そのため、15(7/47)% の症例が原発巣照射後に肺門・縦隔リンパ節転移を発症した。これは、Stage I 肺癌症例の手術時に病理学的に検出されるリンパ節の頻度に一致しており、肺門・縦隔への予防的照射をしない場合には予測される発症頻度である。しかし、このような肺門・縦隔に転移が限局するものに対しては早期発見と早期治療により制御可能であり生存率の向上も望めることが判った。

IV-10. まとめ

手術非適応、Stage I 非細胞肺癌 47 症例、48 病巣に対してに対して、炭素線を用いて線量増加研究を行った結果、肺の急性反応における炭素線の最大耐容線量は 95.4GyE、最大安全線量は 86.6~90GyE であり、完全腫瘍制御線量は 85GyE と 90GyE との間にあることから、適正腫瘍治療線量は、85GyE と 90GyE であることが明らかになった。肺門・縦隔転移に対しては、定期的な観察による早期発見と早期治療により制御可能であることが明らかにされた。

V. 非小細胞肺癌、Stage II B 症例の治療と結果

胸壁浸潤型 T3N0M0 症例を対象として治療は、1998 年 7 月までに 6 例が登録された。このうち 1 例は重粒子照射の直前に悪性胸水の貯留を認めため、治療不適格となり照射は実施されず脱落例となった。重粒子治療が行われた 5 例のうち 2 例は以下の理由から手術はされなかった。1 例では治療直後に脳転移が出現したため手術適応なしと判断された。他の 1 例では治療終了時に照射領域外の頸部のリンパ節転移が

発見され、手術適応なしと判断された。結局、3例が照射後外科的切除された。手術施行症例は手術後、切除された標本を病理学的に検討して重粒子線の治療効果と肺の傷害について検討された。手術は千葉大学医学部肺癌研究施設第一臨床研究部門（肺外科）にて、それぞれに腫瘍を含む肺葉切除およびR2b郭清と胸壁合併切除が行われた。病理所見の解析は千葉大学肺癌研究施設病理研究部門との共同で行った。

V-1. stageIIB（5症例）肺癌患者の腫瘍効果と正常組織反応

重粒子線照射5症例に対する術前の早期皮膚反応と肺反応はおよび局所一次効果を表10に示した。当該症例は、腫瘍が大きく、胸壁に接して存在するため、皮膚の照射容積は大きく、照射線量が高くなり、早期皮膚反応は、gradeIIが40(2/5)%、IIIが20(1/5)とStageI症例に比べて強かった。腫瘍の局所1次反応は、PR以上は60(93/50)%で、同一線量のStageI症例の一次反応に66%(98/12)に匹敵した。

V-2. 手術症例の治療経過と病理組織検査

第1症例（9303-10）、67歳、男性。沖縄県立宮古病院から紹介された。

既往歴；52歳で十二指腸潰瘍、54歳で頸部骨軟化症および腰部脊椎管狭窄症で手術。

現病歴；1994年6月右背部痛を契機に発見された。1995年4月18日放医研受診。右S1原発の扁平上皮癌、大きさ5.4cm×4.9cm、T3N0M0 IIB期の診断を得た。

重粒子治療；1995年5月12日から6月23日までカーボンイオンを用いた重粒子照射を施行した。1回線量3.3GyE、18回照射、総線量59.4GyE、照射期間43日、照射門は背側左右にそれぞれ20度ずつ傾けた、2門照射、比率は2：1（脊髄に近い方が1）標的容積158.4mlであった。重粒子治療直後のCTにて腫瘍の61.9%の縮小（PR）を認めた。早期の皮膚反応はRTOGでgradeII、肺反応はRTOGでgrade0であった。

手術；千葉大学医学部肺癌研究施設肺外科にて1995年7月27日施行された。右上葉切除およびR2b郭清と胸壁合併切除（後方の肋骨と横突起を切除した）が行われた。

病理；腫瘍の残存は認めず、大星、下里分類ではgradeIV。

その後の経過；照射から3年2カ月経過した現在も局所再発および転移なく健在である。

第2症例（9303-31）、71歳、女性。千葉大学医学部肺外科から紹介された。

既往歴；19歳で胸膜炎、28歳で卵巣嚢腫、40歳で子宮筋腫、44歳から高血圧症。

現病歴；1996年5月左胸部痛で発見。左S1+2原発の腺癌、大きさ5.0cm×3.5cm、T3N0M0 IIB期の診断を得た。

重粒子治療；1996年11月1日から12月11日までカーボンイオンを用いた重粒子照射を施行した。1回線量3.6GyE、18回照射、総線量64.8GyE、照射期間41日、照射門は後方より1門で照射、標的容積130.9mlであった。重粒子治療直後のCTにて腫瘍は23%の縮小を認めた。早期の皮膚反応はRTOGでgradeII、肺反応はRTOGでgrade0であった。

手術；千葉大学医学部肺外科にて1997年1月16日施行された。左上葉切除およびR2b郭清と胸壁合併切除が行われた。

病理；この症例では12番のリンパ節に転移が見られn1であった。癌胞巣は著しい破壊をともなっているもののわずかに癌細胞を認め、大星、下里分類ではgradeIIB、E2。

その後の経過；1997年6月9日脳転移が発見され1997年7月8日から8月1日までこの部位に52.8GyEの重粒子治療を行った。さらに1997年8月12日骨シンチで左骨盤臼蓋に転移を認めたため、1997年9月27日から10月15日まで48Gyの放射線治療を行っている。最初の重粒子照射から1年9カ月経過した現在、転移巣は制御され局所再発もなく健在である。

第3症例（9303-41）、73歳、男性。国立がんセンター中央病院内科からの紹介。

既往歴；40歳で胃潰瘍手術。

現病歴；1996年9月人間ドックにて発見。左S10原発の扁平上皮癌、大きさ7.0cm×5.9cm、T3N0M0 IIIA期の診断を得た。

重粒子治療；1997年1月16日から1997年2月21日までカーボンイオンを用いた重粒子照射を施行した。1回線量3.6GyE、18回照射、総線量64.8GyE、照射期間37日、背部、側方より2門で照射、比率は1：1、標的容積662.7mlであった。重粒子治療直後のCTにて腫瘍の84%の縮小を認めた。早期の皮膚反応はRTOGでgradeIII、肺反応はRTOGでgrade0であった。

手術；千葉大学医学部肺外科にて1997年3月25日施行された。左下葉切除およびR2b郭清と胸壁合併切除が行われた。

病理；腫瘍の残存は認めず、大星、下里分類では grade IV。

その後の経過；転移および再発は確認されなかったが、1998年3月13日自宅にて死亡。

V-3 . 坑腫瘍効果の病理学的検討

9303-10 症例と 9303-41 症例について

組織型はともに扁平上皮癌であった。照射線量は、それぞれ 59.4Gy と 64.8Gy で、腫瘍は CT 画像上で 61.9%、84% の縮小を認めた。病理学的には腫瘍があった部分で癌細胞はまったく消失し強い線維化で置き換わっていた。大星、下里分類では grade IV、肺癌取扱い規約による治療効果判定基準では Ef3 であった。

9303-31 症例について

組織型は腺癌で、照射線量 64.8Gy であった。12 番のリンパ節に転移が見られ、術後の病理病期は T3N1M0 であった。癌巣は著しい破壊をともなっているもののわずかに癌細胞を認め、大星、下里分類では grade IIb、Ef2 であった。

V-4 . 肺障害の病理学的検討

照射門が背部からの 1 門だけであったことと、腫瘍の大きさが比較的保たれていることから解析が行いやすかった 9303-31 症例について提示する。

治療計画 CT の線量分布に対応するようにビームに対して水平面に切除標本を切りだし、対応するスライスごとに並べて比較した。実際の標本上では固定の状態により肺組織の縮小度が異なるためかなり形状が変化した。対策として大きな気管支や静脈などの解剖学的構造物の位置を指標にして標本上での相対的な位置関係を決定したうえで重粒子線の線量分布を照合して、組織標本を作成して病理学的に解析の供した。図 8 に示すように治療計画時の線量分布図では入射ビームの対側の外側から 5Gy、10Gy、15Gy と背側に向かうにつれて線量が上昇する。15Gy から一番内側の 64.8Gy の分布は、約 2cm の範囲内に線量が集中する。治療終了時の CT では腫瘍はわずかに（面積で 23%）縮小しているが、治療前とはほぼ同様の位置関係が保たれていた。摘出標本で腫瘍はわずかに変性した癌細胞を含む強い線維化物で置き換わり、周辺の肺組織の間質には外側に向か

って減少する線維化増生を認めた。この線維化像は段階的に層状変化を呈した。線量分布で 60GyE 以上に相当する部位での肺組織は肺胞は完全に虚脱して間質の強い線維化を認めた。

60GyE から 15GyE までの線量の部位では、部分的に虚脱した肺胞がのこり肺胞壁の肥厚が軽度であるところと強い線維化を示す部分とが混在して認められた。また周辺部では正常な肺胞壁の構造が多く見られるようになった。これら組織的な変化は、組織標本上のきわめて狭い範囲に限局し、ブラッグピークの distal 部分の線量分布に対応する所見であった。さらに 15GyE 以下の部分では病理学的に放射線によると考えられる変化は明らかではなく正常な肺組織であった。全体として、腫瘍以外の周辺の肺の組織学的所見は治療計画時の線量分布曲線に近い変化を示しており、線量分布の精度が病理学的に裏付けられた。

V-5 . まとめ

第 1 例は、照射終了後 30 日目、第 2 例は 26 日目、第 3 症例は 32 日目にそれぞれ手術が行われた。第 1 例と第 3 例では腫瘍の残存は認めず、大星、下里分類では grade IV で治療後の転移再発もみられていない。第 2 例はわずかに癌細胞を認め、grade IIb であった。この症例では術後に転移が出現したが、現在でも制御されている。肺の反応は、第 2 症例において詳しく検討された。摘出肺組織の定性的、定量的病理学的検討の結果、治療計画時の線量分布曲線にほぼ一致して強弱のある肺の線維化反応を示していた。特に、15Gy 以下の肺の照射領域では、放射線による病理学的変化は明らかではなく正常な肺組織と同一の所見であった。重粒子線は腫瘍へ必要な線量を集中させることが可能であり、周辺の肺組織への傷害は軽度であることから安全であるとともに強力な抗腫瘍効果を示す有効な放射線であることが病理学的にも示された。尚、皮膚反応に対応する病理学的検索も行う予定である。

VI. おわりに

重粒子線は優れた線量分布と強力な抗腫瘍効果を有する治療ビームであり、手術に匹敵する根治性に放射線治療の優れた QOL が得られる新しい治療法として期待され登場した。このよ

うな理想的な治療ビームを肺癌の治療に応用するため「非小細胞肺癌に対する重粒子線治療のフェイズ。I および II 臨床試行研究」(9303)のプロトコールが作成された。当研究報告は、肺腫瘍臨床研究班が、このプロトコールに沿って実行を請け負い 1994 年 11 月 9 日より第 1 例目の肺癌患者の治療が開始されて以来 1998 年 7 月 31 日までに登録された 54 名の症例の内、適格として治療された 52 の治療結果をまとめたものである。プロトコールによれば、フェイズ I/II における集積患者数は、Stage I 症例は 25 名、Stage IIB 症例は 15 名で計 40 名を予定し、集積期間は、1994 年 10 月 24 日～1997 年 9 月 30 日までとした。Stage I、肺野末梢型症例は予定のどおり 35 名の患者が集積して終了した。引き続き当症例のみを対象として 1997 年 10 月 1 日より総線量 72GyE と 80GyE を週 3 回に均等分割して 3 週間で計 9 回を分割照射する新しいフェイズ I/II プロトコール (9703) が発足した。一方、肺門近接型は終了予定日までに集積された症例は 6 名であり線量も 64.5GyE の第 2 段階まで線量増加で不十分と判断され当該症例の試行は延長を余儀なくされた。1998 年 7 月 30 日までに 4 名が新たに治療され追加された。線量は 80GyE までアップした。一方、胸壁浸潤型 stage IIB は、目標患者数 15 名に対して登録例 6 名、照射例 5 名、手術例 3 名と著しく集積が少なく目標達成は困難と思われる。当プロトコールは、1998 年 9 月 30 日を持って終了する予定であるが未だ完全に終了していないこと、また症例の最長追跡期間が 3 年 8 カ月とまだ不十分であることより今回の報告を第 1 報とした。

最後に当研究は、対象治療患者の患者の重粒子線治療を担当した放医研のスタッフおよび手術を担当した千葉大学医学部肺外科のスタッフをはじめ、貴重な症例の提供を行った班員および班会議の席に置いて熱心に討議に参加した肺腫瘍臨床研究班の全班員により進められたことを付記する。

文献

- (1) 宮本忠昭、青柳壽久、辻井博彦、山口豊:肺癌に対する重粒子線治療 日本外科学会雑誌 98:60-67,1997
- (2) 本間敏明、富岡慎一郎、大津裕、井上雅樹、

長谷川鎮雄、宮本忠昭 日本呼吸器学会雑誌 投稿中

謝辞

ここに、当該研究に当たって放医研に貴重な症例を紹介して頂いた施設を掲載する。

また、生存率および局所再発率の解析をして頂いた放医研医療情報室室長福久健二郎氏に感謝する。

千葉大学肺外科 12(大学 9、大宮日赤 2、茨城県西総合 1)、呼吸器内科 9 (大学 3、栃木厚生連塩谷 1、国療千葉東 1、船橋医療センター 1、公立長生 1、結核予防センター 1、松戸市立東松戸 1) 国立がんセンター中央病院 8 国立がんセンター東病院 5、東京医大 3 癌研究会付属病院 3 大阪府立成人病センター 1 筑波大学呼吸器内科 1、大阪府立病院 内科 1、防衛医大第二外科 1、放医研 10(放医研 1、千葉健生病院 2、黒沢内科 1、公立阿伎留 1、沖縄県立宮古 1、福井県済生会 1、北総白井 1、国療刀根山 1、国立習志野 1)

表1 病期、病型別観察対象症例と線量増加

| 分割治療法 | | (9303) | 観察対象症例 | | |
|--------------------|----------|--------|--------|------|----|
| 分割法 | 総線量(GyE) | | 症例数 | | |
| | | stage | I | II B | |
| | | | 肺野 | 肺門 | 胸壁 |
| 3.3GyE x 18fr/6wks | 59.4 | 8 | 2 | 3 | 3 |
| 3.6GyE x 18fr/6wks | 64.8 | 9 | 4 | 3 | 2 |
| 4.0GyE x 18fr/6wks | 72.0 | 19 | 16 | 3 | 0 |
| 4.4GyE x 18fr/6wks | 79.2 | 6 | 5 | 1 | 0 |
| 4.8GyE x 18fr/6wks | 86.4 | 5 | 5 | 0 | 0 |
| 5.0GyE x 18fr/6wks | 90.0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 5.3GyE x 18fr/6wks | 95.4 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| | | 52 | 37 | 10 | 5 |

表 2-A 病期 I、47 症例の臨床背景

| 病期 I 症例の 背景 | | | |
|-------------|-------|---------------|------|
| 年齢 | | 49-82 (平均 71) | |
| 性別 | 男 | 34 | |
| | 女 | 13 | |
| 組織型 | | 肺野末梢 | 肺門近接 |
| | 腺癌 | 27 | 26 |
| | 扁平上皮癌 | 21 | 12 |
| T 因子 | T1 | 25 | |
| | T2 | 23 | |
| PS | 0 | 10 | |
| | 1 | 38 | |
| | 2 | 4 | |

表 2-B 手術非適応と手術拒否の根拠

| 手術非適応と手術拒否の根拠 | |
|---------------|--------------------------------------|
| 手術非適応 | 30 |
| 肺機能低下 | 27 (肺気腫 18, 肺線維症 2, 喘息 1, 混合性換気障害 9) |
| 心疾患 | 2 |
| 脳血管障害 | 1 |
| 手術拒否 | 17 |
| 癌手術歴 | 5 |
| 脳血管障害後遺症 | 2 |
| 本人の意志 | 10 |

表 5 線量増加と早期肺障害

線量別早期肺反応(9303)

| 線量 | 患者数 | 0 | [I] | GRADE | | 備考 |
|----------|-----|----|-----|--------|-------|-----|
| | | | | [II] * | [III] | |
| 59.4 GyE | 5 | 4 | 1 | | | |
| 64.8 GyE | 7 | 6 | | 1 | | |
| 72.0 GyE | 16 | 14 | 1 | 1 | | |
| 79.6 GyE | 5 | 5 | | | | |
| 86.4 GyE | 5 | 5 | | | | |
| 90.0GyE | 2 | 2 | | | | MSD |
| 95.4GyE | 3 | 1 | 2 | | | MTD |

MTD (Maximun Torelance Dose)

MSD (Maximun Safety Dose): dose one degree lower than MTD

* DLT (Dose Limiting Toxicity): GRADE [] 以上の肺反応 (RTOG)

表3 正常皮膚反応と肺反応

stage I 肺癌患者の正常組織反応

皮膚反応(48 部位)

| | 早期 (RTOG分類) | 晩期 (RTOG/EORTC分類) |
|---------|----------------|----------------------|
| grade I | 43/48 | 48/48 |
| II | 5/48 | |
| III | 0/48 | |

肺反応 (47症例)

| | | |
|---------|-------|-------|
| grade 0 | 41/47 | 4/47 |
| I | 1/47 | 36/40 |
| II | 3/47 | |
| III | 2/47 | |

表5 線量増加と早期肺障害

線量別早期肺反応(9303)

| 線量 | 患者数 | GRADE | | | | 備考 |
|----------|-----|-------|-------|----------|---------|-----|
| | | 0 | [I] | [II] * | [III] | |
| 59.4 GyE | 5 | 4 | 1 | | | |
| 64.8 GyE | 7 | 6 | | | 1 | |
| 72.0 GyE | 16 | 14 | | 1 | 1 | |
| 79.6 GyE | 5 | 5 | | | | |
| 86.4 GyE | 5 | 5 | | | | |
| 90.0GyE | 2 | 2 | | | | MSD |
| 95.4 GyE | 3 | 1 | | 2 | | MTD |

MTD (Maximum Tolerance Dose)

MSD (Maximum Safety Dose): dose one degree lower than MTD

* DLT (Dose Limiting Toxicity) : GRADE [III] 以上の肺反応 (RTOG)

表3 正常皮膚反応(A)と肺反応(B)

stage I 肺癌患者の腫瘍効果と正常組織反応

| 皮膚反応(48 部位) | | | |
|-------------|---------|-----------------|-----------------------|
| | | 早期 (RTOG 分類) | 晩期 (RTOG/EORTC 分類) |
| | grade I | 43/48 | 48/48 |
| | II | 5/48 | |
| | III | 0/48 | |
| 肺反応 (47 症例) | | | |
| | grade 0 | 41/47 | 4/47 |
| | I | 1/47 | 36/40 |
| | II | 1/47 | |
| | III | 2/47 | |

表4 呼吸同期照射と標的容量

呼吸同期の有無と標的容量

7303 -1~ 48 (41 cases/42 legions)

| 呼吸同期 | - | + | - / + |
|----------|--------------------|--------------------|-------|
| 全症例 | 62.1 ± 29.2 (n=17) | 40.7 ± 25.1 (n=25) | 1.52 |
| T1 | 43.8 ± 19.3 (n=10) | 26.8 ± 17.0 (n=15) | 1.63 |
| T2 | 90.1 ± 15.0 (n=7) | 60.4 ± 20.4 (n=10) | 1.49 |
| T1 (上葉) | 40.5 ± 17.5 (n=6) | 29.0 ± 11.7 (n=8) | 1.39 |
| T1 (中下葉) | 48.5 ± 17.5 (n=4) | 22.4 ± 19.3 (n=7) | 2.16 |
| T2 (上葉) | 92.2 ± 17.2 (n=3) | 62.0 ± 23.4 (n=5) | 1.48 |
| T2 (中下葉) | 57.2 ± 31.5 (n=4) | 58.0 ± 14.4 (n=4) | 0.98 |

表 6 stage I 症例の局所一次効果(A)と局所制御率(B)

抗腫瘍効果

局所一次効果

| | stage I (47 症例 48 病巣) | | | |
|----------|-----------------------|------------------|------------------|--------------|
| | CR | PR | NC | PD |
| 59.8 GyE | 0/5 | 4/5 | 1/5 | 0/5 |
| 64.8 GyE | 2/7 | 2/7 | 3/7 | 0/7 |
| 72.0 GyE | 3/20 | 7/20 | 10/20 | 0/20 |
| 79.2 GyE | 0/6 | 4/6 | 2/6 | 0/6 |
| 86.4 GyE | 0/5 | 1/5 | 4/5 | 0/5 |
| 90.0 GyE | 0/2 | 2/2 | 0/2 | 0/2 |
| 95.4 GyE | 0/3 | 2/3 | 1/3 | 0/3 |
| | 5/48 (10.4%) | 22/48 (45.8%) | 21/48 (43.7%) | 0/48 (0%) |

原発腫瘍制御率

| stage I (12ヶ月以上経過 43症例 44病巣) | |
|------------------------------|------------------------|
| 59.4 GyE | 20.0 (1/5)% (MR 1例を含む) |
| 64.8 GyE | 71.4 (5/7)% |
| 72.0 GyE | 70.6 (12/17)% |
| 79.2 GyE | 60.0 (3/5)% (MR 1例を含む) |
| 86.4 GyE | 80.0 (4/5)% |
| 90.0 GyE | 100 (2/2)% |
| 95.6 GyE | 100 (3/3)% |
| | 68.1 (30/44)% |

MR : marginal recurrence

表 7 線量別患者背景

線量 と 患者背景

| 線量 | 人数 | 男 | 女 | T1 | T2 | AD | SQ | 肺近 | 肺野 | 手術拒否 | 照射門数 | | | 備考 |
|-----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|------|------|---|---|--|
| | | | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | |
| 3.3 | 5 | 4 | 1 | 1 | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 0 | 5 | | | 照射門数内訳 2門; 対向2門:3/ |
| 3.6 | 7 | 5 | 2 | 6 | 1 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 | 5 | | | 1直交2門前方:2,後 方:14/斜行2門 |
| 4.0 | 20 | 17 | 7 | 13 | 7 | 8 | 12 | 3 | 17 | 6 | 16 | 2 | 2 | 前方:,4後方:8 3門; 前後対向+側方:1,前 方斜行+前方:1 4門; 直交2門組み合わせ、 最大各照射角130-140° |
| 4.4 | 5 | 3 | 2 | 3 | 2 | 4 | 1 | 1 | 4 | 3 | 3 | 3 | | |
| 4.8 | 5 | 1 | 4 | 2 | 3 | 5 | 0 | 0 | 5 | 2 | 1 | 4 | | |
| 5.0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | | 2 | | |
| 5.3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 3 | 2 | | 3 | | |

表 8 stage I 症例 の臨床経過

登録症例(9303) stage I 47 症例 の臨床経過

| | | | |
|--------------|----|--|------------------|
| 死亡 | 5 | (原発再発、肺・肝転移/ 原発再発、縦隔リンパ節、 癌性リンパ管症/原発再発・肺転移/心筋梗塞/呼吸不全) | |
| 生存 | 42 | | |
| 原発 再発 | | 13 | 27.6% |
| 照射野内 | | 11 | |
| 辺縁再発 | | 2 | |
| 転移 | | | |
| PM (肺内転移) | | 2 | |
| 肺門・縦隔リンパ 節転移 | | 7 | 14.9% |
| | | (原発再発1, 原発+ 骨転移、PM 各1名づつ3名を含む) | |
| 遠隔転移 | | 4 | 8.51% |
| 脳転移 | | 2 | (既治病巣からの再発1症例含む) |
| 骨転移 | | 3 | |
| 既治療病巣の再発・転移 | | 2 | |
| 再発・転移等なし | | 22 (disease free) | 46.8% |
| 局所再発なし | 28 | 51.0% | |

表9 肺門・縦隔リンパ節転移の照射と臨床経過

| 登録番号 | 年齢 | 性別 | 部位 | 病期 | 組織型 | Size(mm) CT | 照射開始日 | 照射終了日 | 総線量 (GyE) | 再発の有無 | 転移リンパ節 | 転移確認年月日 | 原発治療終了からの期間 (月) | Size(mm) CT | 治療 | 照射開始日 | 照射終了日 | 総線量 | リンパ節治療後の観察期間 (月) | 観察期間 (月) | 最終状態 | その他 |
|---------|----|----|-----|--------|-------|-------------|----------|----------|-----------|-------|--------|----------|-----------------|-------------|-------|----------|----------|---------|------------------|----------|------|--|
| 9303-05 | 67 | M | 右B5 | T2N0M0 | SQ | 30×24 | 95/01/13 | 95/02/22 | 59.4 | 無 | #7 | 96/02/08 | 11.5 | 35×18 | リニアック | 96/02/15 | 96/03/11 | 54Gy | 29.7 | 43.5 | 生存 | 原発ともに制御中。 |
| 9303-17 | 70 | M | 右S2 | T1N0M0 | SQ | 28×18 | 96/01/09 | 96/02/16 | 72 | 無 | #12 | 96/05/13 | 2.9 | 15×10 | リニアック | 96/05/29 | 96/06/26 | 60Gy | 26.2 | 31.5 | 生存 | 原発ともに制御中。 |
| 9303-18 | 66 | F | 右S2 | T1N0M0 | ADENO | 26×16 | 96/04/23 | 96/05/31 | 72 | 無 | #2 | 98/01/06 | 19.2 | 15×15 | 重粒子 | 98/04/07 | 98/05/01 | 57.6GyE | 4.0 | 28.0 | 生存 | 既往歴：follicular lymphoma 右乳腺リンパ腫92.1.20 ^年 2.2.9までRT50Gyでの後化学療法 |
| 9303-19 | 70 | M | 右S2 | T2N0M0 | SQ | 26×19 | 96/04/23 | 96/05/31 | 72 | 無 | #11 | 96/12/12 | 6.4 | 26×18 | 重粒子 | 96/12/25 | 97/01/30 | 57.6GyE | 19.4 | 28.0 | 生存 | その後原発病とリンパ節は再発なし、98.1.27肺内転移確認 98.2.3~3.4リニアック60Gy 照射。原発とともに制御中 |
| 9303-23 | 49 | M | 右S2 | T1N0M0 | ADENO | *18×16 | 96/05/10 | 96/06/19 | 72 | 有 | #10 | 96/06/27 | 0.3 | 15×12 | リニアック | 96/07/09 | 96/08/05 | 60Gy | 16.5 | 18.5 | 死亡 | 96.11.27胸腹CTで同部位および 右肺野再発確認。大腸所見人糞 センターに送致。97.3.19~3 コース化学療法施行。 97.11.23死亡 |
| 9303-34 | 76 | F | 右S3 | T1N0M0 | ADENO | 23×21 | 96/11/29 | 97/01/16 | 79.2 | 無 | #3 | 97/04/22 | 3.3 | 15×13 | 重粒子 | 97/06/12 | 96/07/09 | 57.6GyE | 13.8 | 20.7 | 生存 | 原発ともに制御中。 |

表 10 stage II B 患者の腫瘍効果と正常組織反応

stage II B (5 症例) 肺癌患者の腫瘍効果と正常組織反応

正常組織反応

早期 (RTOG 分類)

| | 皮膚反応 | 肺反応 |
|---------|------|-----|
| grade I | 2/5 | 5/5 |
| II | 2/5 | |
| III | 1/5 | |

晩期 (RTOG/EORTC 分類)

| | | |
|------|---|---|
| 評価不能 | 5 | 5 |
|------|---|---|

局所一次効果

| | CR | PR | NC | PD |
|----------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| 59.8 GyE | 0/3 | 2/3 | 0/3 | 1/3 |
| 64.8 GyE | 0/3 | 1/2 | 1/2 | 0/2 |
| | 0/5 (0%) | 3/5 (60%) | 1/5 (20%) | 1/5 (20%) |

recurrence rate excluded marginal recurrence

Stage I NSCLS at 31th.Jul.1998

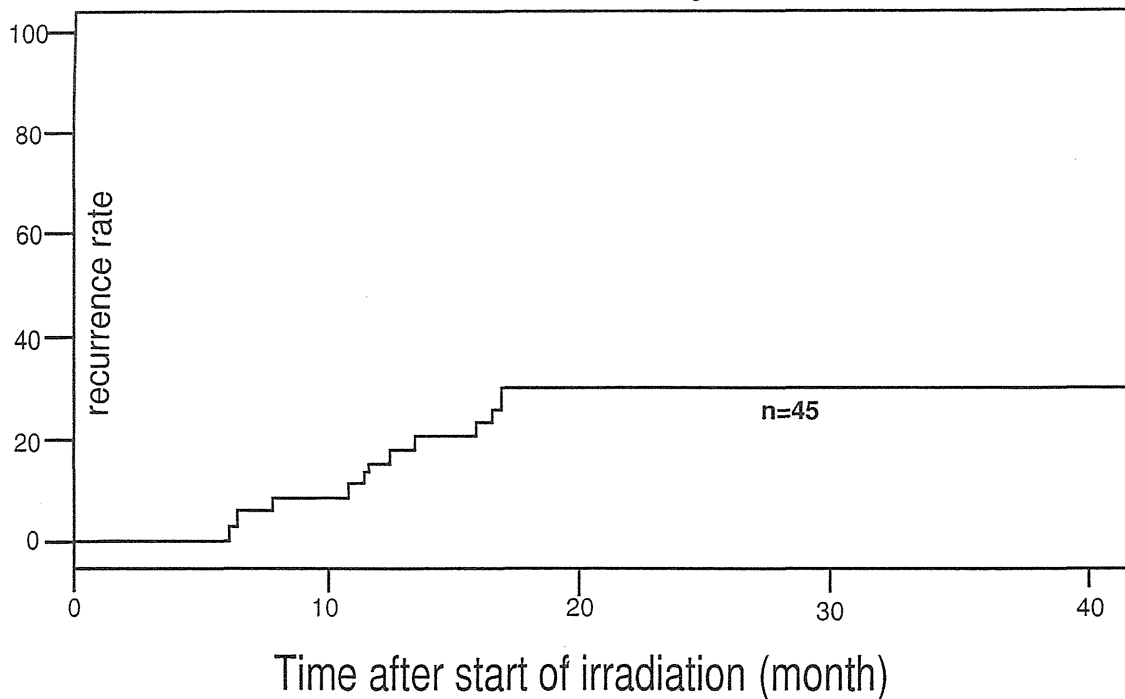


図1 局所再発曲線（辺縁再発除く）

recurrence rate and morphology

excluded marginal recurrence

Stage I NSCLS at 31th.Jul.1998

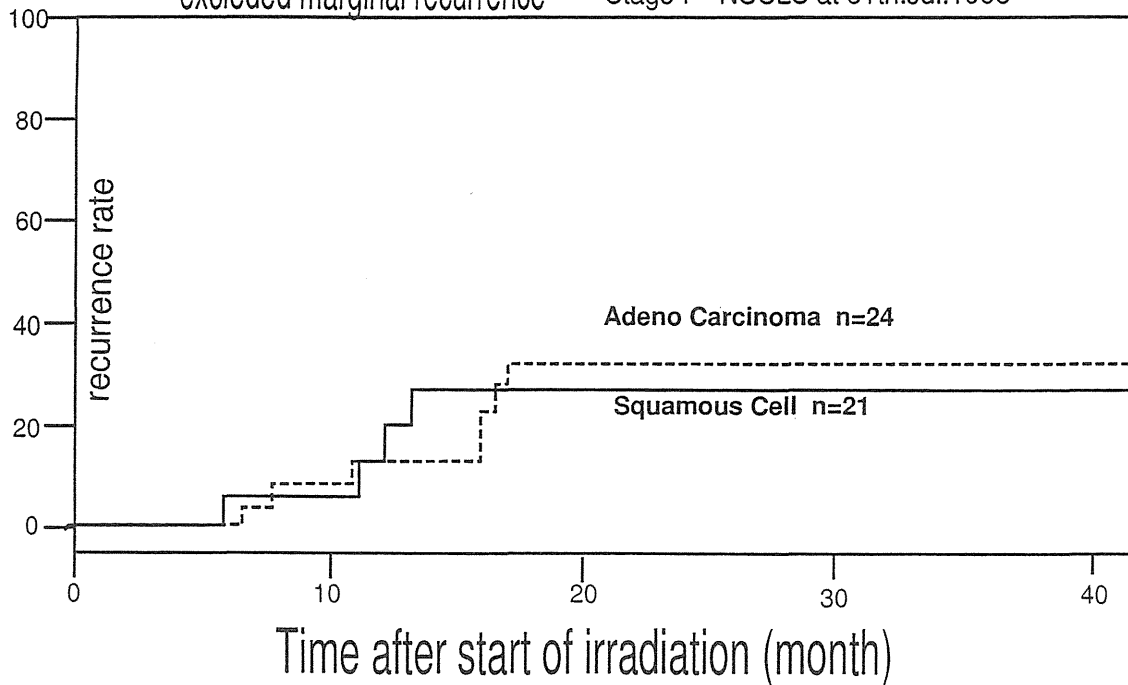


図2 組織別局所再発曲線（辺縁再発除く）

recurrence rate and classification of T
excluded marginal recurrence Stage I NSCLS, at 31th.Jul.1998

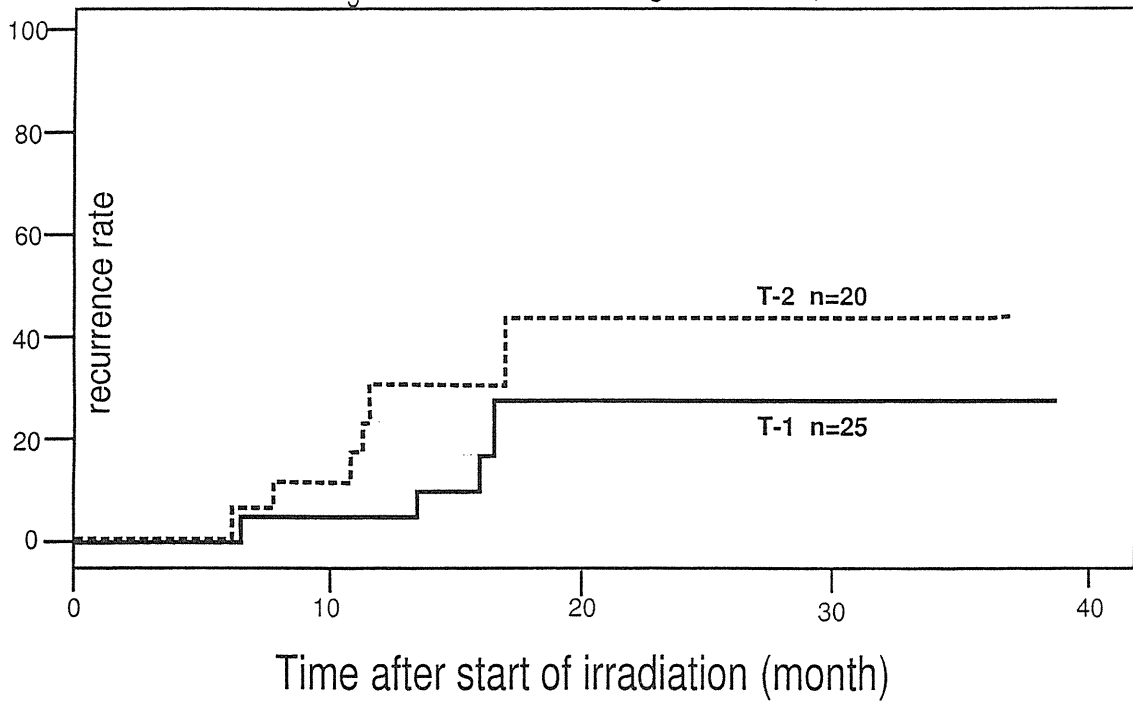


図3 Tサイズ別局所再発曲線（辺縁再発除く）

recurrence rate and carbon dose, T-2 only
excluded marginal recurrence Stage I NSCLS at 31th.Jul.1998

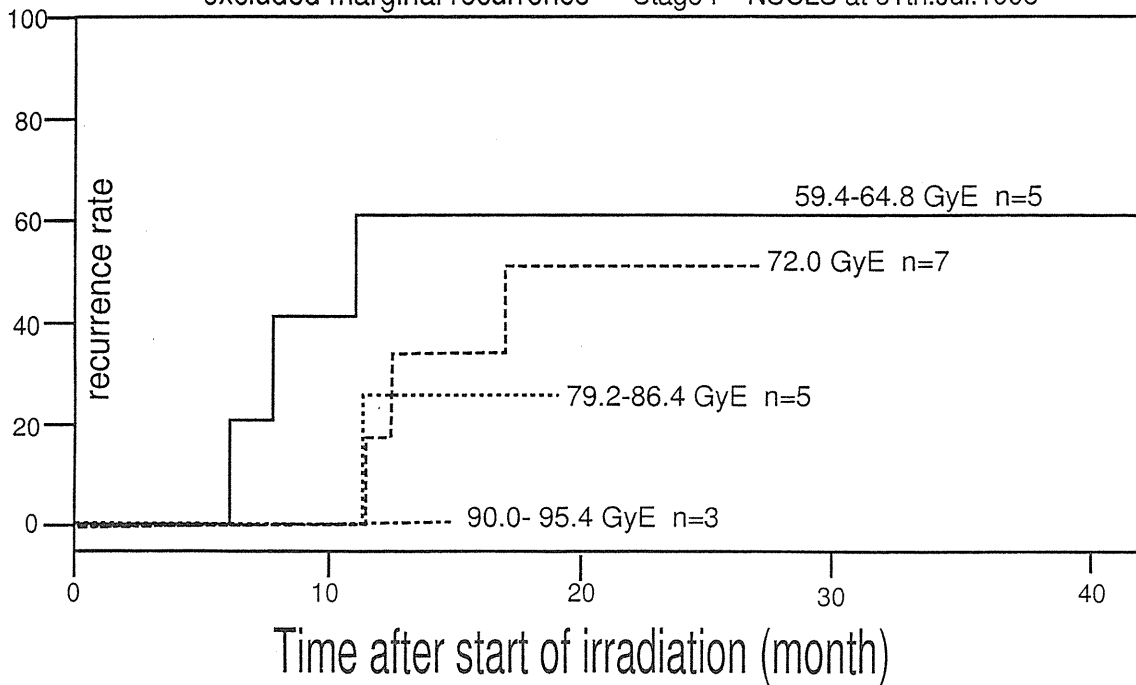


図4 T2腫瘍の線量別局所再発曲線

線量と局所制御率 (T 2)

1998/7/31

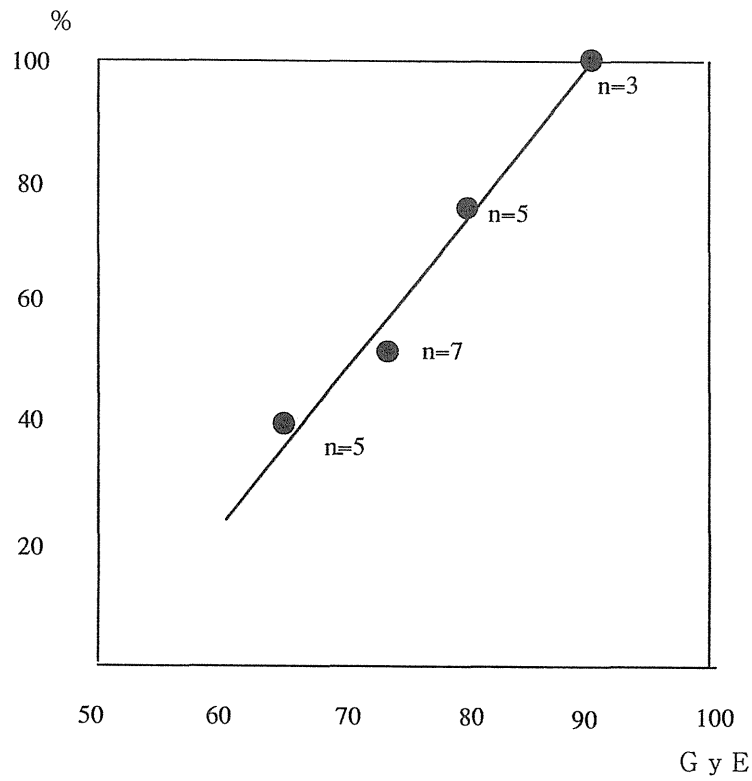


図5 T2 腫瘍の線量別局所制御率

survival rate for all patients

Stage I NSCLS at 31th., Jul. 1998

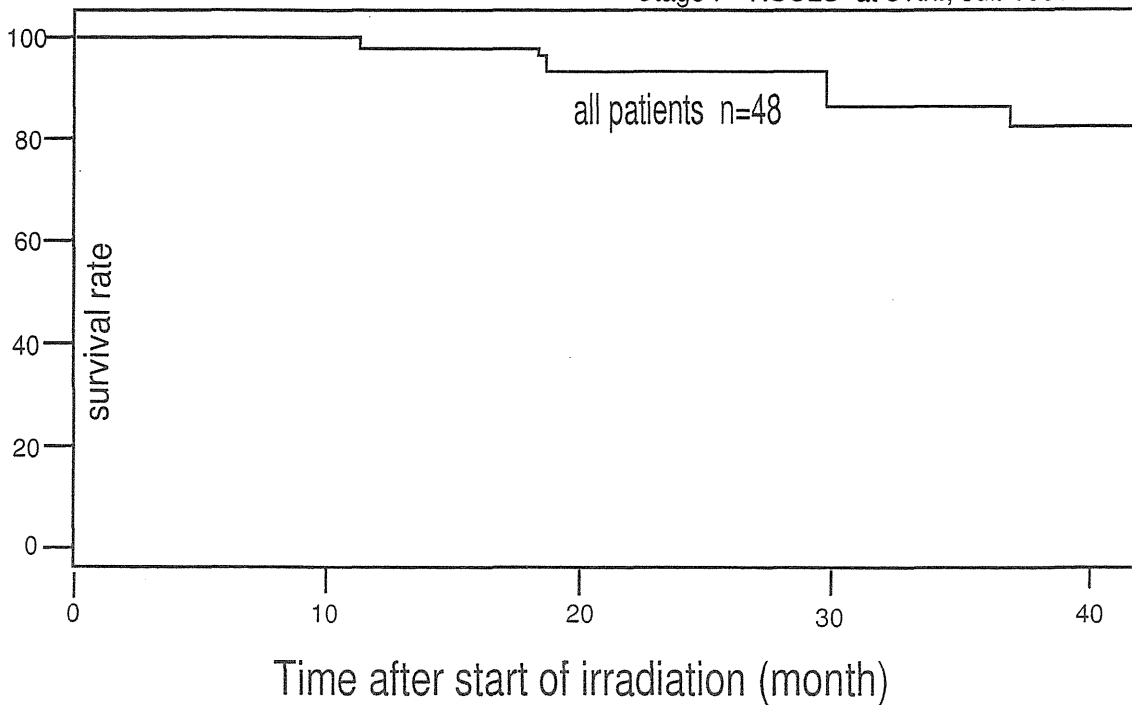


図6 全症例の生存曲線

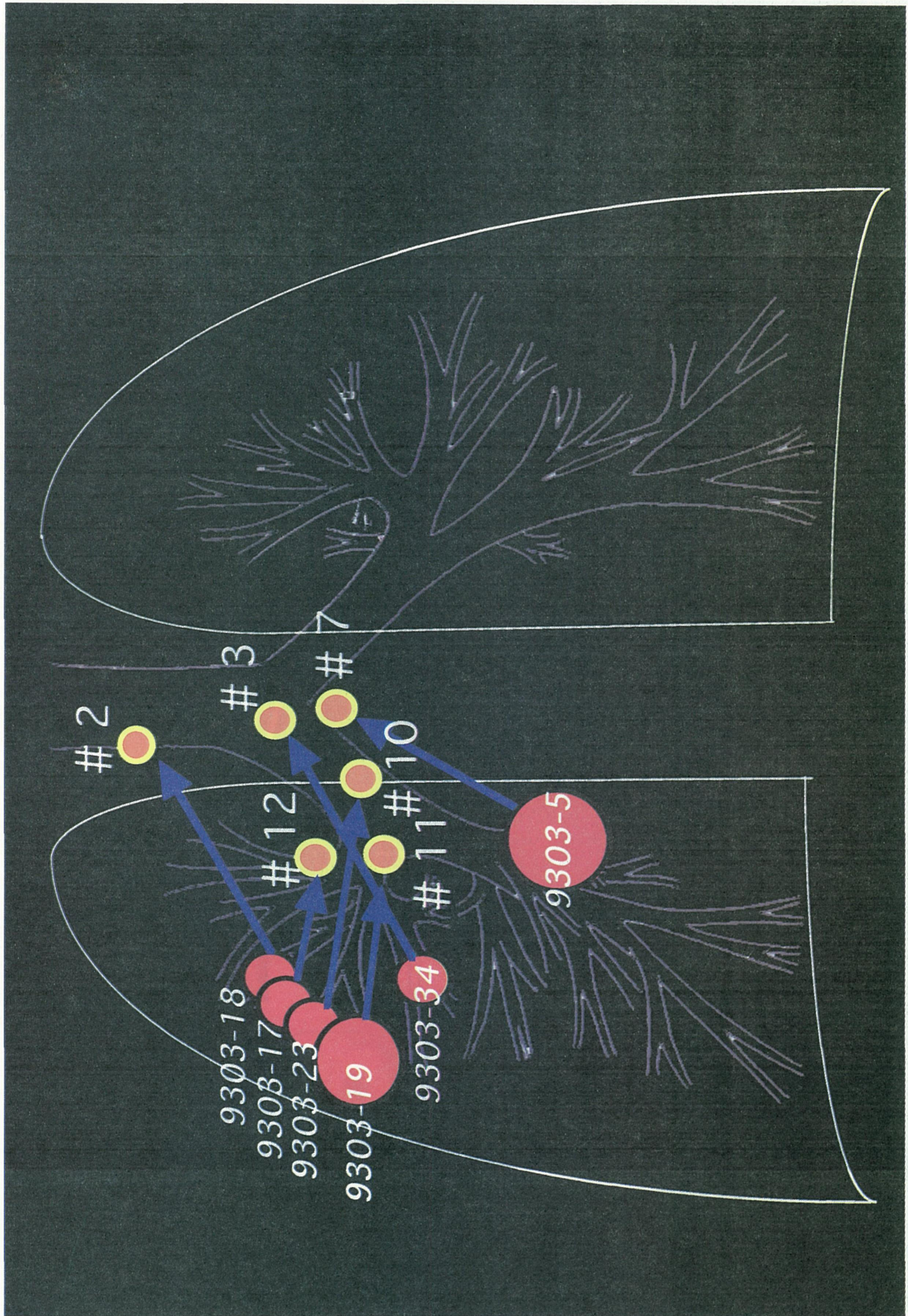


図7 症例別原発巣および肺門・縦隔転位マップ

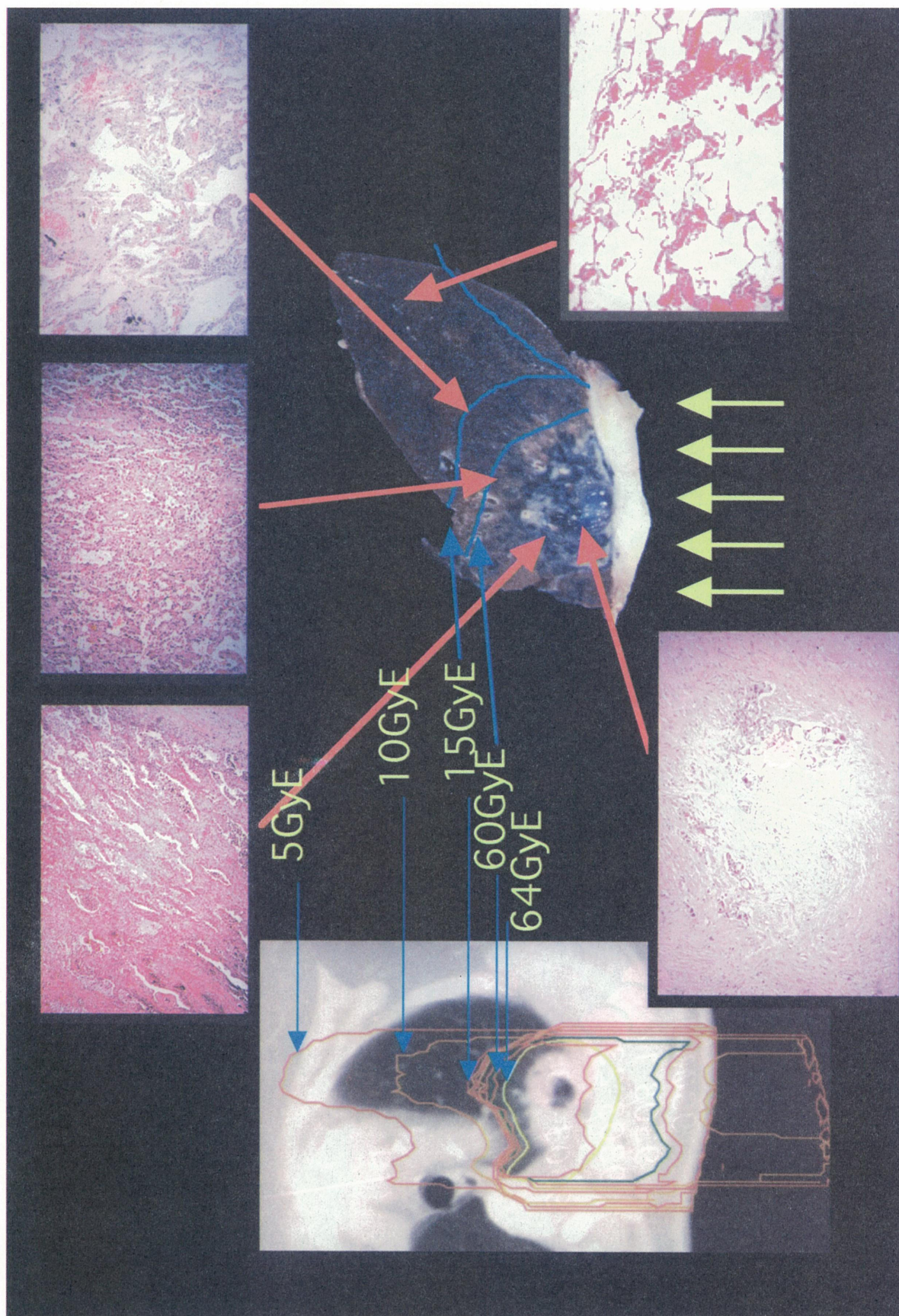


图8 病理学的肺反応と線量分布

3. 肝細胞癌に対する重粒子線治療の 第 I / II 相臨床試行研究 (9401)

肝腫瘍臨床研究班

班 長： 大藤正雄 千葉大学医学部内科学第1講座 名誉教授

班員及び

| | | | |
|-------|---|------|----------------------------|
| 班協力者 | ： | 加藤博敏 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター 治療・診断部 |
| | | 辻井博彦 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター 治療・診断部 |
| | | 浅野武秀 | 千葉大学医学部外科学第2 |
| | | 江原正明 | 千葉大学医学部内科学第1 |
| | | 大原 潔 | 筑波大学臨床医学系放射線医学 |
| | | 林 直諒 | 東京女子医科大学附属消化器病センター |
| | | 竜 崇正 | 国立がんセンター東病院外来部 |
| | | 猪狩功遺 | (財)癌研究会附属病院内科 |
| | | 大野孝則 | 汐見丘病院 |
| | | 木村道雄 | 千葉市立海浜病院内科 |
| | | 隆 元英 | 国立習志野病院内科 |
| | | 高安賢一 | 国立がんセンター中央病院第2外来部心臓血管外科 |
| | | 中村広志 | 千葉社会保険病院消化器内科 |
| | | 松崎靖司 | 筑波大学臨床医学系内科 |
| | | 向井 稔 | 鴨川市立病院 |
| | | 吉川正治 | 千葉大学医学部内科学第1 |
| | | 吉田孝宣 | 国立療養所下志津病院 |
| | | 吉村 均 | 奈良県立医科大学附属がんセンター放射線科 |
| | | 渡辺一男 | 千葉県がんセンター消化器外科 |
| 研究協力者 | ： | 藤田淳一 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター 治療・診断部 |

A. 総合研究

概要

- I 治療対象
 - II 治療法
 - III 治療効果の判定・評価法
 - A. 全身反応と臓器反応
 - B. 腫瘍治療効果
 - C. 予後・転帰
 - D. 総括安全度と有用度
 - E. 解析取り扱いと統計解析
 - IV 治療成績
 - A. 全身反応と臓器反応
 - 1. 全身性反応
 - 2. 皮膚反応
 - 3. 上部消化管反応
 - 4. 呼吸器反応
 - 5. 肝反応
 - a. 早期肝障害
 - b. 晩期高度肝障害
 - c. 肝外門脈側副血行路と肝反応
 - d. 治療背景因子と肝反応
 - 6. 血液検査所見
 - a. 肝障害ならびに肝外門脈側副血行路と血液検査所見
 - b. 早期肝障害ならびに晩期高度肝障害と治療前血液検査所見
 - B. 腫瘍治療効果
 - 1. 進行癌早期発見
 - 2. 腫瘍縮小
 - 3. 腫瘍マーカー・AFP
 - 4. 腫瘍局所制御
 - C. 予後・転帰
 - D. 剖検肝病理組織所見
 - E. 総括安全度と有用度
 - F. 他治療による成績との比較
 - 1. 肝切除
 - 2. 陽子線治療
 - V. 考案
- 総括

概要

重粒子線は優れた線量分布と高い生物効果を持つことから、その治療装置を臨床に応用すれば従来の放射線治療よりも更に安全で高い治療効果を上げることができると期待されている。

重粒子線治療として炭素イオン線照射治療（炭素イオン線治療）は放射線医学総合研究所（放医研）にて PhasI/II 臨床試行として 1994 年 6 月から進められてきた。肝細胞癌に対しては 1995 年 4 月から炭素イオン線治療の安全な照射法と腫瘍治療効果を究明することを目的とした第一次プロトコールに従って実施してきた。

1998 年 1 月下旬までの、2 年 10 カ月の期間に 25 症例、26 腫瘍に対して治療をすすめ、最低 1 年以上の治療開始後の経過観察を行った。今回は当初の目的をどの程度果たすことが出来たか、又、臨床試行を続けるに当たって先ず解決すべき問題点は何か、といったことを明らかにするために、これまでの成績を総括し報告書とした。

1. 治療対象

重粒子線臨床試行プロトコールの対象患者の適格条件と不適格条項（表 1）に従って治療症例を選択した。

対象患者に対しては、患者の病状、本研究の目的、および研究に参加することに関して十分に説明を行い、患者自身の自由意思に基づく同意が得られていることを原則とした。又、その際に説明と同意は文書を以てなされなければならないこと、同意文書に示されている通り患者はいかなる時点でも自由意思に基づいて研究から離脱する権利を有することなどの条件を、治療を実施するに当たって厳格に順守した。

患者登録は適格条件を満たし、かつ不適格条項に該当しない患者であり、臨床医学研究倫理審査放射線治療部会で治療について承認を受けた後に行った。

この様な手続きを経て患者登録を済ませ、治療を実施した 25 症例、26 腫瘍の治療前の臨床所見は表 2 の通りであり、これを要約し表 3 にまとめた。なお、1 例（No.17a）では、1 腫瘍

に対して治療した際に肝内の他部位腫瘍が確認された。癌と診断されたため、第一回目の治療後全身状態が良好で肝障害の発現がみられなかったことから、初回治療と同様の手続きの下に第 2 腫瘍への炭素イオン線治療を行った（No.17b）。

II. 治療法

医療専用重粒子加速装置（HIMAC、800MeV/n）を使用し、炭素イオン線照射により治療を行った。

A. 治療計画

計画標的体積は、CT 画像による 3 次元治療計画に基づき、肉眼的腫瘍体積の 1cm 外側に輪郭をもつことを基本とした。また、呼吸性移動を考慮した治療計画を原則とし、特に No.13 から No.25 までは呼吸同期法による照射を行った。

患者固定は、回転可能な患者固定用ベッドと患者固定具を用い、任意の角度で一定の体積に照射を行った。照射ビームと照射体積の整形はビーム軸方向はポーラスにより、ビーム側方は照射系付属の多葉コリメーターにより行った。照射位置の確認と修正は 2 方向 X 線透視、および撮影によって毎回実施した。

B. 照射法

各症例の照射条件は表 4 の通りである。要約すると表 5 のようにまとめられる。照射治療は 1 回線量 3.3GyE（Gy）、週 3 回、5 週間、15 回分割照射により、総線量 49.5Gy の均等照射から始めた。原則として 3 症例について治療中及び治療後の安全性を確認し、続いて 10% の線量増加を次のグループに行うこととした。1 回線量の増加に関する判断はプロトコール委員会にて行った。総線量別にみた治療例は、49.5Gy 2 例、54.0Gy 3 例、60.0Gy 5 例、66.0Gy 8 例（9 腫瘍）、72.0Gy 5 例、79.5Gy 2 例であった。

照射方向は、腹→背（A→P）、ないしは背→腹（P→A）と、右側→左側（R→L）の直交 2 門照射を基本とした。腫瘍の位置と進展範囲によって 3 門照射（No.14）、ないしは 4 門照射

(No.17b)を行った。

C. 照射体積

肝組織の耐容線量を 30Gy \geq として計算した、腫瘍を含む照射部全体の体積である。

非腫瘍部照射体積 [照射体積 - 腫瘍体積 (肉眼的腫瘍体積)]

肝組織耐容線量を 30Gy \geq として、照射により肝機能が脱落したとみられる肝体積である。

非腫瘍部照射体積/非腫瘍部体積比 (%)

非腫瘍部の照射体積と非腫瘍部体積の比率であり、晩期の肝機能障害や肝代償能と関連する指標とみなされる。

III. 治療効果の判定・評価

“重粒子線癌治療臨床試行における臨床評価指針について” (重粒子線臨床試行プロトコール第2集)に記載された内容に準拠した。

A. 全身性反応と臓器反応

照射治療に伴って表れる全身性影響を全身性反応、肝ならびに隣接臓器 (皮膚、上部消化管、肺、血液) に表れる影響を正常組織反応 (臓器反応) として、身体所見ならびに各種臨床検査所見 (血液生化学、末梢血液、画像、内視鏡など) について表6のように定期的に検索した。

全身反応は Performance status の基準に従い、各臓器反応は、治療開始後3月以内の早期は

“RTOG-Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria”、治療開始後3月以降の晩期は

“RTOG/EORTC-Late Radiation Morbidity Scoring Scheme”ならびに“RTOG-late effects normal tissues (LENT) scoring system、EORTC-Late effects toxicity scoring; the SOMA scale”に準拠して判定した。

肝反応に関しては、全例に基礎疾患として肝硬変を認め、高度の慢性肝障害が治療前に既に併存していた。そのために治療前の病態が治療後の反応に大きく影響し、これまでの正常組織反応の判定基準を当てはめて肝反応を評価することが困難であった。そこで、肝硬変の病態に対応して現れる肝反応を臨床的に確実かつ容易に把握できるよう別途に基準を設けて判定した (表7)。

B. 腫瘍治療効果

炭素イオン線治療は本来局所療法であることから、治療体積内の腫瘍病変に対する効果に基づいて、腫瘍治療効果を表わすことを原則とした。

現在の診断法では肝内外の微小の転移癌を検出することは困難であり、また、癌転移が何時起こったかを正確に判定することは殆ど不可能である。局所療法において治療体積外の腫瘍病変を効果判定の対象に含めることは現状でいろいろ問題点がみられる。そこで、治療体積外の癌病変 (肝内他部位癌、他臓器・リンパ節転移癌など) が、治療前ないしは治療後に認められた場合は、参考所見として確認の時期と部位を付記することとした。

腫瘍治療効果は腫瘍縮小と腫瘍局所制御 (局所制御) tumor local control に基づいて検討した。

1. 腫瘍縮小

急速静注造影CT所見から、腫瘍の最大断面にて長径とそれに直交する最大径の積を求め、以下の式により算出した。なお、1治療体積内に2腫瘍以上が存在する場合は、それぞれの腫瘍について算出し総和にて代表させた。

腫瘍縮小率 = $\left\{ \frac{\text{治療前の積} - \text{治療後の積}}{\text{治療前の積}} \right\} \times 100\%$

CT画像による腫瘍径の測定が困難な場合はMRIまたは超音波画像に基づいてX線CTと同様の方法にて計算した。

腫瘍縮小率は出来るだけ正確な計測値を得るため造影X線CT所見に基づいて判定した。そのために4週間を目途として短期間に腫瘍径を測定し奏効度を求める従来の評価方法は実施できなかった。そこで6カ月、1年での腫瘍縮小率を以て治療効果のおよその指標とした。

2. 腫瘍局所制御 (局所制御)

治療体積内に癌の残存・再燃・再発を臨床所見にて認めない状態を腫瘍局所制御良好とした。

臨床所見として、①造影X線CT検査による腫瘍濃染が残存する、ないしは消失した後に再出現する、②一旦縮小した腫瘍が再増大する (腫瘍長径にて15%以上)、③腫瘍マーカー・AFPが3時点計測により50 mg/dlを超えて倍増急

上昇する。これらの項目の何れかを認める場合を腫瘍局所制御不良とした。さらに、MRIや組織生検などの検査を加え総合診断によって最終的に確認することを原則とした。なお、腫瘍マーカーでは治療腫瘍以外に腫瘍病変が認められない場合を条件とした。

腫瘍局所制御率は治療開始後12月とそれ以降の経過により累積率にて表した。

C. 予後・転帰

1. 進行癌早期発現

治療後の初回定期検査（原則として治療後3月）にて、門脈1次分枝ないしは2次分枝分岐部、肝静脈主枝に脈管侵襲や腫瘍塞栓を認める、あるいは他臓器転移癌を認めるなど、予後不良となる進行癌の発現を認めた場合である。この様な例では、治療時すでに肝内門脈2次分枝分岐部に脈管侵襲を認め、同時に肝内に多発性腫瘍病変を認めるなど主腫瘍の他に腫瘍病変が血行性に肝内に進行した状態を認めている。なお、全例が前治療5月以内の短期再発腫瘍であった。

2. 肝不全死

肝性脳症（2度以上）、難治性腹水ないしは高度黄疸（ $5\text{ mg/dl} \leq$ ）の何れかを伴う高度肝障害による死亡とした。

3. 肝癌死

画像所見にて、癌が肝実質の半分以上を占める、門脈本幹ないしは肝内門脈第一次分枝の左右両側の腫瘍塞栓、腫瘍破裂、あるいは全身状態の高度障害を伴う他臓器・リンパ節転移癌、の何れかを認めた場合の死亡とした。

D. 総括安全度と有用度

1. 総括安全度

治療による全身性反応と臓器反応をそれぞれ一定の基準に従って判定し、それらの判定結果を総括して全体として治療の安全性を臨床評価するために総括安全度の基準を設定した（表8）。総括安全度は臨床的安全性を指標として4段階に区分した。

2. 有用度

総括安全度、腫瘍局所制御、全身状態、治療背景などを総合して、全体として治療の有用性を評価する有用度の基準を設定した（表9）。

有用度は臨床的立場からQOLと延命の要素を重視した4段階に区分した。

E. 症例の取り扱いと統計解析

症例の取り扱いとその理由を図1と表10にまとめた。

治療対象の中、解析除外は3回照射時に腫瘍破裂にて癌播種性腹膜炎となり、治療開始後7月にて癌死した1例・1腫瘍（No.4）である。解析非対象は早期反応の非対象が1例（No.11）みられたが、胆石が総胆管に嵌頓して黄疸など肝障害が悪化し早期の肝反応の判定が困難であったことが理由である。晚期反応の非対象が4例（No.16、19、23、24）みられたが何れも進行癌早期発現例であり、腫瘍病変進行のため6月以内にX線治療を追加したり、1年以内に癌死したことが理由である（表10）。

治療成績の統計解析については、分類データはFisher直接確率計算法、Chi-Square検定法を用い、順位データはWillcoxon検定法を採用した。肝障害に関与する背景要因間の相関性はSpearmanの順位相関係数にて表した。有意水準は $P < 0.05$ とし、参考までに $P < 0.10$ を傾向とした。

IV. 治療成績

A. 全身性反応と臓器反応

各治療例の全身性反応と臓器反応の成績は表11の通りである。

1. 全身性反応

早期にPSの低下度（PS低下）1を認めた2例の他に、全身状態への影響はみられなかった。晚期にはPS低下1を5例、PS低下 $2 \leq$ を3例に認めた。PS低下 $2 \leq$ の3例は何れも1年以内に肝障害がPughスコア $9 \leq$ の晚期高度肝障害となり、1年以降の経過で肝不全死した（表12A）。

2. 皮膚反応

早期にはRTOG CriteriaのI度10例、II度13例、III度1例であったが、晚期にはRTOG/EORTC SchemeのI度22例、II度2例となった。早期III度の1例は対症治療を必要としたが、晚期にはII度となり大きな障害を残すことはなかった（表12B）。

3. 上部消化管反応

早期に胆石が胆管に嵌頓し黄疸を伴う肝障

害悪化を認めた1例(No.11)にて、晩期の治療開始後8月に便潜血(+)、貧血(赤血球 396×10^4 、Hb 9.5 mg/dl 、Ht 29.0%)を伴う出血性十二指腸球部潰瘍を認めた(表12C)。内視鏡所見では周囲に浮腫と糜爛、出血を認める不整形潰瘍であり、照射による潰瘍と診断し、LENT SOMA TablesのGrade2と判定した。輸血(1回)と抗潰瘍薬にて3カ月の経過で癒癒化し、治癒した。

4. 呼吸器反応

早期から晩期にかけて、特別の臨床症状を伴わずにX線CT所見にて右背側下部胸膜腔に限局性に胸水の貯留を6例に認めた。早期反応は、RTOG Gradeでは全例が0であったが、胸水貯留が2例に認められた。晩期反応は、RTOG/EORTC GradeのIが5例であった。3~6月前後に発現し、12月後には自然消失する傾向を示した(表12D)。

5. 肝反応

a. 早期肝障害(表13A)

治療開始後1月以内に一過性に早期肝障害を6例に認め、その中の4例は治療前Pughスコア $8 \leq$ であり、すでに高度の肝障害を認めていた。また6例の中の5例は、治療開始前3月以内に癌に対する他治療を受けており、その際3例では高度の肝障害が一過性に発現していた。

b. 晩期高度肝障害(表13B)

晩期高度肝障害を5例に認めた。これらの5例は、治療前の肝障害がPughスコア8の1例と7の4例であり、治療前のPughスコアによる肝障害度との関連は明らかでなかった。治療前のX線CT所見にて全例に肝外門脈側副血行路(Extrahepatic Portal collateral;EPC)を認めた。治療後は全例に肝性脳症(2度以上)を認め、4例は1年以内の発症であった。難治性腹水は1年以内1例と以降3例に発現した。

転帰として、5例の中の4例は肝不全死となり、1例が21月にて生存している。

c. 肝外門脈側副血行路と肝反応(表14)

治療前に造影X線CT所見にてEPCを6例に認め、傍食道静脈瘤3例、左胃静脈瘤1例、脾腎静脈瘤2例であった。これらの症例の治療後の全身反応はPSスコア低下 $2 \leq$ が3例にみられ、同時に、3例とも肝障害がPughスコア低下 $3 \leq$ と増悪した。EPC例は早期肝障害6例中の2例、

晩期高度肝障害5例中の5例にみられる結果であった。晩期高度肝障害の発現がみられなかったEPCの1例(No.10)は、脾腎静脈瘤であり、治療後に側副血行路の増悪変化はみられず、25月後の現在も肝障害の悪化を認めずに生存中である。晩期高度肝障害の発現した5例中の4例は1年以降に肝不全死となり、1例は21月後の現在生存中である。

d. 臨床背景要因と肝反応

治療後の早期肝障害と晩期高度肝障害について、どのような臨床背景要因が関連して発現したか、統計解析により検討した。

早期肝障害(表15,16)

関与の考えられる背景要因の中で3月以内の前治療歴に高い相関を認め($P=0.001$)、その他では肝障害度を表すChild分類およびPughスコアに統計解析にて傾向を認めた。総線量、照射体積、非腫瘍部照射体積など照射に関連した要因に相関はみられなかった。

晩期高度肝障害(表17,18)

EPCに高い相関を認め($P=0.0001$)、肝障害度を表すPughスコアにも相関がみられた($P=0.0182$)。総線量、照射体積、非腫瘍部照射体積/非腫瘍部体積比(%)など照射に関連した要因に相関はみられなかった。

6. 血液検査所見

治療後の血液検査所見は、治療前の肝障害、全身性反応、臓器反応、癌病変の進行などに関連して様々な変化を示した。

進行癌早期発現4例は、2例が1年以内に癌死、1例が14月後に癌死、他の1例は13月後生存中であるが骨転移癌へX線治療を4月後に受けるなど、早期から晩期にかけて血行性に急速な癌進行を認めた。そこで、照射治療による血液検査所見の変化を出来るだけ正確に究明するために、進行癌早期発現4例を除いた20例について血液検査所見の変化を検討した。

さらに、進行癌早期発現4例を除く20例については、治療前の肝障害度とEPC合併の有無によってEPC(-)・軽度肝障害(Pughスコア5、6)群9例(Pughスコア5、6例は全例がEPC(-)であった)、EPC(-)・高度肝障害(Pughスコア7、8、9)群5例、ならびにEPC(+)
高度肝障害群(Pughスコア7、8)6例(EPC(+))の全例がこの群に含まれ、Pughスコア9の例は

いなかった)に区分し、血液生化学所見、末梢血液所見、ならびに ICG15 分値について検討した(表 19 A,B,C)。

a. 肝障害ならびに肝外門脈側副血行路からみた血液検査所見

治療前(表 20、図 2)

EPC(-)・高度肝障害群と EPC(+)・高度肝障害群は、軽度肝障害群と比較して肝実質障害を表す Albumin(Alb)、Cholinesterase(ChE)と Prothrombin 活性(PT)にて有意に高度障害を示した。

EPC(+)・高度肝障害群は EPC(-)・高度肝障害群と比較して、肝実質障害に関して Bilirubin(Bil)以外の所見には有意差は無く、門脈圧亢進や脾腫と関連する ICG15 分値と血小板数において有意に高度障害を認めた。

このように、治療前の 3 群間には肝実質障害および門脈圧亢進や脾腫に関連する検査所見にそれぞれ有意に差を認めた。

治療後(表 19、図 3)

3 群とも治療開始後の早期(3 月以内)と晚期(3 月以降 18 月以内)に検査所見上さまざまな障害の発現や悪化(障害悪化)を認めた。

EPC(-)・軽度肝障害(Pugh スコア 5,6)群は、早期に肝実質障害を表す Alb、Bil、GOT、GPT、ChE、PT の所見に障害悪化を認めたが、晚期には次第に回復して 12 月以降は障害悪化はみられなかった。赤血球、白血球、血小板の血球成分と血色素にも早期の障害悪化を認め、晚期の 12 月以降もその障害悪化は持続した。ICG は早期に障害悪化を示したが晚期の 6 月以降には回復した。

EPC(-)・高度肝障害(Pugh スコア 7,8,9)群は、早期に GOT、GPT、ALP、ChE など肝実質障害を表す所見に障害悪化を認めたが、晚期には回復した。血球成分、血色素、ICG も早期に障害悪化を認めたが、晚期には白血球以外は全て回復した。

EPC(+)・高度肝障害(Pugh スコア 7,8)群は、早期に肝実質障害を表す Alb、Bil、ALP、総 Cholesterol(Chol)、ChE、PT などの所見に障害悪化を認めた。これらの所見の中で肝障害の重症度と関連する ChE と PT が晚期の 12 月以降も障害悪化を続けた。血球成分と血色素には早期の障害悪化があり、赤血球と血色素は晚期

の 12 月以降も障害悪化を続けた。

このように血液検査所見の時間経過変化からみると、軽度肝障害群は早期に発現した肝実質障害は晚期には回復したが、血球成分の障害悪化は持続し門脈圧亢進や脾腫の進行状態が示唆された。

EPC(-)・高度肝障害群は、肝実質障害と血球成分の障害悪化を早期に認めたが、晚期には何れも回復した。

EPC(+)・高度肝障害群は、早期に発現した肝実質障害と血球成分、血色素の障害悪化は晚期まで持続し、回復がみられなかった。EPC(+)・高度肝障害群は他の 2 群と比較して肝実質障害の進行を認め、同時に血球成分と血色素の障害悪化が持続していることから門脈圧亢進や脾腫の病態の進行が考慮される結果であった。

b. 早期肝障害ならびに晚期高度肝障害と治療前血液検査所見(図 4A,B)

早期肝障害には PT60% \geq が危険度(Odds 比)17.5(P=0.0147)、Chol 150 mg/dl \geq が危険度 10(P=0.0381)、Alb 3.0 g/dl \geq が危険度 10.0(P=0.0381)、ICG40% \leq が危険度 8.5(P=0.0179)、Bil 1.6 mg/dl \leq が危険度 8.0(P=0.0785)にて関連していた。肝実質障害が高度の場合に早期肝障害の危険度が高いという結果であった。

晚期高度肝障害には ICG40% \leq が危険度 56.0(P=0.004)、血小板数 $7 \times 10^4 \geq$ が危険度 26.0(P=0.0114)、PT60% \geq が危険度 11.0(P=0.0475)、ChE 120 u/l \geq が危険度 11.0(P=0.0475)、Bil 1.6 mg/dl \leq が危険度 9.8(P=0.063)にて関連していた。

晚期高度肝障害群は肝実質障害よりも ICG と血小板数のような門脈圧亢進や脾腫と関連する検査所見に高い危険度を認めた。早期肝障害と晚期高度肝障害は治療に関連する肝病態に相違を認めた。

B. 腫瘍治療効果

各症例の腫瘍治療効果は表 21 の通りである。

1. 進行癌早期発現

進行癌早期発現が 4 例にみられた(表 22)。全例が前治療 5 月以内の再発腫瘍であり、治療後短期間に門脈腫瘍塞栓の 1 次分枝への進展や

肺・骨・リンパ節転移癌の発現がみられた。これらの例は治療前診断にてすでに肝内門脈二次分枝分岐部や肝静脈主枝に血管侵襲あるいは腫瘍塞栓を認め、肝内に多発性に腫瘍病変がみられる Stage IVA (TNM, 1997年 UICC) の進行癌であった。進行癌早期発現 4 例の中 2 例は 1 年以内の 8 月と 9 月に癌死し、1 例は 14 月に癌死した。他の 1 例は骨転移癌に対し 4 月に X 線治療を、肝内他部位癌に 4 月に PEI 治療をそれぞれ実施し 13 月経過した現在生存中である。

2. 腫瘍縮小

治療後、腫瘍は 3~6 月の期間に急速に縮小し、以後は 12 月まで徐々に縮小を続けるパターンが多く例でみられた (図 5)。腫瘍再発例を除いて、治療開始後 12 月にて計測可能であった 18 例の腫瘍縮小率をみると、100% 3 例 (16.7%)、90% 以上 6 例 (33.3%)、80% 以上 11 例 (61.1%)、50% 以上 17 例 (94.4%)、50% 以下 1 例 (5.6%) であり、殆どの例が 50% 以上の腫瘍縮小率を示した。

腫瘍縮小率とそれに関与すると考えられる総線量、腫瘍体積、肝障害、治療歴を取り上げて相互の関連につき検討した (表 23)。12 月での腫瘍縮小率は治療開始前 6 月以内に腫瘍治療歴があると縮小率が小さい ($P=0.002$)、腫瘍体積が大きい方が縮小率が大きくなる ($P=0.037$) との結果であった。腫瘍局所制御不良 (腫瘍残存・再燃) 2 例の腫瘍縮小率は再発以前の 6 月にて 67% と 61.2% であり、特に低値ということではなく、腫瘍縮小率から腫瘍局所制御について直接の手がかりは得られなかった。

腫瘍消失例について背景因子を検討したところ、治療歴が 6 月以前ないしは治療歴 (-) であり、かつ腫瘍体積 $40\text{ml}>$ の小腫瘍例に腫瘍消失がみられた。腫瘍体積 $40\text{ml}\leq$ では腫瘍消失はみられなかった (図 6)。治療歴にて 6 月以内に治療が行われていた 7 例中 6 例では腫瘍縮小率は $80\%>$ であった。腫瘍縮小率には腫瘍治療効果だけでなく、治療歴や腫瘍の大きさといった背景因子が関与する結果であった。

3. 腫瘍マーカー・AFP

治療後の AFP の変動を腫瘍局所制御不良、進行癌早期発現および肝内他部位癌発現との関連で検討した (図 7)。

A 群:腫瘍局所制御良好一肝内・外他部位癌発

現 (-)

この群については治療開始後 12~18 月経過した症例が 9 例あり、AFP は治療後急速に低下して定常化した 4 例と、治療前から低値にてそのまま定常化が持続した 5 例がみられた。治療後 AFP の再上昇はみられなかった。

B 群:進行癌早期発現

治療後の AFP は、他臓器転移癌を認めた 3 例では一過性に軽度低下した後に持続急上昇した。治療腫瘍部に隣接した門脈腫瘍塞栓が早期に進展した 1 例 (No.19) では腫瘍病変部への治療体積の拡大治療によって治療中に上昇を続けた AFP は軽度低下した後、腫瘍病変の進展と共に再び持続上昇を続けた。

C 群:腫瘍局所制御不良一肝内・外他部位癌発現 (-)

1 例 (No.11) では治療後に AFP は一過性に降下したが、治療開始後 4 月にて急上昇し以後倍増持続急上昇した。その際、7 月後の造影 X 線 CT 所見にて治療腫瘍の一部に腫瘍濃染の残存を認めたが、腫瘍の再増大はみられなかった。この間に AFP 値が 110 から 16000mg/dl まで持続急上昇したことから腫瘍再発と診断し血管造影にて確認した。他の 1 例 (No.5) では、AFP は治療前には 20mg/dl と低値であったが、治療後 11 月にて 81mg/dl と急上昇した。この間の造影 X 線 CT 所見では 6 月後に治療腫瘍部に腫瘍濃染の残存がみられ、13 月後には腫瘍濃染と共に腫瘍再増大も認められた。この間 AFP は 1600ng/dl に持続急上昇を示した。

腫瘍局所制御不良の 2 例とも治療後に腫瘍濃染が消失せずに持続してみられ、AFP の倍増急上昇を伴うなど腫瘍局所制御不良となった原因は残存腫瘍の再燃によるものと判定した。

D 群:腫瘍局所制御良好一肝内他部位癌発現 (治療開始後 12~18 月間に発現) (+)

AFP は治療により一旦降下した後、6 月以降に再度の持続上昇を示した 5 例と再上昇を認めなかった 1 例 (No.7) がみられた。

AFP の治療後の時間経過変化から 3 時点測定にて 50ng/dl を超えて持続上昇した例は、A 群 9 例中 0 例、B 群 4 例中 4 例、C 群 2 例中 2 例、D 群 6 例中 1 例にみられた。AFP の 3 時点測定にて倍増持続上昇を認めた全例に治療

体積内外の何れかに癌発現を認めた。

4. 腫瘍局所制御

腫瘍局所制御不良が2例みられ、背景要因について検討した(表24)。

この2例の腫瘍は右葉S8に表在し、横隔膜に隣接していた。呼吸性移動の大きい部位に在ると同時に呼吸運動が不規則であったため、計画標的体積の設定が頭側域にて特に困難であった。また2例は呼吸同期照射が行われていない時期の治療例であった。2例中の1例ではR-L照射方向の途中に固定器具の側板が介在して十分な照射が実施されていなかった。また、腫瘍局所制御不良は、治療後の造影CT所見における腫瘍濃染残存の持続とAFPの持続上昇からみて、残存腫瘍の再燃によるものと判定した。

腫瘍局所制御率(図8)

腫瘍局所制御不良が9月に1腫瘍にみられ1年累積腫瘍局所制御率は95.7%、また腫瘍局所制御不良が13月に1腫瘍にみられ1.5年累積腫瘍局所制御率は90.3%であった。それ以降に制御不良例は無く腫瘍局所制御率は2年と2.5年共に90.3%であった。

C. 予後・転帰

各症例の予後・転帰は表25の如くである。肝不全死が4例みられ、何れもEPCの合併を認め、晩期高度肝障害から肝不全となったものである(表26A)。癌死は4例であり、3例は進行癌早期発現、1例は17カ月後に肝内他部位癌の腫瘍破裂にて死亡した(表26B)。

1年以内の死亡は進行癌早期発現の2例、12~18月の死亡は進行癌早期発現の1例、肝内他部位癌の1例、肝不全死の1例、18~24月の死亡は肝不全死の1例、24月以上の死亡は肝不全死の2例であり、全体で8例が死亡した。

1. 累積生存率(表27、図9)

全解析対象24例の累積生存率は1年91.7%、2年68.4%、2.5年40.5%の結果であった。

治療前すでに進行癌の病態にあって、治療後進行癌早期発現となった4例は治療結果からみて適応除外とすべき症例である。そこで、進行癌早期発現4例を除外して治療後の累積生存率を計算すると、1年100%、2年78.7%、2.5年46.7%であった。

治療に対して特別の肝反応を呈して晩期高度肝障害となり肝不全死したEPC例は、治療前の診断によって適応除外とすることが可能である。そこで進行癌早期発現例と共にEPC例を除外して適応選択例について累積生存率を計算すると、1年100%、2年85.7%、2.5年85.7%となった。

治療前にEPCを含めた肝障害と、脈管侵襲を含めた癌進行度の診断を確実にを行い、適応を適切に決めることによって高い累積生存率の得られることが明らかとなった。

2. 他部位癌の発現(表28,29 図10)

治療後、肝内・外にて治療体積外の他部位に癌の発現がみられた。肝外他部位癌発現の1例と肝内・外他部位癌発現の3例が6月以内にみられており、何れも進行癌早期発現例であった。

肝内他部位癌発現の9例は進行癌早期発現4例を除いた20例の中にみられ、発現時期は1年以内が22.2%(2/9例)、1年以降2年以内が77.8%(7/9例)であった。

D. 剖検肝病理所見

進行癌早期発現4例の中3例(No.16、No.19、No.24)が癌死し、病理剖検が行われた(共同研究参照)。

腫瘍部と非腫瘍部とも照射域に高度の線維増生を認めた。腫瘍部では腫瘍細胞の完全消失や高度の変性壊死を認めたが、一部分に癌細胞が残存して細胞間の接着性を失ってバラバラとなり通常の索状構造を消失した変化もみられた。このような癌細胞の組織学的変化は照射の直接の影響だけでなく、血流障害による二次的変化、前治療の影響、また腫瘍に対する照射条件など様々な要因の関与が示唆された。

E. 総括安全度と有用度

1. 総括安全度

治療による全身性反応と臓器反応を明らかにし治療の安全性を知るため、進行癌早期発現4例を除いた20例を対象として総括安全度につき検討した(表30,31)。

各症例の総括安全度を要約すると表32の如くである。総括安全度1と2の15例(75%)では、治療によって臨床上的障害を残さずに長期の生存が得られている。3度の2例は1年以内

に晩期高度肝障害となり、1例は肝障害が進行して29月に肝不全死、他の1例はその後徐々に肝障害が回復してPughスコア8となり21カ月生存中である。3度では高度の肝障害が発現し安全性におおきな制約を認めたが長期生存が可能であった。4度の3例は、1年以内に肝不全状態となり、2年以内に肝不全死となるなど、高度肝障害の急速な進行のために安全性に大きな支障がみられた。

臨床的観点から、総括安全度1と2度の例は治療が安全であった、3度は治療がほぼ安全であった、4度は治療が安全でなかったと、それぞれ評価した。安全性に関与する主な原因として晩期高度肝障害の発現があげられた。安全な治療は、総括安全度のほぼ安全までを含めると85%であった。

2. 有用度

治療前すでに脈管侵襲を合併する進行癌の状態であった進行癌早期発現4例を除いた20例を対象として、総括安全度、腫瘍局所制御、全身状態、過去の治療状況などを含めた背景要因を総合して有用度を判定した(表33, 34)。

有用度に関して20例中7例は初回治療であったが、13例はすでに治療の経験があり再発腫瘍に対して他に有効な治療法が無いという背景を持つものであった。

総括安全度1であった11例は全例が腫瘍局所制御良好例で、有用度1となった。総括安全度2であった4例中の3例は腫瘍局所制御良好にて有用度1となった。他の1例(No.11)は腫瘍局所制御不良であったがTAE治療の追加によりその後は腫瘍局所制御良好の状態となっており、糖尿病と気管支喘息の併存疾患、腫瘍径70×65mmの大腫瘍、77才の高齢という臨床背景を持っていたが、25月と長期に生存中であり有用度3となった。総括安全度3の2例(No.2, 13)は、腫瘍局所制御良好であり、治療前の肝障害、腫瘍の大きさ、他に有効な治療法が得られなかったなどから有用度2と判定された。総括安全度が4の3例は、腫瘍局所制御良好であったが、全例が1年以内に肝不全、2年以内に肝不全死ということから、臨床的QOLを重視して有用度4と判定した。腫瘍局所制御率が高かったことから、治療の有用度は主として安全性によって規定される結果となった。

QOLを尊重する臨床的観点からみて、有用度1と2は治療が有用であった、3度はほぼ有用であった、4度は有用でなかった、と評価した。有用な治療は、有用度のほぼ有用までを含めると85%であった。

F. 他治療による成績との比較

炭素イオン線治療の安全性と有用性について、他治療による成績と比較して評価することは臨床的に必要なことである。

そこで、治療適応が共通している切除手術と陽子線治療について最近の報告による成績に基づき比較を試みた(表35)。

1. 肝切除

日本肝癌研究会第13回全国原発性肝癌追跡調査報告(1994~1995)によると、肝切除例の累積生存率は治療例の臨床病期(肝障害度)、腫瘍径、腫瘍の肉眼的進行度によって大きく変化している。

そこで、炭素イオン線治療症例の中、進行癌早期発現4例(4例とも門脈2次分枝分岐部の脈管侵襲ないしは腫瘍塞栓があり、さらに1葉多発性腫瘍病変を認めたStageIVAであった)ならびに肝外門脈側副血行路を有した6例を除外した適応選択14例について(図11)、肝切除例(表35A)と治療成績を比較した。

炭素イオン線治療例の最大腫瘍径は2<, ≤5cmが7例と5<, ≤10cmが7例であり、両者を合わせて累積生存率は1年100%、2年85.7%、2.5年85.7%である。切除手術例の最大腫瘍径≤2cmでの累積生存率は1年93.2%、2年86.5%、腫瘍径2<, ≤5cmでは1年86.6%、2年76.3%、腫瘍径5<, ≤10cmでは1年73.9%、2年57.9%である。腫瘍径2cm<の生存率では炭素イオン線治療は数値の上では上回っている。

炭素イオン線治療の臨床病期はIが2例、IIが11例、IIIが1例と大多数はIIで、累積生存率は1年100%、2年85.7%、2.5年87.5%であり、切除手術の臨床病期「」の累積生存率は1年83.4%、2年72.3%、3年60.8%である。臨床病期IIについて直接の比較は症例数の点から困難であるが、両者間に大きな差はみられていない。

炭素イオン線治療のStage(TNM)はIIが6例、IIIAが4例、IVA4例と、IIIA+IVAが過半

数を占めており累積生存率は1年100%、2年85.7%、2.5年85.7%である。切除手術の肉眼的進行度IIの累積生存率は1年91.6%、2年83.4%、3年74.1%、進行度IIIでは1年80.0%、2年65.9%、3年53.7%である。進行度IIないしはIIIについて症例数の点から直接の比較は困難であるが、両者間に大きな差はみられていない。なお、Stageは造影X線CT所見から、進行度は切除標本の肉眼所見から判定したものであり、両者はほぼ同じ内容の腫瘍病変を表すとされている。

このように切除手術成績との比較から、炭素イオン線治療は治療対象の適応を適切に選択すれば、肝障害が高度で、腫瘍が大きく、腫瘍病変が進行した状態において、切除手術と殆ど変わらないか上回る累積生存率が得られるという結果である。

切除手術に伴う安全性に関して厚生省肝癌集学的治療研究班の報告がある。切除手術後30日の死亡率は臨床病期のIにて1~4%、IIにて3.3%、術後90日の死亡率は臨床病期のIにて3~9%、IIにて8.8%とされている。

炭素イオン線治療では1年以内に晩期高度肝障害を5例に認めたが、1年以内の肝不全死例はない。また適応選択例でみれば晩期高度肝障害の発現はなく肝不全死はみられないことになる。適応選択を的確に行うならば切除手術に比べて高い安全性を保ちながら殆ど変わらない治療効果があげられるといえる。

2. 陽子線治療

放射線治療の成績は切除手術と同様に治療対象の肝障害、門脈血流障害、腫瘍病変の進行度、また照射条件などによって大きく変化する。

従って、これらの要因と治療成績との関連を精細に検討することによって初めて治療の安全性と有用性が確認されることになる。

陽子線治療に関する報告では、本研究における炭素イオン線治療と治療対象の選択、肝障害や合併症の評価基準などに相違があり、目下のところ両者の成績をそのまま比較することは難しい状況である。

なお、最近では治療に関して単に腫瘍治療効果や生存率だけでなく、生存の内容(QOL)を含めて評価することが必要となっている。

今後、同じ判定・評価基準に基づいて治療成

績をまとめ、両者の安全性と有用性を比較することが必要である。

V. 考案

今回の臨床試行の実施に当たって第一に配慮したことは、臨床試行プロトコルを出来るだけ忠実に順守し、患者の人権を十分に尊重した医療を行うことであった。次には、どの様にして治療の安全性を確保し、かつ十分に有用性を発揮させることが出来るか、さらに得られた結果をどの様にして客観的に評価するか、ということにあった。

臨床試行PhaseI/IIという条件下に、治療対象は他に有効な治療手段が認められないことを原則とし、他治療後の再発、高度肝障害の肝硬変、大血管に隣接した腫瘍、他臓器の重篤疾病合併などが理由としてあげられた。治療歴のある再発腫瘍治療が18例、初回治療が7例であった。再発腫瘍治療歴をみると前治療の3月以内が6例、3~6月が7例、6月以上が5例と、治療後短期間に再発した例が多かった。このように短期間の再発腫瘍例が多いという厳しい適応条件であった為に、治療成績の判定に際し後述する進行癌早期発現という複雑な問題が介入することになった。しかし、かえって炭素イオン線治療の有用性を他治療と比較して評価する上では大いに役立つ結果となった。

照射法に関しては、1994年6月から頭頸部癌と肺癌の治療がすでに実施されており、それに準じた方法を採用した。

炭素イオン線治療の優れた線量分布と高い生物効果を活かすため次のことを行った。(1)患者の体動を防ぐため、患者毎の固定具を作製、使用 (2)肝標的腫瘍の呼吸性移動に対する呼吸同期照射(後半期のNo.13より採用) (3)毎回照射時にX線透視撮影による標的腫瘍の位置確認。

照射法は、1回線量3.3Gy、5週間、15回均等照射にて、総線量49.5Gyから始め、安全性を確認しながら10%の線量増加を行い、最終は79.5Gyであった。臨床標的体積は腫瘍の周囲進展範囲の病理組織学的研究(共同研究)に基づいて、外側10mmに辺縁の輪郭を拡大することとした。計画標的体積をX線CT所見から定めて治療計画をたてた。照射体積は肝組織耐容

線量をこれまでの報告に基づいて 30Gy \leq として計算した。

治療成績の判定・評価法は日本放射線腫瘍学会“外部放射線治療における Quality Assurance(QA) システムガイドライン(案)”1)に準じた。治療によって全身性に見られる機能的ならびに器質的反応は、全身性反応として Performance status(PS)の Grade に従って判定した。リスク臓器として肝、皮膚、上部消化管、呼吸器を取り上げ、それぞれの臓器の治療による反応を臓器反応として、早期は RTOG の Scoring Criteria、晩期は RTOG/EORTC の Scoring Scheme、ないしは LENT SOMA Scale にしたがって判定した。ただし肝反応については、今回の治療対象は全例が肝障害を持つ肝硬変併存の肝細胞癌例であったため、これまで標準とされている判定基準を当てはめることが実際には困難であった。そこで検査所見に基づく肝障害の判定基準を新たに設定し、客観的尺度に基づいて評価を行うこととした。

早期の肝反応には、急性肝実質障害を表す検査法として一般に応用されている GOT、Bilirubin、Albumin、Prothrombin の検査所見を総合した“早期肝障害”の判定基準を設定して応用した。

晩期の肝反応には肝硬変の障害度を表す指標として、外科手術と関連して臨床に広く応用されている Pugh スコアに基づく“晩期高度肝障害”の判定基準を設定し応用した。

全身性反応が、PS 低下 2Grade 以上と高度であった例は、肝反応における肝障害悪化がその原因であり、他の臓器反応は原因とならなかった。

皮膚反応は、早期の Grade III 1例の他は全て Grade II 以下で、臨床上の問題にならなかった。Grade III の 1例は、肝区域 S 4 で腫瘍の大きさ 70×65 mm の表在性腫瘍であり、総線量 72.0Gy、直交 2 門照射にて治療されており、皮膚線量が 36~70Gy と高かったことが原因とみられた。腫瘍の部位、大きさによって多門照射など照射の工夫が必要と考えられた。

上部消化管反応は、治療開始後 8 月に出血性十二指腸球部潰瘍を 1 例に認めた。不整形潰瘍の周囲に浮腫、糜爛性出血を認め難治性であった。この例では肝区域 S 8 に在る 70×63 mm の

大腫瘍が上部消化管に隣接していた上に、気管支喘息の併存があって呼吸運動が不規則であり、また呼吸同期照射を応用する以前の症例であったことなど治療条件が原因として考えられた。

呼吸器反応として、仰臥位の X 線 CT 所見にて右背側下部胸膜腔に局所性胸水の貯留を一過性に認めたが、臨床症状はみられず大きな障害を残すことはなかった。腫瘍が肝区域 S 7、8 に在った例が殆どであり、腫瘍の部位によって隣接する肺・胸膜腔に照射反応を起こすことを考慮して治療を進める必要がある。

肝反応については、早期肝障害が 6 例にみられ、全例が治療開始後 1 月以内に一過性に表れたもので、そのまま早期肝障害が晩期に持続することはなかった。早期肝障害と関連する背景因子を検討したところ、治療開始前 3 月以内の癌治療歴との相関を認め、6 例中の 3 例では前治療の際にも同様に一過性の肝障害悪化がみられていた。早期肝障害 6 例中の 4 例は治療前の肝障害が Pugh スコア 8 \leq であり、5 例は Prothrombin 活性 60% \geq 、4 例は ChE120u/l \geq と高度の肝実質障害を治療前に認めていた。治療前 3 月以内に他治療を受け治療前 Pugh スコア 9 であった 1 例は治療後 3 月に Pugh スコア 8、18 月に 7 と肝障害が治療後にむしろ軽快していた。これは前治療による肝障害が十分に回復する以前に今回の治療を行ったことが理由として考えられ、慢性肝障害 Pugh スコア 9 が治療対象になり得ることとは異なるものである。

早期肝障害には総線量、照射体積、非腫瘍部照射体積など照射法との関連を認めなかった。

早期肝障害は治療歴と肝実質障害に注意することで対応が可能であり、実際には早期肝障害が全身性反応に関連することもなく治療を進める上で大きな支障にはならなかった。

晩期高度肝障害が 5 例にみられ、肝性脳症(2 度)が 1 年以内に 4 例に、1 年以降 1 例にあらわれた。さらに難治性腹水が 4 例にみられ、3 例では肝性脳症に遅れて 1 年以降に現れた。晩期高度肝障害 5 例の中 4 例は徐々に肝障害が進行し 1 年以降に肝不全死となった。なお、治療前 Pugh スコア 7 から治療後 Pugh スコア 9 \leq となり晩期高度肝障害となった 1 例は腹水と肝性脳症が現れたが、18 月には消失し肝障害も Pugh

スコア 8 と改善を示し、21 月の現在生存している。

何れにせよ、晩期高度肝障害は肝不全死の転帰と関連する最も重大な臓器反応であった。

ところで、晩期高度肝障害の全例が治療前に門脈血流障害を表す EPC を合併していることが造影 X 線 CT 所見にて確認された。治療前に EPC を認めた 6 例の中 5 例で晩期高度肝障害が発現し、これらの例では治療前すでに屈曲、蛇行状の高度変化があったものも含めて、治療後ほぼ 6 月前後には全例に EPC の数珠状ないしはとぐろ状の高度の形状変化を認め、門脈圧亢進の進行が示唆された。晩期高度肝障害が現れなかった EPC の 1 例は脾腎静脈瘤であり、治療後も静脈瘤の形状変化は殆どみられなかった。

EPC と肝性脳症の病因的関連については臨床的にすでに良く知られている事実であり、治療後の晩期高度肝障害例における肝性脳症の発現は、治療前の門脈血流障害が治療によって更に進行し、肝性脳症の発現となった機序が考えられた。

晩期高度肝障害に關与する因子を統計解析により検討したところ EPC が極めて高い相関を示したが、総線量、照射体積、腫瘍体積など照射条件に相関はみられなかった。今回の治療は非腫瘍部照射体積が非腫瘍部肝体積の 9.0 ~ 44.2%、平均 22.7% に止まる肝部分照射により行われており、この肝部分照射であったことが早期肝障害ならびに晩期高度肝障害の発現に照射条件の関連を認めなかった理由として考えられた。

EPC が晩期高度肝障害発現の原因となり、治療成績に大きく影響することが明らかになったのであるが、治療前の肝障害が治療後の肝障害悪化にどのような影響を与えるかが問題である。

そこで、治療前すでに主要血管に腫瘍侵襲をもち 1 葉多発性腫瘍病変を認め、治療後に進行癌早期発現となった 4 例を除く 20 例を対象として、肝障害と治療の関係を検討した。

EPC (-) ・軽度肝障害 (Pugh スコア 5、6)、EPC (-) ・高度肝障害 (Pugh スコア 7、8、9)、および EPC (+) ・高度肝障害 (Pugh スコア 7、8、) の三群を対象を大別し、治療前と治療後の血液検査所見の変化を相互に比較検討した。

なお、EPC (+) 例は全例が Pugh スコア 7、8 の高度肝障害群に含まれていた。

結果として、EPC (-) ・軽度肝障害群では早期に発現した肝実質障害は晩期には回復したけれども、血球成分・血色素の障害悪化は早期から晩期まで持続して認められ、門脈圧亢進や脾腫が関連した病態の進行が示唆された。

EPC (-) ・高度肝障害群では、早期に発現した肝実質障害と血球成分・血色素の障害悪化は晩期には回復を示した。

EPC (+) ・高度肝障害群では、早期に発現した肝実質障害と血球成分・血色素の障害悪化は晩期にも持続してみられた。PT と ChE の持続的低下と血色素・赤血球の持続的低下が目立つ所見であった。治療後、肝実質障害が悪化し持続したことから、EPC (+) ・高度肝障害群に対しては治療に当たって十分に注意する必要があるとの結果であった。

治療前の各血液検査所見について、晩期高度肝障害が発現する危険度を Odds 比で求めた。慢性肝障害を表す ChE と PT は共に危険度 11 であった。一方、門脈圧亢進や脾腫と関連する血小板数は危険度 26、ICG15 分値は危険度 56 であった。晩期高度肝障害が単に肝実質障害だけでなく、門脈圧亢進症と密接に関連して発現していることが示された。

腫瘍治療効果は従来、腫瘍縮小率に基づく奏効度によって評価されてきた。最近抗癌剤治療の他に TAE や PEI など局所治療が広く応用されるようになって、腫瘍縮小率に基づいて肝細胞癌の治療効果を評価することが適切でない指摘され、X 線 CT 所見の腫瘍濃染と腫瘍縮小の両効果をもって判定する基準が日本肝癌研究会にて採用されている。

今回の治療成績を検討したところ、6 月以内の腫瘍治療歴と治療時の腫瘍体積が腫瘍縮小率に有意に相関する結果であった。腫瘍局所制御が良好であっても、大腫瘍では腫瘍消失とならず、小腫瘍 (腫瘍体積 40ml >) だけに腫瘍消失を認めた。この様な実体からみて腫瘍治療効果の判定は腫瘍縮小率を参考所見とし、腫瘍局所制御に基づくこととした。

腫瘍局所制御に関して、これまで腫瘍の再増大が主要所見とされている。

今回治療後の腫瘍局所制御不良が 2 例みられ

たが、2例とも造影X線CT所見にて腫瘍縮小が認められたにもかかわらず、腫瘍濃染が完全に消失せず持続して認められた。また、1例ではAFP高値が一過性に軽度低下したに止まり、AFPは治療後も上昇を続けた。他の1例では治療前は低値であったが、治療後6カ月以降に急上昇し、13月後に腫瘍増大にて腫瘍局所制御不良が確認された。この様な経緯からこの2例は治療後の腫瘍残存・再燃と判定した。最近の診断法の進歩と腫瘍再発を出来るだけ早期に診断して治療するという臨床的必要性からすると、腫瘍増大を指標として腫瘍局所制御を判定することは適切ではない。放射線治療では通常腫瘍径3cm以上を治療対象としている状況であり、腫瘍増大を指標とした場合にはかなり癌病変が進行した状態で再燃・再発を診断することになる。

治療後のAFPの変化を時間経過からみると、3時点測定で50ng/dlのレベルを超えて倍増して急上昇を続けた持続急上昇の全例に腫瘍再発か進行癌早期発現を認めた。肝内他部位癌の発現では、発見時の腫瘍径が2cm以下と小腫瘍であったこともあって、3時点測定で50ng/dl以下で持続上昇する持続上昇、ないしは定常レベルに止まって変化無しの所見がみられた。3時点測定で50ng/dl以上の倍増する持続急上昇や50ng/dl以下での持続上昇は肝細胞癌の発現と関連する重要な指標であった。

腫瘍局所制御は造影X線CTによる腫瘍濃染、AFPの持続急上昇、超音波やX線CTによる腫瘍増大、の何れかを認めた場合を制御不良とみなし、腫瘍生検を加えるなどの総合診断によって最終判定することが原則だといえる。

なお、AFPでは他部位に癌発現を認めない場合に腫瘍局所制御不良とすることが条件となるが、癌の発現を総合的にスクリーニングするという臨床応用の利点を持つことがあげられる。今後は肝細胞癌の腫瘍局所制御の判定に当たって、腫瘍マーカーを画像所見と共に重視する必要がある。

腫瘍局所制御不良は治療開始後9月と13月に1例ずつ2例みられ、累積腫瘍局所制御率は1年95.7%、1.5年90.3%、2年90.3%、2.5年90.3%と高値が持続した。

腫瘍局所制御不良となった原因について検討した結果、腫瘍が肝右葉S8区域に表在する場合に呼吸による肝の上下と背腹方向への運動があるので、治療計画を慎重に立てる必要があることを確認した。

照射治療が適切に行われず腫瘍残存を認めた2例を除けば、治療開始後1年～2年10月の比較的短い期間であるが腫瘍局所制御率は100%であった。

今回の照射治療が高い腫瘍治療効果を発揮することが確認された。

予後・転帰と密接に関連する要因として治療前の腫瘍病変の進行度があげられる。進行癌早期発現例では、治療前全例に主腫瘍の他に脈管侵襲と1葉多発性腫瘍病変を認める進行癌がみられた。

進行癌早期発現4例の中、治療開始後1年以内に死亡した2例と14月に死亡した1例の3例は、剖検病理解剖によって腫瘍病変の血行性進行状態が確認された。進行癌早期発現例は治療後の結果からみて、治療対象から除外されるべき症例である。

腫瘍進行度からStageIVAであるが脈管侵襲を認めず両葉複数病変によるStageIVAの2例と、単発大腫瘍に随伴する血管侵襲によるStageIVAの2例は、何れも予後良好にて31月、20月、20月、15月後の現在生存中である。治療適応はStage分類によらず画像所見に基づいて決定すべきと考える。

現在、臨床に応用されている診断法は脈管侵襲や腫瘍周囲浸潤の診断、また転移癌の早期診断に大きな制約をもっている。今後は治療対象の選択に当たって、造影X線CT所見の精細な判読の他にカラードプラ超音波を応用して門脈圧亢進や細い門脈枝の腫瘍塞栓を診断したり、CT-Angiographyにより腫瘍周囲浸潤を診断することが必要である。

肝細胞癌では多中心性発癌が治療の予後に大きく関わる事が明らかにされている。炭素イオン線治療においても治療後に治療体積外の他部位にどの様な状況で癌が発現するか、またそれによって治療の安全性や有用性にどの程度の影響がみられるかが問題である。

肝内・外の他部位癌、即ち肝内他部位癌と他臓器転移癌（肺・骨・腹部リンパ節転移）の両

方の発現が進行癌早期発現 3 例に治療開始後 6 月以内にみられ、肝外他部位癌のみの発現が進行癌早期発現 1 例に 6 月以内にみられている。

肝内だけの他部位癌は進行癌早期発現例を除いた治療対象 20 例の中にみられ、治療開始後 11 月以降 9 例に発現している。この様な例には 17 月に肝内他部位癌の腫瘍破裂で死亡した 1 例を除くと、PEI や TAE などの局所治療を行うことにより腫瘍病変の進行を抑止することに成功している。

肝内他部位癌の発現が炭素イオン線治療の安全性と有用性に直接に影響する事実はみられなかったが、PEI や TAE などの局所治療との組み合わせによる対策は予後の改善と長期生存を確保する上で不可欠である。

治療後の死亡原因は癌死と肝不全死である。癌死 4 例は進行癌早期発現の 3 例と肝内の他部位癌発現の 1 例である。肝不全死 4 例は EPC 合併の高度肝障害例であり、EPC (－) 高度肝障害例には肝不全死はみられなかった。

炭素イオン線治療の適応に関し、門脈 2 次分枝に脈管侵襲を合併し 1 葉に多発性腫瘍病変を認める例は、進行癌早期発現の可能性が高く治療対象から除外とするが、EPC 例を全て治療対象から除外することには問題がある。

脾腎静脈瘤 2 例中の 1 例は治療後に晩期高度肝障害とならずに 25 月生存しており、安全度 1、有用度 1 である。また他の 1 例は晩期高度肝障害となり安全度 3 と問題であったが、腫瘍局所制御は良好で長期生存し 29 月後に肝不全死しており有用度 2 と判定されている。脾腎静脈瘤例は治療の有用度は 1 および 2 であり、治療適応有りとみなすことが妥当である。

傍食道静脈瘤 3 例と左胃静脈瘤 1 例は晩期高度肝障害となり、1 年以内に肝不全状態が現れ、1 年以降に 3 例が肝不全死となり有用度 4 であったが、1 例は肝不全から回復し 21 月後の現在生存しており有用度 2 と判定されている。この 21 月生存し有用度 2 の 1 例は傍食道静脈瘤軽度例であった。なお、軽度の左胃静脈瘤を認め同時に軽度の傍食道静脈瘤がみられ広い範囲にわたる静脈瘤所見を示した 1 例は、晩期高度肝障害から肝不全死となり有用度 4 と判定されている。

傍食道静脈瘤と左胃静脈瘤については、病変

が軽度で局所に限局している場合には全身状態、肝障害、癌進行度を十分に検討し、informed consent を得た上で治療するという条件付きの適応となる。傍食道静脈瘤や左胃静脈瘤が高度の例は腫瘍治療効果は得られるけれども、QOL を尊重した安全性の上から適応から除外すべきと考える。

高度肝障害に関して、EPC (－) であれば Pugh スコア 7、8 であっても治療後に晩期高度肝障害となった例はみられず適応とすることが妥当である。Pugh スコア 9 は肝硬変の予後からみて適応から除外することが妥当である。

病理解剖が進行癌早期発現にて癌死した 3 例に行われ、腫瘍部と非腫瘍部の照射域に高度の線維増生を認めた。癌組織については完全消失や完全変性壊死の所見の他に、癌細胞が癌組織構造を失ってバラバラとなるなどの様々な変化を認めた。この様な癌細胞の変化は必ずしも照射治療の直接効果とは限らず、高度線維化に伴う血流障害による二次的変化、治療直前の他治療なども原因として考えられた。照射後の生体での癌細胞の変化については今後生検材料などを使用して検討することが必要である。

今回は Phase I / II の臨床試行であり、照射治療の安全性と有用性を明らかにすることが主な目的であることから、治療前の癌の病態が治療成績に直接に関与した進行癌早期発現例を除外して安全性と有用性を検討した。その結果、治療対象の 85.0% が安全性有り、また 85% が有用性有りの成績となり、安全性と有用性を低下させた直接原因は晩期高度肝障害による肝不全死であった。照射が直接に安全性や有用性に関連する事実はみられなかった。

今回の治療成績を肝切除手術の成績と臨床病期、腫瘍径、癌進行度、安全性の各項目について発表論文と報告を参考として比較したところ、高度肝障害や進行した癌病変において炭素イオン線治療が治療法としての特徴を発揮して高い有用性を持つことが示された。今後、治療症例の増加を待ってさらに詳しく検討する予定である。

陽子線治療については、これまで多数の治療症例が報告されているので、放射線治療としての立場から共通した基準に基づいて総合的に安全性と有用性を評価し、治療成績を比較でき

ることを期待するものである。

総括

炭素イオン線治療を、他に有効な治療法が認められなかった肝細胞癌 25 症例（再発 18 例、初回治療 7 例）を対象として、第 1 次プロトコールにしたがって臨床試行 Phase I/II として実施した。

全症例が治療開始後 1 年以上 2 年 10 月までの臨床経過となったことから、これまでの治療成績を総括して、治療の安全性と有用性を検討し次の成績を得た。

1. 治療の安全性に最も大きく有意に関与したのは肝反応であり、皮膚・消化器・呼吸器の各臓器反応および照射条件が安全性に有意に関与することはなかった。
2. 早期の肝反応として早期肝障害が治療開始後 1 月以内に一過性に現れたが、临床上の支障とならず回復した。晩期の肝反応として晩期高度肝障害（Pugh スコア $9 \leq$ ）が 1 年以内に 5 例にみられ、その中の 4 例が肝不全死となった。それ以外の例に肝不全死は無かった。
3. 晩期高度肝障害 5 例は全例が肝外門脈側副血行路を合併した高度肝障害（Pugh スコア 7,8）例であり、肝外門脈側副血行路の非合併高度肝障害（Pugh スコア 7,8,9）例にはみられなかった。
4. 晩期高度肝障害に関して、治療前の血液検査所見の中、ICG15 分値が Odds 比 56、血小板数が 26 と高い危険度を示し、肝実質障害を表す PT は 11、ChE は 11 の Odds 比であった。
5. 治療後の血液検査所見の時間経過にて、肝外門脈側副血行路を合併した高度肝障害群は慢性肝障害の悪化が 1 年以降も持続したが、非合併群では 1 年以降には回復した。
6. 治療開始後の癌死 4 例は、進行癌早期発現 4 例中の 3 例と、進行癌早期発現例以外で肝内他部位に癌が発現した 9 例中の 1 例であった。
7. 進行癌早期発現 4 例は、治療前に既に主腫瘍の他に門脈 2 次分枝分岐部に腫瘍侵襲や腫瘍塞栓を認め同時に 1 葉多発性腫瘍病変を認める進行癌の状態であった。
8. 肝内他部位癌は単独では治療開始後 11 月以降に発現し、腫瘍破裂で 17 月後に死亡した 1

例を除き PEI、TAE 治療の追加により腫瘍の抑止が可能であった。

9. 腫瘍局所制御不良の 2 例は、腫瘍が右葉 S8 区域に表在性にあり、患者が呼吸コントロールを十分に出来ず肝右葉の不規則運動が加わるなどのため、計画標的体積の設定が困難な例であった。
10. 累積腫瘍局所制御率は 1 年 95.7%、2 年 90.3%、2.5 年 90.3% であった。
11. 腫瘍局所制御の判定に腫瘍濃染と腫瘍マーカー・AFP が有力な指標として役立った。
12. 治療後の累積生存率は適応選択を考慮すると次の如くである。
全解析対象の累積生存率：1 年 91.7%、2 年 68.4%、2.5 年 40.5%
全解析対象 - [進行癌早期発現 + 肝外門脈側副血行路] 例の累積生存率：1 年 100%、2 年 85.7%、2.5 年 85.7%
13. 今後、治療成績を一段と向上させ有用性を高めるためには、進行癌早期発現と密接に関連する腫瘍病変を治療前診断によって明らかにし適応から除外する。また、肝不全死と密接に関連する肝外門脈側副血行路を治療前診断によって明らかにし、一定の基準に従って適応を決定する。なお、肝外門脈側副血行路非合併であれば高度肝障害（Pugh スコア 7,8）は適応とする。

今回の臨床試行によって、炭素イオン線治療は的確な診断に基づき適切な適応選択をすることにより、高い安全性と有用性を発揮し得ることが明らかとなった。

この結果から、さらに合理的かつ効率的照射治療法を工夫開発することで、臨床的に優れた肝細胞癌治療法が確立されるものと考えられる。

参考文献

治療法

- 1) 重粒子線治療ネットワーク会議 放射線医学研究所 重粒子線臨床試行プロトコール第1集 平成7年6月(1995)
- 2) 重粒子線治療ネットワーク会議 放射線医学研究所 重粒子線臨床試行プロトコール第2集 平成8年6月(1996)
- 3) 放射線医学研究所 重粒子治療センター治療診断部 重粒子線治療の評価指針第1版 平成9年9月(1997)
- 4) 森田皓三編著 がんに克つ驚異のHIMAC [難治がん]に効く重粒子線治療 ミオシン出版 1996
- 5) Y Osaka, T Kamada, Y Matsuoka, et al. Clinical Experience of Heavy Ion Irradiation Synchronous with Respiration Proceedings of the XIII th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy Salt Lake City USA 1997

治療効果の判定・評価

- 1) 重粒子線治療ネットワーク会議 放射線医学研究所 重粒子線臨床試行プロトコール第2集 平成8年6月(1996)
- 2) 高谷治 市川平三郎 WHO 癌治療結果報告基準 WHO HANDBOOK FOR REPORTING RESULTS OF CANCER TREATMENT 金原出版 昭和56年(1981)
- 3) UICC International Union Against Cancer TNM Classification of Malignant Tumours Edited by LH Sobin and CH Wittekind Fifth Edition 1997 Wiley-Liss
- 4) 日本放射線腫瘍学会 QA 委員会(委員長 大川智彦) 外部放射線治療法における Quality Assurance (QA) システムガイドライン(案)
- 5) 癌治療効果判定基準作成委員会(委員長 斉藤達雄) 固形がん放射線療法直接効果判定基準について 日本癌治療学会誌 27(9):1687-1700 1992
- 6) Philip Rubin, Louis S Costine, III, Luis F Fajardo, et al. RTOG late effects working group Overview of late effects normal tissues (LENT) Scoring System Radiotherapy and Oncology 35(1995) 9-10
- 7) J-J Ravy, J Denekamp, J Letschert, et al. EORTC late effects working group Late effects toxicity scoring: the SOMA scale Radiotherapy and Oncology 35(1995) 11-15
- 8) LENT SOMA Tables Radiotherapy and Oncology 35(1995) 17-60
- 9) 肝癌集学的治療効果判定基準作成委員会 日本肝癌研究会 肝癌治療直接効果判定基準 肝臓 35:193-204 1994
- 10) Child, GG (1964) The Liver and Portal Hypertension P.50. Philadelphia: Saunders
- 11) R.N.H.Pugh, IM Murry-Lyon, J L Dawson, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices Brit J Surg 60:646-649 1973
- 12) Charles Trey, Derrick G, Burns MB, et al. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion The New England Journal of Medicine 274: 473-481 1966
- 13) 藤沢洵 山内真義 肝移植適応基準 肝硬変における肝移植の適応 肝移植適応基準 編集 市田文弘 谷川久一 26-27頁 国際医書出版 1997
- 14) James T Parsons, Patricia J Mc Carty, P V Rao, et al. On the definition of local control Int J Radiation Oncology Biol Phys 18; 705-706 1990
- 15) 辻比呂志 奥村敏之 丸橋晃 他 肝細胞癌に対する陽子線治療の肝機能への影響と照射線量・容量に関する検討 日本放医会誌 55: 322-328 1995
- 16) Kiyoshi Ohara, Toshiyuki Okumura, Hiroshi Tsuji, et al. Radiation Tolerance of Cirrhotic Livers in Relation to the Preserved Functional Capacity: Analysis of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated by Focused Proton Beam Radiotherapy Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 38:367-372 1997
- 17) 日本肝癌研究会編 臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約 第3版 1992 金原出版
- 18) TS Lawrence, RJ Iesser, RKT Haken. An application of dose volume histograms to the treatment of intrahepatic malignancies with radiation therapy. Int.J.Radiation Oncology 19: 1041-1047, 1990

- 19) TS Lawrence, RKT Kaken, ML Kessler et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 23: 781-788, 1992

治療成績

- 1) 高良健司 大藤正雄 吉川正治 他 肝細胞癌に対する放射線療法の治療効果に関する検討 日消誌 83 : 1473—1482 1986
- 2) 長島通 肝細胞癌に対する放射線療法の研究 日本放医会誌 49 : 1141—1151 1989
- 3) 吉川正治 江原正治 大藤正雄 他 放射線療法と肝動脈塞栓療法の併用による肝細胞癌の治療 —とくに単独療法との比較による治療効果の検討— 日消誌 87 : 225—234 1990
- 4) Y Matsuzaki, T Osuga, Y Saito, et al. A New Effective, and Safe Therapeutic Option Using Proton Irradiation for Hepatocellular Carcinoma *Gastroenterology* 1994; 106: 1032-1041
- 5) Y Matsuzaki, T Chiba, T Shoda, et al. The usefulness of proton irradiation for hepatocellular carcinoma : present status and future prospects. *Hepatocellular Carcinoma in Progress in Hepatology*, Volume 3, edited by M Yamanaka et al. 1997, 117-132 ELSVIER
- 6) M Ryu, Y Shimamura, T Kinoshita, et al. Therapeutic Results of Resection, Transcatheter Arterial Embolization and Percutaneous Transhepatic Ethanol Injection in 3225 Patients with Hepatocellular Carcinoma : a Retrospective Multicenter Study *Jp. J Clin Oncol* 1997; 27(4)251-257
- 7) K Takizawa, M Honda, M Obuchi, et al. Combined Therapy with External Beam Irradiation and Hepatic Arterial Epirubicin Infusion Through an Implanted Port for Advanced Hepatocellular Carcinoma *Seminors in Oncology* 24: 116-121 1997
- 8) 日本肝癌研究会 第13回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1994—1995)
- 9) GB Stillwagon, SE Order, C Guse et al. 194 hepatocellular cancers treated by radiation and chemotherapy combinations: toxicity and response: a radiation therapy oncology group study. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 17: 1223-1229, 1989
- 10) TS Lawrence, LM Dworzanin, SC Walker-Andrews, et al. Treatment of cancers involving the liver and porta hepatitis with external beam irradiation and intraarterial hepatic fluorodeoxyuridine. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 20: 555-561, 1991
- 11) TS Lawrence, JM Robertson, MS Anscher, et al. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 31: 1237-1248, 1995
- 12) JM Robertson, TS Lawrence, JC Andrews, et al. Long-term results of hepatic artery fluorodeoxyuridine and conformal radiation therapy for primary hepatobiliary cancers. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 37: 325-330, 1997

表1. 治療対象

適格条件

1. 肝細胞癌の組織診断がある。
2. 他治療が無効であったか、他治療による有効な治療結果が期待できない。
3. 腫瘍の大きさの計測が可能であり、T2-4N0M0 (UICC) の病期に分類される。
ただしT4では、門脈または肝静脈の大分枝の腫瘍塞栓、あるいは同一治療体積外の多発性腫瘍を認める場合は除外とする。
4. 肝障害度は、過去3カ月間にわたり Child AまたはBである。
5. Performance status (PS) は0～2である。
6. 年齢は原則として80歳以下である。

不適格条項

1. 対象腫瘍に放射線治療の既往がある。
2. 過去2カ月以内に対象腫瘍に治療（肝動脈塞栓療法、経皮的エタノール注入療法、動注化学療法など）を受けた既往がある。
3. 予後が6カ月に満たないと推定される。
4. 活動性の重複癌がある。
5. 治療困難な食道静脈瘤または胃静脈瘤を有する。
6. 治療体積の最大径が10cmを超える。
7. 治療体積内に消化管が含まれる。
8. 医学的、心理学的または他の要因により不適格と判断される。

表2. 治療前の臨床所見

症例別一覧表

| No.氏名 | 性 | 年齢 | 全身状態 PS | 肝障害 | | | 肝外門脈 側側血行路 | 治療歴 時期(回数) 有無 3月≥3月< | 腫瘍病変(画像所見) | | | | | |
|--------|---|----|------------|---------|---------|------|---------------|-------------------------------|------------|-------|----|------------|--------|--------|
| | | | | Child分類 | Pughスコア | 臨床病期 | | | 腫瘍径(mm) | 数(コ) | 部位 | Stage(TNM) | 腫瘍病変分布 | 血管侵襲 |
| 1. AM | 男 | 73 | 0 | A | 7 | II | — | + | — | 1 | S7 | II | T2N0M0 | |
| 2. NM | 男 | 65 | 1 | C | 8 | II | 脾腎静脈瘤 | + | 1 | 1 | S1 | II | T2N0M0 | |
| 3. TA | 男 | 61 | 1 | C | 8 | II | — | — | — | 2 | S8 | IVA | T4N0M0 | 両葉複数病変 |
| | | | | | | | | | | 33×20 | S4 | | | |
| 4. WM | 男 | 60 | 1 | C | 7 | III | — | + | — | 1 | S6 | II | T2N0M0 | |
| 5. KK | 女 | 69 | 2 | A | 7 | II | 傍食道静脈瘤 高度 | + | — | 1 | S8 | II | T2N0M0 | |
| 6. SK | 男 | 56 | 2 | A | 6 | II | — | + | — | 1 | S7 | III A | T3N0M0 | 門脈右後枝 |
| 7. ST | 男 | 61 | 0 | C | 9 | II | — | + | 1 | — | S8 | II | T2N0M0 | |
| 8. OK | 女 | 71 | 2 | A | 6 | I | — | — | — | 1 | S6 | II | T2N0M0 | |
| 9. KK | 男 | 58 | 0 | C | 7 | III | 傍食道静脈瘤 高度 | + | — | 1 | S8 | II | T2N0M0 | |
| 10. NS | 女 | 71 | 2 | C | 8 | II | 脾腎静脈瘤 | — | — | 1 | S7 | II | T2N0M0 | |
| 11. SK | 女 | 77 | 2 | A | 6 | II | — | — | — | 1 | S8 | II | T2N0M0 | |
| 12. OK | 女 | 61 | 2 | A | 7 | II | 左腎静脈瘤 | + | 1 | 1 | S3 | III A | T3N0M0 | 1葉複数病変 |
| | | | | | | | | | | 16×10 | S4 | | | |
| 13. MH | 女 | 63 | 1 | B | 7 | II | 傍食道静脈瘤 軽度 | — | — | 1 | S8 | III A | T3N0M0 | 右肝静脈 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|----|---|---|---|-----|---|---|---|----------------|---|----------|-------------|---------------------------------------|
| 14. AM | 女 | 76 | 1 | A | 6 | II | - | - | - | 85×72 | 1 | S1 | IVa T4N0M0 | 門脈左1次分枝 |
| 15. AS | 男 | 69 | 1 | A | 5 | I | - | - | + | 30×28 | 1 | 'S8 | II T2N0M0 | |
| 16. NT | 女 | 64 | 2 | B | 8 | II | - | - | + | 48×38 | 1 | S4 | IVa T4N0M0 | 門脈左2次分枝分岐部 腫瘍嚢腔・A-Pシヤント 合併 1葉多発 |
| 17a. KT | 男 | 54 | 0 | A | 7 | II | - | - | + | 63×40 | 1 | S7 | IVa T4N0M0 | 両葉複数病変 |
| 17b. KT | 男 | 54 | 0 | A | 7 | II | - | - | + | 30×28 | 1 | S1 | IVa T4N0M0 | 両葉複数病変 |
| 18. YK | 女 | 60 | 1 | A | 6 | II | - | - | + | 40×36 | 1 | S8 | II T2N0M0 | |
| 19. EM | 女 | 62 | 1 | A | 6 | I | - | - | + | 65×52 | 1 | S6 | IVa T4N0M0 | 門脈右2次分枝分岐部 腫瘍嚢腔 右肝静脈 |
| 20. YY | 男 | 61 | 0 | A | 6 | II | - | - | + | 50×48 11×11 | 2 | S8 S7 | IIIa T3N0M0 | 1葉複数病変 |
| 21. UY | 男 | 67 | 0 | A | 6 | II | - | - | - | 70×65 | 1 | S4 | IVa T4N0M0 | 門脈左1次分枝 |
| 22. UT | 男 | 65 | 0 | A | 6 | II | - | - | + | 60×45 | 1 | S7 | IIIa T3N0M0 | 右肝静脈 |
| 23. OT | 男 | 64 | 1 | A | 6 | II | - | - | + | 55×45 | 1 | S8 | IVa T4N0M0 | 門脈右2次分枝分岐部 1葉多発 |
| 24. ST | 男 | 63 | 1 | A | 6 | II | - | - | + | 55×50 | 1 | S8 | IVa T4N0M0 | 門脈右2次分枝分岐部 1葉多発 |
| 25. TT | 女 | 65 | 2 | C | 8 | III | - | - | + | 32×30 | 1 | S8 | II T2N0M0 | |

表3. 治療前臨床所見

治療対象 25例・26腫瘍

| 性別 | 年齢 | Stage - TNM** |
|--------------------|-----------------------------|------------------|
| 男 | 14 (1) 例 | II T2N0M0 12 (1) |
| 女 | 11 | III A T3N0M0 5 |
| | | IV A T4N0M0 8 |
| 全身状態 | | |
| Performance status | Karnofsky Performance Scale | 腫瘍径 (主腫瘍長径) mm |
| 0 7 例 | 100 7 例 | 21 ≤, <40 8 腫瘍 |
| 1 10 (1) | 90 6 | 40 ≤, <60 10 (1) |
| 2 8 | 80 4 (1) | 60 ≤, <85 8 |
| | 70 7 | (平均 48.7) |
| | 60 1 | 腫瘍部位 |
| Child分類 | | |
| A 16 例 | 肝障害 | S1 3 例 |
| B 2 | 臨床病期* | S3・4 1 |
| C 7 (1) | I 3 例 | S4 2 |
| | II 20 (1) | S4・8 1 |
| | III 2 | S6 3 (1) |
| | | S7 5 |
| | | S7・8 1 |
| | | S8 10 |
| Pugh分類スコア | | |
| | 5 1 例 | |
| | 6 11 | |
| | 7 7 (1) | |
| | 8 5 | |
| | 9 1 | |
| 肝外門脈側副血行路 治療歴 | | |
| - 19 例 | - | 7 例 |
| + 6 (1) | + | 18 (1) |

(), 解析除外の1例・1腫瘍 (No.4)

* , 日本肝癌研究会原発性肝癌取扱い規約

** , International Union Against Cancer (1997)

TNM Classification of Malignant Tumours

表4. 照射法

| No.氏名 | 1回線量 (Gy) | 分割回数 | 総線量 (Gy) | 照射期間 (日) | 照射門数 | 照射方向 | 照射比率 | 照射体積 ≥30Gy (ml) | 肝体積 (ml) | 腫瘍体積 (ml) | 非腫瘍部照射 体積≥30Gy (ml) | 非腫瘍部照射 体積/非腫瘍 部体積 (%) | 症例別一覽表 | |
|--------|--------------|------|-------------|-------------|------|-------|--------|-----------------------|-------------|--------------|---------------------------|-----------------------------|----------|---|
| | | | | | | | | | | | | | 呼吸 同期 | + |
| 1. AM | 3.3 | 15 | 49.5 | 32 | 2 | PA RL | 8 : 7 | 87.4 | 866.3 | 10.2 | 77.2 | 9.0 | — | — |
| 2. MM | 3.3 | 15 | 49.5 | 35 | 2 | PA RL | 7 : 8 | 148.9 | 1137.9 | 40.9 | 108.0 | 9.8 | — | — |
| 3. TA | 3.6 | 15 | 54.0 | 29 | 2 | AP RL | 8 : 7 | 353.2 | | 155.0 | 198.2 | | — | — |
| 4. WM | 3.6 | 15 | 54.0 | 34 | 2 | PA RL | 7 : 8 | 88.1 | | 54.8 | 33.3 | | — | — |
| 5. KK | 3.6 | 15 | 54.0 | 31 | 2 | AP RL | 5 : 10 | 161.1 | | 59.7 | 101.4 | | — | — |
| 6. SK | 4.0 | 15 | 60.0 | 36 | 2 | PA RL | 8 : 7 | 450 | 1727.1 | 90.3 | 359.7 | 22.0 | — | — |
| 7. ST | 4.0 | 15 | 60.0 | 35 | 2 | AP RL | 10 : 5 | 332.3 | 962.9 | 67 | 265.3 | 29.6 | — | — |
| 8. OK | 4.0 | 15 | 60.0 | 36 | 2 | PA RL | 7 : 8 | 116.6 | 925.2 | 5.6 | 111.0 | 12.1 | — | — |
| 9. KK | 4.4 | 15 | 66.0 | 35 | 2 | AP RL | 8 : 7 | 137.2 | 1470.5 | 13.6 | 123.6 | 8.5 | — | — |
| 10. NS | 4.0 | 15 | 60.0 | 33 | 2 | PA RL | 5 : 10 | 220.6 | 1000 | 3.8 | 216.8 | 21.8 | — | — |
| 11. SK | 4.0 | 15 | 60.0 | 32 | 2 | AP RL | 5 : 10 | 646 | 1773.9 | 176.2 | 469.8 | 29.4 | — | — |
| 12. OK | 4.4 | 15 | 66.0 | 32 | 2 | AP RL | 7 : 8 | 263 | 1060.3 | 36.4 | 226.6 | 22.1 | — | — |
| 13. MH | 4.4 | 15 | 66.0 | 32 | 2 | AP RL | 8 : 7 | 513.1 | 1302.4 | 77.2 | 435.9 | 35.6 | + | + |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----|----|------|----|---|-------------------|------------------|-------|--------|-------|-------|------|---|
| 14. AM | 4.4 | 15 | 66.0 | 35 | 3 | RAO RA LR | 6 : 5 : 4 | 761.2 | 1426.3 | 234.1 | 527.1 | 44.2 | + |
| 15. AS | 4.4 | 15 | 66.0 | 32 | 2 | PA RL | 8 : 7 | 159.5 | 940.3 | 17.9 | 141.6 | 15.4 | + |
| 16. NT | 4.4 | 15 | 66.0 | 32 | 2 | AP RL | 8 : 7 | 184.1 | 985.3 | 50.7 | 133.4 | 14.3 | + |
| 17a.KT | 4.4 | 15 | 66.0 | 31 | 2 | PA RPO | 8 : 7 | 403.7 | 1084.6 | 96 | 307.7 | 31.1 | + |
| 17b.KT | 4.4 | 15 | 66.0 | 35 | 4 | APO PA PRO LPO | 3 : 4 : 4 : 4 | 60.3 | | 27.6 | 32.7 | | + |
| 18. YK | 4.4 | 15 | 66.0 | 29 | 2 | AP PA | 5 : 10 | 275.4 | 1292.7 | 55.5 | 219.9 | 17.8 | + |
| 19. EM | 4.8 | 15 | 72.0 | 40 | 2 | PA RL | 7 : 8 | 192.3 | 863 | 31.5 | 160.8 | 19.3 | + |
| 20. YY | 4.8 | 15 | 72.0 | 34 | 2 | AP RL | 8 : 7 | 467.6 | 1563.8 | 70.3 | 397.3 | 26.6 | + |
| 21. UY | 4.8 | 15 | 72.0 | 35 | 2 | AP RL | 8 : 7 | 749.3 | 1534.2 | 284.6 | 464.7 | 37.2 | + |
| 22. UT | 4.8 | 15 | 72.0 | 41 | 2 | PA RL | 7 : 8 | 528.3 | 1376.3 | 114.1 | 414.2 | 32.8 | + |
| 23. OT | 4.8 | 15 | 72.0 | 31 | 2 | PA RL | 7 : 8 | 428.9 | 1590.8 | 100.4 | 328.5 | 22.0 | + |
| 24. ST | 5.3 | 15 | 79.5 | 34 | 2 | AP RL | 7 : 8 | 337.2 | 1194 | 72.4 | 264.8 | 23.6 | + |
| 25. TT | 5.3 | 15 | 79.5 | 34 | 2 | AP RL | 7 : 8 | 152.3 | 836.6 | 25 | 127.3 | 15.7 | + |

P : posterior A : anterior O : oblique R : right L : left

表5. 照射法

| | | | |
|-----------|--------------------|-------|---------------------------|
| 総線量 | 一回線量 Gy | | 照射体積 30Gy \leq (ml) |
| 49.5 | 3.3 | 2 腫瘍 | <250 12 例 |
| 54.0 | 3.6 | 3 (1) | 250 \leq , <350 4 |
| 60.0 | 4.0 | 5 | 350 \leq 10 |
| 66.0 | 4.4 | 9 | 平均 316.1 26 |
| 72.0 | 4.8 | 5 | |
| 79.5 | 5.3 | 2 | |
| 分割回数 | 15 回 | | 非腫瘍部照射体積 30Gy \leq (ml) |
| 照射期間 | 29-41日 (平均35.1日) | | <150 10 例 |
| 照射門数 | 2 門 (直交) 24 (1) 腫瘍 | | 150 \leq , <350 9 |
| | 3 1 | | 350 \leq 7 |
| | 4 1 | | 平均 240.3 26 |
| 腫瘍体積 (ml) | | | 非腫瘍部照射体積/非腫瘍部体積比 (%) |
| | <40 | 9 腫瘍 | <15 5 例 |
| | 40 \leq , <80 | 9 | 15 \leq , <25 9 |
| | 80 \leq | 8 | 25 \leq 8 |
| | 平均 75.8 | 26 | 平均 22.7 22 ^a |

注 a: 4例にて計測値の欠落がある

(), 解析除外の1例・1腫瘍 (No.4)

表6. 身体所見と臨床検査所見
評価項目と判定時期

| 評価項目 | 評価時期 | 治療前 | 治療中 | | 治療直後 | 治療後 | | | | |
|----------------------------|------|-----|-----|----|------|-----|---|---|---|---|
| | | | 毎週 | 隔週 | | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 病歴 | | ○ | | | | | | | | |
| 自覚症状 | | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | | |
| 身体所見 | | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | | |
| 生検（癌部） ¹⁾ | | ○ | | | | | | | | |
| 皮膚反応 | | | ○ | | ○ | | | | ○ | |
| 血算 ²⁾ | | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | | |
| CRP | | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | | |
| HBs-Ag, Ab, HBc-Ab, HCV-Ab | | ○ | | | | | | | | |
| 尿 | | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | | |
| 便潜血 | | ○ | | | ○ | | | ○ | | |
| 生化学 ³⁾ | | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | | |
| PT, HPT | | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | | |
| ICGR-15 | | ○ | | | ○ | | | ○ | | |
| 腫瘍マーカー（AFPなど） | | ○ | | ○ | ○ | ○ | | | | |
| 血管造影 ⁴⁾ | | ○ | | | | | | | | |
| 超音波 | | ○ | | ○ | ○ | | ○ | | | |
| CT or MRI | | ○ | | | ○ | | | ○ | | |
| 胸・腹部単純X線撮影 | | ○ | | | ○ | | | | ○ | |
| 上部消化管内視鏡 | | ○ | | | ○ | | | | ○ | |
| その他の後遺症 | | | | | | | | | | ○ |
| 治療後の病理学的検査 ⁵⁾ | | | | | | | | | | ○ |

- 1) 生検〔癌部〕：生検による確定診断がなされている腫瘍については、必ずしも必要としない。
- 2) 血算：RBC, Hb, Ht, 網状赤血球数(%), WBC, 分画, 血小板数。
- 3) 生化学：TP, Albumin, ChE, GOT, GPT, γ -GPT, AIP, LAP, T-Bil, D-Bil, I-Bil, LDH, BUN, Cr, Na, K, Cl.
- 4) 血管造影：原則としてリピオドールは使用しない。
- 5) 治療後の病理学的検査：生検、手術、剖検など。

- ①：治療後6ヵ月までは毎月1回、6ヵ月以降は3ヵ月毎に行う。
- ②：3ヵ月毎に行う。
- ③：治療後6ヵ月までは3ヵ月毎、6ヵ月以降は6ヵ月毎に行う。
- ④：治療後1年までは6ヵ月毎、1年以降は12ヵ月毎に行う。
- ⑤：情報が入った時点で評価し、追跡調査記録用紙に記録する。

表7. 肝反応の判定基準

早期肝障害

治療開始後3ヵ月以内の早期に肝障害が悪化し、積極的治療を必要とする状態である。
GOT300IU \leq 、総ビリルビン3.0mg/dl \leq 、アルブミン2.8g/dl \geq 、プロトロンビン活性55% \geq の中、2項目以上が当てはまる場合とする。

晩期高度肝障害

治療開始後3ヵ月以降1年以内の晩期に肝障害が高度に悪化した状態である。
肝障害がPughスコア9 \leq となった場合とする。

肝不全

高度肝障害に肝性脳症（2度以上）、難治性腹水、ないしは高度黄疸（5mg/dl \leq ）の何れかを伴った場合とする。

表8. 総括安全度

早期（3月以内）と晩期（3月以降、12月以内）の全身反応と臓器反応を一定の基準に従って判定し、その結果をまとめた総括安全度を、臨床的安全性を指標として4段階で評価した。

- 1度 早期および晩期反応は、治療を必要としないか、対症治療で治まり、全身状態の低下はみられなかった。
- 2度 早期ないし晩期反応は入院治療を必要としたが、治療によって軽快、回復し、その後は治療をする必要がなく、全身状態の低下は無いか、有っても軽度であった。
- 3度 早期ないし晩期反応は入院治療を必要とし、治療後も障害が慢性的に持続したが、全身状態の低下は無いか、有っても軽く1年以内に予後不良の状態にはならなかった。
- 4度 早期ないし晩期反応は入院治療を必要とし、治療後も障害が慢性的に持続し、全身状態の低下が著しく1年以内に予後不良の状態となった。

*：早期反応はRTOG、晩期反応はRTOG / EORTCならびにLENT SOMAの基準にしたがった。上部消化管反応は早期をRTOG、晩期をLENT SOMAの基準にしたがって判定した。肝反応は全対象例に肝硬変の合併を認めており、病態の変化を従来の基準で表すことが困難なため、早期肝障害、晩期高度肝障害、ならびに肝不全の基準を定め、それにしたがって判定した。

表9. 有用度

総括安全度、腫瘍局所制御、全身状態、治療背景などを総合した有用度を臨床的有用性にしたがって4段階で評価した。

- 1度 総括安全度2 \geq と安全性は臨床上の大きな問題とならず、全身状態の低下はなく、腫瘍局所制御は良好にて1年以上の生存が得られている。
- 2度 総括安全度3と臨床上の安全性に問題を認めたが、全身状態の低下は軽度であり、腫瘍局所制御は良好にて20ヵ月以上の生存が得られている。
- 3度 総括安全度2と安全性は臨床上の大きな問題とならず、全身状態の低下は軽度にて腫瘍局所制御は不良であったが、24ヵ月以上の生存が得られている。
- 4度 総括安全度4と安全性に臨床上の大きな問題を認め、全身状態の低下は著しく、1年以内に肝不全となり、腫瘍局所制御は良好ないしは不良にて2年以内に肝不全死した。

表10. 症例の取扱い

治療対象 25例・26腫瘍

| 取扱い | No.氏名 | 解析除外・非対象の理由 |
|------------------------|-------------------------|---|
| 解析除外 | No.4 | 3回照射にて腫瘍破裂、腹腔内播種転移、肺・骨転移にて治療開始後7月に死亡。 |
| 解析非対象 早期肝反応 | No.11 | 早期に胆石が総胆管に嵌頓したために黄疸など肝障害があらわれ肝反応の判定が出来なかった。 |
| 解析非対象 晩期全身性 ・肝反応 | No.16 19 23 24 | 門脈腫瘍塞栓の進展 (No.19)、肺・骨・リンパ節転移 (No.16, 23, 24) が治療後早期 (初回定期検査時) に発現した。 No.16, 23では転移後に治療開始後6月以内にX線治療を行った。 No.24は8月、No.16は9月、No.19は14月にそれぞれ癌死となった。 |
| 解析非対象 腫瘍治療効果 | No.19 | 治療腫瘍に隣接した門脈腫瘍塞栓にたいして腫瘍部をふくめて6月後にX線治療を追加した。 |

表11. 全身性反応・臓器反応

症例別一覽表

| No.氏名 | 全身性反応 (PS) | | 皮膚反応 月 3 ≤ 6 ≤ <3 <6 <12 | 上部消化管反応 月 3 ≤ 6 ≤ <3 <6 <12 | 呼吸器反応 | | 肝 反 応 (Pughスコア) | | | | | |
|--------|------------------------|-------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | 月 3 ≤ 6 ≤ <3 <6 <12 | 低下 早期 晩期 | | | 月 3 ≤ 6 ≤ <3 <6 <12 | 月 3 ≤ 6 ≤ <3 <6 <12 | 前 | 3 ≤ 月 <6 | 6 ≤ <12 | 12 ≤ <18 | 18 ≤ <24 | |
| 1. AM | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 5 | 6 | 7 | 6 |
| 2. NM | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 8 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| 3. TA | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 7 | 5 | 7 | 7 |
| 4. WM | 解析不採用 | | | | | | | | | | | |
| 5. KK | 2 | 2 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 7 | 11 | 11 | 11 | 肝不全死 24月 |
| 6. SK | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 7. ST | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 9 | 8 | 8 | 8 | 7 |
| 8. OK | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6 | 欠 | 5 | 5 |
| 9. KK | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 7 | 10 | 13 | 肝不全死 15月 | |
| 10. NS | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| 11. SK | 2 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 6 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| 12. OK | 2 | 2 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 7 | 9 | 10 | 12 | 肝不全死 22月 |
| 13. MH | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 7 | 8 | 9 | 10 | 8 |

表12. 全身性反応・臓器反応—高度反応例

A. 全身性反応 PS低下2 ≤ 3例

| No.氏名 | 性 | 年齢 | 治療前 | | 早期肝障害 | 晚期肝障害 | 治療前 | | 腫瘍局所制御 | 治療歴 治療開始前 | 予後・転帰 |
|--------|---|----|--------|------------|-------|-------|-----------|----------------|--------|--------------|----------|
| | | | 全身状態PS | 肝障害Pughスコア | | | 肝外門脈側副血行路 | 腫瘍径 | | | |
| 5. KK | 女 | 69 | 2 | 7 | + | + | 傍食道静脈瘤 高度 | 40×35 | 不良 | + TAE 6月 | 肝不全死 24月 |
| 9. KK | 男 | 58 | 0 | 7 | - | + | 傍食道静脈瘤 高度 | 27×20 | 良好 | + PEI 5月 | 肝不全死 15月 |
| 12. OK | 女 | 61 | 2 | 7 | - | + | 左胃静脈瘤 軽度 | 30×30 16×10 | 良好 | + Lp-TAI 3月前 | 肝不全死 22月 |

要点 1. 全例に晚期高度肝障害がみられ、肝不全死となった。

2. 治療歴を全例にみとめ、6月以内の短期間の再発腫瘍であった。

TAE：肝動脈梗塞療法

PEI：エタノール注入療法

Lp-TAI：リピオドール・抗がん剤
肝動脈注入

B. 皮膚反応 早期GradeIII 1例

| No.氏名 | 性 | 年齢 | 皮膚反応 | | 全身性反応PS | | 上部消化管反応 | | 肝反応 | | 腫瘍局所制御 | 腫瘍径 mm | 腫瘍部位 | 総線量 GyE | 予後・転帰 |
|--------|---|----|------|----|---------|----|---------|----|-------|-------|--------|-----------|------|------------|-------|
| | | | 早期 | 晩期 | 早期 | 晩期 | 早期 | 晩期 | 早期肝障害 | 晩期肝障害 | | | | | |
| 21. UY | 男 | 67 | III | II | 0 | 1 | I | 0 | - | - | 良好 | 70×65 | S4 | 72.0 | 生存15月 |

要点 1. 表在性に位置する大腫瘍であった。

2. 照射線量 ≥ 90% 体積内に皮膚が含まれていた。

C. 上部消化管反応 晩期Grade II 1例

| No.氏名 | 性 | 年齢 | 上部消化管反応 | | 全身性反応PS | | 皮膚反応 | | 肝反応 | | 腫瘍局所制御 | 腫瘍径 mm | 腫瘍部位 | 総線量 GyE | 予後・転帰 |
|--------|---|----|---------|-------------|---------|----|------|----|-------|-------|--------|-----------|------|------------|-------|
| | | | 早期 | 晩期 | 早期 | 晩期 | 早期 | 晩期 | 早期肝障害 | 晩期肝障害 | | | | | |
| 11. SK | 女 | 77 | 0 | 2 十二指腸潰瘍 | 2 | 3 | II | I | 解析非対象 | - | 不良 | 70×63 | S8 | 60.0 | 生存25月 |

要点 1. 呼吸同期法が採用されおらず、上部消化管が照射体積内に含まれた可能性があった。
 2. 気管支喘息のため呼吸運動が不規則であった。

D. 呼吸器反応 胸水局所貯留 X線CT仰臥位

| No.氏名 | 腫瘍径 | 腫瘍部位 | 総線量 | 胸水 | |
|----------|-------|------|------|----------|-----------------------|
| | | | | 貯留部位 | 貯留時期 |
| 5. KK | 40×35 | S8 | 54.0 | 右背側下部胸膜腔 | 12月(+) 14月(+) (心不全併存) |
| 11. SK | 70×63 | S8 | 60.0 | 右背側下部胸膜腔 | 5月(+) 13月(-) |
| 13. MH | 50×45 | S8 | 66.0 | 右背側下部胸膜腔 | 3月(+) 6月(-) |
| 14. AM | 85×72 | S1 | 66.0 | 右背側下部胸膜腔 | 6月(+) 18月(+) (減少残存) |
| 17. a KT | 63×40 | S7 | 66.0 | 右背側下部胸膜腔 | 6月(+) 12月(+) (減少残存) |
| 22. UT | 60×45 | S7 | 72.0 | 右背側下部胸膜腔 | 3月(+) 6月(+) (ほとんど消失) |

表13. 肝反心

A. 肝反心 早期肝障害 6例

| No. 氏名 | 性 | 年齢 | 治療歴 | 腫瘍径 mm | 肝障害 | 肝外門脈 側副血行路 | 腫瘍 局所制御 | 晩期高度 肝障害 | 早期肝障害 | | | 転帰 | | |
|--------|---|----|---|-------------|-----|---------------|------------|-------------|-------|-----|-----|----|-----|-------------|
| | | | | | | | | | GOT | Bil | Alb | | PT | 発現時期 |
| 2. NM | 男 | 65 | + PEI + Lp-TAI | 50×40 a. | 8 | 脾腎静脈瘤 | 良好 | + | 315 | 2.9 | 2.6 | 47 | <1月 | 肝不全死 29月 |
| 5. KK | 女 | 69 | + TAE b. | 40×35 | 7 | 傍食道静脈瘤 高度 | 不良 | + | 59 | 2.4 | 2.8 | 48 | <1月 | 肝不全死 24月 |
| 7. ST | 男 | 61 | + 右葉全肝TAE + PEI 2月10日 c. | 47×40 | 9 | - | 良好 | - | 131 | 1.0 | 2.7 | 55 | <1月 | 生存 25月 |
| 16. NT | 女 | 64 | + SMANCS-TAE 3月 d. | 48×38 | 8 | - | 良好 | - | 110 | 1.0 | 2.8 | 53 | <1月 | 癌死 9月 |
| 25. TT | 女 | 63 | + TAE+PEI + PEI 10月 3月 e. | 32×30 | 8 | - | 良好 | - | 66 | 1.0 | 2.8 | 47 | <1月 | 生存 13月 |
| 23. OT | 男 | 64 | + 肝部分切除術 + TAE+PEI + PEI 3年 7月 3月 f. | 55×45 | 6 | - | 良好 | - | 340 | 0.8 | 2.8 | 52 | <1月 | 生存 13月 |

a. 3月前にTAE (肝動脈塞栓療法) が不成功にて、Lp-TAI (リピオドール肝動脈注入) を実施。

b. 6ヵ月前にTAEを実施したが、その際、肝障害の悪化はなかった。高度に発達した傍食道静脈瘤がみられ、心拍異常に対して人工ペースメーカーの体内埋め込みが行われていた。

c. 2ヵ月10日前に主腫瘍にLipiodol-TAEと他部位の2腫瘍にPEI治療が行われている。その際肝障害の悪化があり、治療前Pughスコア9となっていた。なお治療後6ヵ月にはPughスコア8と回復しており、治療前の肝障害が回復過程にあったと考えられた。

d. 3月前にSMANCS-TAEが実施されている。治療後に高熱の持続と肝障害の悪化をみとめている。治療2日前に高熱をみとめCRP 5.3であった。治療時に肝障害ならびに全身状態の低下が継続していたことが推定された。SMANCSはネオカルチノスタチンとリピオドールの結合物質である。

e. 10月前のTAE+PEI治療の再発腫瘍にたいし3月前にPEI治療が行われている。その際、腹水と胸水の貯留、軽度黄疸、血清アルブミン低下 (3.5→2.6mg/dl) など肝障害の悪化がみられていた。

f. 3年前に右葉S8腫瘍の切除手術。1年前に右葉S6に癌発現し、TAE、6月前に再発にてTAE+PEI、3月前に同腫瘍再発にPEIが実施されている。

要点 1. 治療開始前、6例中の5例が3月以内の治療歴を持ち、肝障害の十分な回復が得られていない状態で治療が開始されたと推定される。

2. 早期肝障害は全例にて1月以内に一過性にみられ、臨床上の大きな問題とならなかった。

B. 肝反応 晚期高度肝障害 5例

| No. 氏名 | 性 | 年齢 | 治療歴 治療開始前 | 腫瘍径 mm | 肝障害Pughスコア | | 肝外門脈 側副血行路 | 早期 肝障害 | 肝不全徴候 | | 腫瘍 局所制御 | 転帰 |
|--------|---|----|--------------------------|----------------|------------|----------|---------------|-----------|-------|-------|------------|-------------|
| | | | | | 治療前 | 治療後3-12月 | | | 肝性脳症 | 難治性腹水 | | |
| 2. NM | 男 | 65 | PEI + Lp-TAI 3月 | 50×40 | 8 | 9 | 脾腎静脈瘤 | + | + 20月 | - | 良好 | 肝不全死 29月 |
| 5. KK | 女 | 69 | TAE 6月 | 40×35 | 7 | 11 | 傍食道静脈瘤 高度 | + | + 6月 | + 14月 | 不良 | 肝不全死 24月 |
| 9. KK | 男 | 58 | PEI 5月 | 27×20 | 7 | 13 | 傍食道静脈瘤 高度 | - | + 10月 | + 12月 | 良好 | 肝不全死 15月 |
| 12. OK | 女 | 61 | Lp-TAI+FAM 40mg 3月 | 30×30 16×10 | 7 | 10 | 左胃静脈瘤 軽度 | - | + 10月 | + 18月 | 良好 | 肝不全死 22月 |
| 13. MH | 女 | 63 | - | 50×45 | 7 | 9 | 傍食道静脈瘤 軽度 | - | + 11月 | + 6月 | 良好 | 生存 21月 |

- 要点 1. 肝不全死4例の全例に晚期高度肝障害をみとめた。
2. 晚期高度肝障害の全例に肝外門脈側副血行路をみとめた。

表14. 肝外門脈側副血行路

| No.氏名 | 性 | 年齢 | 肝障害Pughスコア | | 肝外門脈側副血行路 | | 全身反応 PS低下 | 肝反応 | | 肝不全徴候 | | 治療歴 治療前(月) | 転帰 |
|--------|---|----|------------|---------|---------------|---------|--------------|-----------|-------------|-------|-----------|---------------|-------------|
| | | | 治療前 | 後(≤12月) | 治療前 | 後(≤12月) | | 早期 肝障害 | 晚期高度 肝障害 | 肝性脳症 | 難治性 腹水 | | |
| 2. NM | 男 | 65 | 8 | 9 | 脾腎静脈瘤 高度 | 高度 | 0 | + | + | + 20月 | - | + 3月 | 肝不全死 29月 |
| 5. KK | 女 | 69 | 7 | 11 | 傍食道静脈瘤 高度 | 高度 | 2 | + | + | + 6月 | + 14月 | + 6月 | 肝不全死 24月 |
| 9. KK | 男 | 58 | 7 | 13 | 傍食道静脈瘤 高度 | 高度(6月) | 4 | - | + | + 10月 | + 12月 | + 5月 | 肝不全死 15月 |
| 10. NS | 女 | 71 | 8 | 8 | 脾胃静脈瘤 変化なし | | 0 | - | - | - | - | - | 生存 25月 |
| 12. OK | 女 | 61 | 7 | 10 | 左胃静脈瘤 軽度 | 高度(6月) | 2 | - | + | + 10月 | + 18月 | + 3月 | 肝不全死 22月 |
| 13. MH | 女 | 63 | 7 | 9 | 傍食道静脈瘤 軽度 | 高度(3月) | 1 | - | + | + 11月 | + 6月 | - | 生存 21月 |

註 1. 静脈瘤軽度：静脈の屈曲・蛇行を限局してみとめる。

2. 静脈瘤高度：静脈のじゅず状・とぐろ状変化を広範囲にみとめる。

表15. 早期肝障害の要因別解析

| 早期肝障害 対象症例数 | | 無 17 | | 有 6 | | 検 定 |
|-------------------------------------|------------|---------|------|--------|------|-----------------------|
| 性 | 男 | 10 | 58.8 | 3 | 50 | EXACT |
| | 女 | 7 | 41.2 | 3 | 50 | P=0.805 |
| 年齢 | 54~60才 | 4 | 23.5 | | | EXACT |
| | 61~70 | 9 | 52.9 | 6 | 100 | |
| | 71~77 | 4 | 23.5 | | | P=0.095+ |
| PS | 0 | 6 | 35.3 | 1 | 16.7 | KRUSCAL |
| | 1 | 6 | 35.3 | 2 | 33.3 | X ² =1.005 |
| | 2 | 5 | 29.4 | 3 | 50 | DF=2 |
| Stage (TNM) | II | 6 | 35.3 | 4 | 66.7 | EXACT |
| | III A | 5 | 29.4 | 0 | 0 | |
| | IV A | 6 | 35.3 | 2 | 33.3 | P=0.638 |
| Child分類 | A | 13 | 76.5 | 2 | 33.3 | KRUSCAL |
| | B | 1 | 5.9 | 1 | 16.7 | X ² =3.363 |
| | C | 3 | 17.6 | 3 | 50 | DF=2 |
| Pughスコア | 5, 6 | 10 | 58.8 | 1 | 16.7 | EXACT |
| | 7, 8, 9 | 7 | 41.2 | 5 | 83.3 | P=0.155 |
| 臨床病期 | I | 3 | 17.6 | | | EXACT |
| | II | 13 | 76.5 | 5 | 83.3 | |
| | III | 1 | 5.9 | 1 | 16.7 | P=0.509 |
| 側副血行路 | 無 | 13 | 76.5 | 4 | 66.7 | EXACT |
| | 有 | 4 | 23.5 | 2 | 33.3 | P=0.724 |
| 前治療時期分類 | - | 6 | 35.3 | | | EXACT |
| | +3月< | 10 | 58.8 | 1 | 16.7 | |
| | +3月≥ | 1 | 5.9 | 5 | 83.3 | P=0.001** |
| 線量 | 49.5 Gy | 1 | 5.9 | 1 | 16.7 | KRUSCAL |
| | 54 | 1 | 5.9 | 1 | 16.7 | X ² =0.220 |
| | 60 | 3 | 17.6 | 1 | 16.7 | DF=2 |
| | 66 | 7 | 41.2 | 1 | 16.7 | |
| | 72 | 4 | 23.5 | 1 | 16.7 | |
| | 79.5 | 1 | 5.9 | 1 | 16.7 | |
| 腫瘍径分類 | 21 ≤ <40mm | 6 | 35.3 | 1 | 16.7 | EXACT |
| | 40 ≤ <60 | 4 | 23.5 | 5 | 83.3 | |
| | 60 ≤ | 7 | 41.2 | | | P=0.032* |
| 照射体積・30Gy | N | 16 | | 5 | | Wilcoxon |
| | MEAN | 353.9 | | 249.3 | | Z ₀ =0.991 |
| | SD | 211.9 | | 125.4 | | P=0.322 |
| | MAX | 761.2 | | 428.9 | | |
| | MIN | 87.4 | | 148.9 | | |
| 照射体積・30Gy -腫瘍体積 ml | N | 16 | | 5 | | Wilcoxon |
| | MEAN | 278.1 | | 192.5 | | Z ₀ =1.156 |
| | SD | 140.6 | | 98.3 | | P=0.248 |
| | MAX | 527.1 | | 328.5 | | |
| | MIN | 77.2 | | 106 | | |
| 照射体積・30Gy /肝体積 ml 比 | N | 16 | | 5 | | Wilcoxon |
| | MEAN | 0.3 | | 0.2 | | Z ₀ =0.743 |
| | SD | 0.1 | | 0.1 | | P=0.457 |
| | MAX | 0.5 | | 0.3 | | |
| | MIN | 0.1 | | 0.1 | | |
| 照射体積・30Gy -腫瘍体積/肝体積-腫瘍体積 ml 比 | N | 16 | | 5 | | Wilcoxon |
| | MEAN | 0.2 | | 0.2 | | Z ₀ =1.032 |
| | SD | 0.1 | | 0.1 | | P=0.302 |
| | MAX | 0.4 | | 0.3 | | |
| | MIN | 0.1 | | 0.1 | | |

表16. 早期肝障害例における背景要因の相関関係

上段：Spearmanの順位相関係数
下段：p-value

**p<0.01, *p<0.05, †p<0.1

n = 23

| | 1. 早期肝障害 | 2. 前治療時期分類 | 3. Child分類 | 4. Pugh分類 | 5. 臨床病期 | 6. Stage (TNM) | 7. 線量 | 8. 最大腫瘍径分類 | 9. 30Gy≦照射体積 | 10. 30Gy≦照射体積比 (%) |
|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1. 早期肝障害 | | 0.6854 0.0003 ** | 0.3909 0.0651 † | 0.3705 0.0817 † | 0.2694 0.2138 | -0.2635 0.2244 | -0.0999 0.6500 | -0.1269 0.5639 | -0.2215 0.3344 | -0.1661 0.4716 |
| 2. 前治療時期分類 | 0.6854 0.0003 ** | | 0.1350 0.5390 | 0.2410 0.2680 | 0.2582 0.2341 | -0.1407 0.5217 | 0.1308 0.5517 | -0.2314 0.2879 | -0.3037 0.1808 | -0.2798 0.2192 |
| 3. Child分類 | 0.3909 0.0651 † | 0.1350 0.5390 | | 0.6873 0.0003 ** | 0.4834 0.0194 * | -0.3533 0.0981 † | -0.2775 0.1998 | -0.2500 0.2498 | -0.3578 0.1113 | -0.2913 0.2000 |
| 4. Pugh分類 | 0.3705 0.0817 † | 0.2410 0.2680 | 0.6873 0.0003 ** | | 0.4736 0.0224 * | -0.2597 0.2314 | -0.4866 0.0185 * | -0.3346 0.1185 | -0.4251 0.0547 † | -0.2834 0.2131 |
| 5. 臨床病期 | 0.2694 0.2138 | 0.2582 0.2341 | 0.4834 0.0194 * | 0.4736 0.0224 * | | -0.1137 0.6053 | 0.1257 0.5674 | -0.1108 0.6147 | 0.0618 0.7899 | 0.0130 0.9552 |
| 6. Stage (TNM) | -0.2635 0.2244 | -0.1407 0.5217 | -0.3533 0.0981 † | -0.2597 0.2314 | -0.1137 0.6053 | | 0.3953 0.0618 † | 0.6651 0.0005 ** | 0.6616 0.0011 ** | 0.6845 0.0006 ** |
| 7. 線量 | -0.0999 0.6500 | 0.1308 0.5517 | -0.2775 0.1998 | -0.4866 0.0185 * | 0.1257 0.5674 | 0.3953 0.0618 † | | 0.1514 0.4903 | 0.4038 0.0695 † | 0.3842 0.0855 † |
| 8. 最大腫瘍径分類 | -0.1269 0.5639 | -0.2314 0.2879 | -0.2500 0.2498 | -0.3346 0.1185 | -0.1108 0.6147 | 0.6651 0.0005 ** | 0.1514 0.4903 | | 0.7331 0.0002 ** | 0.7228 0.0002 ** |
| 9. 30Gy≦照射体積 | -0.2215 0.3344 | -0.3037 0.1808 | -0.3578 0.1113 | -0.4251 0.0547 † | 0.0618 0.7899 | 0.6616 0.0011 ** | 0.4038 0.0695 † | 0.7331 0.0002 ** | | 0.9519 0.0001 ** |
| 10. 30Gy≦照射体積比 (%) | -0.1661 0.4716 | -0.2798 0.2192 | -0.2913 0.2000 | -0.2834 0.2131 | 0.0130 0.9552 | 0.6845 0.0006 ** | 0.3842 0.0855 † | 0.7228 0.0002 ** | 0.9519 0.0001 ** | |

表17. 晩期肝障害の要因別解析

| 晩期肝障害 対象症例数 | 無 15 | 有 5 | 検 定 | | | |
|--------------------------------------|---|---------------------------------------|---|--------------------|------------------|---|
| 性 | 男 9 | 60 40 | 2 3 | 40 60 | EXACT P=0.845 | |
| 年齢 | 54~60才 61~70 71~77 | 3 7 5 | 20 46.7 33.3 | 1 4 20 80 | EXACT P=0.349 | |
| PS | 0 1 2 | 6 3 6 | 40 20 40 | 1 2 2 | 20 40 40 | KRUSCAL X2=0.175 P=0.675 |
| Stage (TNM) | II IIIA IVA | 8 3 4 | 53.3 20 26.7 | 3 2 0 | 60 40 0 | EXACT P=0.355 |
| Child分類 | A B C | 11 4 4 | 73.3 26.7 | 2 1 2 | 40 20 40 | KRUSCAL X2=1.200 DF=2 P=0.273 |
| Pughスコア | 5, 6 7, 8, 9 | 9 6 | 60 40 | 5 | 100 | EXACT P=0.042* |
| 臨床病期 | I II III | 2 12 1 | 13.3 80 6.7 | 4 1 | 80 20 | EXACT P=0.756 |
| 側副血行路 | 無 有 | 14 1 | 93.3 6.7 | 5 | 100 | EXACT P=0.000** |
| 前治療時期分類 | - +3月< +3月≥ | 6 7 2 | 40 46.7 13.3 | 1 2 2 | 20 40 40 | EXACT P=0.397 |
| 線量 | 49.5 Gy 54 60 66 72 79.5 | 1 1 5 4 3 1 | 6.7 6.7 33.3 26.7 20 6.7 | 1 1 3 | 20 20 60 | KRUSCAL X2=0.587 DF=2 P=0.444 |
| 腫瘍径分類 | 21≤ <40mm 40≤ <60 60≤ | 5 3 7 | 33.3 20 46.7 | 2 3 | 40 60 | EXACT P=0.094+ |
| 照射体積・30Gy ml | N MEAN SD MAX MIN | 14 382.2 229 761.2 87.4 | 265.6 174.5 513.1 137.2 | 4 | | KRUSCAL X2=0.914 DF=2 P=0.339 |
| 照射体積・30Gy - 腫瘍体積 ml | N MEAN SD MAX MIN | 14 292.8 148.8 527.1 77.2 | 223.5 151 435.9 108 | 4 | | KRUSCAL X2=0.722 DF=2 P=0.396 |
| 照射体積・30Gy / 肝体積 ml 比 | N MEAN SD MAX MIN | 14 0.3 0.1 0.5 0.1 | 0.2 0.1 0.4 0.1 | 4 | | KRUSCAL X2=0.0722 DF=2 P=0.396 |
| 照射体積・30Gy - 腫瘍体積/肝体積-腫瘍体積 ml 比 | N MEAN SD MAX MIN | 14 0.2 0.1 0.4 0.1 | 0.2 0.1 0.4 0.1 | 4 | | KRUSCAL X2=0.722 DF=2 P=0.396 |

表18. 晚期肝障害例における背景要因の相関関係

上段：Spearmanの順位相関係数
下段：p-value

**p<0.01, *p<0.05, †p<0.1

n = 20

| | 1. 晚期高度肝障害 | 2. 側副血行路 | 3. Pugh分類 | 4. Child分類 | 5. Stage (TNM) | 6. 前治療時期分類 | 7. 線量 | 8. 最大腫瘍径分類 | 9. 30Gy≤照射体積 | 10. 30Gy≤照射体積比(%) |
|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1. 晚期高度肝障害 | | 0.8819 0.0001** | 0.5222 0.0182* | 0.2513 0.2852 | -0.0666 0.7800 | 0.2699 0.2498 | -0.1757 0.4587 | -0.2760 0.2388 | -0.2060 0.4120 | -0.2318 0.3547 |
| 2. 側副血行路 | 0.8819 0.0001** | | 0.5921 0.0059** | 0.3957 0.0841† | -0.1574 0.5073 | 0.1224 0.6072 | -0.2344 0.3199 | -0.3912 0.0881† | -0.2271 0.3648 | -0.2749 0.2695 |
| 3. Pugh分類 | 0.5222 0.0182* | 0.5921 0.0059** | | 0.6562 0.0017** | -0.1160 0.6261 | 0.3476 0.1331 | -0.3508 0.1293 | -0.3603 0.1186 | -0.2891 0.2446 | -0.4818 0.0429* |
| 4. Child分類 | 0.2513 0.2852 | 0.3957 0.0841† | 0.6562 0.0017** | | -0.2722 0.2455 | 0.1661 0.4838 | -0.1818 0.4429 | -0.2601 0.2680 | -0.2857 0.2504 | -0.3655 0.1358 |
| 5. Stage (TNM) | -0.0666 0.7800 | -0.1574 0.5073 | -0.1160 0.6261 | -0.2722 0.2455 | | -0.2429 0.3021 | 0.3462 0.1348 | 0.5865 0.0066** | 0.7296 0.0006** | 0.6608 0.0028** |
| 6. 前治療時期分類 | 0.2699 0.2498 | 0.1224 0.6072 | 0.3476 0.1331 | 0.1661 0.4838 | -0.2429 0.3021 | | 0.0615 0.7967 | -0.3240 0.1633 | -0.3724 0.1280 | -0.4101 0.0910† |
| 7. 線量 | -0.1757 0.4587 | -0.2344 0.3199 | -0.3508 0.1293 | -0.1818 0.4429 | 0.3462 0.1348 | 0.0615 0.7967 | | 0.0535 0.8228 | 0.3891 0.1104 | 0.4031 0.0971† |
| 8. 最大腫瘍径分類 | -0.2760 0.2388 | -0.3912 0.0881† | -0.3603 0.1186 | -0.2601 0.2680 | 0.5865 0.0066** | -0.3240 0.1633 | 0.0535 0.8228 | | 0.7896 0.0001** | 0.8400 0.0001** |
| 9. 30Gy≤照射体積 | -0.2060 0.4120 | -0.2271 0.3648 | -0.2891 0.2446 | -0.2857 0.2504 | 0.7296 0.0006** | -0.3724 0.1280 | 0.3891 0.1104 | 0.7896 0.0001** | | 0.9504 0.0001** |
| 10. 30Gy≤照射体積比(%) | -0.2318 0.3547 | -0.2749 0.2695 | -0.4818 0.0429* | -0.3655 0.1358 | 0.6608 0.0028** | -0.4101 0.0910† | 0.4031 0.0971† | 0.8400 0.0001** | 0.9504 0.0001** | |

表19. 治療による血液検査所見の時間経過変化

A. 肝外門脈塞副血行路 (一)・軽度肝障害群 (Pughスコア 5,6)

| 検査項目 | 治療前 | 例数 | 治療開始後 <3M | 例数 | 3 ≤ <6M | 例数 | 6 ≤ <12M | 例数 | 12 ≤ <18M | 例数 |
|----------------------------|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|
| ALB (g/dl) | 3.9 ± 0.4 | 9 | 3.5 ± 0.3 | 8 | 3.7 ± 0.4 | 9 | 3.6 ± 0.3 | 8 | 3.7 ± 0.2 | 7 |
| T. BIL (mg/dl) | 0.9 ± 0.3 | 9 | 1.2 ± 0.4 | 8 | 1.2 ± 0.3 | 9 | 1.0 ± 0.4 | 8 | 0.9 ± 0.4 | 7 |
| GOT (IU/l) | 61.0 ± 35.5 | 9 | 108.2 ± 48.2 | 8 | 92.6 ± 63.8 | 9 | 71.8 ± 43.6 | 8 | 71.4 ± 37.7 | 7 |
| GPT (IU/l) | 57.0 ± 26.7 | 9 | 119.9 ± 59.5 | 8 | 113.2 ± 130.1 | 9 | 61.8 ± 40.1 | 8 | 69.6 ± 36.8 | 7 |
| ALP (U/l) | 276.3 ± 117.3 | 9 | 325.2 ± 130.6 | 8 | 449.0 ± 202.6 | 9 | 405.1 ± 169.8 | 8 | 394.9 ± 138.8 | 7 |
| T. CHO (mg/dl) | 178.7 ± 33.1 | 9 | 155.1 ± 24.8 | 8 | 171.3 ± 31.7 | 9 | 147.8 ± 25.0 | 8 | 155.9 ± 22.3 | 7 |
| CHE (IU/l) | 213.4 ± 46.4 | 9 | 165.4 ± 42.9 | 8 | 171.1 ± 46.2 | 9 | 176.2 ± 48.7 | 8 | 211.3 ± 42.4 | 7 |
| PT (%) | 79.8 ± 14.8 | 9 | 68.6 ± 14.1 | 8 | 69.7 ± 15.9 | 9 | 66.1 ± 9.4 | 8 | 76.1 ± 12.6 | 7 |
| RBC (×10 ⁴ /μl) | 425.3 ± 31.4 | 9 | 380.0 ± 43.1 | 8 | 393.7 ± 36.6 | 9 | 387.2 ± 43.8 | 8 | 388.9 ± 48.1 | 7 |
| WBC (×10 ² /μl) | 48.7 ± 11.0 | 9 | 35.9 ± 9.7 | 8 | 42.2 ± 11.8 | 9 | 33.5 ± 6.0 | 8 | 39.9 ± 10.4 | 7 |
| Hb (g/dl) | 13.8 ± 0.8 | 9 | 12.3 ± 1.2 | 8 | 12.6 ± 1.3 | 9 | 12.1 ± 1.7 | 8 | 12.4 ± 1.8 | 7 |
| PLT (×10 ⁴ /μl) | 12.7 ± 3.1 | 9 | 10.0 ± 3.0 | 8 | 10.8 ± 2.8 | 9 | 10.2 ± 2.3 | 8 | 10.2 ± 2.9 | 7 |
| ICGRI5 (%) | 20.9 ± 8.3 | 9 | 24.9 ± 14.8 | 8 | 35.2 ± 13.1 | 6 | 34.8 ± 23.0 | 8 | 25.6 ± 13.1 | 5 |

B. 肝外門脈側副血行路 (一)・高度肝障害群 (Pughスコア 7,8,9)

| 検査項目 | 治療前 | 例数 | 治療開始後 <3M | 例数 | 3 ≦ <6M | 例数 | 6 ≦ <12M | 例数 | 12 ≦ <18M | 例数 |
|----------------------------|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|
| ALB (g/dl) | 3.2 ± 0.6 | 5 | 3.0 ± 0.6 | 5 | 3.4 ± 0.3 | 5 | 3.6 ± 0.5 | 5 | 3.4 ± 0.7 | 5 |
| T. BIL (mg/dl) | 0.9 ± 0.6 | 5 | 1.4 ± 0.6 | 5 | 1.0 ± 0.6 | 5 | 1.1 ± 0.5 | 5 | 1.0 ± 0.4 | 5 |
| GOT (IU/l) | 99.0 ± 38.8 | 5 | 145.8 ± 70.3 | 5 | 117.0 ± 68.4 | 5 | 105.2 ± 42.5 | 5 | 125.6 ± 72.0 | 5 |
| GPT (IU/l) | 99.4 ± 40.4 | 5 | 136.0 ± 66.9 | 5 | 124.2 ± 95.5 | 5 | 105.8 ± 49.5 | 5 | 154.8 ± 100.3 | 5 |
| ALP (U/l) | 401.8 ± 222.0 | 5 | 451.9 ± 244.1 | 5 | 522.7 ± 291.5 | 5 | 531.6 ± 276.4 | 5 | 537.8 ± 279.7 | 5 |
| T. CHO (mg/dl) | 152.6 ± 19.4 | 5 | 139.6 ± 31.8 | 5 | 165.2 ± 26.7 | 5 | 159.0 ± 30.2 | 5 | 154.6 ± 35.9 | 5 |
| CHE (IU/l) | 143.6 ± 68.1 | 5 | 127.4 ± 78.6 | 5 | 147.4 ± 71.6 | 5 | 155.0 ± 79.1 | 5 | 141.8 ± 64.2 | 5 |
| PT (%) | 61.6 ± 10.7 | 5 | 57.6 ± 7.3 | 5 | 60.2 ± 12.7 | 5 | 63.4 ± 12.3 | 5 | 61.7 ± 7.0 | 5 |
| RBC (×10 ⁴ /μl) | 401.0 ± 43.3 | 5 | 380.4 ± 45.0 | 5 | 408.0 ± 45.2 | 5 | 409.8 ± 61.1 | 5 | 406.6 ± 55.5 | 5 |
| WBC (×10 ² /μl) | 51.2 ± 21.7 | 5 | 34.6 ± 10.9 | 5 | 39.0 ± 16.7 | 5 | 41.4 ± 21.0 | 5 | 41.4 ± 22.1 | 5 |
| Hb (g/dl) | 13.3 ± 1.1 | 5 | 12.7 ± 1.0 | 5 | 13.4 ± 1.0 | 5 | 13.2 ± 1.2 | 5 | 13.1 ± 1.2 | 5 |
| PLT (×10 ⁴ /μl) | 13.6 ± 4.7 | 5 | 9.6 ± 2.7 | 5 | 12.1 ± 2.8 | 5 | 12.5 ± 3.8 | 5 | 12.5 ± 3.7 | 5 |
| ICGR15 (%) | 26.6 ± 13.1 | 5 | 36.6 ± 19.5 | 5 | 31.9 ± 13.8 | 5 | 27.4 ± 10.6 | 5 | 31.2 ± 16.1 | 5 |

C. 肝外門脈側副血行路 (+)・高度肝障害群 (Pughスコア 7,8)

| 検査項目 | 治療前 | 例数 | 治療開始後 <3M | 例数 | 3≦ <6M | 例数 | 6≦ <12M | 例数 | 12≦ <18M | 例数 |
|----------------------------|--------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|
| ALB (g/dl) | 3.2 ± 0.4 | 6 | 2.9 ± 0.3 | 6 | 3.2 ± 0.4 | 6 | 3.0 ± 0.3 | 6 | 2.9 ± 0.3 | 6 |
| T. BIL (mg/dl) | 1.6 ± 0.4 | 6 | 2.2 ± 0.7 | 6 | 1.7 ± 0.5 | 6 | 2.0 ± 0.4 | 6 | 2.1 ± 0.4 | 6 |
| GOT (IU/l) | 87.0 ± 38.1 | 6 | 149.2 ± 108.8 | 6 | 103.7 ± 49.5 | 6 | 129.2 ± 114.8 | 6 | 128.0 ± 112.7 | 6 |
| GPT (IU/l) | 72.0 ± 35.1 | 6 | 107.2 ± 70.3 | 6 | 75.3 ± 42.1 | 6 | 87.7 ± 72.6 | 6 | 81.3 ± 67.7 | 6 |
| ALP (U/l) | 367.9 ± 99.5 | 6 | 537.0 ± 255.1 | 6 | 589.9 ± 274.0 | 6 | 720.8 ± 273.4 | 6 | 607.3 ± 307.2 | 6 |
| T. CHO (mg/dl) | 163.3 ± 18.7 | 6 | 147.3 ± 20.4 | 6 | 161.2 ± 27.4 | 6 | 151.2 ± 30.6 | 6 | 140.3 ± 30.2 | 6 |
| CHE (IU/l) | 118.3 ± 27.8 | 6 | 86.7 ± 15.1 | 6 | 96.7 ± 13.0 | 6 | 78.2 ± 24.5 | 6 | 76.0 ± 20.0 | 6 |
| PT (%) | 59.0 ± 5.4 | 6 | 49.2 ± 3.5 | 6 | 52.3 ± 5.6 | 6 | 51.7 ± 6.1 | 6 | 51.3 ± 5.4 | 6 |
| RBC (×10 ⁴ /μl) | 374.0 ± 39.9 | 6 | 339.8 ± 56.8 | 6 | 358.7 ± 66.6 | 6 | 342.7 ± 53.3 | 6 | 334.2 ± 62.4 | 6 |
| WBC (×10 ² /μl) | 38.8 ± 13.5 | 6 | 26.8 ± 17.1 | 6 | 39.2 ± 19.8 | 6 | 38.0 ± 20.9 | 6 | 40.2 ± 30.0 | 6 |
| Hb (g/dl) | 12.9 ± 1.1 | 6 | 11.6 ± 1.4 | 6 | 12.0 ± 1.3 | 6 | 11.1 ± 1.2 | 6 | 10.7 ± 1.8 | 6 |
| PLT (×10 ⁴ /μl) | 6.6 ± 2.2 | 6 | 4.7 ± 1.4 | 6 | 6.2 ± 2.1 | 6 | 5.6 ± 1.1 | 6 | 5.5 ± 0.8 | 6 |
| ICGR15 (%) | 43.0 ± 7.0 | 6 | 46.7 ± 9.5 | 6 | 49.0 ± 15.9 | 6 | 57.5 ± 9.6 | 6 | 44.4 ± 8.0 | 6 |

表20. 肝障害ならびに肝外門脈側副血行路からみた血液検査所見
治療前

| 検査項目 | 軽度肝障害 (Pughスコア5,6) 門脈側副血行路 (-) 9例 | 高度肝障害 (Pughスコア7,8,9) 門脈側副血行路 (-) 5例 | 高度肝障害 (Pughスコア7,8) 門脈側副血行路 (+) 6例 |
|----------------------|---|---|---|
| Albumin g/dl | 3.9 ± 0.4 | 3.2 ± 0.6 | 3.2 ± 0.4 |
| Bilirubin mg/dl | 0.9 ± 0.3 | 0.9 ± 0.6 | 1.6 ± 0.4 |
| GOT U/l | 61.0 ± 35.5 | 99.0 ± 38.8 | 87.0 ± 38.1 |
| GPT U/l | 57.0 ± 26.7 | 99.4 ± 40.4 | 72.0 ± 35.1 |
| ALP U/l | 276.3 ± 117.3 | 401.8 ± 222.0 | 367.9 ± 99.5 |
| Cholesterol mg/l | 178.7 ± 33.1 | 152.6 ± 19.4 | 163.3 ± 18.7 |
| Cholinesterase U/l | 213.4 ± 46.4 | 143.6 ± 68.1 | 118.3 ± 27.8 |
| Prothrombin % | 79.8 ± 14.8 | 61.6 ± 10.7 | 59.0 ± 5.4 |
| 赤血球 ×10 ⁴ | 425.3 ± 31.4 | 401.0 ± 43.3 | 374.0 ± 39.9 |
| 白血球 ×10 ² | 48.7 ± 11.0 | 51.2 ± 21.7 | 38.8 ± 13.5 |
| 血色素 % | 13.8 ± 0.8 | 13.3 ± 1.1 | 12.9 ± 1.1 |
| 血小板 ×10 ⁴ | 12.7 ± 3.1 | 13.6 ± 4.7 | 6.6 ± 2.2 |
| ICG15分値 % | 20.9 ± 8.3 | 26.6 ± 13.1 | 43.0 ± 7.0 |

表21. 腫瘍治療効果

| NO. 氏名 | 腫瘍径 | 腫瘍縮小率% | | | | | | 腫瘍局所制御 | | | | AFP | | | | 予後・転帰 | | |
|--------|----------------|--------|------|---------------|------|------|------|-------------|----|----|-------|-----|------|----------|-----------|-------|------------------------|----------------------|
| | | 3月 | 6 | 12 | 18 | 24 | 3月 | 6 | 12 | 18 | 24 | 前 | <3 | 3≤ <6 | 6≤ <12 | | 12≤ <18 | AFP 持続 急上昇 |
| 1. AM | 30×30 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | + | + | + | 15 | 23 | 7.5 | 21 | 31 | + | 肝内他部位癌発現 (14月) 生存32月 |
| 2. NM | 50×40 | 21.3 | 14.9 | 56.3 | 79.0 | 60.4 | 60.4 | + | + | + | 27 | 25 | 29 | 38 | 89 | + | 肝内他部位癌発現 (13月) 肝不全死29月 | |
| 3. TA | 65×60 33×20 | 51.5 | 61.3 | 64.9 | 66.6 | 79.5 | 79.5 | + | + | + | 12 | 32 | 380 | 480 | 6.2 治療 | + | 肝内他部位癌発現 (7月) 生存31月 | |
| 4. WM | | | | | | | | | | | | | | | | | | 解析不採用 |
| 5. KK | 40×35 | 39.0 | 67.0 | 53.6 再発13月 | | | | 再発治療 13月 | + | | 20 | 14 | 16 | 81 | 1600 | + | 治療腫瘍再発 (13月) 肝不全死24月 | |
| 6. SK | 75×60 | 48.4 | 86.8 | 88.4 | 91.1 | 86.1 | 86.1 | + | + | + | 2000 | 650 | 11 | 9.3 | 7.6 | - | 肝内他部位癌発現 (19月) 生存25月 | |
| 7. ST | 47×40 | 24.0 | 55.3 | 78.8 | 79.8 | | | + | + | | 23 | 0 | 34 | 35 | 25 | - | 肝内他部位癌発現 (19月) 生存25月 | |
| 8. OK | 21×16 | 55.4 | 欠 | 100 | 100 | 100 | 100 | + | + | + | 3.3 | 1.9 | 5.5 | 0 | 2.6 | - | 生存25月 | |
| 9. KK | 27×20 | 58.5 | 72.2 | 欠 | | | | | | | 19 | 18 | 13 | 5 | 4.3 | - | 肝不全死15月 | |
| 10. NS | 21×20 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | + | + | + | 26 | 41 | 63 | 39 | 33 | - | 生存25月 | |
| 11. SK | 70×63 | 55.1 | 61.2 | 再発治療 9月 | | | | 再発治療 9月 | + | | 50000 | 110 | 2100 | 16000 | | + | 治療腫瘍再発 (9月) 生存25月 | |
| 12. OK | 30×30 16×10 | 66.8 | 70.9 | 77.4 | 77.4 | | | + | + | | 11 | 11 | 16 | 5.4 | 7.4 | - | 肝内他部位癌発現 (19月) 肝不全死22月 | |
| 13. MH | 50×45 | 62.7 | 75.1 | 87.3 | 100 | | | + | + | | 190 | 48 | 2.5 | 10 | 6.6 | - | 生存21月 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|----------------|------|------------|------|------|--|--|--|--|--|--|-------|------|------|------|-----|---|------------------------|
| 14. AM | 85×72 | 78.3 | 86.3 | 88.3 | 90.2 | | | | | | | 34000 | 22 | 3 | 1.6 | 1.3 | - | 生存20月 |
| 15. AS | 30×28 | 31.5 | 50.0 | 65.7 | | | | | | | | 34 | 4 | 6.3 | 46 | | + | 肝内他部位癌発現 (11月) 癌死17月 |
| 16. NT | 48×38 | 29.3 | 34.2 | | | | | | | | | 220 | 150 | 930 | 1600 | | + | 進行癌早期発現 (3月) 癌死9月 |
| 17a. KT | 63×40 | 92.3 | 94.3 | 95.1 | 94.8 | | | | | | | 87 | 1000 | 1700 | | | + | 肝内他部位癌併存 (1.5月) 生存20月 |
| 17b. KT | 30×28 | 63.1 | 80.0 | 80.4 | | | | | | | | 1700 | 18 | 39 | 40 | 18 | - | 17aの治療後 生存17月 |
| 18. YK | 40×36 | 86.7 | 91.7 | 91.7 | | | | | | | | 22000 | 26 | 24 | 13 | 89 | + | 肝内他部位癌発現 (13月) 生存19月 |
| 19. EM | 65×52 | 増大 | 再発治療 6月 | | | | | | | | | 50 | 99 | 130 | 300 | 560 | + | 腫瘍隣接部門脈腫瘍塞栓 (2月) 癌死14月 |
| 20. YY | 50×48 11×11 | 15.9 | 22.8 | 38.4 | | | | | | | | 6500 | 28 | 62 | 62 | 150 | + | 肝内他部位癌発現 (12.6月) 生存15月 |
| 21. UY | 70×65 | 83.4 | 86.1 | 90.7 | | | | | | | | 260 | 24 | 12 | 7.3 | 9.9 | - | 生存15月 |
| 22. UT | 60×45 | 80.0 | 84.6 | 83.4 | | | | | | | | 4.4 | 12 | 7.8 | 3.7 | 3 | - | 生存14月 |
| 23. OT | 55×45 | 6.7 | 0 | 欠 | | | | | | | | 620 | 1500 | 6700 | 8100 | | + | 進行癌早期発現 (4月) 生存13月 |
| 24. ST | 55×50 | 9.2 | 14.5 | | | | | | | | | 130 | 150 | 1200 | 1500 | | + | 進行癌早期発現 (5.5月) 癌死8月 |
| 25. TT | 32×30 | 18.8 | 29.7 | 50.4 | | | | | | | | 21 | 14 | 12 | 15 | 15 | - | 生存13月 |

註1. 腫瘍局所制御、+良好 -不良

註2. AFP持続急上昇：3時点測定にて、AFP値が持続上昇し倍増する。

表22. 進行癌早期発現

| No.氏名 | 性 | 年齢 | 治療歴 (治療前) | 腫瘍径 mm | 腫瘍病変* Stage (TNM分類) | 総線量 Gy | 肝障害 Pugh スコア | 肝外門 脈側副 血行路 | 腫瘍 局所 制御 | 進行癌早期発現 治療開始後 | 転帰 治療開始後 (月) |
|--------|---|----|--|-----------|--|-----------|--------------------|-------------------|----------------|--|--------------------|
| 16. NT | 女 | 64 | SMANCS-TAE (3月) | 48×38 | IVA T4N0M0 門脈左2次分枝分岐部 腫瘍塞栓・A-Pシヤント 1葉多発 | 66.0 | 8 | - | 良好 | 骨・肺転移(3月) 骨X線治療(3月) | 癌死 9月 |
| 19. EM | 女 | 62 | PEI(4月) | 65×52 | IVA T4N0M0 門脈右2次分枝分岐部 腫瘍塞栓 右肝静脈 | 72.0 | 6 | - | 非対象 | 治療腫瘍 隣接部門脈 腫瘍塞栓進展(2月)、腫瘍 病変のX線治療(6月) | 癌死 14月 |
| 23. OT | 男 | 64 | 手術(3年) TAE(1年,8月) PEI(3月) | 55×45 | IVA T4N0M0 門脈右2次分枝分岐部 1葉多発 | 72.0 | 6 | - | 良好 | 骨・リンパ節転移(4月) 骨X線治療と肝内他部位 癌(4月)のPEI | 生存 13月 |
| 24. ST | 男 | 63 | TAE 不成功(21月) PEI(21月) PEI(12月) PEI(4月) | 55×50 | IVA T4N0M0 門脈2次分枝分岐部 1葉多発 | 79.5 | 6 | - | 良好 | 骨盤腔内多発腫瘍(5.5月) | 癌死 8月 |

※画像所見による

- 註1. 前治療が5月以内の短期再発腫瘍である。
 2. 門脈第2次分枝分岐部におよぶ血管侵襲をみとめる (Stage IVA)。
 3. 肝内に多発性に腫瘍病変をみとめる。
 4. 主腫瘍の他に血行性に腫瘍病変が急速に進行した状態を治療前にみとめた。

表23. 腫瘍縮小率と背景因子

| 背景因子 | 腫瘍縮小率 6月後 (n=15) | | | | 腫瘍縮小率 12月後 (n=15) | | | | % | | |
|----------------|------------------|----------|----------|----------|-------------------|---------|----------|----------|---|----------|------------|
| | 0<, <20 | 20≤, <40 | 40≤, <60 | 60≤, <80 | 80≤, <100 | 0<, <20 | 20≤, <40 | 40≤, <60 | | 60≤, <80 | 80≤, <100 |
| 腫瘍体積 (m.l) | * P=0.020 | | | | | | | | | | |
| <40 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | * P=0.037 |
| 40≤, <80 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | |
| 80≤ | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | |
| 肝障害 Pughスコア | P=0.124 | | | | | | | | | | |
| 5, 6 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 | P=0.285 |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | |
| 8, 9 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | |
| 治療歴 | ** P=0.004 | | | | | | | | | | |
| - | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 | ** P=0.002 |
| +6月< | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | |
| +6月≥ | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | |
| 総線量 GyE | P=0.570 | | | | | | | | | | |
| 49.5・54.0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | P=0.336 |
| 60.0・66.0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 5 | 0 | 0 | 0 | 3 | 6 | |
| 72.0・79.5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | |

註 1. 腫瘍再発2例 (No.5, No.11) と腫瘍部を含めて門脈腫瘍塞栓のX線治療追加例 (No.19) を除いた。

2. 腫瘍縮小率計測値が一部で欠落した4例 (No.9, 16, 23, 24) を除いた。

3. 腫瘍体積未計測の2腫瘍 (No.3, 17b例) を除いた。

表24. 腫瘍局所制御不良

| No.氏名 | 性 | 年齢 | 治療歴 | 腫瘍径 mm | 腫瘍 部位 | 総線量 Gy | 照射体積 (30Gy) ml | 進行癌 早期発現 | 腫瘍再燃・再発 治療開始後 | 腫瘍再燃・再発 背景要因 | 予後・転帰 治療開始後 |
|--------|---|----|------------|-----------|----------|-----------|-------------------|-------------|-----------------------|--|---|
| 5. KK | 女 | 69 | TAE 6月前 | 40×35 | S8 | 54.0 | | — | 腫瘍増大 腫瘍濃染持続 13月 | 1. S8表在性腫瘍横隔膜直下で肺に隣接していた。 2. 臨床標的体積に対して計画標的体積が頭側5mm巾、尾側10mm巾と頭側の安全域が肺隣接のため小さかった。 3. 呼吸性移動の大きい部位の腫瘍にたいし、呼吸同期照射が導入されていないかった。 4. R-L照射方向の途中に固定器具の側板が介在していた。 RL:AP=10:5 | TAEの追加 治療 (13月) 肝不全死 (24月) |
| 11. SK | 女 | 77 | — | 70×63 | S8 | 60.0 | 646 | — | 腫瘍増大 腫瘍濃染持続 9月 | 1. S8表在性腫瘍横隔膜直下で肺に隣接していた。 2. 臨床標的体積に対して計画標的体積が頭側巾が0、尾側巾が35mmと頭側の安全域が肺隣接のため小さかった。 3. 呼吸性移動の大きい部位の腫瘍にたいし、呼吸同期照射が導入されていないかった。 4. 気管支喘息のため、呼吸運動がきわめて不安定、不規則であった。 | TAEの追加 治療 (9月) 生存 (25月) |

表25. 予後・転帰

症例別一覧表

| No.氏名 | 治療歴 治療開始前 (月) | 予後 治療開始後 (月) | 転帰 治療開始後 (月) |
|--------|--|--|-----------------|
| 1. AM | 肝動脈注入化学療法 (2年) | 肝内他部位癌 (14月) にてリザーバー治療 (20月) | 生存 (32月) |
| 2. NM | PEI [S3-4の28×24 mmとS510 mm] Lp-TAI (3月) | 肝内他部位癌 (13月) にてPEI治療 肝不全 (20月) | 肝不全死 (29月) |
| 3. TA | - | 肝内他部位癌 (7月) にてPEI治療 | 生存 (31月) |
| 4. WM | TAE+PEI (13月) | 治療早期 (3回照射) に腫瘍破裂、腹腔内播種 肺・骨転移 | 癌死 (7月) |
| 5. KK | TAE (6月) | 治療腫瘍再発 (13月) にてTAE治療、以後腫瘍制御 良好 肝不全 (6月) | 肝不全死 (24月) |
| 6. SK | TAE+PEI (17月) | 肝内他部位癌 (21月) にてPEI治療 | 生存 (25月) |
| 7. ST | 右葉全体TAE+FAM40mg+PEI (2月) | 肝内他部位癌 (19月) にてリザーバー治療 (22月) | 生存 (25月) |
| 8. OK | - | | 生存 (25月) |
| 9. KK | 食道静脈瘤硬化療法[4回] (4年) PEI (5月) | 肝性脳症 (10月) 腹水 (12月) 胃潰瘍出血 (12月) | 肝不全死 (15月) |
| 10. NS | - | | 生存 (25月) |
| 11. SK | - | 治療腫瘍再発 (9月) にてTAE治療再度の腫瘍 再発 (22月) にてTAE治療 十二指腸潰瘍 (8月) | 生存 (25月) |
| 12. OK | TAE不成功にてLp-TAI+Farmo40mg (3月) | 肝性脳症 (10月) 腹水 (18月) 肝内他部位癌 (19月) | 肝不全死 (22月) |
| 13. MH | - | | 生存 (21月) |

| | | | | |
|---------|--|--|--|----------|
| 14. AM | - | | | 生存 (20月) |
| 15. MM | TAE不成功にてPEI (6月) | | 肝内他部位癌 (11月) 肝動脈内カテーテル留置治療 (12月) | 癌死 (17月) |
| 16. NT | SMANCS-TAE (3月) | | 肝内他部位癌 (3月) PEI治療 肺・骨転移癌 (3月) にて骨X線治療 | 癌死 (9月) |
| 17a. KT | PEI[Sr20mm] (3年3月) | | 肝内他部位癌にて炭素イオン線治療の再施行 (1.5月) | 生存 (20月) |
| 17b. KT | 17aと同一例にて、複数回の炭素イオン治療 | | | |
| 18. YK | TAE (4月) | | 肝内他部位癌 (13月) PEI治療 | 生存 (19月) |
| 19. EM | TAE PEI TAI (4月) | | 治療腫瘍隣接部の門脈腫瘍塞栓の進展 (2月) 腫瘍病変部を含めて門脈腫瘍塞栓の X線治療 (6月) | 癌死 (14月) |
| 20. YY | Lp-TAI (5月) | | 肝内他部位癌 (12.6月) TAE治療 | 生存 (15月) |
| 21. UY | - | | 早期皮膚反応 Grade III | 生存 (15月) |
| 22. UT | 右葉部分切除 (11年) TAE (7年) 右葉区域切除 (5年) TAE (11月) | | | 生存 (14月) |
| 23. OT | 右葉部分切除 (3年) TAE (1年) TAE+PEI (8月) PEI (3月) | | 骨・リンパ節転移癌 (4月) にて骨X線治療、 肝内他部位癌 (4月) にてPEI治療 | 生存 (13月) |
| 24. ST | PEI[TAE不成功にて] (21月) PEI (12月) PEI (4月) | | 骨盤腔内転移性多発腫瘍 (5.5月) | 癌死 (8月) |
| 25. TT | TAE+PEI (10月) PEI (3月) | | | 生存 (13月) |

表26. 死亡例

A. 肝不全死 4例

| No.氏名 | 性 | 年齢 | 治療歴 (治療開始前) | 腫瘍径 mm | 肝障害 Pughスコア | 肝外門脈 側副血行路 | 早期 肝障害 | 晚期高度 肝障害 | 腫瘍 局所制御 | 予後・復帰 |
|--------|---|----|-------------------------|----------------------|----------------|---------------|-----------|-------------|------------|--------------------------------|
| 2. NM | 男 | 65 | PEI + Lp-TAI | 50×40 3月 | 8 | 脾・腎静脈瘤 | + | + | 良好 | 肝不全死 29月 |
| 5. KK | 女 | 69 | TAE | 40×35 6月 | 7 | 傍食道静脈瘤 高度 | + | + | 良好 | 肝性脳症 6月 腹水 14月 肝不全死 24月 |
| 9. KK | 男 | 58 | + PEI | 27×20 5月 | 7 | 傍食道静脈瘤 高度 | - | + | 良好 | 肝性脳症 10月 腹水(+) 12月 肝不全死 15月 |
| 12. OK | 女 | 61 | + Lp-TAI FAM 40mg | 30×30 3月 16×10 | 7 | 左胃静脈瘤 軽度 | - | + | 良好 | 肝性脳症 10月 腹水 18月 肝不全死 22月 |

要点 1. 晚期高度肝障害を全例にみとめた。

2. 肝外門脈側副血行路を全例にみとめた。

3. 治療歴をみとめ、短期間（6ヵ月以内）の再発腫瘍の治療例であった。

B. 癌死 4例

| No.氏名 | 性 | 年齢 | 治療歴 (治療開始前) | 腫瘍径 mm | Stage (TNM) | 肝障害 Pugh スコア | 肝外門脈 側副血行 路 | 早期 肝障害 | 晩期 高度 肝障害 | 腫瘍 局所制御 | 進行癌早期発現 | 転帰 |
|--------|---|----|----------------------------|-----------|---------------------------|--------------------|-------------------|-----------|-----------------|------------|--------------------|------------------|
| 15. AS | 男 | 69 | + PEI, TAE 6月 | 30×28 | II | 5 | - | - | - | 良好 | - | 癌死* 17月 |
| 16. NT | 女 | 64 | + SMANC S-TAE 3月 | 48×38 | IVA 1葉多発腫瘍血管浸襲 腫瘍塞栓 | 8 | - | + | | 良好 | + 肝内他部位癌 肺・骨転移癌 | 癌死 9月 |
| 19. EM | 女 | 62 | + TAE, PEI, TAI 4月 | 65×62 | IVA 1葉多発腫瘍血管浸襲 腫瘍塞栓 | 6 | - | - | | 不良 | + 腫瘍隣接部門脈 腫瘍塞栓 | 癌死 14月 |
| 24. ST | 男 | 63 | + TAE不成功のPEI, PEI 4月 | 55×50 | IVA 1葉多発腫瘍血管浸襲 | 6 | - | - | | 良好 | + 骨盤腔内転移性 多発腫瘍 | 癌死 5.5月 8月 |

要点 1. 治療後、進行癌早期発現を4例中の3例にみとめた。

2. 治療歴を全例にみとめ、6月以内の短期間に発現した再発腫瘍の治療例であった。

3. 1例 (No.15)* は17月後に肝内他部位に発現した癌にて死亡した。

表27. 累積生存率

| 対象 | 例数 | 累積生存率 (%) | | | |
|----------------------------|----|-----------|------|------|------|
| | | 1.0年 | 1.5年 | 2.0年 | 2.5年 |
| 全解析対象 | 24 | 91.7 | 76.0 | 68.4 | 40.5 |
| 全解析対象 - 進行癌早期発現 | 20 | 100 | 87.5 | 78.7 | 46.7 |
| 全解析対象 - (進行癌早期発現+側副血行路) | 14 | 100 | 85.7 | 85.7 | 85.7 |

Kaplan-Meier法

表28. 他部位（治療体積外）癌の発現

| 他部位癌 | 例数 | 発現時期（治療開始後）（月） | | | | |
|--------------|----|----------------|--------|--------|--------|--------|
| | | 0-＜6月 | 6月≦＜12 | 12≦＜18 | 18≦＜24 | 24≦＜30 |
| 肝内他部位癌 | 9 | 0 | 2 | 4 | 3 | 0 |
| 肝内・外 他部位癌 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝外他部位癌 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

註1. 肝内他部位癌 進行癌早期発現4例を除いた20例にみられた。
 肝内・外他部位癌 進行癌早期発現4例にみられた。
 肝外他部位癌 進行癌早期発現4例にみられた。

表29. 他部位癌の累積発現率

Kaplan-Meier法

| 対 象 | 例数 | 累積他部位癌発現率 (%) | | | |
|--------------------|----|---------------|------|------|------|
| | | 1.0年 | 1.5年 | 2.0年 | 2.5年 |
| 全解析対象 | 24 | 25.0 | 43.5 | 60.5 | 60.5 |
| 全解析対象 - 進行癌早期発現 | 20 | 10.0 | 32.2 | 52.6 | 52.6 |

表30. 総括安全度別にみた全身反応と臓器反応の判定結果

- 1度 早期および晩期（1年以内）反応は、治療を必要としないか、対象治療で治まった。
 —— 全身反応はPS低下1以下、皮膚反応はGradeⅡ以下、上部消化管反応Ⅰ（1）以下、呼吸器反応Ⅰ以下、および肝反応早期肝障害（－）であった11例がこれに相当した。
- 2度 早期ないし晩期（1年以内）反応は入院治療を必要としたが、治療によって軽快、回復し、その後は治療を必要がなかった。
 —— 全身反応はPS低下1以下であったが、最大臓器反応として皮膚反応GradeⅢ、上部消化管反応Ⅱ、呼吸器反応Ⅰ、ないしは肝反応早期肝障害（＋）・晩期高度肝障害（－）であった4例がこれに相当した。
- 3度 早期ないし晩期（1年以内）反応は入院治療を必要とし、治療後も障害が慢性的に持続したが、1年以内に予後不良の状態にはならなかった。
 —— 全身反応はPS低下1以下で、最大臓器反応として肝反応晩期高度肝障害を認めしたが、1年以内に肝不全にはならなかった2例がこれに相当した。
- 4度 早期ないし晩期（1年以内）反応は入院治療を必要とし、治療後も障害が慢性的に持続し、1年以内に予後不良の状態となった。
 —— 全身反応はPS低下1～4であり、最大臓器反応として肝反応晩期高度肝障害を認め、1年以内に肝不全となった3例がこれに相当した。

表31. 総括安全度

症例一覧表 (対象は癌早期発現4例を除く20例)

| 総括安全度 | No. 氏名 | 全身性反応(PS低下) | | 皮膚反応 | | 上部消化管反応 | | 呼吸器反応 | | 肝反応 | | | 予後・転帰 治療開始後 | |
|----------|---------|-------------|----|------|----|---------|----|-------|--------|------------------|-----------|-----------|----------------|----------------------------------|
| | | 早期 | 晩期 | 早期 | 晩期 | 早期 | 晩期 | 早期 | 晩期 | 肝障害Pughスコア 早期 | 肝障害 晩期 | 早期 肝障害 | | 晩期 高度 肝障害 |
| 1度 | 1. AM | 0 | 0 | I | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 6 | - | - | 生存32月 |
| | 3. TA | 0 | 0 | I | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 5 | - | - | 生存31月 |
| 11例 | 6. SK | 0 | 0 | II | II | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6 | - | - | 生存25月 |
| | 8. OK | 0 | 0 | I | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 5 | - | - | 生存25月 |
| 11例 | 10. NS | 0 | 0 | I | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 8 | - | - | 生存25月 |
| | 14. AM | 0 | 0 | II | I | 0 | 0 | 0 | I (胸水) | 6 | 7 | - | - | 生存20月 |
| 2度 4例 | 15. AS | 0 | 0 | II | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 6 | - | - | 癌死17月 (肝内他部位癌発現) |
| | 17a. KT | 1 | 0 | I | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 6 | - | - | 生存20月 |
| 3度 2例 | 18. YK | 0 | 0 | I | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6 | - | - | 生存19月 |
| | 20. YY | 0 | 0 | II | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 7 | - | - | 生存15月 |
| 4度 3例 | 22. UT | 0 | 1 | II | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6 | - | - | 生存14月 |
| | 7. ST | 0 | 1 | I | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 8 | + | - | 生存25月 |
| 3度 2例 | 11. SK | 0 | 1 | II | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 7 | - | - | 生存25月 |
| | 21. UY | 0 | 0 | III | II | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 8 | - | - | 生存15月 |
| 4度 3例 | 25. TT | 0 | 0 | II | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 8 | + | - | 生存13月 |
| | 2. NM | 1 | 0 | I | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 10 | + | + | 癌死2度20月 (≧12月) 肝不全死 29月 |
| 4度 3例 | 13. MH | 0 | 1 | II | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 10 | - | + | 晩期高度肝障害 生存21月 |
| | 5. KK | 0 | 2 | I | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 11 | + | + | 癌死2度6月 (<12月) 腹水14月 肝不全死 24月 |
| 3度 2例 | 9. KK | 0 | 3 | II | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 13 | - | + | 癌死2度10月 (<12月) 腹水12月 肝不全死 15月 |
| | 12. OK | 0 | 2 | II | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 11 | - | + | 癌死2度10月 (<12月) 腹水18月 肝不全死 22月 |

表32. 総括安全度

対象20例 (癌早期発現4例を除く)

| 総括安全度 | 例数 | 全身性反応(SP低下スコア) | | 皮膚反応 | | 上部消化管反応 | | 呼吸器反応 | | 肝反応 | | | 予後・転帰 治療開始後 生存14-32月 10例 癌死17月 1例 (肝内他部位癌発現) | | | | |
|-------|----|----------------|----|------|----|---------|----|-------|----|-------|---------|----|--|---|---|--|--|
| | | 早期 | 晩期 | 早期 | 晩期 | 早期 | 晩期 | 早期 | 晩期 | 早期肝障害 | 晩期高度肝障害 | + | | - | + | | |
| 1度 | 11 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | I | II | - | + | + | 生存14-32月 10例 癌死17月 1例 (肝内他部位癌発現) | |
| 2度 | 4 | 4 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 4 | 3 | 0 | 1 | 2 | 2 | 4 | 0 | 生存14-25月 4例 |
| 3度 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 生存21月 1例 肝不全死29月 1例 (1年以内肝不全-) |
| 4度 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 肝不全死15, 22, 24月にて 各1例 (1年以内肝不全+) |

() : 右下背側胸膜腔胸水貯留

早期 : 治療開始後3月 ≧ 晩期 : 治療開始後3月, ≦12月

1度 : 明かに安全 2度 : 安全 3度 : ほぼ安全 4度 : 安全でない

臨床的安全性有り (1度+2度+3度) 率=85.0% (17/20例)

表33. 有用度

対象20例 (癌早期発現4例を除く)

| 有用度 | No.氏名 | 転帰治療開始後 | 予後 | 全身状態(PS)治療開始後12月 | 総括安全度 | 腫瘍局所制御 | 治療歴 | 治療背景 |
|-----|---------|---------|------------------------|------------------|------------------|-----------|-------------------|---|
| 1度 | 1. AM | 生存32月 | 肝内他部位癌発現14月 TAE治療 | 0 1 | 1 | 良好 | 化学療法 4月前 | 腫瘍径38×30 mm |
| | 3. TA | 生存31月 | 肝内他部位癌発現7月 PEI治療 | 1 1 | 1 | 良好 | - | 腫瘍径63×60、33×20 |
| | 6. SK | 生存25月 | | 2 2 | 1 | 良好 | TAE+PEI 17月前 | 腫瘍径75×60 |
| | 8. OK | 生存25月 | 肝内他部位癌発現7月 PEI治療 | 2 2 | 1 | 良好 | - | 腫瘍径21×16 |
| | 10. NS | 生存25月 | | 2 2 | 1 | 良好 | - | 腫瘍径21×20 |
| | 14. AM | 生存20月 | | 1 1 | 1 | 良好 | - | 腫瘍径85×72 |
| | 17a. KT | 生存20月 | 他部位癌に2月後重粒子線治療追加 | 0 0 | 1 | 良好 | PEI 3年3月前 | 腫瘍径63×40 |
| | 18. YK | 生存19月 | 肝内他部位癌発現13月 PEI治療 | 1 1 | 1 | 良好 | TAE 4月前 | 腫瘍径40×36 |
| | 20. YY | 生存15月 | 肝内他部位癌発現13月 PEI治療 | 0 2 | 1 | 良好 | Lp-TAI 5月前 | 腫瘍径50×48、11×11 |
| | 22. UT | 生存14月 | | 0 1 | 1 | 良好 | 右葉部分切除2回 TAE 11月前 | 腫瘍径60×45 |
| | 15. AS | 癌死17月 | 肝内他部位癌発現12月 TAI治療 | 1 1 | 1 | 良好 | PEI+YAE (中絶) 6月前 | 腫瘍径30×28 |
| | 7. ST | 生存25月 | 肝内他部位癌発現19月 TAI治療 | 0 1 | 2 早期肝障害 | 良好 | 全右葉TAE+PEI 3月前 | 腫瘍径47×40 ICG38% Alb2.9g/dl PT56% |
| | 21. UY | 生存15月 | | 0 0 | 2 皮膚反応 Grade III | 良好 | - | 腫瘍径70×65 肝門部大腫瘍 |
| | 25. TT | 生存13月 | | 2 2 | 2 早期肝障害 | 良好 | PEI 3月前 | 腫瘍径32×30 ICG44% Alb2.9g/dl PT55% |
| 2度 | 2. NM | 肝不全死29月 | 肝不全20月肝内他部位癌発現13月PEI治療 | 1 0 | 3 晚期肝障害 | 良好 | PEI 4月前LP-TAI 5月前 | 腫瘍径50×40 ICG40% Alb2.8g/dl PT59% |
| 2例 | 13. MH | 生存21月 | 晚期高度肝障害11月 | 1 2 | 3 晚期肝障害 | 良好 | - | 腫瘍径50×45 ICG49% Alb3.5g/dl PT60% |
| 3度 | 11. SK | 生存25月 | 腫瘍制御不良9.5月 TAE追加にて制御良好 | 2 3 | 2 出血性十二指腸潰瘍 | 不良 (9.5月) | - | 腫瘍径70×63 77才喘息 糖尿病 |
| 4度 | 5. KK | 肝不全死24月 | 肝不全6月 TAEにて制御良好 | 2 4 | 4 肝不全 | 不良 (6月) | TAE 6月前 | 腫瘍径40×35 ICG34.5 PT54 PLT6.2 人工ペーパースーカ-使用中 |
| | 12. OK | 肝不全死22月 | 肝不全10月 肝内他部位癌発現19月 | 2 4 | 4 肝不全 | 良好 | Lp-TAI 3月前 | 腫瘍径30×30、16×10 ICG49% Alb3.6g/dl PT65% |
| | 9. KK | 肝不全死15月 | 腹水4月 肝不全10月 肝内他部位癌発現7月 | 0 4 | 4 肝不全 | 良好 | PEI 5月前 | 腫瘍径27×20 食道静脈腫硬化治療4月前 ICG50% Alb3.0g/dl PT69% |

1度：明かに有用 2度：有用 3度：ほぼ有用 4度：有用とはいえない

表34. 有用度

| 有用度 | 例数 | 予後・転帰 | 全身状態 | | | | | | 総括安全度 | | | 腫瘍制御 | 治療歴 | | | | | | | |
|-----|----|--|------|---|------|---|---|----|-------|---|---|------|-----|---|---|----|---|---|---|---|
| | | | PS | | PS低下 | | | | 1 | 2 | 3 | | | 4 | | | | | | |
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 0 | | | | | | | 1 | 2 | 3 | | | |
| 1度 | 14 | <ul style="list-style-type: none"> ・生存14-32月 13例 ・癌死17月 (肝内他部位癌発現) | 4 | 6 | 4 | 0 | 0 | 12 | 2 | 0 | 0 | 11 | 3 | 0 | 0 | 14 | 0 | 6 | 8 | |
| 2度 | 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・生存21月 (晩期高度肝障害11月) ・肝不全死29月 (1年以内肝不全) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| 3度 | 1 | <ul style="list-style-type: none"> ・生存25月 (腫瘍局所制御不良9.5月TAE追加治療) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 4度 | 3 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝不全死24月 (腫瘍局所制御不良6月TAE追加治療) ・肝不全死22月 (1年以内肝不全) ・肝不全死15月 (1年以内肝不全) | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 | 1 | 0 | 3 |

対象20例 (癌早期発現4例を除く)

- 註1. 全身状態、総括安全度、ならびに腫瘍局所制御の判定時点は治療開始後12月とした。
 2. 1度：明らかに有用 2度：有用 3度：ほぼ有用 4度：有用でない
 3. 臨床的有用性有り (1度+2度+3度) =85.0% (17/20例)

表35. 他治療による成績

発表論文と研究報告から引用

A. 肝細胞癌に対する肝切除症例の累積生存率※

| タイトル 調査回 (年) | 分類項目 | n 数 | 生存率 (%) | | | | | |
|--------------------------------------|-----------|--------|---------|------|------|------|------|------|
| | | | 1年 | 2年 | 3年 | 5年 | 8年 | 10年 |
| 肝切除全症例 第5-13回 (1978-1995) | | 16,728 | 83.2 | 72.2 | 62.6 | 45.3 | 28.2 | 21.2 |
| 肝切除 — 最大腫瘍径— 第7-13回 (1985-1995) | 2cm以下 | 4,019 | 93.2 | 86.5 | 78.7 | 61.7 | 40.0 | 28.9 |
| | 超2 - 5cm | 7,574 | 86.6 | 76.3 | 66.3 | 46.4 | 27.0 | 18.8 |
| | 超5 - 10cm | 3,074 | 73.9 | 57.9 | 48.5 | 34.4 | 23.5 | 20.3 |
| | 超10cm | 1,460 | 61.8 | 48.8 | 39.0 | 27.9 | 19.3 | 16.5 |
| 肝切除 — 臨床病期— 第10-13回 (1988-1995) | 臨床病期 I | 7,339 | 88.9 | 79.5 | 71.1 | 53.2 | — | — |
| | 臨床病期 II | 3,732 | 83.4 | 72.3 | 60.8 | 41.0 | — | — |
| | 臨床病期 III | 481 | 70.0 | 56.7 | 47.5 | 32.1 | — | — |
| 肝切除 — 肉眼的進行度— 第11-13回 (1990-1995) | 進行度 I | 1,942 | 94.9 | 89.8 | 84.1 | 70.0 | — | — |
| | 進行度 II | 4,694 | 91.6 | 83.4 | 74.1 | 55.9 | — | — |
| | 進行度 III | 1,870 | 80.0 | 65.9 | 53.7 | 34.5 | — | — |
| | 進行度 IV A | 1,194 | 70.2 | 55.0 | 44.6 | 26.6 | — | — |
| | 進行度 IV B | 122 | 46.3 | 30.3 | 21.0 | 15.0 | — | — |

※日本肝臓研究会 第13回全国原発性肝臓癌追跡調査報告 (1994-1995)

B. 陽子線治療

| 発表者 (年) | 治療対象 | 治療期間 (年・月) | 照射法 (線量Gy) | 肝障害 Child分類 | 腫瘍病変 径 Stage | 生存率 | 腫瘍局所制御率 | 予後・転帰 |
|--------------------------------|--|-----------------------|--|-----------------------------|-------------------------|--|--|---|
| Matsuzaki, Y, etal. 1994 | 陽子線治療単独 11例 15病変 陽子線治療追加併用 (Lipiodol-targeted chemotherapy不成功) 14例 17病変 | 1988.1 ~ 1992.1 | 1回線量 2.5~4.0 総線量 50~87 (76.5±9.5) | A : 11例 B : 7 C : 6 | 10 - 120 mm | 単独群 2年 86% 4年 67% 追加併用群 2年 92% 4年 81% | 2年ほぼ100% | 1年以内死亡 肝不全死3 1年-2年死亡 心不全死1 2年-3年死亡 腹腔内出血死1 間質性肺炎死1 癌死1 |
| Matsuzaki, Y, etal. 1997 | 陽子線治療単独 21例 26腫瘍 陽子線治療追加併用 27例 38腫瘍 | 1988.1 ~ 1995.1 | 1回線量 2.5~6.0 (平均4.0) 総線量 50~87 (平均72) | A : 32例 B : 17 C : 13 | 10 - 120 mm (平均 約30) | 単独群 2年 86% 4年 67% 追加併用群 2年 92% 4年 81% | 単独群 1年 97% 3年 69% 追加併用群 1年 97% 3年 73% | 1年以内死亡 肝不全死3 1年-2年死亡 心不全死1 2年-3年死亡 腹腔内出血死1 間質性肺炎死1 癌死1 |

C. 炭素イオン線治療

| 発表者 (年) | 治療対象 | 治療期間 (年・月) | 照射法 (線量Gy) | 肝障害 Child分類 | 腫瘍病変 径 Stage | 生存率 | 腫瘍局所制御率 | 予後・転帰 |
|--------------------------------------|---|-----------------------|--|--|--|--|---|--|
| 炭素イオン線治療 フェーズI/II 臨床試行 1998 | 初回治療 7例 治療歴(+) 18 (再発腫瘍) 治療開始後1年~ 2年10ヵ月経過例 解折対象 24例 25腫瘍 解折除外 1例 1腫瘍 | 1995.4 ~ 1997.2 | 1回線量 3.3~5.3 15回分割 総線量 49.5~79.5 | Child分類 A : 16例 B : 2 C : 6 臨床病期 I : 3例 II : 19 III : 2 Pughスコア 5~6 12例 7 6 8~9 6 | 腫瘍径 mm 21≦, <40 8腫瘍 40≦, <60 9 60≦, <85 8 Stage (TNM) II : 11例 III A : 5 IV A : 8 | 症例 24例 1年累積率 : 91.7% 2年 : 68.4 2.5年 : 40.5 進行癌早期発現4例を 除く 20例 1年 : 100% 2年 : 78.7 2.5年 : 46.7 進行癌早期発現・門脈 側副血行路例を 除く 14例 1年 : 100% 2年 : 85.7 2.5年 : 85.7 | 24腫瘍 (照射腫瘍) 1年累積率 : 95.7% 2年 : 90.3 2.5年 : 90.3 (解折非対象 1腫瘍) | 治療開始後6月以内 死亡0 治療開始後6~12月 癌死2 治療開始後1年~2年 肝不全死2 癌死2 治療開始後2年~2年10月 肝不全死2 |

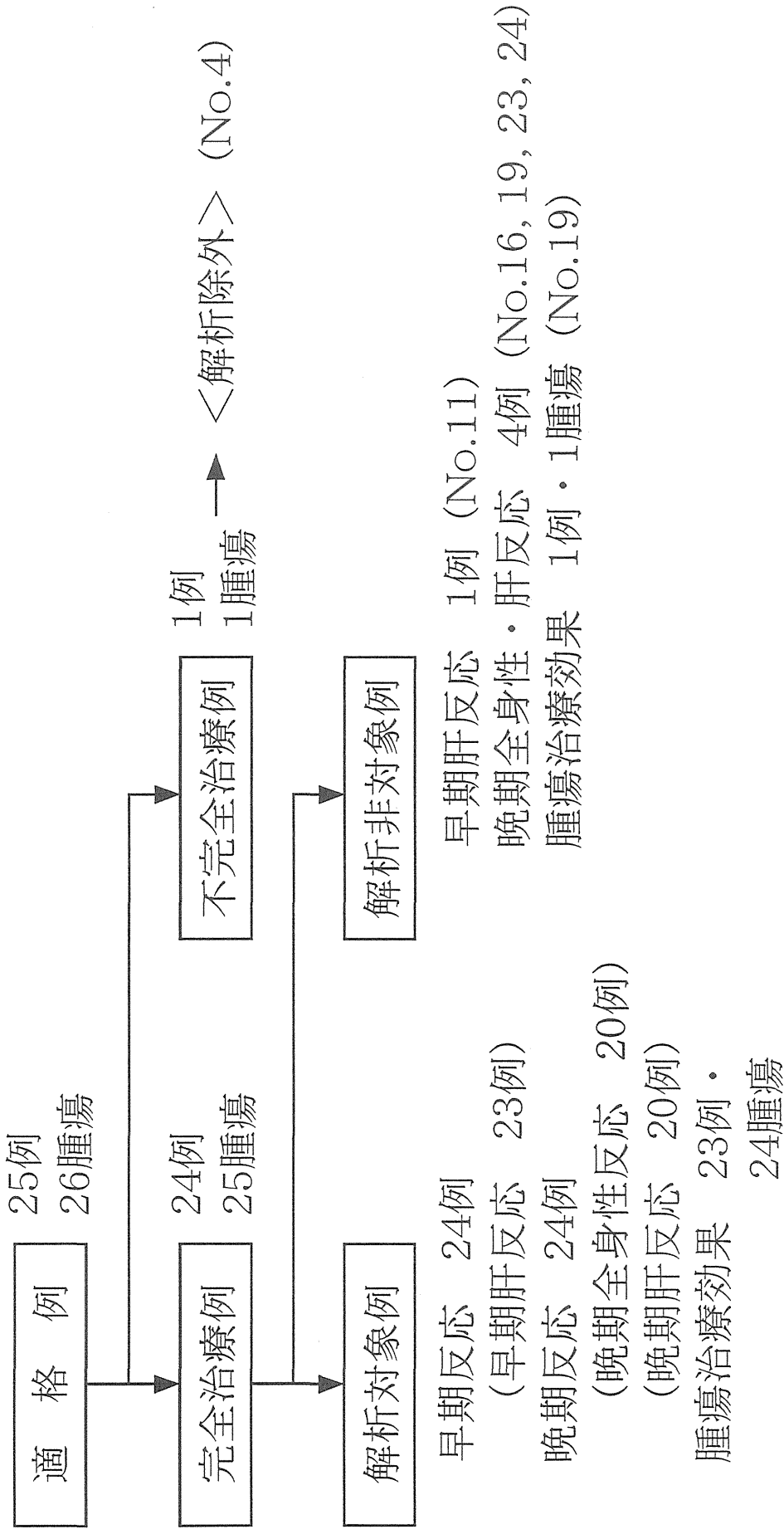
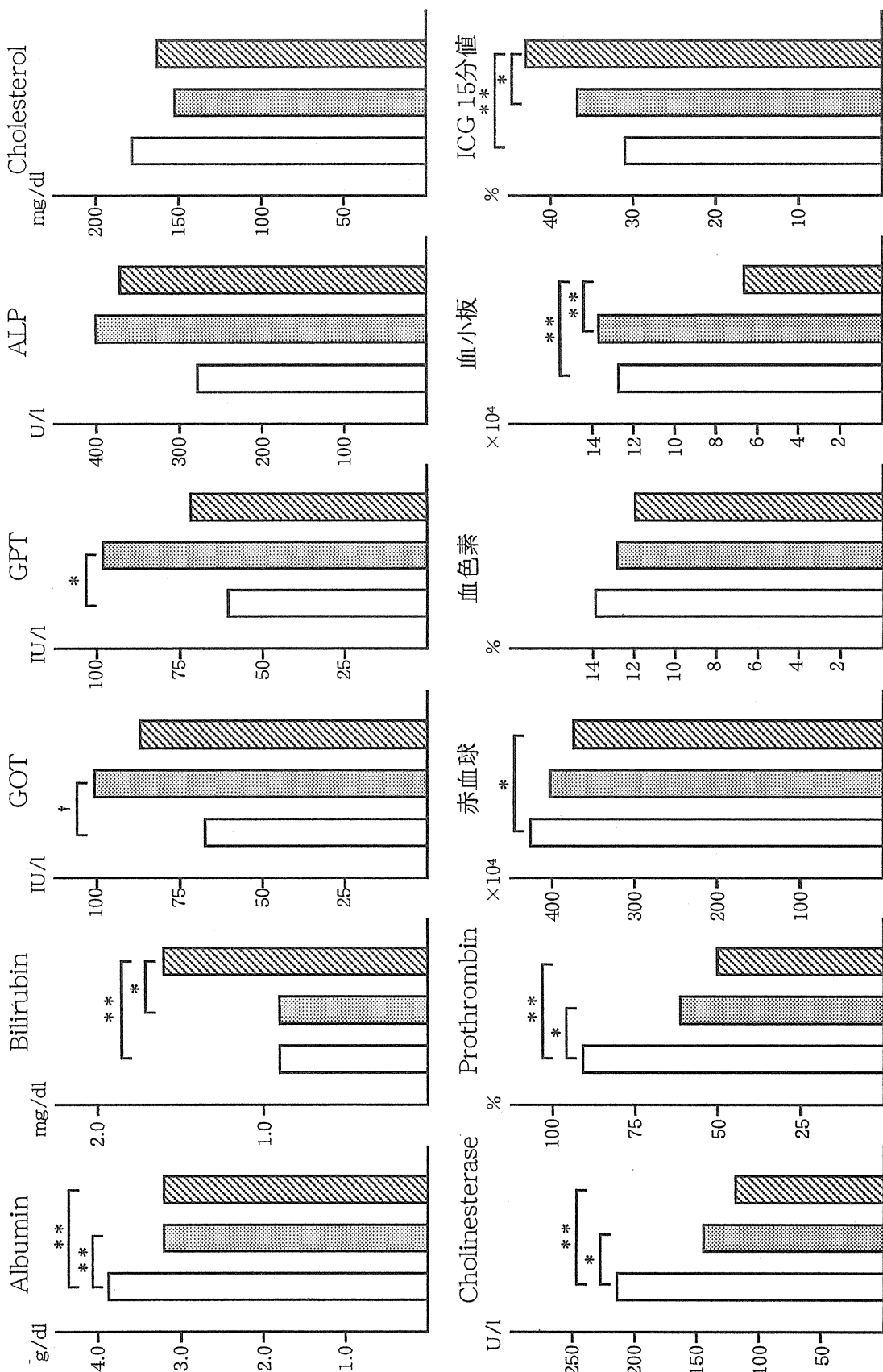


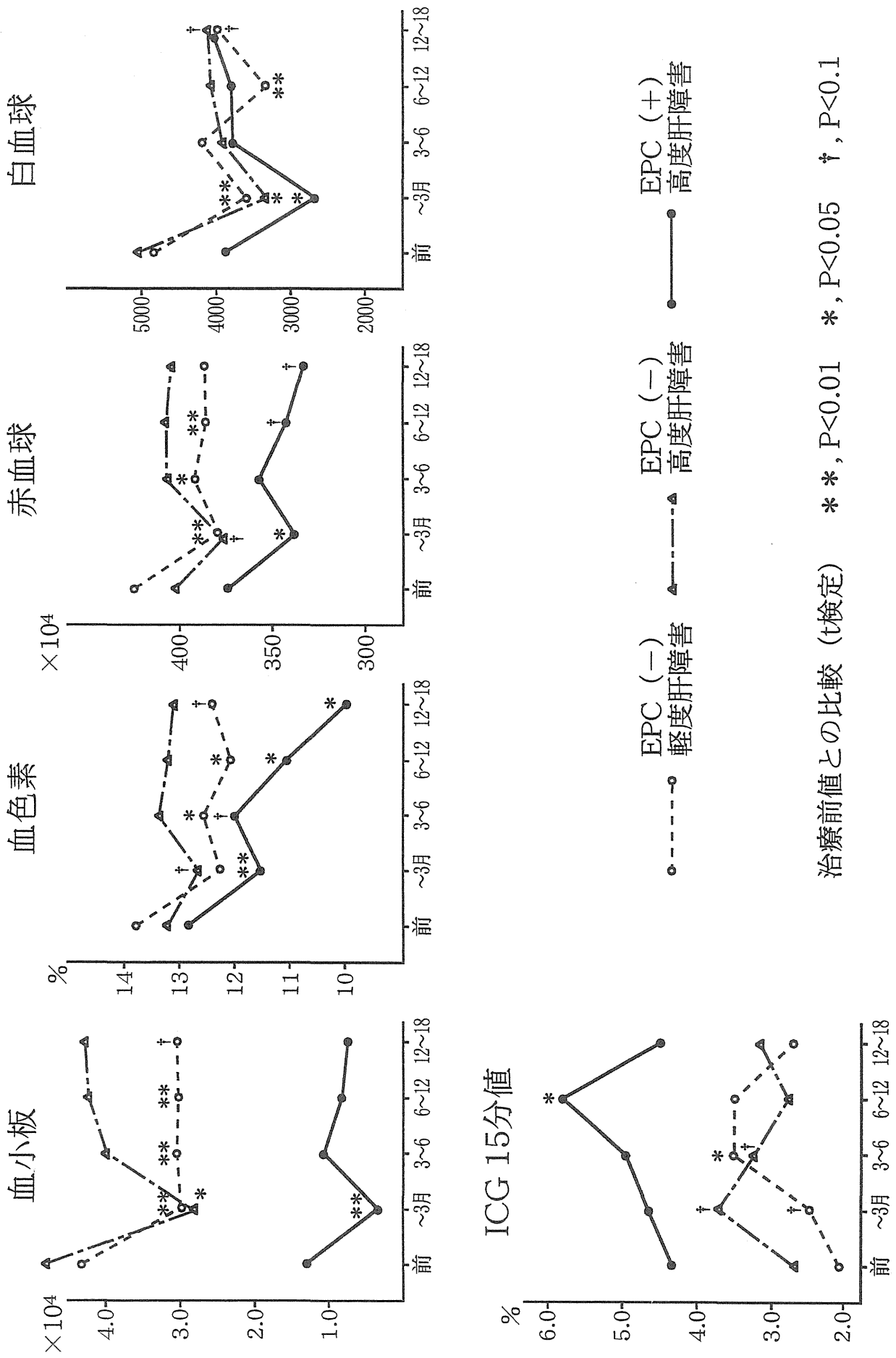
図1. 症例の取扱い



治療前値での群間比較 (t検定) ** , P<0.01 * , P<0.05 † , P<0.1

図2. 肝障害ならびに肝外門脈側副血行路からみた血液検査所見

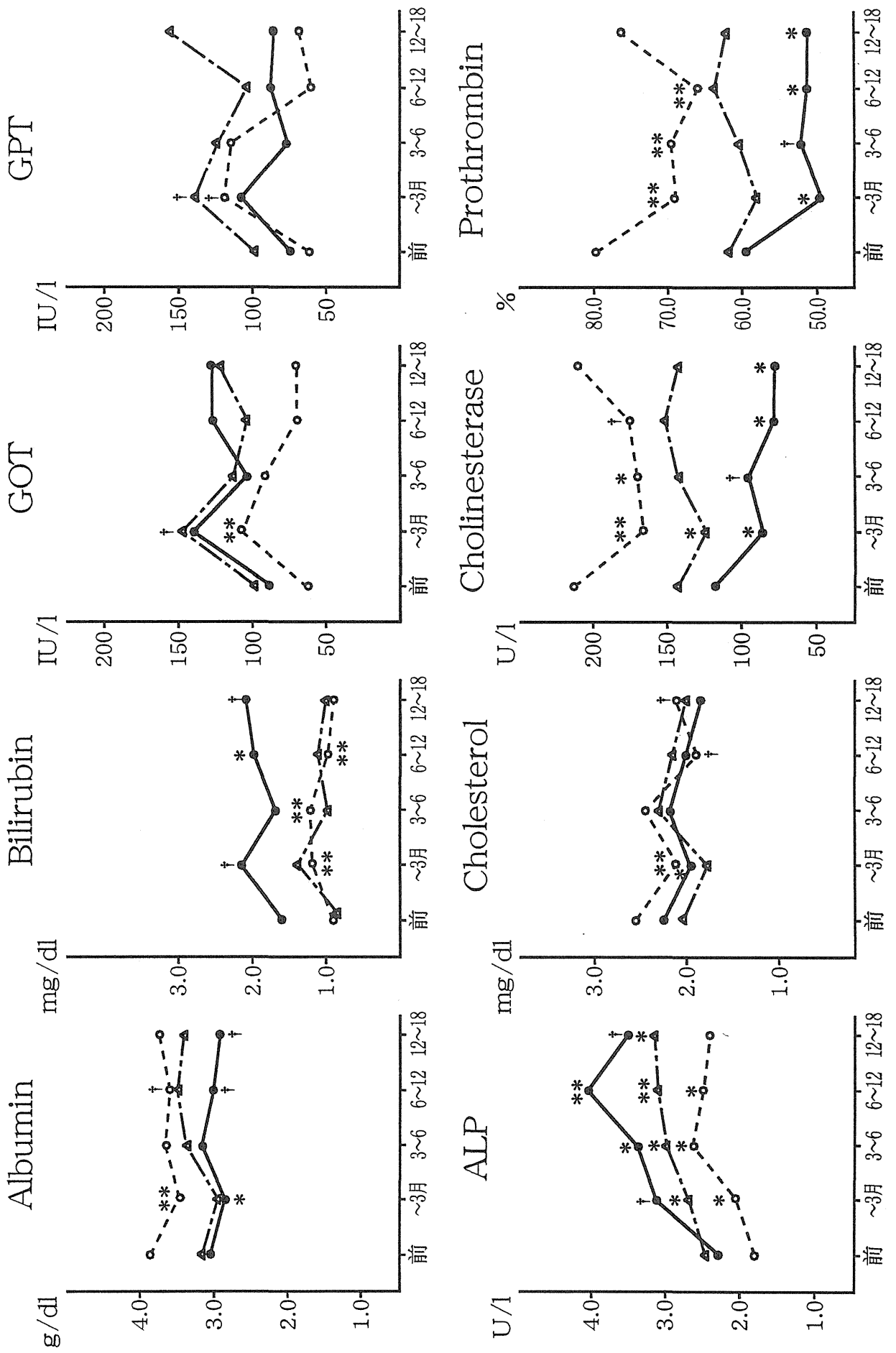
B. 末梢血液所見とICG15分値



治療前値との比較 (t検定) * , P<0.05 ** , P<0.01 † , P<0.1

図3. 肝障害ならびに門脈側副血行路からみた血液検査所見の時間経過変化

A. 血液生化学所見



○: 早期肝障害 (一) 18例
●: 早期肝障害 (十) 6例

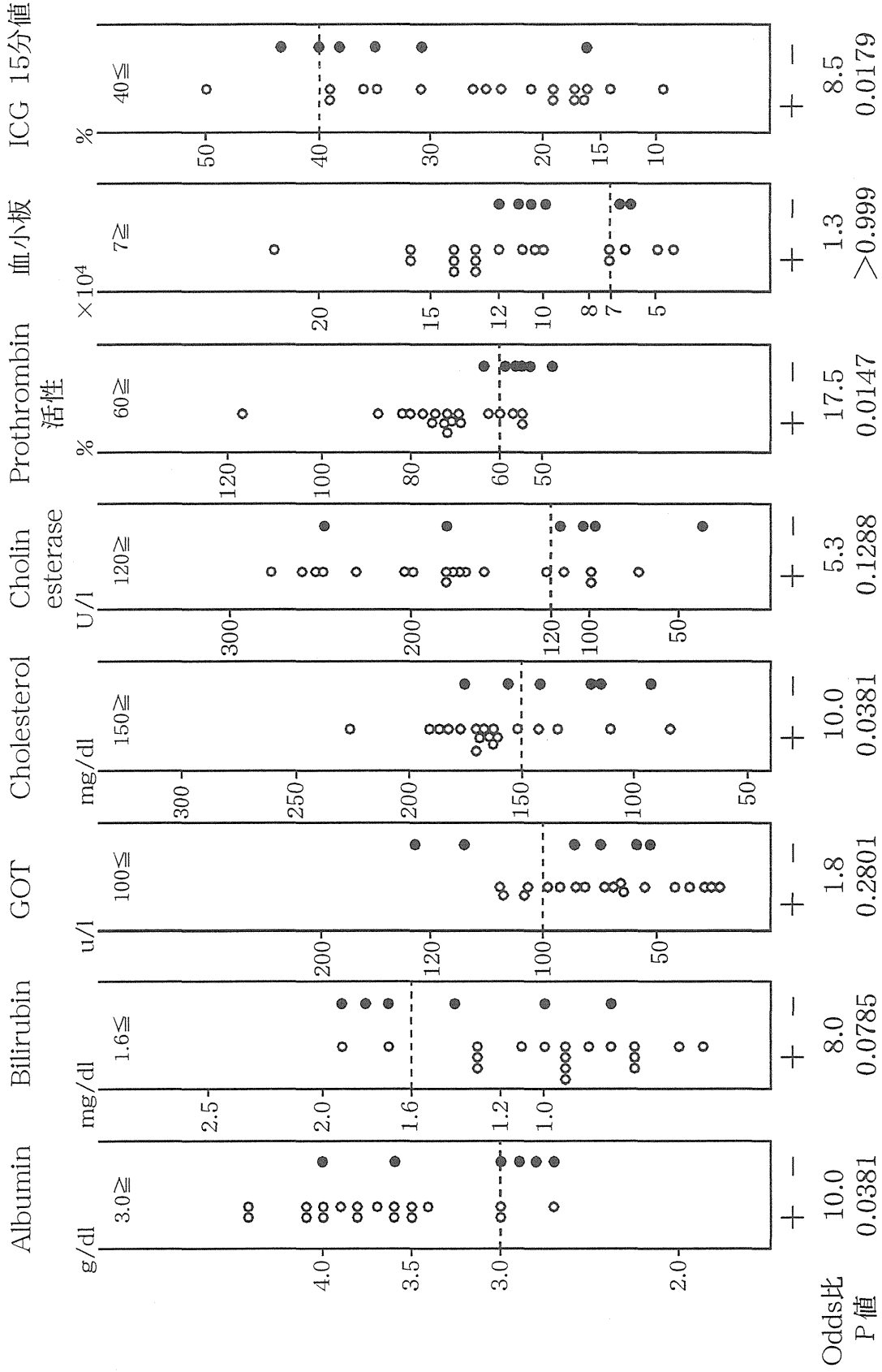
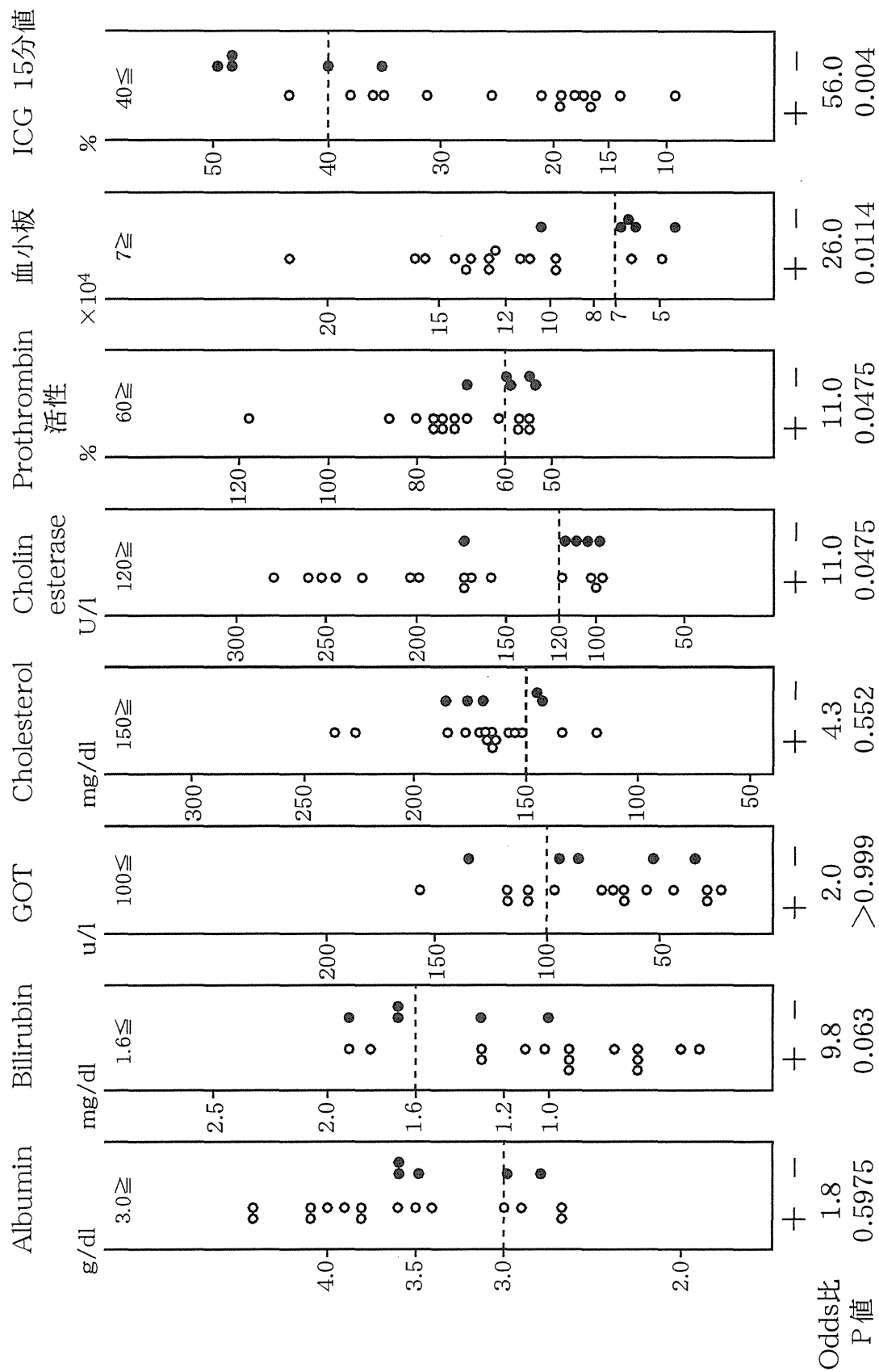


図4. 治療前の血液検査所見と肝反応

A. 早期肝障害

○: 晚期高度肝障害 (-) 15例
 ●: 晚期高度肝障害 (+) 5例



B. 晚期高度肝障害

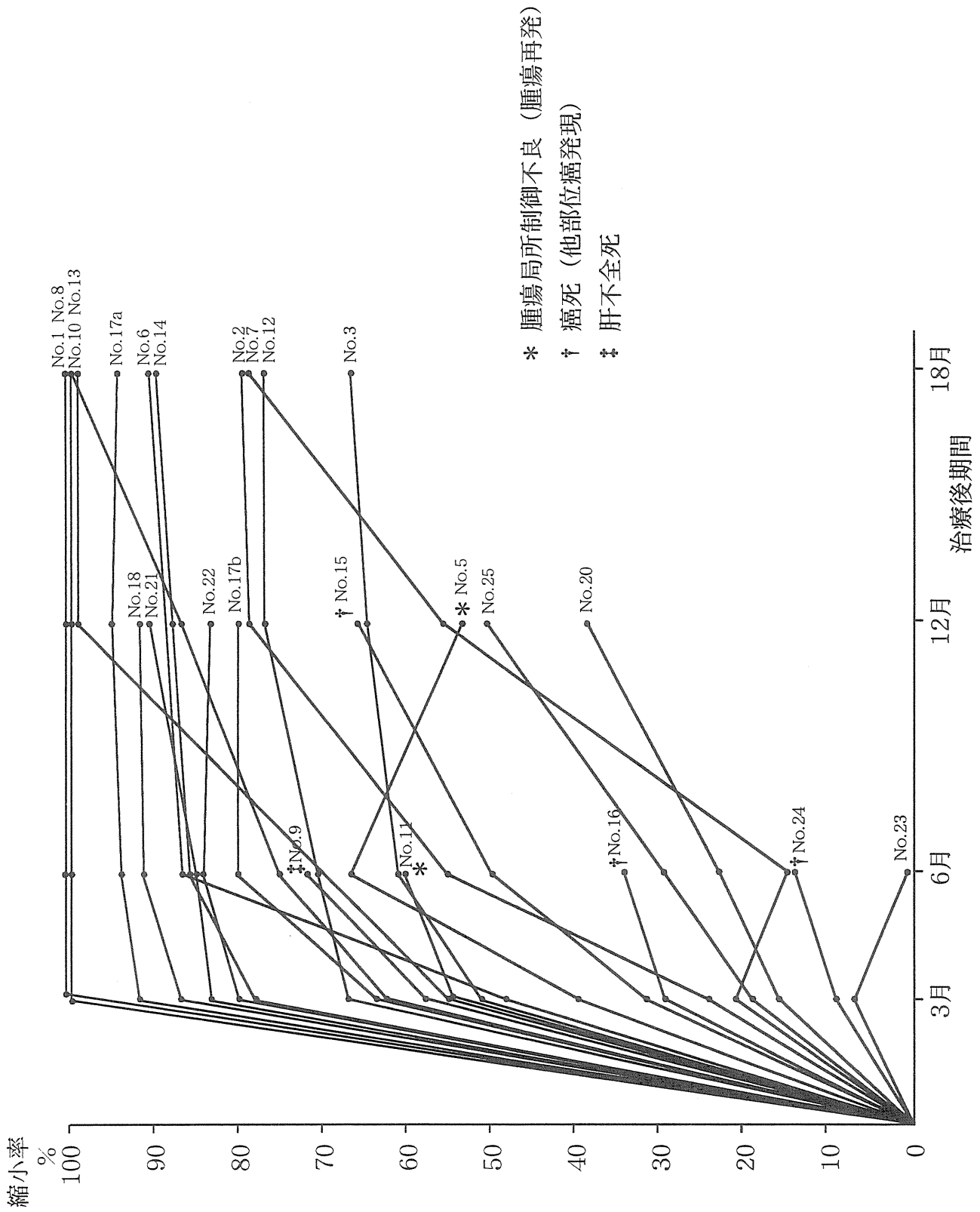


図5. 腫瘍縮小率の治療後変化曲線

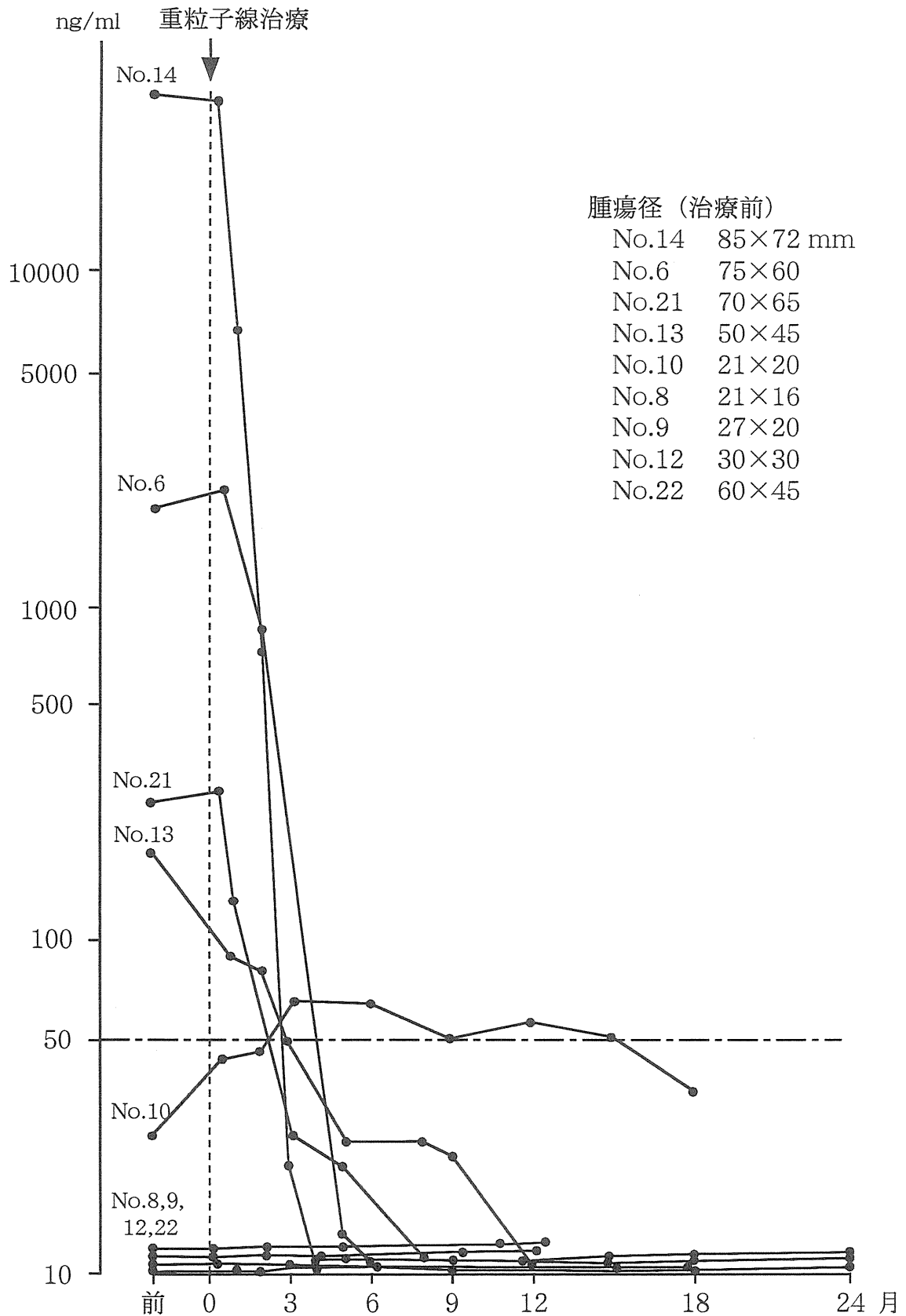
腫瘍縮小率

- ◎ : 100%
- : 80% ≤, < 100%
- : < 80%

| 治療歴 前治療の時期 | 腫瘍体積 (ml) | | |
|---------------|-----------|------------|-------|
| | 40 > | 40 ≤, < 80 | 80 ≤ |
| なし 6月 < | ◎◎◎ | ○ | ○○○○○ |
| 6月 ≥ | ●●● | ○ ●●● | |

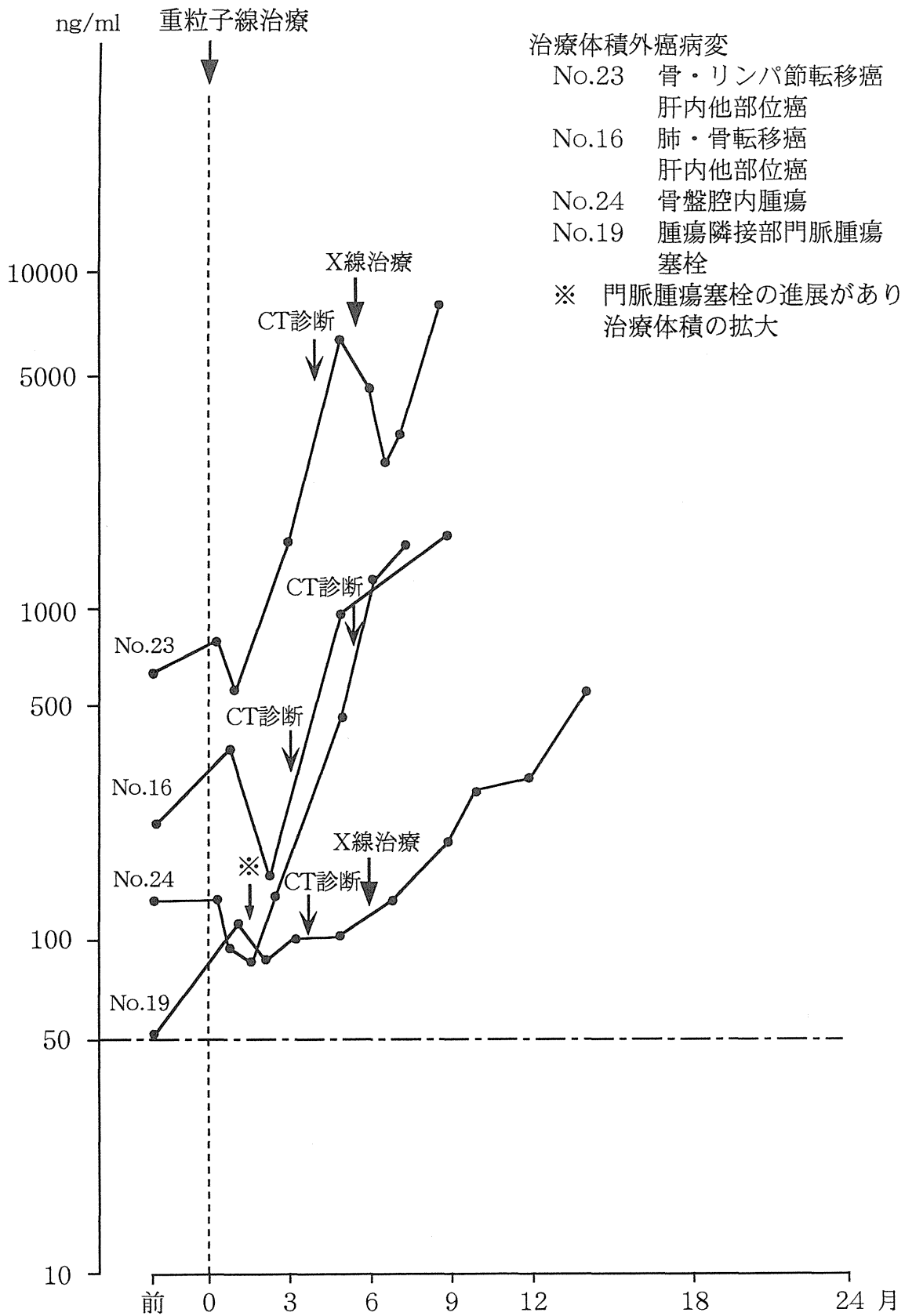
註1. 治療開始後12月にて、腫瘍縮小率と腫瘍体積の計測が可能であった16例における成績である。

図6. 治療歴と腫瘍体積からみた腫瘍縮小率

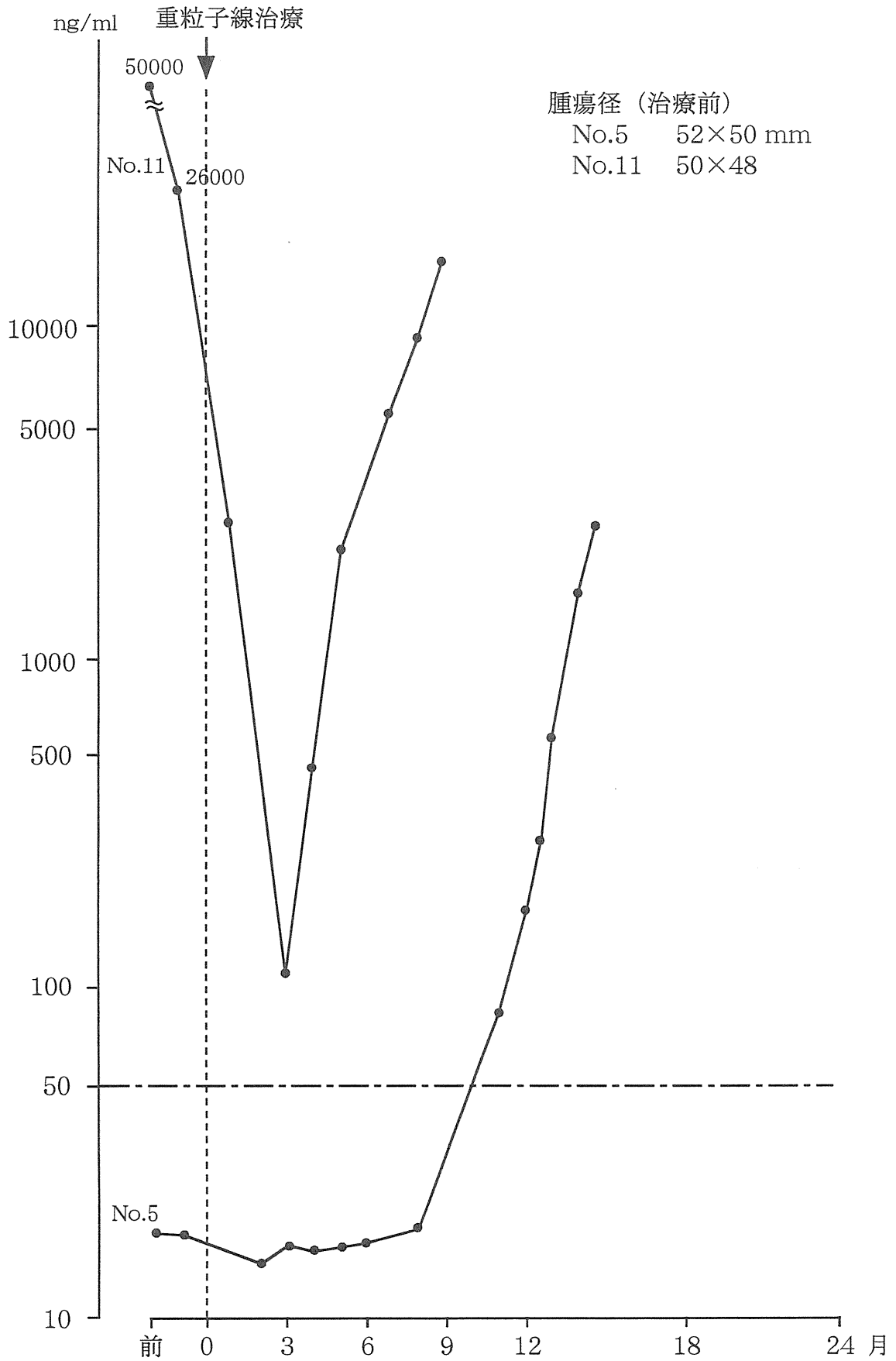


A. 腫瘍局所制御良好 - 他部位癌発現 (-) 群
治療後12~18月経過 9例

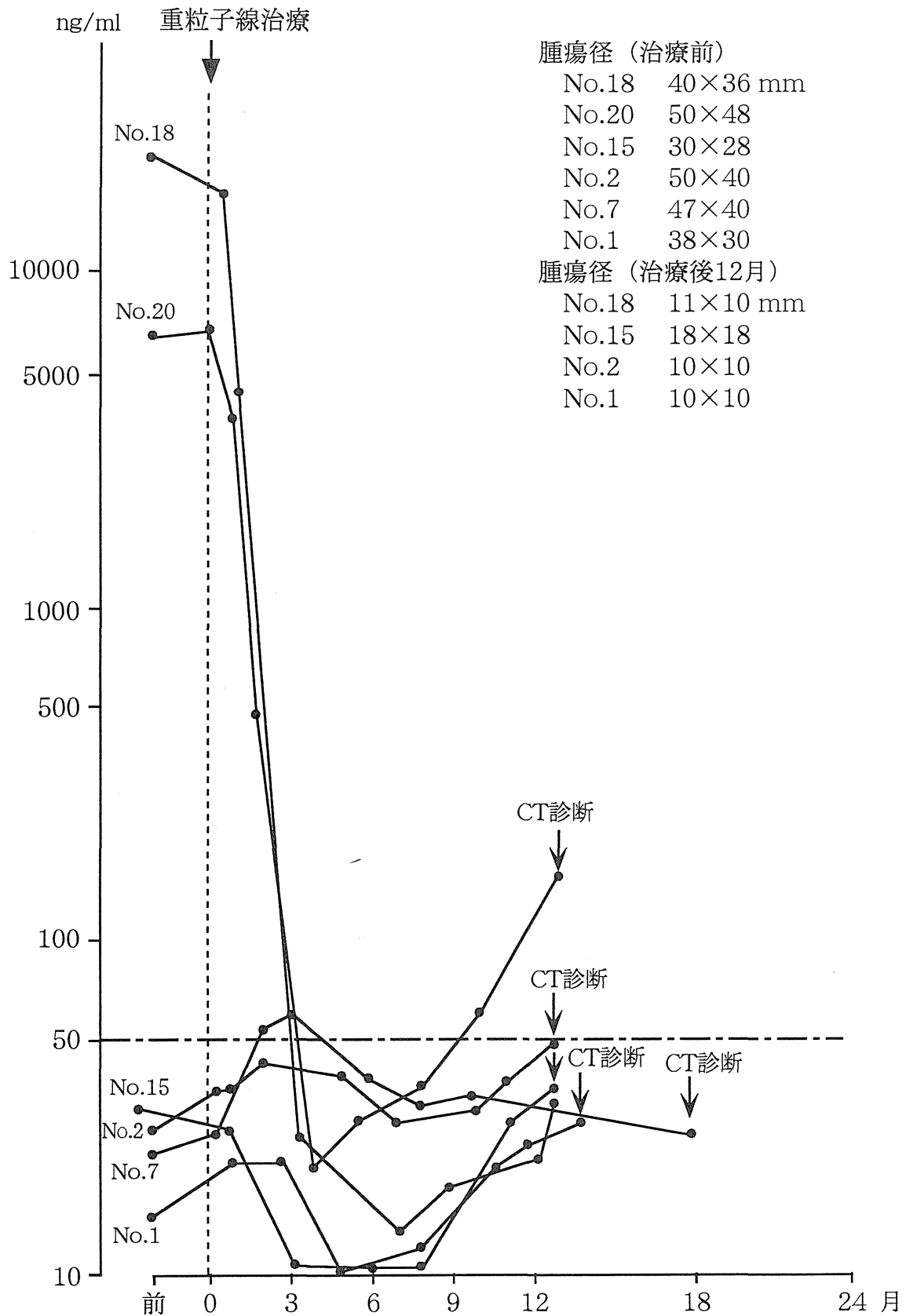
図7. 腫瘍治療効果と腫瘍マーカー・AFP



B. 進行癌早期発現群 4例



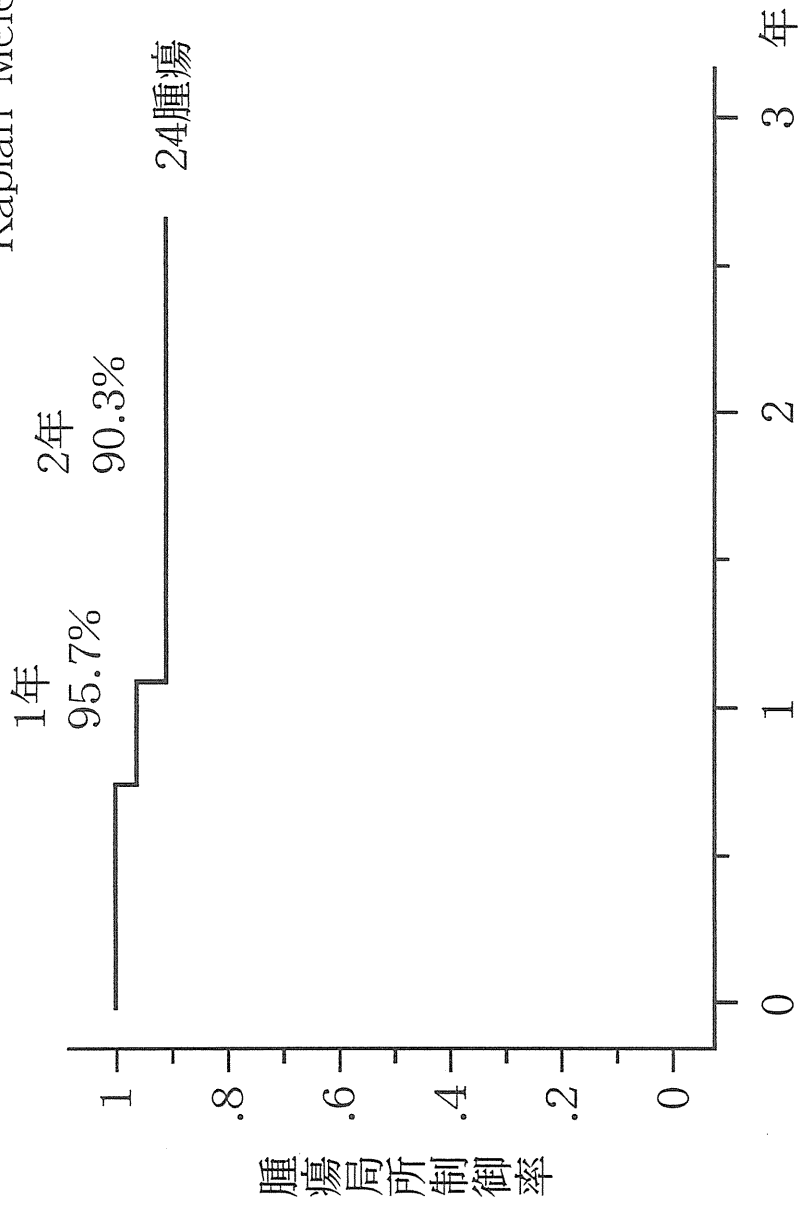
C. 腫瘍局所制御不良群 2例



D. 腫瘍制御成功 - 肝内他部位癌発現群

治療後12~18月間の肝内他部位癌発現 6例

Kaplan-Meier法



| | | | |
|-------|------|------|------|
| 1年 | 1.5年 | 2年 | 2.5年 |
| 95.7% | 90.3 | 90.3 | 90.3 |

図8. 腫瘍局所制御率

Kaplan-Meier法

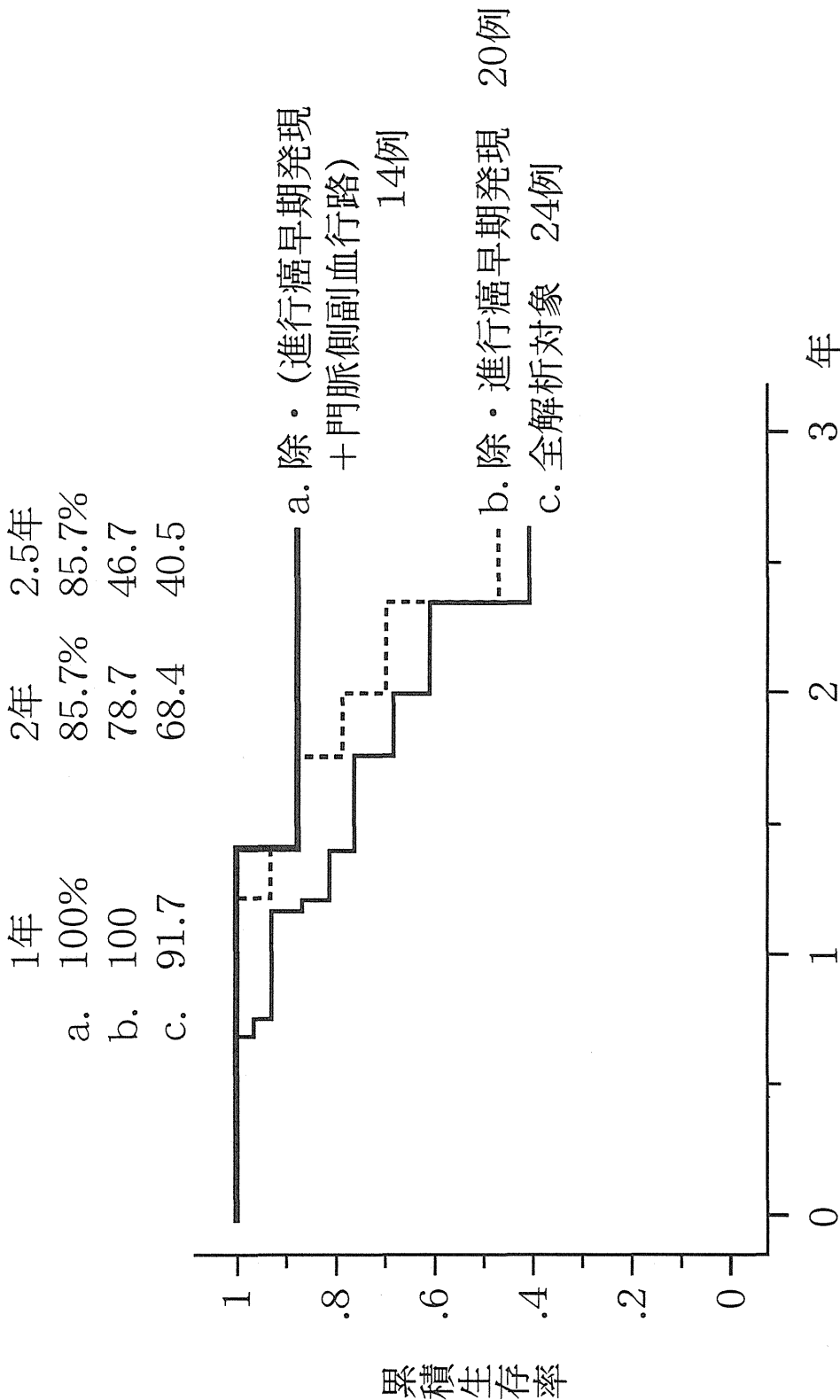


図9. 累積生存率

Kaplan-Meier法

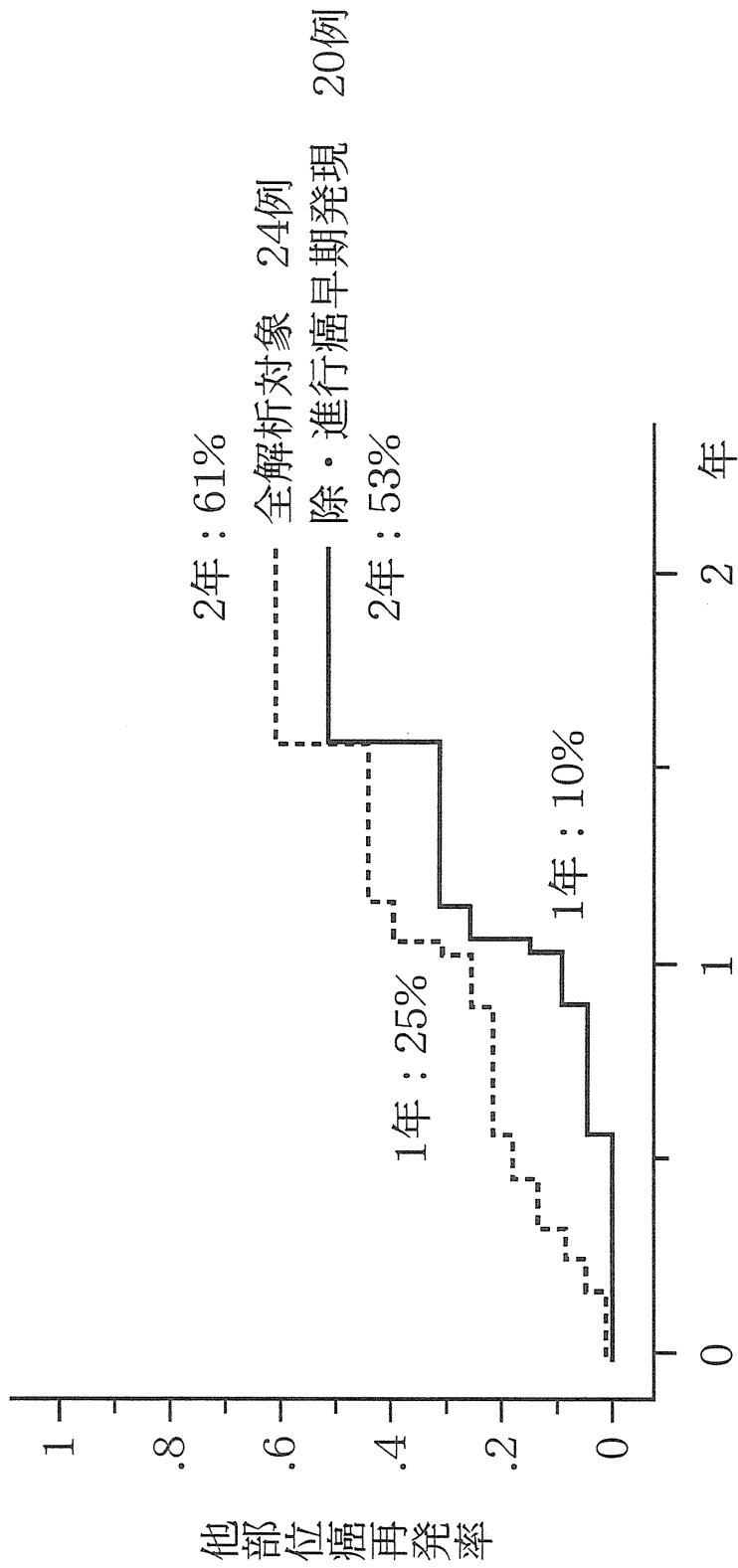
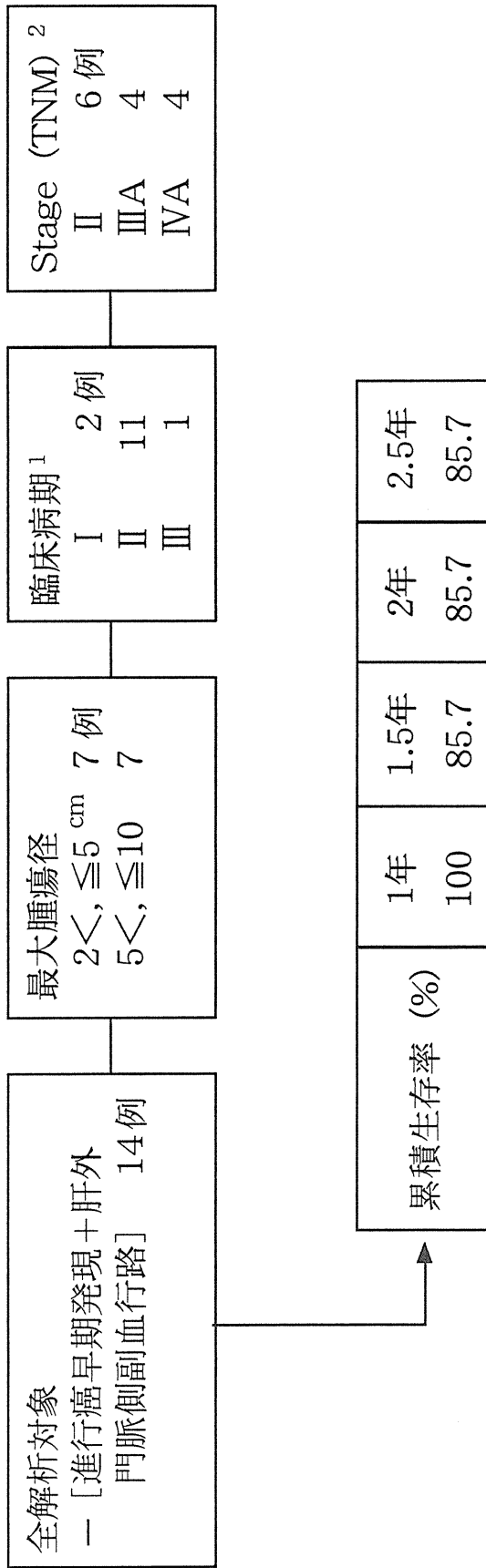


図10. 他部位癌の発現



註1. 日本肝癌研究会規約

2. Stage (TNM) 分類 (UICC 1997年) は肉眼的進行度分類 (日本肝癌研究会) と共通性を持ち、造影CT所見にもとづき分類した。

3. 進行癌早期発現 4例 (Stage IV A 4例)
肝外門脈側副血行路 6例 (傍食道静脈瘤 3例、左胃静脈瘤 1例、脾・腎静脈瘤 2例)

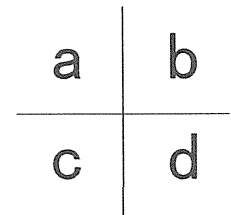
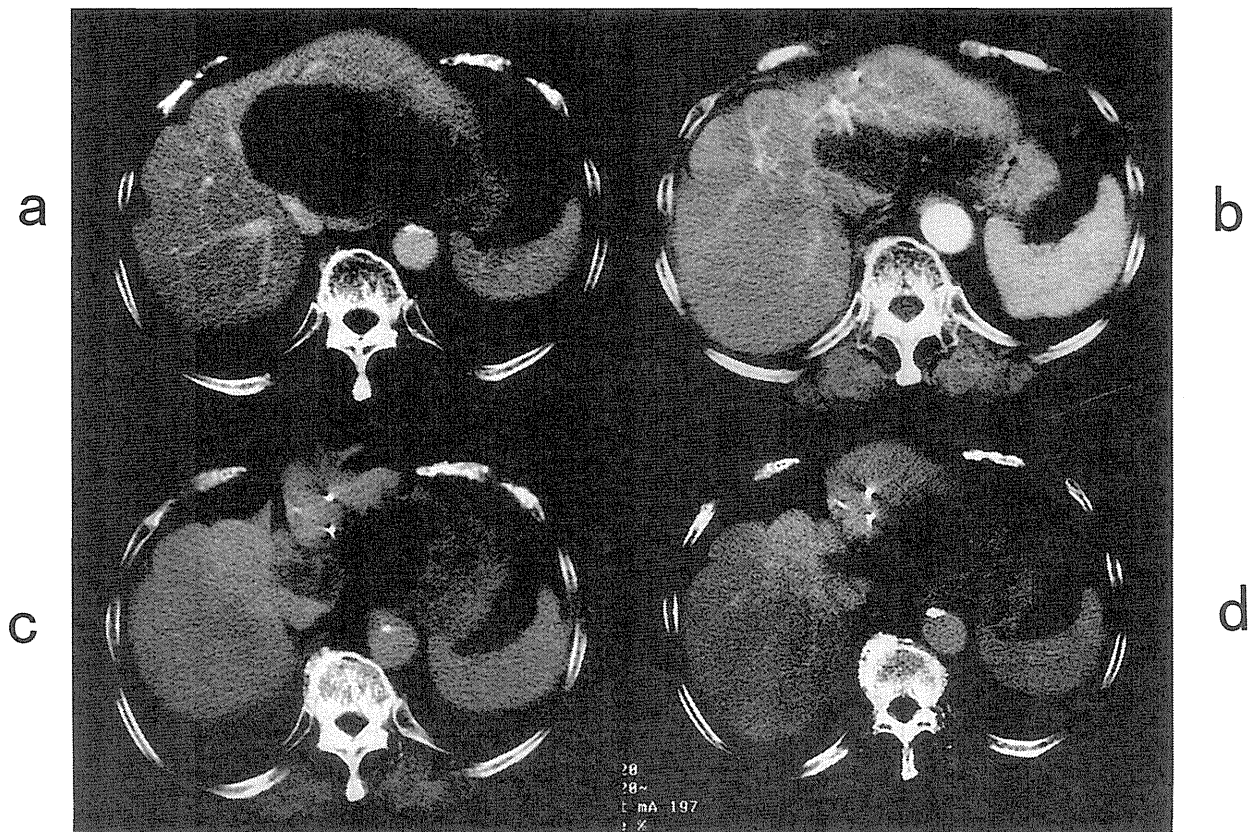
図11. 適応選択例における累積生存率

症例 1 腫瘍局所制御良好の大腫瘍 (No.14)

女性 76才 治療歴 無し

- ・治療前 肝障害：Child A, Pugh スコア 6, 臨床病期
腫瘍病変：腫瘍径 85×72 mm, Stage A
- ・治療後 肝障害 (18月)：Child B, Pugh スコア 7, 臨床病期
腫瘍病変：縮小率 3月 78.3%, 6月 86.3%, 12月 88.3%
18月 90.2%
腫瘍局所制御 12月良好, 18月良好
- ・予後・転帰：20月生存中

a.治療前, b.治療開始後3月, c.治療開始後6月, d.治療開始後12月

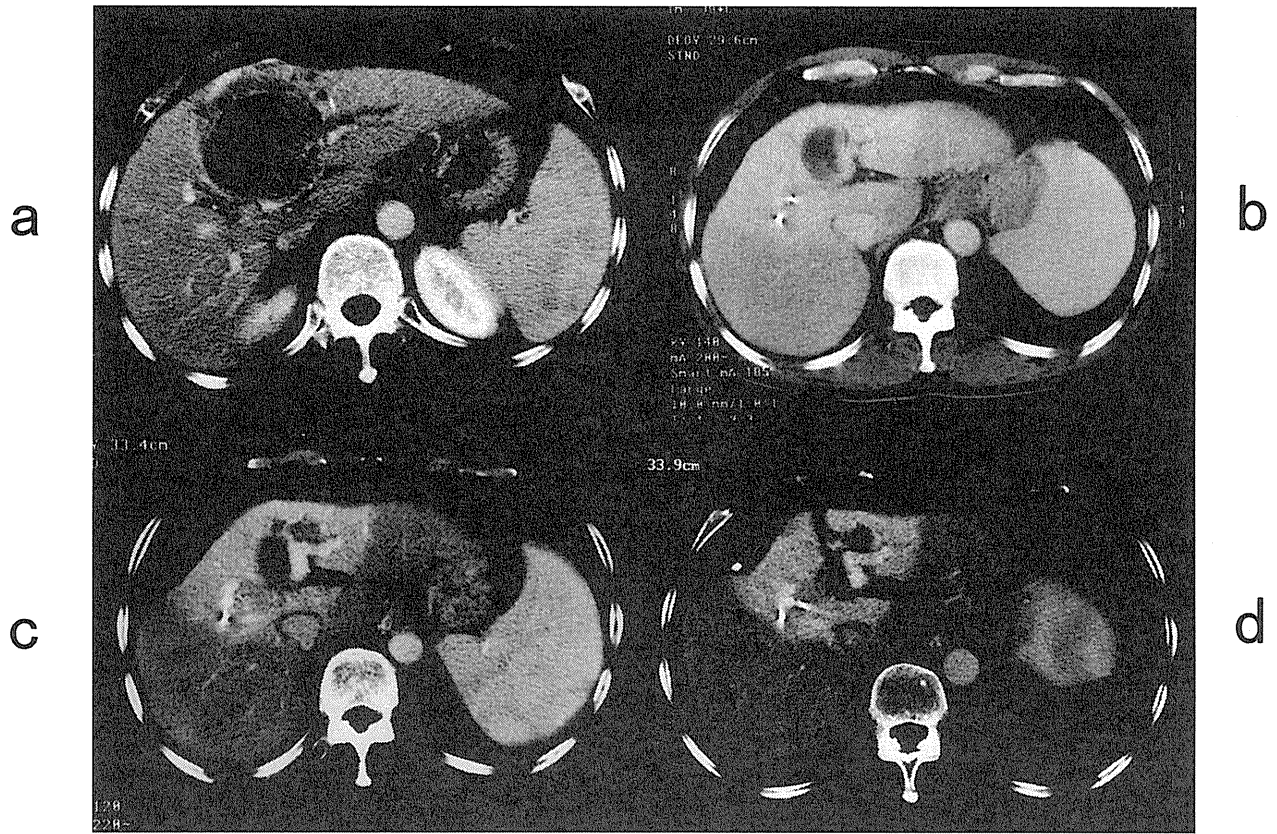


症例 2 腫瘍局所制御良好の大腫瘍 (No.21)

男性 67才 治療歴 無し

- ・治療前 肝障害：Child A, Pugh スコア 6, 臨床病期
腫瘍病変：腫瘍径 70×65 mm, Stage A
- ・治療後 肝障害 (18月)：Child A, Pugh スコア 7, 臨床病期
腫瘍病変：縮小率 3月 83.4%, 6月 86.0%, 12月 90.7%
腫瘍局所制御 12月良好
- ・予後・転帰：15月生存中

a.治療前, b.治療開始後3月, c.治療開始後6月, d.治療開始後12月



| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |

症例3 晩期高度肝障害合併の肝外門脈側副血行路（傍食道静脈瘤）例（No.13）

女性 63才 治療歴 無し

- ・治療前 肝障害：Child A, Pugh スコア 6, 臨床病期
腫瘍病変：Stage A
- ・治療後 肝障害：Pugh スコア 6月>;7, 6≦ <12;9,
12≦ <18;10, 18≦ <24;8
腹水肝表面貯留 3月~12月（18月以降消失）
肝性脳症 11月出現, 18月以降消失
腫瘍病変：縮小率 3月62.7%, 6月75.1%, 12月87.3%
18月100%
腫瘍局所制御 12月良好, 18月良好
- ・予後・転帰：21月生存中

a. 治療前

肝腫瘍と共に軽度の傍食道静脈瘤を認める。

b. 治療開始後3月

傍食道静脈瘤の屈曲・蛇行の増大と肝表面の少量の腹水貯留を認める。

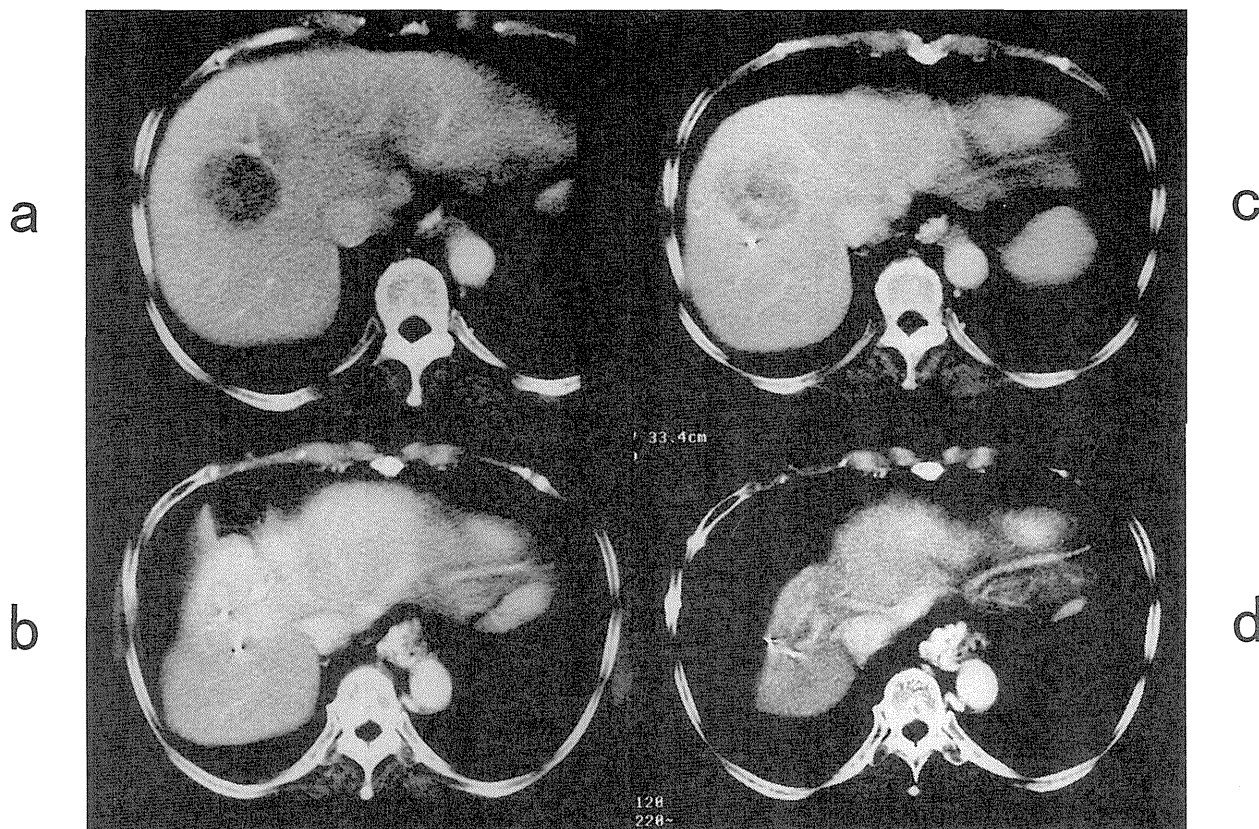
c. 治療開始後6月

傍食道静脈瘤のとぐろ状の増強、照射部肝実質の萎縮、肝表面の腹水貯留を認める。

d. 治療開始後12月

傍食道静脈瘤はとぐろ状に高度に増強、照射部肝実質の高度萎縮、肝表面の多量の腹水貯留を認める。

| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |



症例4 晩期高度肝障害非合併の肝外門脈側副血行路（脾・腎静脈瘤）例（No.10）

女性 71才 治療歴 無し

- ・治療前 肝障害：Child C Pugh スコア 8 臨床病期
腫瘍病変：Stage
- ・治療後 肝障害：Child C Pugh スコア 8 臨床病期
腫瘍病変：腫瘍局所制御 24月良好
- ・予後・転帰：25月生存

a. 治療前

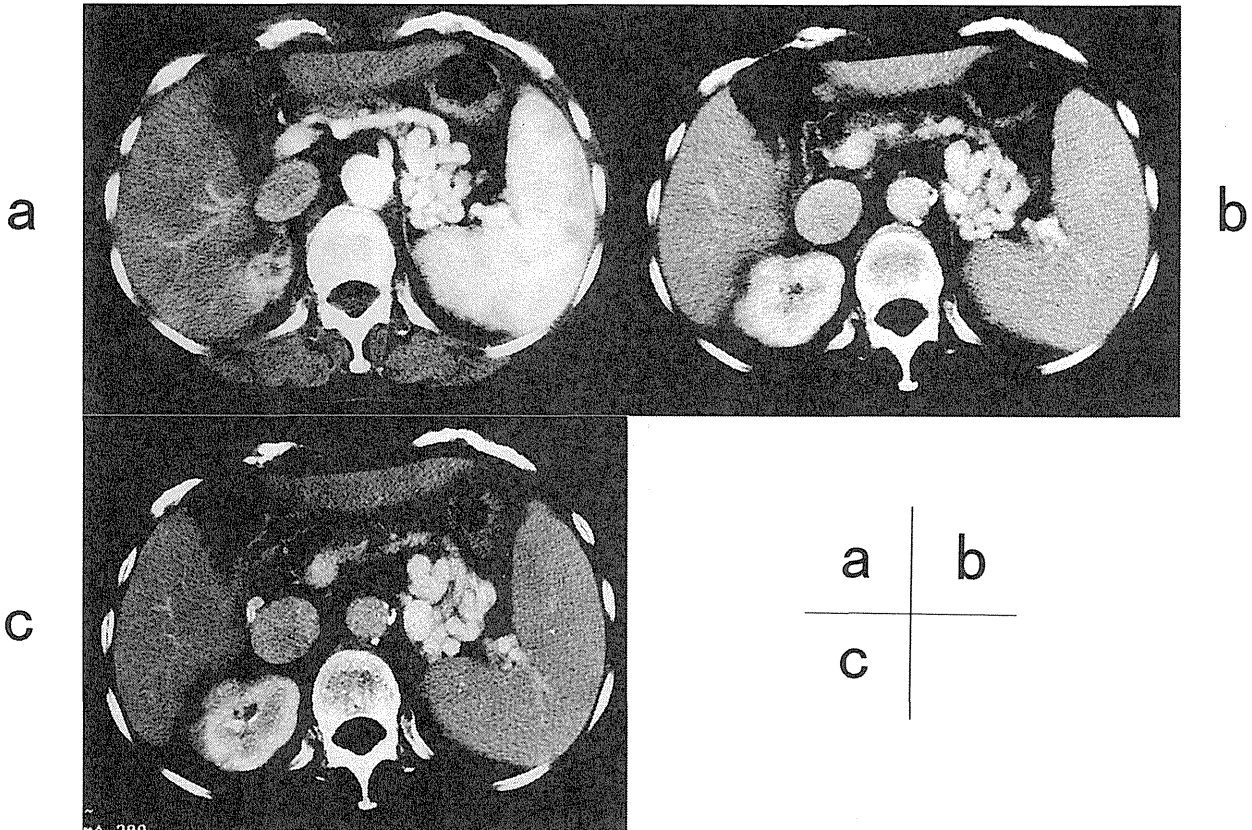
脾・腎静脈瘤を認める。

b. 治療開始後6月

脾・腎静脈瘤は殆ど変わらない。

c. 治療開始後12月

脾・腎静脈瘤血行路の一部に囊状拡張があり、静脈瘤の増強傾向を認める。



症例 5 進行癌早期発現例 (No.23)

男性 63 才 治療歴 3 回有り

・治療前 肝障害：Child A, Pugh スコア 6, 臨床病期

腫瘍病変：Stage A

・治療後 5.5 月 骨盤腔内転移性多発腫瘍

・予後・転帰：8 月死亡

a.1,2 治療前

門脈2次分枝分岐部腫瘍侵襲、1葉多発性腫瘍病変

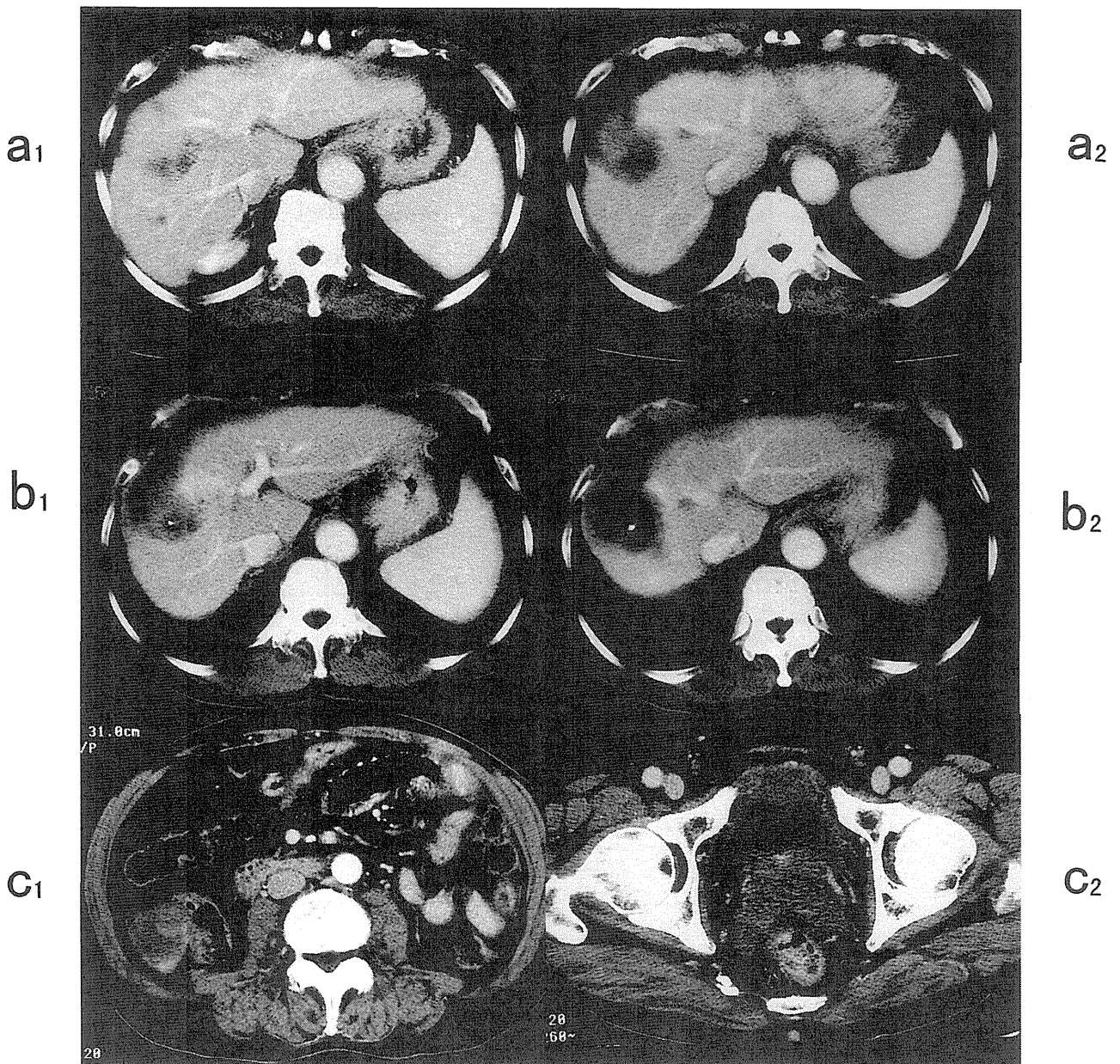
b.1,2 治療開始直後

門脈右1次分枝腫瘍侵襲、1葉多発性腫瘍病変

c.1,2 治療開始後5月

骨盤腔内転移性多発性腫瘍

| | |
|----------------|----------------|
| a ₁ | a ₂ |
| b ₁ | b ₂ |
| C ₁ | C ₂ |



症例 6 進行癌早期発現例 (No. 19)

女性 62 才 治療歴 1 回有り

・治療前 肝障害：Child A Pugh スコア 6 臨床病期

腫瘍病変：Stage A

・治療後 腫瘍病変：門脈腫瘍塞栓が急速に進行し、腫瘍部を含めてX線治療を6月に追加した。

・予後・転帰：14 月癌死

a. 治療時

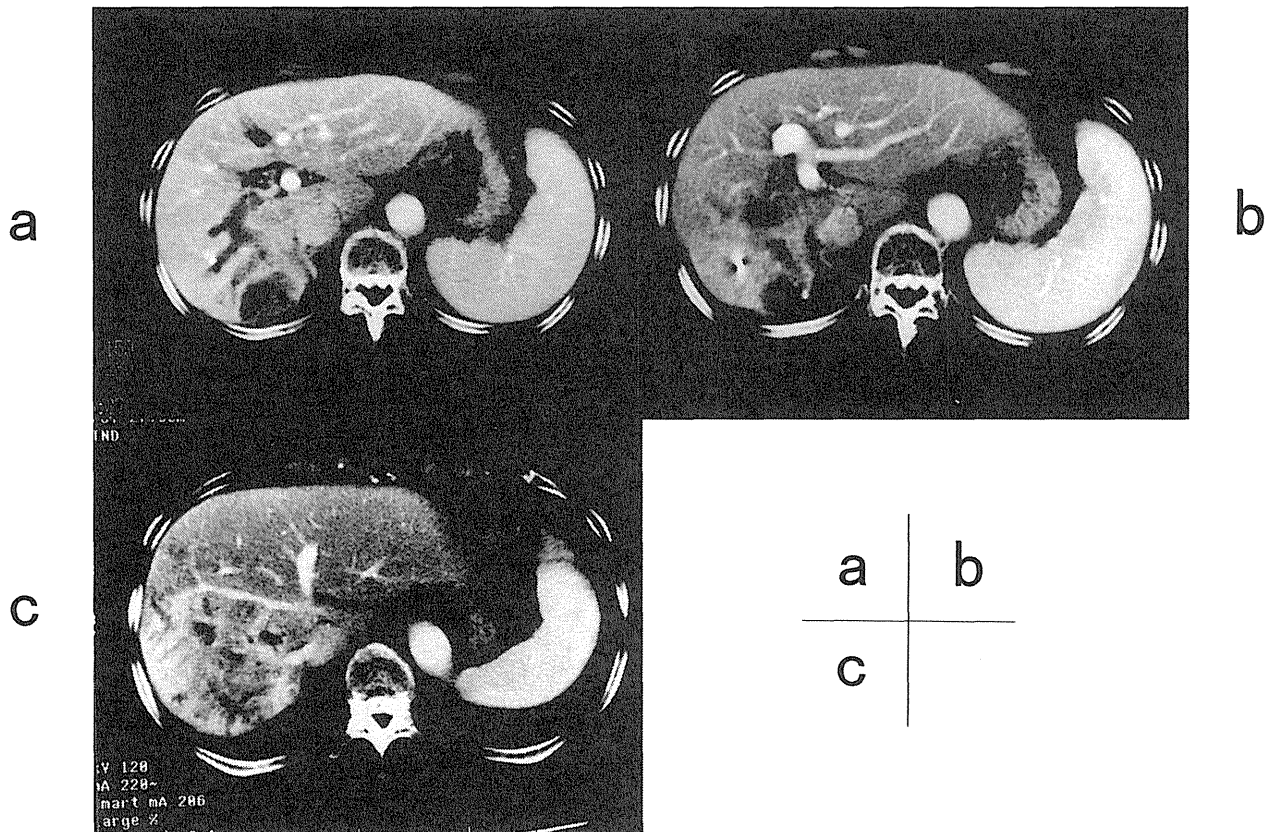
門脈2次分枝分岐部腫瘍塞栓、右肝静脈腫瘍侵襲

b. 治療開始後4月

門脈右1次分枝腫瘍塞栓、右肝静脈腫瘍侵襲

c. 治療開始後7月

門脈本幹と左1次分枝の腫瘍侵襲、右肝静脈腫瘍侵襲



症例7 腫瘍局所制御不良（腫瘍残存・再燃）例（No.11）

女性 77才 治療歴 無し

・治療前 肝障害：Child A, Pugh スコア 6, 臨床病期

腫瘍病変：腫瘍径 70×63 mm, Stage

・治療後 肝障害（12月）：Child A, Pugh スコア 6

腫瘍病変：縮小率 3月 55.1%, 6月 61.2%

腫瘍濃染の残存が持続し、9月にて腫瘍増大、TAE 治療を追加し、腫瘍制御良好となる。

・予後・転帰：25 月生存中

a. 治療前

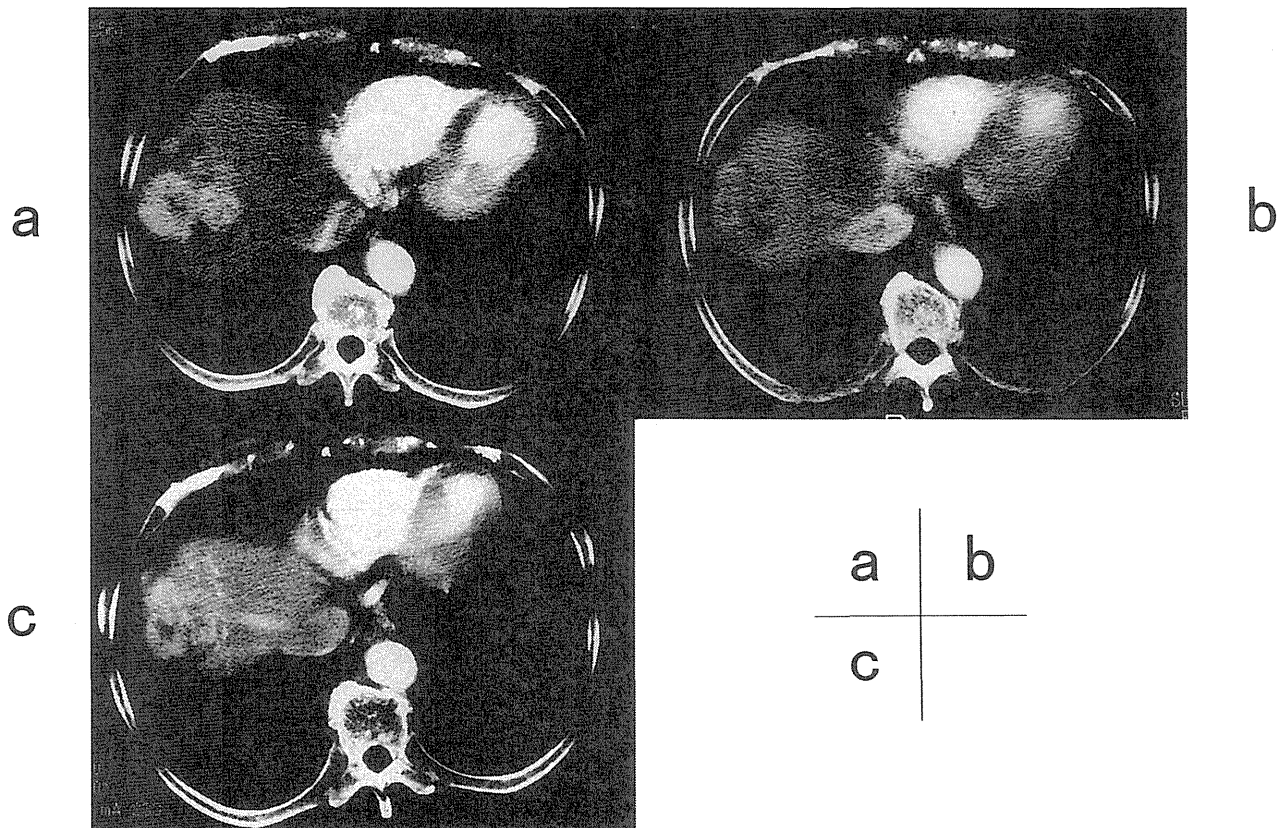
腫瘍濃染を認める。

b. 治療開始後5月

腫瘍濃染の残存を腫瘍の一部に認める。

c. 治療開始後10月

腫瘍濃染が拡大し、同時に腫瘍の増大を認める。照射部肝実質の萎縮変形がみられない。



B. 共同研究

1. 肝細胞癌における微小門脈内腫瘍浸潤診断の試み

浅野武秀（千葉大学第二外科）、他

2. 重粒子線照射領域からの消化管等の分離に関する研究

—コラーゲンスポンジ・スペーサーを用いて—

Protection of Digestive Tracts from Heavy Ion Beams Using an Collagen - Sponge Spacer

浅野武秀（千葉大学第二外科）、他

3. 腫瘍塞栓合併肝細胞癌の診断と治療に関する研究

腫瘍栓の重粒子治療：竜崇正（国立がんセンター東病院外科）、他

腫瘍塞栓の診断と病態：林直諒（東京女子医大消化器病センター）、他

4. 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の臨床病理学的検討

林直諒（東京女子医大消化器病センター）、他

5. 肝腫瘍の重粒子線治療における被照射部位確認法の開発に関する研究

Early detection of the irradiated field of rat liver in heavy ion therapy

江原正明（千葉大学第一内科）、他

6. 原発性肝癌に対し重粒子線治療を施行した剖検症例

江澤英史（放射線医学総合研究所重粒子治療センター検査室）、他

1. 肝細胞癌における微小門脈内腫瘍浸潤診断の試み

| | |
|------|-------------|
| 浅野武秀 | 千葉大学医学部第2外科 |
| 福長徹 | 千葉大学医学部第2外科 |
| 浦島哲郎 | 千葉大学医学部第2外科 |
| 首藤潔彦 | 千葉大学医学部第2外科 |
| 岡住慎一 | 千葉大学医学部第2外科 |

1. 目的

重粒子線治療は肝細胞癌治療においても、その優れた抗腫瘍効果・線量分布特性から新しい局所療法としての有用性が期待される。しかし、肝細胞癌担癌患者は、肝硬変や慢性肝炎などの肝機能障害を有することが多く、その照射領域は必要にして最小限であることが要求される。われわれは、病理・画像診断の両面から肝細胞癌腫瘍周囲の経門脈性進展経路を明らかにすることで、重粒子線治療の至適照射領域設定の一助とするべく本研究を行った。

2. 方法

1) 切除標本の病理組織学的検討

1979年から1995年までに切除された肝細胞癌182例を対象に病理組織学的検討をおこない、微小な門脈侵襲(vp)を63例に、肝内転移(im)を64例に認めた。各々主腫瘍からの距離を測定し、経門脈性進展範囲を検討した。

2) CT arteriographyを用いた検討

血管造影用カテーテルを固有肝動脈に留置し、plain CT撮影後腫瘍の最大断面に撮影スライスを設定する。血管造影剤1ml/kgを20秒間で注入し、注入開始直後より同一スライス面で連続撮影を行う。30秒以降は15-30秒毎に計2分間撮像する(circulation CTA)。対象は1995年以降の切除例18例で、腫瘍最大断面における組織学的所見(CTと同一スライス)と比較検討した。

3. 結果

1) 切除標本の病理組織学的検討

主腫瘍の大きさ別にvp-imの頻度を見ると、2cm以下の例でもvpが8.8%、imが20.6%にみとめられ、以下2-5cmで各々34.1%、30.0%、5-10cmで73.7%、54.6%、10cm以上では100%、73.3%であった(図1)。vp陽性63例のうち、

vpと腫瘍との距離が5mm以下の症例は12例(19.0%)のみで、5-10mmが19例(30.2%)、10-15mmが14例(22.2%)、15mm以上離れたvpも18例28.6%と高率に認められた(図2)。im陽性64例中、計測可能な45例のうち17例37.8%で主腫瘍から2cm以上離れた部位にimが存在した。

2) CT arteriographyを用いた検討

circulation CTAでは、造影剤注入より10秒後頃から腫瘍全体が濃染されるが、約30秒後には腫瘍内部がwashoutされ腫瘍辺縁に薄いring状の濃染部を形成した。これは病理学的には被膜であることが確認されている。late phaseにおける腫瘍血流のwash out経路は、病理学的に腫瘍細胞内の類洞様血管腔から繊維性隔壁・被膜へむかい、さらに周囲肝実質へいたるdrainage系が確認されているが、本法ではこの経路を画像上に描出することが可能と考えられた(図3)。また、18例中12例でlate phaseにおける腫瘍周囲肝の不均一な濃染像が認められたため(図4)、この腫瘍周囲濃染像に着目し組織学所見と対比させた。周囲濃染(+)12例と(-)6例の間で背景因子に差を認めなかったが、前者中11例(92%)で腫瘍周囲肝内に微小門脈内腫瘍浸潤(small vp)を見たのに対し(図5)、後者は1例を除きsmall vpを認めなかった(accuracy rate 89%)。さらに、周囲濃染(+)12例において描出された23濃染部位は18部位(78%)でsmall vp陽性であり、small vp陰性であった5部位(4例)のうち2部位(2例)も、同一症例における他の濃染部位にsmall vpを有していた。また、4症例で周囲濃染部以外にsmall vpを認めたが、うち2例は濃染部分にもsmall vpを有するsmall vp多発例であった。

4. 考察

肝癌取り扱い規約では、固定標本で肝切離面から5mm以内に癌細胞を認めないものをtw (-)として治療切除の因子の一つとしている。このsurgical marginの考え方は胃癌をはじめとする他の消化器癌に共通しているが、肝細胞癌に眼してみると合併する肝機能障害や肝実質の血流支配の関係から十分なmarginが保ち得ない状況も多く、また肝細胞癌に経門脈的な肝内転移の多いことからそのmarginを一律5mmに設定することには理論的必然性が乏しいように思われる。事実このtw因子は切除後の予後との相関が低く、むしろ肝内転移(im)や門脈侵襲(vp)が予後因子として重視されているのは周知の事実である。手術と同じく局所療法の一つとして重粒子線治療を選択するにあたり、病理・画像診断の両面から至適照射領域の設定のための検討を行った。肝細胞癌切除標本を用いた組織学的検討により、微小な門脈侵襲、肝内転移巣が腫瘍径の増大に伴い高頻度に認められた。経皮経肝エタノール局注療法(PEIT)が有効とされる2cm以下の腫瘍でも10-20%に、2cmを越えると5cm以下でも30%程度の症例にこれら微小転移巣が認められた。さらにvp陽性例の80%が、腫瘍辺縁から5mm以上離れた規約上tw陰性と判定される領域に門脈侵襲を有していたことは、これら門脈侵襲陽性例に対する照射領域拡大の必要性を示唆するものであろう。すなわち、治療前に門脈侵襲陽性例を把握することが臨床的に有用と考えられた。angio CT (CTA)、特に同一スライスで連続的に撮影するcirculation CTAは腫瘍血流動態を詳細に観察することが可能で、隔壁・被膜から周囲肝実質にいたるdrainage経路を画像上に描出できた。この際、late phaseにおけるwash out patternから周囲濃染(+), (-)に分類することが可能で、前者は微小門脈侵襲の存在を示唆する所見ととらえることができた。さらに濃染部分の局在から門脈侵襲の局在をある程度把握することも可能で、今後撮影方法の向上に伴い同一スライスのみでなく腫瘍全体の腫瘍濃染像を描出することでより合理的な照射領域設定が可能となるものと考えている。

5. まとめ

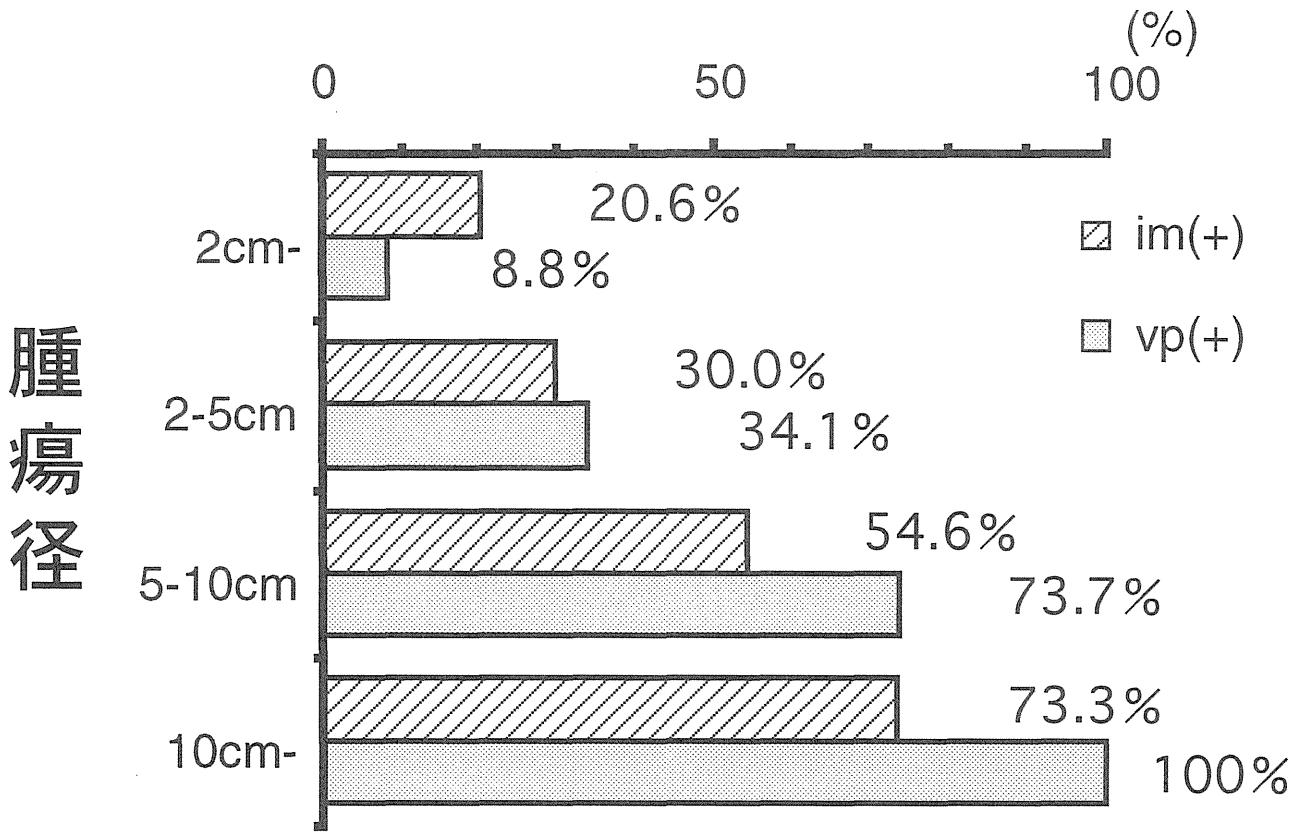
重粒子線治療に際し、病理・画像診断の両面から肝細胞癌腫瘍周囲の経門脈性進展経路を

明らかにすることが、至適照射領域設定に有用と考えられた。

1) vp、imなどの経門脈性腫瘍進展は腫瘍径が大きくなるにつれ頻度が高くなるが、2-5cmの肝細胞癌でも約30%に認められた。vpは腫瘍辺縁から5mm以上離れて存在することが多く(80%)、微小vpの存在診断は照射野設定に必要と考えられた。

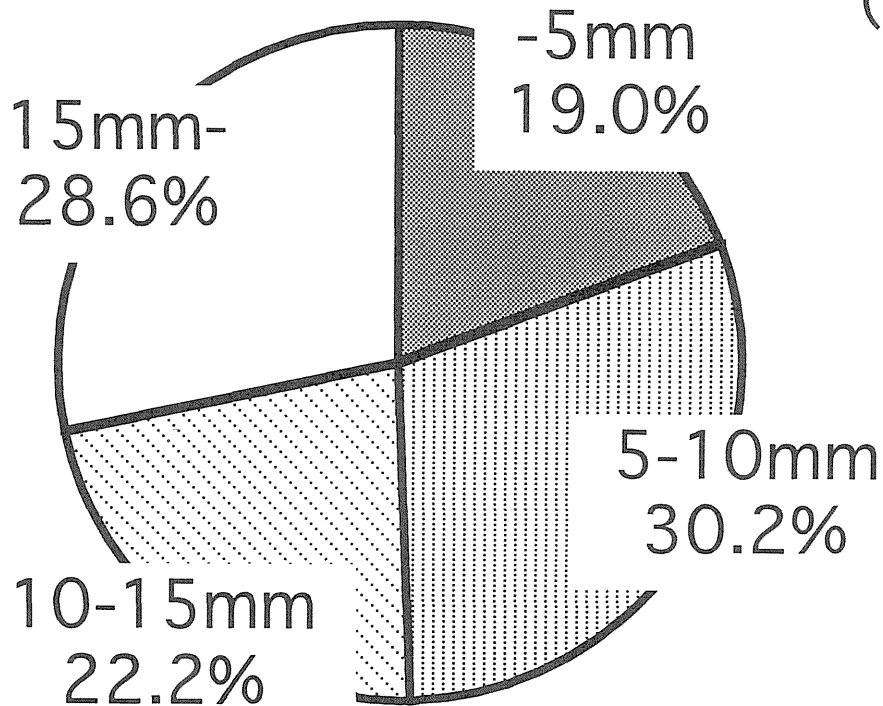
2) circulation CTAを用いたlate phaseにおける周囲濃染の有無は微小vpの存在・局在診断に有用と考えられた。

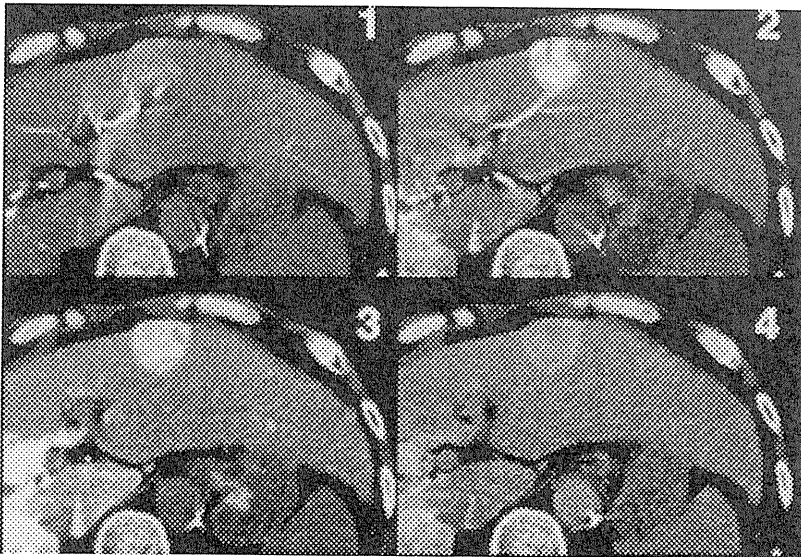
腫瘍径別 im、vp の頻度 (図 1)



腫瘍辺縁から最遠の vp までの距離

(図 2)



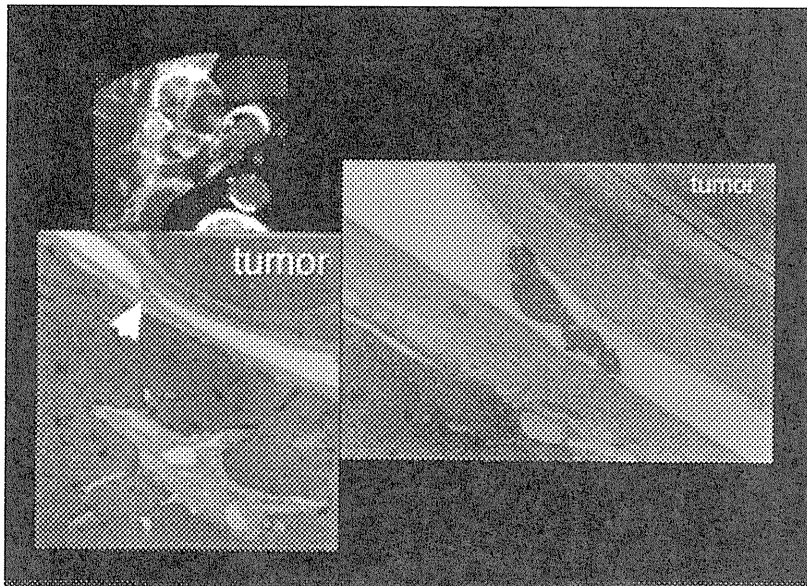
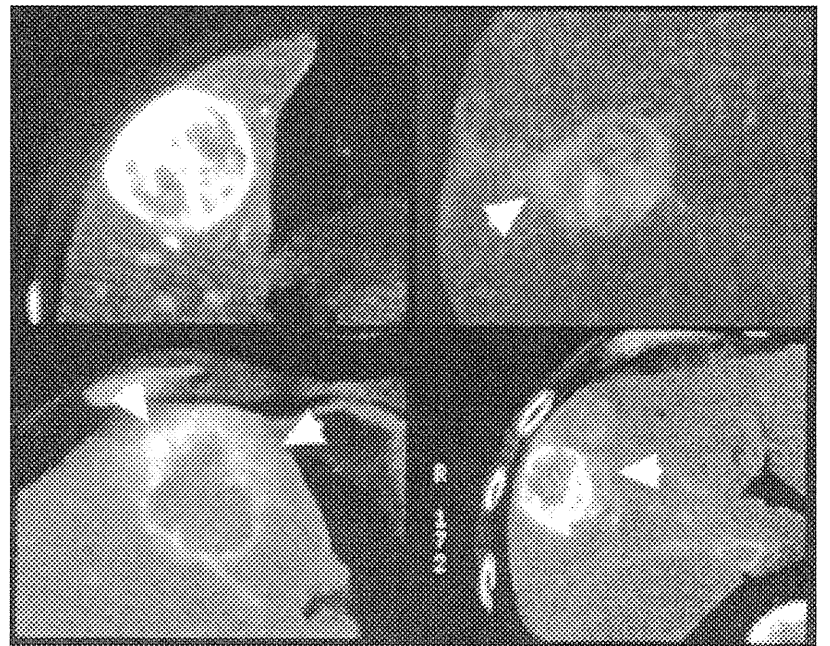


Circulation CTA

(図 3)

腫瘍周囲濃染像

(図 4)



腫瘍周囲濃染例の
small vp

(図 5)

2. 重粒子線照射領域からの消化管等の分離に関する研究 —コラーゲンスポンジ・スパーサーを用いて—

Protection of Digestive Tracts from Heavy Ion Beams Using a Collagen-Sponge Spacer

| | |
|------|-------------------|
| 浅野武秀 | 千葉大学第2外科 |
| 福長徹 | 千葉大学第2外科 |
| 加藤博敏 | 放医研重粒子治療センター治療診断部 |
| 保田浩志 | 放医研第三研究グループ |
| 古澤佳也 | 放医研第三研究グループ |

1. 目的

肝腫瘍に対しての重粒子線治療に際し、照射領域に含まれる消化管を分離・排除するためのスパーサーを開発し、治療の安全性の向上と適応の拡大をはかる。

2. 方法

(株)高石と共同開発したコラーゲンスポンジ (Intraabdominal collagen-sponge spacer; 以下 ICS; 図 1) を用い、スパーサーとしての分離効果・安全性・吸収性を検討した。

- 1) ICS を白色家兎腹腔内に挿入、3 週後に再開腹し分離効果を確認する。また、挿入後の体積変化を CT を用いて経時的に計測する。
- 2) ICS に重粒子線照射を行い (0-40Gy)、各線量における SDS-PAGE およびコラーゲナーゼ溶解試験により ICS の物理的修飾を検討する。
- 3) 重粒子線照射時における ICS 前後の線量分布をファントム実験および白色家兎を用いた in Vivo 実験にて測定する。

3. 結果

1) 分離効果・安全性の確認

挿入直後の工コー所見 (図 2) :
ICS は含気により acoustic shadow をひくものの通常の体外超音波にて容易に観察可能であった。

挿入 20 日後の開腹所見 (図 3) :
ICS は周囲臓器と繊維性の癒着を認め、固定性は良好であった。また、周囲に膿瘍などの所見は認めなかった。

摘出臓器肉眼所見 (図 4) :
ICS は挿入部位に固定され、分離効果は良好であった。

挿入後の CT 像の経時変化 (図 5) :

1 週後まで観察された含気はその後減少し、3 週後には内部はほぼ均一化し、7 週・14 週と次第に縮小した。固定性は良好であった。

体積変化 (図 6) :

挿入時 33cm³ であった ICS は 7 週後に 24.6cm³ (74.5%)、21 週後に 17.0cm³ (51.5%) と吸収・縮小傾向であった。

2) 物理的修飾

SDS-PAGE (図 7) :

各サンプルにおいてコラーゲンあるいは分解物のバンドを認めなかった。

コラーゲナーゼ溶解テスト (図 8) :

照射群はいずれの線量においても非照射コントロールと比し溶解度に差を認めなかった。

3) 線量分布測定

ファントム実験 (図 9) :

照射基準点前後にスパーサーを 2 枚 (26mm 厚) おき、前後の吸収線量を測定した。ICS 後方の吸収線量は前方 (20Gy) の 22% 程度 (4.4Gy) であった。

白色家兎照射実験 (図 10) :

20Gy 照射時に照射基準点に設定した肝・ICS 境界 (ICS 前面) で 8.4Gy (42.0%)、ICS-腸管境界 (ICS 後面) で 2.7Gy (13.5%) と吸収線量の低下をみた。なお、自由電離箱を用いた測定では、スパーサーの水等価係数は含有水分量により変動するが、0.81-0.99 程度と考えられた。

4. 考察

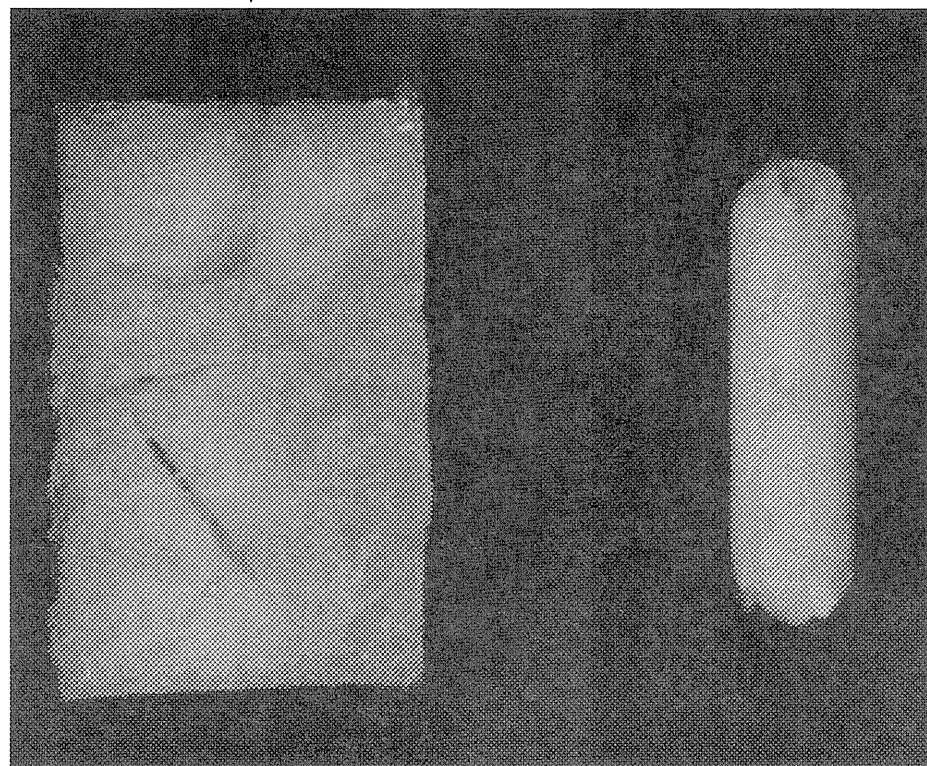
千葉大学第 2 外科における肝細胞癌症例は

(初発・再発病巣を含む)、1993年1月より1995年12月までの3年間で57病変であったが、このうち34症例(59.6%)で病変が肝表まで2cm以内で他臓器に近接し、内訳は胃17例、十二指腸15例、大腸15例、その他4例(重複含む)であった。重粒子線治療の適応決定に際し、これら消化管が照射領域に含まれることで適応外とされるケースが考えられる。しかし、重粒子線はBragg peak特性を有することで遠位部の線量が急速に低下するため、このような腫瘍消化管近接症例に対しても、スパーサーにより消化管を分離されることで重粒子線治療の安全性の向上と適応拡大が可能となる。スパーサーの開発には、①1-2cm程度の分離効果が1-2カ月保たれる②挿入が容易で安全③各種画像診断のさまたげにならない④適度な弾性があり、成型が容易⑤最終的には吸収され異物として残らないなどの条件が挙げられるが、本研究においてコラーゲンスポンジの有用性が示唆された。

5. まとめ

ICSは消化管近接症例に対する重粒子線治療の際、腫瘍遠位部の消化管への線量分布を軽減することが可能で、本治療の安全性向上・適応拡大に貢献可能と考えられる。

Intraabdominal collagen sponge spacer (ICS)

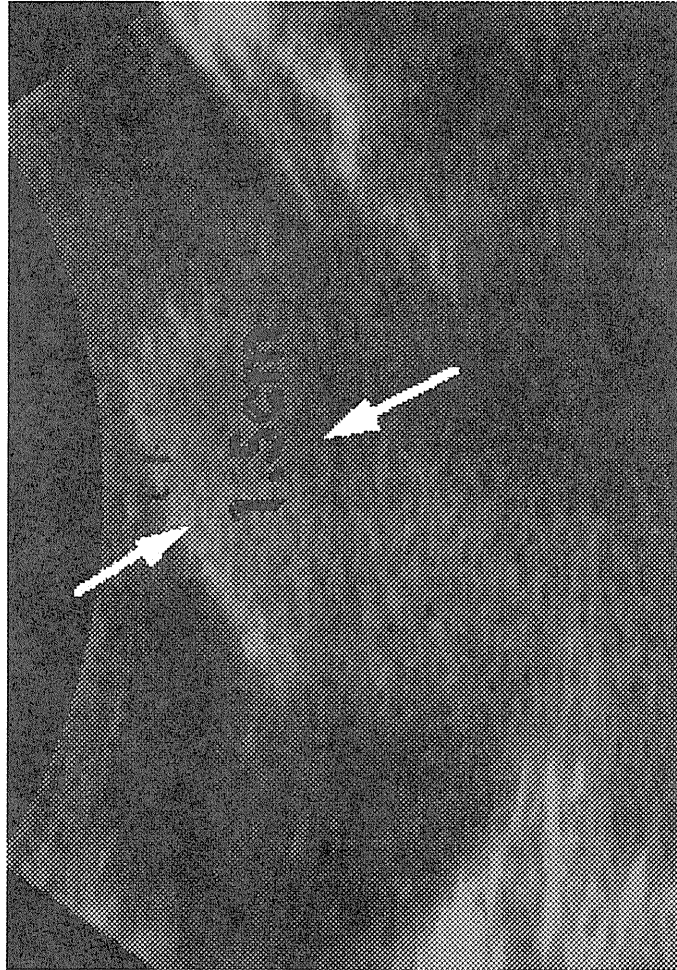
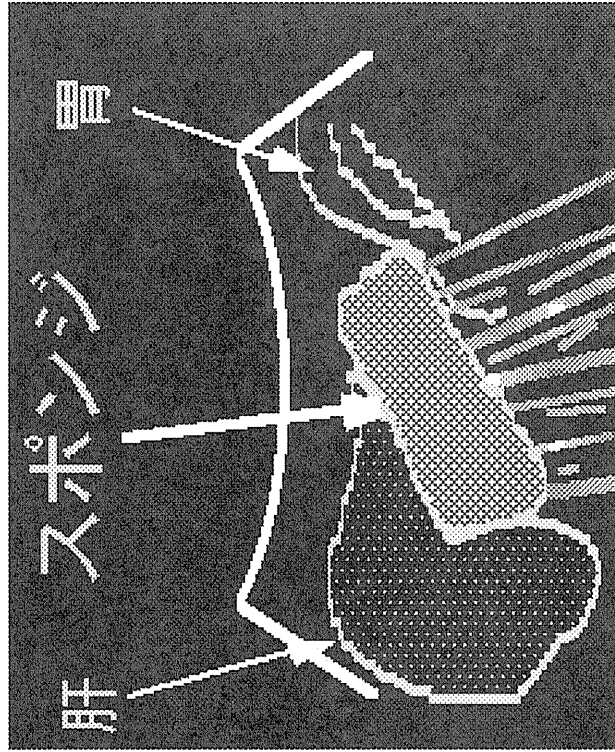


— 白色家兔挿入用ICSシート

— 腹腔鏡下挿入用ICS

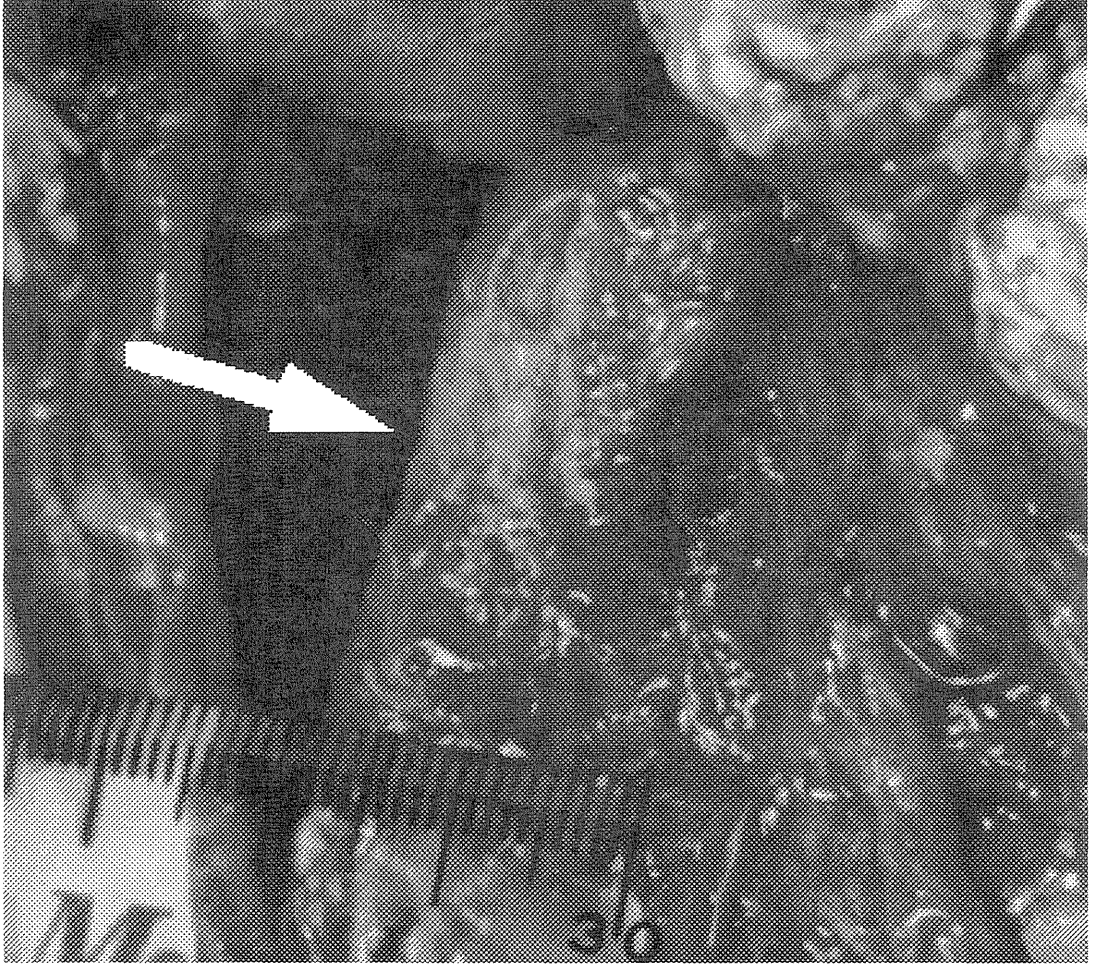
(図1)

挿入直後のエコー所見



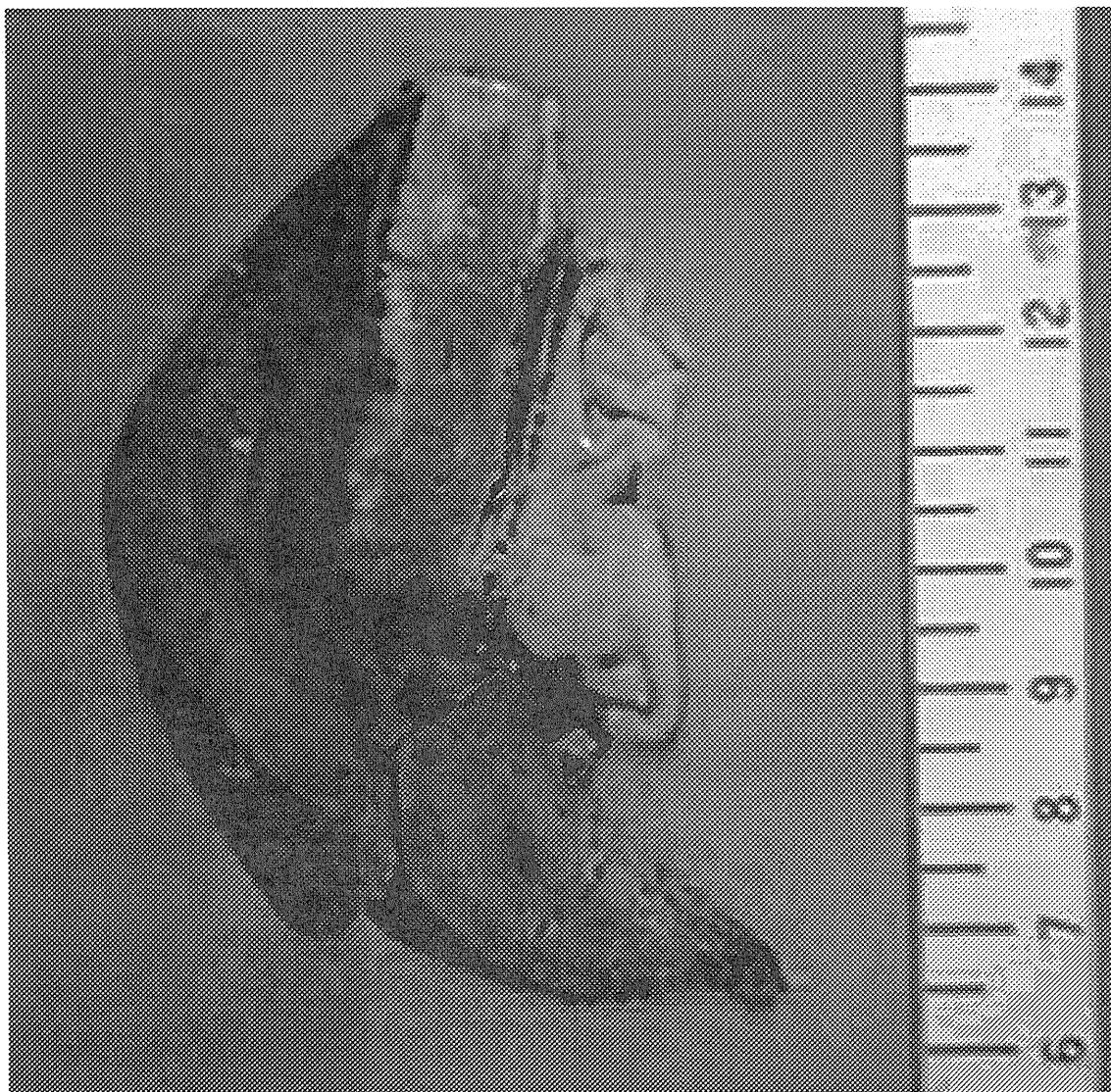
(図2)

挿入20日後の開腹所見



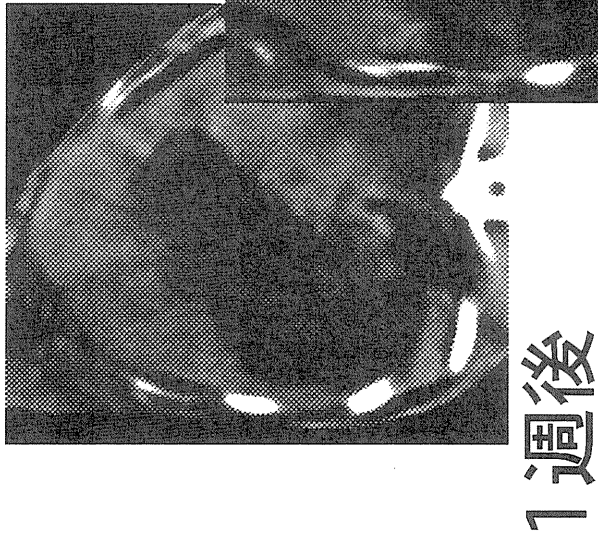
(図3)

摘出臓器肉眼所見



(図4)

CT像の経時的変化



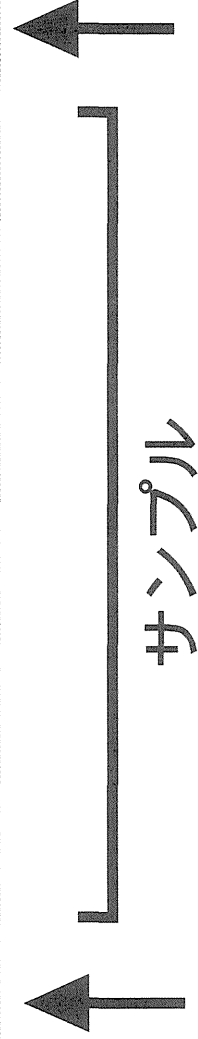
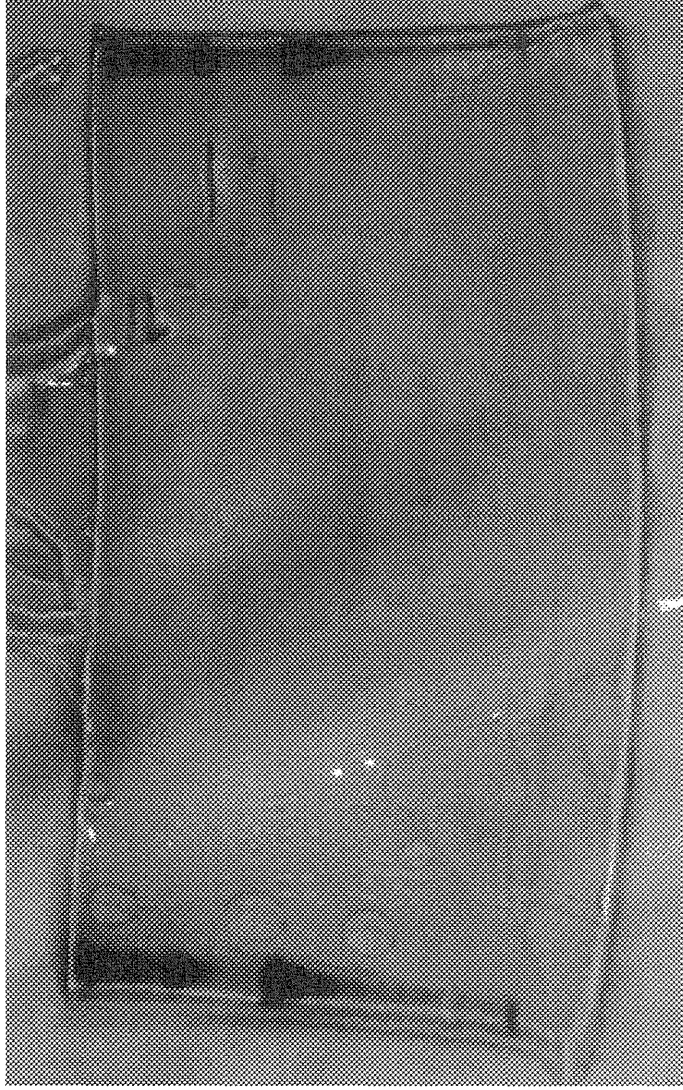
(図5)

ICSの体積変化

| | | | |
|-------|------|---------------------|------|
| 挿入時 | (乾燥) | 27.0cm ³ | |
| | (湿性) | 33.0 | 100% |
| <hr/> | | | |
| 1週後 | | 32.5 | 98.5 |
| 3週後 | | 25.9 | 78.5 |
| 7週後 | | 24.6 | 74.5 |
| 14週後 | | 17.8 | 53.9 |
| 21週後 | | 17.0 | 51.5 |

(図6)

SDS-PAGE

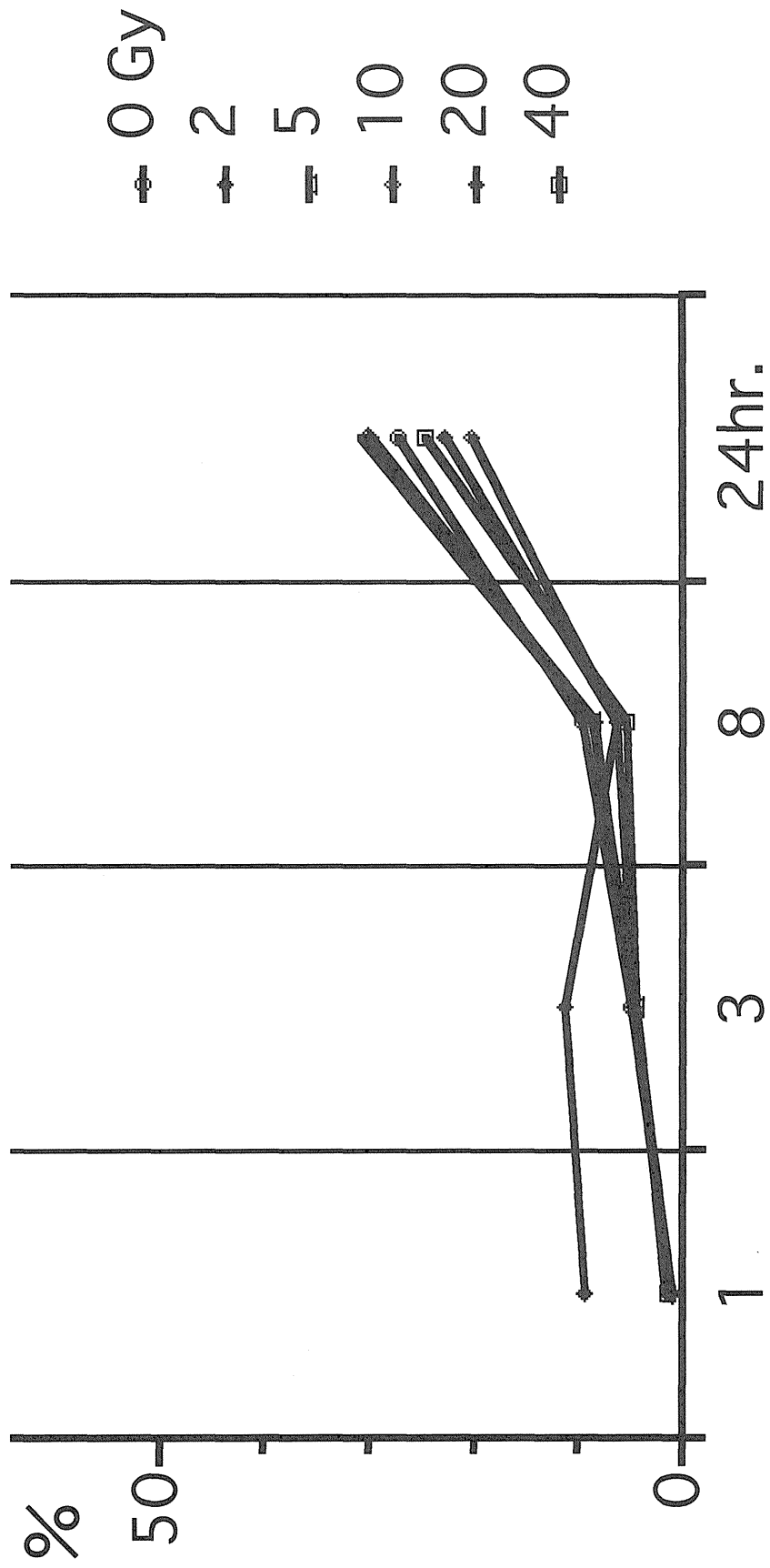


アテロコラーゲン

アテロコラーゲン

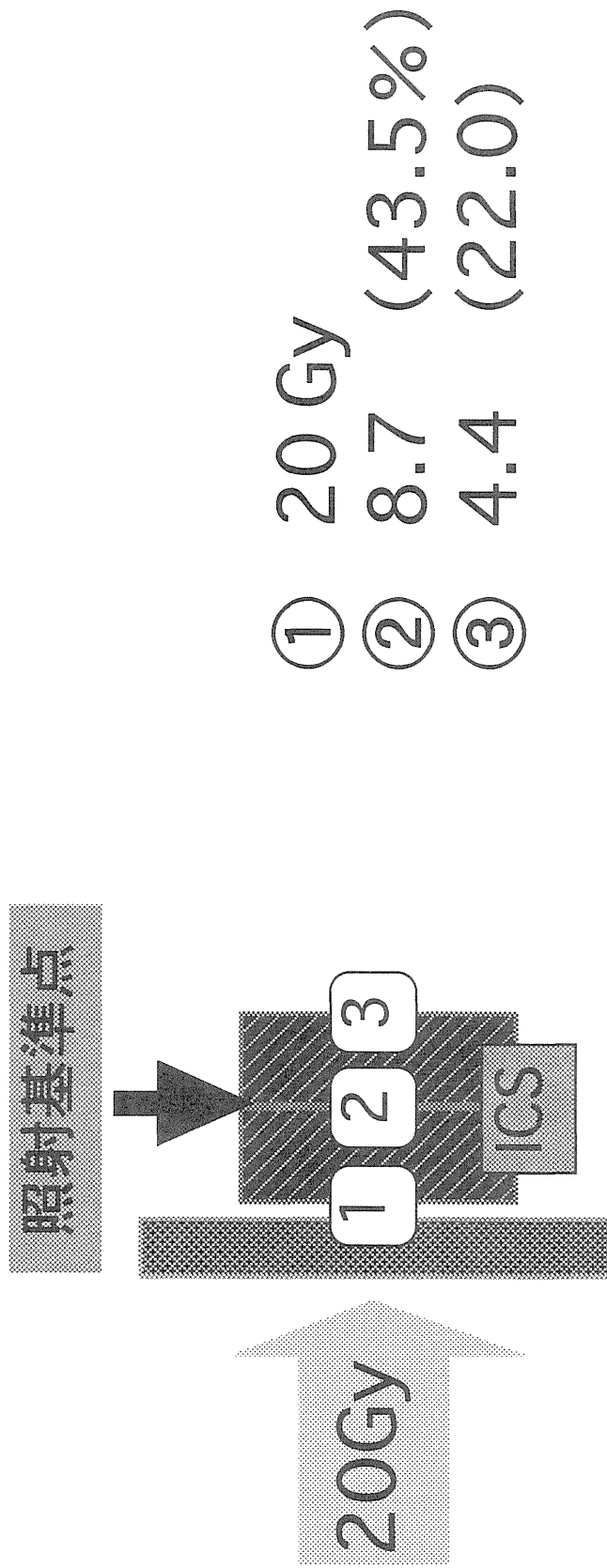
(図7)

collagenase溶解テスト



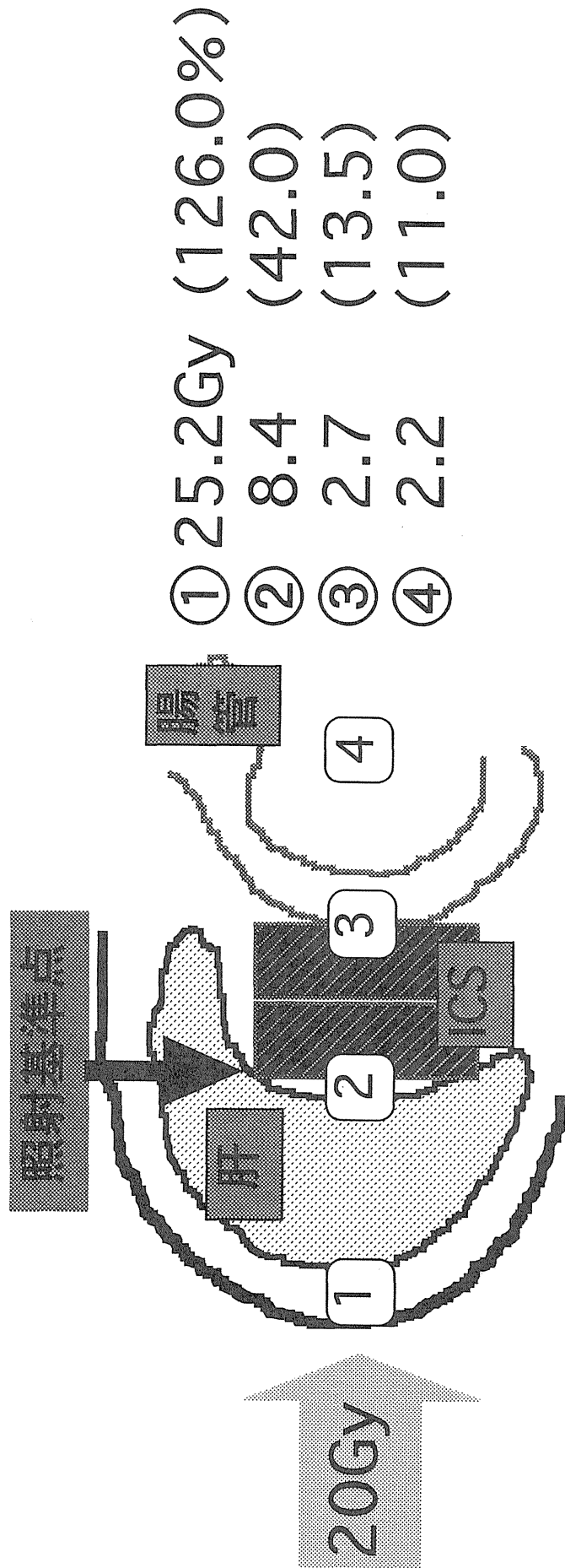
(図8)

吸収線量分布 (ファントム)



(図9)

吸收線量分布 (白色家兔)



(图10)

3. 腫瘍塞栓合併肝細胞癌の診断と治療に関する研究

腫瘍塞栓の診断と病態（責任者林直諒）

腫瘍栓の重粒子治療（責任者竜崇正）

| | |
|------|---------------------|
| 浅野武秀 | 千葉大学第二外科 |
| 猪狩功遣 | がん研内科 |
| 江原正明 | 千葉大学第一内科 |
| 大野孝則 | 船橋中央病院 |
| 加藤博敏 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター |
| 高安賢一 | 国立がんセンター中央病院放診断部 |
| 林直諒 | 東京女子医大消化器科病センター内科 |
| 松崎靖司 | 筑波大学放射線 |
| 向井稔 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター |
| 吉川正治 | 千葉大学第一内科 |
| 竜崇正 | 国立がんセンター東病院外科 |
| 渡辺一男 | 千葉県がんセンター外科 |

I. 目的

門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の遠隔成績は極めて不良である。これは広範な癌進展により癌死することが多いだけでなく、門脈血流障害による肝不全や、門脈圧亢進症の合併なども大きな原因である。治療法としては手術、肝動脈塞栓療法、放射線療法の単独もしくは組み合わせによる方法が報告されている。手術では、術死や早期再発、TAEでは肝不全や治療無効が、放射線では肝不全、治療無効などが問題となっている。門脈腫瘍栓合併肝細胞癌は、肝障害、cavernous transformation、A-P shunt、thread and streaks sign、門脈逆流など種々の所見を合併しており、複雑な病態を呈している。これらの病態に応じてどのように治療を行うべきかは、いまだ明らかではない。

本研究では多施設共同研究により門脈腫瘍栓合併肝系細胞癌を集積し、その生存成績を検討し病態を明らかにすることを目的とした。本研究により門脈腫瘍栓合併肝系甲胎癌の重粒視線治療の適応を、外科手術併用を含めて、明らかにしたい。

II. 方法

多施設共同研究により、1990年から1995年までに経験した門脈本幹、1次分枝に腫瘍栓を認める肝細胞癌219例を集積した。これらの症

例から、予後規走因子を検討し、さらには手術、TAE、放射線による治療成績を解析した。

III. 結果

III-1. 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌登録例

1996年8月の時点で219例が登録された。施設別登録数を以下に示す。

| | |
|--------------|----|
| 東京女子医大 | 48 |
| 国立がんセンター中央病院 | 38 |
| 千葉大一内 | 15 |
| 千葉大二外 | 38 |
| がん研 | 9 |
| 筑波大 | 10 |
| 船橋中央 | 8 |
| 国立習志野 | 2 |
| 千葉社会保険病院 | 1 |
| 千葉県がんセンター | 4 |
| 国立がんセンター東病院 | 47 |

III-2. 門脈腫瘍栓程度別遠隔成績生存成（図1）

腫瘍栓が門脈2次分枝より末梢にあるもの（Vp1）は24例であり、その3年生存率は0%、50%生存期間は330日、腫瘍栓が2次分枝にあるもの（Vp2）は45例であり、その3年生存率は13%、50%生存期間は210日、腫瘍栓が1次分枝もしくは本幹にあるもの（Vp3）は137例であり、その3年生存率は16.5%、50%生存

期間は162日であった。各群の間に有意差はみられなかった。Vp1、Vp2、Vp3群のBack Groundを表1に示す。

III-3. 臨床病期 (clinicastage)別成績 (図2)

臨床病期がIのものは75例でその3年生存率は21%、50%生存期間は261日であった。IIのものは83例でその3年生存率は11.5%、50%生存期間は166日、IIIのものは34例で3年生存は無く、50%生存期間は104日であった。臨床病期IとIIIの間にのみ有意差がみられた ($P < 0.05$)。

III-4. 肉眼的進行程度と生存成績 (図3)

StageIIIは25例でありその3年生存率は25.7%、50%生存期間は391日であった。stageIVaは108例でありその3年生存率は12.3%、50%生存期間は153日、stageIVbは31例であり、その3年生存率は15.6%、50%生存期間は283日であった。StageIIIは有意にStageIVより良好であったが ($p < 0.05$)、stageIVaとIVbに差はなかった。

III-5. 腫瘍数と生存成績 (図4)

腫瘍数が3個以内のものは107例でその3年生存率は16.7%、50%生存期間は261日であった。腫瘍数が4個以上のものは106例でその3年生存率は13.6%、50%生存期間は146日であった。腫瘍数が多いものの予後は不良であった ($P < 0.05$)。

III-6. 腫瘍占拠率と生存成績 (図5)

占拠率が20%までのものは14例で、その3年生存率は28.7%、50%生存期間は393日であった。占拠率が21-40%のものは68例でその3年生存率は24.2%、50%生存期間は151日、占拠率が41-60%のものは57例でその3年生存率は14.5%、50%生存期間は166日であった。占拠率が61%以上のものは47例でその3年生存率は4%、50%生存期間は128日であり、前3者に比して有意に不良であった ($p < 0.05$)。

III-7. APシャントと生存成績 (図6)

APシャントのあるものは43例でその3年生存率は8.6%、50%生存期間は126日であった。シャントの無いものは137例でその3年生存率は18.6%、50%生存期間は210日であり、両群間に有意差はみられなかった ($p=0.44$)。

III-8. Thread and streaks signと生存成績

Thread and streaks signのあるものは34例でその3年生存率は7%、50%生存期間は142日

で、signの無いものは137例でその3年生存率は18.9%、50%生存期間は210日であったが、両群間に有意差は無かった ($p=0.28$)。

III-9. Cavernous transformationと生存成績

Cavernous transformationのあるものは24例でその3年生存率は23.6%、50%生存期間は315日であったが、無いものは144例でその3年生存率は15.5%、50%生存期間は174日であり、両群間に差は無かった ($p=0.13$)。

III-10. AFP値と生存成績 (図7)

AFP値が200ng/ml未満のものは85例でその3年生存率は15.1%、50%生存期間は372日であった。AFPが200ng/ml以上のものは126例で、その3年生存率は12.3%、50%生存期間は128日であり、有意に不良であった ($P < 0.001$)。

III-11. PIVKA IIと生存成績 (図8)

PIVKA IIが0.1未満のものは23例でその3年生存率は66%、0.1以上のものは110例でその3年生存率は6%、50%生存期間は168日であり、有意に予後不良であった ($P < 0.05$)。

III-12. 治療法と生存成績 (図9)

治療のされていないものは20例で1年生存は無く、50%生存期間は46日であった。切除は33例に施行され、その3年生存率は25.1%、50%生存期間は227日であった。TAEは83例に施行され、その3年生存率は11.6%、50%生存期間は196日、化学療法は49例に施行され、その3年生存率は6.3%、50%生存期間は155日であった。放射線照射は40例に施行され、その3年生存率は23.3%、50%生存期間は228日であった。無治療群は有意に不良であったが、各治療法で差はなかった。

III-13. Vp3症例における治療法と生存成績 (図10)

各治療の50%生存期間をみると、切除19例で146日、TAE41例で162日、化学療法38例で155日であったが、照射は228日で前3者より有意に良好であった ($P < 0.05$)。

IV. 考察およびまとめ

Vp1 (24例)、Vp2 (45例)、Vp3 (137例)の臨床的特徴をみると、男女比、平均年齢には優位差は無かった。また肝機能もほぼ同等でVp3で臨床病期が多いこともなかった。腫瘍側の因子をみると腫瘍径には差は無かったが、

Vp3で腫瘍占拠率がE3, 4が有意に多かった。腫瘍栓の性状を比較すると、A-PシャントはVp1で4/21、Vp2で8/32、Vp3で29/85とVp3でA-Pシャントが高頻度にみられる傾向であったが有意差はなかった。Cavernous transformationやThread and streaks signは有意にVp3で高頻度に見られた。

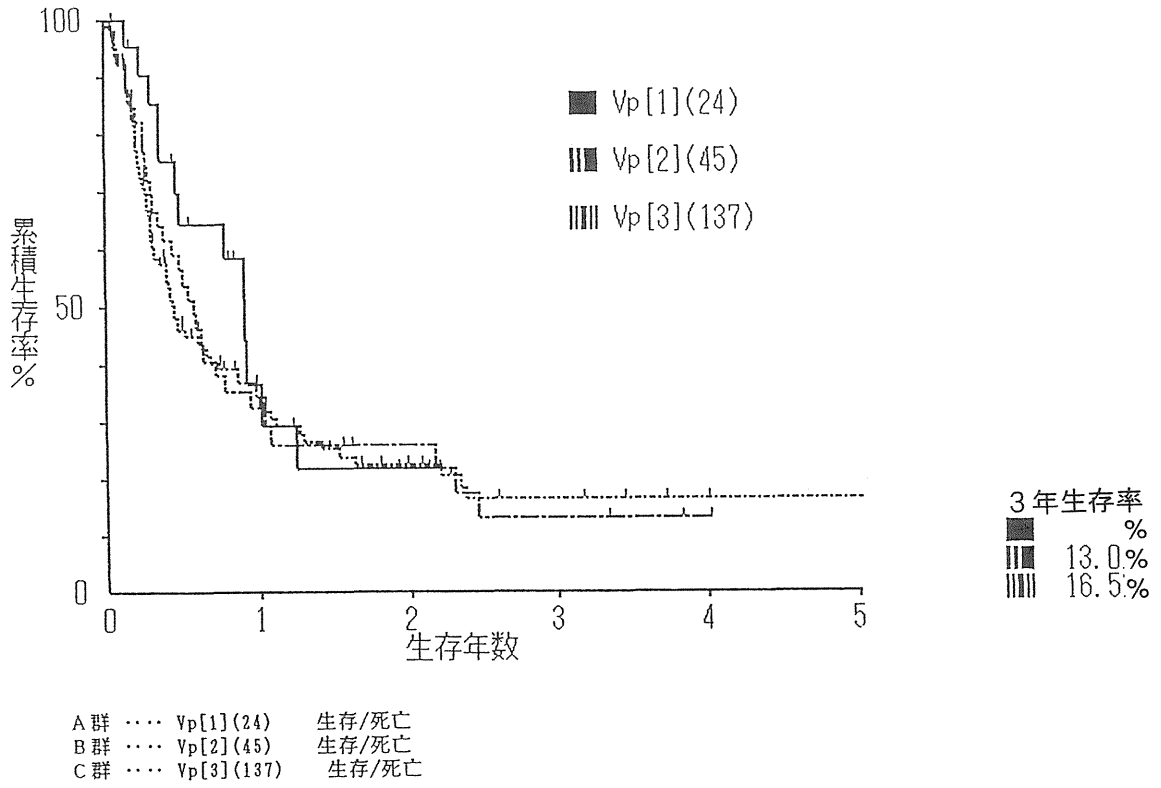
今回の検討から門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の予後不良因子は臨床病期III、腫瘍数4個以上、腫瘍占拠範囲61%以上、AFP200ng/ml以上、PIVKA II 0.1以上、無治療であった。門脈腫瘍栓の範囲や性状は予後に関係しなかった。治療法による生存成績には差がなかったが、Vp3に限れば放射線照射は有意に良好であった。門脈腫瘍栓は肝細胞癌の有意に予後を左右する因子であるとされるが、本研究ではVp3でも3年生存率16.5%が得られ、また転移のあるstage IVb症例でも差がなかった事から、門脈腫瘍栓合併肝細胞癌に対しても積極的に対応すべきと思われる。また門脈腫瘍栓に対しての放射線療法の有効性が示された事から、重粒子線も十分応用可能であることがあきらかとなった。

門脈腫瘍栓症例Back Ground (表 1)

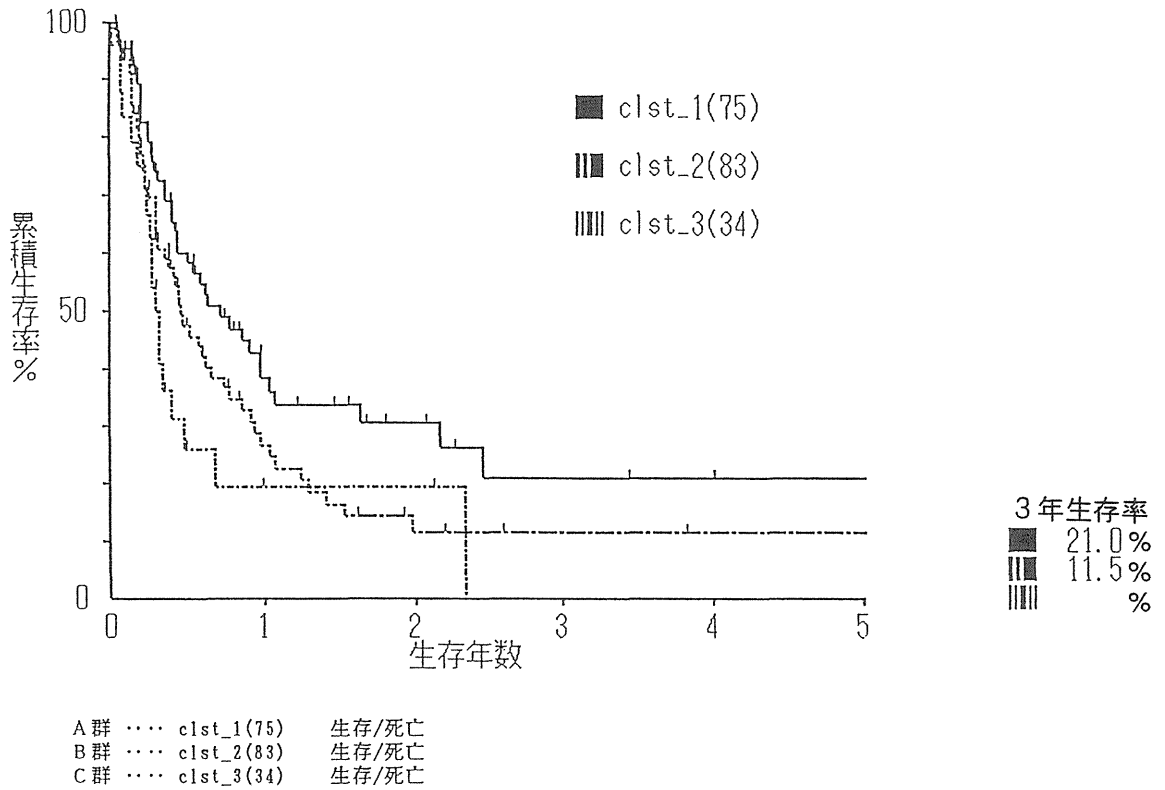
| | Vp1(24例) | Vp2 (45) | Vp3 (137) |
|------------------------|----------|----------|-----------|
| 男/女 | 21/3 | 38/7 | 119/18 |
| 年齢 | 61.45 | 64.02 | 59.32 |
| 臨床病。/「/」 | 8/10/3 | 19/14/7 | 44/52/22 |
| 主腫瘍最大径mm | 59 | 70 | 80 |
| 占拠率E1,2/E3,4 | 8/13 | 16/24 | 43/64* |
| Sage」 /、 a、 b | 7/10/3 | 15/18/2 | 9/77/23* |
| A-Pshunt +/- | 4/17 | 8/32 | 29/85 |
| cavernous trns +/- | 1/18 | 0/39 | 23/83* |
| thread streak sign +/- | 0/20 | 5/35 | 29/78 |
| AFP | 15164 | 50858 | 48248 |
| PIVKA | 2.77 | 18.4 | 1098.0 |

* p<0.05

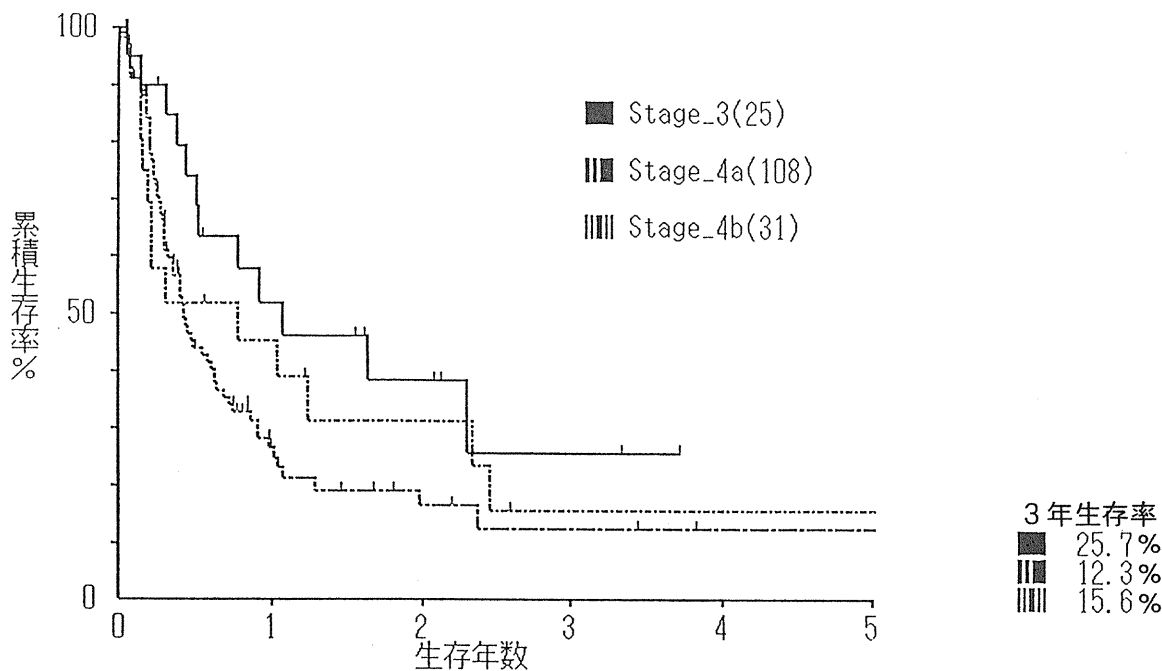
門脈腫瘍栓程度別遠隔成績生存成績 (圖 1)



臨床病期(clinica stage)別成績 (圖 2)

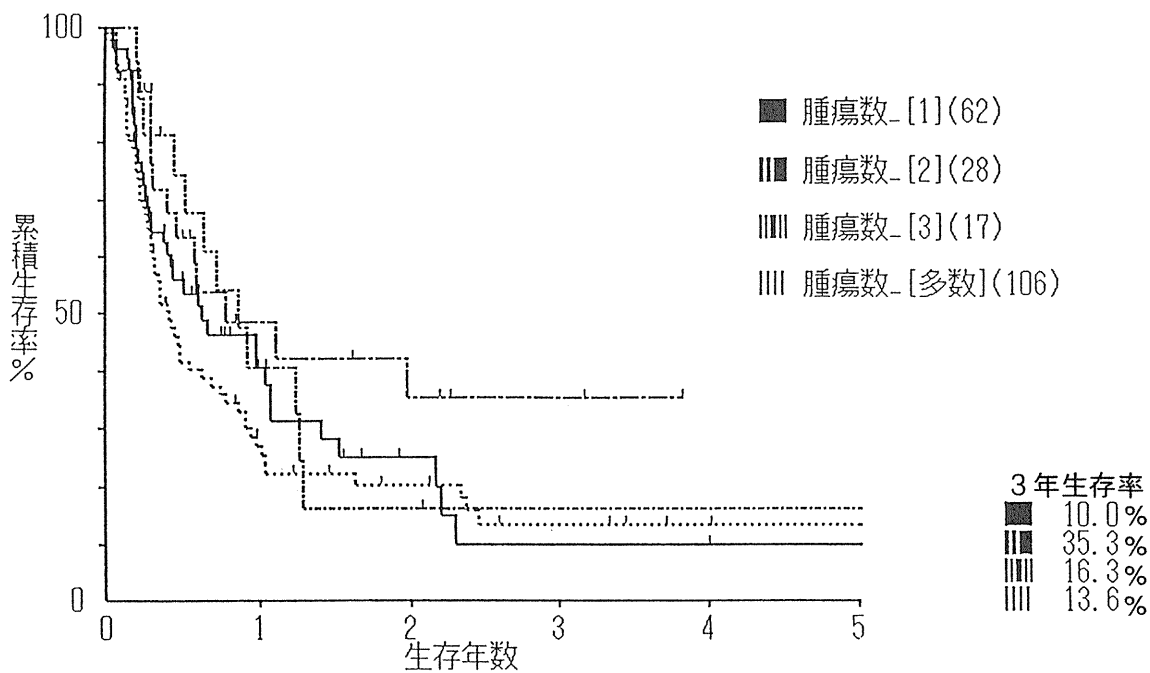


肉眼的進行程度と生存成績 (図3)



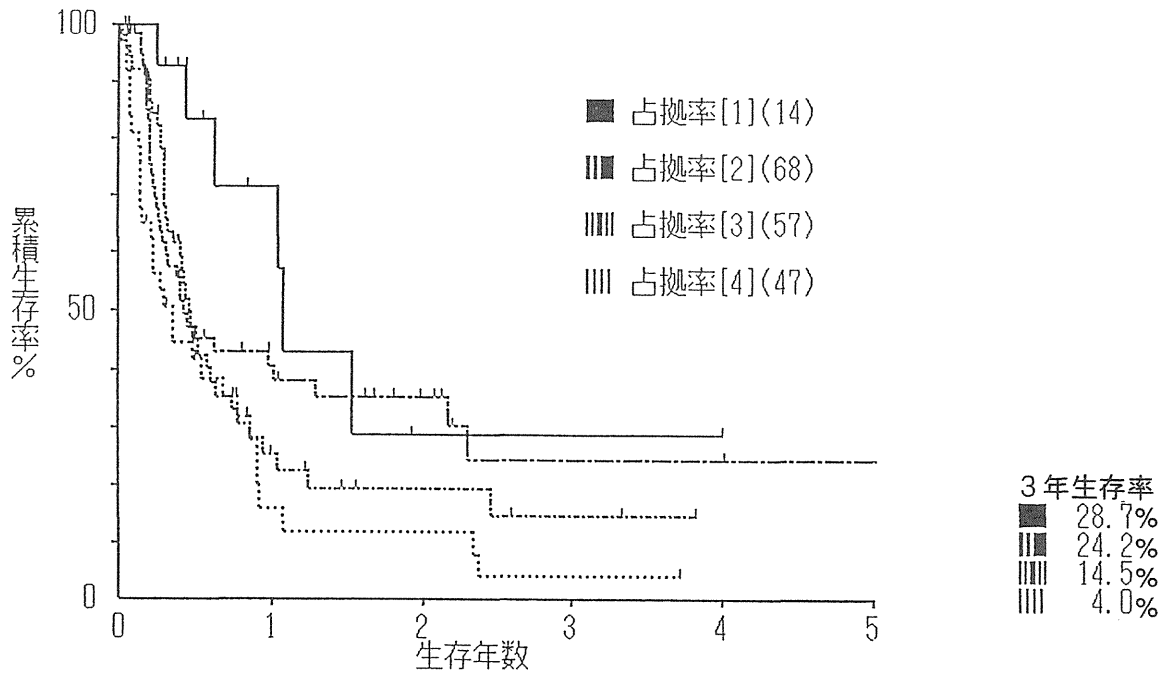
A群 Stage_3(25) 生存/死亡
 B群 Stage_4a(108) 生存/死亡
 C群 Stage_4b(31) 生存/死亡

腫瘍数と生存成績 (図4)



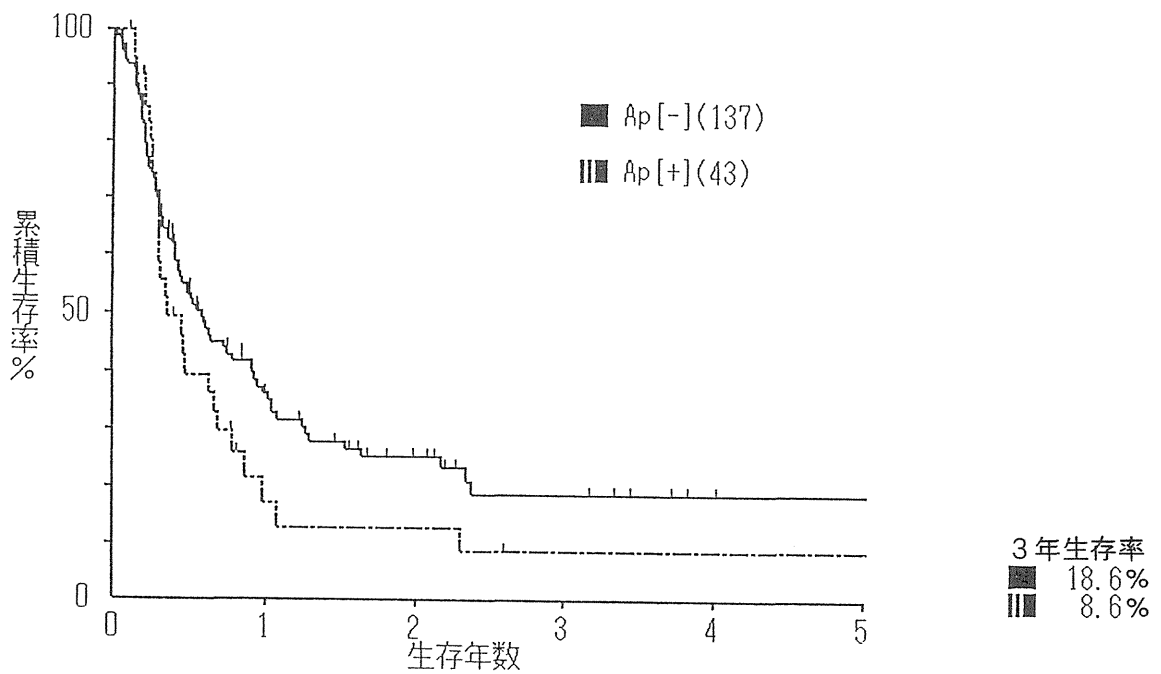
A群 腫瘍数_[1](62) 生存/死亡
 B群 腫瘍数_[2](28) 生存/死亡
 C群 腫瘍数_[3](17) 生存/死亡
 D群 腫瘍数_[多数](106) 生存/死亡

腫瘍占拠率と生存成績 (図5)



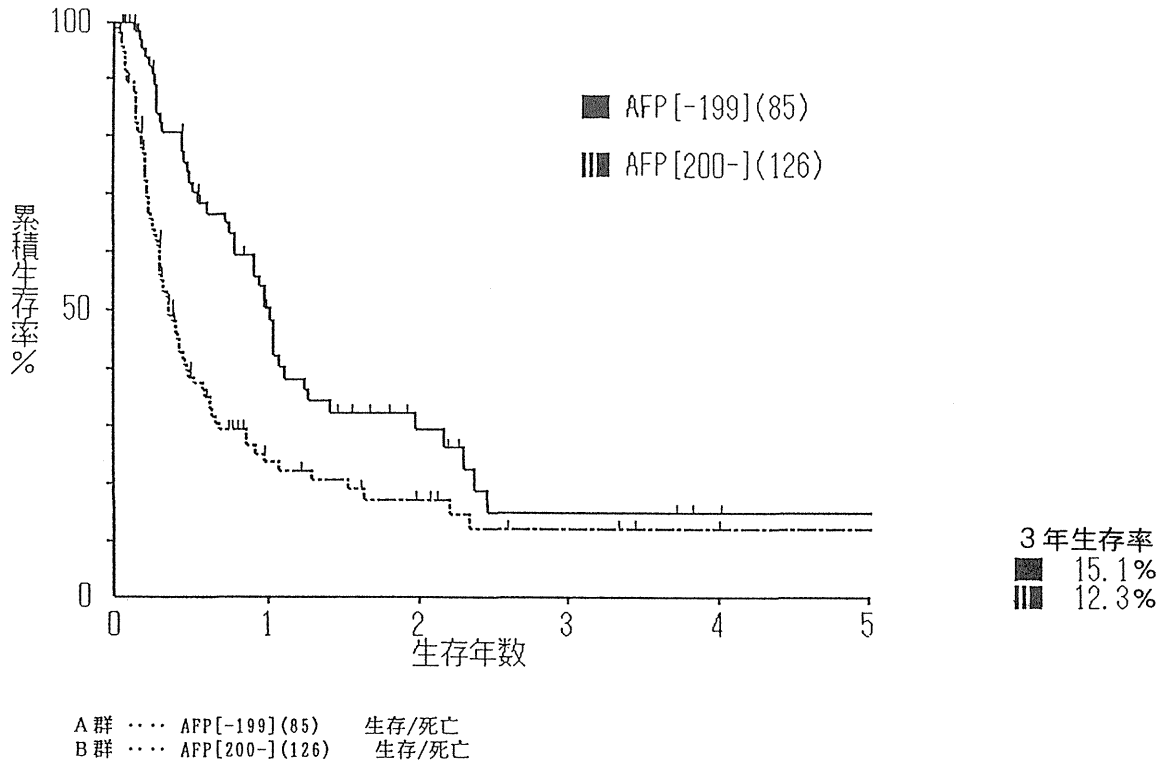
A群 ⋯⋯ 占拠率[1](14) 生存/死亡
 B群 ⋯⋯ 占拠率[2](68) 生存/死亡
 C群 ⋯⋯ 占拠率[3](57) 生存/死亡
 D群 - · - 占拠率[4](47) 生存/死亡

APシャントと生存成績 (図6)

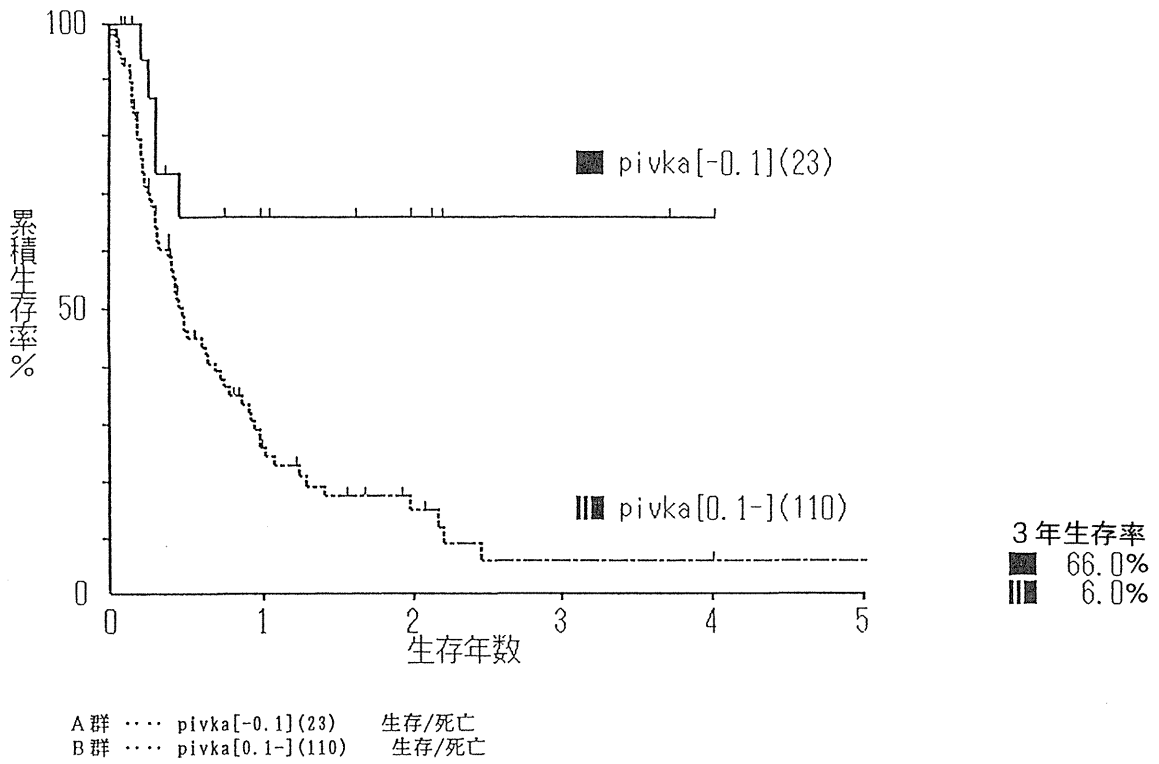


A群 ⋯⋯ Ap[-](137) 生存/死亡
 B群 ⋯⋯ Ap[+](43) 生存/死亡

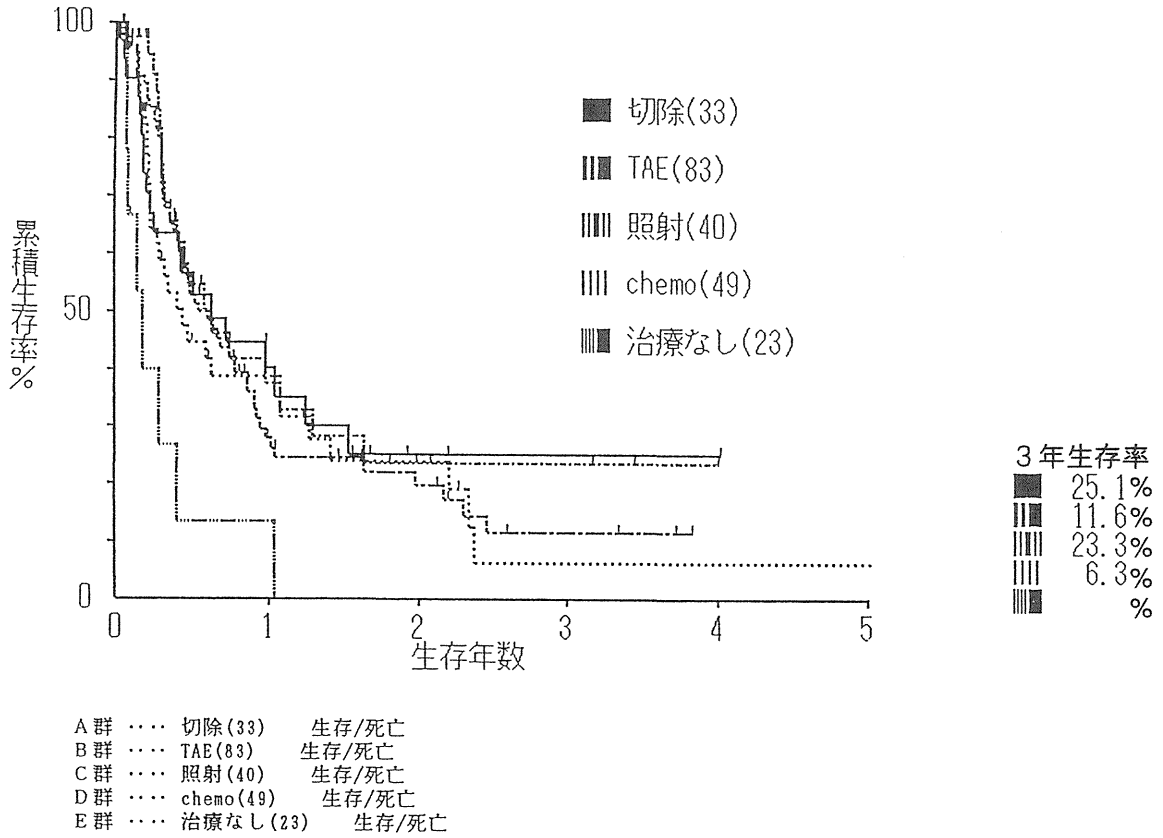
AFP値と生存成績 (図7)



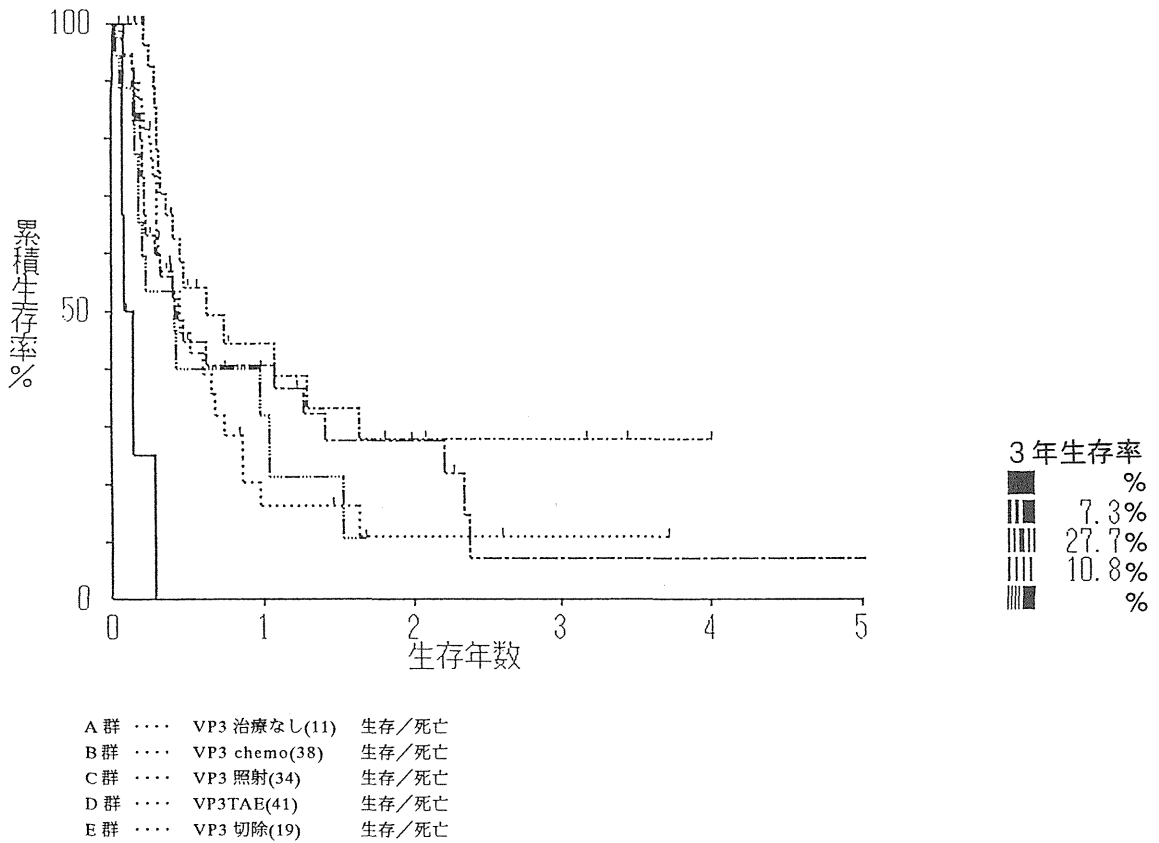
PIVKA II と生存成績 (図8)



治療法と生存成績 (図9)



Vp3症例における治療法と生存成績 (図10)



4. 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の臨床病理学的検討

| | |
|-------|---------------|
| 林直諒 | 東京女子医科大学消化器内科 |
| 斉藤明子 | 東京女子医科大学消化器内科 |
| 千葉三千代 | 東京女子医科大学消化器内科 |
| 宮崎英史 | 東京女子医科大学消化器内科 |

I. はじめに：

肝細胞癌症例で少なからず、門脈腫瘍栓の合併が見られることが知られている。そしてこの合併により、肝細胞癌の病態、経過が修飾され、治療上さまざまな困難な問題点が生じたり、予後不良化因子となりうることも認識されている。ここでは多施設集計報告の一部に含まれているが、当教室単一施設の症例についてさらに検討した。

II. 対象および方法：

当教室で診断し共同班研究に登録した門脈腫瘍栓 48 例中、診断確定時の資料が整っていた 42 例を対象とし、臨床病理学的に検討した。また、肝細胞癌症例での門脈腫瘍栓の合併頻度については 1990 年から 1995 年の自検例について検討した。

これらの症例の検査として、エコー検査、CT スキャン、血管造影は全例に施行し、一部診断困難例ではエコー下肝生検を行い、肝細胞癌の診断を確定した。

III. 成績と考察：

III-1. 肝細胞癌における門脈腫瘍栓の合併頻度：

1990 年から単年度毎の合併頻度は表-1 に示した。最高は 1990 年度の 23.3% から、最低は 1993 年度の 5.4% とかなりのばらつきが見られた。1990 年から肝細胞癌の入院症例検討、整理をしているが 1990 年および 1991 年度は肝細胞癌診断確定後の再入院例が含まれている。1992 年以降は初回診断時からの症例となっている。1992 年以降は年度毎のばらつきも少ない。以上の実情を考慮して、この期間の平均をとると 23/361 例、6.4% である。したがって、肝細胞癌と臨床的にはじめて確定診断された時期の一般的な門脈腫瘍栓合併率は 6% 前後と推定した。

III-2. 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の臨床病理学的検討（表-2）：

検討対象とした 42 例の内訳は 9 例で肝切除術が行われ、33 例は非手術例である。

1) 肝硬変合併率：臨床所見、生化学検査所見、画像所見などから肝硬変と診断されたものは 27 例（64.3%）であった。門脈腫瘍栓の存在部位（VP1~3）による頻度では差は認められなかった。

2) 主腫瘍の形状を単結節型、多結節型、塊状型、び漫型に分けて検討すると、全体では、多結節型 18/42（42.9%）と塊状型 16/42（38.1%）ではほぼ 80% を占め、単結節型 7/42（16.7%）、び漫型 1/42（2.4%）は少なかった。しかし、門脈腫瘍栓の存在部位では、単結節型と多結節型に比べ、塊状型、び漫型では VP3 の症例が高率であった。

3) 主腫瘍の大きさ：主腫瘍の最大径は VP1、VP2、VP3 は各々 4.0~12.0cm、1.2~14.0cm、1.5~15.0cm で同じく平均値±標準偏差値は 7.9±3.3cm、5.2±4.0cm、9.0±4.0cm と一定の傾向なくばらつきが多く、主腫瘍が小さくても VP3 の例や、腫瘍が大きくても VP 工に留まるものが認められた。

4) 占居率：全体では E1+E2 は 11/42（26.2%）、E3+E4 は 31/42（73.8%）であった。VP についてみると VP3 では E3+E4 が占める割合は 18/21（85.7%）と高率であった。

5) 肝静脈浸潤と肝外転移：肝静脈への浸潤は全体で 8/24（19.0%）で VP との相関は認められなかった。肝外転移は全体の 5/42（11.9%）で認めたが VP3 の 5 例のみであった。VP3 の 21 例での転移率は 5/21（23.8%）であった。少数例であるが、転移先は骨、肺、リンパ節、副腎と多彩であった。

III-3. 門脈腫瘍腺合併肝細胞癌の生存率（表-

3) :

当科で追跡できた症例で見ると、6ヶ月生存率 16/35 (45.7%)、1年生存率 4/33 (12.1%)、2年生存率 1/33 (3.0%) と、共同研究報告での検討成績と同様、極めて予後不良であった。VP に関しては差は明らかでないが、VP1 の 3 例はいずれも 2 年以内に死亡している。

療法の改良、開発が望まれる。

III-4. 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の治療 :

外科手術できた例は 9 例のみであった。残り 33 例の非手術例の初回の治療法について表-4 に示した。このうちでは TAE18/33 (54.5%)、抗癌剤治療 (onshot 注入や持続動注法を含む) が 7/33 (21.2%) であったが、8/33 (24.2%) は無治療に終わっている。

IV. まとめ :

- 1 現在一般的に行われている検査で肝細胞癌と診断される時点での門脈腫瘍栓の合併率は約 6% と推定される。
- 2 対象とした門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の肝硬変合併率は約 64% で、腫瘍栓の存在部位 (VP1 ~3) との関連は見られなかった。
- 3 主腫瘍の形状と大きさの検討 : 門脈栓合併例の主腫瘍の形態別に見ると、多結節型 43%、塊状型 38% が大部分を占め、単結節型 17%、び漫型 2% は少なかった。しかし VP について見ると塊状型、び漫型では VP3 が高率であった。主腫瘍の最大径はばらつきが多く VP での相関は見られず、VP3 でも主腫瘍が小さいもの、反対に VP1 でも腫瘍の大きいものも見られた。
- 4 占居率は全体で 74% が E3+E4 で、VP3 では E3+E4 が 86% を占めていた。
- 5 肝静脈腫瘍栓は 19% に認められた。VP の部位との関連は明らかでない。肝外転移は全体で 12% に認められ、全例 VP3 であった。転移臓器は様々であった。
- 6 予後を生存率で見ると全体で 6ヶ月 46%、1年 12%、2年 3% と極めて不良であった。7 治療では手術例は 21% で、無治療に終わった例は 8 例で全体の 19% を占めていた。

以上の如く肝細胞癌で門脈腫瘍栓を合併すると予後は不良となり、治療も困難になるものが多い。

今後重粒子線治療を含めこれらに対する治

表-1 肝細胞癌症例における門脈腫瘍栓の頻度

| 年 | 門脈腫瘍栓/肝細胞癌 | % |
|------|------------|-------|
| 1990 | 20/ 86 | 23.3% |
| 1991 | 13/ 74 | 17.6% |
| 1992 | 8/109 | 7.3% |
| 1993 | 4/ 74 | 5.4% |
| 1994 | 6/ 89 | 6.7% |
| 1995 | 5/ 89 | 5.6% |

表-2 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌症例の病理学的検討

| | | VP 1 | VP 2 | VP 3 | 合計 |
|-------|-----------|-------------|------------|--------------|--------------|
| 例数 | | 4 | 17 | 21 | 42 |
| 肝硬変合併 | | 2 | 12 | 13 | 27/42(64.3%) |
| 腫瘍の形状 | 単結節 | 0 | 5 | 2 | 7/42(16.7%) |
| | 多結節 | 3 | 10 | 5 | 18/42(42.9%) |
| | 塊状型 | 1 | 2 | 13 | 16/42(38.1%) |
| | び漫型 | 0 | 0 | 1 | 1/42(2.4%) |
| | 大きさ(径) | 4.0~ 12.0cm | 1.2~14.0cm | 1.5cm~15.0cm | |
| | 平均径 | 7.9± 3.3 cm | 5.2± 4.0cm | 9.0 ± 4.0cm | |
| 占居率 | E 1 + E 2 | 1 | 7 | 3 | 11/42(26.2%) |
| | E 3 + E 4 | 3 | 10 | 18 | 31/42(73.8%) |
| 転移 | 肝静脈内浸潤 | 1 | 4 | 3 | 8/42(19.0%) |
| | 肝外転移 | 0 | 0 | 5 | 5/42(11.9%) |

表-3 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の生存率

| | VP 1 | VP 2 | VP 3 | 合計 |
|-----|-------|---------|--------|-----------------|
| 6ヶ月 | 1 / 3 | 11 / 16 | 4 / 16 | 16 / 35 (45.7%) |
| 1年 | 1 / 3 | 2 / 15 | 1 / 15 | 4 / 33 (12.1%) |
| 2年 | 0 / 3 | 0 / 15 | 1 / 15 | 1 / 33 (3.0%) |

表-4 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の治療（非手術例33例）

| | VP 1 | VP 2 | VP 3 | 合計 |
|-----|------|------|------|-----------------|
| TAE | 3 | 10 | 5 | 18 / 33 (54.5%) |
| 抗癌剤 | 1 | 0 | 6 | 7 / 33 (21.2%) |
| 無治療 | 1 | 2 | 5 | 8 / 33 (24.2%) |

5. 肝腫瘍の重粒子線治療における被照射部位確認法の開発に関する研究 Early detection of the irradiated field of rat liver in heavy ion therapy

| | |
|------|---------------------|
| 江原正明 | 千葉大学医学部第1内科 |
| 森本直樹 | 千葉大学医学部第1内科 |
| | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター |
| 加藤博敏 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター |
| 小島隆行 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター |
| 藤田淳一 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター |
| 古川重夫 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター |
| 古澤佳也 | 放射線医学総合研究所第3研究グループ |
| 安藤興一 | 放射線医学総合研究所第3研究グループ |
| 大藤正雄 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター |
| 辻井博彦 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター |
| 税所宏光 | 千葉大学医学部第1内科 |

Abstract

For the early detection of irradiated field of the liver in radiation therapy, we performed enhanced MRI with superparamagnetic iron oxide on the partially irradiated liver. The area irradiated with X-ray could be detected a few days after the irradiation experimentally. Clinically, it was also possible to detect the area irradiated with 20GyE carbon ion at 9 days after the beginning of carbon ion therapy according to the protocol of 5 GyE fraction dose and 16 fractions 4 weeks.

1. 研究目的

線量集中性の高い照射法が開発応用される中、放射線治療においては、厳密な治療計画とその照射範囲の確認が非常に重要である。しかし実際の照射部位は、治療終了後にはじめて画像診断で確認されていた。治療開始早期に照射部位の判別が可能ならば、治療計画の修正により不測の放射線障害や近傍の消化管障害などを未然に防ぐことができ、放射線治療にもたらす意義は大きい。本研究は、治療開始早期における照射領域の検出法の開発を目的とする。

2. 方法

【動物実験】Wister系雌性ラット(150-200g)を用い、肝片葉にX線1回照射を行ない、3日

後に組織特異性造影剤である超常磁性体酸化鉄粒子(superparamagnetic iron oxide: SPIO)を用いてMRIを撮像した。

6匹づつ6群に対し、各々0Gy(コントロール)、2Gy、4Gy、6Gy、8Gy、10Gyを肝片葉に照射。照射終了後3日目にSPIOを尾静脈より10mmol/kg静注、40分後にMRIを撮像した。MRI撮像条件は、Gradient Echo法(TR/TE/Flip 36/10/15)(以下GRE)、Spin Echo法によるプロトン密度強調像(TR/TE 1800/30)(以下PDW)とした。各部位の信号強度は近傍に固走したファントムの信号強度で除した値を用いて検討した。肝臓は鉄染色などを行い病理組織学的に検討した。

【臨床応用】肝腫瘍への重粒子線治療患者にInformed consentを得て、照射開始9日目、20GyE照射時点でSPIO造影MRIを施行した。

3. 結果

【動物実験】SPIO投与前のMRIでは、GRE、PDWとも照射域に変化はみられなかった。SPIO投与後も、非照射群では肝臓の左右に差は認められなかったが、照射群では照射部は遮蔽部よりも高信号に描出され(Fig.1)、照射線量-信号強度間には有為な直線回帰が認められた(Fig.2)。照射肝に線維化や浮腫は認められず、鉄粒子含有Kupffer細胞の減少が線量依存性に認められた(Fig.3)。

【臨床応用】SPIO投与前は照射域に変化は認められず、造影にて照射域の描出が可能となった。照射終了後3カ月経過し、肝機能障害は出現しておらず、従来のCTやMRIにて照射域の変化が確認可能となった。

4. まとめと考察

肝照射領域の検出における造影剤を用いたMRIの有用性について検討した。SPIOは肝のKupffer細胞など網内系細胞（以下RES）に取り込まれMR信号を低下させる陰性造影剤である。ラット肝によるX線照射実験において、SPIOを用いたMRIは、照射部位と非照射部位とを明瞭に描出できた。線維化や浮腫は出現しておらず、RESの障害が早期に描出されたと考えられる。また、線量依存性の変化が認められ、放射線肝障害の早期描出とともに、その定量化の可能性が示唆された。臨床症例においても照射域の早期確認が可能であり、今後症例を重ねて最適撮像条件や障害の定量化につき検討予定である。

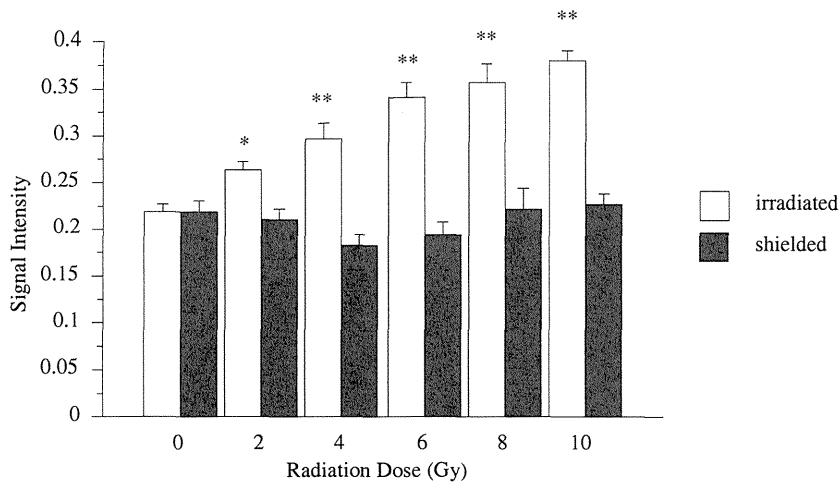


Fig. 1 Signal intensities (SI) of the irradiated and shielded portions of the liver on SPIO-enhanced GRE MR images. In 0 Gy (non-irradiated as control) group, SI is homogeneous in the liver. SI of the shielded portion in any of the various-dose irradiated groups is nearly equal to SI of non-irradiated liver. SI of the irradiated portion is significantly higher than that of the shielded portion in all irradiated groups. Error bars indicate standard error of the mean.
 * Significant difference between irradiated and shielded portions ($p < 0.05$)
 ** Significant difference between irradiated and shielded portions ($p < 0.01$)

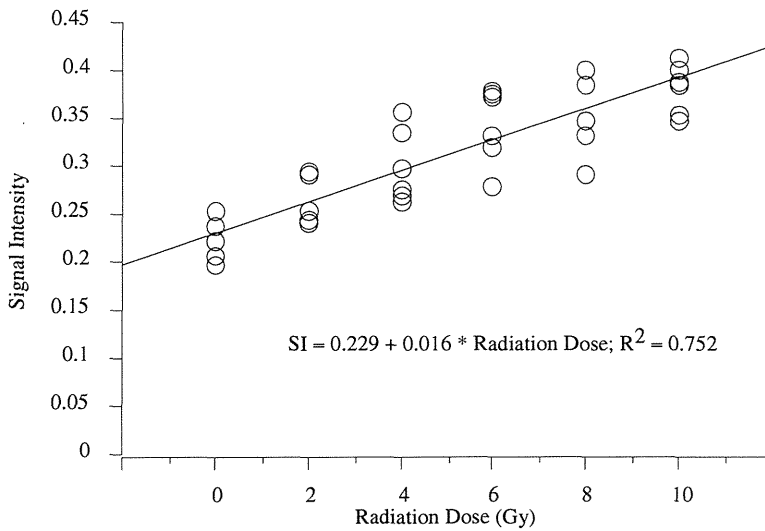


Fig. 2 Diagram of signal intensity (SI) of the irradiated portion of the liver on SPIO-enhanced GRE MR images versus radiation dose. Significant regression is observed in the dose-related changes of SI ($R = 0.867$, $n = 36$; $p < 0.0001$)

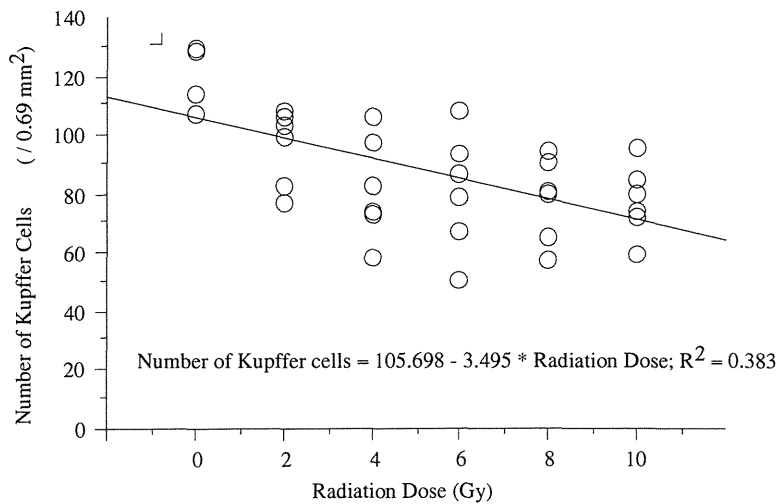


Fig. 3 Diagram of the number of Kupffer cells containing iron particles versus radiation dose. Significant regression is observed in the dose-related changes of the number of Kupffer cells ($R = 0.619$, $n = 36$; $p < 0.0001$)

6. 原発性肝癌に対し重粒子線治療を施行した剖検症例

| | |
|-------|--|
| 江澤英史 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター検査室 千葉大学医学部第一病理学教室 |
| 近藤福雄 | 千葉大学医学部第二病理学教室 船橋中央病院病理 |
| 今野暁男 | 千葉労災病院病理 |
| 近藤洋一郎 | 千葉大学医学部第二病理学教室 |
| 張ヶ谷健一 | 千葉大学医学部第一病理学教室 |

我々は最近、原発性肝癌に対し重粒子線治療を行った症例の剖検を3例経験した。各症例とも重粒子線治療前に他の加療が行われているため、同部位の病理学的所見を直ちに重粒子線治療の単独効果と断定することはできないが、3症例の所見を比較検討することで、組織学的に重粒子照射効果を推定することは可能である。以下に他の治療後残存した肝癌細胞に対し重粒子線治療を行った2例を主に供覧する。症例3は剖検時に癌細胞が完全消失していたため、重粒子照射効果を非癌部のみの検討を行った。このため参考症例とした。

<症例1>

TN殿 65才 女性 出所：放医研重粒子治療センター

既往歴：帝王切開（輸血） C型肝炎 家族歴：母：膵癌 姉：卵巣癌

<全臨床経過>

80年頃より、腰痛出現し近医受診、肝機能異常を指摘される。82年に千葉大第1内科にて肝生検を行い、慢性活動性肝炎と診断される。経過観察を行っていたが95年夏頃よりAFP値漸増傾向が認められたため、96年1月、超音波及びCTにて精査。肝右葉 S4-S8 にかけて直径45mmの腫瘤を指摘され、3月血管造影施行。50×45mmの腫瘍濃染像を認め、これに対し SMANCS 4mg + Lipiodol 8mg 動注・TAE 施行。同年5月当院入院し重粒子線照射66Gyを行った。10月S3及びS5に直径15mmの腫瘤陰影を認め、S3の腫瘤に対しPEI2回施行。11月再び腰痛出現し、転移検索目的にて精査。胸部X線にて両肺に多発性結節像、ガリウムスキャンにて第12胸椎・第

3腰椎・右鼠径部に集積像が認められ、それぞれ転移と考えられた。疼痛コントロールのため、同年12月第12胸椎の病巣に対しリニアック39Gy、97年1月には第3腰椎・右白蓋部・左前額部の転移巣に対しリニアック照射を、それぞれ30Gy・39Gy・36Gy 施行した。その後退院、経過観察していたが、3月20日腹満感・呼吸困難感にて緊急入院。4月3日死亡した。

<剖検所見>

主病変：

1) 原発性肝癌（中分化型）+ 肝硬変（大結節型）TAE, 重粒子治療後再発

1) 転移・浸潤：両肺・椎骨・頭蓋骨 リンパ節：肺門部リンパ節

副病変：

1) 両側肺炎（軽度）・肺出血 2) 陳旧性心筋梗塞 3) 胆汁性腎症 その他

肉眼所見：

肝右葉に繊維化被膜に覆われた結節状病巣（35×30mm）を認める（図1）。被膜内部には、完全に壊死に陥っている部位と生存細胞の集塊が混在している。被膜近傍の組織は繊維化が高度である。また、この他に25×15mmの小結節が認められ、両葉にわたり灰白色小結節が多数認められる。

顕微鏡所見：

1) 重粒子線治療部位（主病巣）

繊維性被膜に覆われた結節中心部は壊死巣と残存する癌細胞の小集塊が混在する（図2）。その部位にはTAEと重粒子線治療の影響が反映されていると思われる。壊死巣は索状構造のGhost

cell からなり、もとの癌巣の構造を反映している (図 3)。壊死細胞の一部にはリピオドールの沈着も認められる。このため、被膜内部の壊死性変化は TAE の影響が主体であると考えられる。一方、TAE 後の残存癌細胞に対して重粒子線治療が施行されていることより、残存癌細胞の変性は重粒子治療効果を示している可能性が高い。この部位では、壊死に陥っている細胞も散見されるが、大部分の細胞は viable である。しかしこれらの細胞は変性を生じている。すなわち、肝細胞癌に特異的な索状構造は不明瞭になっており、細胞同士の結合性は極端に低下し、個々の細胞が遊離した形態で存在しているという変化が認められる (図 4)。この変化が、どのように生じたかは様々な仮定が考えられるが、主に以下にあげる 2 つの可能性が考えられる。

- 1) 重粒子による直接的な細胞障害
- 2) 重粒子線治療による繊維化に起因する血流障害により出現した 2 次的な乏血性変化。この症例は重粒子治療後 1 年が経過していることから、直接損傷を受けた細胞が遺残しているとは考えにくく、可能性としては後者が高いと思われる。

2) 重粒子線治療部位 (非癌部)

背景に乙型肝炎変像を認める。非照射部位と比較すると重粒子線治療部位では、繊維化高度で、著明な肝細胞の細胆管化生様構造を生じ増生している (図 5)。中心静脈においては微細な繊維化を軽度認める。

3) 非照射部位 (肝癌結節) (図 6)

厚い線維性被膜に覆われた結節を認める。細胞は厚い索状構造を呈し、一部に管腔形成を認め、管腔内部にはビリルビン様物質が貯留している。結節の中心は壊死に陥っており、好中球浸潤を認める。異型細胞は多形的で細胞質は好酸性、核/細胞質比は大きい。核は大きく硝子様・多核・切れ込みがあり、クロマチン豊富である。核小体は赤く明瞭で複数個持つものもあり、多様である。中分化肝癌の像である。

<症例 2>

ME 殿 64 才 女性 出所：放医研重粒子治療センター

既往歴：肥大型心筋症 高血圧 感染症 C

型肝炎

家族歴：母：膀胱癌 姉：卵巣癌

<全臨床経過>

94 年 10 月、高血圧で通院中、肝機能障害を指摘され精査したところ、慢性肝硬変及び腫瘍 (S6・40×30mm) を認め、肝癌と診断される。95 年 2 月 TAE 施行。同年 7 月近傍再発巣に対し PEI 施行。96 年 7 月局所再発部に対して再度 TAE を施行したが無効であった。同年 8 月 S6 に 65×50mm の再発腫瘍及び門脈右後枝への腫瘍進展が認められた。同年 11 月～12 月当院にて重粒子線治療 72Gy 施行。97 年 4 月～5 月再発部に対しリニアック 66Gy 照射。精査にて肝両葉に直径 10mm の多発性転移を認める。同年 11 月右下腹部に 55×30mm の腫瘤を認める。12 月イレウス状態で入院。対症療法にて経過観察中 98 年 1 月 5 日急激に肝機能悪化し、1 月 8 日死亡した。

<剖検所見>

主病変：

1) 肝癌 (中分化・塊状型) 十肝硬変症 (大結節型) TAE・PEI・重粒子治療後再発

1) 浸潤・転移：両肺・腹膜播種・腸管膜・横隔膜・左卵巣

リンパ節；両側肺門部腓背側傍食道

2) 門脈内腫瘍塞栓

3) 肝多発性広範壊死

副病変：

1) 急性膀胱炎 2) 左室求心性肥大 3) 大動脈粥状硬化症・冠状動脈硬化症 その他

肉眼所見：

肝右葉ほぼ全域が腫瘍で置換され、左葉が代償性肥大している。submassive な壊死が認められ、これは anoxic pseudolobular necrosis の像であると考えられる。(図 7) その中に黄白色の結節が多発性に認められる。重粒子線治療は右葉辺縁の腫瘤に対して施行され、剖検時同部は萎縮し突出した形態をとっている。ルーベ像では辺縁に突出した結節は小結節の集族からなっており、完全に壊死に陥っている。その中枢側は高度に繊維化している。(図 8)

顕微鏡所見：

1) 重粒子線治療部位

偽小葉構造は遺残しているが広範な壊死が認められる。近傍の太い血管内に腫瘍塞栓が高度に認められるため、これが壊死の誘因になった可能性が考えられる。壊死巣に対する炎症反応は惹起されていない。重粒子線治療のみが行われた部位は繊維化が高度である。被膜は残存、肥厚している。癌胞巣の壊死巣の可能性が示唆される。(菌9)重粒子の照射近傍に肝癌再発巣が認められるが、近傍小血管内に小腫瘤塊を多数認めるためこの再発巣は主に血管内の小腫瘍塞栓から逆行性に進展したと推定できる。つまり、この部位における重粒子線治療は癌細胞を完全に壊死に陥らせたと考えられる。

2) 重粒子線治療部位 (非癌部)

背景の偽小葉は大型結節で乙型肝炎変像の像である。重粒子線治療部位では、非照射部位と比較すると繊維化高度で、細胆管増生を高度に認める。

3) 非照射部位 (肝癌結節) (図10)

肝門部門脈内に腫瘍塞栓を認める。腫瘍は小腺管を形成し、管腔内に胆汁栓を認める。門脈は拡張しており、血管壁にはリンパ球浸潤を認める。小結節状に異型細胞が増殖している。中心部は壊死に陥っており、リピオドール沈着を認める。一部残存した異型細胞は腺管形成をとり、また索状構造を呈する部分もある。核/細胞質比は中等度である。

<症例3> (参考症例)

TS殿 63才 男性 出所；千葉労災病院・末広感染症 C型肝炎 家族歴：詳細不明

<全臨床経過>

93年肝機能異常で近医受診。C型肝炎の診断にて同年2月よりインターフェロン療法を施行していた。7月急性増悪にて一時中断。その後の経過観察中10月にS8に直径39×25mmの腫瘍が指摘された。(病理診断：中分化型肝細胞癌)TAE施行を試行するも、腹腔動脈走行の異常のため施行できず。PEIに変更し、計14回(エタノール総量53.8ml注入した。最終的にD-CTにて淡染する腫瘍濃染像に類似した像を得たため、

治療不十分と判断し、重粒子治療目的にて当院来院。97年1-2月重粒子線治療79.5Gy施行。この後腹水・下腹部腫瘍像を認めたため、癌性腹膜炎と診断。その後千葉労災病院内科にて経過観察施行していたが、97年9月26日腹腔内腫瘍破裂により死亡した。

肉眼所見：(図11)

肝癌表面から突出する被膜に覆われた腫瘍(60×55mm)を認める。被膜内部は完全に壊死に陥っている。しかし、この部位にはTAE-PEI及び重粒子線治療が行われており、この壊死に対する重粒子線治療効果の関与は推定不能である。このため参考症例とした。

顕微鏡所見：

1) 重粒子線治療部位

繊維性被膜に囲まれた腫瘍は凝固壊死に陥っており癌細胞は残存しない。この壊死は主にPEIにより生じたと思われるが、重粒子線治療の影響は完全には否定できない。

2) 重粒子線治療部位 (非癌部)

重粒子線治療に起因すると思われる非癌部変性の所見として、繊維化が高度に生じていると考えられる。偽小葉の繊維性被膜が高度に肥厚し、非照射部と比較すると結節が相対的に縮小している。

<考察>

以上の所見を癌細胞に対する効果所見と非癌部に対する影響に整理して以下総括する。

1：癌細胞に対する効果所見

症例1では遺残した癌細胞に対して重粒子線治療が行われ、細胞は壊死には陥らなかったものの、強い変性を受けている。特に、細胞結合性の消失が観察されたことは、興味深い。これが、重粒子線治療による直接の細胞障害である可能性は、否定できない。しかし、重粒子治療後1年以上経過していることを考えると、むしろ前述のように、重粒子による繊維化により生じた2次性の血流障害の結果であるという仮定の方が、可能性は高いと思われる。症例2では、種々の加療が加えられているものの、照

射部位では癌巣に対して重粒子線単独治療が行われたと考えられる。この部位では、被膜の繊維性肥厚が高度であると同時に、癌胞巣の完全な壊死が誘導された。この結果は、右葉の辺縁部に癌胞巣が存在しているという位置関係と関連が深い。すなわち、重粒子線治療により周囲組織の繊維化が誘導され血流障害を惹起し、癌胞巣に対し栄養補給が不十分であったため生じた壊死であると考えられる。以上より、重粒子線治療によって癌胞巣が壊死に陥ったという事実は明らかであるが、これをもって癌細胞に対する重粒子線照射の直接効果と判断するのは尚早である。確実なことは重粒子線照射には、癌細胞に対し直接的或いは間接的に壊死に誘導する作用があるということである。その直接細胞障害性効果については、照射直後の細胞変化像の比較など更なる検討が必要と思われる。症例2における問題点は、重粒子線治療部位の近傍に再発巣が認められたということである。これは、小血管内の多発した腫瘍塞栓からの逆行的な進展である可能性が強く示唆される。重粒子線治療の利点として、照射部位が極めて狭い範囲に限定でき、近傍の正常組織に対する影響が極めて低く抑えられるという点が挙げられる。しかしこの症例では逆にこの特性が欠点になったと考えられる。このため、重粒子線治療計画時においては門脈塞栓の可能性を充分検討し、症例によっては近傍の門脈域も含めた照射領域の再設定といった、治療計画の再構成が必要であると思われる。

2：非癌部に対する影響

非癌部に対する重粒子線治療効果は3症例でほぼ共通している。すなわち、1) 繊維化が高度に認められる、2) 細胆管化生変化と思われる胆管増生が認められる、3) 微細血管の減少が認められるという3点である。このうち最も本質的な変化としては1) 繊維化が考えられる。繊維化の個々の所見としては、被膜の繊維性増生、それに伴う結節の小型化、或いは結節内結節の形成、小葉中心静脈の繊維化等である。他の2つの所見である肝細胞の胆管化生様変化による細胆管増生像と微小血管数減少という所見は、繊維化により惹起された血流障害状態による代償的な2次性変化である可能性が高い。

＜最後に＞

ここに供覧した3症例は重粒子線治療単独治療症例ではないため、個々に記載した所見が真に重粒子線治療効果かどうか断定はできない。重粒子線単独治療症例は例数が少なく、かつ適応が病変が限局性で予後良好の症例に限定される傾向にある現状を考えると、照射前後の肝生検病理像の比較検討の意義は極めて重要であると思われる。照射後肝生検手技の確立が望まれる。

図1

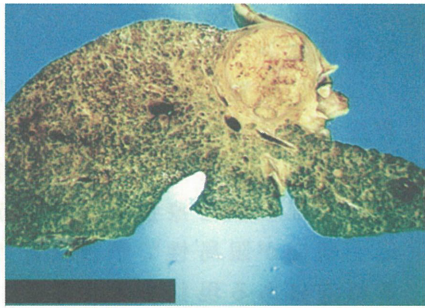


図2

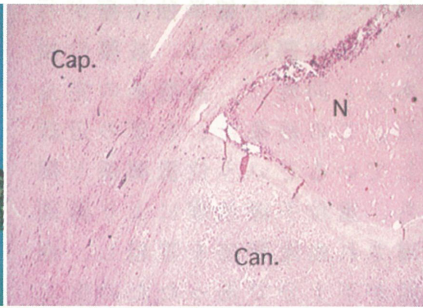


図3

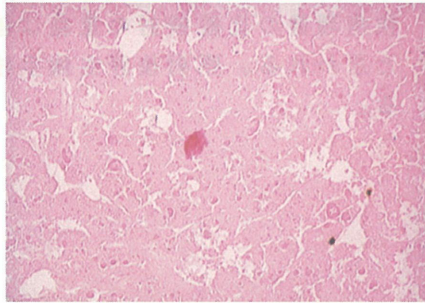


図4

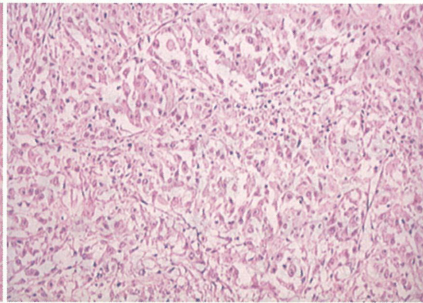


図5

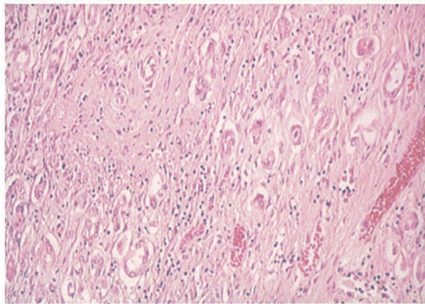


図6

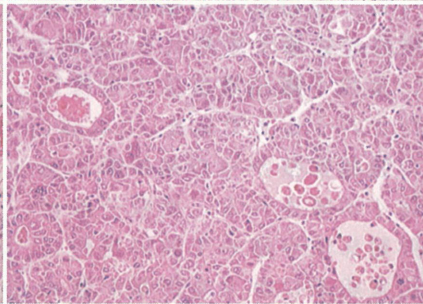


図7

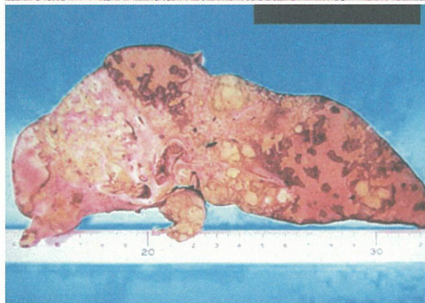


図8

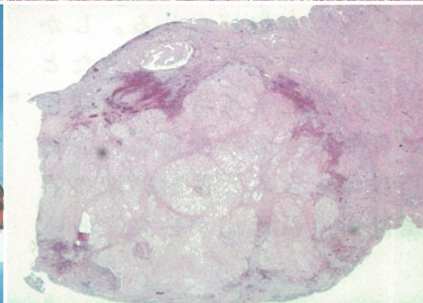


図9

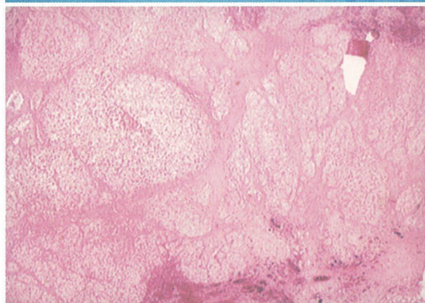


図10

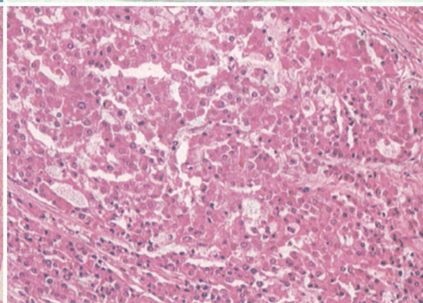
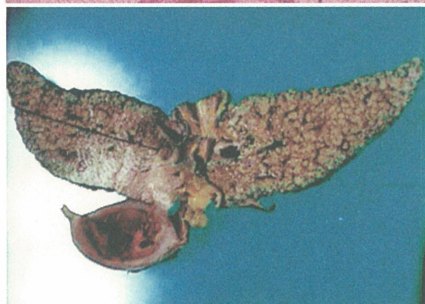


図11



4. 子宮頸癌に対する重粒子線治療の 第 I / II 相臨床試行研究(9403)

婦人科腫瘍臨床研究班

班 長 : 鈴木通也 前千葉県がんセンター長

班員及び

| | | | |
|-------|--------|----------------------|--------|
| 班協力者 | : 中野隆史 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 辻井博彦 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 伊東久夫 | 千葉大学医学部放射線科 | |
| | 稲葉憲之 | 獨協医科大学産婦人科 | |
| | 大川智彦 | 東京女子医科大学放射線科 | |
| | 加藤喜市 | 千葉市立海浜病院 | |
| | 関谷宗英 | 千葉大学医学部産婦人科 | |
| | 園田隆彦 | 国立がんセンター中央病院第2外来部婦人科 | |
| | 荷見勝彦 | (財) 癌研究会附属病院婦人科 | |
| | 平井康夫 | (財) 癌研究会附属病院婦人科 | |
| | 吉原暉文 | 千葉がんセンター婦人科 | |
| | 岩崎秀昭 | 千葉市立病院産婦人科 | |
| | 五味弘道 | 聖マリアンナ医科大学放射線科 | |
| | 須藤久男 | 松戸市立病院放射線科 | |
| | 杉田道夫 | 千葉大学医学部産婦人科 | |
| | 幡野和男 | 千葉県がんセンター放射線治療部 | |
| | 廣野正啓 | 千葉県がんセンター婦人科 | |
| | 森田新六 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| 研究協力者 | : 阿部敦子 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 江沢英史 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| | 大野達也 | 群馬大学医学部放射線科 | |
| | 新部 讓 | 放射線医学総合研究所重粒子線治療センター | 治療診断部 |
| | 鈴木義行 | 放射線医学総合研究所重粒子線治療センター | 治療診断部 |
| | 寺原敦朗 | 東京大学医学部放射線科 | |

目次

- I. 研究方法
 - 1. 研究の概要
 - 1.1 重粒子線の特徴と使用粒子線
 - 1.2 重粒子線治療の装置と方法
 - 1.3 子宮頸癌に対する重粒子線治療の適応
 - 2. 目的
 - 3. 対象患者
 - 4. インフォームドコンセントと登録
 - 5. 治療
 - 5.1 治療前評価
 - 5.2 治療法
 - 5.3. 線量とその分割法
 - 5.4 治療計画
 - 5.5 患者固定法
 - 6. 治療効果の評価
- II. 研究成果
 - A. 対象症例
 - B. 正常組織の反応
 - 1. 急性反応
 - 1.1 皮膚反応
 - 1.2 膀胱反応
 - 1.3 腸管反応
 - 1.4 急性反応小括
 - 2. 晩期反応
 - 2.1 皮膚反応
 - 2.2 膀胱反応
 - 2.3 腸管反応
 - 2.4 晩期反応小括
 - 3. 正常組織反応まとめ
 - C. 腫瘍の反応
 - 1. 腫瘍の局所反応
 - 2. 初期腫瘍照射効果のX線照射効果との比較
 - 3. 重粒子線治療の局所制御に関する因子
 - 4. 腺癌に対する効果
 - D. 治療適正線量
- III. 考察
- IV. 結論
- V. 参考文献

I. 研究方法

1. 研究の概要

平成7年6月から平成10年2月まで放射線医学総合研究所（以下放医研）において、医療用重粒子線がん治療装置（以下 HIMAC）を使用して子宮頸癌に対するフェイズ I/II 臨床試行研究が行われた。当研究の目的は、重粒子線治療ネットワーク会議で定められた「重粒子線がん治療第1次クリニカルトライアル要領（総論）」に準拠して、子宮頸癌を対象に炭素線を用いて重粒子線治療を行い、子宮ならびに周囲正常組織の反応と子宮頸癌の制御効果をあわせて評価することである。なお、本報告書では重粒子線とは炭素イオンのことを指す。

1-1 重粒子線の特徴と使用粒子線

重粒子線は物理的特徴としてブラッグピーク（Bragg peak）を有し、優れた粒子制御機構と最新の治療計画システムや精密な患者固定法などにより、標的病巣に集中性の良い線量分布を実現し、病巣周囲の正常組織の反応を軽減しつつ局所制御率を著しく高められる可能性がある。また、重粒子線は高LET(linear energy transfer)放射線であり、X線に比べて高い生物学的効果[RBE (relative biological effectiveness)]を示すため、放射線抵抗性のがんに対しても有効な治療法になりうると考えられた。加速可能なイオンは、ヘリウム(He)、から、アルゴン(Ar)までであるが、線量分布と生物効果の両面で優れた特性を併せ持つ炭素(C)イオンが本研究に採用された。

1-2 重粒子線治療の装置と方法

HIMAC は世界で初の医療専用重粒子線加速器として、2つのイオン源、2つの直線加速器、2つのシンクロトロンよりなる。治療に用いられるイオンは始めRFQ型直線加速器で800KeV/uまで、次いでアルバレ型直線加速器で6 MeV/uまで、そしてシンクロトロンで最大800MeV/uまで加速される。照射ビームは水平・垂直（治療室 A 室：垂直、B 室：垂直・水平、C 室：水平）の2方向が使用された。

1-3 子宮頸癌に対する重粒子線治療の意義

子宮癌は集団検診の普及や手術、放射線治療や化学療法などの治療技術の進歩により年ごとに死亡率に占める割合が減少している。しかし、未だに進行症例の治療成績は、必ずしも満足すべきものではなく、臨床病期Ⅲ期、Ⅳ期の5年

生存率はそれぞれ約50%、20%程度である（文献1）。進行症例の治療には古くより放射線治療が大きな役割を果たしてきた。特に腔内照射の寄与は大きく、子宮癌の中心に直接線源を挿入することで集中性の良い線量分布を作ることにより臨床病期Ⅰ期、Ⅱ期の腫瘍に対する放射線治療は満足する局所制御率が得られている。しかし、Ⅲ期、Ⅳ期あるいは大容積の腫瘍については局所制御が不十分であり、腔内照射の線量分布では十分腫瘍を包含できないことが一因と考えられている。この病態に重粒子線を用いれば、その優れた線量分布で腫瘍を十分包含する線量分布を実現し、高線量を投与することにより局所制御の向上が期待される。

一方、ヒト腫瘍は腫瘍性格から放射線抵抗性癌の存在が明らかにされ、子宮頸癌についても低酸素細胞の存在による放射線抵抗性、細胞増殖能の相違や、Mn-SODの発現、いろいろな癌遺伝子等の発現による放射線抵抗性の問題が重要視されている。重粒子線は高LET放射線であり、X線に比べて高い生物学的効果[RBE]を示すため、このような放射線抵抗性のがんに対しても有効な治療法になりうると考えられる。特に、放射線抵抗性と考えられる子宮頸部腺癌に対しては、重粒子線が線量分布の利得に加え、この生物学的利得も加算されるので、良好な治療成績が期待される。

2. 目的

重粒子線は高LET成分を有するため高いRBEを持ち、正常組織に照射された場合、放射線効果が強く出ることが予想される。子宮頸癌は所属リンパ節である骨盤リンパ節を重粒子線で広く照射する必要があると、線量分布の良い重粒子線といえども骨盤内の小腸、膀胱、直腸を完全に治療域からはずすことはできない。特に腸管など管腔臓器は放射線感受性の高い組織であり、照射量によっては治療が完遂できない可能性もあるため、重粒子線の1回照射線量は慎重に選択しなくてはならない。こうした観点から、本フェイズ I/II 臨床研究は、通常の光子線治療では十分な治療成績を上げ得ない進行子宮頸癌を対象とし、小腸、膀胱、直腸などの正常組織の反応を把握し、適切な1回治療線量を明らかにすることに重点を置き、あわせて、原発腫瘍の局所効果を確認し、重粒子線の安全な治療

線量を検討することを目的とした。

3.対象患者

重粒子線治療の対象患者は表 1 に示す条件に当てはまる III 期、IV a 期進行子宮頸癌患者である。

4.インフォームドコンセントと登録

治療前評価で治療適格条件を満たし適格とされた患者は、重粒子治療ネットワーク会議が定めた説明と同意書に基づき、患者の病状や重粒子線治療の適格性、臨床試行的内容を十分説明され、自由意志に基づいて臨床試行的への参加を同意した。その後、放医研の臨床医学研究倫理審査委員会で重粒子線治療の適格症例と認定されたのち本臨床研究の対象患者として登録された。

5.治療

重粒子線治療には HIMAC により加速された 290-400MeV の炭素イオンが使用された。重粒子線治療は週 4 回照射法により、子宮原発巣ならびに骨盤リンパ節に 16 回 / 4 週の骨盤照射を行い、次いで子宮病巣に絞り 8 回 / 2 週の重粒子線照射を継続した。子宮病巣には合計 24 回 / 6 週の照射が行われたことになる。なお、4 週時点で腫瘍縮小効果が 50% に満たない場合は腔内照射など他の治療に切り替えることとしたが、結果的には 1 例も途中で治療を変更した患者はなかった。炭素イオン治療後、局所に腫瘍が残存した場合は腔内照射などの追加治療を行った。

5-1 治療前評価

治療前評価は以下に示す内容で行われた。

1. 病歴、2. 理学的所見、3. 生検、4. 臨床検査、5. 特異的腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, SCC, CA125, など)、6. 腹部 X 線、腹部 CT 撮影 MRI、7. RI 検査 (骨シンチなど)、8. 超音波検査、9. 膀胱鏡直腸鏡検査

5-2 治療法

重粒子線の線量表示は、Human Salivary Gland tumor、その他の正常細胞の生残率でコバルト γ 線に対する生物効果と等価となるように規格化した、光子等価線量 (Photon Equivalent Dose : GyE) で表示した。炭素線の分割照射の場合、コバルト γ 線に対する相対

生物効果比 (RBE) は拡大ブラッグピークの遠位部で 3 倍 (RBE = 3) であり、光子等価線量 (GyE) はカーボンの物理線量 (Gy) に RBE = 3 をかけた線量で表示された。

分割法は週 4 回照射法で照射期間と照射回数を一定にして 1 回線量を増減して治療した。光子等価線量で 1 回 2.4GyE、週 4 回の均等照射法が通常の X 線治療の 1 回 2 Gy、週 5 回法に相当する照射強度の分割法と予想されるので、安全を考慮して、初回は約 10% 減の 1 回 2.2 GyE の分割線量から開始した。

重粒子線治療の治療群は、1 回線量が 2.2GyE、2.4GyE、2.6GyE、2.8GyE、3.0GyE、総線量ではそれぞれ、52.8、57.6、62.4、67.2、72.0GyE の 5 段階の線量群を予測設定し、原則として 1 群 5 名以上の治療を行うこととした。

線量の増減基準としては、治療に伴う正常組織の急性反応と腫瘍の縮小効果を観察して 1 回線量を増減したが、強い急性腹症や急性下痢症、急性膀胱炎 (RTOG 急性反応スコア 3 以上) が 5 例中 1 例に発現した場合はその時点で線量の増加を中止することとした。

5-3 治療計画

治療に先立ち、連続撮影された CT 画像を使用して 3 次元治療計画を行った。

ビームの軸方向の整形は、治療計画から得られる情報を基に、ボラスにより行った。照射野の整形には、多葉コリメーターを用いた。

5-4 患者固定法

治療の再現性や治療精度の向上のために、適切な位置合わせと患者固定のための器具を開発し、サーモスプリント板等による照射領域の固定を行ない、毎回の照射位置の正確な再現に努めた。毎回の 2 方向 X 線透視および撮影により照射位置の確認、修正を行い、位置のずれが 1 mm 以内になるように努めた。

6. 治療効果の評価

プロトコルでは重粒子線 16 回 / 4 週の時点、治療終了時、6 ヶ月、それ以後についても評価した。正常組織の急性反応と晩期反応の評価は RTOG の反応スコアを使用した。解析内容を表 2 に示す。正常組織反応では急性反応は急性小腸炎、膀胱炎、直腸炎などを、晩期反応は腸管出血やイレウスなどを解析対象とした。一方、腫瘍照射効果は視診内診に加え定

量的にMRI画像による腫瘍体積の変化を解析した。

II. 研究成果

A. 対象症例

平成7年6月から平成10年2月の間に子宮頸癌31症例が本臨床試行に登録された。表3に登録者の内訳を示す。1例はIIIb期腺癌患者であったが、照射中に癌の腹膜浸潤に伴う癌性腹膜炎で治療中止となり、本研究の解析不適格例となった。残る30例について解析を行った。内訳は臨床病期別にはIIIb期が21例、IVa期が9例であった。組織学別には扁平上皮癌が27例、腺癌が3例であった。線量別には1回線量が2.2GyE, 2.4GyE, 2.6GyE, 2.8GyE, 3.0GyE群それぞれ、6, 5, 5, 5, 9名であった。30例全員が照射終了時点までの解析適格例であった。

B. 正常組織の反応

1. 急性反応

1-1 皮膚反応

表4にRTOG反応スコアによる皮膚反応を示す。

i. 4週間時点

1回線量が2.2GyEの群で3/6に軽い発赤が出現した。1回線量2.4GyE—3.0GyE群では全例に発赤が出現した。

ii. 照射終了時

1回線量が2.2GyEの群で4週時点で発赤が出現した症例の3例/6例に軽い発赤が残存した。1回線量2.4GyEでは1例/5例に発赤が残存した。2.6GyE—3.0GyE群では全例に発赤か軽い色素沈着が出現した。

iii. 照射終了後

1回線量が2.2GyEの群では全例で、2.4GyE群では2例/5例で明らかな反応は認められなかった。2.6GyE以上の群では全例に照射野に一致する軽い色素沈着が認められた。それ以上の強い皮膚反応は認められなかった。

1-2 膀胱反応

i. 4週時点

頻尿、血尿などの臨床症状は全線量群で認められなかった。膀胱鏡所見：膀胱浸潤の認められたIVa期症例は8例であった。この時点で浸潤腫瘍は縮小変化が認められた。しかし、全線

量群で腫瘍の浸潤していない正常膀胱粘膜には明らかな変化は認められなかった。

ii. 照射終了時

頻尿、血尿などの臨床症状は全線量群で認められなかった。膀胱鏡所見：IVa期で膀胱浸潤の認められた症例のほとんどに腫瘍の著名な縮小か、腫瘍消失が認められた。しかし、全線量群で腫瘍の浸潤していない正常膀胱粘膜には明らかな変化は認められなかった。

iii. 照射終了後

全例で頻尿や膀胱出血などの臨床症状は認められなかった。

1-3 腸管反応

表5に腸管反応を示す。照射期間中の腸管の急性反応は13例に認められ、RTOG急性反応スコアGrade1が9例、Grade2が4例であった。Grade2症例はいずれも下痢止め（ロペミン）の服用を要する程度の下痢で一過性のものであった。

i. 4週時点

下痢は1回線量が2.2GyE, 2.4GyE, 2.6GyE, 2.8GyE, 3.0GyE群それぞれ、2例/6例, 1/5, 2/5, 2/5, 6/9に出現した。2.2GyE, 2.4GyE, 2.6GyE, 2.8GyE群まではいずれも軽い下痢程度で、Grade1までの反応であった。しかし、3.0GyE群では下痢症状を呈した6例中4例が止痢剤ロペミンの服用を必要としたため、Grade2の反応となった。しかし、総じて腸管の反応はX線治療に比べて軽度で、下痢による全身状態の悪化は認められなかった。

ii. 治療終了時

下痢は1回線量が2.2GyE, 2.4GyE, 2.6GyE, 2.8GyE, 3.0GyE群でそれぞれ、2例/6例, 0/5, 1/5, 1/5, 3/9で認められた。ほとんどが4週時点で下痢が認められた患者が継続して下痢を訴えたものであったが、下痢の程度は4週時点よりも軽い症例がほとんどでGrade2の強い下痢症状を呈した患者は認められなかった。

iii. 照射終了後3ヶ月まで

全例で下痢や血便は認められなかった。

iv. 最大急性反応と線量

図1に最大急性反応と線量との関係を示す。1回線量が3.0GyE群で急激に反応が増加を示した。

v. 直腸鏡検査所見

本検査は照射4週時点と終了時に施行した。

いずれの場合も強い粘膜反応は観察されなかった。そこで、反応なしをGrade 0とし、軽い反応に対し、さらに、軽い浮腫または軽い発赤を示すものをGrade 1 A、軽い浮腫と軽い発赤の両者を示すものをGrade 1 B、点状出血を伴うものをGrade 1 Cの4 Gradeに分類して急性反応を検討した。

図2、図3に照射4週時点と終了時の直腸鏡の所見を線量群別に示す。線量の増加とともにGrade 1の反応の出現頻度が増加した。Grade 1の亜分類でみると、その程度も線量の増加とともに増加した。2.2 GyE群ではほとんど反応が認められなかった。2.4 GyE群では軽度の浮腫が認められ、2.6 GyE群では4週時1/5、終了時1/5にGrade 1 Cの反応が認められた。2.8 GyE群では4週時2/5、終了時2/5にGrade 1 B反応が、3.0 GyE群では4週時2/9にGrade 1 B、Grade 1 C反応が、終了時2/9にGrade 1 B反応が認められた。図4に4週時点と照射終了時の反応の関係を示す。照射終了時8例に反応が増加し、8例が反応低下を示した。14例は反応に変化がみられなかった。

vi. 重粒子線治療とX線治療における腸管の急性反応の比較評価

照射開始から2週間後、4週間後、治療終了時の腸管反応について、RTOGの急性反応Gradeと排便回数の2評価項目を光子線治療症例との間で比較した。対照となる光子線治療患者は平成6年以降腔内照射と外部照射の併用治療がなされた子宮頸癌患者20名である。

照射期間中の腸管急性反応は13例で認められ、Grade 1が9例、Grade 2が4例であった。Grade 2の症状はすべて投薬を要する下痢で全例が総線量72.0 GyEの群に属していた。図5、図6にRTOGの平均スコアと平均排便回数を経時的に示す。RTOG score、排便回数とも4週間後に最大となり治療終了時には改善が認められた。4週間時のRTOG scoreの平均値は1回線量2.2、2.4、2.6、2.8、3.0 GyEの各群で各々0.35、0.2、0.2、0.4、1で、光子線治療では0.85であった。便回数平均は1回線量2.2、2.4、2.6、2.8、3.0 GyEの各群で各々1.33、1.30、1.60、2.00、2.88であり光子線治療群では2.75であった。1回線量が2.8 Gy以下の群では光子線治療群に比して急性期の腸管反応は軽微であった。治療終了時のRTOG score平均ならびに排

便回数平均は光子線治療群の0.73、2.36に比して重粒子線治療群では各々0-0.33、1.0-1.63であり、光子線治療に比べて軽微であった。

DVHによる比較：線量容積ヒストグラム(DVH)法により線量分布を典型的な重粒子線治療患者と腔内照射を用いたX線治療患者との間で比較検討した(図7 a-d)。小腸とS状結腸のDVHにおいてX線治療と比べて重粒子線治療の方が明らかにDVH曲線は低下していた。膀胱と直腸については大きなDVHの相違が認められなかった。このことから、下痢や排便回数的大幅な減少は重粒子線治療の線量分布が良好なため、小腸や直腸より上方の結腸における照射容積が大きく減少したために得られたと考えられた。

1.4. 急性反応小括

以上から、急性反応としては皮膚や膀胱反応は軽微で臨床問題となることはなく、下痢などの腸管反応が臨床重要であった。重粒子線治療は光子線照射に比較して急性期の腸管反応は軽微であった。1回2.2 GyE-3.0 GyEまでの範囲では2.8 GyEまでは重度の腹部急性反応は認められず、全身状態が良好のまま治療を終了することができた。小腸や直腸より上方の結腸に対する照射線量の有意な軽減が下痢などの急性反応の低下に関与していると考えられた。

急性反応からみると分割法を週4回法にしたとき、1回線量については1回3.0 GyEの治療は可能であるが、安全性の点から1回2.8 GyEが照射線量の上限であると考えられた。

2. 晩期反応

局所再発例11名に対し腔内照射や追加外部照射を骨盤部に行ったり、全身化学療法を行ったため追加治療の時点で晩期反応の評価から除外された。うち1名は照射後3ヶ月で腫瘍死し、4名は照射終了後3ヶ月以内に追加治療(手術1、照射1、化学療法2)を行ったため、晩期反応の評価から除外された。腹部大動脈リンパ節転移に対する照射を行った症例やUFTの服用を行った症例は晩期反応の解析に入れた。

2-1 皮膚反応

1回線量2.2 GyE群ではほとんどみるべき反応がなかった。わずかに照射野に一致して皮膚光沢の変化がわかる程度であった。2.4 GyE群では3/5に軽い色素沈着が認められた。2.6 GyE

—3.0GyE群では全例軽い色素沈着が認められた。いずれも線維化は認められなかった。

2-2 膀胱反応

総線量67.2GyE（1回2.8Gy）照射群では膀胱三角部に腫瘍浸潤が認められた1例（9403-18）に同部のはんこん性の内尿道口狭窄が出現した。その他の症例は頻尿、血尿は認められなかった。内視鏡的にも軽い血管増生程度で膀胱出血やびらん、潰瘍などは認められなかった。総線量が72Gyまでは臨床的に問題となる膀胱反応は認められなかった。

2-3 腸管反応

6ヶ月以上経過観察が可能であった症例19名についてRTOG/EORTCスコアを用いて評価した。表6、図8に腸管の晩期反応を線量別に示す。腸管反応は血便や腸管浮腫が主体であった。血便は10名に認められた。外来での止血剤投与程度で日常生活に支障のない程度の晩期反応Grade1が7名で、強度の出血や入院治療を要するS状結腸の強い浮腫症状などGrade2症状を呈した者が3名認められた。その内2名は放射線治療終了約1年後にGrade4の反応が出現した。血便は6ヶ月から12ヶ月までの間に出現するものが多かった。2名のGrade4症例の内、1名は12ヶ月後、回腸の子宮体部の癒着部位で穿孔が認められた。腹膜炎を併発したが、人工肛門造設にて軽快した。もう1名は16ヶ月後、S状結腸のGrade2の反応から、腫瘍浸潤部の膣に直腸腔瘻が出現した。人工肛門造設術が施行され健在である。RTOG/EORTCスコアと総線量との関係を見ると、52.8GyEでは問題となる反応はほとんどなく、62.4GyEまではGrade2が1名で反応は許容域にあると考えられた。しかし、67.2GyE以上では平均スコアが上昇し、Grade4が1名ずつ出現したことから67.2GyE以上では治療方法に何らかの改良が必要と考えられた。72.0GyE群で平均スコアがやや低下したのは再発のため解析脱落症例が多く、さらに経過観察期間が短いためと考えられた。

腸管障害の発症時期を図9に示した。発症時期は照射終了後ほぼ半年ころから出現し、1年頃までに頻度が多く、照射線量の増加とともに発生時期が早く出現する傾向が認められた。

i. 腸管反応に関係する因子の解析

本研究では2名に高度の晩期反応が出現したが、この症例を中心に晩期反応に相関する因子

を詳しく検討した。

直腸—S状結腸の反応と線量分布の相関を検討した。直腸の前壁はいずれの症例も100%線量が投与されているので、S状結腸の被曝線量と被曝容積から線量分布のパターンをA—Eの5段階に分類した。すなわち、S状結腸の照射線量別に、A：50%以上の部分が100%線量の照射、B：50%以下の部分が100%線量の照射、C：50%以上の部分が83%線量の照射、D：50%以下の部分が83%線量の照射、E：大部分が66%線量以下の照射、に分類した。

照射線量と線量分布パターンと晩期反応の関連を表7、図10に示した。57.6GyE群までは直腸—S状結腸が100%線量で照射されても高度の反応はほとんど認められなかった。62.4GyE以上の群になるとGrade1の出血が認められた。Grade2以上の3症例のうち1例は直腸前壁—S状結腸の大部分が62.4GyE照射され、1例は直腸前壁—S状結腸の一部が67.2GyE照射され、他の一例は直腸—S状結腸の一部と回腸の一部が72GyE照射されていた。また、72GyE群でも直腸前壁は72GyEの被曝があるにも関わらずS状結腸の大部分が60GyE以下被曝ではGrade1程度の晩期反応であった。1名の直腸腔瘻発生部位は治療標的内で67.2GyEが照射されており、他の1名の回腸穿孔部位も72GyEが被曝していたと考えられた。Grade4を起こした2名の線量分布を分析したところ、直腸腔瘻症例では腫瘍浸潤部の直腸前壁からS状結腸の一部が67.2GyEの線量が投与されており、回腸穿孔の症例では回腸の一部が72.0GyEの線量が照射されていたためと考えられた。

ii. 急性反応との関連

晩期反応を急性反応から予測できれば照射線量の最適化に役立つことは言うまでもない。しかし、急性反応と晩期反応の間で反応の標的細胞や発生部位が異なったり、また、両者の反応発生のメカニズムに相違があるため、一般に必ずしも急性反応と晩期反応に強い相関があるとは言いがたい。

本研究では晩期反応として腸管の出血浮腫、穿孔が認められたので、これと下痢、直腸粘膜反応との関連を比較検討した。

図11に下痢を指標とした時の最大急性反応と直腸出血や潰瘍でみた晩期反応の相関を示したが、最大急性反応と晩期反応の間には明らか

な相関は認められなかった。また、4週時ならびに終了時の急性反応と晩期反応の間にも有意な相関は認められなかった。

図12に最大急性反応ならびに晩期反応と線量との関係を示す。急性反応も晩期反応も線量効果関係が認められた。急性反応は比較的高い線量域で急激に上昇したが、晩期反応は相対的に低い線量域から反応が上昇する傾向が認められた。

2-4 晩期反応小括

晩期反応については、①直腸—S状結腸の60GyE以上の照射ではGrade 1の反応が起きること、②局所的に70GyE以上の照射領域は高度の反応が起きやすいこと、③100%線量が60GyE以下であれば、晩期反応は軽いことなどが明らかとなった。

3. 正常組織反応まとめ

本研究は正常組織の急性反応から週4回照射法の場合の最適な1回照射線量を決定する目的であった。1回線量2.2GyE-3.0GyEまでの範囲では2.8GyEまでは下痢などに著名な腹部急性反応は認められず、全身状態が良好のまま治療を終了することができた。このことから、1回3.0GyEの治療は可能であるが、安全性の点から1回2.8GyEが許容できる照射線量の上限であると考えられた。

晩期反応については60GyE以下の照射では照射後6ヶ月ころから出現する血便は日常生活に影響を与える程度は軽いが、65GyE以上の照射が腸管に入ると腸穿孔を起こす可能性がある。膀胱は70GyEまでは特に問題となる反応は認められず、照射可能である。小腸は65GyEまではごく一部が照射された場合なら耐容できた。

C. 腫瘍の反応

適格例30名の内、腺癌患者3名は扁平上皮癌と臨床的な腫瘍性格も異なり、一般的にも別疾患として扱われており別に解析することとしているため、扁平上皮癌の27名の解析を行った。表8に腫瘍効果の解析対象を示す。子宮頸部扁平上皮癌患者27例は病期別にはIIIb期19例、IVa期8例であった。

1. 腫瘍の局所反応

腫瘍の縮小反応は照射開始後1週間頃すでに

視診触診で観察された。これは後述する組織学的にも確認された。4週時には著名な縮小が認められる症例が多かった。腫瘍からの出血については重粒子線治療の方がX線に比べ、止血が遅い傾向があった。照射終了時まで、粘膜の修復は遅く、発赤が主体で白苔形成などは軽度であった。照射後1ヶ月程度で、子宮頸部の粘膜の再生被覆化が認められた。

i. 局所一次効果

治療4週時の局所一次効果については全例にPR以上の照射効果が認められた。縮小率は52%から88%まで認められた。重粒子線治療を打ち切り一般治療に換えた症例はなかった。

治療終了時の局所一次効果はPR15例、CR12例で奏効率100%であった。その内、残存例と判定された患者は3例認められた。照射終了後2ヶ月の時点ではCR16例、PR6例、PD5例であった。6ヶ月後になると、CR14例、PR6例、PD10例であった。PD症例には重粒子線治療以外の追加治療が行われた。

ii. 生存率と局所制御

累積生存率と局所制御率を図13に示す。6ヶ月、1年、2年の累積生存率はそれぞれ96.3%、92.6%、66.3%であった。また、6ヶ月、1年、2年の累積局所制御率はそれぞれ59.3%、59.3%、59.3%であった。病期別の累積生存率と局所制御率を図14に示す。

病期別2年累積生存率はIIIb期、IVa期それぞれ60.6%、87.5%であり、2年局所制御率はIIIb期、IVa期それぞれ52.6%、75.0%であった。IVa期の方がIIIb期より治療成績が良好であった。

組織亜型別には角化型が10名、非角化—大細胞型が14名、非角化小細胞型が3名認められた。局所制御率は角化型が50%、非角化—大細胞型が71%、非角化小細胞型が100%と小細胞型が局所制御率が高かったが、症例数が少なく有意差とはならなかった。

iii. 転帰解析

11名が局所残存・再発例であった。再発時期をみると、照射終了時残存腫瘍と診断された者は4名、2ヶ月後3例、3ヶ月後2例、6ヶ月後2例で、局所再発は全例6ヶ月以内に起こり、それ以後3年までの間に再発を認められたものはなかった。

9例（IIIb期の6/19例、IVa期の3/8例）に治療終了時あるいは終了後早期に腹部大動脈リンパ節に転移が認められ、放射線治療を行い、UFTの服用を行った。また、1例にそけいリンパ節転移が出現した。1例が肝転移をきたし死亡した。

これまでに死亡例は9例おり、全例が腫瘍死であった。死因は骨盤内再発腫瘍浸潤によるもの8例、骨転移1例であった。

iv. 腫瘍マーカー

SCCが異常値を示した症例は26名（1.6～3.30）、TPAが異常値を示した者は1名であった。ほとんどの症例で4週時にこれらの腫瘍マーカー値が低下した。終了時正常値以下になった者は16例、2ヶ月後に正常化した者は2名おり、いずれも腹部大動脈リンパ節転移が治療中に明らかになり、同部に58Gyの放射線治療を行った後の患者であった。

治療終了時に正常化したものの内、6例が局所再発した。全例に腫瘍マーカー値の上昇をみた。

v. 組織学的反応

4週時の子宮頸部生検による腫瘍組織はいずれも組織学的効果が大星下里分類でGradeII以上の効果を示した。GradeIIAが3例、GradeIIBが15例、GradeIII2例、GradeIV6例、不明1例であった。

照射終了時の効果はGradeIIAが1例、GradeIIBが9例、GradeIII4例、GradeIV13例であった。

照射後2ヶ月の効果は再発7例、GradeIIAが1例、GradeIIBが1例、GradeIII2例、GradeIV16例であった。4週時点ですでに8例に腫瘍組織全部が腫瘍壊死巣を示すGradeIII～IVの効果が出現したことは通常のX線治療に比べて明らかに早期に照射効果が出現することを示している。治療終了時3例に明らかな腫瘍残存を認めた。残存・再発した10例について照射終了時の組織学的照射効果を見ると、GradeIIA1例、GradeIIB4例、GradeIII1例、GradeIV4例であった。再発までの期間はGradeIVが2ヶ月～3ヶ月後の再発が主体であった。

2. 初期腫瘍照射効果のX線照射効果との比較

臨床所見から重粒子線の照射効果は従来の光

子線治療に比べ早期から現れることを見いだした。そこで、重粒子線治療患者22例の初期照射効果を従来の光子線治療と比較して明らかにし、その背景因子を病理組織学的検索を中心に検討した。

【対象・方法】 生検材料は重粒子線照射群、光子線照射群ともに照射前、照射開始1週後、3週後、終了の各時点それぞれ照射4～6時間後に採取した。

重粒子線照射群と光子線照射群で比較検討した項目は、1)治療前、3週後、終了時に施行した骨盤部CTから求めた子宮頸部面積の縮小率。2)Hematoxylin-Eosin染色を用い大星・下里分類に従って判定された組織学的照射効果。3)TUNEL法によるアポトーシスの検索とその頻度。4)Biotin-Streptavidin法によるp53蛋白、p21蛋白、Ki67蛋白の発現と腫瘍細胞に占める割合。5)さらに、重粒子線治療群8例と光子線治療群10例については治療前、1週後、終了時にポログラフィーを用いた腫瘍内酸素分圧も測定した。

i. 腫瘍縮小効果

図15にCTによる子宮頸部面積の縮小率を示す。治療前の子宮頸部面積の平均は重粒子線治療群38cm²、光子線治療群32cm²と前者の方が大きかった。面積の縮小率は、3週時点で光子線治療群22%、重粒子線治療群33%、終了時点では、それぞれ51%、54%であり、3週時点ですでに重粒子線治療群の縮小率が大きかった。

ii. 組織学的照射効果

図16に組織学的照射効果の変化を示す。

組織学的照射効果は1週*時点でGradeIIB以上と判定された割合が光子線治療群は14%に対して、重粒子線治療群で50%、3週時点ではそれぞれ48%、90%、終了時点でそれぞれ80%、100%であり、1、3週時点ですでに重粒子線治療群が組織学的照射効果は優れていた。このことから、腫瘍の大きさの変化からも、組織学的照射効果からも重粒子線治療では光子線に比べ縮小効果が早く現れることが明らかとなった。

iii. 重粒子線治療中のアポトーシスとGrowth Fractionの変化

図17は照射1週間時点のアポトーシスの比較を示す。治療前におけるアポトーシスの頻度は、光子線治療群では0.22%、重粒子線治療群は0.12%、1週後では、それぞれ1.20%、0.56%

と光子線治療群でむしろ多い傾向にあったが、両群間に有意な差はなかった。

治療前における p53 蛋白の発現頻度は、光子線治療群は 7%、重粒子線治療群では 4%、1 週後では、それぞれ 14%、9%、また、治療前における p21 蛋白の発現頻度は、光子線治療群は 9%、重粒子線治療群では 12%、1 週後には、それぞれ 18%、22% と照射によって p53、p21 蛋白の発現頻度は上昇したが、両群間に有意な差はなかった。

図 18 に照射 1 週間時点の Growth fraction の変化の比較を示す。治療前における Ki67 Growth fraction の頻度は、光子線治療群は 37%、重粒子線治療群 41%、1 週後には、それぞれ 55%、59% と照射によって Ki67 Growth fraction は重粒子線治療の方が有意により高く上昇した。重粒子線治療群で腫瘍縮小が早期に起こることから、血流等の改善が早期に起こり、Growth fraction が早期に増加するものと考えられた。

iv. 小括

従来の光子線治療群に比べ、重粒子線治療群は照射効果が早期に現われることが医学画像や病理組織学的に明らかとなった。しかし、両者の照射効果の差異はアポトーシスによる細胞死が多くおこるからではなく、照射開始後早期に腫瘍細胞の分裂死が引き起こされ吸収されるなど別の要因による可能性が高いと考えられた。

3. 重粒子線治療の局所制御に関する因子

子宮頸癌の炭素線治療における局所制御に関する因子について検討した。

i. 線量ならびに治療期間と局所制御

表 8 の投与線量と局所制御の関係をみると、52.8GyE では 4/5 に局所制御が得られたが、57.6GyE 群では 1 例/5 例しか局所制御が得られなかった。この群はたまたま正月の連休と 5 月の連休が治療期間に入ったことから 1 週間以上の照射休止日が入り、総治療期間が 1 週間以上延長したことが影響したと思われる。62.4GyE 群は 80% (4/5)、67.2GyE 群は 100% (5/5) の局所制御率であった。しかし、72.0GyE 群では逆に局所制御率が著しく低下した。72.0GyE 群は極端に腫瘍の大きな過度の進行症例が 2 名いたことと、後述するが、細胞増殖の速い腫瘍が多か

ったことが原因と考えられた。このようなことから 52.8GyE から 72GyE の間では明らかな線量効果関係は認められなかった。進行期の腫瘍であることを考慮しても局所制御のためには 65GyE 程度の線量域でも比較的良好な成績が得られることが判った。

ii. 腫瘍容積と局所制御

腫瘍容積の解析は MRI の T2 強調画像で異常信号領域を腫瘍部位と考えスライスごとに面積を算出し、累積して体積とした。局所制御された症例は 16 例、再発症例は 11 例であった。

放射線治療前の腫瘍量/照射線量と局所制御の関係を図 19 に示す。腫瘍量と局所制御の間には相関がみられず、極めて大きな腫瘍でも局所制御可能であった。このことは炭素イオンは OER が低いという生物効果が効いている可能性がある。

重粒子線治療中、および終了時に CT/MRI 画像で腫瘍量の変化を定量した。局所制御例と再発例に分けて腫瘍量の変化を図 20 に示す。局所制御が得られた群でやや縮小率が大きい傾向がみられたが、有意差とはならなかった。

ii. 治療期間ならびに腫瘍増殖速度と局所制

治療期間が種々の理由で 6 週間より延長すると腫瘍の局所制御率が低下することは多くの腫瘍で明らかとなり、子宮頸癌でも多くの報告が認められる (文献 2,3)。今回も正月の連休と 5 月の連休が治療期間に入ったことから 1 週間以上の照射休止日が入り、総治療期間が 1 週間以上延長した患者が 4 名おり、全員が再発した。この線量域では総治療期間を 6 週間以上にすべきでないように思われる。

腫瘍の増殖速度の指標として pMI の臨床有用性が報告されている (文献 3,4)。これを腫瘍の増殖速度の指標として解析した。図 21 に治療期間ならびに腫瘍増殖速度因子 pMI と局所制御の関係を示す。治療期間が 50 日以上患者は pMI の如何に関わらず全例再発した。

一方、治療期間が概ね 6 週間で終了した患者では細胞周期因子 pMI が 4% 以上の腫瘍増殖の速い患者 10 名中 6 名が再発した。治療期間が延長した者が再発しやすいことは明らかであるが、治療期間が 6 週間前後でも pMI の高い、腫瘍増殖の速い腫瘍は局所制御が困難であることが明らかとなった。

iv. 生物学的因子と局所制御

生物学的な因子としては免疫組織学的に Growth Fr-action, Mitotic index of proliferating population (pMI), Apoptotic index を算出し、腫瘍組織の酸素濃度をポログラフィを用いて測定した。また、照射1週間の時点の Growth Fr-action, Apoptotic index、酸素濃度を計測した。これらの因子について局所制御との相関を多変量解析で検討した(表9)。その結果、治療前の Mitotic index と治療1週間目の腫瘍酸素分圧にやや有意の相関がみられたが、pMI は強い局所制御の予測因子であった。また、アポトーシスや Growth Fraction と局所制御には相関がなかった。

v. 小括

子宮頸癌の炭素線による重粒子線治療では腫瘍量と局所制御の間には相関がみられず、炭素イオンは OER が低いという生物効果が効いている可能性があり、高LET粒子線の特徴が認められた。また、腫瘍の増殖速度が速いことや治療期間の延長が強い局所制御不良因子であった。

4. 腺癌に対する効果

4例の子宮頸部腺癌患者が治療されたが、1例はIIIb期で照射8回24GyEで癌性腹膜炎のため治療中止し、解析対象外となった。残る3例はIIIb期2例、IVa期1例であった。第一症例(9403-5)は52.8GyEで治療されたがポリープ状の腫瘍が残存し、切除したところ線維肉腫であった。局所再発により8ヶ月で死亡した。第二症例(9403-30)はIVa期で72GyEの照射が行われた。照射終了時はPRであり、照射終了時腹部大動脈リンパ節転移が出現し、放射線照射を行った。5ヶ月後に局所再発を起し、局所追加放射線治療を行ったが、その約1ヶ月後に腹腔内転移を起し、癌性腹膜炎を併発し、terminal careが行われている。第三症例(9403-31)はIIIb期の低分化腺癌であった。照射効果は良好で触診でCRと考えられたが、1ヶ月後再発し、同時に腹部大動脈リンパ節転移を起し、4ヶ月で死亡した。子宮頸部腺癌については今後も治療症例の蓄積を行い、重粒子線治療の有効性の基礎資料とする必要があると考えられた。

D. 治療適正線量

本研究において用いられた分割法では、治療期間と照射回数を固定して、1回線量を増加することにより一定期間内で総線量の増加が行われた。急性反応と晩期反応では晩期反応が総線量を規制する因子と考えられた。図22に局所制御ならびに晩期反応と総線量の関係を示した。局所制御率からは67.2GyEが最大効果を示した。晩期反応の点からは67.2GyEだと平均RTOG/ORTCスコアが上昇し、高度の反応が出現したことから、正常組織の反応と局所制御能における線量効果関係から治療適正線量域として62.4GyE—67.2GyEの治療線量が子宮頸部扁平上皮癌の治療では治療可能比が高い様にみえる。しかし、評価人数が少なく観察期間も短いので、正確な評価のためには今後十分な症例で適正な治療線量を決定する臨床試行を行う必要がある。

III. 考 察

子宮頸癌に対する放射線治療には骨盤リンパ節照射が必須であり、重粒子線といえども放射線感受性の腸管に対する照射は避け得ない。重粒子線治療の臨床試行に当たっては、週4回照射法で治療が完遂できる1回照射線量を慎重に決定することが必要と考えられたため、本フェイズI/II臨床研究は、通常的光子線治療では十分な治療成績を上げ得ない進行子宮頸癌患者を対象に小腸、膀胱、直腸、などの正常組織の反応を把握し、適切な1回治療線量を明らかにすることが研究の主要目標であった。

子宮頸癌の放射線治療はX線外部照射と腔内照射の併用療法で行うことが一般的であり、この光子線治療の経験から治療開始4週間程度に急性反応として、下痢症状がみられ、全身状態の低下をきたすことが観察されていた。そこで重粒子線治療の正常組織の急性反応としては下痢症状を中心として観察し、重粒子線治療の効果を判定した。その結果、重粒子線治療は光子線照射に比較して急性期の腸管反応は軽微であった。これは小腸に対する照射線量の軽減効果によるものと考えられた。しかし、1回線量の増加とともに下痢症状が強くなり、1回3.0GyEで光子線とほぼ同程度の反応を呈した。このことから、1回3.0GyEまでは治療遂行可能であると判断した。しかし、安全性を考慮して、1回2.8GyEの照射法が今後の臨床試行に推奨されると結論した。しかし、2.6GyEでも十分

かもしれない。

晩期反応の主体は血便と腸管浮腫であった。血便は照射終了後6ヶ月位から出現し、直腸—S状結腸の浮腫性狭窄に増悪する者が3例認められた。いずれも治療総線量が60GyE以上の群に出現しており、65GyEまではごく一部が照射された場合なら耐容できた。被曝線量などの解析から腸管への照射線量が60GyE以下に押さえられれば重篤な晩期反応を避け得ることが明らかとなった。膀胱については腫瘍が浸潤しているにも関わらず70GyE程度までは重篤な反応が問題とならなかった。治療技術においても経験が蓄積され、線量分布改良法が考案されたことから、腸管の線量を60GyE以下に押さええることを指標に治療計画がなされれば放射線障害を低く押さえられると考えられる。

一方、腫瘍制御については特にIV a期の腫瘍制御が良好であった。この病期の症例は膀胱浸潤や陰浸潤が高度で腫瘍容積も極めて大きなものであったが、62.4GyE—67.2GyE程度で局所制御されたことは特筆すべきことであり、従来の治療成績と比較しても優れた治療成績と考えられた(文献1,6)。この様に腫瘍容積が比較的大きなものでも局所制御されており、明らかな線量—容積効果は認められなかった。一般に重粒子線の持つLETの生物効果は低OERを示し、低酸素細胞が多く存在する大きな腫瘍に対しても効率的に局所制御されると考えられているが、かなり、大きな腫瘍も局所制御できたことは重粒子線のこの特徴的な生物効果が寄与しているのかもしれない。

しかし、線量と局所制御の間には明らかな相関は認められず、67.2GyEが最も局所制御率が良好であり、57.6GyE群と72.0GyE群の局所制御率は極めて悪かった。この原因としては57.6GyE群では再発した4例全員が連休のため1週間以上治療期間を延長して治療されており、照射中のRepopulationの効果により再発したものと考えられた。一方72.0GyE群は2例が極めて進行した極度に大きな腫瘍容積の症例であったこと、細胞増殖速度因子のpMIが高い増殖速度が速い症例が多くを占めていたため、局所制御率が低下したのではないかと考えられた。この様な症例には照射期間を短縮することにより局所制御の向上が望めるかもしれない。今後、治療期間を短縮する臨床試行が提案される基礎

資料して有用と考えられた。

本研究の正常組織の反応と局所制御能における線量効果関係から、治療適正線量域として62.4GyE—67.2GyE程度の治療線量が子宮頸部扁平上皮癌の治療には適していると考えられた。本研究では1群の症例数が少ないので、今後1回線量を2.8GyEで固定し、上記の治療線量域で症例数を増して治療を行い、詳しく治療成績を分析することも1方針となろう。

IV. 結 論

- (1)本臨床試行適格例30名の正常組織反応と腫瘍反応の解析を行った。
- (2)急性反応については従来の放射線治療に比べ下痢の頻度や程度が極めて少なく、全身状態が良好のまま治療を終了した。急性反応からは1回3.0GyEまでの治療は可能であるが、安全性からは1回2.8GyEが適当な照射線量と考えられた。
- (3)晩期反応については腸管は65GyEまではごく一部が照射された場合なら耐容できるが、65GyE以上の線量が広範に腸管に照射されると腸穿孔を起こす可能性がある。膀胱は70GyEまでは照射可能であった。
- (4)全体の2年局所制御率ならびに累積生存率はそれぞれ59.3%と66.3%であった。IV a期の腫瘍の局所制御率が良好であった。
- (5)腫瘍制御については総線量で65GyE—70GyE程度が腫瘍制御に必要である。重粒子線治療ではX線治療に比べ、腫瘍の消失反応が早く起きる。本治療線量域では腫瘍の大きさにはあまり依存せず、また治療期間の延長が局所制御率を下げ、増殖速度の速い腫瘍が局所制御されなかった。

V. 参考文献

- 1) Arai T, Nakano T, Morita S, Sakashita S, Nakamura YK, Fukuhisa K. High dose rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix. A 20-year experience. Cancer 1992;69:175-80.
- 2) Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, et al. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of over all treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy

- 3) 菅原正. 一日多分割照射－その背景と現状－. 日放腫会誌 9,P263-276.1997.
- 4) Nakano T, Oka K. Differential values of Ki-67 index and mitotic index of proliferating cell population: An assessment of cell cycle and prognosis in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer* 1993;72:2401-8.
- 5) Nakano T, Oka K, Ishikawa A, Morita S. Correlation between c-erbB-2 oncogene and cell proliferation parameters in radiation therapy for cervical cancer. *Cancer* 1997;79: 513-20.
- 6) 荒居龍男、田伏勝義、他：Cox 理論による子宮頸癌Ⅲ期の腫瘍状況の解析 日本産婦人科学会会誌 37 卷 12 号 2731-2738, 1985.

表 1. 適格条件・不適格条件

適格条件

1. 生検（組織診）で証明された子宮頸癌。
2. 病期病状
子宮頸癌 III期、IV a 期の大きな腫瘍であること。
大きな腫瘍とは：内診にて子宮頸部の腫瘍径 4 cm 以上で骨盤に達する塊状の高度な骨盤傍結合織浸潤が認められるものである。
3. 腫瘍の計測が可能であること。
4. PS は 0～3 までとする。
5. 年齢は原則として 80 歳以下であること。

不適格条件

1. 同部位への放射線治療の既往がある。
2. 化学療法の既往がある。
3. 予後が 6 か月に満たないと推定される。
4. 照射部位に活動性の結核、真菌症などの難治性感染症がある。
5. 活動性の重複癌がある。
6. 医学的、心理学的または他の理由による不適応。
7. 腸管の癒着が想定される腹部外科手術の既往のあるもの、ただし、虫垂炎の手術はこの範囲でない。

表 2. 重粒子線治療に対する治療効果の評価

骨盤内正常組織の耐容線量の評価

a. 腹痛、下痢症、膀胱炎など急性照射効果の評価

患者の自覚症状、理学的所見の変化(下痢、腹痛等)

皮膚反応の観察

膀胱、直腸鏡による各々粘膜の観察

b. 膀胱・腸管出血や腸閉塞など晩期反応の評価

原発腫瘍の照射効果の評価

a. 原発腫瘍の早期 1 次効果の評価 (CR, PR, NC, PD: WHO 癌治療結果報告基準、1979 による)

内診 (局所腫瘍量の計測) による評価

CT および MRI による評価

腫瘍マーカーの測定

b. 組織診による照射効果の評価

c. 治療終了後の照射効果の評価と再発 (再増殖までの) 期間の評価

表 3. 臨床試行対象患者の内訳

登録期間：平成7年6月から平成10年2月

登録症例数：子宮頸癌31症例

登録不適格例 0例

解析不適格例 1例

III B期腺癌患者で照射中に癌の腹膜浸潤に伴う癌性腹膜炎で治療中止となった。

解析対象例 30例

解析適格例 30例（照射終了時点まで）

臨床病期別

III b 期 21例

IV a 期 9例

組織学別

扁平上皮癌 27例

腺癌 3例

線量別

| | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|
| 1回線量群 (GyE) | 2.2 | 2.4 | 2.6 | 2.8 | 3.0 |
| 総線量 (GyE) | 52.8 | 57.6 | 62.4 | 67.2 | 72.0 |
| 症例数(名) | 6 | 5 | 5 | 5 | 9 |

表 4. 皮膚反応 (RTOG, RTOG/EORTC)

| | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------|------|-------|
| 1回線量群(GyE) | 2.2 | 2.4 | 2.6 | 2.8 | 3.0 | total |
| 総線量 (GyE) | 52.8 | 57.6 | 62.4 | 67.2 | 72.0 | |
| 4週時 Grade 1 (発赤) | 3/6 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 9/9 | 27/30 |
| 終了時 Grade 1 (発赤) | 3/6 | 1/5* | 5/5 | 5/5 | 9/9 | 23/30 |
| 以後 Grade 1 (軽度色素沈着) | 0/6 | 2/5 | 5/5 | 5/5 | 9/9 | 21/30 |

* 照射期間の延長の影響が考えられる

表5 腸管反応のRTOGスコア

| | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|-------|
| 1 回線量群(GyE) | 2.2 | 2.4 | 2.6 | 2.8 | 3.0 | total |
| 総線量 (GyE) | 52.8 | 57.6 | 62.4 | 67.2 | 72.0 | |
| 患者数(名) | 6 | 5 | 5 | 5 | 9 | 30 |
| 4 週時 | | | | | | |
| Grade 0 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 17 |
| Grade 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 9 |
| Grade 2 | | | | | 4 | 4 |
| 終了時 | | | | | | |
| Grade 0 | 4 | 5 | 4 | 4 | 6 | 23 |
| Grade 1 | 2 | | 1 | 1 | 3 | 7 |
| Grade 2 | | | | | | 0 |

表6 6ヶ月以上経過観察例 19例の晩期反応 (RTOG/EORTC score)

| | | | | | | |
|----------------|------|------|------|------|------|-------|
| 1 回線量群 (GyE) | 2.2 | 2.4 | 2.6 | 2.8 | 3.0 | total |
| 総線量 (GyE) | 52.8 | 57.6 | 62.4 | 67.2 | 72.0 | |
| 症例数 | 4 | 2 | 5 | 4 | 4 | 19 |
| RTOG/EORTC スコア | | | | | | |
| Grade 0 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 9 |
| Grade 1 | 1 | | 3 | 2 | 1 | 7 |
| Grade 2 | | | 1 | | | 1 |
| Grade 3 | | | | | | 0 |
| Grade 4 | | | | 1 | 1 | 2 |
| 平均スコア | 0.25 | 0 | 1.0 | 1.5 | 1.25 | 0.9 |
| 平均観察期間(月) | 35.3 | 21 | 16.4 | 18.5 | 9.0 | 19.7 |

表 7. 線量分布と晚期反応

| NO. | 総線量 | 線量分布型 | 照射線量 | 晚期反応(RTOG) | 発生時期 | 観察期間 | 平均期間 | 備考 |
|---------|-----------|-------|------|------------|------|------|-------|---------|
| 9403-1 | 52.8(2.2) | C | 43.8 | 1 | 11 | 36 | 4人 | |
| 9403-2 | 52.8(2.2) | C | 43.8 | 0 | | 36 | 35.3M | |
| 9403-3 | 52.8(2.2) | C | 43.8 | 0 | | 36 | | |
| 9403-4 | 52.8(2.2) | B | 52.8 | 0 | | 33 | | 手術 |
| 9403-5 | 52.8(2.2) | A | 52.8 | - | | - | | 外部照射 |
| 9403-6 | 52.8(2.2) | A | 52.8 | - | | - | | |
| 9403-7 | 57.6(2.4) | A | 57.6 | 0 | | 31 | 2人 | |
| 9403-8 | 57.6(2.4) | D | 47.8 | - | | - | 21M | 腔内照射 |
| 9403-9 | 57.6(2.4) | D | 47.8 | - | | - | | 腔内照射 |
| 9403-10 | 57.6(2.4) | D | 47.8 | 0 | | 11 | | 外部照射 |
| 9403-11 | 57.6(2.4) | B | 57.6 | - | | - | | 手術・腔内照射 |
| 9403-12 | 62.4(2.6) | C | 51.8 | 1 | 16 | 25 | 5人 | |
| 9403-13 | 62.4(2.6) | D | 51.8 | 0 | | 9 | 16.4M | 手術 |
| 9403-14 | 62.4(2.6) | C | 51.8 | 1 | 9 | 13 | | |
| 9403-15 | 62.4(2.6) | B | 62.4 | 1 | 10 | 20 | | 巨大腫瘤 |
| 9403-16 | 62.4(2.6) | A | 62.4 | 2 | 9 | 15 | | 巨大腫瘤 |
| 9403-17 | 67.2(2.8) | D | 55.8 | 1 | 12 | 19 | 4人 | |
| 9403-18 | 67.2(2.8) | D | 55.8 | 0 | | 19 | 18.5M | |
| 9403-19 | 67.2(2.8) | B | 67.2 | 2 --- 4 | 7 | 19 | | |
| 9403-20 | 67.2(2.8) | D | 55.8 | - | | - | | 全身化学療法 |
| 9403-21 | 67.2(2.8) | E | 44.4 | 1 | 9 | 17 | | |
| 9403-23 | 72.0(3.0) | C | 60 | - | | - | 4人 | 腔内照射 |
| 9403-24 | 72.0(3.0) | E | 47.5 | - | | - | 9M | |
| 9403-25 | 72.0(3.0) | B | 72 | 2 --- 4 | 10 | 13 | | |
| 9403-26 | 72.0(3.0) | C | 60 | 0 | | 7 | | |
| 9403-27 | 72.0(3.0) | A | 72 | - | | - | | 癌直腸浸潤 |
| 9403-28 | 72.0(3.0) | E | 47.5 | 1 | 8 | 9 | | |
| 9403-29 | 72.0(3.0) | C | 60 | - | | - | | 腔内照射 |
| 9403-30 | 72.0(3.0) | C | 60 | 0 | 7 | 7 | | 腔内照射 |
| 9403-31 | 72.0(3.0) | C | 60 | - | | - | | 全身化学療法 |

表 8. 子宮頸癌重粒子線治療臨床試行患者まとめ

患者の内訳

| | | | |
|--------|-----|------|--------------|
| 患者総数 | 31名 | 治療中止 | 1名 (腺癌) |
| 評価可能症例 | 30名 | | |
| 扁平上皮癌 | 27名 | (Ⅲb期 | 19名 IVa期 8名) |
| 腺癌 | 3名 | (Ⅲb期 | 2名、IVa期 1名) |

扁平上皮癌の局所制御

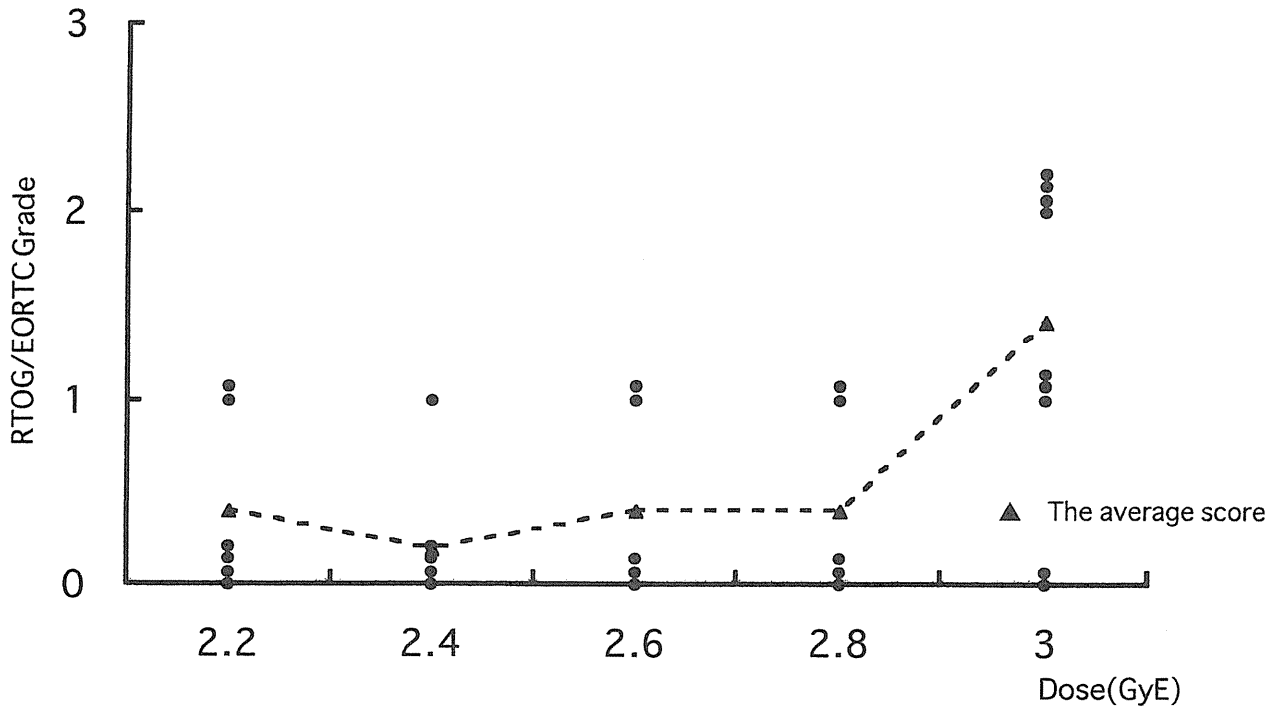
| 総線量 (一回線量) | 患者数 | 病期 | 患者数 | 局所一次効果 | | | | | | | | 局所制御 12ヶ月 (%) |
|-----------------------|-----|-----------|---------|--------|-----|-----|-----|------|-----|----|----|---------------------|
| | | | | 4週時 | | 終了時 | | 最大反応 | | | | |
| | | | | CR | PR | CR | PR | CR | PR | NC | PD | |
| 52.8GyE (2.2GyE/f) | 5 | Ⅲb IVa | 3 2 | 0 | 5 | 3 | 2 | 4 | 1 | 0 | 0 | 4(80) |
| 57.6GyE (2.4GyE/f) | 5 | Ⅲb IVa | 5 0 | 0 | 5 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 1(20) |
| 62.4GyE (2.6GyE/f) | 5 | Ⅲb IVa | 2 3 | 0 | 5 | 0 | 5 | 4 | 1 | 0 | 0 | 4(80) |
| 67.2GyE (2.8GyE/f) | 5 | Ⅲb IVa | 3 2 | 0 | 5 | 1 | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 5(100) |
| 72.0GyE (3.0GyE/f) | 7 | Ⅲb IVa | 6 1 | 0 | 7 | 3 | 4 | 3 | 4 | 0 | 0 | 2(30) |
| total | 27 | Ⅲb IVa | 19 8 | 0 | 27 | 12 | 15 | 20 | 7 | 0 | 0 | 16(59) |
| 局所一時効果(%) | | | | | 100 | | 100 | | 100 | | | |

表9

Local Control by Biological Parameters

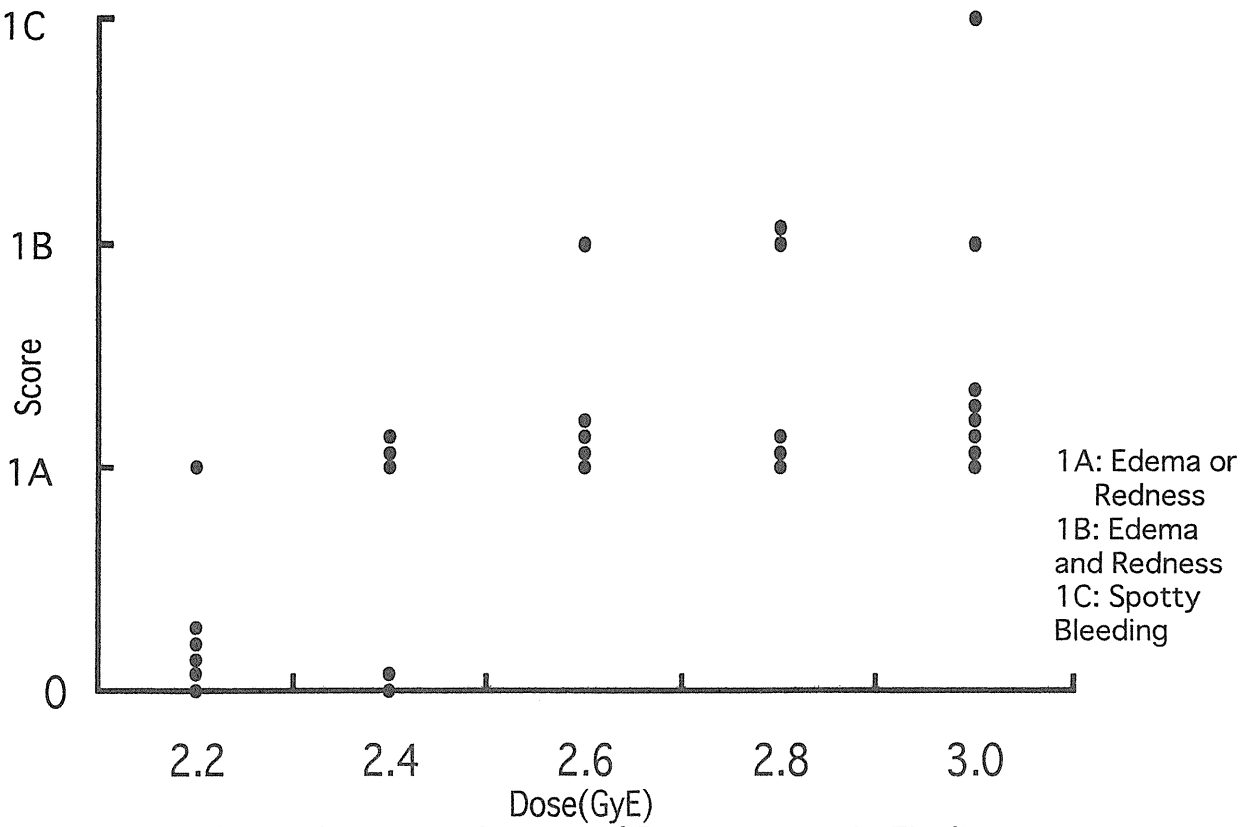
| | Control | Recurrence | p value |
|------------------------|---------|------------|---------|
| Age (mean) | 58.1 | 54.6 | 0.38 |
| Stage III | 9 | 8 | |
| IV | 6 | 2 | |
| Before irradiation | | | |
| Mitotic Index (%) | 1.01 | 1.65 | 0.07 |
| Ki-67 Index (%) | 37.00 | 30.50 | 0.28 |
| pMI (%) | 2.97 | 5.65 | 0.01 |
| Apoptotic Index (%) | 0.24 | 0.27 | 0.89 |
| pO ₂ (mmHg) | 16.98 | 18.64 | 0.75 |
| After 1 week | | | |
| Ki-67 Index (%) | 50.64 | 54.44 | 0.64 |
| Apoptotic Index (%) | 0.67 | 0.49 | 0.68 |
| pO ₂ (mmHg) | 28.25 | 20.74 | 0.08 |

Fig.1



Correlation between Dose and Early Reaction of the Lower Intestines

Fig.2



Correlation between Dose and Romanoscopic Findings at 4 Week of Carbon Ion Irradiation

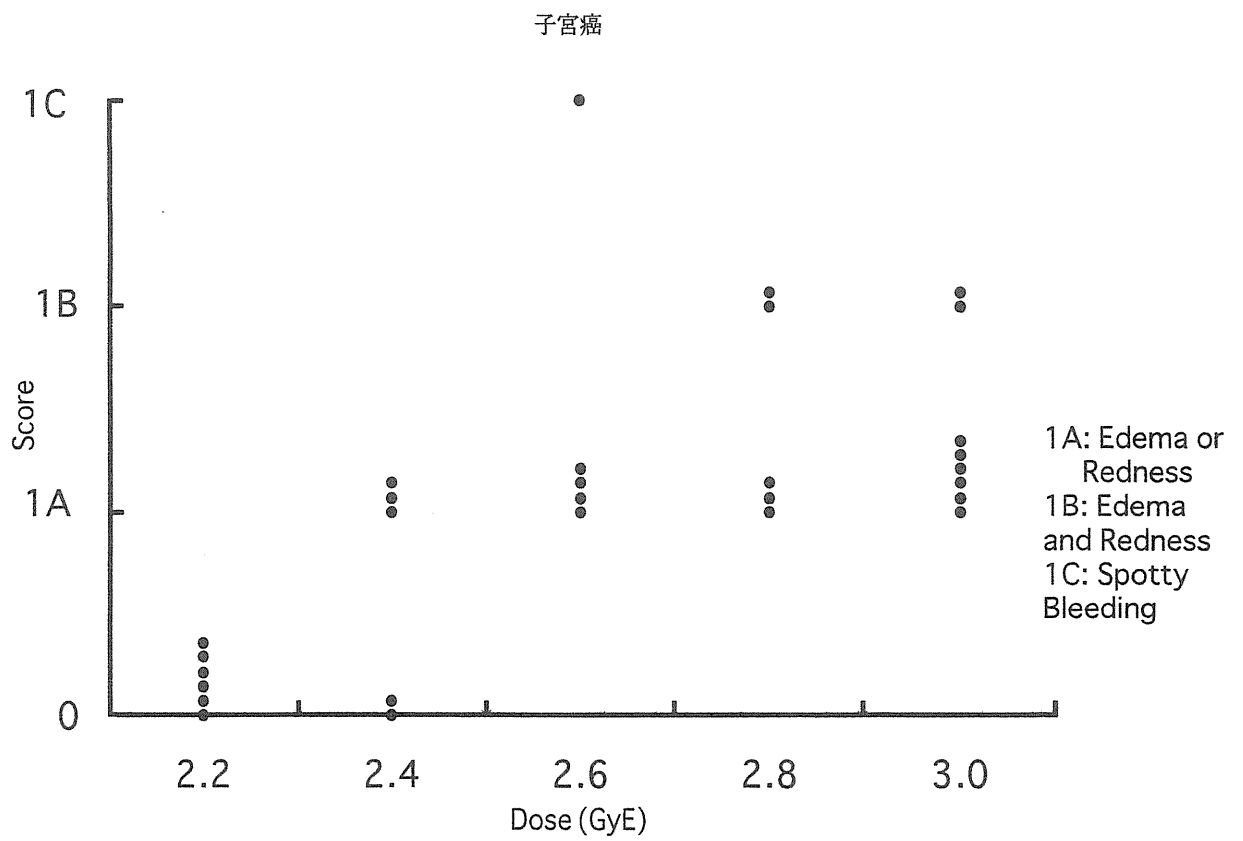


Fig.3 Correlation between Dose and Romanoscopic Findings at the Completion of Carbon Ion Irradiation

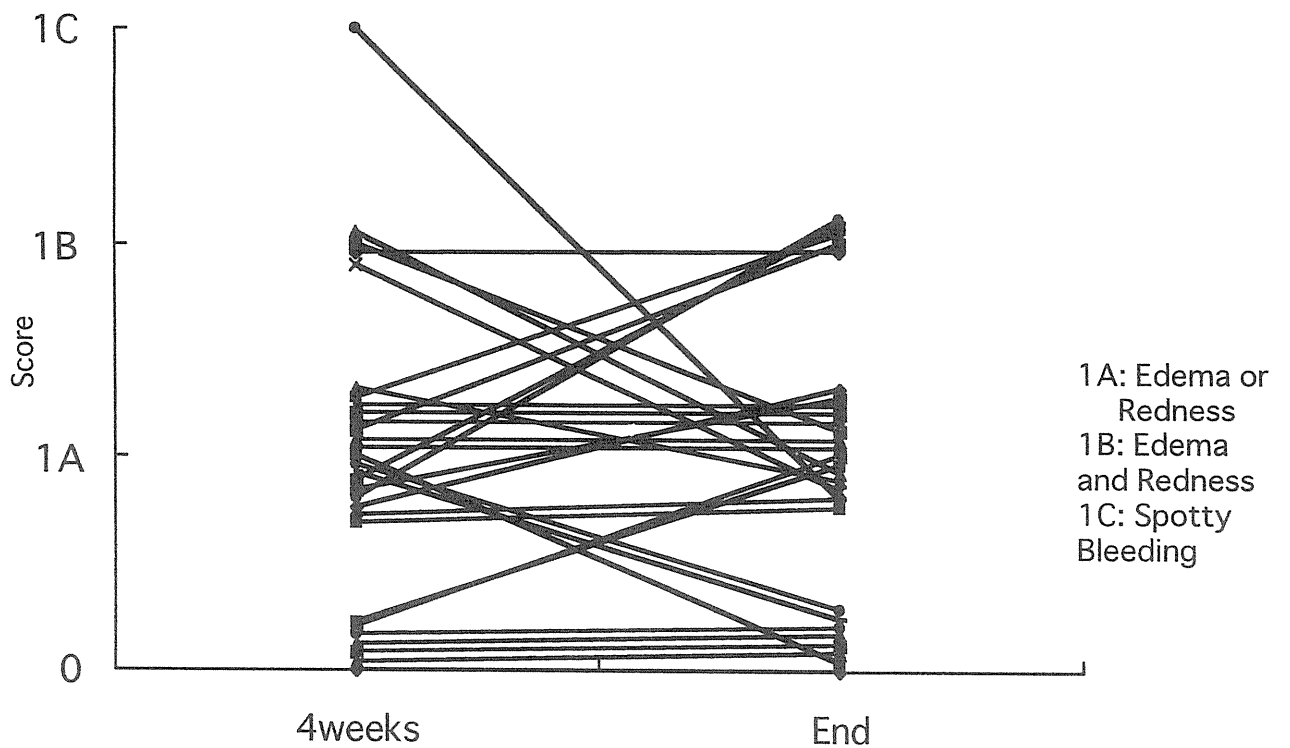


Fig.4 Romanoscopic Findings

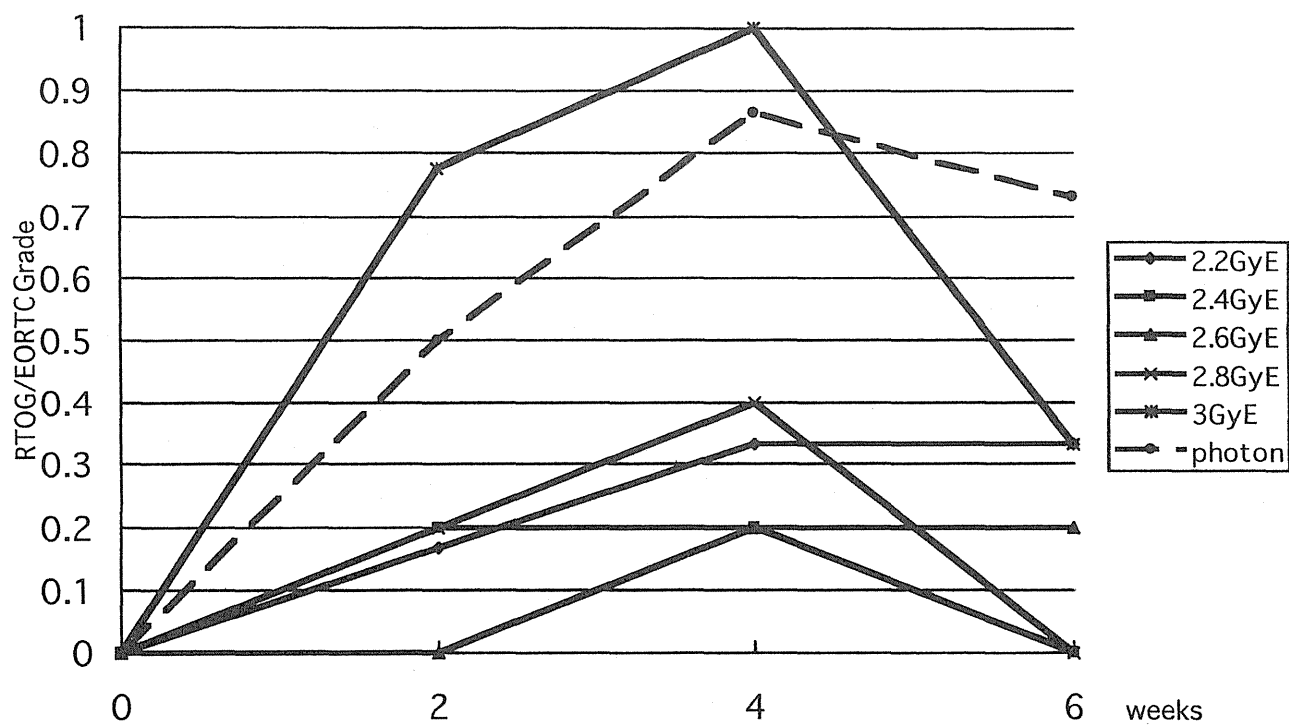


Fig. 5 Acute Radiation Reactions of Intestines (RTOG) in Photon and Carbon Ion Irradiation

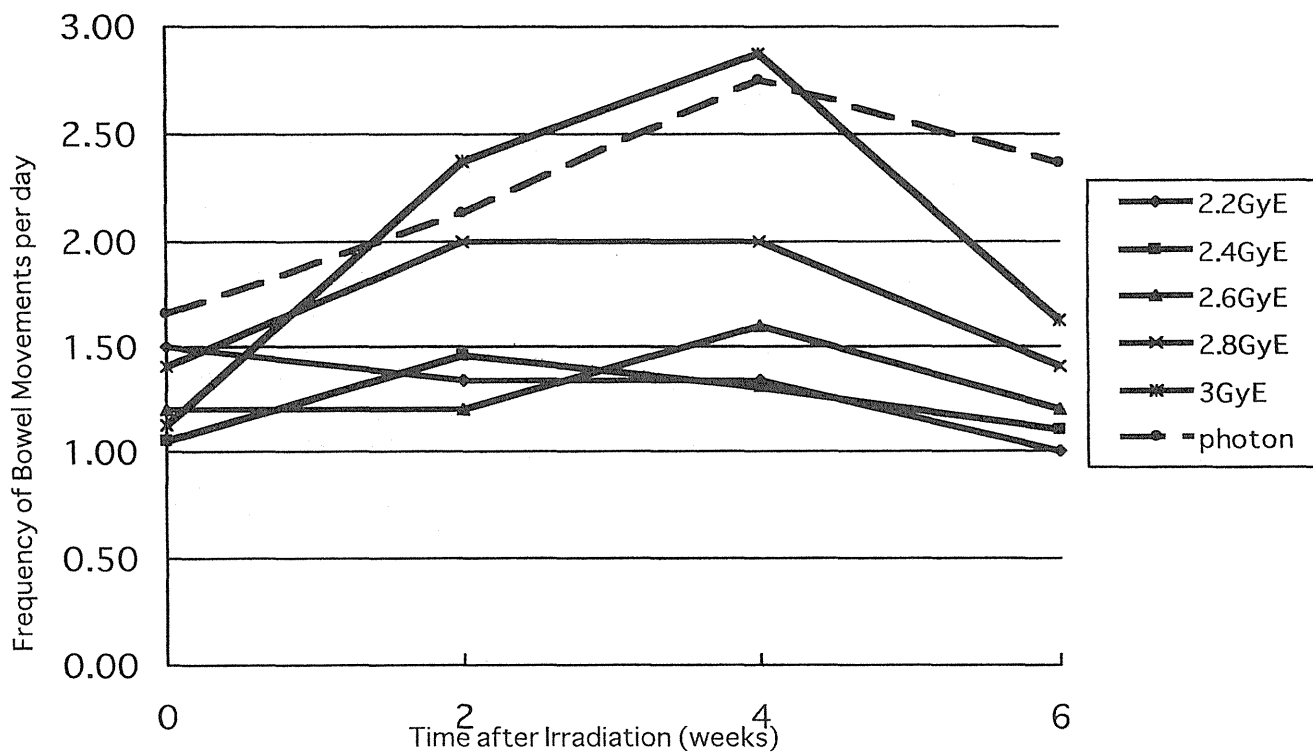
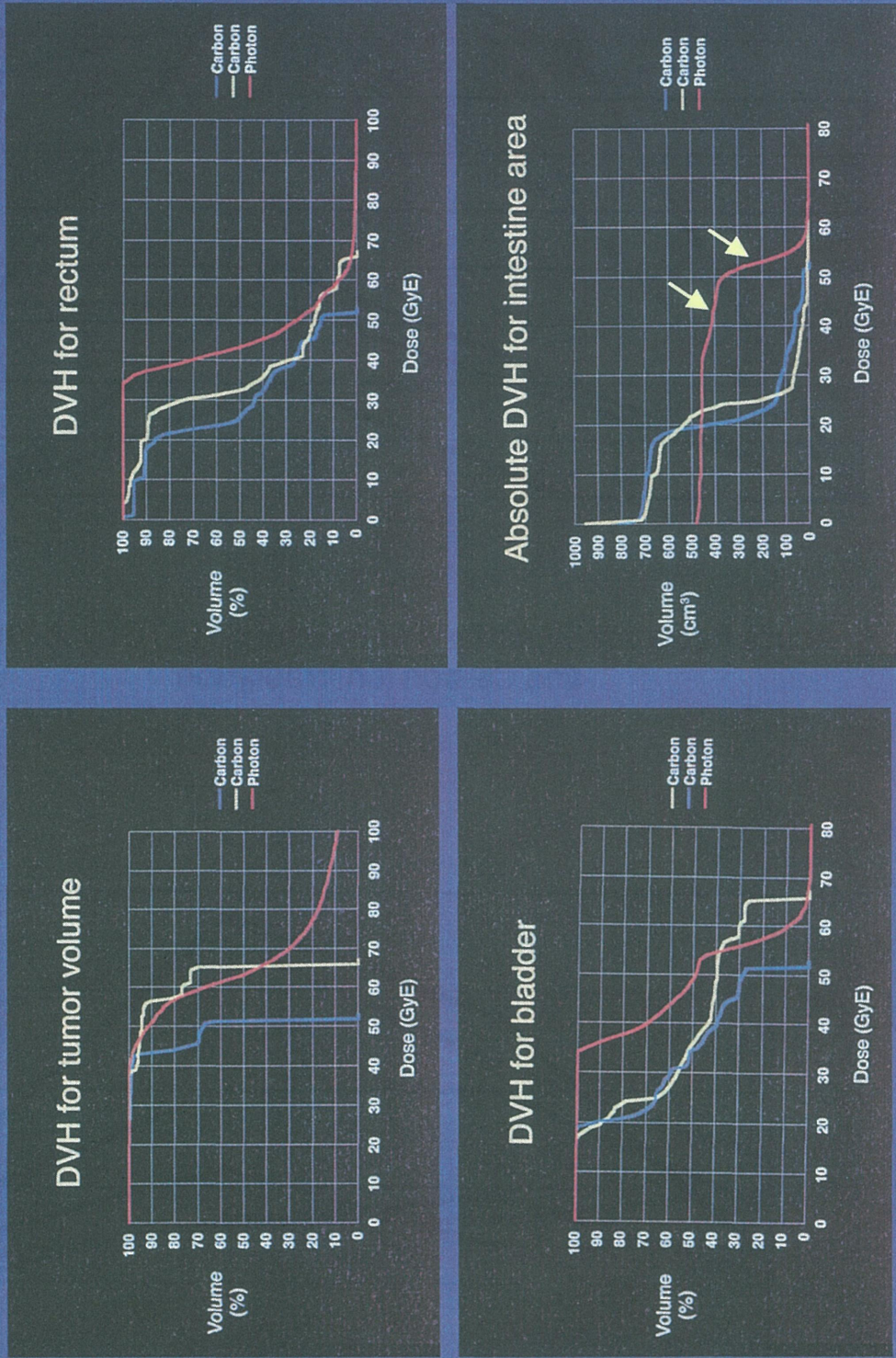


Fig. 6 Frequency of Bowel Movements in Photon and Carbon Ion Irradiation

Fig.7

Dose volume histograms of tumor and abdominal organs Comparison between photon and carbon therapy



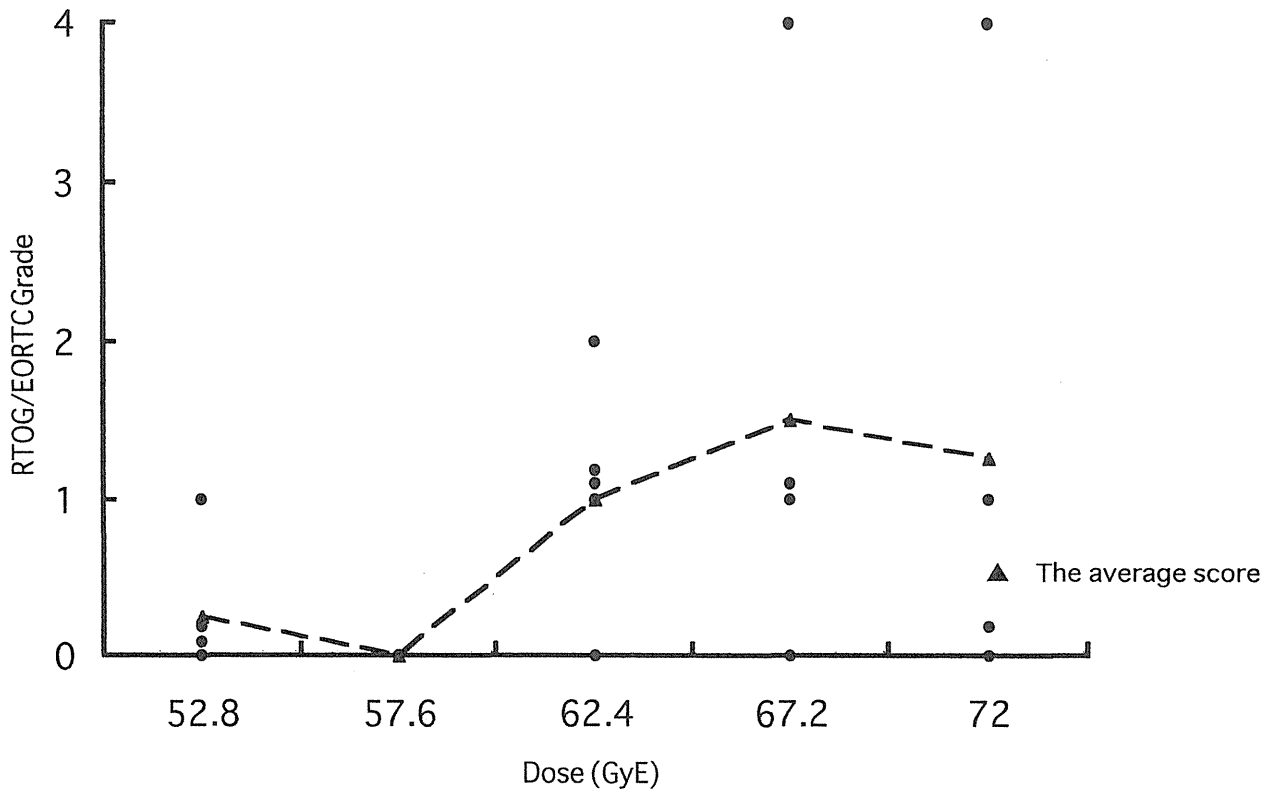


Fig.8 Correlation between Dose and Late Effect

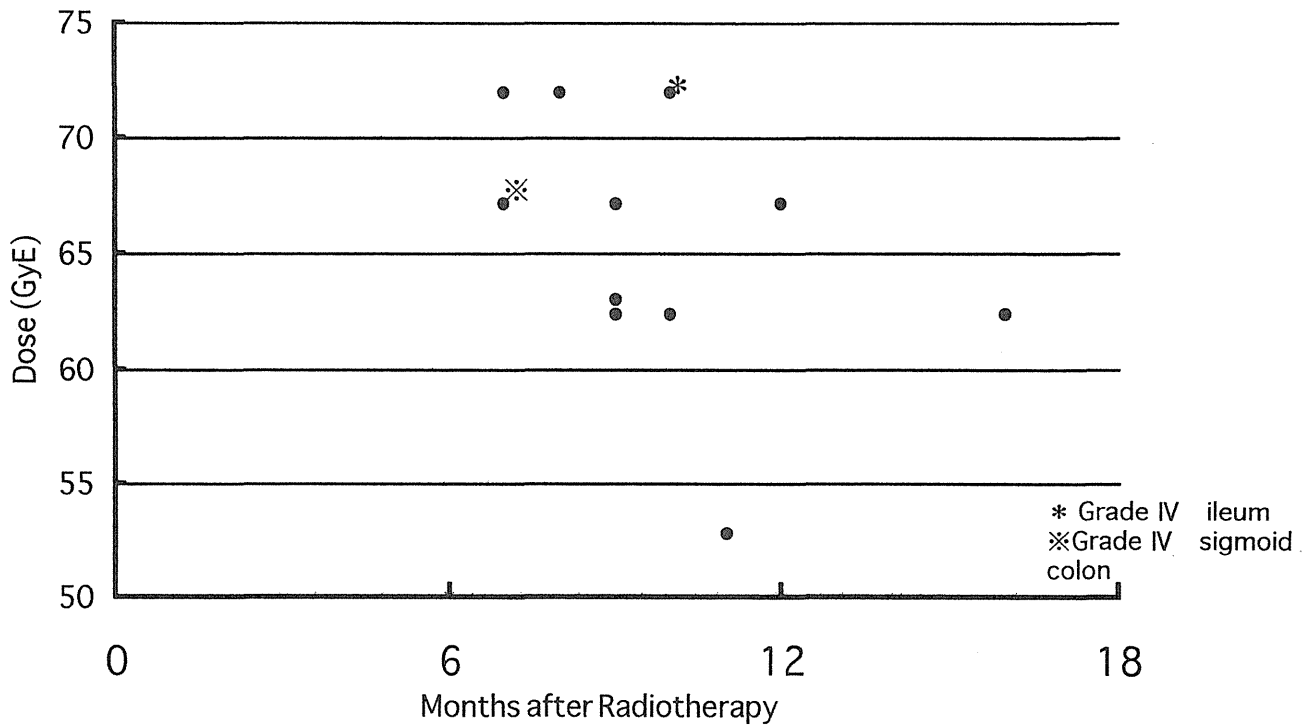


Fig.9 Time of Development of Late Effect

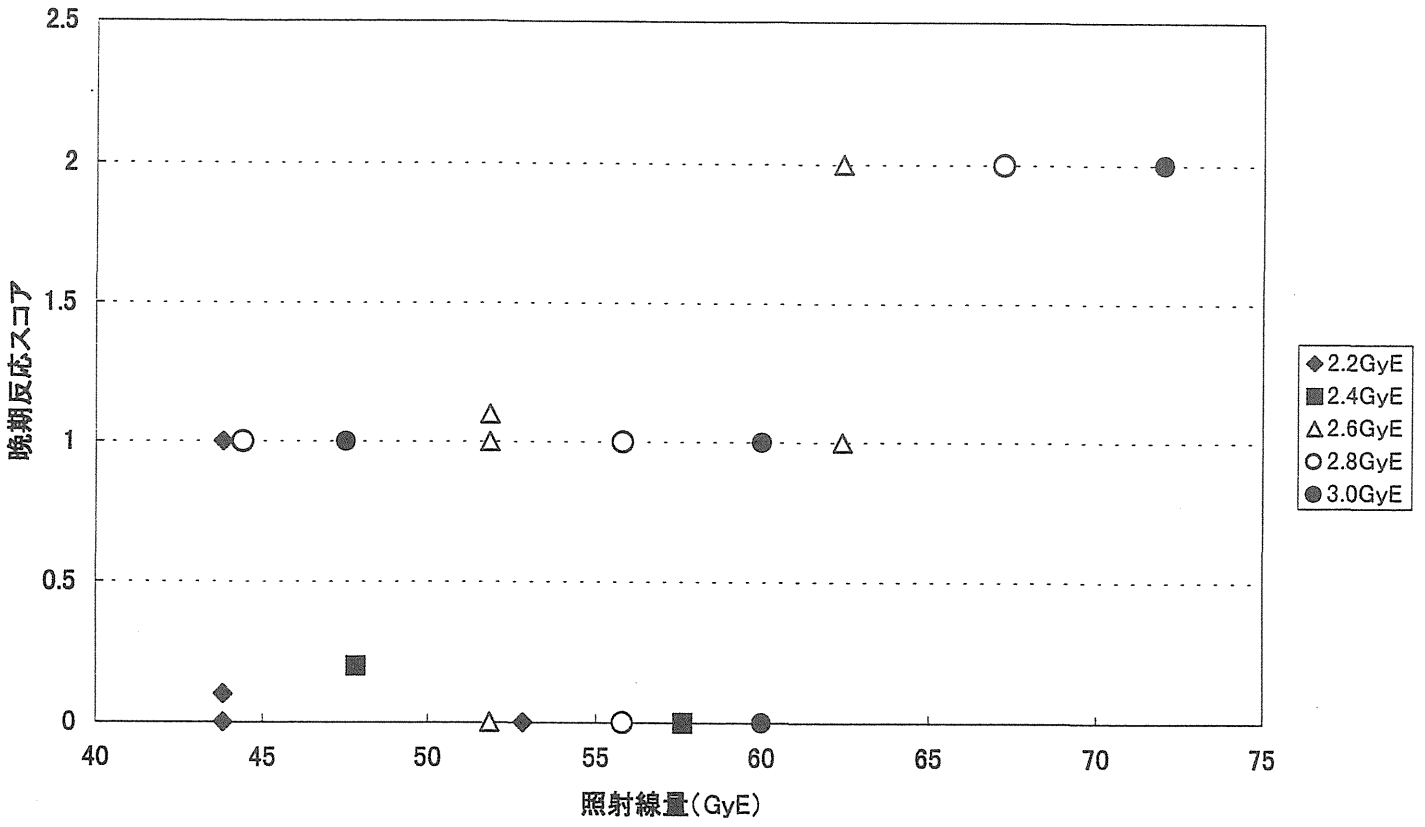
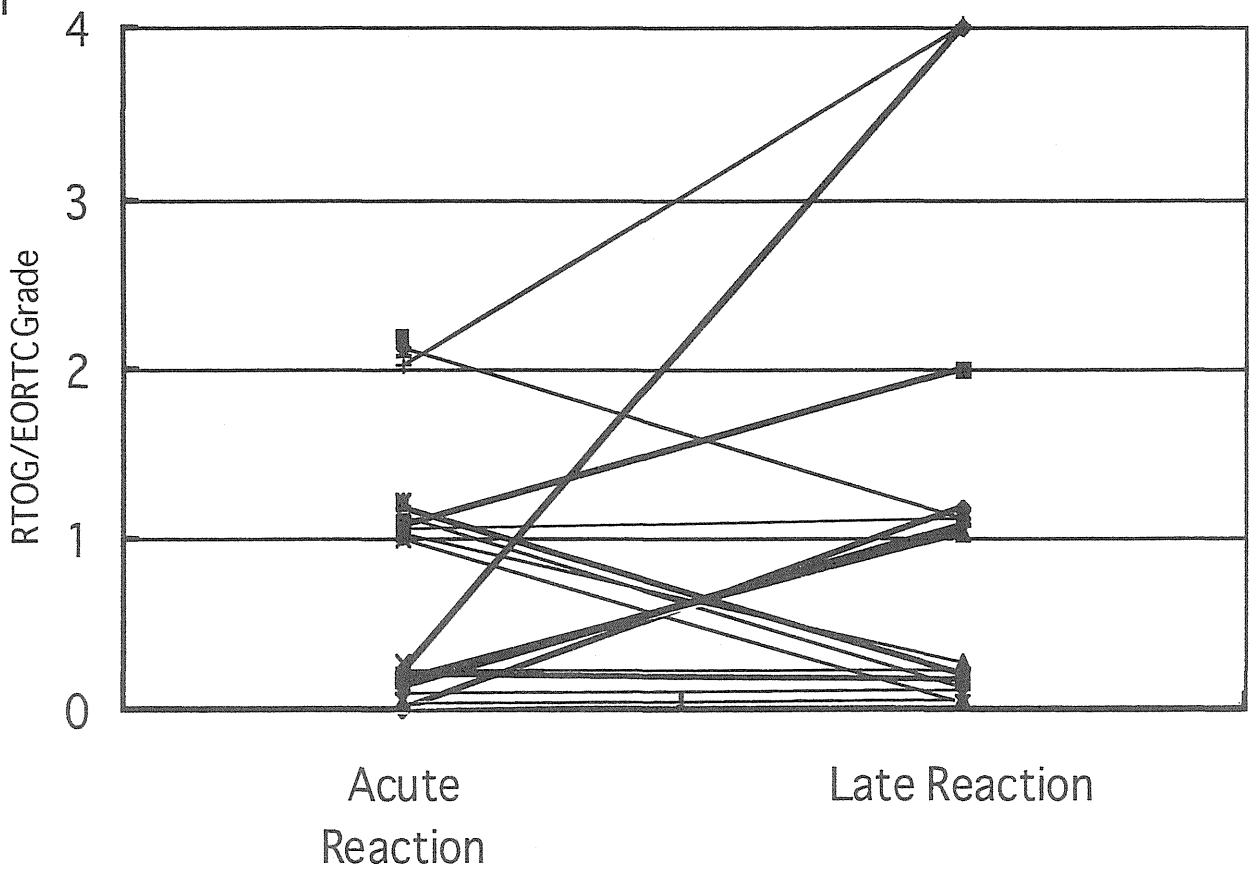


図10 腸管照射線量と晚期反応

Fig.11



Correlation between Acute and Late Bowel Reaction

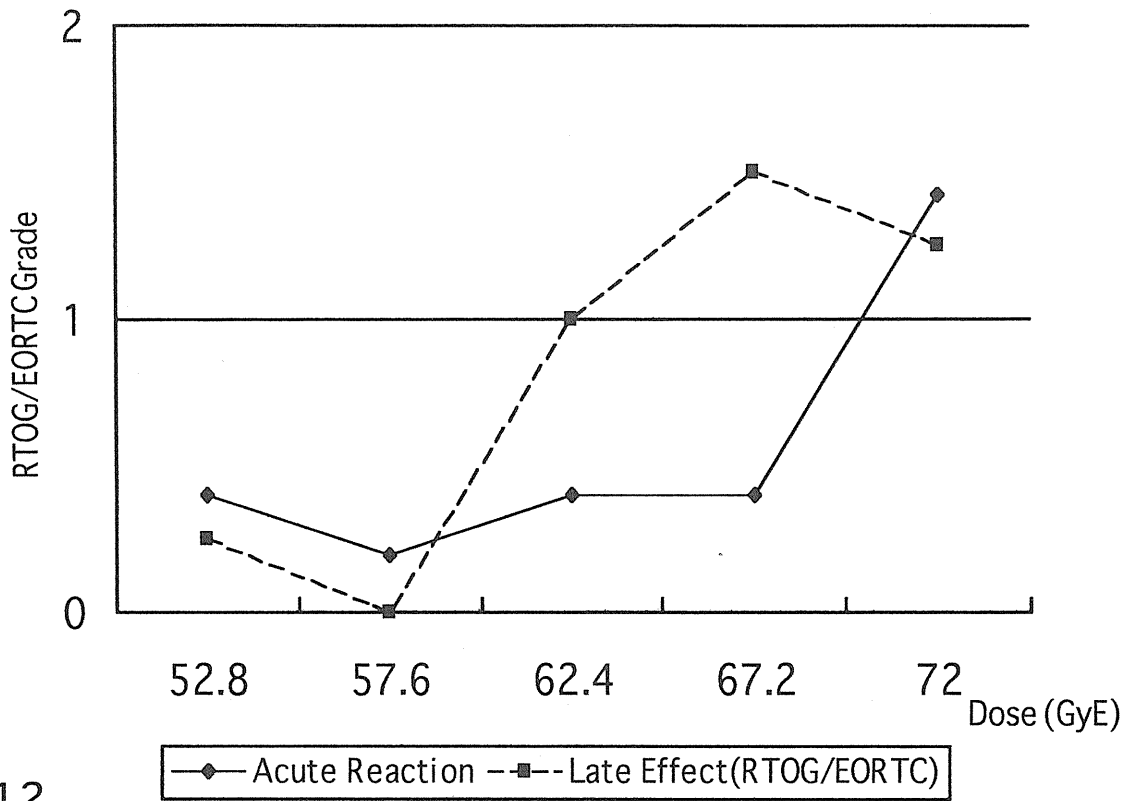


Fig.12

Correlation between Dose and Radiation-induced Morbidity of the Intestines

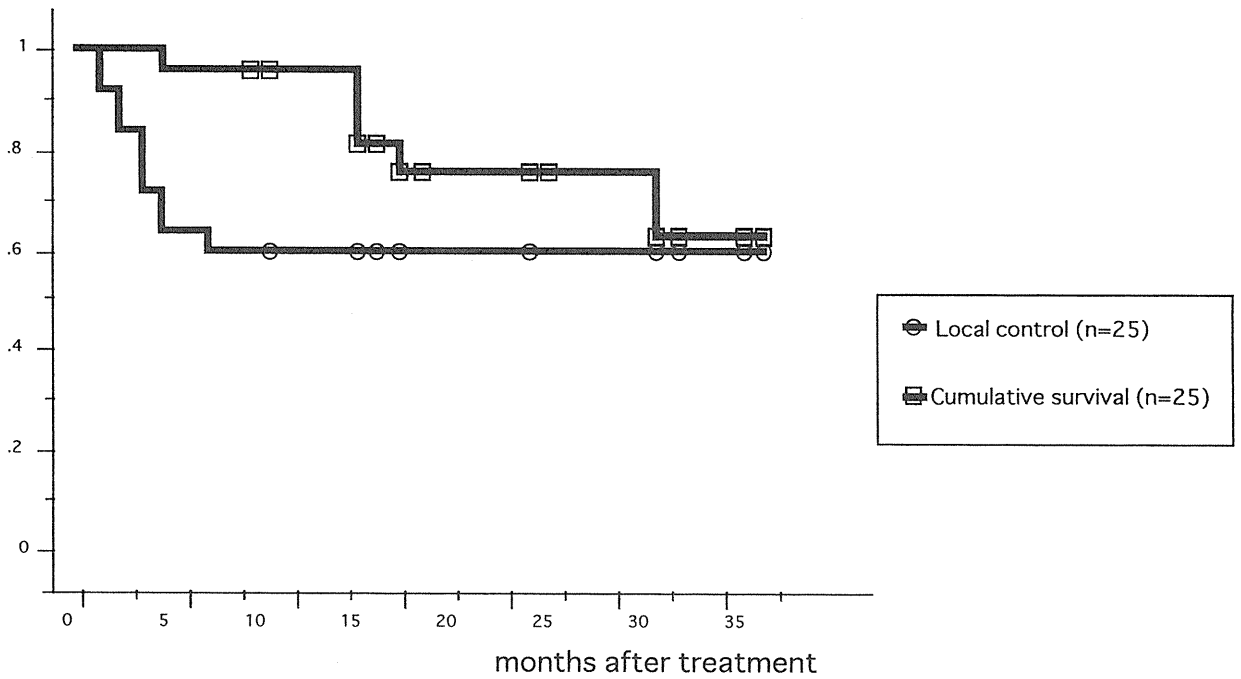


Fig. 13 Results of carbon beam therapy in squamous cell carcinoma of the Uterine cervix

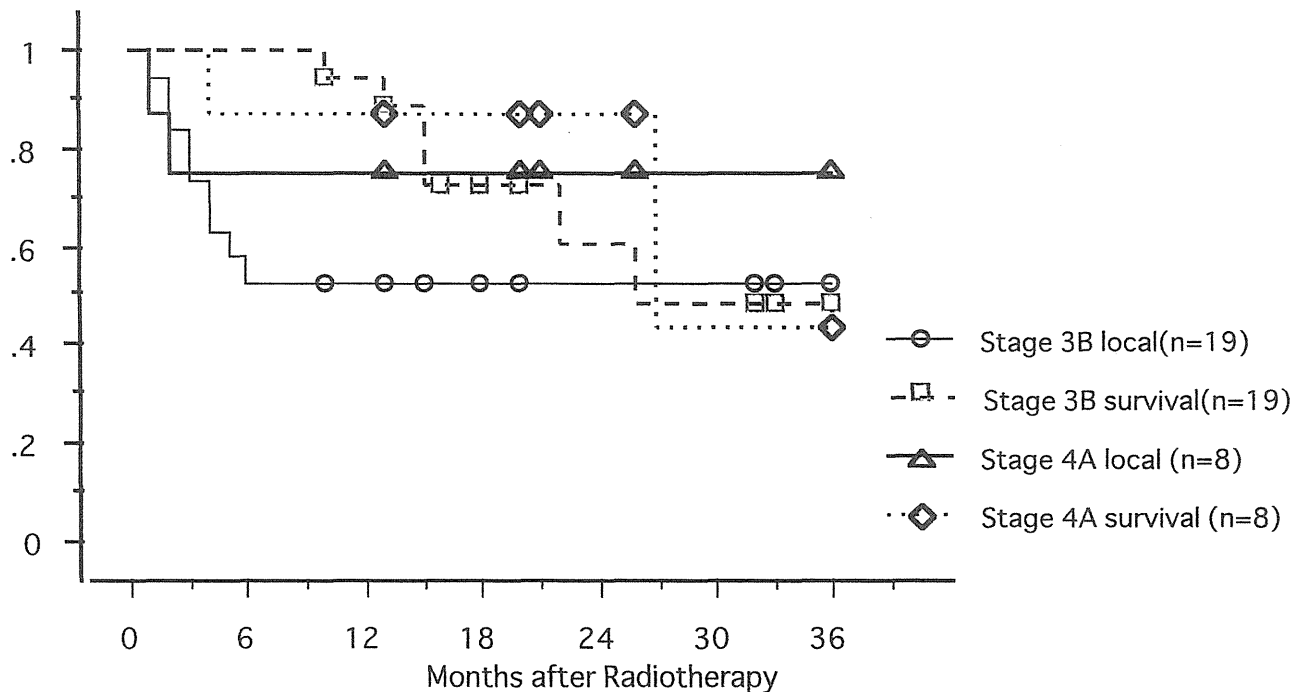


Fig. 14 Survival and Local Control Rates of Carbon Beam Therapy for Cervical Cancer

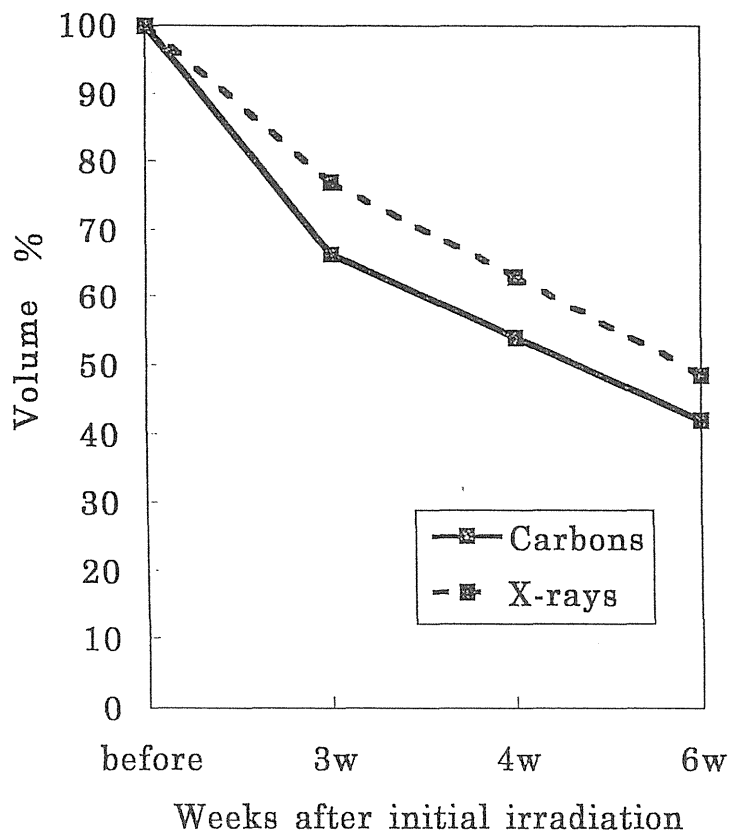


Fig. 15. Comparison of Change in Tumor Volume between Carbon and X-ray irradiation

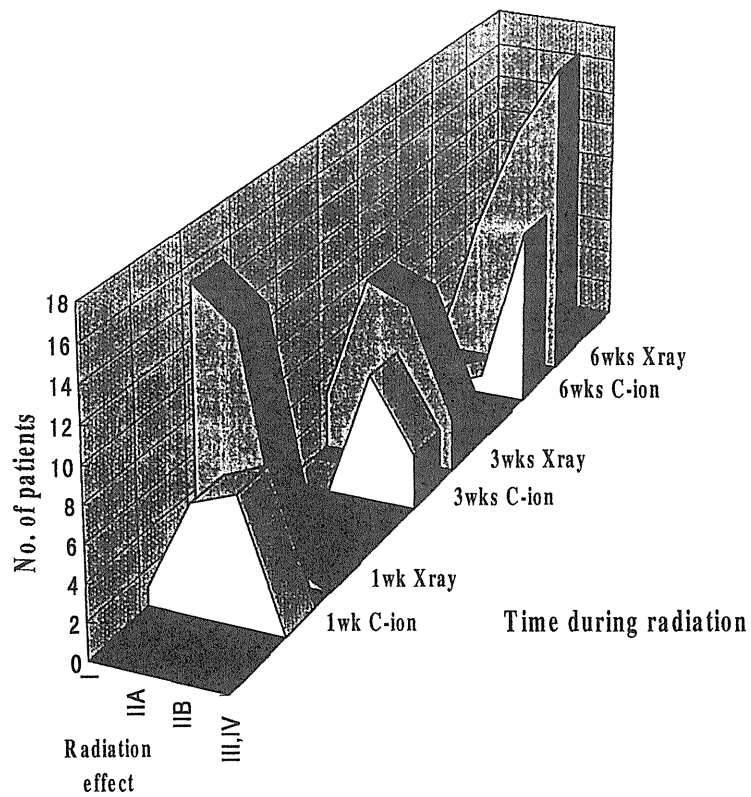


Fig.16 Histological Response in Carbon and X-ray irradiation

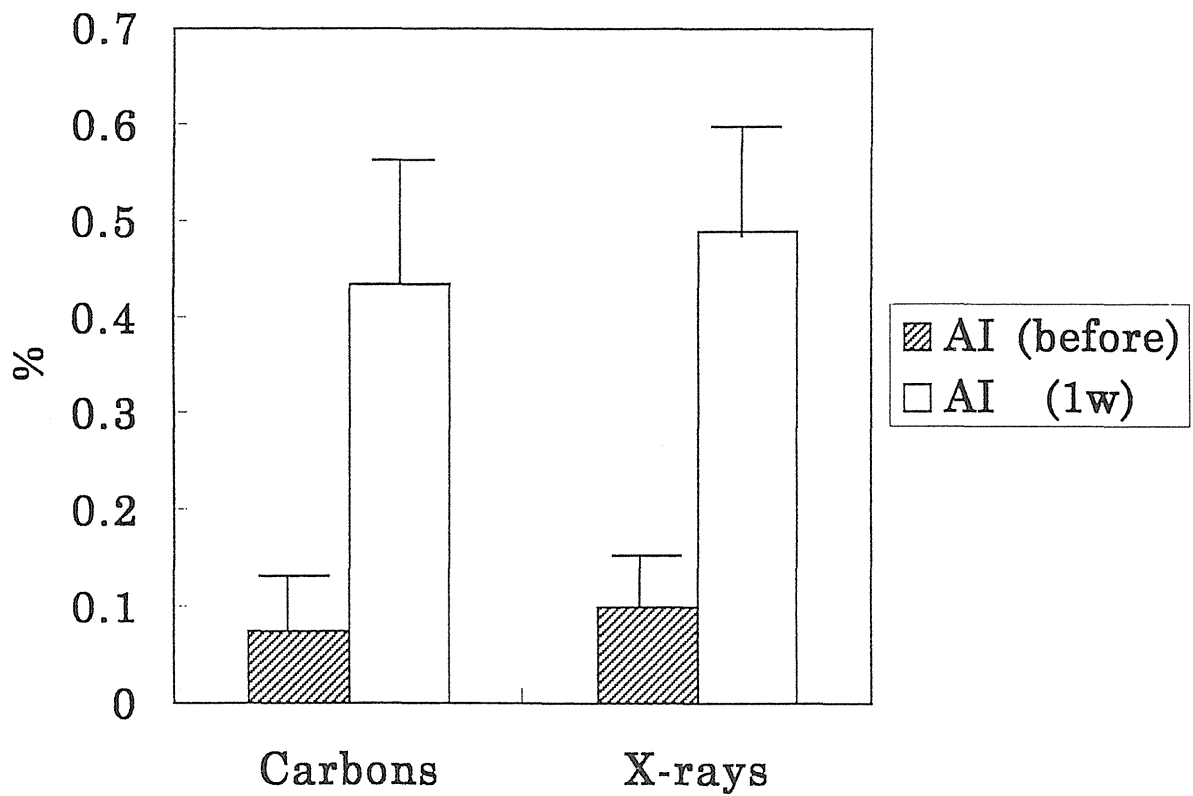


Fig.17 Apoptotic Index by Carbons and X-rays

Fig.18

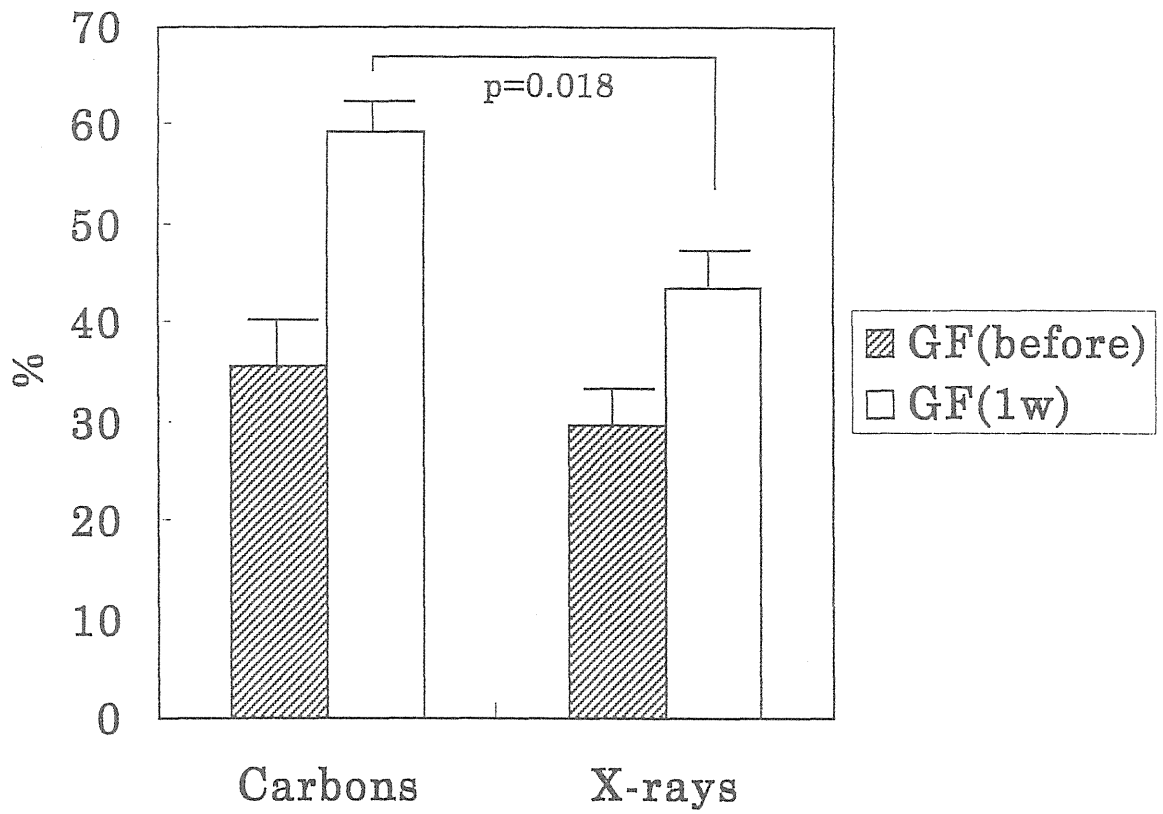


Fig. 18 Growth Fraction by Carbons and X-rays

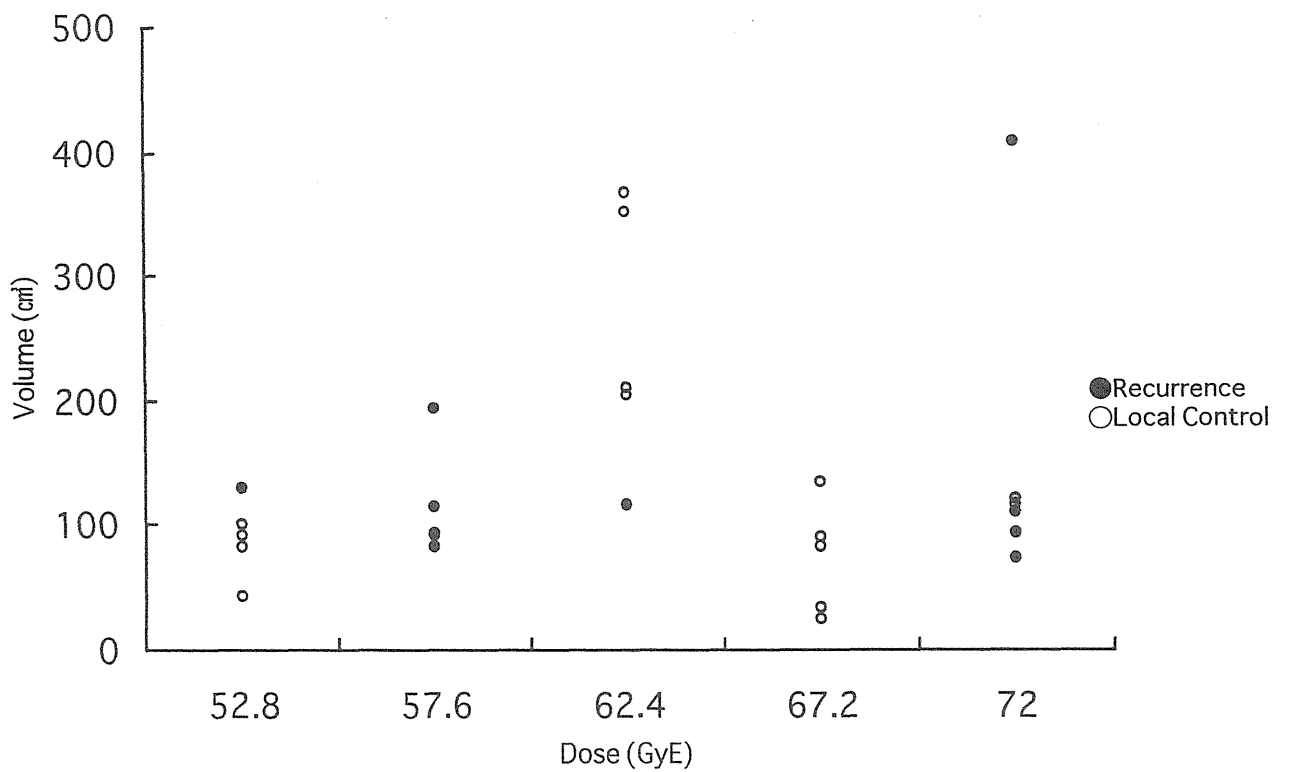


Fig. 19 Tumor Volume and Local Control

Fig. 20 重粒子線照射による腫瘍容積の変化(1)

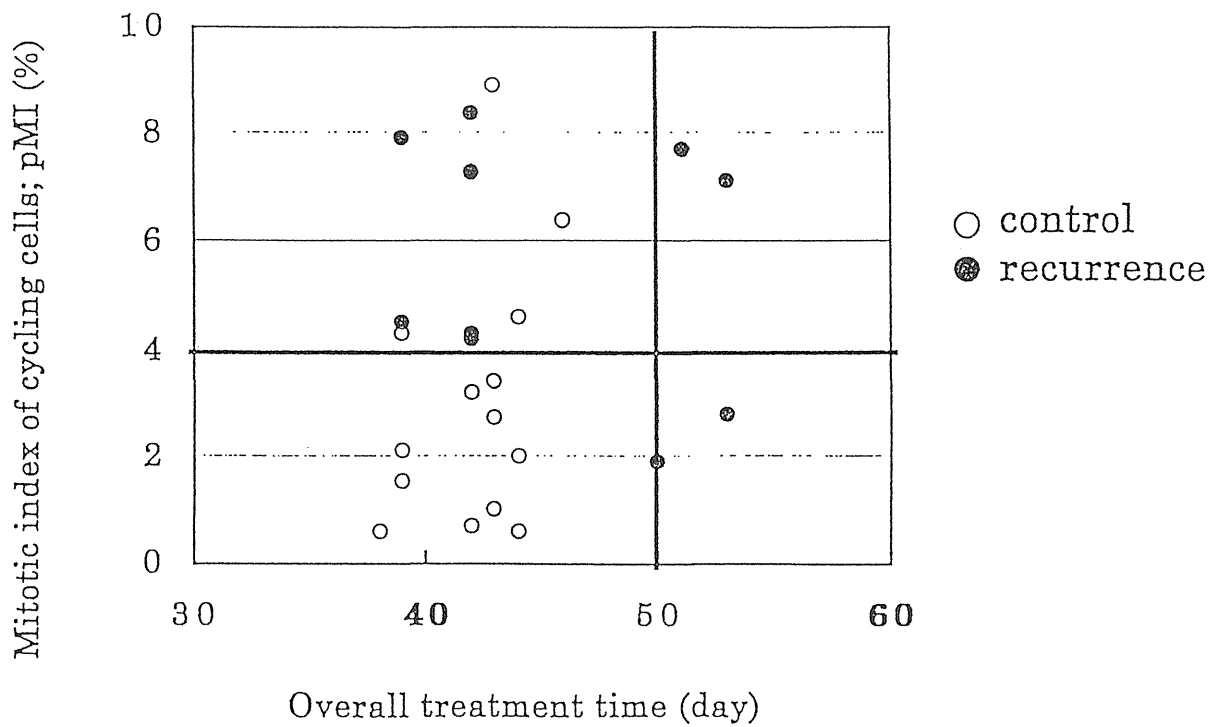
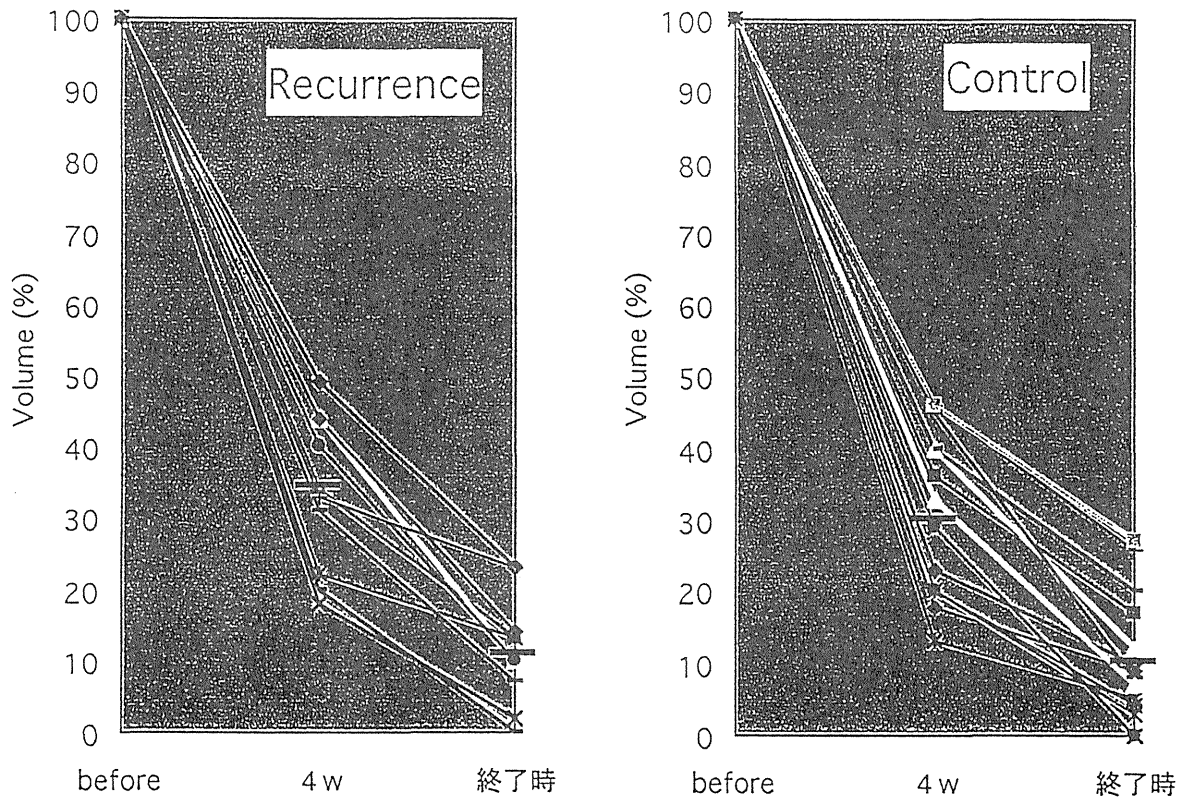


Fig. 21 Local Control by Treatment Time and pMI

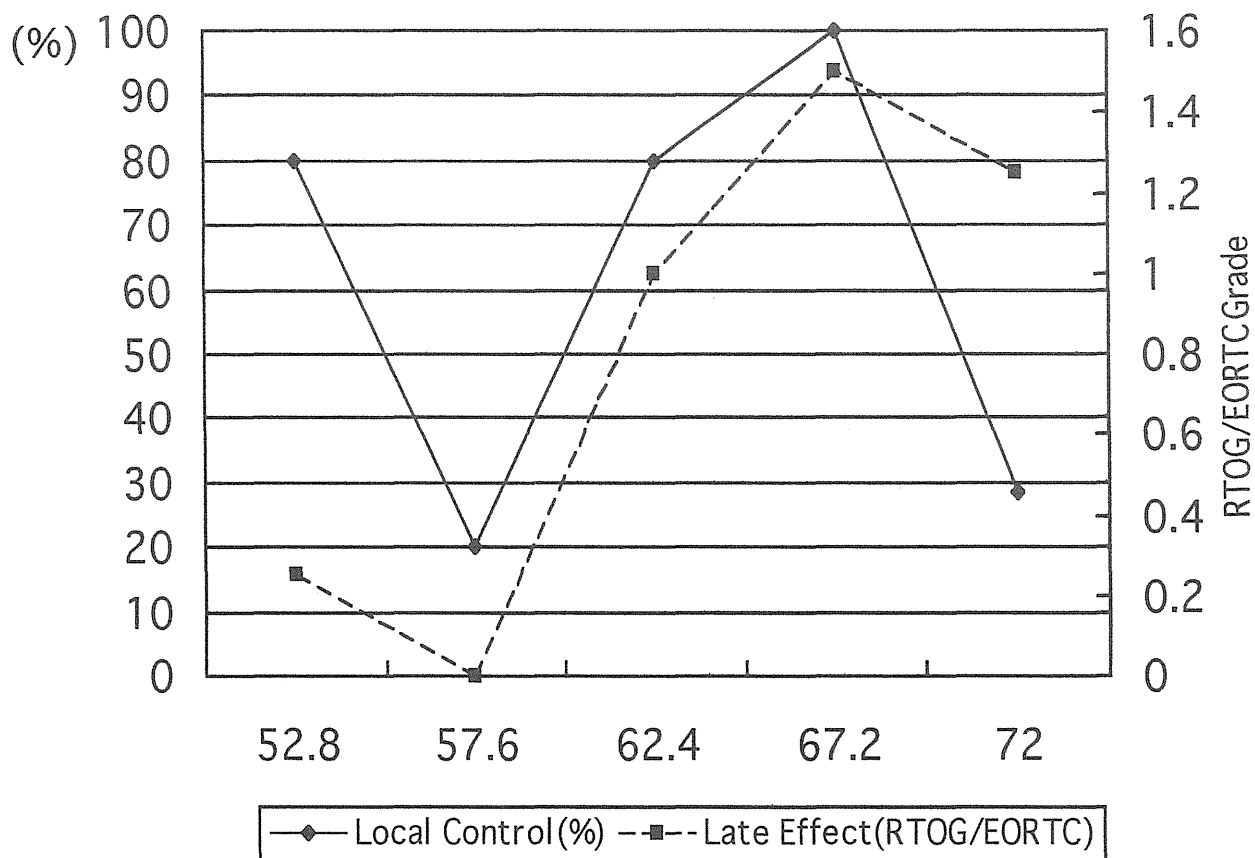


Fig.22 Correlation between Local Control and Late Effect of Intestines

5. 前立腺癌に対する重粒子線治療の 第 I / II 相臨床試行研究(9402)

泌尿器腫瘍臨床研究班

班 長： 島崎 淳 千葉大学医学部泌尿器科講座名誉教授

班員及び

班協力者： 森田 新六 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
辻井 博彦 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
赤座 英之 筑波大学臨床医学系泌尿器科
伊藤 晴夫 千葉大学医学部泌尿器科
垣添 忠生 国立がんセンター中央病院泌尿器科
兼平 千裕 東京慈恵会医科大学放射線科
河合 恒雄 前(財)癌研究会附属病院泌尿器科
畠 亮 東京歯科大学市川総合病院泌尿器科
藤目 真 順天堂大学医学部泌尿器科
赤倉 功一郎 千葉大学医学部附属病院泌尿器科
五十嵐 辰男 千葉大学医学部附属病院泌尿器科
井坂 茂夫 東京厚生年金病院泌尿器科
池田 恢 国立がんセンター東病院放射線部
直居 豊 順天堂大学医学部放射線科
柳下 次雄 東邦大学医学部附属佐倉病院泌尿器科
中山 孝一 前東邦大学医学部附属佐倉病院泌尿器科
高波 真佐治 東邦大学医学部附属佐倉病院泌尿器科
研究協力者： 松岡 祥介 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
辻 比呂志 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
池本 庸 東京慈恵会医科大学泌尿器科
宮永 直人 筑波大学臨床医学系泌尿器科
佐方 周防 前千葉県がんセンター放射線科

〔はじめに〕 放医研のHIMACを用いた重粒子線臨床試行は炭素イオンビームを使用として、1994年6月に治療が開始された。

重粒子線治療ネットワーク会議で定められた各部位別第1次クリニカルトライアル要領に従って、第I/II相臨床試行研究が行われてきた。

1995年6月より開始された局所進行前立腺癌に対する炭素イオン治療（プロトコル番号9402）の治療効果を、現時点の臨床経過観察データを元にしてまとめ、分析したので報告する。

〔I〕 研究の目的

今回の第I/II相臨床試行研究の目的は炭素イオンビームの特徴である優れた線量分布と生物効果が、前立腺原発巣を限局照射することで、前立腺周辺正常組織・器官にどれほどの影響を与え、且つ前立腺癌の局所制御をどこまで高めることが出来るか、を解明することであった。

〔II〕 治療プロトコル上の概要

- 1) 対象症例の臨床病期:①年齢制限なし、②骨盤内リンパ節転移有無を確認する手術で、pNO、pN1の症例、又は画像診断上NOの症例、③限局性B2期と浸潤性C期の症例を対象とした。
- 2) 内分泌療法の併用:ネオアジュバンド内分泌療法を2-4ヶ月間先行させて、腫瘍のdown stagingと微小リンパ節 転移巣の制御を期待した。
- 3) 照射範囲:前立腺と精嚢腺に限局した照射ターゲットを設定し、骨盤内リンパ節領域への照射は行っていない。照射方向は、患者を仰臥位にして、前方、左右側方の3方向の3門（比率は1対1対1）、途中からの照射野縮小例では6門。斜方向、からの照射は行っていない。
- 4) 照射線量:10%ずつの線量漸増法で臨床試行を進めた。初回の線量の決定は放医研での速中性子線、X線照射の臨床経験にもとずいて、光子線当価線量で54GyE、1回2.7GyE、週4回、計20回、5週間とした。
- 5) 照射の実際:1日1回1門照射。毎回の照射前の処置として、膀胱容量を一定にするため、排尿後にカテー

テルで滅菌水100mlを膀胱内に注入する。直腸内容量も一定にするため、毎朝の便通を必ずつけ、便を貯めないようにさせた。

- 6) 照射後の前立腺生検:局所効果判定の目的で照射終了後1年目に、可能なかぎり、前立腺生検を施行した

〔III〕 臨床データ一覧（別表参照）

表1: PSA値の変化:内分泌療法のために照射前には90%以上が基準値以下であった。

表2:照射線量と生存・死亡、局所生検結果との関連:33例(94%)が生存中。死亡はホルモン不応性の全身再燃(局所には癌細胞無しを確認)と急性心不全の2例。1年後の局所生検結果は施行者19例中14例(74%)が癌細胞無しであった。

表3:照射線量と晩期反応(現時点と最大副作用度)の関連:膀胱・尿道(B・U)及び直腸(R)共に66と72GyEに副作用発現が認められた。最大と現時点の差は副作用の快復傾向のあることを示している。

表3-1:直腸最大副作用度の有意差検定:明らかな有意差の出た項目は照射野の非縮小群と縮小群の間及び66GyE以上と60GyE以下の群の間であった。

表3-2:膀胱最大副作用度の有意差検定:明らかな差は直腸同様、非縮小群と縮小群の間で認められた。線量では72GyE群と66GyE以下の群に有意傾向が認められているが明確な差ではなかった。

図1:直腸の晩期障害(Grade 1以上)の発生確率曲線

図2:膀胱の晩期障害(Grade 1以上)の発生確率曲線

表4:晩期反応度と関連因子の分析:因子別の発症症例数を示している。

表4-1:有意差検定:尿道・直腸の照射線量の項では直腸(60GyE前後に境がある)で有意さが認められたが、膀胱・尿道では差が出ていない。合併症の項のうち直腸では糖尿病が、膀胱・尿道では照射前、照射後のTUR、ブジーの有無に有意差が示された。

表4-2:直腸副作用の急性期反応と晩期反応の関連性:晩期反応を細かく、G:0.5の項目を入れて、検討すると、図示のごとく有意差が出た。

表4-3：膀胱副作用の急性期反応と晩期反応の関連性：有意差は認められていない。

- 図3
図4
図5
図6
- 直腸晩期反応副作用度のDVH分析
- 図7 照射野縮小前と後の線量分布の比較：合成線量分布で直腸前壁の線量の減少が示されている。
- 図8 臥位又は腹臥位での体位による精嚢腺と前立腺の移動量
- 図9 直腸内ガスの有無による精嚢腺の移動量
- 図10 膀胱内尿量の有無による精嚢腺の移動量

〔考察〕

治療症例数は35例で、現時点の経過観察期間は最長36ヶ月、最短8ヶ月である。元来臨床経過の長い前立腺癌では少なくとも5年以上、8年から10年の経過観察期間は必要になる。しかし前立腺癌に対する最初のプロトコル（9402）が終了した時点で、その臨床データをまとめて、分析することは、次の段階の臨床試行に進む上で必要で、大切なことである。観察期間はまだまだ短いので、治療効果についてまだ明確な結論は出せないが、放射線障害の面からみた照射技術の開発、線量分割法の分析などについては十分なデータを得ることが出来た。

前立腺癌はX線照射に対して抵抗性を示し、局所制御するには少なくとも65Gy以上の線量が必要といわれている。しかも70Gy以上で副作用が倍増するというデータもある。今回は炭素イオンビームの54GyEの線量から治療を開始したが、この線量の腸管に対する影響は不明であったので、骨盤内リンパ節領域への照射にはかなりの懸念が示された。実際、B2期では15%前後、C期では50%前後の骨盤内リンパ節転移率があると云われているので、腹腔鏡下のリンパ節廓清術を含めた外科的進行期判定の意義は大きく、手術的にリンパ節転移の無いこと（pNO）が確認されれば、安心して前立腺局所への十分線量照射を施行して、局所制御率及び生存率の向上を期待することが出来る。しかもネオアジュバンド内分泌療法の効力も加算される。

線量の増加に伴って、副作用の増加は当然予想されたところであったが、炭素イオンビームの優れた特徴の一つの限局性でシャープな線量分布で、直腸前壁が局限照射のどれほどの線量まで耐

えられるかが、DVHなどの精細な検討で明らかにされたのは成果であった。可能なかぎり、直腸前壁の線量を減らす治療計画を行ってきたが、原則として同一の照射体積で治療する方針であった。しかし、線量の増加に伴って、直腸出血の増加傾向が生じた。その時点で直腸前壁の線量を耐容量以下にするため精嚢腺と直腸前壁の一部をカットした縮小照射野を再設計して、直腸出血の減少に結びつけた（図5）。

治療計画での照射ターゲットの設定には実際の照射の患者体位、固定具装着、膀胱内及び直腸内容量、などを同一条件にしたX線CTシュミレータ撮影が活用される。CT画像の各スライス上に照射範囲を描き込んでいくが、腫瘍の浸潤を見込んだマージンのとり方は前立腺部（前、左、右）精嚢腺部で10ミリ、直腸側で5ミリとした。尚、直腸総線量を55GyE未満にする目的で途中でターゲットを縮小した例は、直腸前壁から5ミリ程前方へのカットを精嚢腺部を中心に行っている。

患者の体位が仰臥位か腹臥位かで前立腺、精嚢腺の位置のずれを少数例で検討したが、前立腺本体と直腸前壁の位置関係の変化はほとんど無く、精嚢腺と直腸の間には2-4ミリのずれを認めた。同様に膀胱内容量と直腸内容量の影響も調べたが、共に前立腺本体の位置ずれは無いが、精嚢腺には5-20ミリのずれが生じていた（図8, 9, 10）。照射条件を毎回一定にすることの大切さが示されている。

毎日の照射の際の患者体位固定の再現性は、患者の前立腺の先端に刺入した金属マーカー、骨盤の骨端などを指標にして、X線透視で確認しているが、0.5-1ミリの精度は保たれている。シャープな線量分布を特徴とする炭素イオンビーム照射を生かす、照射技術の正確さと云える。

もう一つの特徴、生物効果に関しては、線量増加に伴って生じた直腸出血をみても、直腸前壁に66GyE以上の線量が当たれば出血が高率に発生し、その程度は照射された直腸の容積に関連するというデータが明確に示された。しかし他の副作用、特に尿道、膀胱に関してのデータは未だ流動的であり、局所制御に関してのデータと同様、経過観察を続ける必要がある。

〔おわりに〕

臨床経過の長い前立腺癌に対する重イオンの抗腫瘍効果はまだ結論を示すことが出来ないため、本報告書ではこれまでのデータのまとめと分析結果をそのまま記した。最長36ヶ月の時点で

の局所制御は、臨床的には全員（100%）である。

線量増加に伴って生じた直腸出血を減少させる方法として線量分解法とともに照射技術が重要であった。現在、照射線量を66 GyEに固定して、直腸総線量を55 GyE以下にするために照射途中で照射範囲を縮小している。

ネオアジュバント内分泌療法の効果は良好で照射前にはほぼすべての患者のPSAは正常で、前立腺体積は著明に縮小していた。そのためか、54 GyEの最低線量でも局所制御されている状況である。しかし、速中性子線治療やネオンイオン治療のデータからみて前立腺癌が炭素イオン単独でも高いRBEを有していることが考えられる。これについて、炭素イオンビーム単独の効果をみるため、1998年1月から開始された次のプロトコール（9703）では、より早期のA2,T1C,B1期も対象に加え、内分泌療法の影響を無くした治療を行っている。

前立腺癌に対する重粒子線治療の第 I / II 相臨床試行研究 (9402)
(1995/6/27 ~ 1997/12/12、2 年 6 ヶ月間)

〔I〕 症例の分析

35 症例 (B2 期 : 19 例 (54%)、C 期 : 16 例 (46%))

年齢分布 : 58 才 ~ 81 才、(平均 70.7 才)

組織分化度 : 高分化腺癌 : 9 例 (26%)、中分化 : 19 例 (54%)、低分化 : 7 例 (20%)

骨盤内リンパ節 : NO : 22 例 (63%)、PNO : 13 例 (37%)

P S A 値 : 4.7 ~ 421.0ng/ml

PSA 値

1998年6月30日現在

| 値 (ng/ml) | ホルモン治療前 | 照射前 | 現時点 |
|------------|----------|----------|----------|
| 0 - 4 | 0 | 32 (91%) | 34 (97%) |
| > 4 - 10 | 2 (6%) | 1 (3%) | 0 |
| > 10 - 50 | 27 (77%) | 1 (3%) | 0 |
| > 50 - 100 | 3 (9%) | 1 (3%) | 0 |
| > 100 | 3 (9%) | 0 | 1 (3%) |

PA (RIA) 値 : 4.0ng/ml 以下が基準値 (表 1)

ホルモン開始から照射迄の期間 :

2.0 ~ 2.5 ヶ月 : 7 例 (20%)

2.6 ~ 3.0 ヶ月 : 7 例 (20%)

3.1 ~ 3.5 ヶ月 : 10 例 (29%)

3.6 ~ 4.0 ヶ月 : 11 例 (31%)

去勢の有無 : 有 - 9 例 (26%)、無 - 26 例 (74%)

〔II〕 照射方法の分析

照射門数

I) 前立腺・精嚢腺への前・左・右 3 門照射... 24 例

II) 10 回照射後照射野縮小 (直腸前壁の線量制限) 前・左・右
6 門照射... 11 例 (第 25 症例 ~ 第 35 症例)

照射線量 (10% の線量増加スケジュール)

① 54GyE/20 回/5 週間 : 3 例

② 60GyE/ : 3 例

③ 66GyE/ : 7 例

④ 72GyE/ : 11 例

⑤ 72GyE 縮小/ : 3 例

⑥ 66GyE 縮小/ : 8 例

照射期間

32 日 ~ 48 日

35 日前後 : 28 例 (80%)、44 日前後 (年末年始休み) : 7 例 (20%)

照射体積（治療計画時の標的容積より計算）

| | | |
|--------------------|-------|-----------------|
| ~ 100 ml | : 4例 | (平均 : 90.4 ml) |
| 101 ~ 150 ml | : 7例 | (平均 : 127.7 ml) |
| 151 ~ 200 ml | : 15例 | (平均 : 166.1 ml) |
| 201 ~ 250 ml | : 8例 | (平均 : 220.2 ml) |
| 251 ~ | : 1例 | (平均 : 259.2 ml) |
| <hr/> | | |
| 78.1 ml ~ 259.2 ml | | (平均 : 164.8 ml) |

照射野縮小後体積

| | | |
|--------------------|------|-----------------|
| ~ 50 ml | : 1例 | (平均 : 49.7 ml) |
| 51 ~ 100 ml | : 7例 | (平均 : 78.4 ml) |
| 101 ~ 150 ml | : 3例 | (平均 : 116.3 ml) |
| <hr/> | | |
| 49.7 ml ~ 122.0 ml | | (平均 : 86.1 ml) |

縮小例 11 例の縮小度

初回 : 118.5 ml → 縮小後 : 86.1 ml

照射体積 B期の平均 : 146.3 ml
C期の平均 : 186.7 ml

〔Ⅲ〕現時点の臨床経過（平成 10 年 6 月末日現在）

経過観察期間 : 3 年 ~ 8 ヶ月

1) 生存 33 例 (94%) (表 2)

死亡 2 例 第 7 症例 : 全身再燃 (16 ヶ月)。12 ヶ月目の前立腺の組織生検 : 癌細胞なし。
第 29 症例 : 急性心不全 (3 ヶ月)

2) 照射開始後 12 ヶ月目の前立腺組織生検 結果 (表 2)

施行者 19 例 癌細胞無し 14 例 (74%)
変性細胞 3 例 (16%)
一部に癌細胞有り 2 例 (10%)

3) 照射終了後 PSA 値 : 全身再燃の 1 例を除き、全員正常値範囲に低下。

4) 前立腺の面積の変化 (X線 CT 画像で前立腺の最大径・縦・横、2 方向測定値の積)
正常前立腺組織を含めた面積を照射前 100% にした時

- ①照射前 : 78%
- ②照射後 : 64.9%
- ③6 ヶ月 : 64.5%
- ④12 ヶ月後 : 65.6%

5) 照射終了後 照射治療継続の有・無

- ①継続中 : 29 例
- ②中止 : 6 例 (16 ヶ月後 ~ 29 ヶ月後)

6) 照射による副作用の発現

前立腺周辺正常組織（膀胱・尿道・直腸）に対する反応

A) 早期反応（照射開始後 3ヶ月以内）

①膀胱・尿道に対する頻尿、排尿時痛などの症状：

Grade I：10例(28%) Grade II：4例(11%)、Grade III、IV：0例

②直腸・腸に対する、下痢などの症状

Grade I：4例(11%)、Grade II, III, IV：0例

B) 晩期反応（照射開始後3ヶ月以降）

①膀胱・尿道に対する、血尿、残尿、尿漏れ、頻尿、排尿困難、尿閉等の症状、（主として尿道炎、尿道狭窄）

発症時期（平均）、持続期間（平均）

Grade 0：22例(63%)

Grade I：7例(20%) 10.8ヶ月 11.8ヶ月

Grade II：6例(17%) (6ヶ月～24ヶ月) (2ヶ月～24ヶ月)

Grade III,IV：0例

②直腸に対する、血便等の症状（主として直腸びらん、潰瘍）

発症時期（平均）、持続期間（平均）

Grade 0：19例(54%)

Grade I：6例(17%) 8.4ヶ月 12.4ヶ月

Grade II：8例(23%) (6ヶ月～12ヶ月) (6ヶ月～20ヶ月)

Grade III：2例(6%)

Grade IV：0例

7) 晩期反応副作用と照射容積の関連

66Gy群と72Gy群の分析（18例）

| 直腸 | 平均容積 | 照射容積 | |
|---------------|---------|---------|---------|
| | | B2期 | C期 |
| GO、GI（8例） | 177.8ml | 163.9ml | 182.4ml |
| GII、GIII（10例） | 184.6ml | 175.8ml | 197.8ml |

8) 直腸の晩期反応副作用度と照射容積の関連。DVH（Dose Volume Histogram）による分析

図3 直腸照射容積(cc)と照射線量(GyE)と副作用度(RTOG:Grade 0-3)の関連(35症例の分析)：照射容積及び、照射線量が多くなるにつれ副作用度の上昇が認められた。

図4 直腸副作用度のGrade別平均値の比較(GO:G1:G2:G3)

図5 直腸副作用度のGrade別比較(GO-1:G2-3)

図6 直腸副作用度の照射野縮小の有無による比較(66GyE照射例で縮小無し(7例)と有り(8例))：直腸前壁の照射線量を減少させる照射野縮小の意図が明確に示された。

〔Ⅳ〕 臨床経過の分析、因子解析

表 2

1) 照射線量との関連性 (局所制御)

| 登録番号 | 線量 GyE | 症例数 | 追跡 月数 | 1年後局所生検 | | | | 生存 | 死亡 | 備考 |
|------------|-----------|-----|--------------|-------------|------------|------------|----|-------------|-----------|-------------------------|
| | | | | 癌 無 | 変 性 | 残 存 | 末 | | | |
| 1 } 3 | 5.4 | 3 | 3.6 } 3.3 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | |
| 4 } 6 | 6.0 | 3 | 3.3 } 3.1 | 2 | 1 | 0 | ・ | 3 | 0 | |
| 7 } 13 | 6.6 | 7 | 3.0 } 2.5 | 3 | 2 | 0 | 2 | 6 | 1 | 全身再燃 (16ヶ月) 局所・癌無 |
| 14 } 24 | 7.2 | 11 | 2.4 } 1.8 | 4 | 0 | 1 | 6 | 11 | 0 | |
| 25 } 27 | 7.2 縮小 | 3 | 1.8 } 1.7 | 2 | 0 | 1 | ・ | 3 | 0 | |
| 28 } 35 | 6.6 縮小 | 8 | 1.4 } 0.8 | 1 | ・ | ・ | 7 | 7 | 1 | 急性心不全 (3ヶ月) |
| 計 | | 35 | 3.6 } 2.8 | 14 (74%) | 3 (16%) | 2 (10%) | 16 | 33 (94%) | 2 (6%) | |

(1998年6月30日現在)

2) 照射線量との関連性 (晩発反応) 表 3
 晩期反応・副作用 (RTOG)

| 線量 GYE | 部 位 | 現時点の副作用度 | | | | 最大副作用度 | | | | | 備 考 |
|-----------|-----|--------------|--------------|-----------|-----------|--------------|------------|------------|-----------|---|---------------|
| | | GO | 1 | 2 | 3 | GO | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| 5 4 | B・U | 2 | 1 | | | 2 | 1 | | | | |
| | R | 3 | | | | 3 | | | | | |
| 6 0 | B・U | 3 | | | | 3 | | | | | |
| | R | 3 | | | | 3 | | | | | |
| 6 6 | B・U | 5 | 2 | | | 3 | 3 | 1 | | | |
| | R | 4 | 2 | 1 | | 3 | | 4 | | | |
| 7 2 | B・U | 4 | 4 | 3 | | 4 | 2 | 5 | | | |
| | R | 1 | 7 | 1 | 2 | 1 | 4 | 4 | 2 | | |
| 7 2 縮小 | B・U | 2 | 1 | | | 2 | 1 | | | | |
| | R | 2 | 1 | | | 2 | 1 | | | | |
| 6 6 縮小 | B・U | 7 | | | | 7 | | | | | 3ヶ月死亡例を 除く |
| | R | 7 | | | | 6 | 1 | | | | |
| 合計 | B・U | 2 3 (67%) | 8 (24%) | 3 (9%) | | 2 1 (62%) | 7 (21%) | 6 (17%) | | | |
| | R | 2 0 (59%) | 1 0 (29%) | 2 (6%) | 2 (6%) | 1 8 (53%) | 6 (17%) | 8 (24%) | 2 (6%) | | |
| | | | | | | | | | | | |

(1998年6月30日現在)

表3-1：（直腸）晩期反応, maximum

| 照射線量の対象 | n | 晩期反応の対象 | 検定結果 |
|-----------------|----|---|---|
| 54+60 / 66 | 13 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | — p<0.05 (NS) p<0.05 (NS) |
| 66 / 72 | 18 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | 有意傾向 NS 有意傾向 (NS) |
| 72 / 72縮 | 14 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | p<0.01 有意傾向 (NS) p<0.005 (p<0.025) |
| 66 / 66縮 | 14 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | p<0.05 p<0.025(有意傾向) 有意傾向 (NS) |
| 72+66 / 72縮+66縮 | 28 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | p<0.005 p<0.005 (p<0.025) p<0.001 (p<0.005) |
| 72+66 / 60+54 | 24 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | p<0.005 p<0.025(有意傾向) p<0.001 (p<0.005) |
| 72 / 66+60+54 | 24 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | p<0.005 NS p<0.005 (p<0.025) |

NS : no significant. () 内は Yates の補正後の値.

表3-2：（膀胱）晩期反応, maximum

| 照射線量の対象 | n | 晩期反応の対象 | 検定結果 |
|-----------------|----|---|--|
| 54+60 / 66 | 13 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | NS NS NS |
| 66 / 72 | 18 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | NS NS NS |
| 72 / 72縮 | 14 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | NS NS NS |
| 66 / 66縮 | 14 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | 有意傾向 NS p<0.025(有意傾向) |
| 72+66 / 72縮+66縮 | 28 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | p<0.05 p<0.05 (NS) p<0.01 (p<0.05) |
| 72+66 / 60+54 | 24 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | NS NS 有意傾向 (NS) |
| 72 / 66+60+54 | 24 | G ₀ /G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ +G ₁ /G ₂ 以上 G ₀ /G ₁ 以上 | NS p<0.05 (有意傾向) NS |

NS : no significant. ()内は Yates の補正後の値.

図1

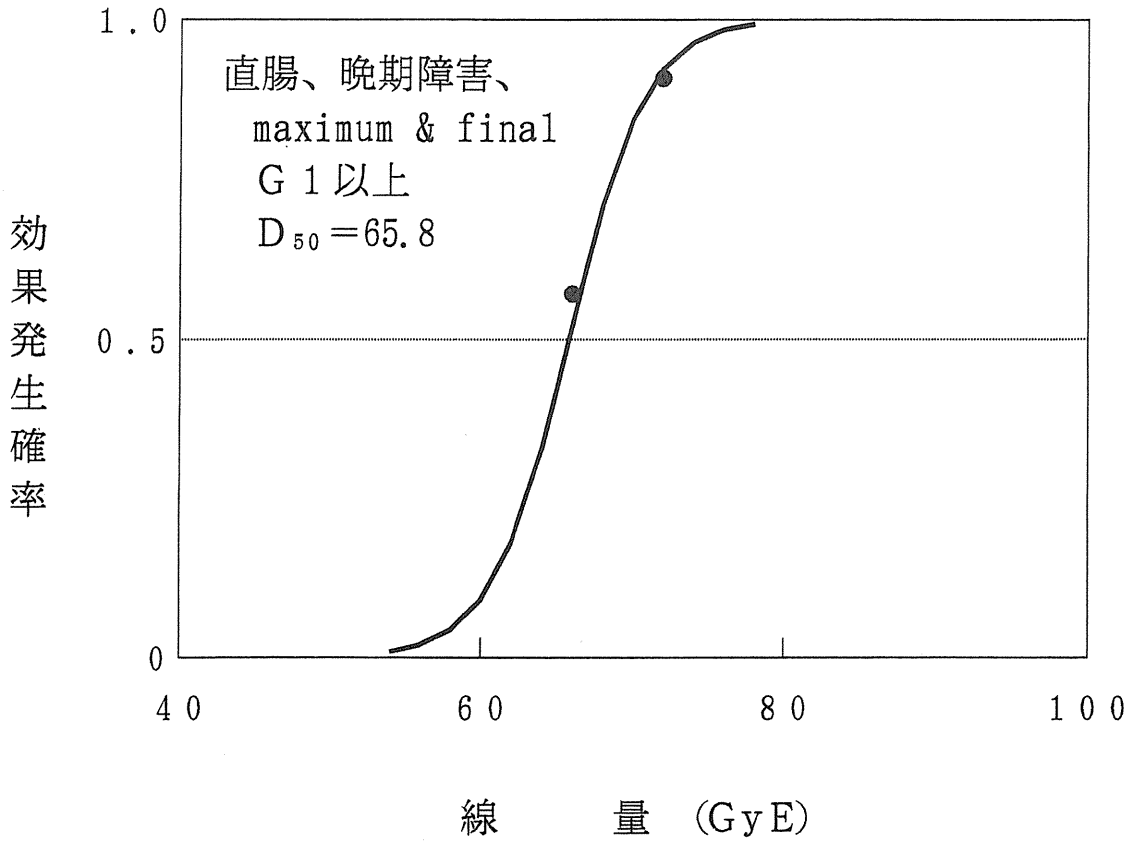
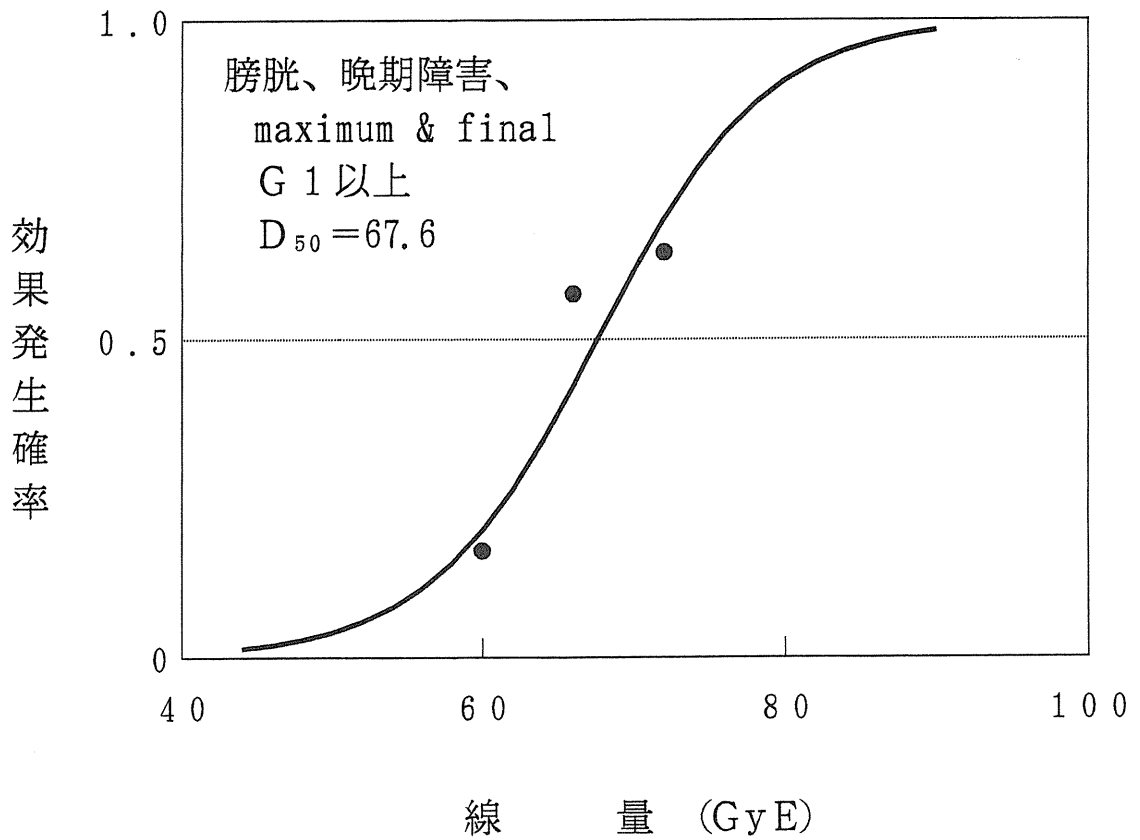


図2



2) 晩期反応・Grade 別と関連因子

表4

対象：34例（3ヶ月死亡の1例を除外）

発症症例数

| 関連因子 | 膀胱・尿道 | | 直腸 | | 備考 | |
|--------|---------|------------|--------|------------|----|--|
| | GO・GI | G II・G III | GO・G I | G II・G III | | |
| 年齢 | 60才以下 | 2 | 1 | 2 | 1 | |
| | 61才～70才 | 11 | ・ | 7 | 4 | |
| | 71才以上 | 14 | 6 | 15 | 5 | |
| 病期 | B2 | 16 | 2 | 12 | 6 | |
| | C | 11 | 5 | 12 | 4 | |
| 尿道・直腸 | 60以下 | 6 | 0 | 11 | 0 | |
| 被爆線量 | 61-70 | 11 | 2 | 3 | 3 | |
| (Gy E) | 71以上 | 9 | 5 | 5 | 6 | |
| 合併症 | 糖尿病 | 5 | 3 | 2 | 6 | |
| | 脳・心血管障害 | 6 | 1 | 5 | 2 | |
| | 高血圧 | 4 | 2 | 3 | 3 | |
| 照射前 | 高度頻尿 | 11 | 6 | 11 | 7 | |
| 症状 | 排尿困難 | 14 | 4 | 16 | 3 | |
| | なし | 7 | 0 | 5 | 2 | |
| 照射中 | 頻尿 | 11 | 4 | 9 | 6 | |
| 症状 | 下痢 | 2 | 1 | 1 | 2 | |
| TUR | 照射前 | 0 | 2 | 2 | 0 | |
| ブジ- | 照射後 | 1 | 3 | 3 | 1 | |
| 消化管 | 照射前 | 5 | 2 | 4 | 3 | |
| 手術 | 照射後 | 1 | 1 | 0 | 2 | |

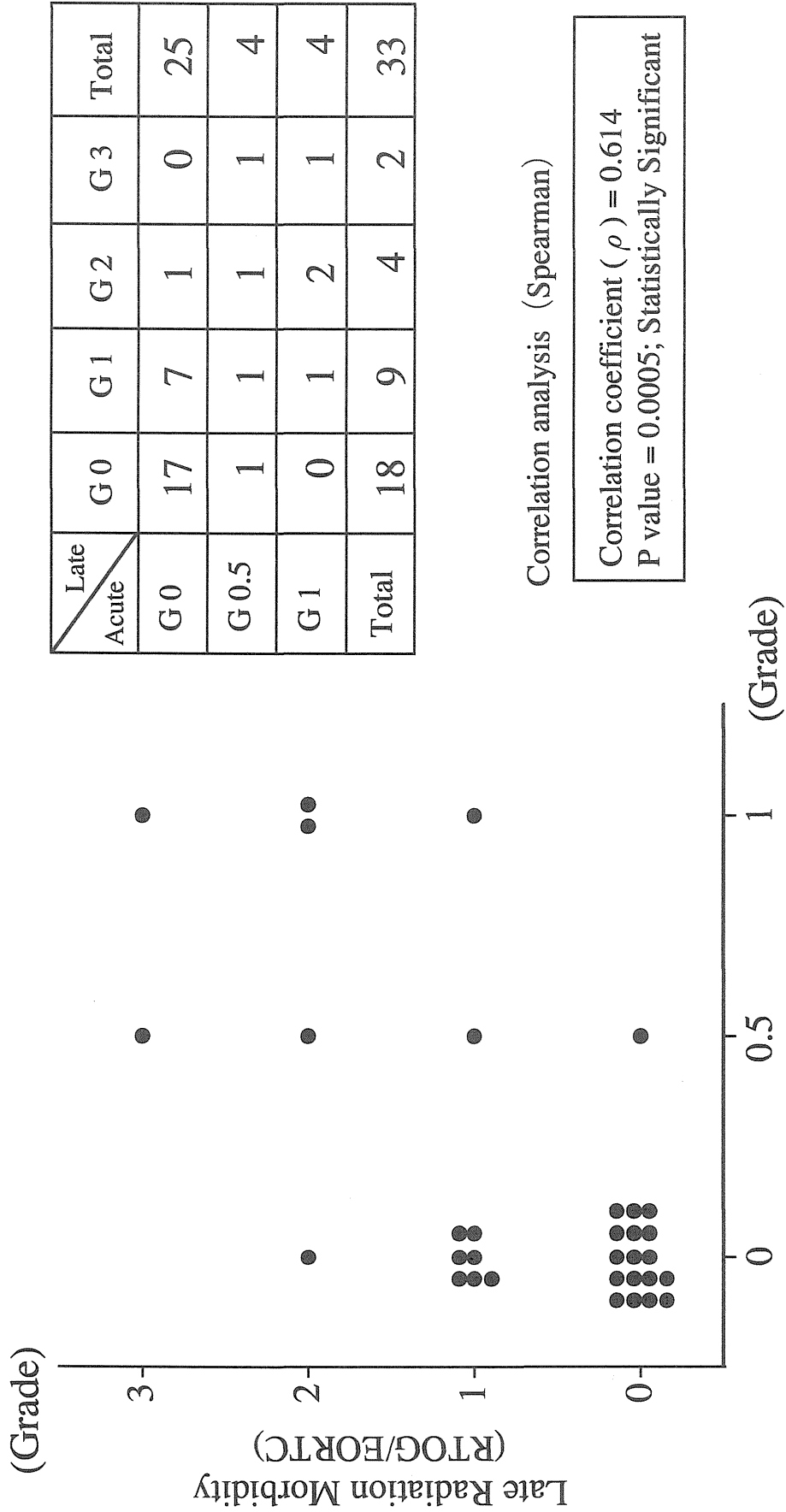
表4-1：晩期反応・Grade 別と関連因子

対象：34例

| 関連因子 | | 晩期反応（G 0・G I 対 G II・G III） | |
|-------------------------|---------------|----------------------------|------------------|
| | | 膀胱・尿道 | 直 腸 |
| 年齢 | | N S | N S |
| 病期 | | N S | N S |
| 尿道・直腸 の被曝線量 (GyE) | -60/61-70/71- | N S | p<0.025 |
| | -60/61- | N S | p<0.005 (p<0.02) |
| | -70/71- | 有意傾向 (N S) | p<0.05 (N S) |
| 合併症 | 糖尿病 | N S | p<0.005 (p<0.01) |
| | 脳・心血管障害 | N S | N S |
| | 高血圧 | N S | N S |
| 照射前症状 | 高度頻尿 | p<0.05 (有意傾向) | —— |
| | 排尿困難 | N S | —— |
| | 無し | N S | —— |
| 照射中症状 | 頻尿 | N S | —— |
| | 下痢 | —— | N S |
| TUR ブジー | 照射前 | p<0.005 (p<0.05) | —— |
| | 照射後 | p<0.005 (p<0.05) | —— |
| 消化管手術 | 照射前 | N S | N S |
| | 照射後 | N S | p<0.01 (N S) |

N S : no significant. ()内は Yates の連続補正後の値.

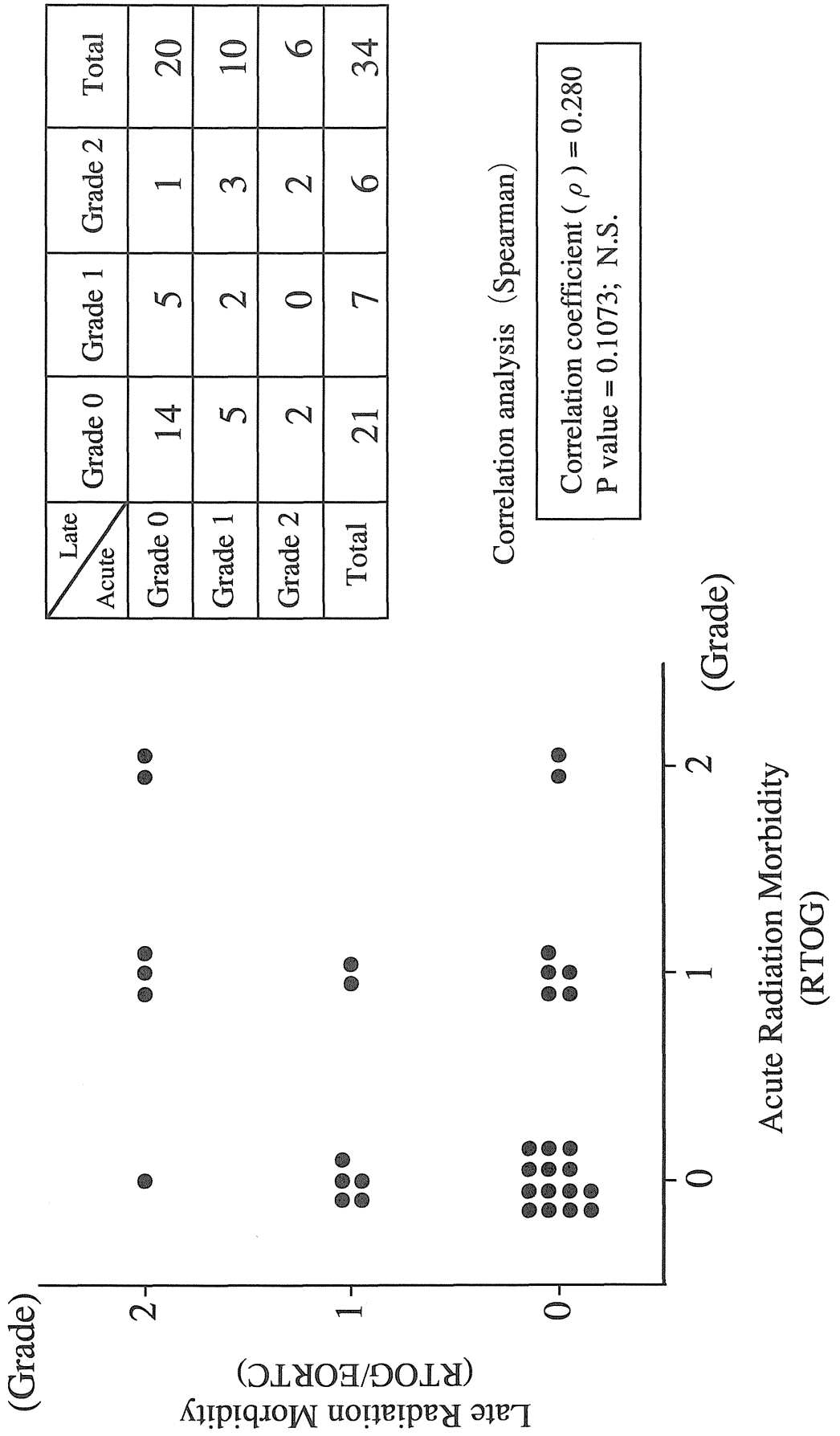
表4-2 : Correlation Analysis of Acute and Late Radiation Morbidities of Rectum
(Prostate Cancer Patients treated with Carbon Ions)



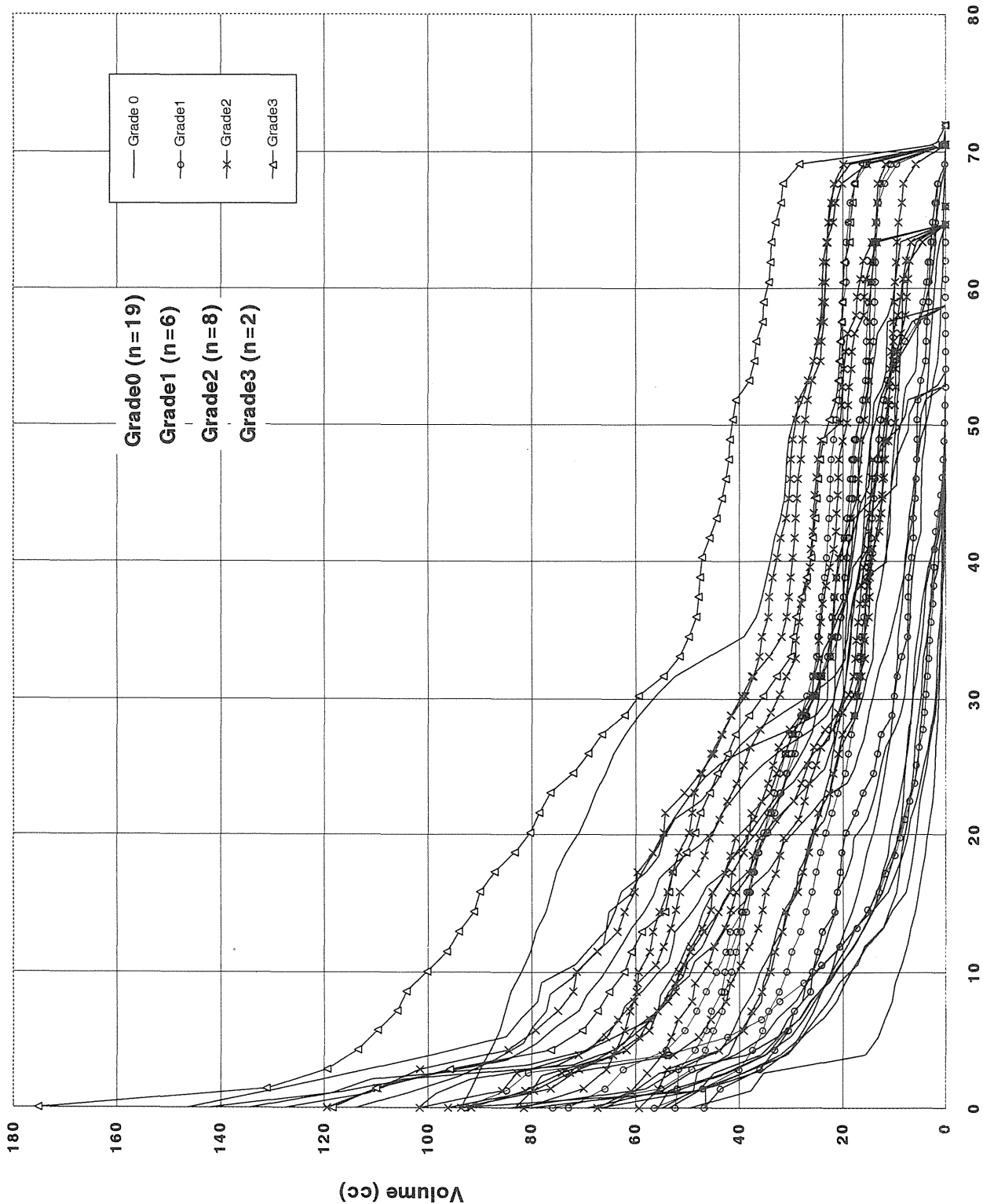
| Late Acute | G0 | G1 | G2 | G3 | Total |
|---------------|----|----|----|----|-------|
| G0 | 17 | 7 | 1 | 0 | 25 |
| G0.5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| G1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 4 |
| Total | 18 | 9 | 4 | 2 | 33 |

表4-3：

Correlation Analysis of Acute and Late Radiation Morbidities of Genitourinary System
(Prostate Cancer Patients treated with Carbon Ions)

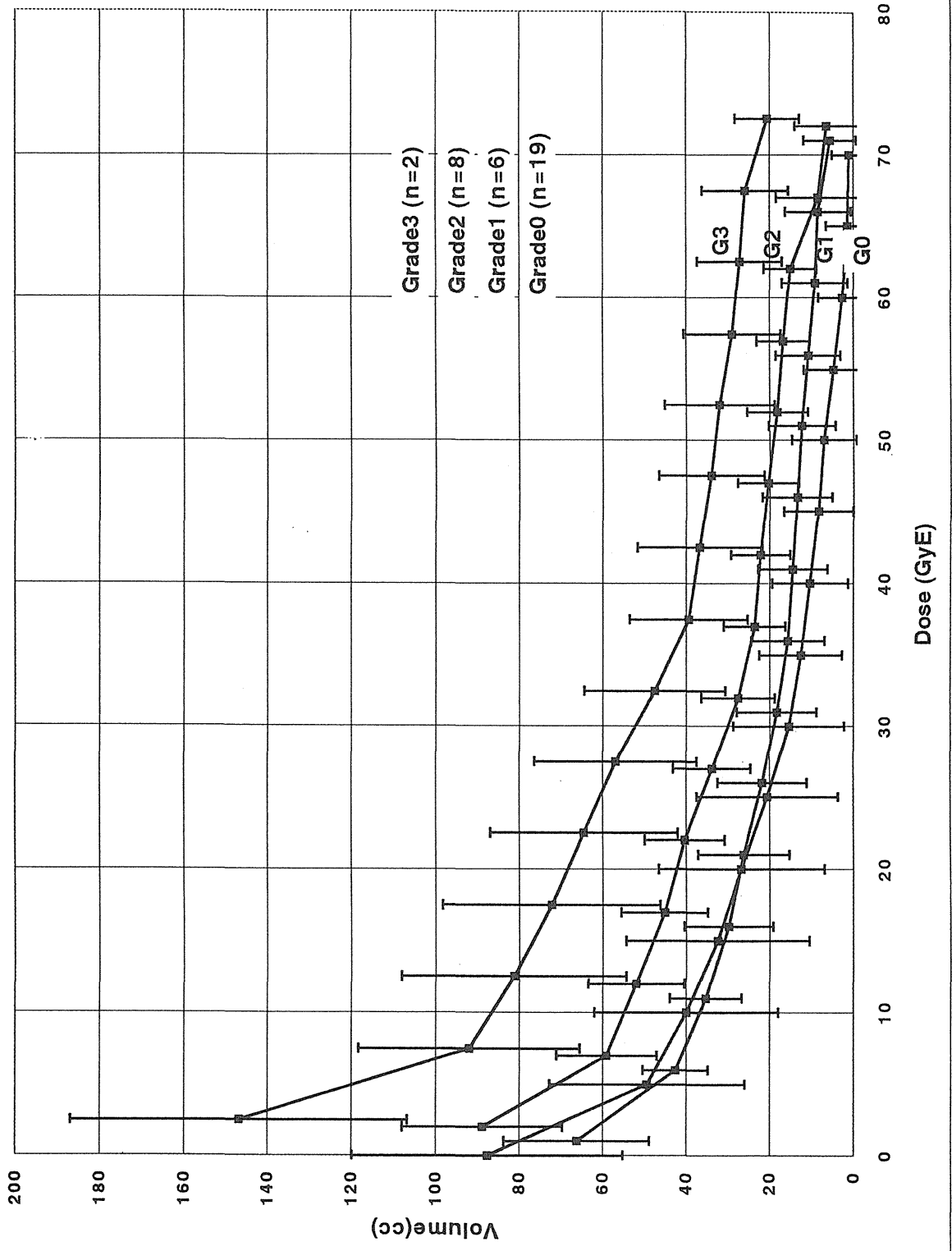


DVHs of the rectum in carbon ion therapy of prostate cancer.



4

DVHs of the rectum in carbon ion therapy of prostate cancer



DVHs of the rectum in carbon ion therapy of prostate cancer

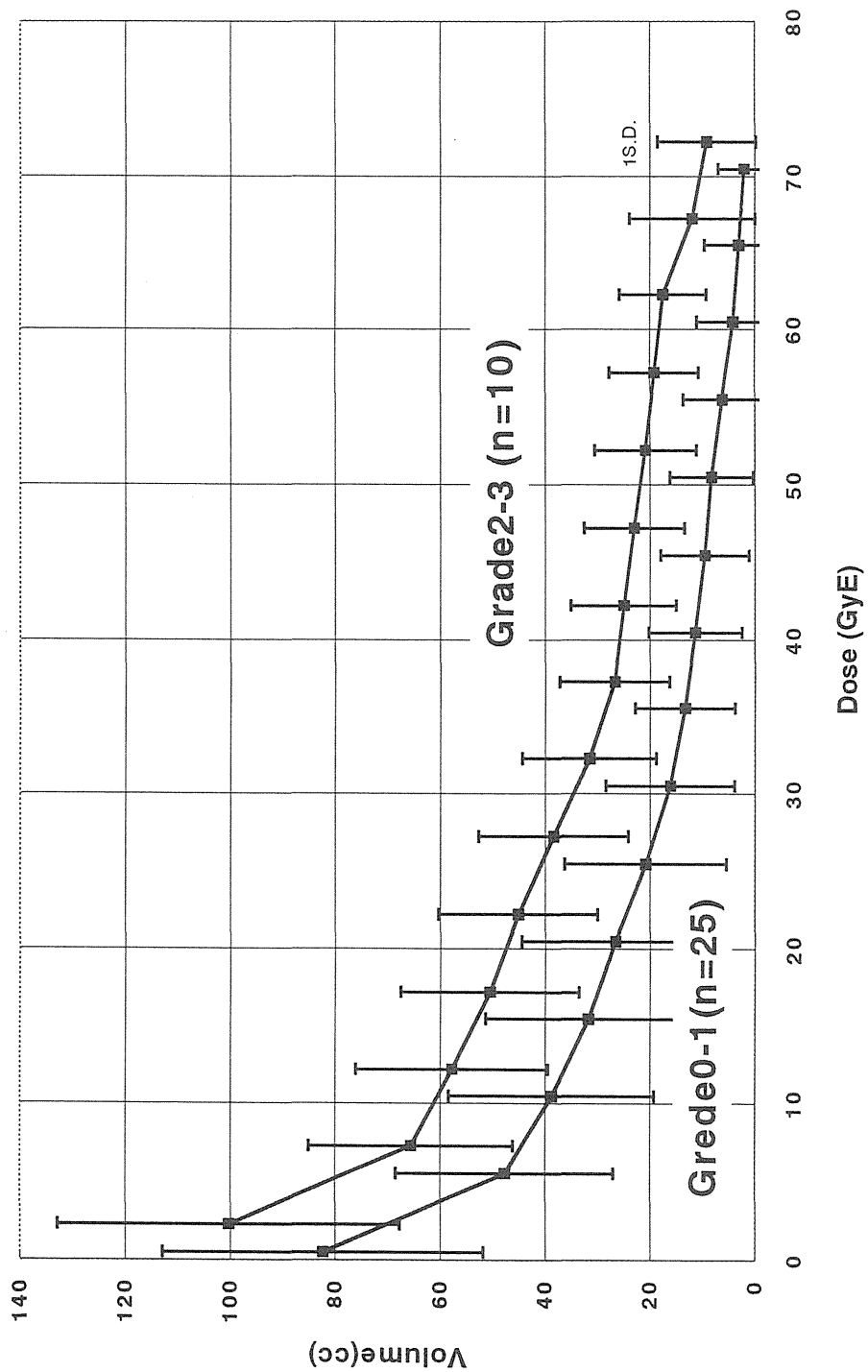
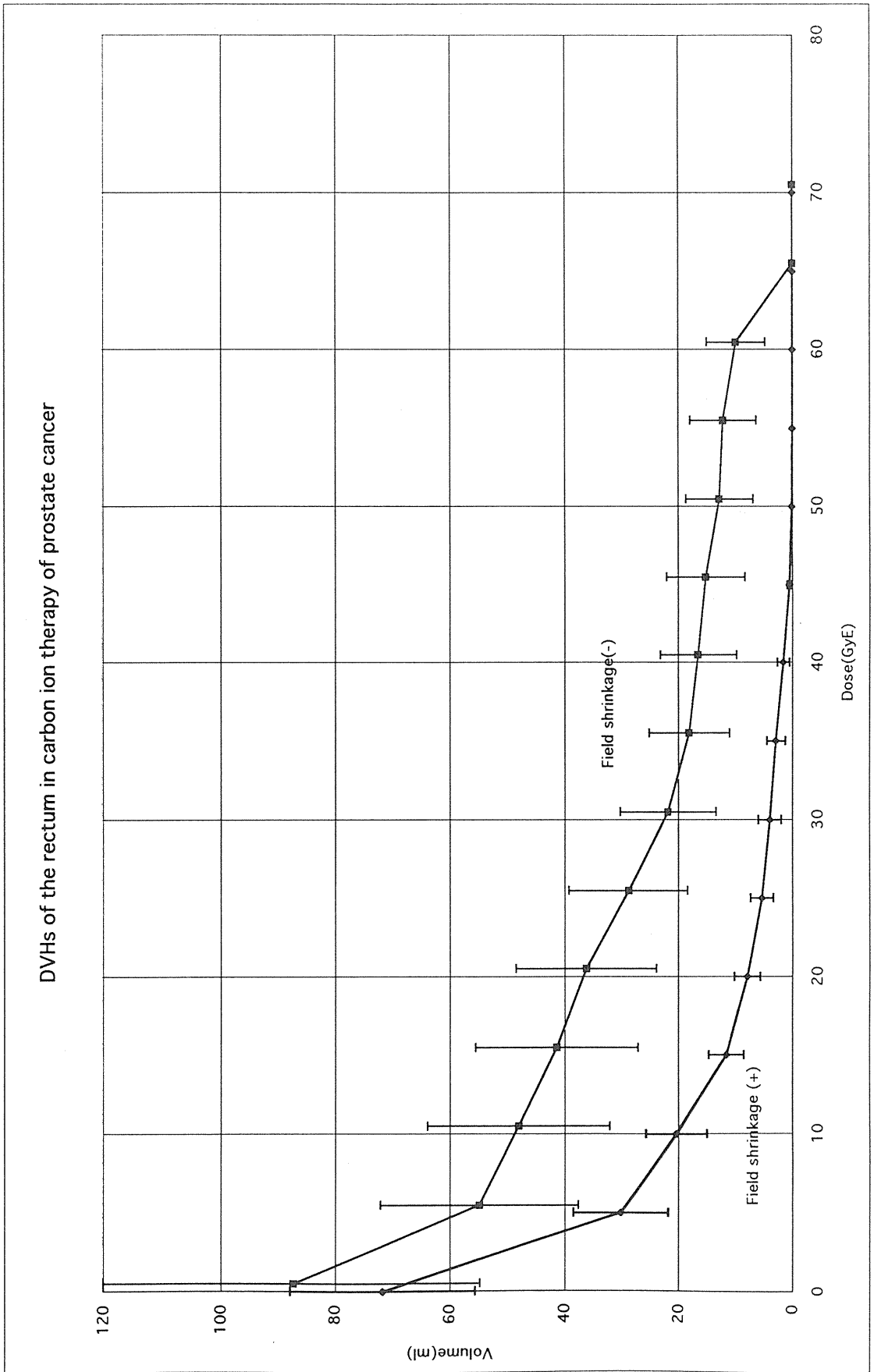
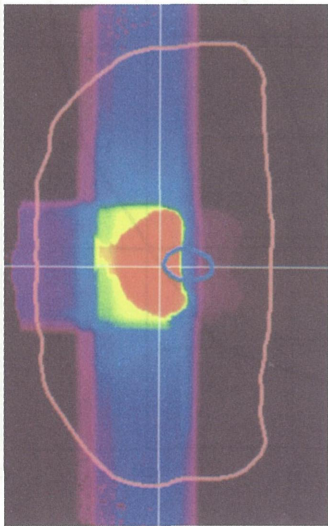


図6

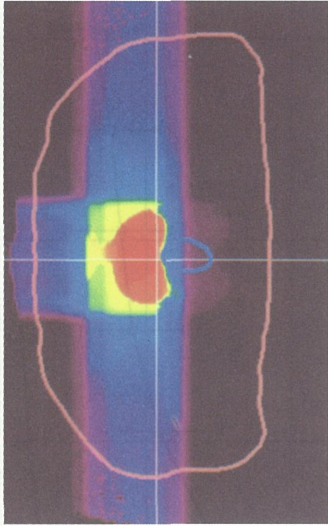


線量分布

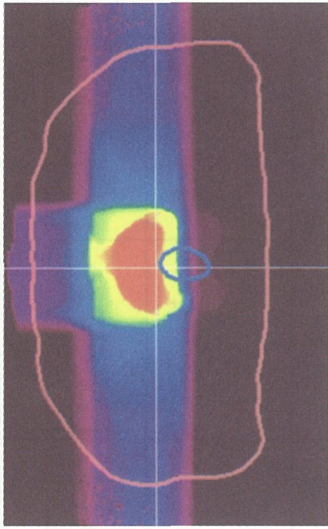
開始時 target



縮小 target



合成



横断面

冠状断

矢状断

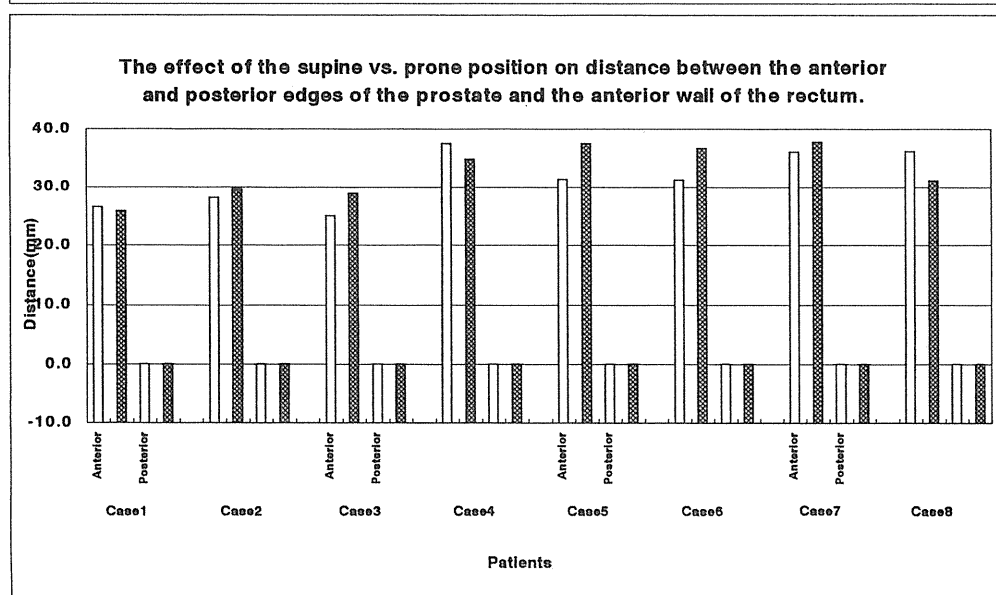
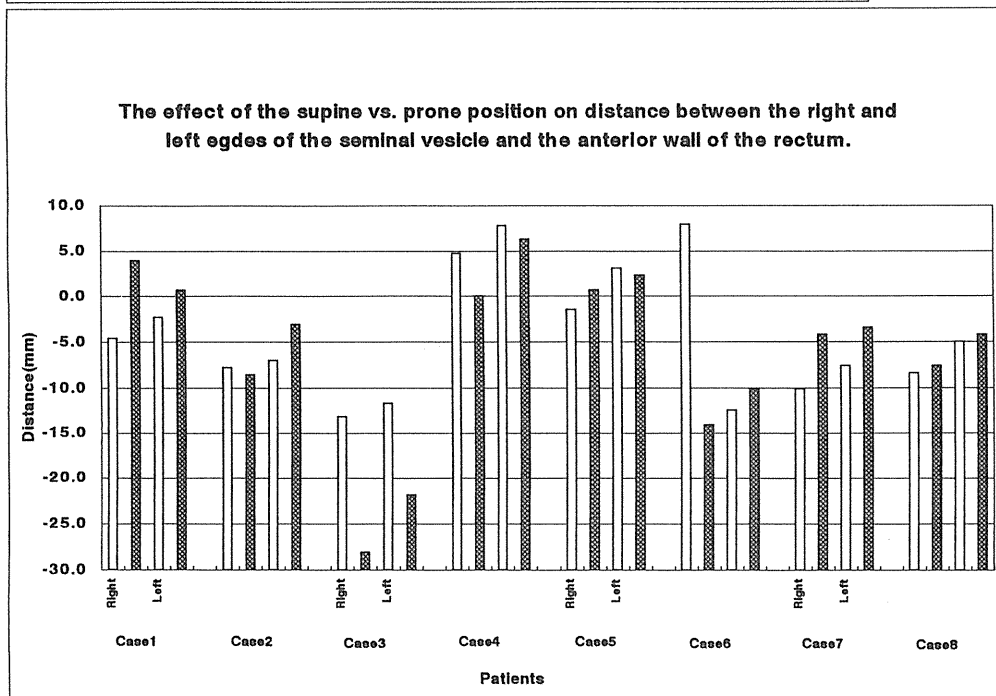
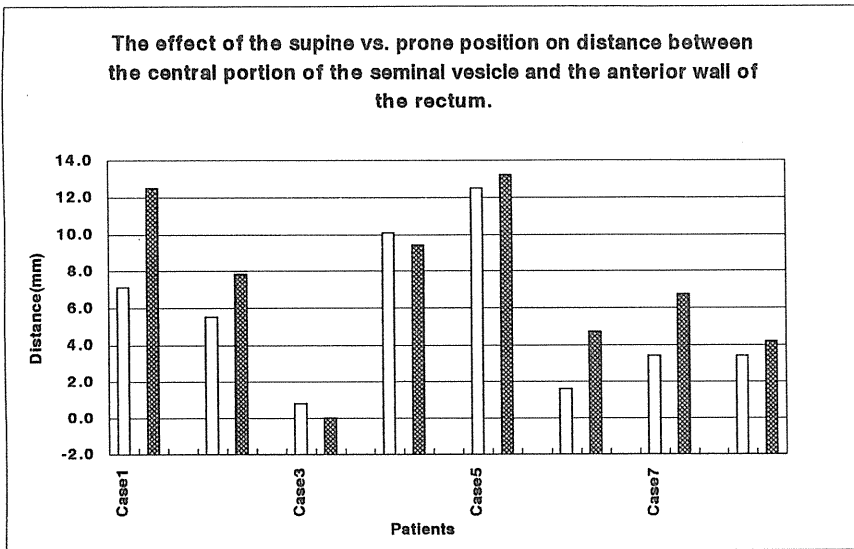
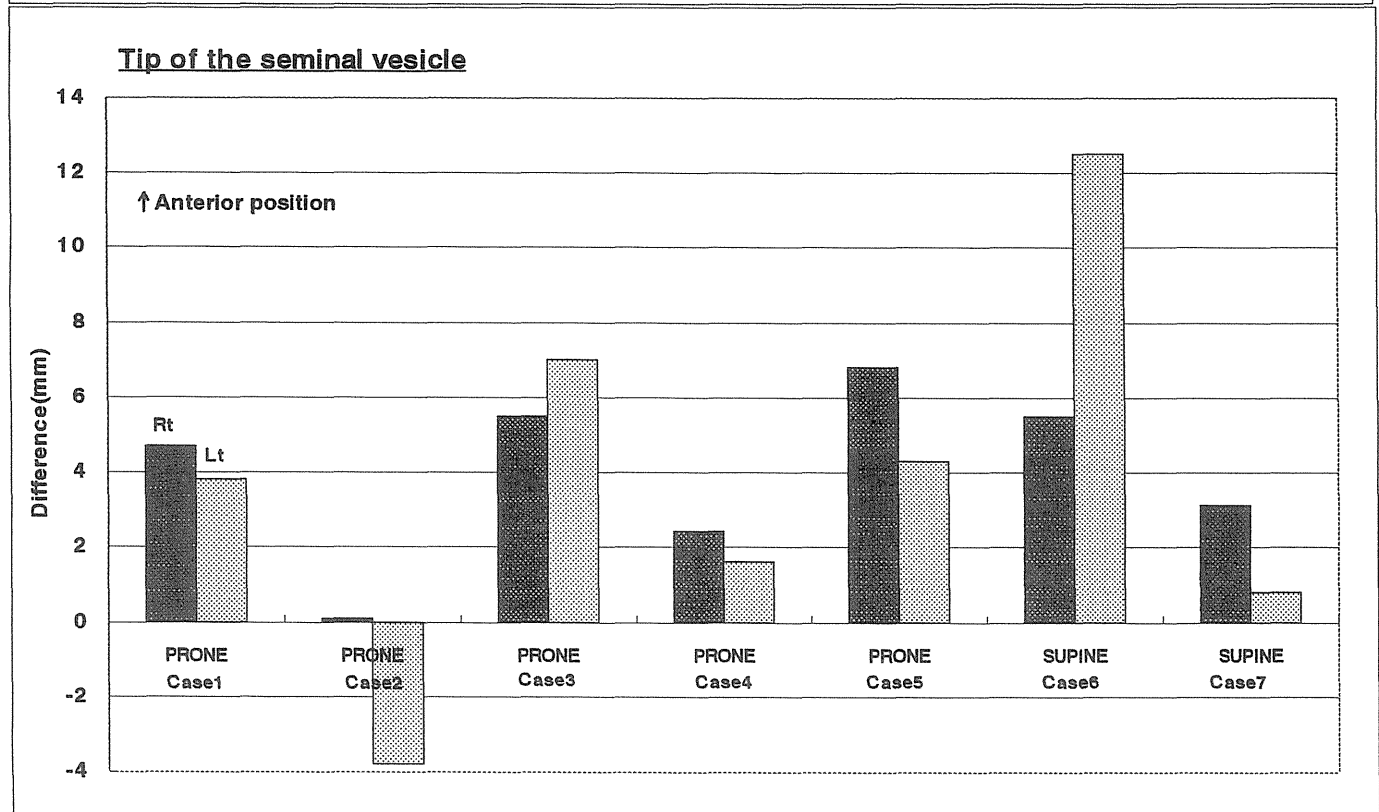
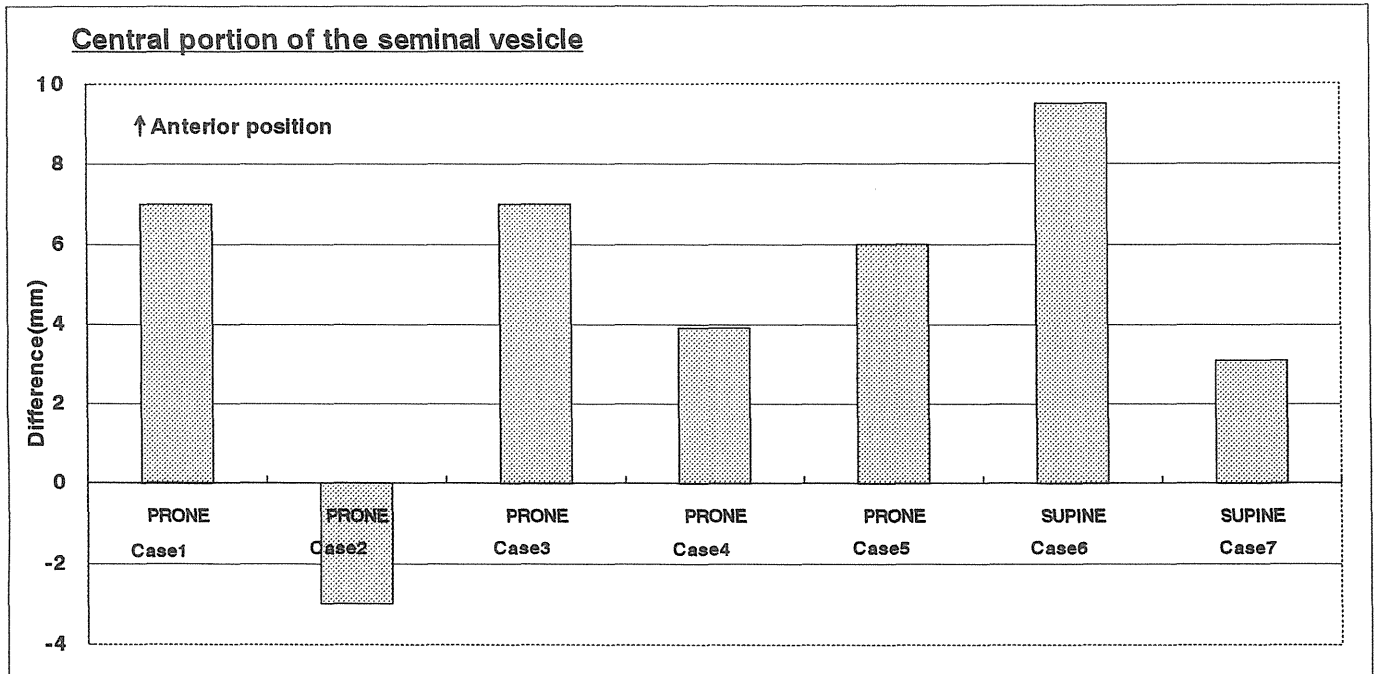


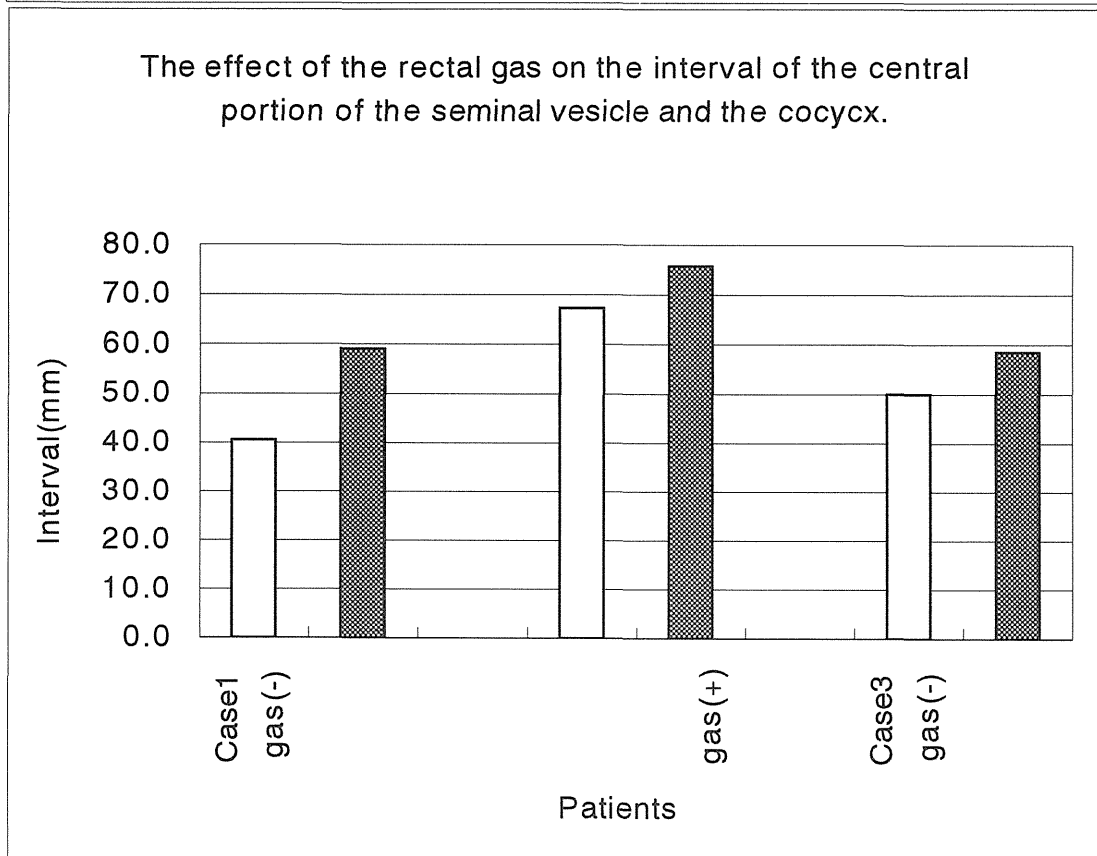
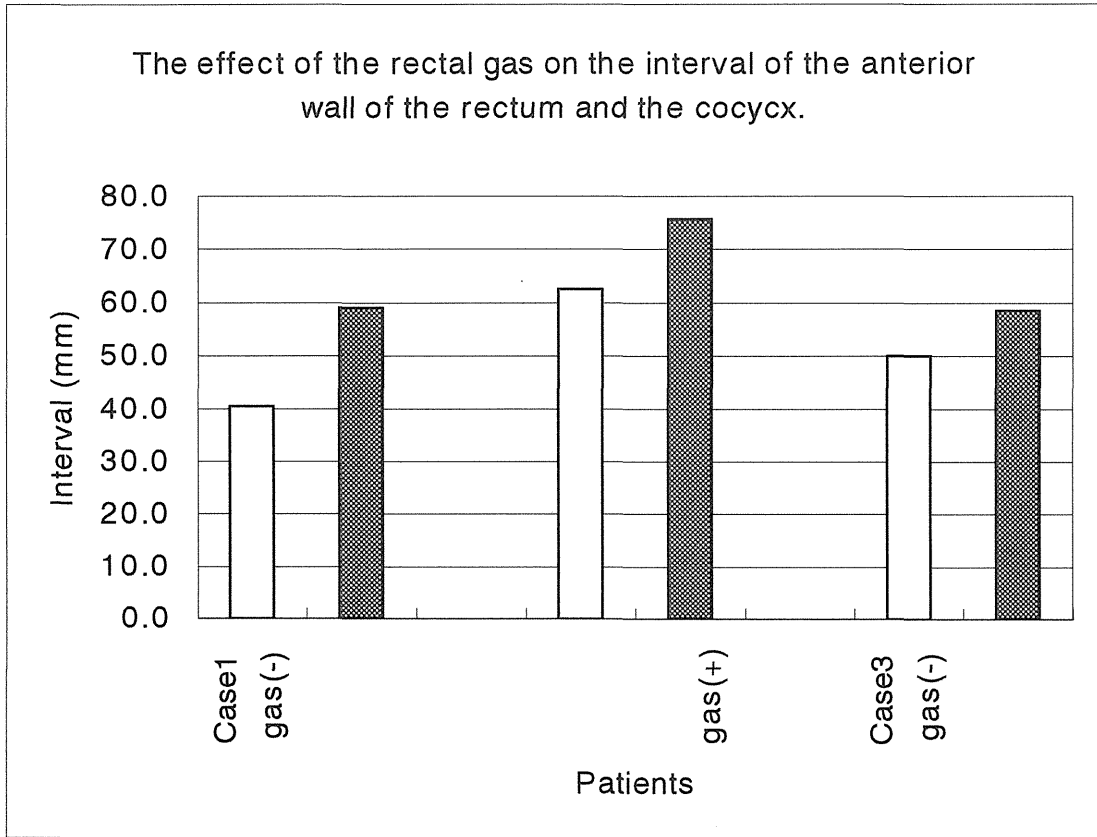
図9

Differences in anterior-posterior position of the seminal vesicle with the bladder filled vs. emptied.

Filled with water of 100ml.

Difference(mm)=(Position with the bladder emptied) -(Position with the bladder filled)





6. 重粒子線治療におけるPET診断

| | | |
|------|-------------------------|----------------|
| 吉川京燦 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| 田村克巳 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| 古賀雅久 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| 松野典代 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| 金井昌訓 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| 神立 進 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| 辻井博彦 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 治療・診断部 |
| 須原哲也 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 高度診断機能研究ステーション |
| 吉田勝哉 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 高度診断機能研究ステーション |
| 鈴木和年 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | 高度診断機能研究ステーション |
| 今井康則 | 成田赤十字病院放射線科 | |
| 富谷武浩 | 放射線医学総合研究所放射線化学研究部 | |
| 金澤光隆 | 放射線医学総合研究所医用重粒子物理・工学研究部 | |
| 金井達明 | 放射線医学総合研究所重粒子治療センター | ビーム測定・開発室 |
| 突戸文男 | 福島県立医科大学放射線科 | |
| 福田 寛 | 東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野 | |

I はじめに

ポジトロン CT (PET) による腫瘍診断が近年盛んに研究されるようになった。従来の形態学的な診断法である CT、MRI などとは異なり、ポジトロン CT によってがんの生理学的、生化学的性質や代謝活性などの機能診断情報を得ることができる。Fluorine-18 deoxyglucose (FDG) は多くの悪性腫瘍（頭頸部がん、肺がん、乳がん、肝がん、膵がん、大腸がん、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、各種転移性がん等々）において有用性が報告されつつある。また、アミノ酸代謝の指標として C-11 methionine を用いたポジトロン CT もがん診断に応用研究されているが FDG に比べるとまだ研究は少ない現状である。

II 重粒子線治療と PET 診断

ポジトロン CT のがんへの臨床応用に期待される役割は病巣の良悪性の鑑別、悪性度の診断、浸潤範囲の診断、転移病巣の診断、治療効果判定、予後予測など治療に直接貢献する診断情報の提供である。特に重粒子線治療においてポジトロン CT は治療方針の決定や治療効果の評価、予後の予測など治療経過の把握に重要な役割を果たすと期待される。重粒子線治療前においてはがんの悪性度診断、がんの浸潤範囲や転移病巣の検出などによる臨床病期の診断、重粒子線治療中・治療直後においてはがんの重粒子線治療に対する反応の評価、そして重粒子線治療後には予後予測や再発の診断などがポジトロン CT を用いて精度良く評価できると期待される。以上の観点に立って現時点での重粒子線治療における PET 診断に関して報告する。

III 放医研での腫瘍 PET 診断

放医研での PET による腫瘍診断研究は、蛋白合成・アミノ酸代謝の指標である C-11 methionine (メチオニン) を用いた PET 検査が全体の約 75% で、残り 25% が糖代謝の指標である FDG を用いた検査が行われている。FDG 検査は肝がんが主な対象で、その他消化器がんの全身転移検索等が検査対象となっている。肝がん以外の重粒子線臨床施行対象疾患のほとんどはメチオニンを用いた PET 検査が行われている (表 1)。

一方、従来のトレーサーを用いた PET 腫瘍診断とは全

く異なった PET 診断の新展開が、炭素イオンを用いた重粒子線治療において生まれた。すなわち、重粒子線照射を物質に照射すると照射された重イオンは一部が物質を通過中に核反応により放射化 (自己放射化: Autoactivation) し反応生成核と入射粒子の飛程終端分布は一定の関係で近似する。炭素イオンの場合はポジトロン放出核種 ^{11}C が生成される。その飛程終端分布を PET によって画像化し診断・治療評価に応用できる可能性がある。我々は臨床例において自己放射化によって生成された ^{11}C 分布の画像化に成功し現在基礎的実験および臨床利用の準備が進められている。

表 1: 放医研における腫瘍 PET 検査数

| 検査薬剤 | 検査数 |
|------------|-----|
| methionine | 759 |
| FDG | 196 |

(期間: 1994 年 6 月 28 日 ~ 1998 年 7 月 10 日)

III-1 C-11 methionine PET の各種腫瘍集積率

C-11 methionine PET の腫瘍診断への応用の基礎として、頭部から骨盤部の各種腫瘍への集積率を検討評価した。図 1・2 は治療前の腫瘍メチオニン集積を部位別および組織別に評価した分布である。脳腫瘍 20 例、頭頸部腫瘍 15 例、肺がん 25 例、腹部骨盤部腫瘍 6 例の各種悪性腫瘍へのメチオニン集積率を DAR (Differential Absorption Ratio: 体重で補正した投与量当たりの腫瘍への集積率) 値で表した分布を示している。対照として椎体周囲の正常筋肉への集積を求めた。表 2 に組織別内訳を示した。全悪性腫瘍のメチオニン集積率の平均は 4.4 (DAR) で、正常筋肉の平均 0.9 (DAR) より有意に高値であった。頭頸部腫瘍でメチオニン集積率がやや高い傾向が認められる。脳腫瘍では grade の高い腫瘍で集積率の高い傾向が認められる。

表 2 組織別内訳

| | | |
|--------------------------|-----------|---|
| 脳 | | |
| astrocytoma | grade II | 7 |
| | grade III | 4 |
| GBM | | 3 |
| metastatic | 他 | 6 |
| 頭頸部 | | |
| squamous cell carcinoma | | 7 |
| adenocarcinoma | | 3 |
| adenoid cystic carcinoma | | 2 |
| malignant melanom | | 2 |
| acinic cell carcinoma | | 1 |

| | |
|---------------------------------|----|
| 肺 | |
| adenocarcinoma | 12 |
| squamous cell carcinoma | 11 |
| bronchioalveolar cell carcinoma | 1 |
| metastatic (leiomyosarcoma) | 1 |
| 腹部骨盤部 | |
| uterine cervical cancer | 4 |
| rectal cancer | 1 |
| leiomyosarcoma | 1 |

図 1

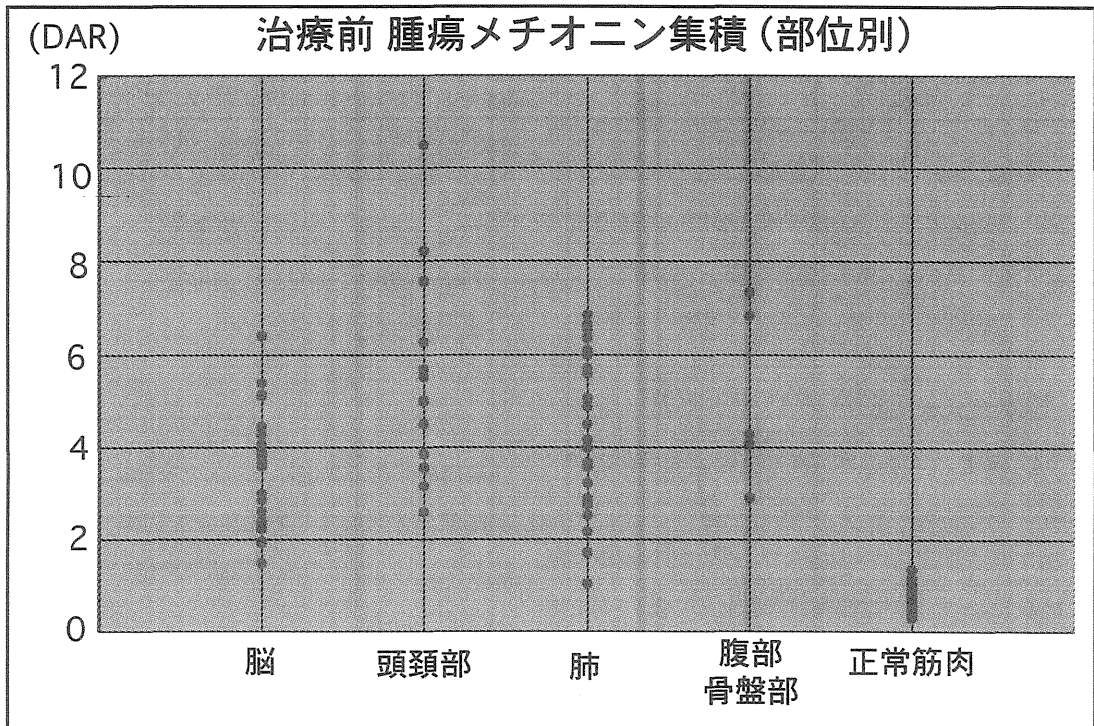
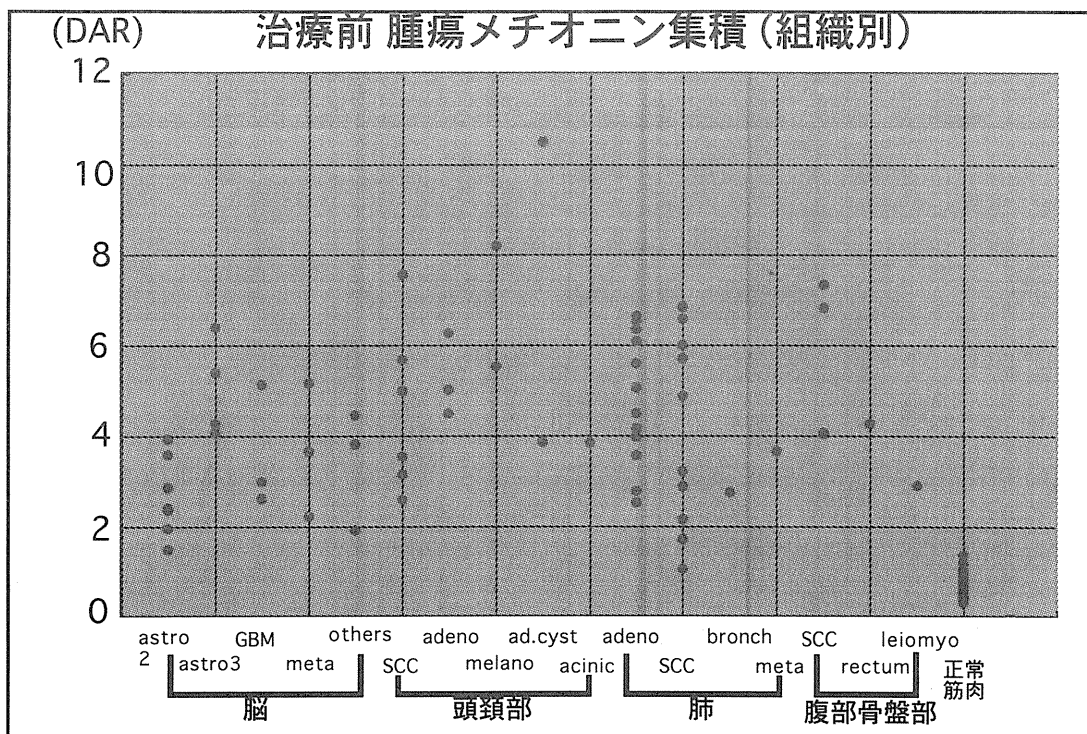


図 2



III-2 C-11 methionine PET の各種腫瘍描出能

頭部から骨盤部の各種腫瘍 139 例の C-11 methionine PET による腫瘍描出能を視覚的評価によって検討し、各部位・各腫瘍ごとの有用性の基礎評価を行った。対象症例の

内訳は中枢神経腫瘍 21 症例、頭頸部腫瘍 26 症例、非小細胞肺癌 39 症例、子宮頸癌 19 症例、骨軟部腫瘍 8 症例、および総合研究プロトコルの各種腫瘍 26 症例である (表 3)。

表 3 C-11 methionine PET の各種腫瘍描出能対象症例

| プロトコル番号 | 腫瘍 | 症例数 |
|---------|----------|-------|
| 9301 | 頭頸部腫瘍 | 11 |
| 9302 | 中枢神経腫瘍 | 21 |
| 9303 | 非小細胞肺癌 | 39 |
| 9403 | 子宮頸癌 | 19 |
| 9404 | 総合研究 | 26 |
| 9501 | 骨・軟部腫瘍 | 8 |
| 9504 | 頭頸部腫瘍 II | 15 |
| | 合計 | 139 例 |

C-11 methionine PET 検査を施行し、腫瘍部の axial image をカラー表示にて作成し腫瘍描出の視覚的評価を行った。画像表示は正常軟部組織が一定の強さに描出されるように条件を決定した。視覚的に集積程度を Grade 0~4 に分類した (図 3)。すなわち、

| | | |
|-------|---|----------|
| Grade | 0 | 集積なし |
| Grade | 1 | 淡い集積あり |
| Grade | 2 | 集積あり |
| Grade | 3 | 強い集積あり |
| Grade | 4 | 特に強い集積あり |

の各 grade に分類した。

図 3

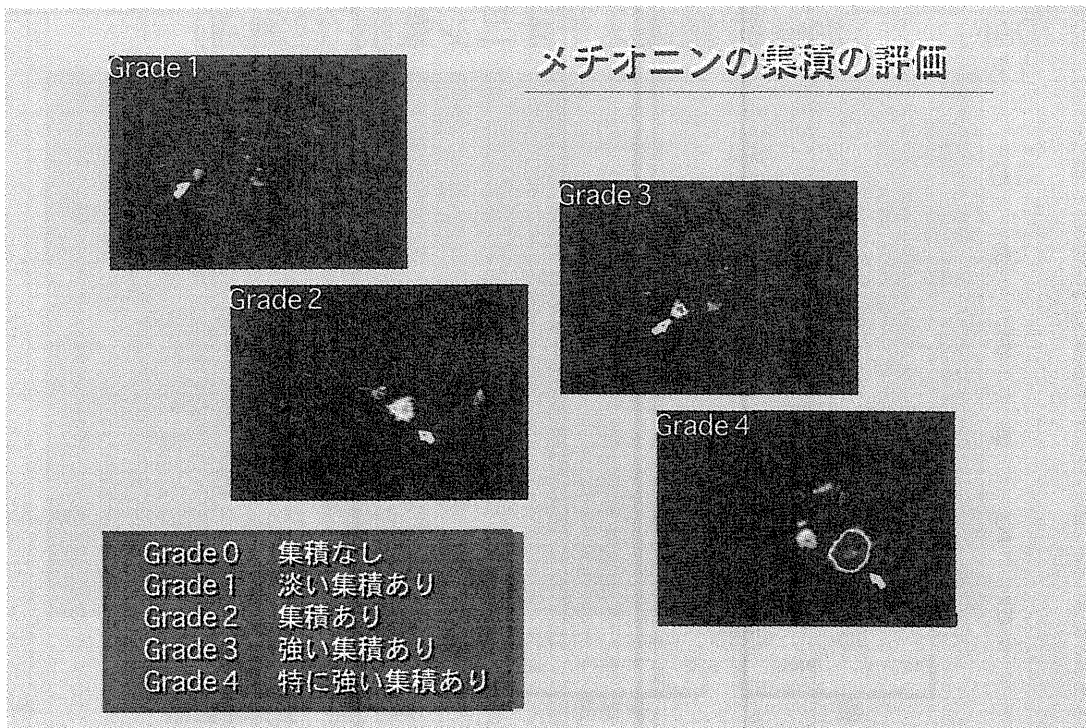


図 4 に全 139 症例の集積評価のまとめを示した。Grade 2 以上の明瞭に描出された症例は全体の 85%と非常に良好であった。ほとんどの腫瘍は methionine PET にて陽性像として描出された。脳では正常脳の methionine 集積が低いいため腫瘍は比較的良好に描出された。しかし脊索腫は全体に集積が低く同定が難しい症例があった。頭頸部では正常腺組織や粘膜に強い methionine 集積があり MR や CT などの対比が必須であった。肺では椎体近傍の評価では椎体骨髄への集積があるため注意が必要であった。子宮頸癌では何れも明瞭な集積部位として認められたが正常腸管の描出があり一部評価の妨げとなった。集積が低かった

Grade 0 と Grade 1 の症例の内訳は、Grade 0 の症例（ほとんど集積なし）は肉腫の 2 症例で、何れも検査前に化学療法を試行されていた。Grade 1 の症例は術後残存症例や脳腫瘍の摘出後の症例など比較的病巣の小さな症例、脊索腫などの集積が低い傾向の症例などであった。ただし、肺では小さな腫瘍の集積が低いのと、腺癌の一部に低い集積のものがあつた。以上より C-11 methionine PET が腫瘍描出という点で非常に有用な検査であることが伺われる。

図 5 は肺癌の組織別集積を腺癌と扁平上皮癌で比較した結果を示している。腺癌の方が集積の低いものの割合が多く、組織的に集積傾向の差がある可能性が認められた。

図 4

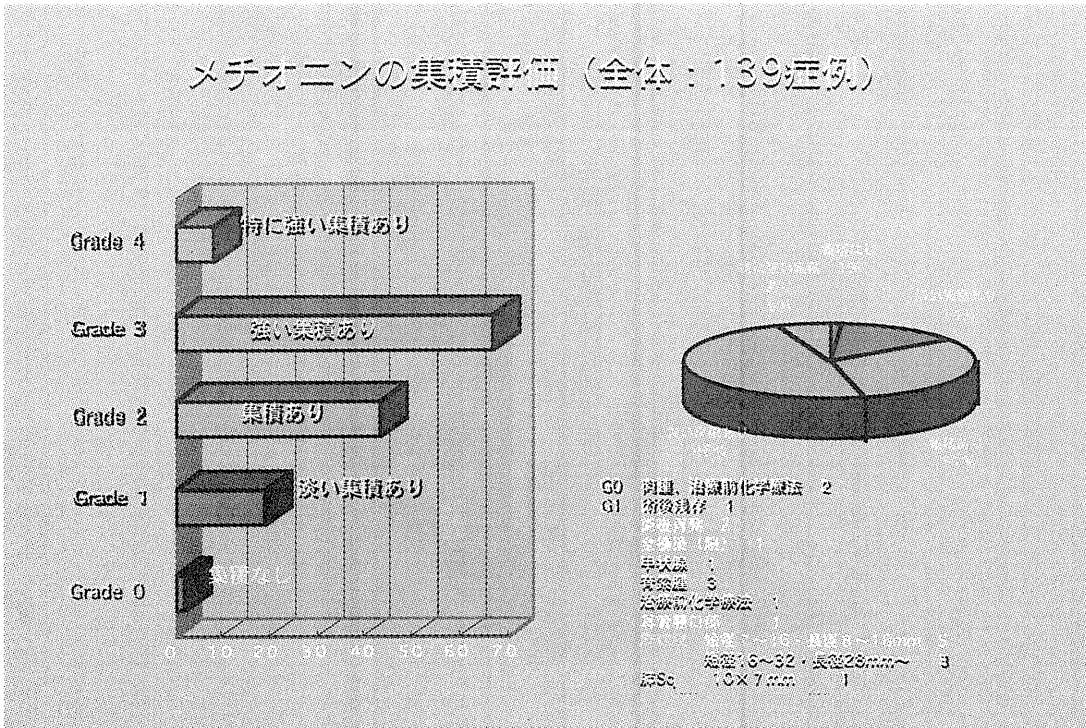


図 5

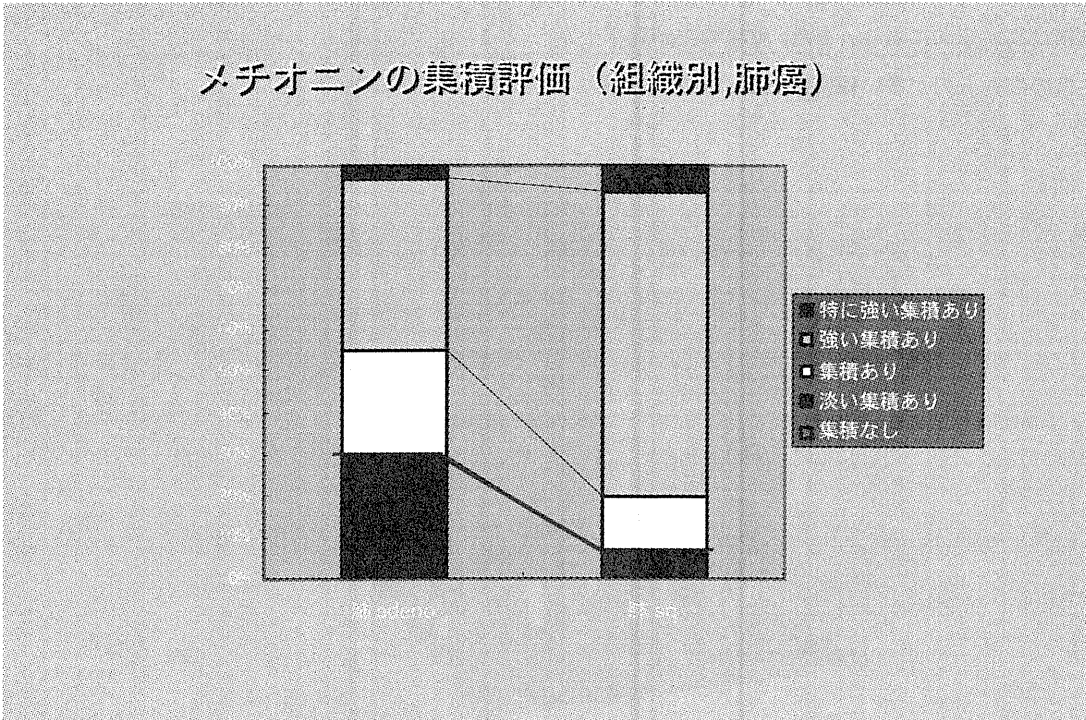


図 6 は脳腫瘍の集積の程度を組織別に比較した結果を示している。GBM では全例 Grade2 以上の集積で Grade3 が最も多かった。Astrocytoma Grade2 では Grade1~3 の集積で Grade2 が多く、次に Grade1 が多かった。髄膜腫の 2

例の Grade2 と 3 で結構集積していた。Astrocytoma Grade2 ~GBM では悪性度の高いものほど集積が強い症例が多くなる傾向が窺われる。

図 6

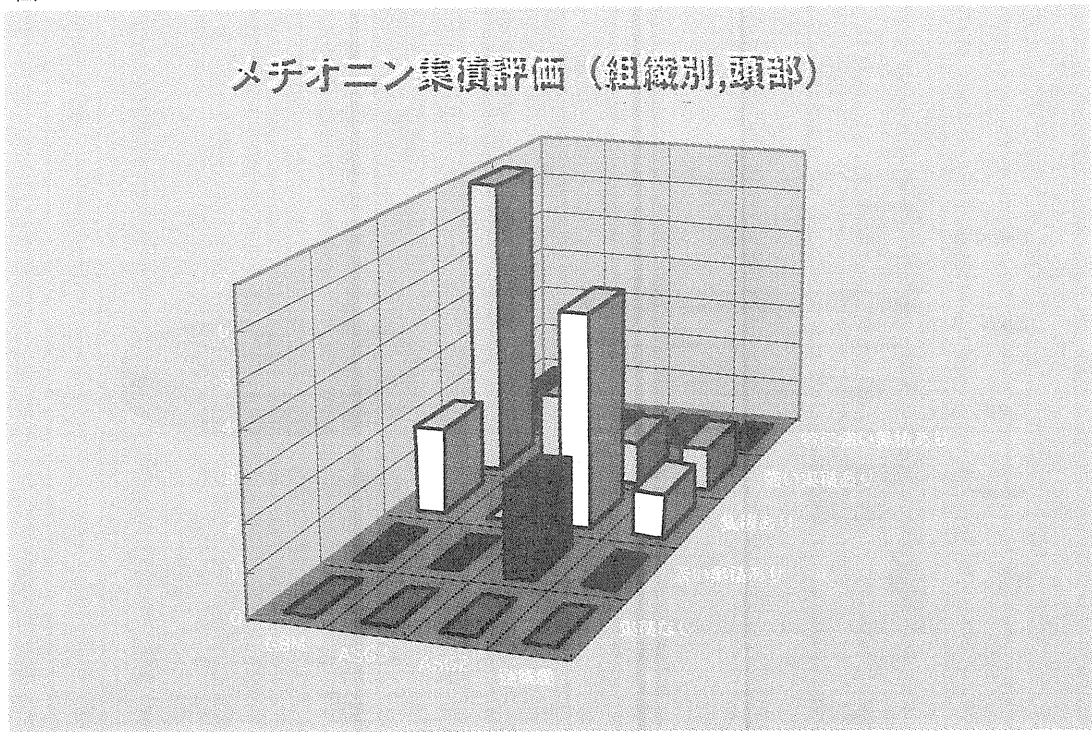
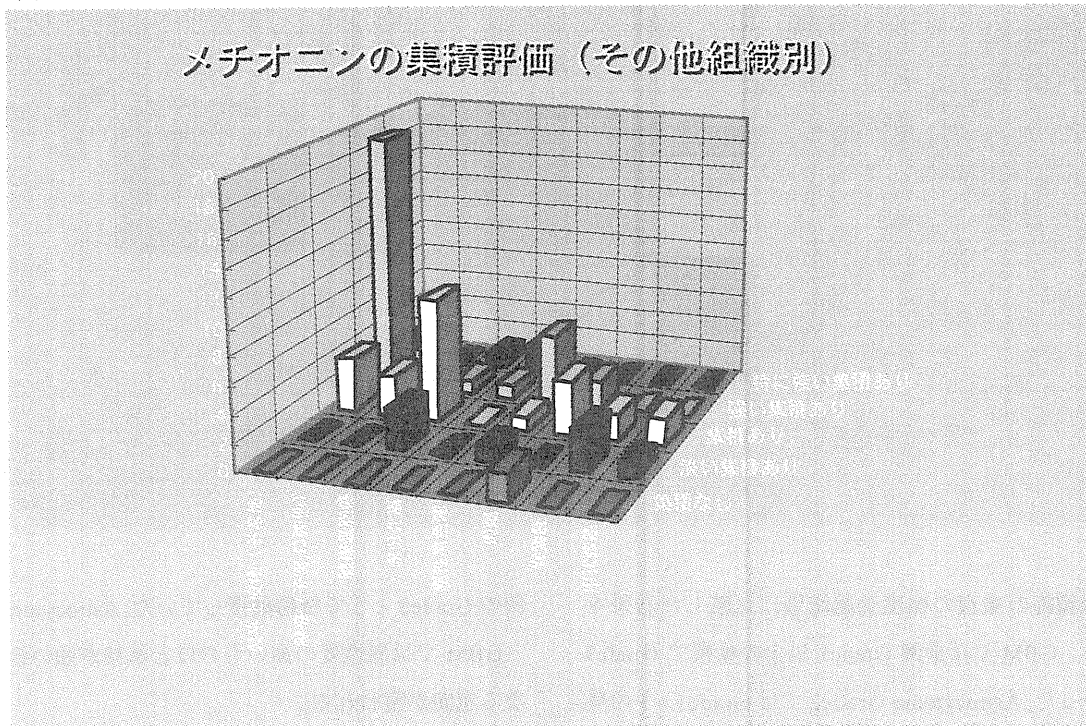


図 7 は肺・脳以外の腫瘍組織型とメチオニン腫瘍描出能を比較した結果を示している。子宮頸癌は腺癌、扁平上皮癌ともに集積は高い傾向にあり、また、腺癌の方が扁平上皮癌より集積の高いものが多い傾向にある。肉腫で集積の

ない (Grade0) 症例が 2 例あったが、検査前に化学療法を受けていた。脊索腫はやや集積の低い傾向にある (Grade1 と 2)。

図 7



III-3 C-11 methionine PET による転移病巣検出 (PET 全身像) 検出可能であった。

PET による腫瘍診断の目的の一つに原発巣や転移病巣の局在診断があるが、近年装置の進歩にともない PET による全身像が容易に得られるようになり、PET 全身画像は腫瘍検出に有力な検査法であると期待される。PET による全身検索はがんの転移病巣の診断に非常に有用である。正確な転移病巣の把握はがんの臨床病期診断に重要であり、治療前の評価および治療後経過観察中に出現する新たな病巣の早期検出に有用である。図 8 は FDG-PET による悪性リンパ腫症例の全身像 (projection image) である。脳と尿路の生理的集積以外の頸部、縦隔および腹腔の強い FDG 集積は悪性リンパ腫病巣を描出している。このように FDG-PET による全身像は腫瘍局在の描出に有用と期待されている。一方、我々は C-11 methionine PET 全身像もまた腫瘍局在診断に有用であることを示した。FDG に比べて C-11 methionine の半減期は 20 分と短く全身像描出には適さない印象があるが、図 9 に示すごとく明瞭な全身像を得ることが可能である。図 9 は右耳下腺癌術後再発症例の C-11 methionine PET 全身像であるが、矢印で示したごとく頸椎に異常集積亢進を認め頸椎転移が診断された。図 10 に同症例の頸椎転移確認の為の頸部 MRI を示した。C-11 methionine は口腔・鼻咽頭などの粘膜、耳下腺・顎下腺などの腺組織、肝臓、膵臓、腸管などに生理的集積が高く、脳や肺は低い。また、骨髄へも軽度集積する。脳への生理的集積が少いことにより脳腫瘍の評価には FDG より適している可能性が示唆される。また腎臓や膀胱など FDG が排泄され強い集積が認められる部位では C-11 methionine が有用である。肝臓や耳下腺・顎下腺などの腺組織、咽頭周囲の粘膜組織や腸管などは生理的集積の影響を受ける。FDG と C-11 methionine PET ではそれぞれの生理的集積亢進部周囲での腫瘍検出は難しい症例があり、それぞれの使い分けが必要である。種々の悪性腫瘍に対して PET の全身画像を撮像し、その腫瘍描出能を検討すると、全身を投影する projection image では腫瘍径の小さな腫瘍は周囲組織の集積とコントラストが付きにくくやや描出しにくいものがあったが、同部の断層像を併用することにより

図 8

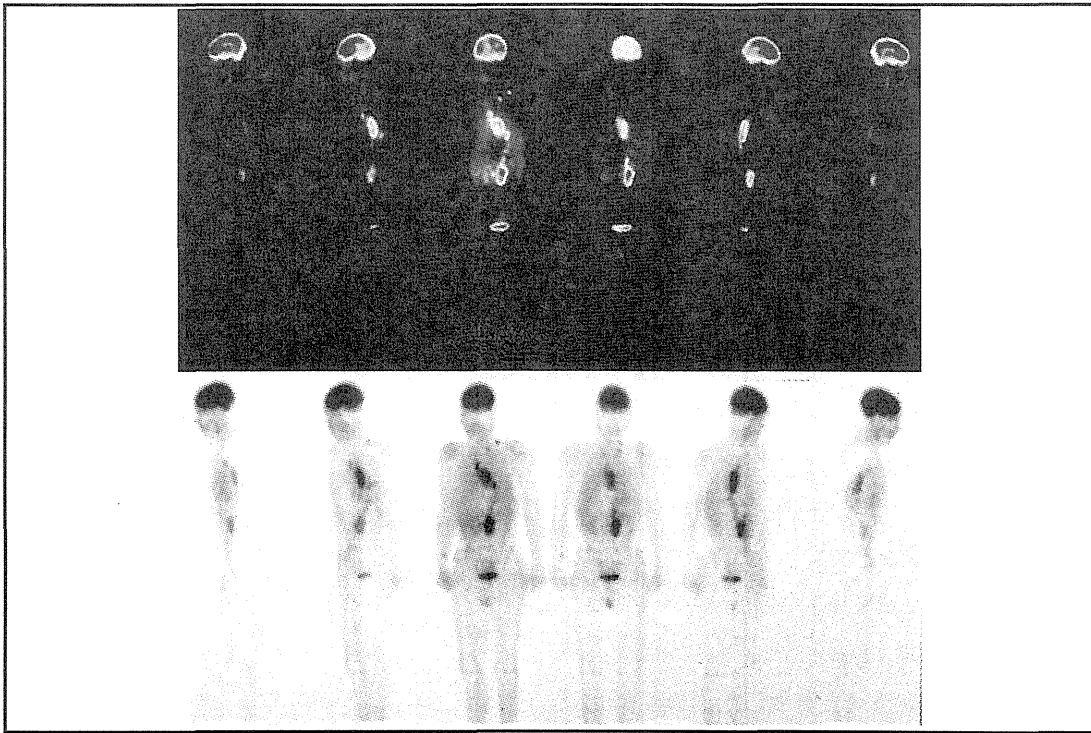


図 9

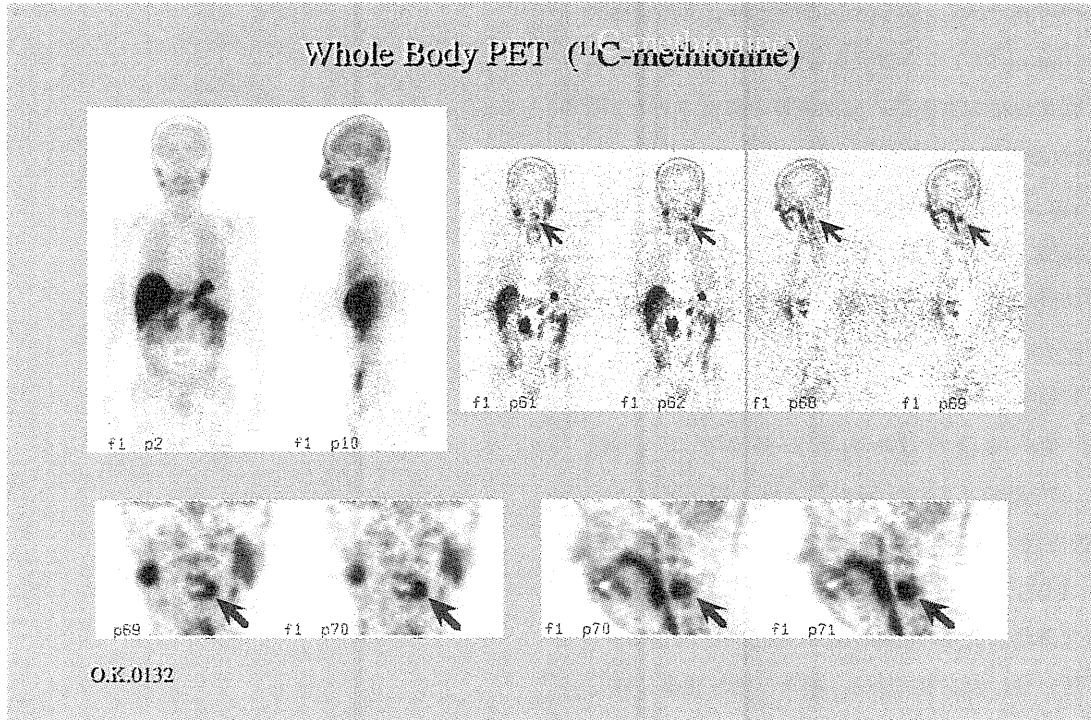


図 10

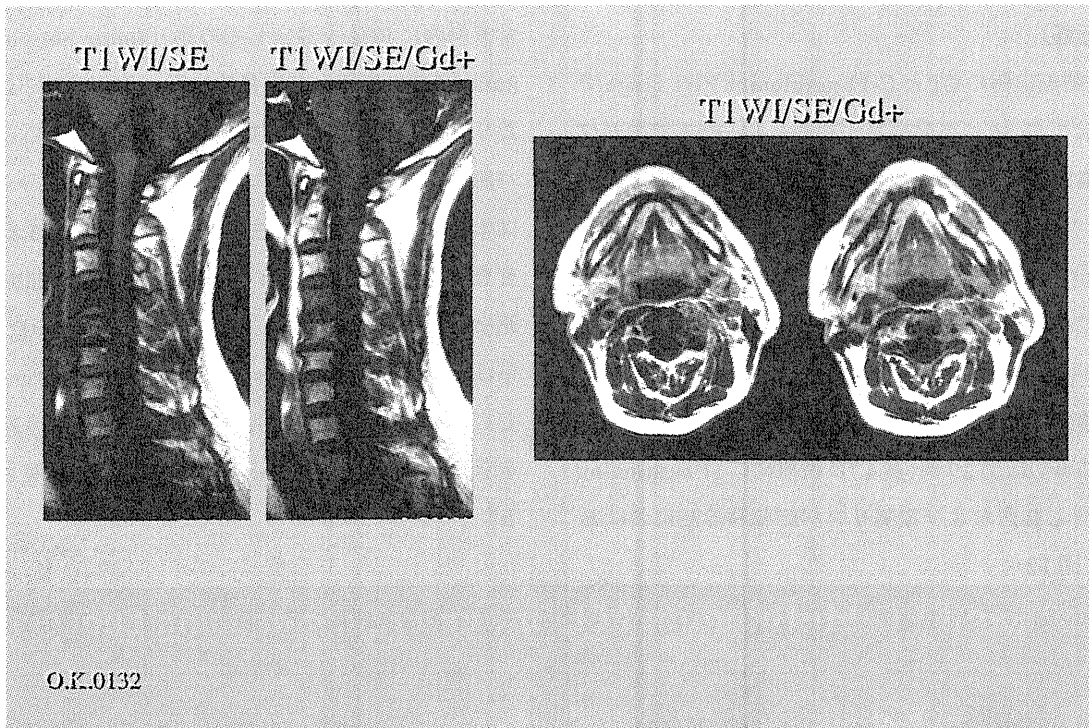
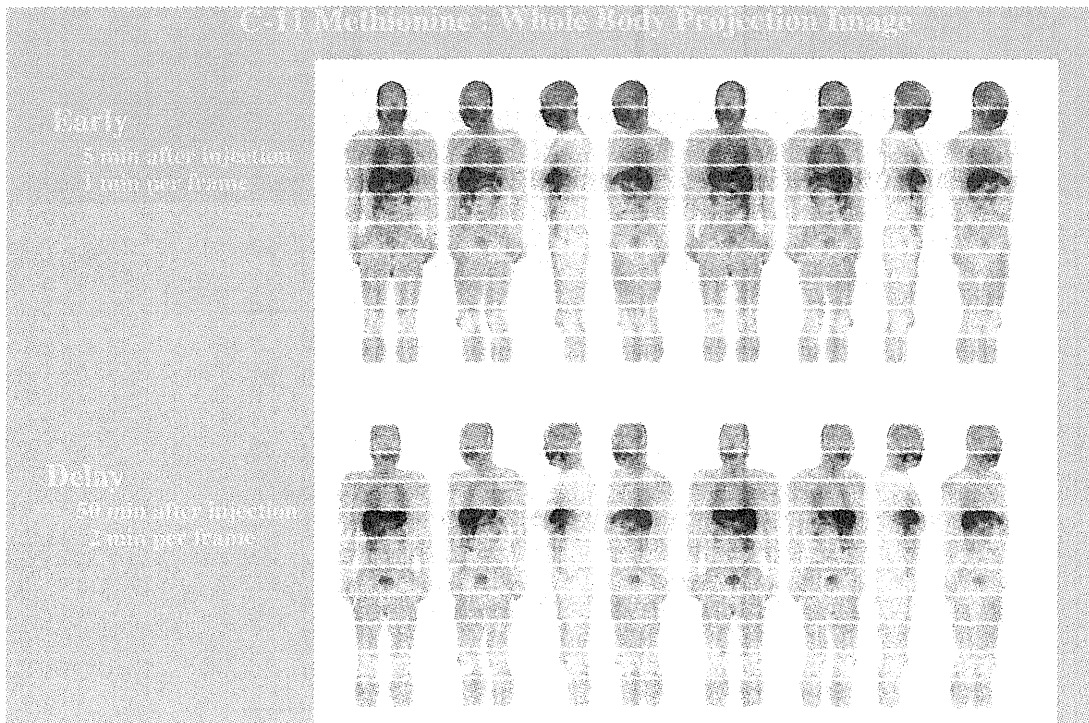


図 11 は C-11 methionine 投与後早期（投与後 5 分後以降）の全身像と充分時間が経過した時点（投与後 50 分以降）の全身像を比較した図である。肺野の diffuse な集積がやや早期全身像で目立つが全体にはほぼ同等の分布を示している。このように C-11 methionine の全身への分布は

非常に早期より安定して分布しており、早期の全身像にて評価可能であることが推定される。これによって検査全体にかかる時間を短縮することが可能で、患者負担の軽減に役立つ。

図 11



III-4 C-11 methionine PET による転移病巣評価 (肺癌リンパ節転移)

図 12 は肺癌症例の CT と C-11 methionine PET image である。CT にて右 S6 に原発病巣が認められ、PET で同部位に著明な集積が認められる (右端と中央のスライス)。左端の CT スライスでは矢頭部に小結節状陰影が認められる。径 10mm 弱の小結節であるが、PET では同結節への集積亢進が明瞭である。C-11 methionine PET によって肺門リンパ節転移が診断された症例である。このように肺癌のリンパ節転移診断に C-11 methionine PET は有用である。我々は原発性肺癌切除例 29 例 (表 4) に術前に C-11 methionine PET を施行し肺門および縦隔リンパ節転移診断における

有用性について評価した。PET の評価はリンパ節および正常筋肉内に ROI を設定しその比 (Tumor Muscle Contrast Ratio:TMR) を用いて定量的に行った。PET により評価したリンパ節は 101 群で、病理学的に転移の認められたリンパ節 24 群は全て含まれていた。転移陽性リンパ節の TMR は 4.73 ± 1.53 と転移陰性リンパ節の $TMR 2.95 \pm 0.76$ より有意に高値を示した ($p < 0.0001$)。ROC 曲線による最適なカットオフ値は 4.4 となり、これに基づいた PET 診断率は sensitivity 70.8%、specificity 94.8%、accuracy 89.1% で CT のそれぞれ 50.0%、93.5%、83.2% より高い診断率を示し、C-11 methionine PET の有用性が示唆された (表 5)。

図 12

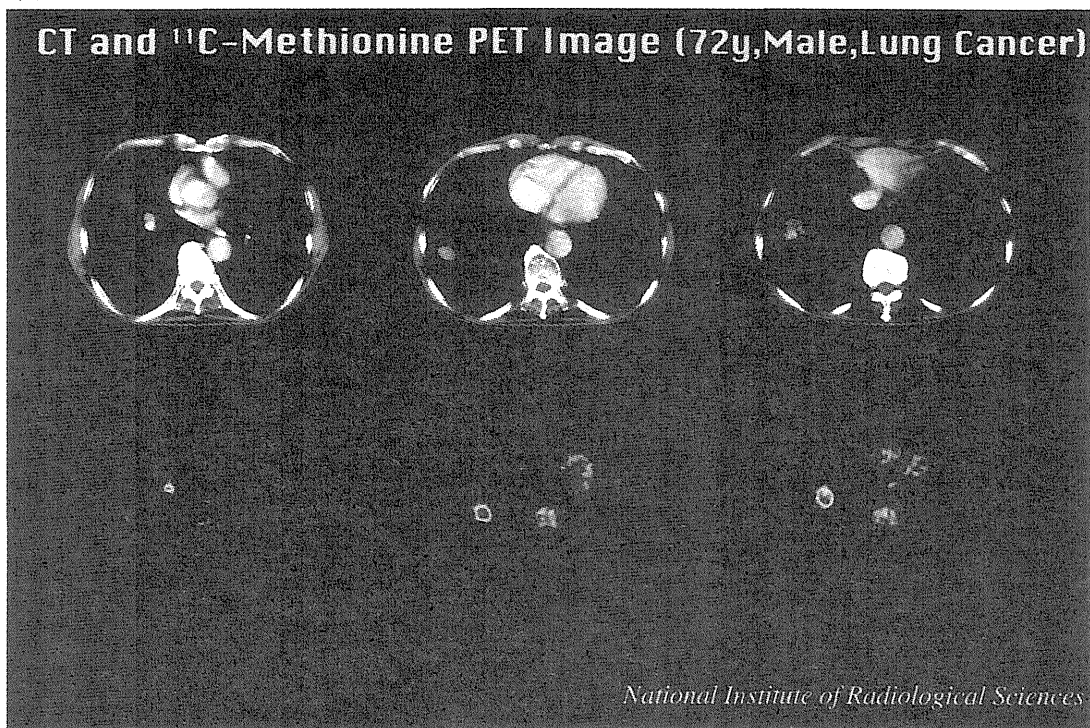


表 4

| Patient characteristics. | | |
|--------------------------|-------------------------|-------|
| No. of patient | | 29 |
| Gender(M/F) | | 19/10 |
| Age(yr) | | |
| range | | 54~79 |
| mean | | 65.4 |
| Histological type | adenocarcinoma | 21 |
| | squamous cell carcinoma | 4 |
| | small cell carcinoma | 4 |
| Op. method | R2 lymphnode resection | 27 |
| | lymph node sampling | 2 |

表 5

Reliability of PET (TMR cutoff=4.4).

| | Pathological N | | | PET meta(+) | | | PET meta(-) | | | | (%) | | | | |
|---------|----------------|----|----|-------------|---|---|-------------|----|----|-------------|-------|------|------|--|--|
| | M | H | | total | M | H | total | M | H | | total | M | H | | |
| meta(+) | 24 | 13 | 11 | 17 | 9 | 8 | 7 | 4 | 3 | sensitivity | 70.8 | 69.2 | 72.7 | | |
| meta(-) | 77 | 45 | 32 | 4 | 3 | 1 | 73 | 42 | 31 | specificity | 94.8 | 93.3 | 96.9 | | |
| | | | | | | | | | | accuracy | 89.1 | 87.9 | 90.7 | | |
| | | | | CT meta(+) | | | CT meta(-) | | | | | | | | |
| | | | | total | M | H | total | M | H | total | M | H | | | |
| | | | | 12 | 8 | 4 | 12 | 5 | 7 | sensitivity | 50.0 | 61.5 | 36.4 | | |
| | | | | 5 | 3 | 2 | 72 | 42 | 30 | specificity | 93.5 | 93.3 | 93.8 | | |
| | | | | | | | | | | accuracy | 83.2 | 86.2 | 79.1 | | |

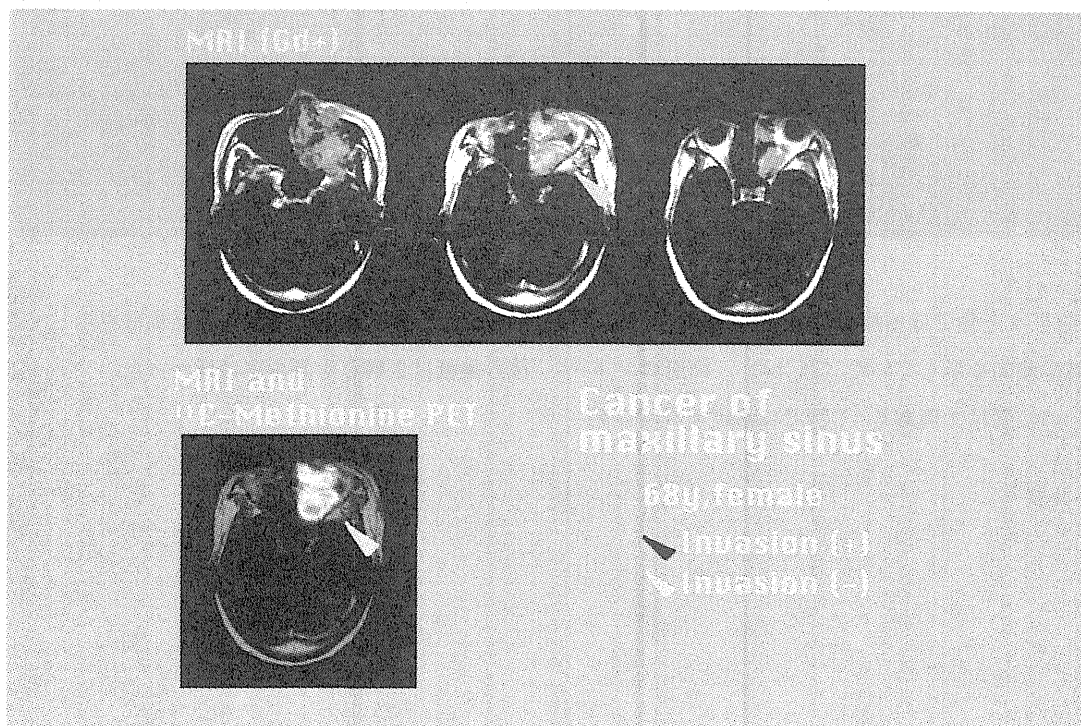
M : Mediastinal, H : Hilar

III-5 C-11 methionine PET による浸潤範囲診断

X線 CTやMRIなどによる解剖学的情報のみでは正確ながんの浸潤範囲が確定し得ない症例で C-11 methionine PET が更に有用な情報を与える可能性が確認された。がんの浸潤範囲の正確な把握は放射線治療、とりわけ重粒子線治療においては照射範囲の決定に非常に重要でありその意義は大きい。図 13 は左上顎洞癌症例の MRI と C-11 methionine PET である。上段の Gd-DTPA による造影MRIでは、上顎洞後壁を破壊し後方浸潤した腫瘍が認められる

(赤矢頭)。その頭頂のスライスでは上顎洞内と同程度の intensity area が側頭窩に広がっており浸潤の有無が問題となる(黄矢頭)。下段の PET と MRI の重ね合わせ表示 (co-registration image) では正常な上顎洞後壁の骨を越えては黄矢頭の部分に集積亢進が全く認められず、浸潤は及んでいないと判定できる。このように浸潤範囲診断に C-11 methionine PET は有用で、特に MRI や CT との重ね合わせ表示は癌の浸潤範囲を決定し照射野を設定する治療計画に有用な情報を提供するものと考えられる。

図 13



III-6 C-11 methionine PET による治療効果判定と予後評価

重粒子線治療臨床試行において治療効果の判定は重要な課題である。治療効果の判定は従来CTによって腫瘍の大きさの変化で行っている。しかし、腫瘍の大きさの変化が現れるのには時間的遅延が認められる。一方腫瘍の代謝は照射直後より影響を受けると考えられ、PETによってより早期に治療効果を検出できる可能性があり、また定量的に精度の良い情報が得られる。我々は重粒子線治療前後にC-11 methionine PET検査を行い、治療によるがんの代謝変化を検討し治療効果判定法の開発研究を行っている。

頭頸部腫瘍に対してC-11 methionine PETによる治療効果判定と予後評価の検討を行った。平成9年度重粒子線治療ネットワーク会議（平成9年10月）に報告され承認された重粒子線臨床施行の結果を基に検討を行った（表6）。対象症例は平成9年9月の時点で重粒子線治療後1年以上の経過観察を施行し得た25症例の内、きちんと治療前と治療後の2回PET検査を施行し得た15症例について検討を行った。このうち生存症例は8例で12.8～24.9ヶ月（平均17.6ヶ月）の観察期間を得た。死亡症例は7例で6.1～22.1ヶ月（平均12.7ヶ月）の観察期間を得た。

表6

| 頭頸部 PET評価症例表 (94年6月～96年7月) | | | | | | | |
|----------------------------|-------|-------|-------|---------|------|-------|-------|
| 登録番号 | 原発部位 | 組織型 | PET前後 | 登録番号 | 原発部位 | 組織型 | PET前後 |
| 9301-01 | 左頬粘膜 | 腺癌 | △ ○ | 9504-01 | 口蓋 | 腺様嚢胞癌 | ● ● |
| 9301-02 | 篩骨洞 | 扁平上皮癌 | ○ △ | 9504-02 | 左篩骨洞 | 扁平上皮癌 | ● ● |
| 9301-03 | 舌下腺 | 腺様嚢胞癌 | △ × | 9504-03 | 下咽頭 | 扁平上皮癌 | ● ● |
| 9301-04 | 上咽頭 | 悪性黒色腫 | △ × | 9504-04 | 左鼻腔 | 悪性黒色腫 | ● ● |
| 9301-05 | 左上顎洞 | 未分化癌 | ○ × | 9504-05 | 左篩骨洞 | 扁平上皮癌 | ● ● |
| 9301-06 | 左下歯肉 | 扁平上皮癌 | ○ × | 9504-06 | 左耳下腺 | 腺様嚢胞癌 | ● ● |
| 9301-07 | 舌 | 腺様嚢胞癌 | ○ × | 9504-07 | 右中耳 | 悪性黒色腫 | ● ● |
| 9301-08 | 右頬粘膜 | 腺癌 | ● ● | 9504-08 | 左耳下腺 | 腺癌 | ● ● |
| 9301-09 | 歯肉 | 扁平上皮癌 | ● ● | | | | |
| 9301-10 | 鼻腔 | 腺房細胞癌 | ● ● | | | | |
| 9301-11 | 右外耳道 | 扁平上皮癌 | ● ● | | | | |
| 9301-12 | 右耳下腺 | 未分化癌 | ● ● | | | | |
| 9301-13 | 右傍咽頭腔 | 骨肉腫 | × ○ | | | | |
| 9301-14 | 上咽頭 | 悪性黒色腫 | ● ● | | | | |
| 9301-15 | 左上顎洞 | 扁平上皮癌 | × ○ | | | | |
| 9301-16 | 甲状腺 | 乳頭状腺癌 | ○ △ | | | | |
| 9301-17 | 上咽頭 | 腺様嚢胞癌 | ● ● | | | | |

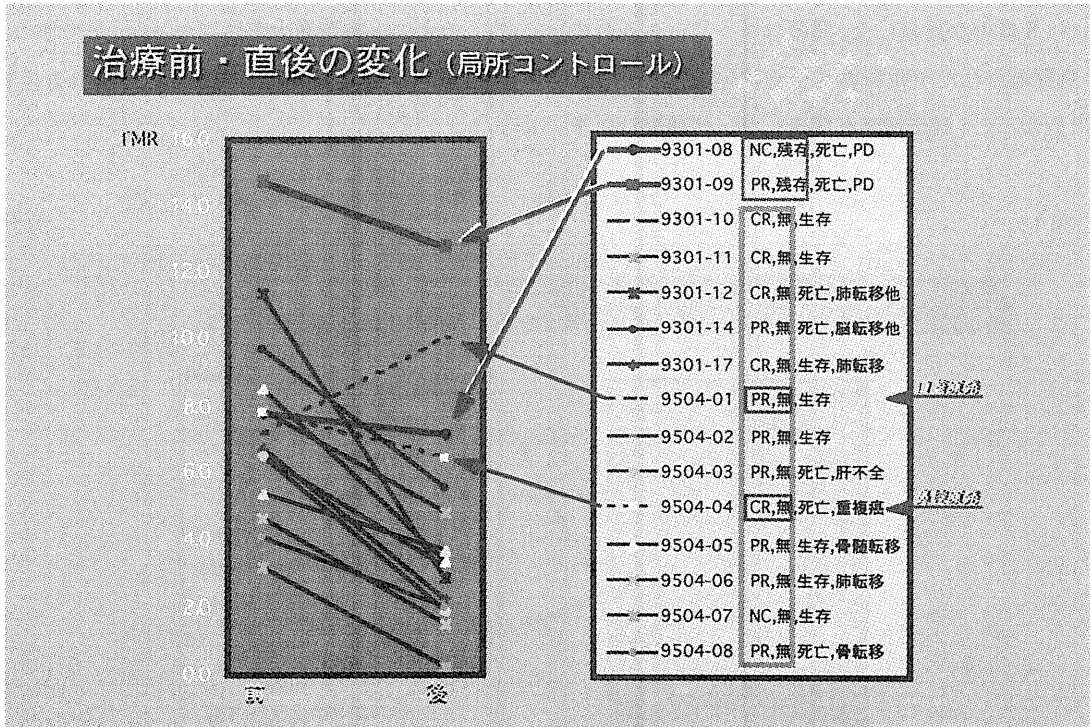
| | |
|------|----|
| 9301 | 7例 |
| 9504 | 8例 |

| | |
|------|------------------------------|
| 観察期間 | |
| 生存症例 | 8例 12.8～24.9ヶ月 (平均17.6ヶ月) |
| 死亡症例 | 7例 6.1～22.1ヶ月 (平均12.7ヶ月) |

PET 検査の結果は全体では治療後の集積は殆どの症例で軽度～高度減少傾向を示していた（図14）。局所コントロール不十分の症例は2例あり、1例では治療前著明な高

集積を示し他の1例では治療前高集積を示しており、治療後の集積は2例とも減少率は低かった。

図 14



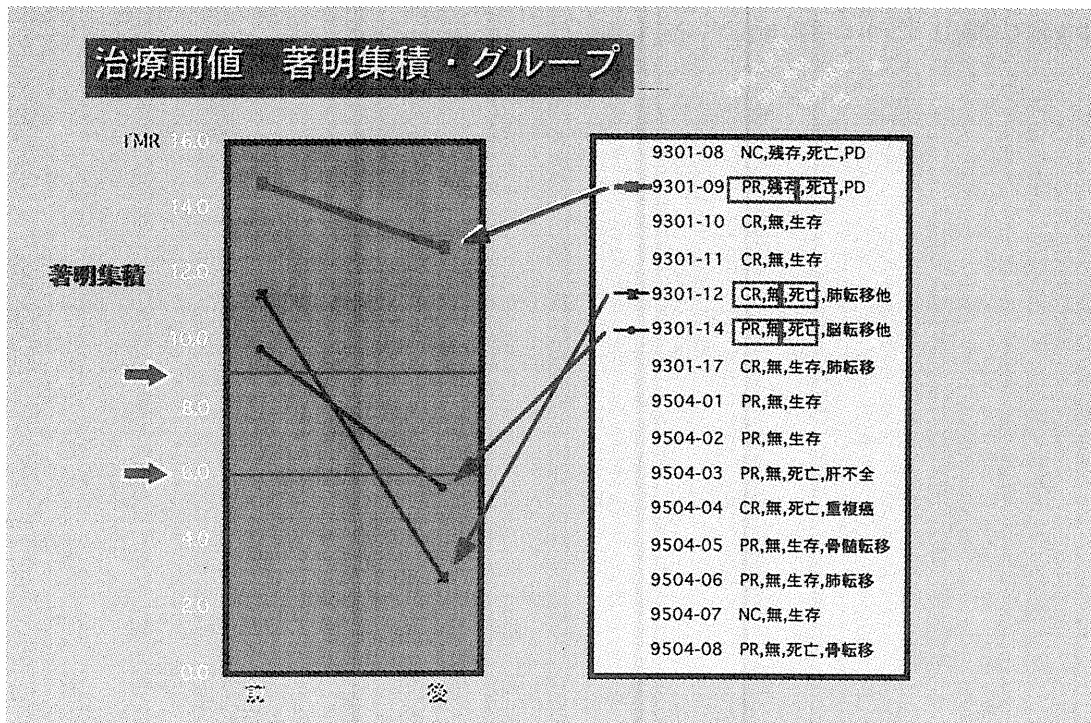
今回の検討では治療前のメチオニン集積が 1) 著明に集積光進、2) 高度集積、3) 中程度以下の集積の 3 群に分けて評価法を検討した。

1) 治療前集積が著明に光進していた群 (図 15)

この群には 3 症例が該当し、全例予後不良であった。1

例で局所再発を認め局所コントロール不良であったが、この症例では治療後の集積減少は軽度であった。他の 2 例は局所は良くコントロールされていたが転移が原因で予後不良であった。治療後の集積は比較的良く減少していた。

図 15

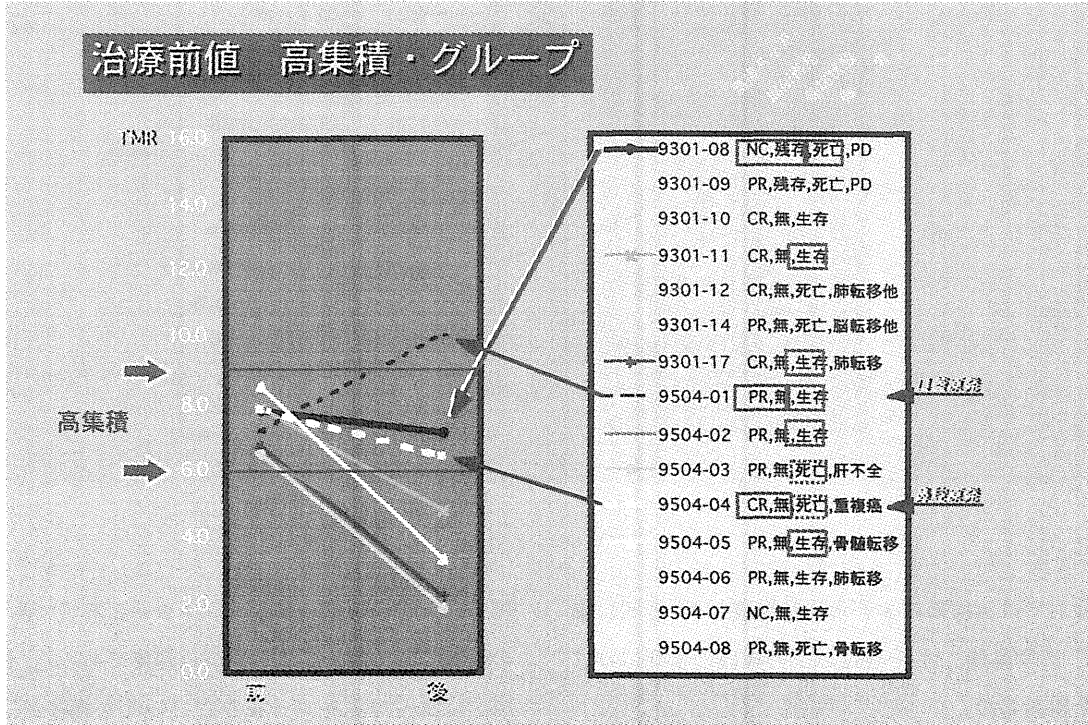


2) 治療前集積が高度であった群 (図 16)

この群には 8 症例が該当した。局所コントロール不良の症例が 1 例認められたが局所のメチオニン集積の治療後の減少率は低かった。原発病巣と関連しない他病変にて予

後不良の 2 例では局所はコントロールされており治療後のメチオニン集積減少率は高かった。その他の症例でも治療後のメチオニン集積減少率は高く何れも生存を続けている。

図 16

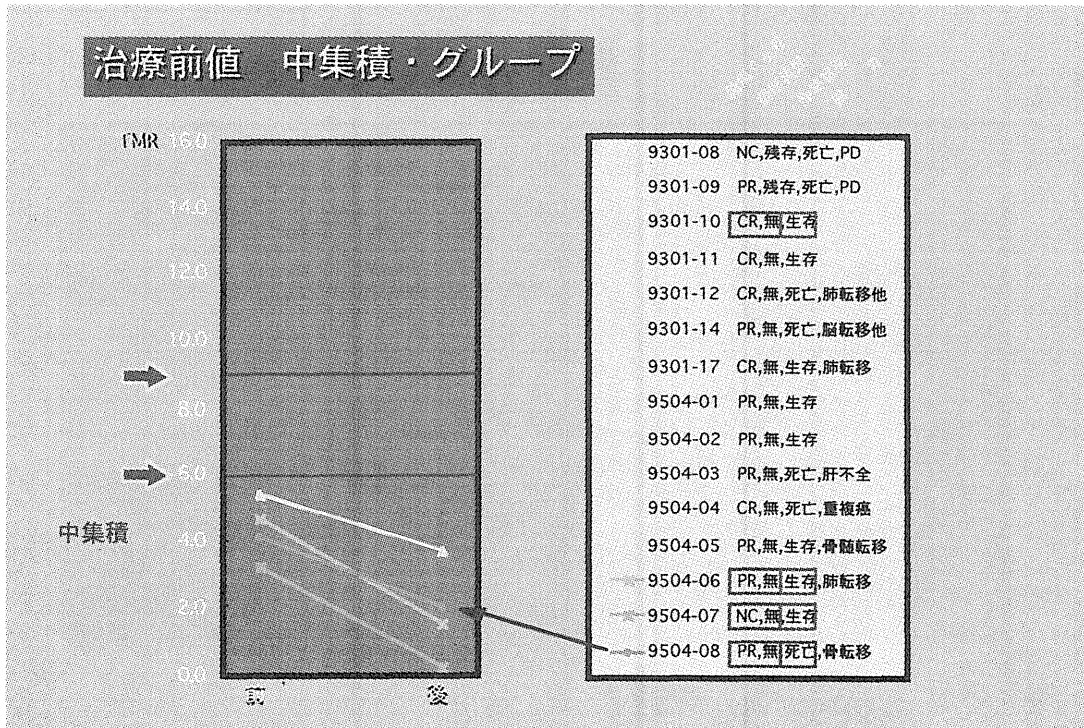


3) 治療前集積が中程度以下であった群 (図 17)

この群には 4 症例が該当し全例で治療後の集積は比較的良く減少を示し局所はコントロールされていた。しかし、

2例に転移による予後不良症例が認められメチオニン集積と予後との関係に明らかな傾向が認められなかった。

図 17



以上の頭頸部症例の検討では重粒子線治療後に局所の C-11 methionine 集積が良く減少している症例では局所再発が殆どなく C-11 methionine 集積変化が治療効果を良く反映していると思われる。また、治療前に C-11 methionine 集積が著明に亢進している症例に遠隔転移による再発が高い傾向が窺われた。以上を要約すると以下の様になり、また表 7 のようにまとめられる。

治療効果判定 (予想)

●治療前に著明集積の場合

- ・腫瘍の活性が大変強く全身への浸潤の可能性が高い群 (悪性度が高い) と思われる
- ・治療後に局所の集積が良く減少した場合は局所は良く制御されていると判断される

・しかし、全身への転移が存在する可能性が高く、全身検査を積極的に行う必要あり

・治療後も集積が変化しない～増加の場合は局所制御不良

●治療前に高集積の場合

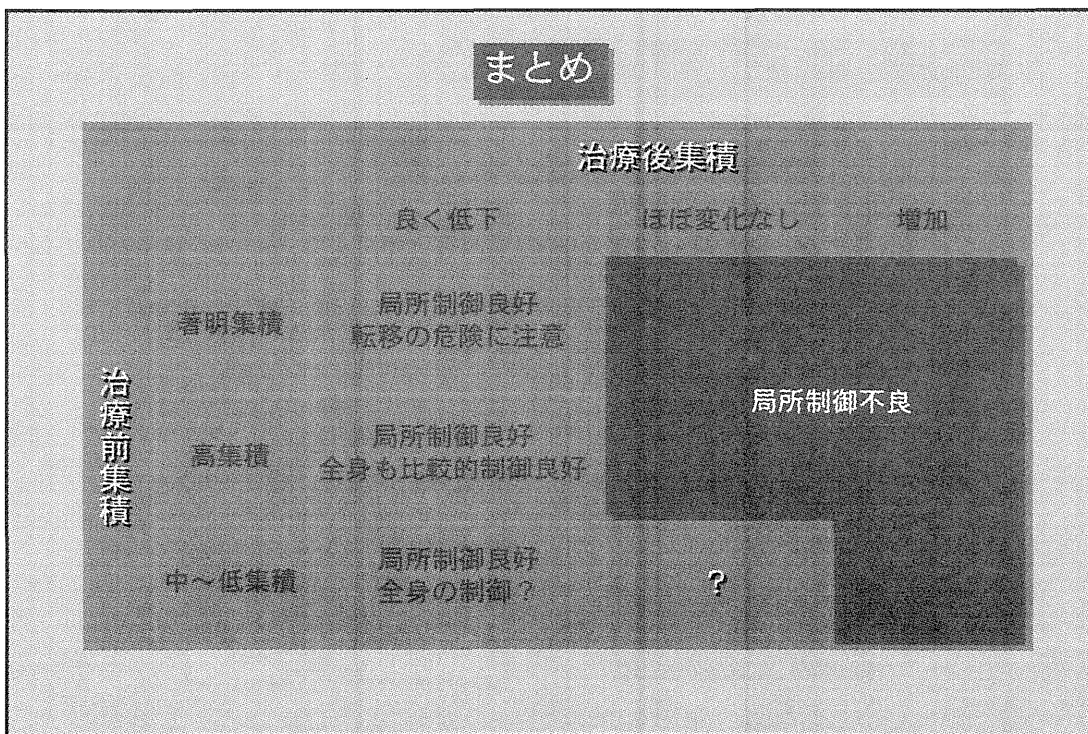
- ・治療後集積低下のときは局所制御良好
- ・この群では全身の転移あっても比較的制御できる可能性あり

・治療後も集積が変化しない～増加の場合は局所制御不良

●治療前に中集積以下の場合

- ・この群ではメチオニン集積が腫瘍の活性の強力な指標とはなり得ず他の因子と総合的に判定する必要があるそう

表 7



III-7 C-11 methionine PET による再発診断

がんの再発をより早期に検出し再治療を行うことは患者治療において重要である。しかし、腫瘍の大きさが再増殖しCTで検出されるようになるには時間的遅延が考えられる。一方がんの代謝は再発早期より亢進していることが考えられ、PETによって早期に検出できる可能性がある。図 18 は肺癌重粒子治療症例でC-11 methionine PETによって再発が早期に検出された症例である。治療前に著明な集積亢進を示していた左肺野の原発肺癌病巣は、治療後2

週間のPETでは集積は良く低下していた。しかし照射後5ヶ月後では淡い集積の範囲はさらに限局しているが中心部の集積は上昇傾向を示し病巣の代謝が再亢進し始めた可能性を示唆していた。図 19 は同症例のCT像である。PETで集積の増加傾向を認めた5ヶ月後のCTでは局所の腫瘍は全く増大傾向は認められないが、さらにその4ヶ月後のCTでは腫瘍の再増殖を認め再発と診断された。CTで腫瘍の再増殖を検出する以前に代謝の再亢進がPETで検出され再発診断に有用であった。

図 18

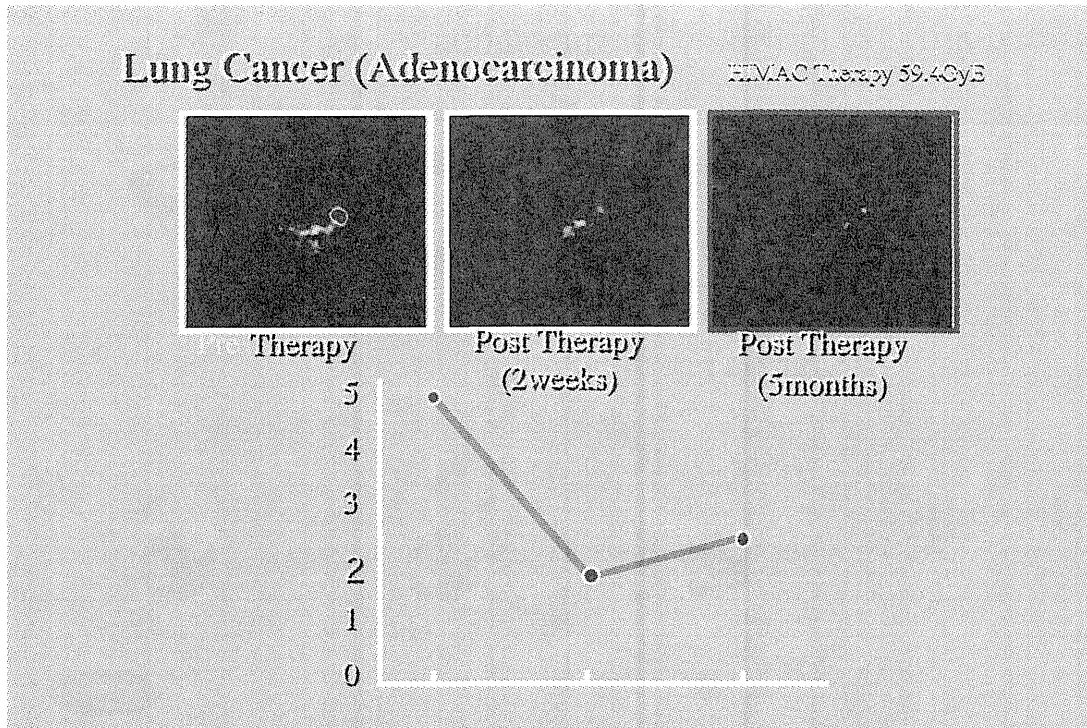
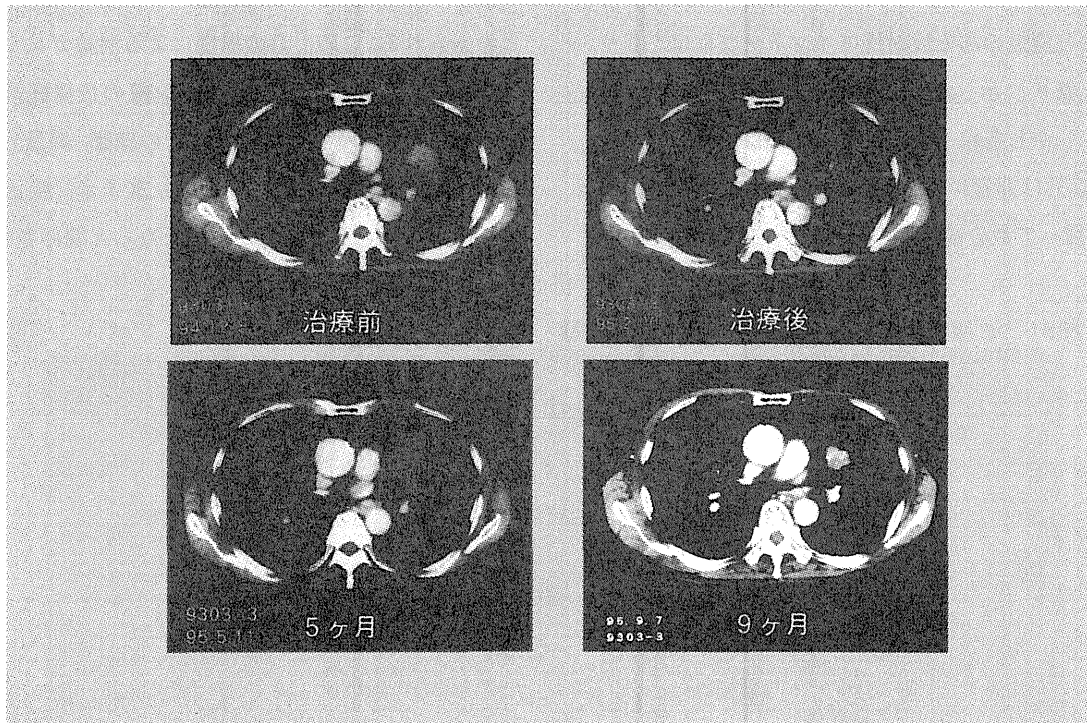


図 19

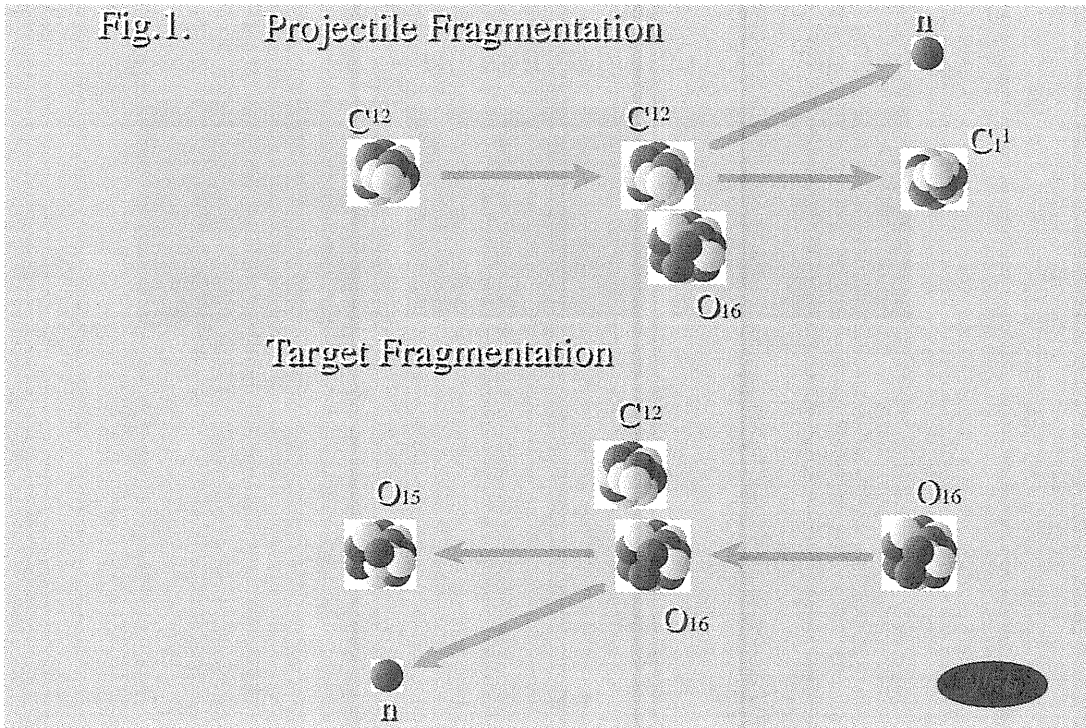


III-8 Autoactivation (自己放射化)

重イオンがターゲット物質中を通過するとき照射イオン粒子とターゲット物質との核反応によってフラグメンテーション反応 (fragmentation reaction) が起こりポジト

ロン放出核種が一部生成される。この反応は入射粒子とターゲット物質の相互に起きる可能性がある (projectile fragmentation と target fragmentation) (図 20)。

図 20



炭素イオン線照射によるフラグメンテーション反応で生成される可能性のある放射性アイソトープには ^{11}C や ^{15}O の他に表8に示したような多様な放射性アイソトープがある。しかし各粒子の生成確立(核反応断面積)は ^{11}C 、 ^{15}O 以外は非常に小さい。また、 ^{15}O の半減期は123秒と短く、従って数分後以降の飛程終端位置付近のポジト

ロン放出核種由来の放射能はほとんどが ^{11}C によるものと考えられる。この ^{11}C の崩壊による消滅ガンマ線をPETで検出することにより炭素イオン線の飛程終端位置の推定が可能で、従って確実な照射野の確認、線量分布の確認など治療計画の検証が可能となり重イオン線治療の信頼性の向上に大いなる貢献が可能となると期待される。

表8 ^{12}C 照射による fragmentation 反応生成核種

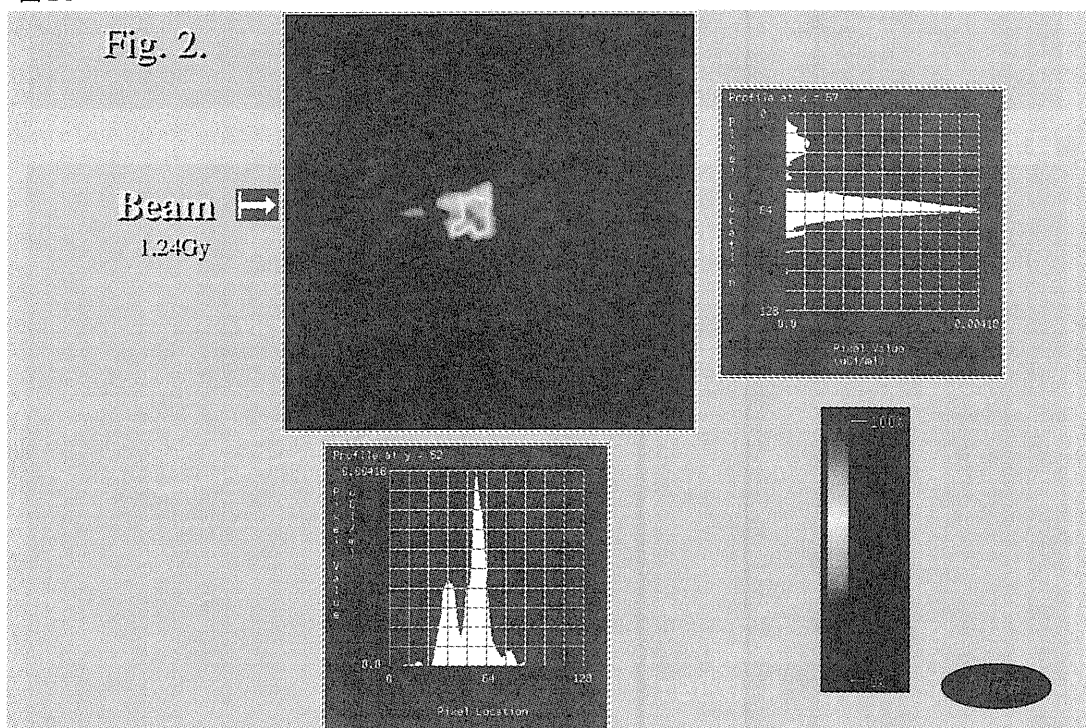
| Fragmented Particles | | |
|----------------------|------------|---------------------|
| Isotopes | Half Lives | Cross Sections (mb) |
| $C-11$ | 20.34 min | 54 |
| $C-10$ | 19.5 sec | 2 |
| $C-9$ | 0.127 sec | 0.6 |
| $B-8$ | 0.77 sec | 1.5 |
| $O-15$ | 123 sec | 69 |
| $O-14$ | 70.9 sec | 3 |
| $N-13$ | 9.96 min | 7 |
| $N-12$ | 0.11 sec | 0.7 |

III-8-1 ファントム照射実験による自己放射化反応の PET 画像化

^{11}C の核反応断面積は54mb程度でありその収量はきわめて少ない。従って果たして十分な画像が得られるか否か問題がある。我々は円柱形のポリエチレンファントムに ^{12}C イオン線を照射し、照射直後よりPET装置(Siemens ECAT 47)にて40分間のスキャンを行いPET画像を作成し評価した。照射線量は1.24Gy(190MeV/u)で円柱ファントムの中心 $4\times 4\times 4\text{ cm}$ の立方体領域に照射した。スキャンは照射終了後約10後より開始した。図21に結果の

イメージを示したが、測定計数がきわめて少ない割には比較的コントラスト良好な画像が得られることが確認された。我々の測定では実際の患者照射線量1回分(約1.3Gy)の ^{12}C イオン線照射によって測定される計数は通常のトレーサ投与時に測定される計数の1/100~1/1000以下であった。この様なきわめて低い測定計数の割には比較的コントラストのよい画像が得られたが、その理由としては飛程終端周囲の放射能がほとんどバックグラウンドレベルであることと飛程終端部に停止した ^{11}C の分布が良く局限していることなどによるものと考えられた。

図21



III-8-2 うさぎ照射実験による自己放射化反応の PET 画像化

ファントム照射実験では比較的良好的な画像が得られることが確認されたが、生体では飛程終端位置での代謝、特に血流の影響など ^{11}C の分布に影響を与えることが考えられる。我々はこの代謝の影響を検討する目的で兎大腿筋肉を ^{12}C イオン線で照射しPET検査を施行した。兎は固定版上に麻酔下に固定し大腿筋肉を照射した(290MeV/u、

1.3Gy)(図22)。照射直後よりPET装置にて1フレーム2分のダイナミックスキャンを行い時間放射能曲線を求めた(図23)。時間放射能曲線の解析から代謝による ^{11}C の生物学的半減期は約84分であった。また時間軸方向に全画像を加算しイメージを作成し評価した。画像の評価では大腿筋肉に局限したactivityが明瞭に認められ、生体(兎大腿筋肉)においても自己放射化反応による生成放射能のPETによる画像化の可能性が確認された(図24)。

図 22

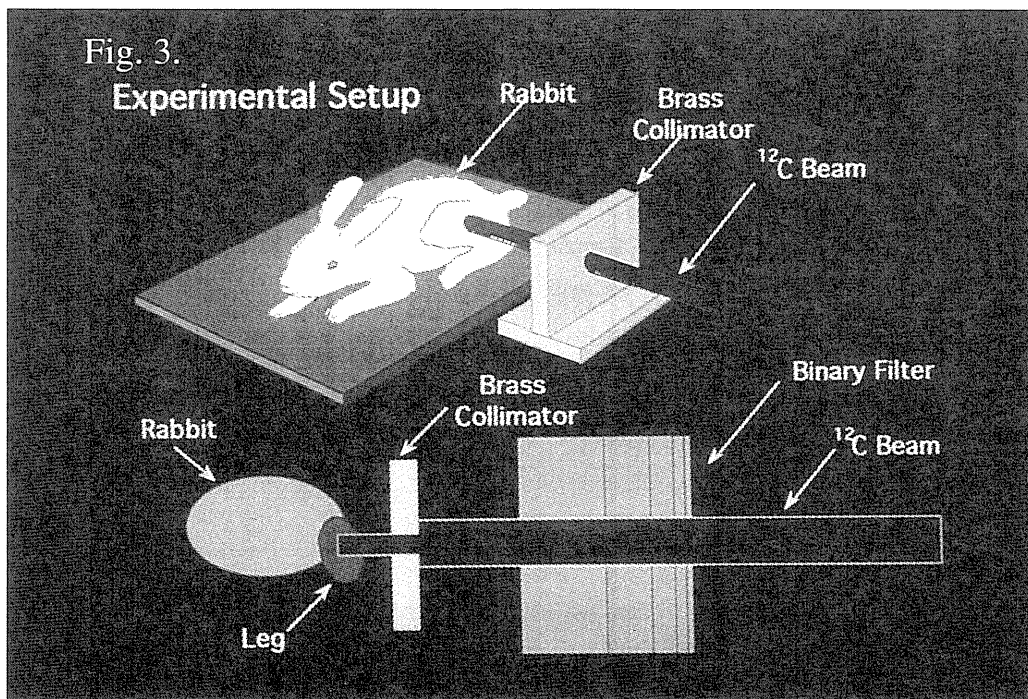


図 23

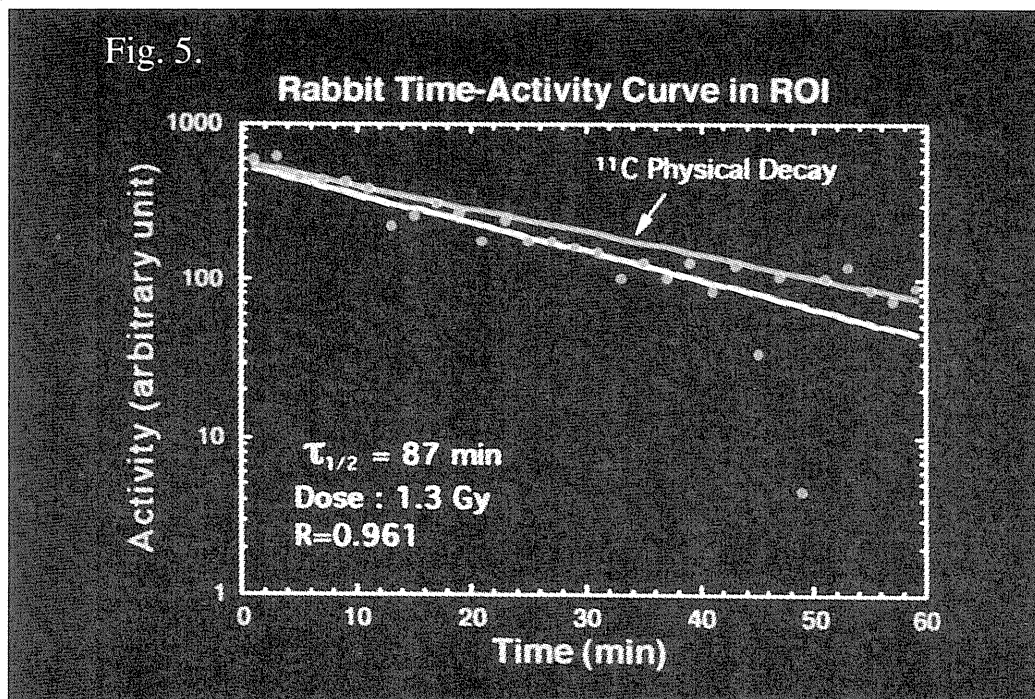
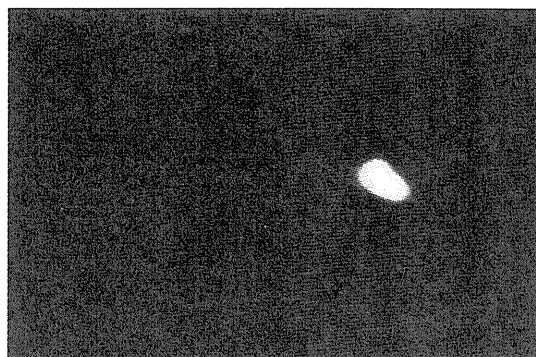


図 24



III-8-3 自己放射化反応の臨床PET画像

ファントム実験および兎による動物実験の検討をもとに、実際の重粒子線治療臨床試行症例でのPET測定が施行された。脳の悪性膠芽腫にて ^{12}C イオン線治療が行われた症例において、分割照射最終回の照射終了直後に放医研内に設置された臨床用全身PET装置にて測定が行われた。図25は同症例のMRI、治療計画CT、PET emission scan imageおよびtransmission scan imageとemission scan imageの合成画像である。照射は患者の右斜め前方より施行され

た。 ^{11}C 分布はかなり不均一ではあるが、重イオン線入射方向に対して左右の分布および深さ方向の分布境界は極めてシャープである。この内部分布の不均一性は脳組織そのものの不均一性、脳組織局所代謝の不均一性、および測定計数が少ないことによる統計的誤差の影響が可能性として考えられる。このPET測定試行によって、理論的および実験的に確認された重イオン線照射による自己放射化反応生成ポジトロン放出核種の分布を実際の臨床例においてPETによる画像化が可能であることが実証された。

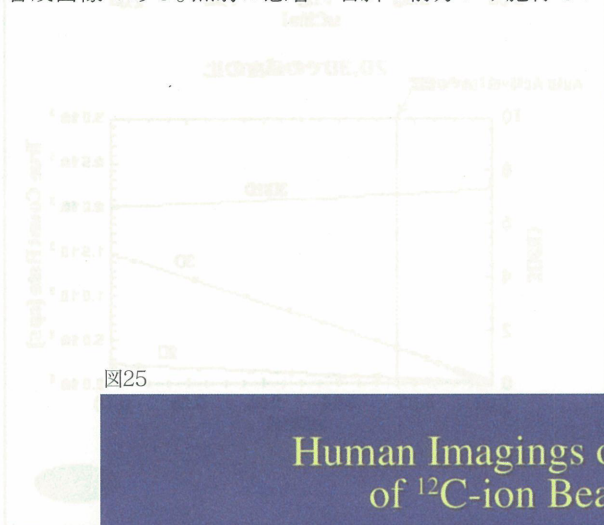
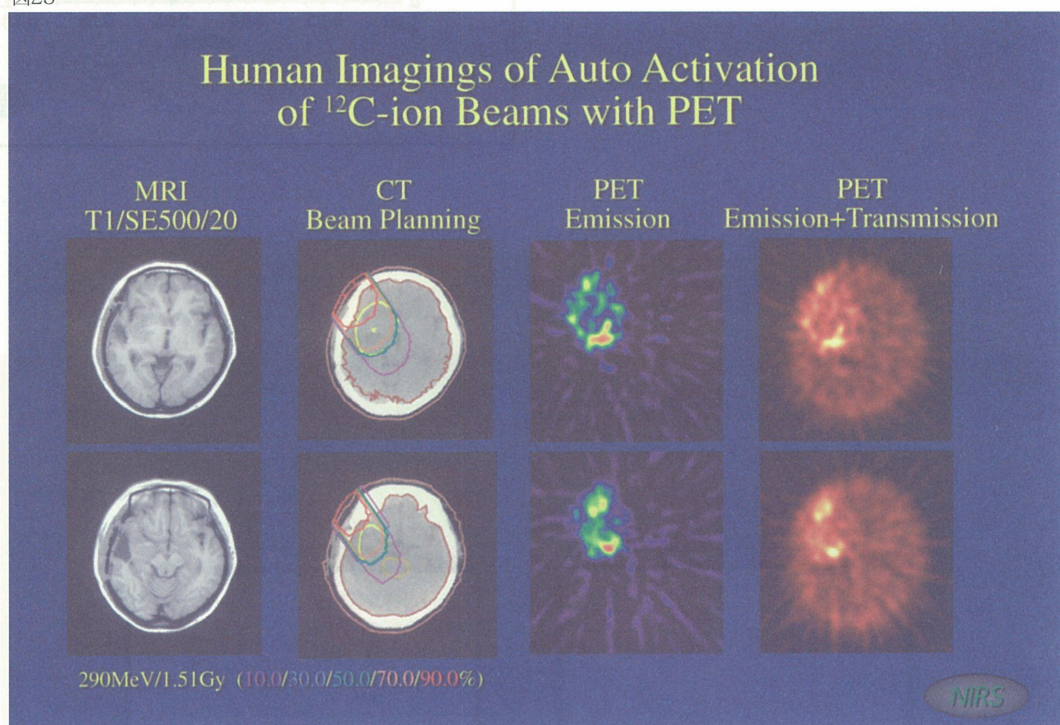


図25



III-8-4 3次元収集PETによる収集効率改善

従来のPET装置は原理的にはPET画像スライスに対応した検出リング内のデータのみを収集して画像化している(2次元収集)。一方最近の装置では複数のリング間で3次元的にデータ収集を行い飛躍的に収集効率を向上することが可能になってきた。図26に我々のPET装置における2次元収集と3次元収集の感度の関係を求めたデータを示した。この実験値によると autoactivation 反応で観測される放射エネルギーの領域では3次元収集によって約5~7倍の感度が得られる。図27に実際に同線量をファントム照射した場合の2次元収集と3次元収集とのPET画像の比較を示す。明らかに3次元収集で画質が向上している。

図26

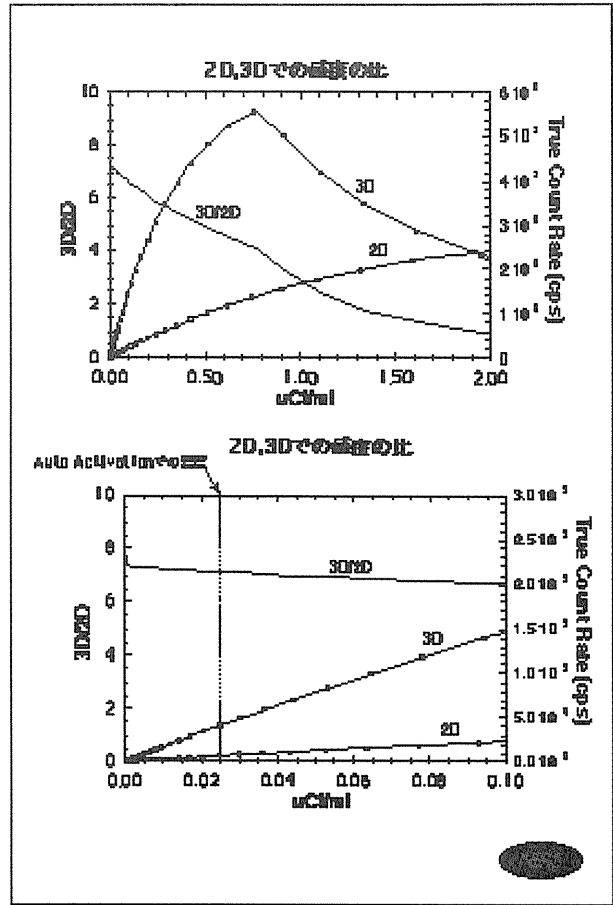
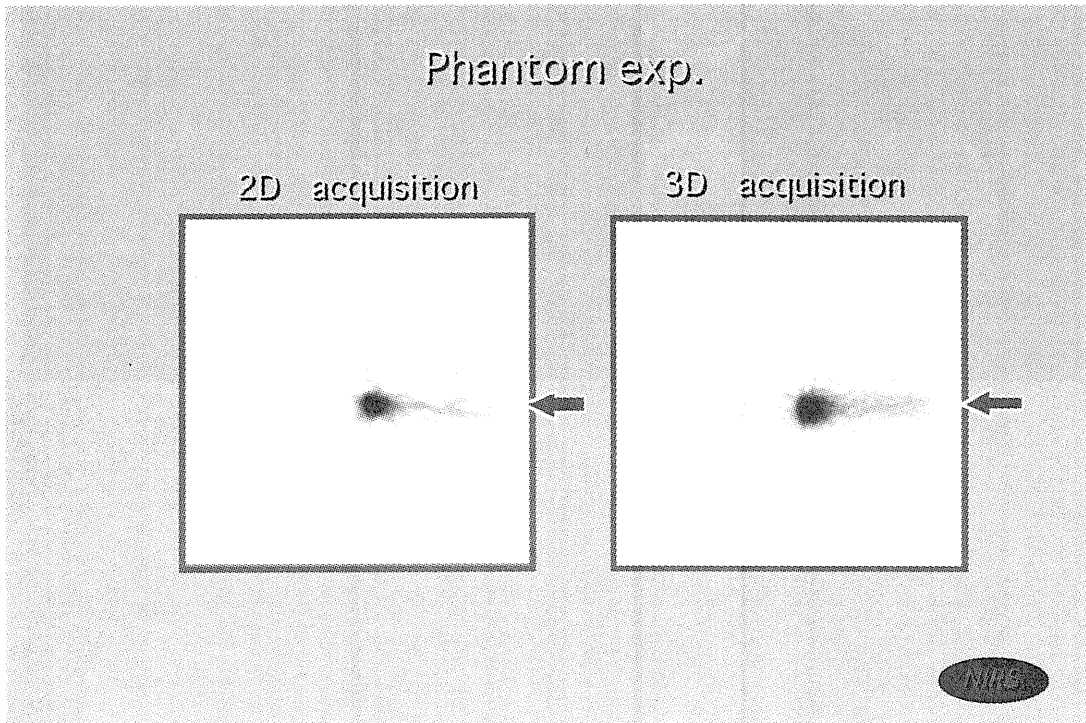


図27

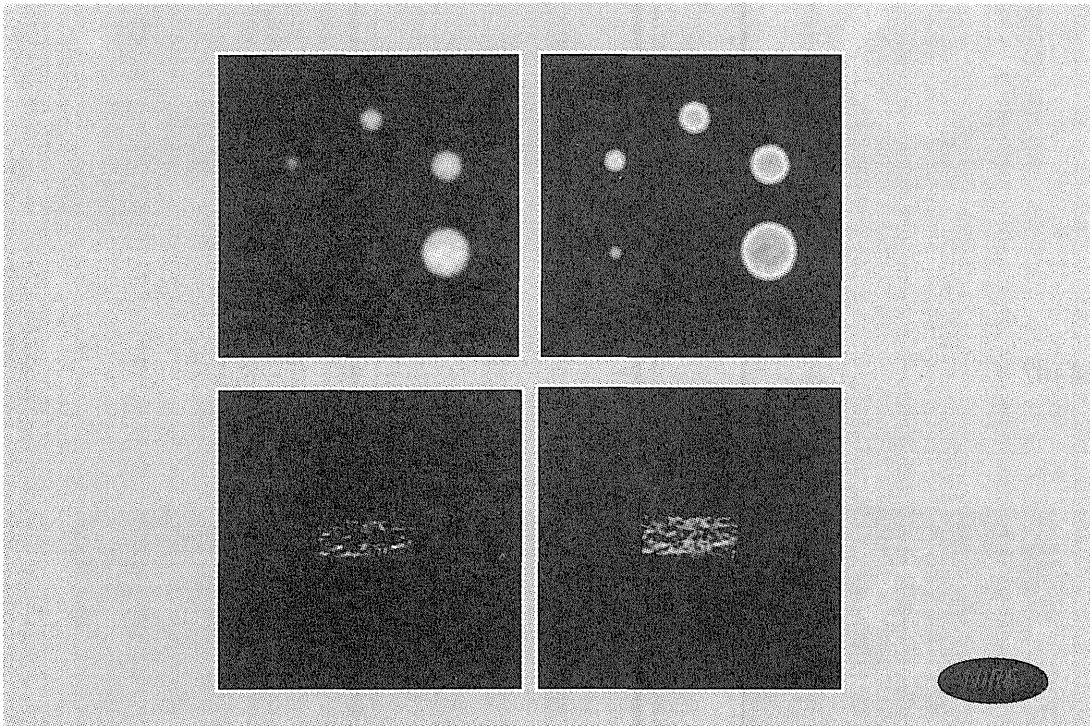


III-8-5 極低濃度ファントム測定実験

現在の我々の PET 装置にて Autoactivation によって生じる程度の極微量の RI 分布がどの程度明瞭な画像として描出可能であるかを検討する目的で RI を注入したファントムによって実験を行った。円柱ファントム内に微量の ^{11}C 溶液を注入し、内部の RI 濃度が実際の重粒子線治療時に生成される RI とほぼ同程度の放射エネルギーとなるように調整した。この内部濃度均一なファントムを PET にて測定

し画質を検討した。結果は極めて低濃度の RI 濃度にも関わらず比較的良好な画像が得られた (図 28)。しかし、通常のトレーサを投与して試行される PET 検査に比べると Autoactivation にて生成される RI 量は 10^{-2} ~ 10^{-3} のオーダーと推定され低カウントによる画質の低下が認められた。実際の臨床に際しては今回のファントム実験の画質を参考に解析を進める必要がある。

図 28



III-8-6 3次元 PET 収集による臨床検討

頭部から骨盤腔に至る各部位での Autoactivation による ^{11}C 分布の PET 画像化の可能性検討を主目的に脳腫瘍、肺癌、食道癌、肝癌、子宮頸癌の各症例で重粒子線治療直

後に Autoactivation PET imaging を行い画像化可能か確認した。何れの部位でも照射範囲にほぼ一致した RI 分布が PET にて描出された (図 29・30・31)。

図 29

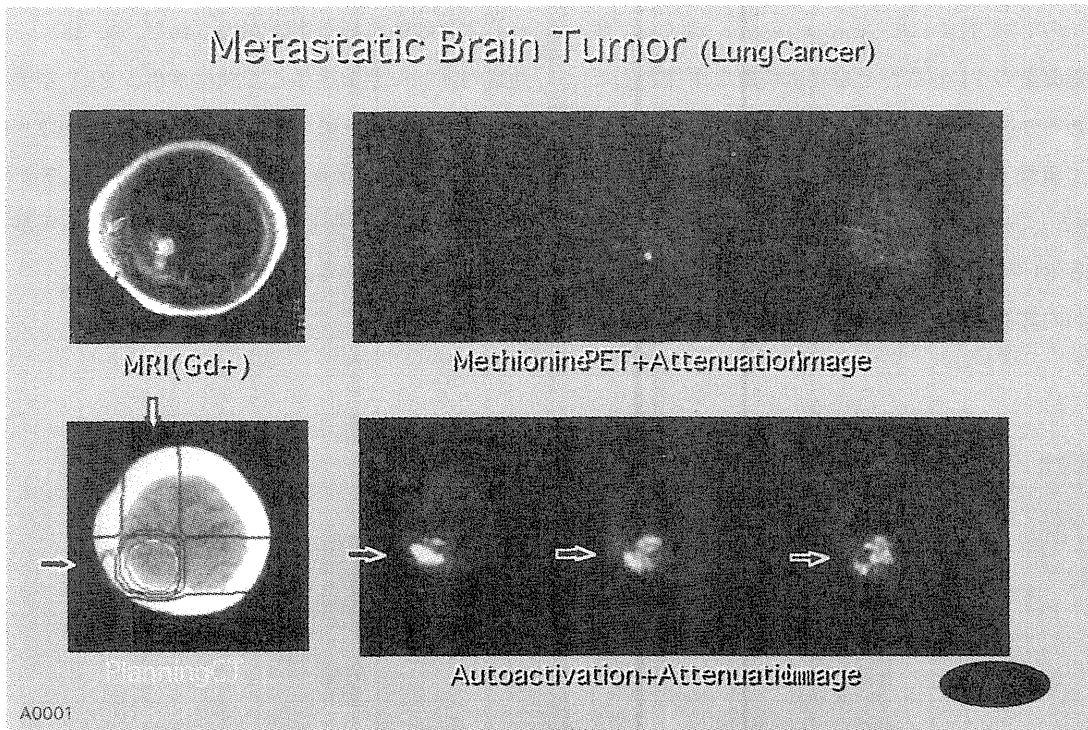


図 30

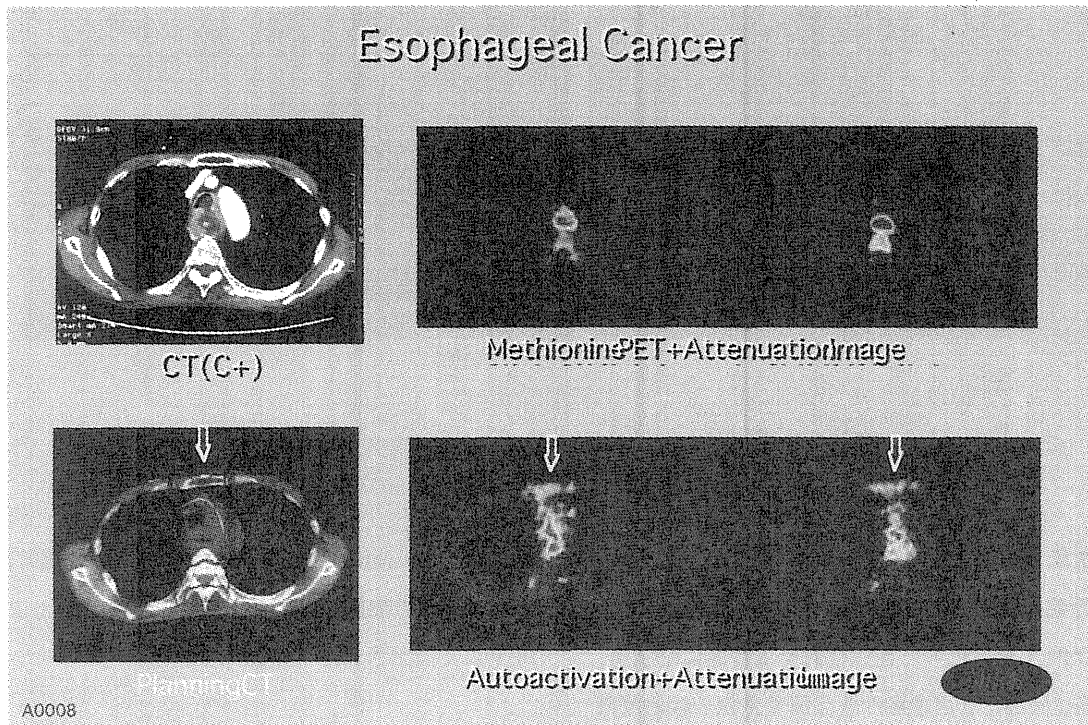
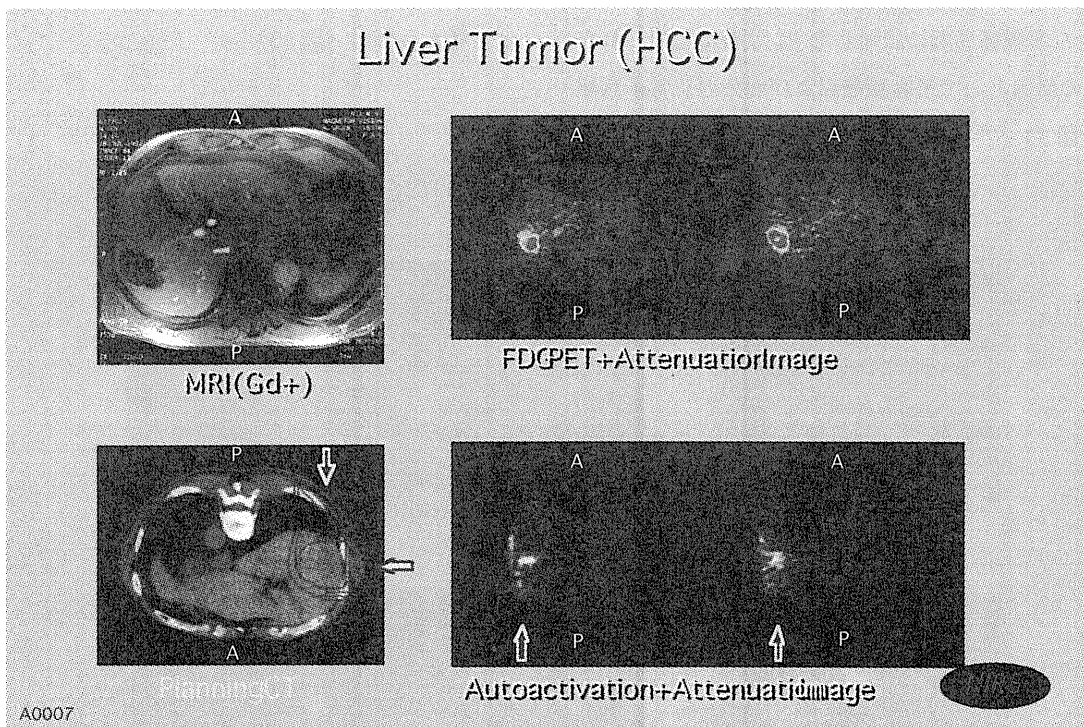


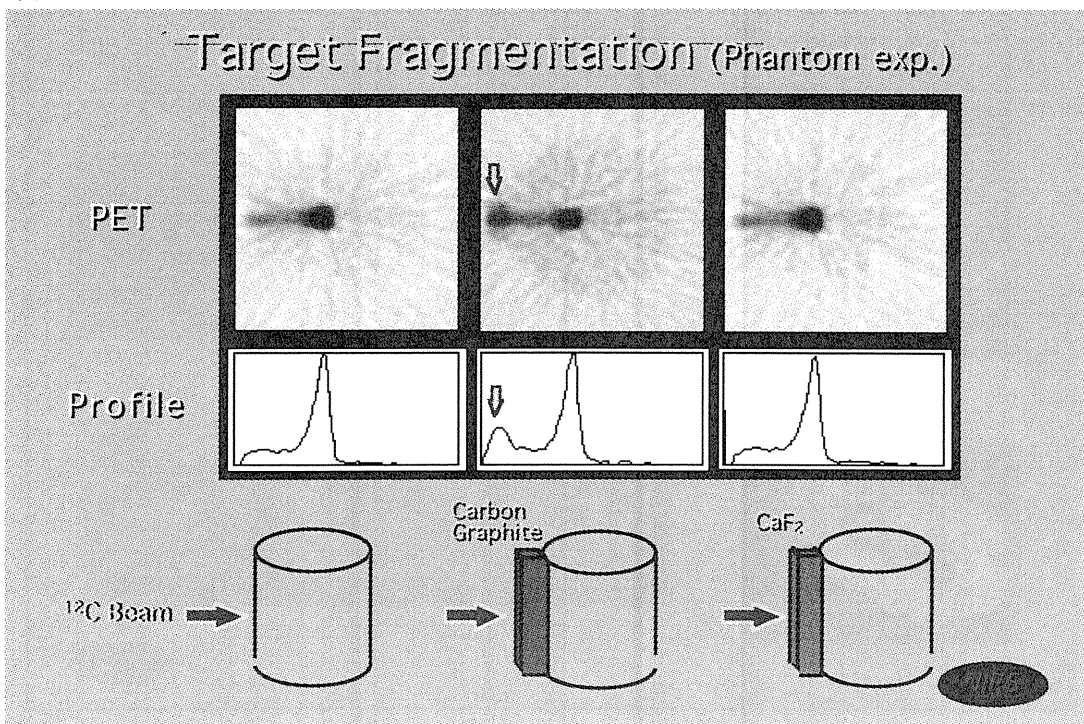
図 31



全体にビーム入射部の表面に比較的強い RI 分布が描出された。特に入射部の骨組織（頭蓋骨、肋骨、骨盤骨など）への RI 分布が強く認められる傾向にあった。これは同部位を ^{12}C 粒子が通過する際に生じた target fragmentation に

よる RI の影響によるものと推定された。特に C の fragmentation reaction による RI の影響が実験により示唆された（図 32）。

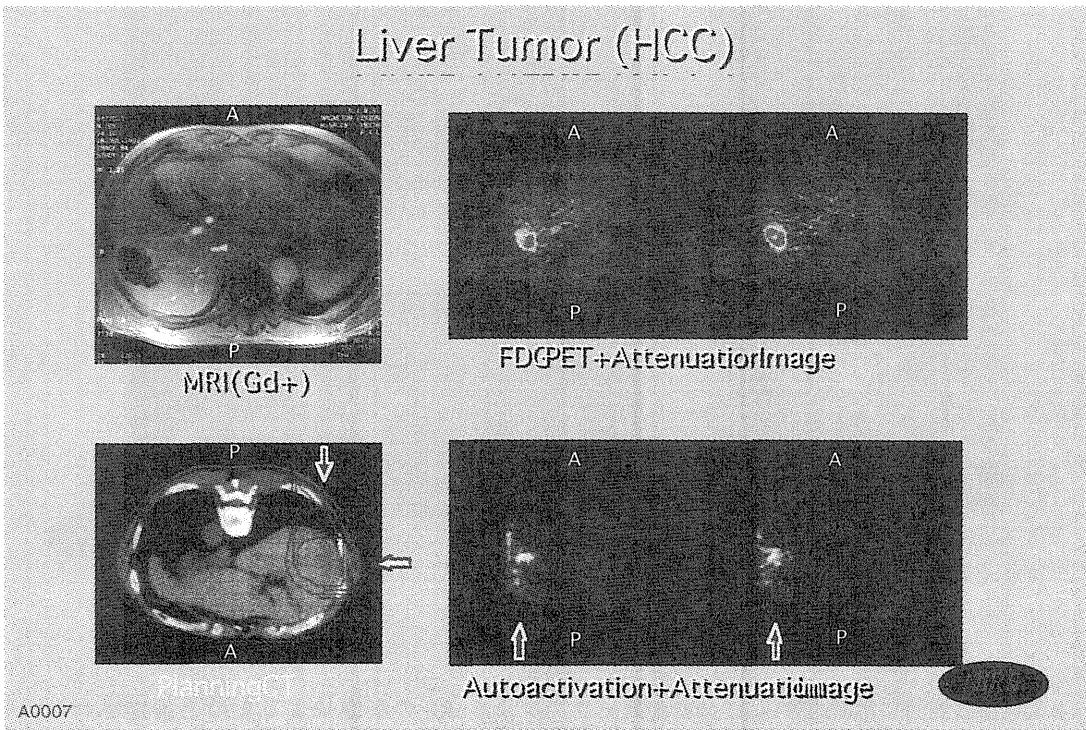
図 32



子宮頸癌症例では比較的広い照射野に広がった RI 分布は確認されたが腫瘍局所に限局した RI 分布は認められなかった。この原因として子宮頸癌および周囲の正常子宮組

織の豊富な血流による RI の洗い出しの影響が強かったことが考えられた (図 33)。

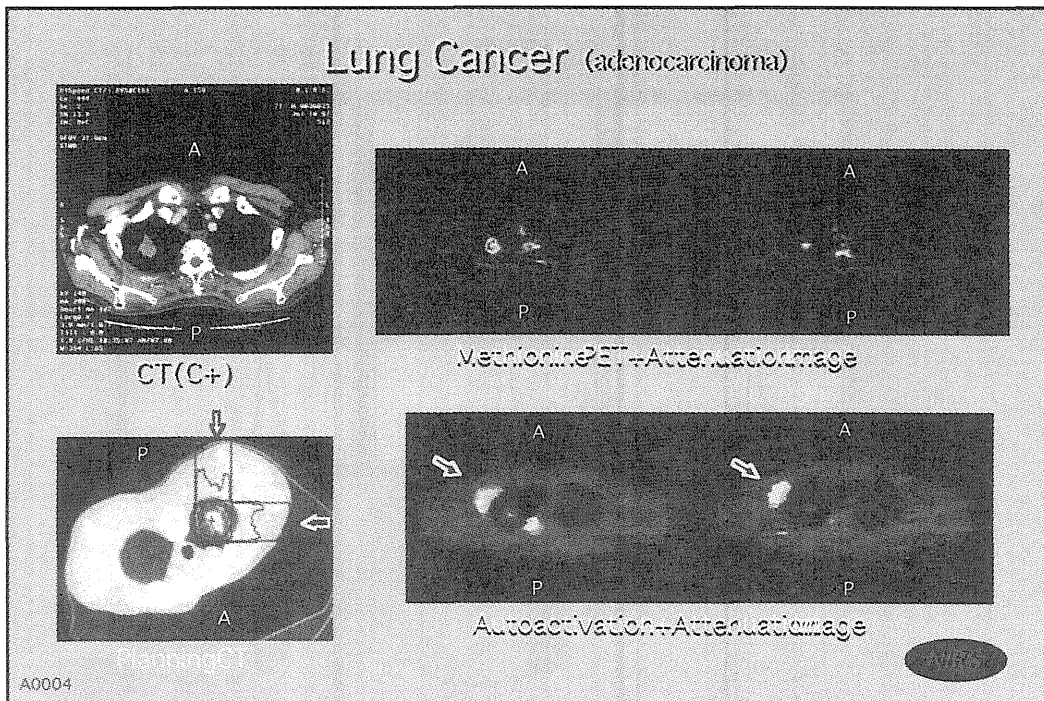
図 33



肺癌症例ではビーム入射方向の対側の椎体にも RI 分布が確認された (図 34)。肺ではほぼ空気密度に近い組織の中に腫瘍が存在し、極端に密度の差を生じており、こ

のような臓器での ^{12}C ビームの分布の検討に Autoactivation 法が有用である可能性が示された。さらに今後の検討が重要である。

図 34



III-8-7 今後の発展

^{12}C イオン線照射における自己放射化反応による PET 測定は非常に簡便であるが、測定計数が大変少ない。また自己放射化反応では ^{11}C 生成時に ^{12}C のエネルギーが一部中性子に分配されるため、生成した ^{11}C と一次粒子 ^{12}C とのエネルギーに僅かな差があり ^{11}C の飛程終端も広がりを持つことになる。そこで ^{11}C イオンを直接患者に照射し PET 測定を行うことが考えられている。すなわち重粒子線の核反応で得られる二次粒子線を二次粒子線分離装置を用いて目的のポジロン放出二次粒子線を分離し患者に照射して PET で測定するのである。この場合二次粒子線は一般にエネルギーに広がりを持つためにエネルギーを揃える必要があり装置はやや複雑となるが、放医研ではほぼ装置の開発が終わり性能評価や基礎実験の段階に達している。

IV 成果発表

K. Yoshikawa, T. Tomitani et.al.: The initial human PET imaging of C-11 distribution yielded by autoactivation of C-12 beams in the heavy ion therapy. J Nucl Med Technol 24:167-168, 1996

T. Tomitani, K. Yoshikawa et.al.: Imaging of ^{11}C distribution in patients induced by autoactivation of ^{12}C beams. Second Int. Symp. on Hardron Therapy, Villigen and Geneva, Switzerland, Sep. 9-13, 1996.

T. Tomitani, M. Kanazawa, K. Yoshikawa et.al.: Effect of target fragmentation on the imaging of autoactivation of heavy ions. PTCOG27, 1997. Nov.

吉川京燦、古賀雅久、須原哲也、吉田勝哉、井上修、鈴木和年、松本徹： ^{18}F FDG による PET 全身スキャン画像の腫瘍診断における有用性の検討。第34回日本核医学会総会、札幌市、1994.9.

吉川京燦：重粒子線治療における PET 腫瘍診断の役割と展望。ISORPE NEWS. 505, 2-6, 1996.

吉川京燦：PET の臨床応用 — 悪性腫瘍の治療効果判定 —。第 33 回理工学における同位元素研究会発表会。東京、1996.7.

吉川京燦、今井康則、古賀雅久、小島隆行、加藤博敏、神立進、金井昌訓、鎌田正、中野隆史、溝江純悦、宮本忠昭、辻井博彦：C-11 methionine PET による各種腫瘍描出能の検討。第 56 回日本医学放射線学会学術発表会。横浜、1997.4.

吉川京燦、富谷武浩、金澤光隆、金井達明、辻井博彦：重粒子線治療と PET を用いた自己放射化放射能の画像化。第 15 回日本医学物理学会研究発表会。筑波、1997.8.

吉川京燦：C-11 methionine PET による腫瘍診断。第 2 回粒子線によるガン治療シンポジウム。敦賀、1997.12.

吉川京燦 他：パネルセッション「粒子線治療の将来」。第 2 回粒子線によるガン治療シンポジウム。敦賀、1997.12.

吉川京燦、古賀雅久、今井康則、松野典代、須原哲也、須藤康彦、吉田勝哉、鈴木和年：頭頸部癌の ^{11}C -methionine PET による重粒子線治療効果判定法の検討。第 37 回日本核医学会総会。大宮、1998.10.

吉川京燦：重粒子線治療と PET。放医研シンポジウム。大宮、1998.10.

安川朋久、山口豊、青柳壽幸、吉川京燦： ^{11}C -メチオニン PET による肺癌の肺門、縦隔リンパ節転移診断。肺癌、36, 919-926, 1996.

安川朋久、青柳壽幸、藤澤武彦、山本直敬、吉川京燦：PET による肺癌リンパ節転移診断 — ^{11}C -メチオニンと ^{18}F -FDG の比較検討 —。第 8 回日本肺癌学会総会。仙台、1997.11.

青柳壽幸、山口豊、安川朋久、吉川京燦、戸川貴史、油井信春、木村秀樹、鈴木和年、宮本忠昭、辻井博彦： ^{11}C

-Methionine PETおよび²⁰¹Tl SPECTによる肺癌リンパ節転移診断能の比較検討. 肺癌, 37,169-177,1997.

青柳壽幸、古賀雅久、吉川京燦 他：⁶⁷Ga、²⁰¹Tl-SPECTおよび¹¹C-メチオニン PETによる肺癌リンパ節診断. 第55回日本医学放射線学会. 横浜、1996.4.

宇野公一、内田佳孝、今関恵子、吉川京燦、岡田淳一：PETによる腫瘍診断. JOHNS,12,1363-1370,1996.

古賀雅久、吉川京燦、小島隆行、溝江純悦、辻井博彦、池平博夫、宍戸文男：脳腫瘍の¹H-CSI(MRSI)とポジトロンCTとの比較. 日本臨牀、55,1774-1778,1996.

古賀雅久、吉川京燦、加藤博敏、小島隆行、須原哲也、吉田勝哉、井上修、鈴木和年、池平博夫、宍戸文男：脳腫瘍のMRS(Chemical Shift Imaging)と¹¹C-methionine PETとの比較. 第22回日本磁気共鳴医学大会、豊中市、1994.9.

古賀雅久、吉川京燦 他：肺腫瘍¹¹C-メチオニン PETとMRIの術前リンパ節描出能の比較. 第36回日本核医学会総会. 京都、1996.9.

古賀雅久、吉川京燦、今井康則、小島隆行、加藤博敏、神立 進、金井昌訓、辻井博彦：肺癌におけるCT,MRI,¹¹C-メチオニン PETの術前リンパ節診断と病理所見との対比. 第56回日本医学放射線学会学術発表会. 横浜、1997.4.

今井康則、吉川京燦、古賀雅久、吉田勝哉、岡田淳一：マウスを用いた¹⁴C-methionineの骨髄集積の検討. 第37回日本核医学会総会. 大宮、1998.10.

7. 重粒子線治療に関連する資料

目 次

重粒子線臨床試行プロトコール (第1集)

重粒子線臨床試行プロトコール (第2集)

重粒子線臨床試行プロトコール (第3集)

Protocols for Heavy Ion Therapy

重粒子線治療の評価指針 (第1版)

重粒子治療センター<新病院>のごあんない(パンフレット)

重粒子線がん治療装置「HIMAC」(パンフレット)

重イオン治療プロトコールにおける適応疾患について

(パンフレット)

重粒子治療治療をお受けになる方のために(パンフレット)

入院のご案内～重粒子治療センター(ビデオ)

臨床検査と放射線治療(ビデオ)

重粒子線がん治療(ビデオ)

重粒子線臨床試行プロトコール（第1集）

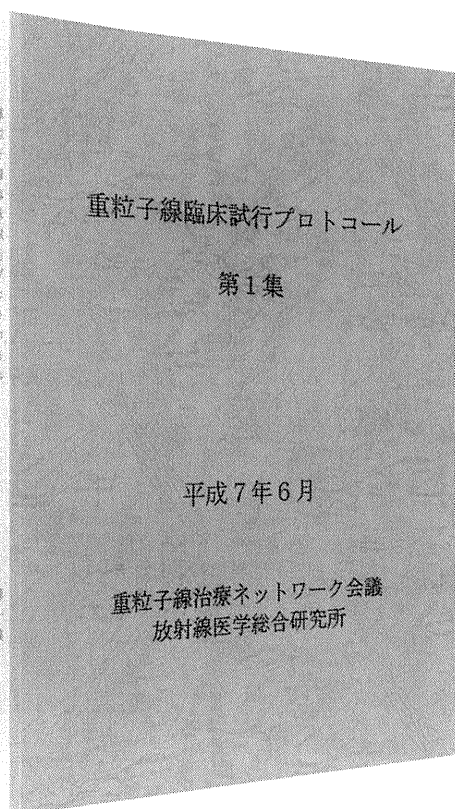
平成7年6月

目次

まえがき 平尾 泰男 放射線医学総合研究所長

1. 序文 梅垣 洋一郎 前重粒子線治療ネットワーク会議委員長
2. 重粒子線がん治療第1次クリニカルトライアル要領（総論）
3. 頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行研究
4. 中枢神経系腫瘍に対する重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行研究
5. 非小細胞肺癌に対する重粒子線治療のフェイズ I/II および II 臨床試行研究
6. T3/T4 舌癌に対する重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行研究
7. 肝細胞癌に対する重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行研究
8. 前立腺癌に対する重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行研究
9. 子宮頸癌に対する重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行研究
10. 重粒子線治療適応症例選択のための総合的フェイズ I/II 臨床試行研究
11. 参考資料

あとがき 森田 皓三 放射線医学総合研究所重粒子治療センター長



重粒子線臨床試行プロトコール（第2集）

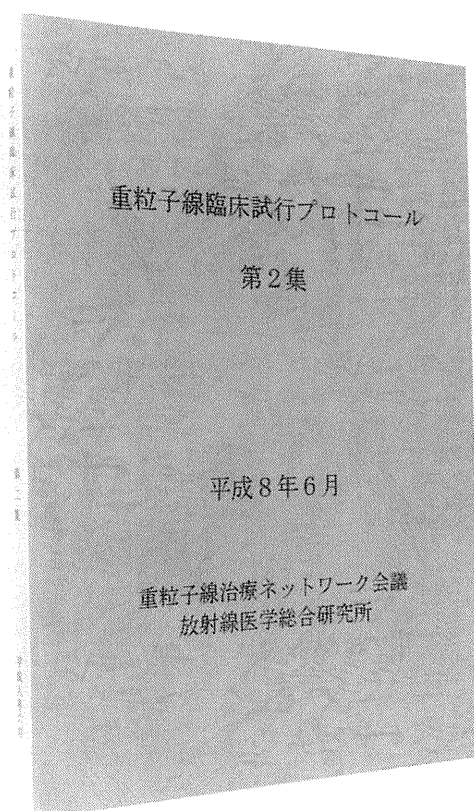
平成8年6月

目 次

まえがき 平尾 泰男 放射線医学総合研究所長

1. 序文 阿部 薫 重粒子線治療ネットワーク会議委員長
2. 骨・軟部腫瘍に対する重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行研究
3. 食道癌に対する術前重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行研究
4. 手術非適応食道癌に対する重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行研究
5. 頭頸部悪性腫瘍に対する 16 回 / 4 週間分割法による重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行研究
6. 重粒子線がん治療臨床試行における臨床評価指針について
(重粒子線治療ネットワーク会議 評価部会 決定)
7. 参考資料

あとがき 森田 皓三 放射線医学総合研究所重粒子治療センター長

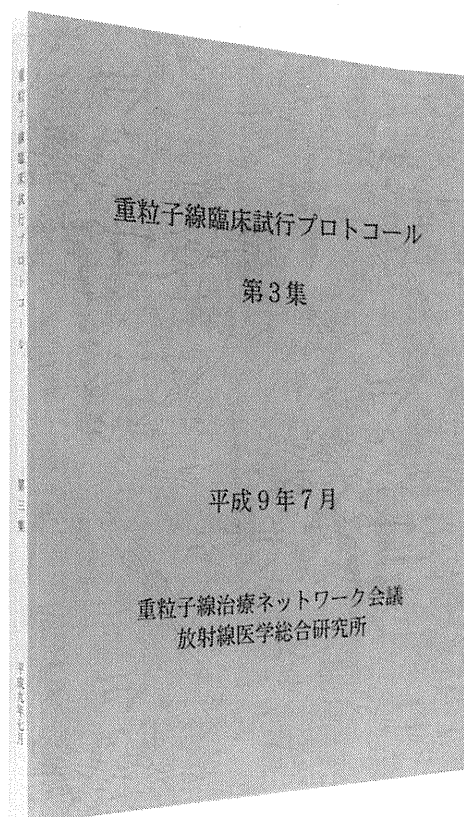


重粒子線臨床試行プロトコール（第3集）

平成9年7月

目 次

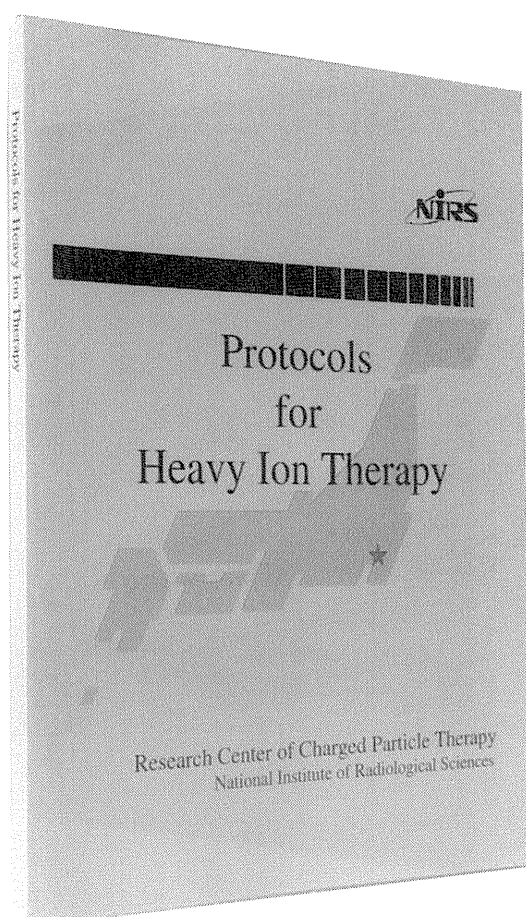
1. 序文 辻井 博彦 放射線医学総合研究所重粒子治療センター
治療・診断部長
2. 頭蓋底・傍頸髄腫瘍に対する重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床試行
研究
3. 頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療のフェイズ II 臨床試行研究
4. 肝細胞癌に対する短期照射法による重粒子線治療のフェイズ I/II 臨床
試行研究
5. 参考資料



Protocols for Heavy Ion Therapy

Contents

1. Phase I / II Clinical Trial of Heavy Ion Therapy for Head and Neck Malignant Tumors
2. Phase I / II Clinical Trial of Heavy Ion Therapy for Central Nervous System Tumors
3. Phase I / II and II Clinical Trial of Heavy Ion Therapy for Non-small Cell Lung Cancer
4. Phase I / II Clinical Trial of Heavy Ion Therapy for Hepatocellular Carcinoma
5. Phase I / II Clinical Trial of Heavy Ion Therapy for Prostate Cancer
6. Phase I / II Clinical Trial of Heavy Ion Therapy for Uterine Cervical Cancer
7. Comprehensive Phase I / II Clinical Trial for Selecting Patients Suitable for Receiving Heavy Ion Therapy
8. Phase I / II Clinical Trial of Heavy Ion Therapy for Sarcoma of Soft Tissue and Bone
9. Phase I / II Clinical Trial of Preoperative Heavy Ion Therapy for Esophageal Cancer
10. Phase I / II Clinical Trial of Heavy Ion Therapy for Inoperable Esophageal Cancer
11. Phase I / II Clinical Trial of Heavy Ion Therapy using Sixteen Fractions/Four Weeks Regimen for Head and Neck Malignant Tumors
12. Explanation and Informed Consent Form for Heavy Ion Therapy

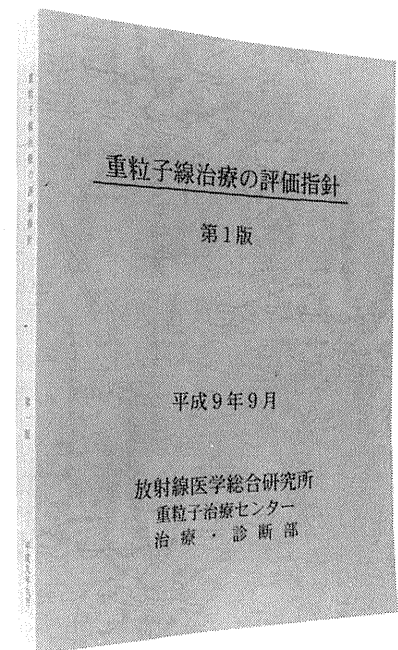


重粒子線治療の評価指針（第1版）

平成9年9月

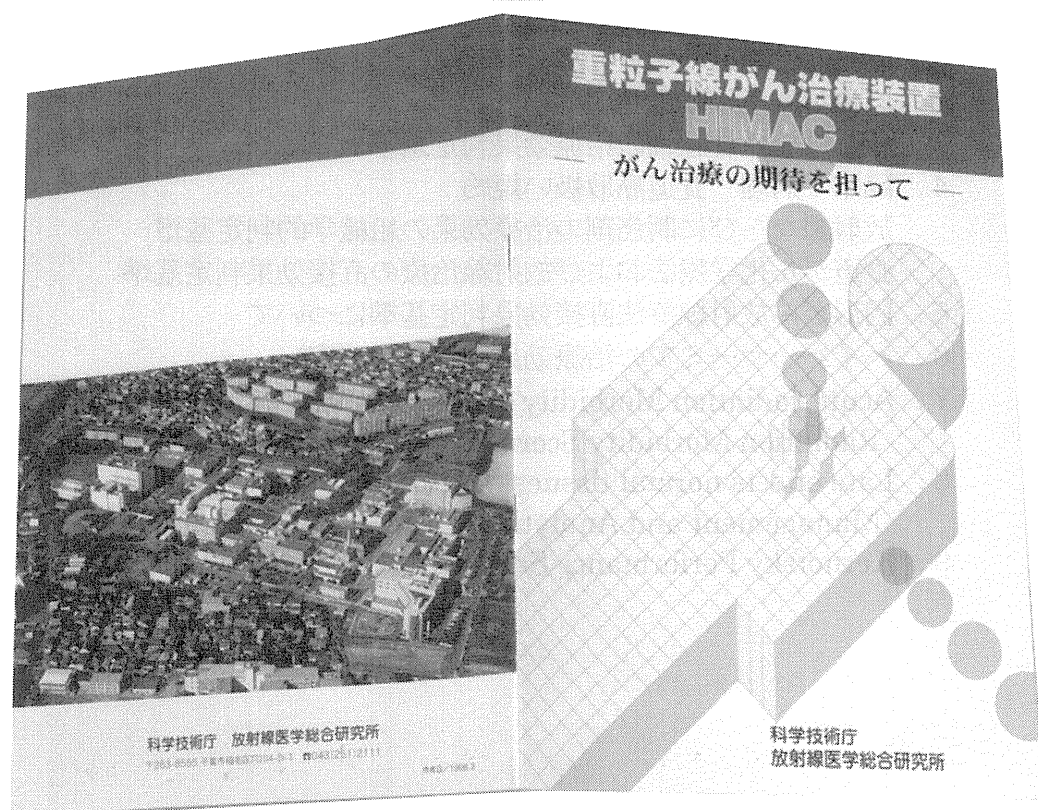
目 次

- I. 序文 辻井 博彦 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部長
- II. 重粒子線治療の評価指針
 1. 要約
 2. 重粒子線治療の評価指針
- III. 各 論
 1. 頭頸部腫瘍
 2. 中枢神経系腫瘍
 3. 非小細胞肺癌
 4. 肝細胞癌
 5. 前立腺癌
 6. 子宮頸癌
 7. 骨・軟部腫瘍
 8. 食道癌（術前例）
 9. 食道癌（根治例）
 10. 重粒子線治療患者におけるQOL評価
- IV. 参考資料
参考資料目次
 1. 臨床・病理 肺癌取扱い規約
原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法
の腫瘍効果判定基準
原発性肺腫瘍の治療効果の組織学的判定基準
 2. 肝癌治療直接効果判定基準
 3. 原発性悪性骨腫瘍の治療効果判定基準
 4. 臨床・病理 食道癌取扱い規約
放射線ならびに制癌剤の治療効果の組織学的判定基準
食道がん化学療法および放射線治療の直接効果判定基準
 5. 固形がん放射線療法直接効果判定基準について
 6. ハイパーサーミアの治療効果判定基準（案）
 7. Acute radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG), Late Radiation Morbidity Scoring Scheme (RTOG / EORTC)
 8. Late effects normal tissues (LENT); Subjective, Objective, Management and Analytic (SOMA) Tables
 9. Kernofsky Performance Scale (K.I), Performance Status (P.S)



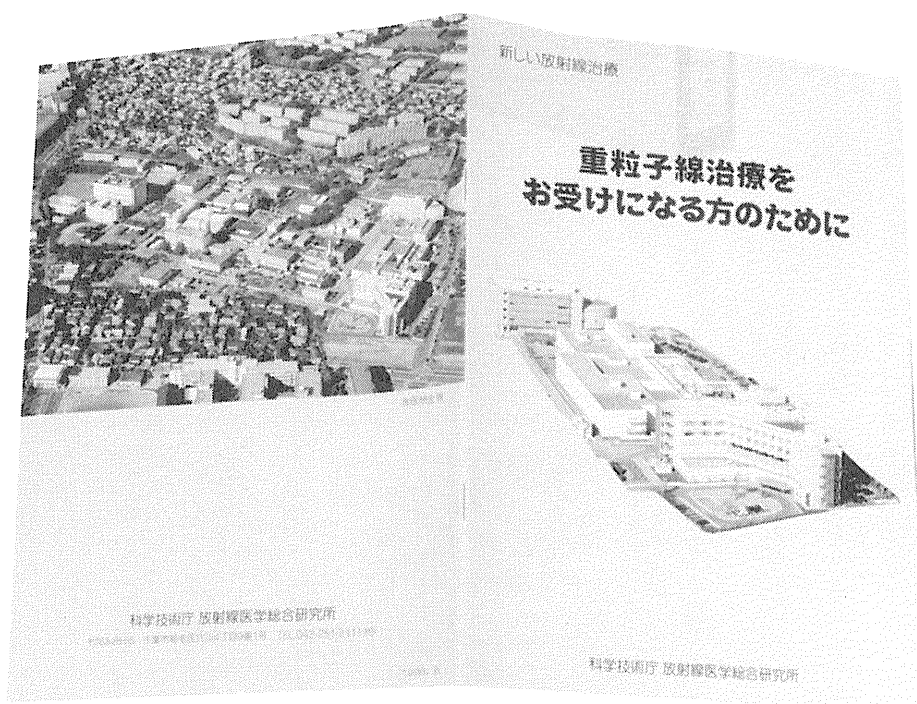
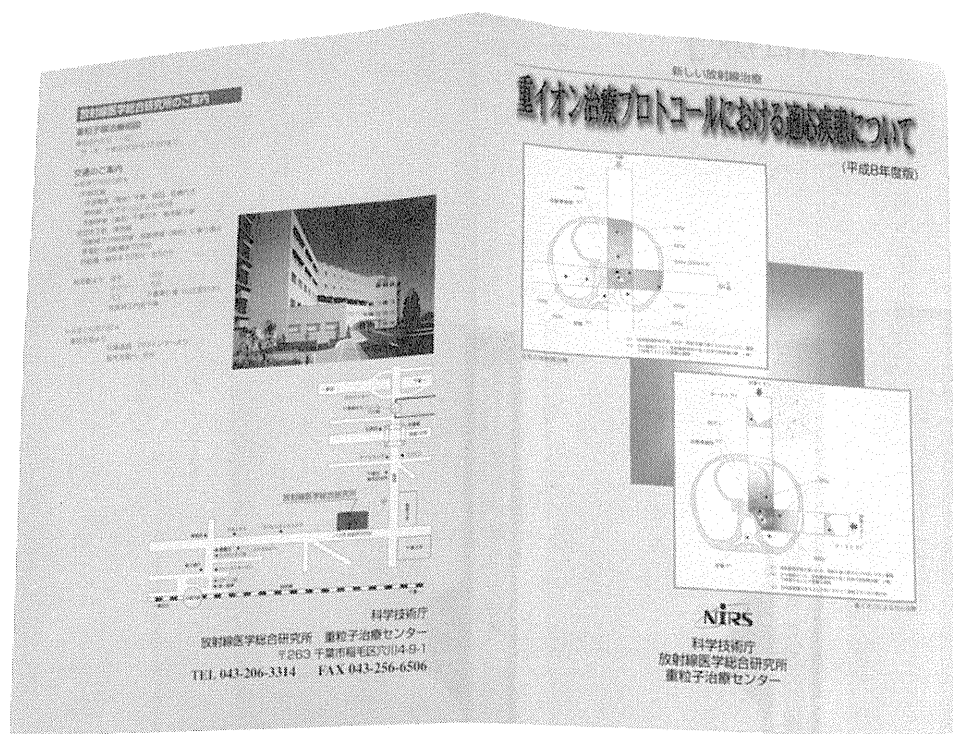
パンフレット

- ・「重粒子治療センター〈新病院〉のごあんない」
- ・「重粒子線がん治療装置」HIMAC



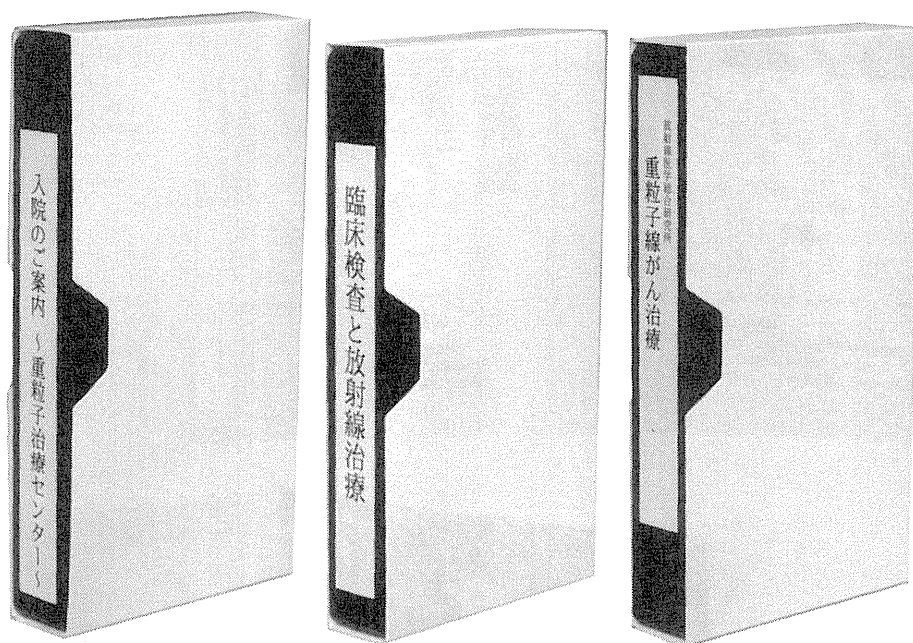
パンフレット

- ・「重イオン治療プロトコルにおける適応疾患について」
- ・「重粒子線治療をお受けになる方のために」



ビデオ

- ・ 「入院のご案内～重粒子治療センター～」
- ・ 「臨床検査と放射線治療」
- ・ 「重粒子線がん治療」



8. 重粒子線治療に関連した業績一覧

重粒子線治療関連研究発表

I. 論文

1. Tsujii,H., Morita,S., Miyamoto,T., Mizoe,J., Mukai,M., Nakano,T., Kato,H., Kamada,T., Ishikawa,A., Matsuoka,Y.: Preliminary results of phase I/II carbon-ion therapy at the NIRS. International Journal of Brachytherapy, 13(1):1-8,1997.
2. Nakano,T., Oka,K., Ishikawa,A., Morita,S.: Correlation of cervical carcinoma c-erbB-2 oncogene with cell proliferation parameters in patients treated with radiation therapy for cervical carcinoma. Cancer, 79:513-520,1997.
3. Nakano,T., Oka,K., Taniguchi,T.: Manganese superoxide dismutase expression correlates with p53 status and local recurrence of cervical carcinoma treated with radiation therapy. Cancer Res., 56:2771-2775,1996.
4. Yoshioka,H., Onaya,H., Itai,Yuji., Nishimura,H., Matsumura,A., Tsunoda,T., Kandatsu,S., Koga,M., Yoshikawa,K., Kato,H., and Tsujii,H.: Comparison Between Magnetization Transfer Contrast and fast spin-echo mr Imaging of degenerative disease of the cervical spine at 0.3 t. Magnetic Resonance Imaging, 15(1): 37-45,1997.
5. Endo,M., Koyama,I., Minohara,S., Miyahara,N., Tomura,H., Kanai,T., Kawachi,K., Tsujii,H., Morita,K.: Hiplan-a heavy ion planning system at HIMAC. 日本放腫会誌, 8:231-238,1996.
6. 辻井博彦、辻比呂志、奥村敏之：重粒子線治療の進歩. 癌と化学療法, 21(7):929-935,1994.
7. 辻井博彦：陽子線治療の進歩と展望. 日放腫会誌, 6:63-76,1994.
8. 辻井博彦：難治癌の対策－臨床面から－. 癌の臨床, 41(6):731-735,1995.
9. 辻井博彦：重粒子線治療. KEY WORD 1995-'96 癌, 赤沢修吾他編, 144-145, 先端医学社, 東京, 1995.
10. 溝江純悦、森田皓三、辻井博彦、宮本忠昭、松岡祥介、遠藤真広、鎌田正：重粒子線治療の臨床試行と成果. Innervation, 10(5):10-12,1995.
11. 溝江純悦、辻井博彦：重イオン治療の将来展望. 癌の臨床, 41(14):1697-1703,1995.
12. 加藤博敏、辻井博彦、森田皓三：膵癌の重粒子線治療. 胆と膵, 16(6):501-508,1995.
13. 鎌田正、辻井博彦：粒子線照射. 総合臨床, 44:1962-1966,1995.
14. 辻井博彦：身近なところで役立っている放射線－医学への応用－病気を治療する. SUT BULLETIN, 11:12-16,1996.
15. 辻井博彦、加藤博敏：肝臓癌に対する荷電粒子線療法の確立に関する研究. INNERVISION, 11(8):16,1996.
16. 辻井博彦：粒子線治療最近の話題－. 放射線科学, 39(10):387-389,1996.
17. 辻井博彦：重粒子線がん治療の展望と将来. 日本臨床, 54(1):268-273,1996.
18. 辻井博彦：重粒子治療の現状と展望. 新医療, 264:73-77,1996.
19. 辻井博彦：粒子線治療国際会議（PTCOGXXIV）に出席して－粒子線治療最近の話題－. 放射線科学, 39(10):387-389,1996.
20. 森田皓三、辻井博彦：重粒子線治療. 日医雑誌, 116:55-57,1996.
21. 宮本忠昭、加藤博敏：重粒子線治療. 消化器癌, 6:285-291,1996.
22. 宮本忠昭、佐藤眞一郎：重粒子線がん治療多施設間共同利用ネットワーク研究. 画像電子学会誌, 25:92-95, 1996.
23. 宮本忠昭、辻井博彦：重粒子線治療による肺癌治療の可能性. 内科, 78(5):911-914,1996,11.
24. 宮本忠昭、加藤博敏：重粒子線治療. 消化器癌, 6:285-291,1996.

25. 宮本忠昭、佐藤眞一郎：重粒子線がん治療多施設間共同利用ネットワーク研究. 画像電子学会誌, 25:92-95,1996.
26. 宮本忠昭、辻井博彦：重粒子線治療による肺癌治療の可能性. 内科, 78(5):911-914,1996,11.
27. 加藤博敏、山口武人、税所宏光、辻井博彦：膝がん治療の現況と新しい試み－膝癌に対する放射線治療の現況と将来－. 癌と化学療法, 23:1642-1646,1996.
28. 鎌田 正、辻井 博彦、森田 皓三：粒子線治療の現況と今後の動向. 先端医療, 3(2):44-46,1996.
29. 鎌田正、辻井博彦：重粒子治療の現況. 映像情報, 28(20):1179-1183,1996.
30. 松岡祥介、辻井博彦：重粒子線治療. 放射線と産業, 71:18-23,1996.
31. 吉川京燦：重粒子線治療における PET 腫瘍診断の役割と展望. ISOROPE NEWS, 505:2-6,1996.
32. 安川朋久、山口 豊、青柳壽幸、吉川京燦：¹¹C-メチオニン PET による肺癌の肺門、縦隔リンパ節転移診断. 肺癌, 36:919-926,1996.
33. 辻井博彦：線量集中照射法の可能性について. 癌の臨床, 43:215-220,1997.
34. 辻井博彦：重粒子放射線によるがん治療の現況. バイオメカニズム学会誌, 21(3):108-112,1997.
35. 辻井博彦：重イオン治療（Ⅱ各種放射線治療法の現況と展望）. INNERVISION, 12(10):30-34,1997.
36. 辻井博彦：加速器の医学利用－放射線治療. 学術月報, 10:55-57,1997.
37. 辻井博彦：粒子線治療、これだけは知っておきたい(癌診療の知識). 監修阿部令彦, 365-374, 金原出版, 1997.
38. 辻井博彦：荷電粒子線治療の実績と臨床的評価. 日本臨床, 55(6):272-279,1997.
39. 森田新六、辻井博彦：HIMAC 重粒子によるがん治療 臨床応用の現況 エネルギーレビュー, 17:17-19, 1997.
40. 森田新六、辻井博彦：癌診療最前線 重粒子線治療. 血液・免疫・腫瘍, 2:120-124,1997.
41. 森田新六、辻井博彦：重粒子治療. 血液・免疫・腫瘍, 2(4):120-124,1997.
42. 宮本忠昭、青柳壽幸、辻井博彦、山口豊：肺癌に対する重粒子線治療. 日本外科学会誌, 98:60-67,1997.
43. 宮本忠昭、辻井博彦、山口 豊：呼吸器疾患. 肺癌に対する新しい放射線治療－重粒子線, 中山書店, 1997.
44. 宮本忠昭：放射線治療. 日本内科学会誌, 86:79-87,1997.
45. 宮本忠昭、辻井博彦、山口豊：肺癌に対する新しい放射線治療. 最新内科大系, :308-318,1997.
46. 溝江純悦：DVHs の臨床（高線量率腔内照射に於ける直腸障害の分析）. 医療標準線量, 2:21-26,1997.
47. 久保長生、高倉公朋、溝江純悦：VI.脳腫瘍、1. 重粒子線による治療. Annual Review 神経 1997,
48. 中野隆史、岡邦行：癌放射線治療効果と関連する病理組織学的指標. 医学の歩み, 183:270-271,1997.
49. 中野隆史、森田新六：子宮体癌の放射線単独治療. 癌の臨床, 43(11):1271-1278,1997.
50. 松岡祥介、辻井博彦：重イオン治療 -局所療法のいき着く所は-. 癌の臨床, 43:597-603,1997.
51. 松岡祥介、辻井博彦：Radiotherapy Today - 放射線照射を中心とするがん治療の現況と行方 Ⅱ各種放射線治療法の現況と展望 5. 重イオン治療. INNERVISION, 12:30-34,1997.

52. 青柳壽幸、山口豊、安川朋久、吉川京燦、戸川貴史、油井信春、木村秀樹、鈴木和利、宮本忠昭、辻井博彦：¹¹C-Methionin PET および²⁰¹Tl SPECT による肺癌リンパ節転移診断の比較検討。肺癌, 37(2):169-177,1997.
53. 寺原敦朗、中野隆史、辻井博彦：DVH による粒子線治療の臨床評価。癌と化学療法、25(1):34-42,1998.

II. 著書

1. 辻井博彦：粒子線治療。これだけは知っておきたい(癌診療の知識), 監修阿部令彦, 365-374, 金原出版, 1997.
2. 辻井博彦：粒子線治療。婦人科がん治療学, 監修町田起一郎, 340-347, 金原出版, 東京 1997.
3. 宮本忠昭, 辻井博彦, 山口 豊：呼吸器疾患、肺癌に対する新しい放射線治療—重粒子線。中山書店, 1997.
4. Ohsuga, T., Matsuzaki, Y., Chiba, T., Tsujii, H.: Radiotherapy. Liver Cancer (Eds. Okuda, K., Tabor, E.), 481-496, Churchill Livingstone, London, 1997.
5. Tsujii, H.: The current status and perspective of heavy-ion therapy. Progress in Radio-Oncology. (Ed. Kogelnik, HD and Sedlmayer F), 709-721, Monduzzi Editore, Italy, 1998.

III. プロシーディング

1. Tsujii, H., Mizoe, J., Miyamoto, T., Mukai, M., Nakano, S., Morita, K., Kawachi, K.: Commencing HIMAC heavy-ion clinical trials at NIRS. Proc. of NIRS International Seminar on the Application of Heavy Ion Accelerator to Radiation Therapy of Cancer in connection with XXI PTCOG Meeting, 212-218, 1994.
2. Kamada, T., Tsujii, H., Irie, G., Mizoe, J., Arimoto, T., Shirato, H., Takamura, A.: Radiotherapy dedicated CT system-RT-CT system-the Hokkaido University experience. Proc. XVI International Cancer Congress, 2713-2717, 1994.
3. Tsujii, H., Mizoe, J., Miyamoto, T., Morita, S., Mukai, M., Nakano, T., Kamada, T., Morita, K.: Phase I/II clinical trials of carbon ion therapy at NIRS. 2nd Italy-Japan Workshop on Radiation Effects and Biomedical Applications, ENEA (National Agency for New Technology, Energy and the Environment, CR Casaccia, Rome, 24-1 - 24-6, 1995.
4. Tsujii, H., Morita, S., Mizoe, J., Kato, T., Nakano, T., Kamada, T., and Hirao, Y.: Planning for coordinate for coordinate program for expansion of proton and ion beam therapy in Japan. Proc. of the 14th International Conference on Application of Accelerators in Research and Industry, Denton, 1269-1272, 1996.
5. Tsujii, H., Morita, K., Hirao, Y.: Clinical experiences of heavy-ion radiotherapy with HIMAC. Proc. of the Sixth CHINA-JAPAN JOINT SYMPOSIUM, Chengdu, China, 127-130, 1996.
6. Yoshikawa, K., Koga, M. et al The initial human PET imagings of C-11 distribution yielded by autoactivation of C-12 beams in the heavy-ion therapy. Proc. of The Society of Nuclear Medicine 43rd Annual Meeting, 1996.6.
7. Mizoe, H., Tsujii, S., Morita, T., Kamada, Y., Matsuoka, Y., Osaka, Y., Niibe: Carbon ion radiotherapy for advanced head & neck cancer. Radiotherapy and Oncology, 43:S7, 1997.
8. Nakano, T., Suzuki, M., Morita, S., Abe, A., Tsujii, H.: Modern trend in radiotherapy-Heavy particle radiotherapy for cervical cancer. Proc of Int. J. Gynec. Cancer, 7:15, 1997.
9. Nakano, T., Ohno, T., Niibe, S., Ishikawa, A., Morita, S., Tsujii, H., Oka, K.: Immunohistochemical prediction of radiation response and local control in radiation therapy for cervical cancer. Radiotherapy and Oncology, 43:S75, 1997.
10. Kamada, T., Tsujii, H., Mizoe, J. E., Matsuoka, Y., Minohara, S., Osaka, Y., Endo, M., Kanai, T.: Horizontal CT system in HIMAC. XII International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy. Salt Lake City, :489, 1997.5.27-30.

11. Matsuoka,Y., Mizoe,J.E., Osaka,Y., Kamada,T., Tsujii,H.: The patch field technique of heavy ion therapy. XII International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy. Salt Lake City, :490,1997.5.27-30.
12. Abe,A., Nakano,T., Ohno,T., Terahara,A., Morita,S., Tujii,H.: MR Imaging in the evaluation of cervical cancer treated with radiotherapy. Proc of Int.J.Gynec.Cancer, 7:37,1997.
13. Osaka,Y., Kamada,T., Matsuoka,Y., Minohara,S., Mizoe,J-E., Tomura,H., Endo,M., Kanai,T., and Tsujii,H.: Clinical experience of heavy ion irradiation synchronous with Respiration.
14. XII International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Salt Lake City, Utah USA, 176-177, 1997.
15. Ohno,T., Nakano,T., Abe,A., Niibe,S., Morita,S., Oka,K., Kurosu,H., Tsujii,H.: Carbon beams cause faster radiation response of cervical cancer than X-rays. Radiotherapy and Oncology, 43:S76,1997.
16. Ohono,T., Nakano,T., Niibe,S., Abe,A., Terahara,A., Morita,S., Tujii,H. Oka,K.: Bax protein expression correlates radiation-induced apoptosis in fractionated radiation therapy for cervical cancer. Proc of Int.J.Gynec.Cancer, 7:36,1997.
17. Niibe,Y., Nakano,T., Ohno,T., Abe,A., Morita,S., Tujii,H., Oka,K.: p53 and p21-proteins are associated with radiation induced apoptosis in cervical cancer. Proc of Int.J.Gynec.Cancer, 7:47,1997.
18. Niibe,Y., Nakano,T., Ohono,T., Abe,A., Oka,K., Tujii,H.: Relationship between radiation-induced apoptosis, p53 and p21-protein. Expressions in patients with uterine cervical cancer. Radiotherapy and Oncology, 43:S75,1997.
19. Tomitani,T., Kanazawa,M., Yoshikawa,K., et al.: Effect of target fragmentation on the imaging of autoactivation of heavy ions. PTCOG27, 1997.11.
20. Sassa,T., Girard,F., Suhara,T., Sudo,Y., Koga,M., Obata,T., Okubo,Y., Toru,M., Ikehira,H., Yoshida,K.: Direct 2D-spectroscopic imaging of lithium in patients. Abstracts of the 6th World Congress of Biological Psychiatry. Nice, 42(1S):74-78,1997.
21. Suhara,T., Sudo,Y., Okubo,Y., Obata,T., Yoshida,K., Yoshikawa,K.: Role of pulmonary binding site on pharmacokinetics of antidepressants measured by PET. Abstracts of the 6th World Congress of Biological Psychiatry, Nice, 42(1S):90-25,1997.
22. Tsujii,H.: Overview of clinical research on heavy particle radiotherapy in japan. Medical Applications of Isotope and Radiation Invited Papers on 1998 Symposium on Isotope and Radiation Applications, Taiwan, 102-112,1998.
23. Tsujii,H.: The current status and perspective of heavy-ion therapy. Proc. of the 6th International Meeting on Progress in Radio-Oncology ICRO/OGRO(Ed. Kogelnik,HD and Sedlmayer F), Monduzzi Editore, Italy, 709-721,1998.
24. 辻井博彦：重粒子線治療の現状と今後の展望. 第6回放射線プロセスシンポジウム講演要旨集, 東京国立教育会館, 32-33,1996.1.
25. 辻井博彦：重粒子線治療の現状と将来. 第32回日本医学放射線学会秋季臨床大会抄録集, 56(10):235, 1996.10.
26. 辻井博彦：荷電粒子線治療高エネルギー粒子線で難治癌を治す. 第22回日本アイソトープ・放射線総合会議講演要旨集, 横浜, B650,1996.12.
27. 辻井博彦：臨床面より－放射線療法による癌治療の反省と将来展望－. 第55回日本医学放射線学会学術発表会抄録集, 56(2),1996.4.
28. 中野隆史, 森田新六, 古川重夫, 阿部敦子, 大野達也, 金井達明, 平岡武, 辻井博彦：眼ぶどう膜悪性黒色腫の陽子線治療. 日本放射線腫瘍学会誌, 1996.11,27-29.
29. 松岡祥介, 大坂康博, 鎌田正, 溝江純悦, 辻井博彦：重イオン治療におけるパッチ・フィールド照射. 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会報文集, 285,1996.
30. 大坂康博, 鎌田正, 松岡祥介, 青柳壽幸, 加藤博敏, 溝江純悦, 宮本忠昭, 森田新六, 辻井博彦：呼吸同期による重粒子線治療の経験. 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会報文集, 189,1996.

31. 大野達也、中野隆史、阿部敦子、新部謙、森田新六、森田皓三：子宮頸癌放射線治療におけるアポトーシスの出現と組織学的照射効果の関連. 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会報文集, 235,1996.
32. Morita,K., Mizoe,J.: Clinical phase I/II trial using carbon ion beam at NIRS. In Proceedings of the 8th Workshop of the German- Japanese Radiological Affiliation, 日独医報, 42:95-96,1997.
33. 溝江純悦、辻井博彦：重イオン治療の可能性. Jpn.J.Cancer Res., 88(Suppl):48,1997.
34. 溝江純悦、辻井博彦：重イオン治療の現況と将来. Proceedings of the Japan Radiation Research Society, :61,1997.
35. 溝江純悦、辻井博彦、鎌田 正、松岡祥介、大坂康博：頭頸部腫瘍に対する炭素イオンの18回/6週間と16回/4週間の線量分割法の比較. 日本放射線腫瘍学会誌, (補稿1) 9:297,1997.
36. Mizoe,J.: Treatment planning of heavy charged particle in NIRS. 日独医報, 42:125-127,1997.
37. 大野達也、中野隆史、宮原信幸、阿部敦子、新部 謙、森田新六、辻井博彦：子宮頸癌放射線治療患者における腫瘍内酸素分圧の変動. 日本放射線腫瘍学会誌, 9(suppl.1):179:1997.
38. 新部謙、中野隆史、大野達也、宮原信幸、阿部敦子、森田新六、辻井博彦：子宮頸癌放射線治療中の腫瘍内酸素分圧とアポトーシスの関係. 日本放射線腫瘍学会誌, 9(suppl.1):178:1997.
39. 吉川京燦：C-11 methionine PET による腫瘍診断. 第2回粒子線によるガン治療シンポジウム, 敦賀, 1997.12.
40. 阿部敦子、中野隆史、大阪康博、新部 謙、森田新六、辻井博彦：MRI 画像を用いた子宮頸癌の放射線治療効果判定. 第57回日本医学放射線学会学術発表会抄録集,206,1998.

IV. 口演発表

1. Tsujii,H., Mizoe,J., Miyamoto,T., Mukai,M., Nakano,S., Morita,K., Kawachi,K.: Commencing HIMAC heavy-ion clinical trials at NIRS. NIRS International Sminar on the Application of Heavy Ion Accelerator to Radiation Therapy of Cancer in connection with XXI PTCOG Meeting, 1994.
2. Tsujii,H., Mizoe,J., Miyamoto,T., Morita,S., Mukai,M., Nakano,T., Kamada,T., Morita,K.: Phase I/II clinical trials of carbon ion therapy at NIRS. 2nd Italy-Japan Workshop on Radiation Effects and Biomedical Applications, ENEA (National Agency for New Technology, Energy and the Environment, CR Casaccia, Rome, 1995.
3. Tsujii,H.: Clinical experiences with protons and heavy ions. Fifth Intenational Meeting in Radio-Oncology (ICRO/OGRO), Salzburg, Austria, 1995.5.10-14.
4. Tsujii,H.: Clinical experience of proton therapy in deeply-seated tumors. The 1995 Congress and Scientific Meeting Association,Taipei, 1995.6.
5. Tsujii,H.: Clinical experiences of HIMAC carbon-ion therapy at NIRS. The 5th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine, GSI Darmstadt, 1995.8.
6. Tsujii,H.: Overview of heavy-ion therapy. Tenth International Congress of Radiation Research, Wurzburg, Germany, 1995.8.
7. Tsujii,H.: Overview of heavy charged particle therapy. The 13th Annual Congress of The Korean Society For Therapeutic Radiology and Oncology, Korea, 1995.9.
8. Tsujii,H., Mizoe,J., Miyamoto,T., Kamada,T., Matsuoka,Y., Morita,K.: Preliminary clinical results of HIMAC carbon-ion radiotherapy, IAEA Advosory Group Meeting on Radiation Quality and Radiation Biology in Hadron Therapy, Vienna, 1995.10.23-26.
9. Tsujii,H., Mizoe,J., Miyamoto,T., Morita,S., Mukai,M., Nakano,T., Kato,H., and Kamada,T., Morita,K.: Preliminary results of carbon-ion therapy at NIRS, PTCOG X X IV, Detroit, 1996.4.24-26

10. Tsujii,H., Morita,K., Hirao,Y.: Clinical experiences of heavy-ion radiotherapy with HIMAC. *Accelerators for Nuclear Science and Their Applications*,
11. Sixth CHINA-JAPAN JOINT SYMPOSIUM, Chengdu, China, 1996.10.21-23.
12. Tsujii,H., Morita,S., Mizoe,J., Kato,T., Nakano,T., Kamada,T., and Hirao,Y.: Planning for coordinate for coordinate program for expansion of proton and ion beam therapy in Japan. *Fourteenth International Conference on Application of Accelerators in Research and Industry*, Denton, 1996.
13. Mizoe,J., Tsujii,H., and Morita,K.: Present status of charged particle therapy for head & neck cancer in Japan. *The 8th Workshop of the German-Japanese Radiological Affiliation, Bremen(Germany)*, 1996.6.
14. Yoshikawa,K., Koga,M. et al.: The initial human PET imagings of C-11 distribution yielded by autoactivation of C-12 beams in the heavy-ion therapy. *Proc. of The Society of Nuclear Medicine 43rd Annual Meeting*, 1996.6.
15. Tomitani,T., Yoshikawa,K., et.al.: Imaging of ¹¹C distribution in patients induced by autoactivation of ¹²C beams. *Second Int. Symp. on Hardron Therapy, Villigen and Geneva, Switzerland*, 1996.9.9-13.
16. Tsujii,H., Mizoe,J., Kamada,T., Matsuoka,Y., Osaka,Y., Miyamoto,T., Morita,S.: Heavy-ion radiotherapy for head and neck tumors. *Tenth International Symposium of the foundation for promotion of cancer research*, Tokyo, 1997.4.22-24.
17. Tsujii,H.: Clinical trials for carbon ion therapy at HIMAC. *PTCOG XXVI*, Boston, 1997.4.29-5.4.
18. Tsujii,H.: Clinical trials of carbon-ion therapy at NIRS. *The 6th Workshop on Heavy-Charged Particles in Biology and Medicine*, Baveno, 1997.10.29-30.
19. Tsujii,H.: The place of radiotherapy for localized invasive bladder cancer. *The 5th International Consensus Meeting on Bladder Cancer*. Tokyo, 1997.11.6-8.
20. Tsujii,H.: Overview of phase I / II studies in carbon ion therapy. *PTCOG XXVII*, Chiba, Japan, 1997.11.17-19.
21. Mizoe,J.E., Tsujii,H., Morita,S., Kamada,T., Matsuoka,Y., Osaka,Y., Niibe,Y.: Carbon ion radiotherapy for advanced head & neck cancer. *ICRO'97,Beijing(China)*, 1997.6.
22. Mizoe,J.: Preliminary result of Phase I/II clinical study of advanced Head & Neck cancer treated by carbon ions. *PTCOGXXVII*, Chiba(Japan), 1997.11.
23. Nakano,T.: QA of brachytherapy for cervical cancer in Japan. *IAEA Coordinated Research Meeting "Quality assurance in radiation therapy" RAS/027*, Beijing, China, 1997.6.9-12.
24. Nakano,T.: Sixth biennial meeting of the international gynecologic cancer society Fukuoka, Japan, 1997.10.21-24.
25. Nakano,T.: Patients characteristics of international coordination trial of radiation therapy of cervical cancer. *The fifth Seminar on Radiation Oncology-Regional Nuclear Cooperation in Asia: Korea Cancer Hospital*, Seoul, Korea, 1997.11.4-8.
26. Nakano,T., Suzuki,M., Morita,S., Abe,A., Tsujii,H.: Heavy particle radiotherapy for cervical cancer. *Radiation oncology seminar in Indonesia university*, 1997.11.8.
27. Kamada,T., Tsujii,H., Mizoe,J., Matsuoka,Y., Osaka,Y., Endo,M., and Kanai,T.: Horizontal CT system in HIMAC. *XIIth International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy (Salt LakeCity)*, 1997.5.
28. Kamada,T., Tsujii,H., Mizoe,J., Matsuoka,Y., Osaka,Y., Endo,M., and Kanai,T.: Development of horizontal CT system in HIMAC. *PTCOG meeting*, 1997.11.
29. Matsuoka,Y., Mizoe,J., Osaka,Y., Kamada,T., Tsujii,H., Koyama-Itou,H., and Endo,M.: The patch field technique of heavy ion therapy. *XII International Conference on the use of computers in radiation therapy. Solt Lake City, USA*, 1997.5.27-30.
30. Osaka,Y., Kamada,T., Matsuoka,Y., Minohara,S., Mizoe,J-E., Tomura,H., Endo,M., Kanai,T., and Tsujii,H.: Clinical experience of heavy ion irradiation synchronous with Respiration. *XII International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy*, Salt Lake City, Utah USA, 1997.

31. Osaka, Y., Kamada, T., Matsuoka, Y., Minohara, S., Mizoe, J., Tomaru, H., Endo, M., Kanai, T., Tsujii, H.: Clinical experience of heavy ion irradiation synchronous with respiration XII international conference on the use of computers in radiation therapy, Salt Lake City, Utah USA, 1997.5.27-30.
32. Ohno, T., Nakano, T., Abe, A., Niibe, Y., Morita, S., Oka, K., Kurosu, K., and Tsujii, H.: Carbon beams cause faster radiation response of cervical cancer than X-rays. ICRO'97 The International Congress of Radiation Oncology, Beijing, China, 1997.6.5-7.
33. Ohno, T., Nakano, T., Niibe, Y., Abe, A., Morita, S., Tsujii, H., and Oka, K.: Molecular pathological analysis of heavy ion radiotherapy for cervical cancer. 27th Proton Therapy Cooperative Group (PTCOG) Meeting, Chiba, Japan, 1997.11.17-19.
34. Niibe, Y., Nakano, T., Ohno, T., Abe, A., Oka, K., Tsujii, H.: Relationship between radiation-induced apoptosis, p53 and p21-protein expressions in patients with uterine cervical cancer. The International Congress of Radiation Oncology, ICRO'97, Beijing, China, 1997.6.5.-6.7.
35. Niibe, Y., Nakano, T., Ohno, T., Abe, A., Morita, S., Tsujii, H., Oka, K.: P53 and p21 proteins are associated with radiation-induced apoptosis in cervical cancer. Sixth Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, Fukuoka, Japan, 1997.10.20-24.
36. Obata, T., Saito, K., Iwasawa, T., Hirono, K., Yoshida, T., Matsubara, S.: Dynamic magnetic resonance imaging of transcorneal dispersion of oxygen into anterior chamber of human eye. Proceeding of the Society of Magnetic Resonance, 766 4th Annual Scientific Meeting Vancouver, 1997.
37. Nakano, T., Suzuki, M., Morita, S., Abe, A., Tsujii, H.: Modern trend in radiotherapy-Heavy particle radiotherapy for cervical cancer. Proc of Int.J.Gynec.Cancerr, 7:15,1997.
38. Nakano, T., Ohno, T., Niibe, S., Ishikawa, A., Morita, S., Tujii, H., Oka, K.: Immunohistochemical prediction of radiation response and local control in raioation therapy for cervical cancer. Radiotherapy and Oncology, 43:S75,1997.
39. Ohono, T., Nakano, T., Niibe, S., Abe, A., Terahara, A., Morita, S., Tujii, H., Oka, K.: Bax protein expression correlates radiation-induced apoptosis in fractionated radiation therapy for cervical cancer. Proc of Int.J.Gynec.Cancer, 7:36,1997.
40. Abe, A., Nakano, T., Ohno, T., Terahara, A., Morita, S., Tsujii, H.: MR imaging in ther evaluation of cervical cancer treated with radiotherapy. Proc of Int.J.Gynec. Cancer, 7:37,1997.
41. Tsujii, H., Miyamoto, T., Yamamoto, N., et al.: Heavy-ion therapy: a magic bullet in lung cancer treatment?. Aichi Cancer Center International Symposium IV, Nagoya, 1998.1.31.
42. Tsujii, H.: Heavy particle treatment and its future in Japan. Formosa-Japan Symposium on Radiation Oncoloby, Kaohsiung, Taiwan, 1998.2.7.
43. Tsujii, H.: Clinical potential of improved local control in charged particle therapy. The 8th Asian & Oceanian Congress of Radiology (AOCR '98). 神戸, 1998.4.7.-4.8.
44. Tsujii, H.: Overview of clinical research on heavy particle radiotherapy in Japan. 1998 Symposium on Isotope and Rasiation Applications. Taiwan, R.O.C., 1998.5.7-9.
45. Tsujii, H., Morita, S., Miyamoto, T., Mizoe, J., Nakano, T., Kamada, T., Kato, H., and Murata, M.: The current status and perspective of heavy-ion therapy. Proc. of ICRO/OGRO 6th International Meeting on Progress in Radio-Oncology (ICRO/OGRO). Austria, 1998.5.13-17.
46. Minohara, S., Endo, M., Kanai, T., Mizoe, J., Kamada, T., Matsuoka, Y., Tsujii, H.: Patient positioning system using horizontal CT. CAR'98 Computer Assisted Radiology and Surgery 12th International Symposium and Exhibition, Tokyo, 1998.6.24-27.
47. 辻井博彦：肺癌の重粒子線治療。平成6年度肺がん検診研究会，水戸，1995.3.
48. 辻井博彦、森田皓三：重粒子線治療。第24回日本医学学会総会，名古屋，1995.4.

49. 辻井博彦：癌治療の反省と将来への展望－進行・再発－放射線療法. 第20回日本外科系連合学会学術集会, 東京, 1995.6.
50. 辻井博彦：重粒子線治療の可能性とその成果. 放射線利用セミナー放射線診断・治療の最前線, 千葉・幕張, 1995.10.3.
51. 辻井博彦：放射線治療における重粒子線治療の役割. 第65回広島がん治療研究会, 広島, 1995.10.
52. 辻井博彦：夢の放射線・粒子線治療(陽子線・重粒子線治療). 日本放射線腫瘍学会・第8回学術大会X線発見100年記念事業, 東京, 1995.11.11.
53. 辻井博彦：重粒子線治療の現状と将来. 粒子線によるガン治療シンポジウム. 敦賀, 1995.11.22-23.
54. 辻井博彦：粒子線照射装置の概要・粒子線照射の現状. 日本放射線技師会セミナー, 鈴鹿, 1995.12.5.
55. 辻井博彦：肝癌の放射線治療. 第7回奈良－放射線医学－UPDATE, 奈良, 1995.12.21.
56. 宮本忠昭、青柳壽幸、高村大、溝江純悦、鎌田正、辻井博彦、森田皓三：重粒子線による肺癌の治療. 第36回日本肺癌学会総会, 千葉・幕張, 1995.10.17.
57. 辻井博彦：重粒子線治療の現状と今後の展望. 第6回放射線プロセスシンポジウム, 東京国立教育会館, 1996.1.17-18.
58. 辻井博彦：重粒子線治療の進歩と展望. 第34回日医生涯教育講座, 千葉, 1996.2.24.
59. 辻井博彦：重粒子線治療の進歩と展望. 第41回千葉県医師会学術大会連合大会, 千葉, 1996.2.24.
60. 辻井博彦：重粒子線治療の進歩と展望. 第72回千葉医学会学術大会, 千葉, 1996.2.24.
61. 辻井博彦：放射線療法による癌治療の反省と将来展望. 日本医学放射線学会総会シンポジウム, 横浜, 1996.4.
62. 辻井博彦：放射線療法の進歩. 千里サイエンスシンポジウム, 大阪, 1996.5.31.
63. 辻井博彦：線量集中照射法の可能性について. 放射線による制癌シンポジウム－基礎と臨床との対話－, 長崎, 1996.6.14-15.
64. 辻井博彦：重粒子線がん治療臨床試行の現状. 第132回例会「医療とニューメディアを考える会」, 千葉, 1996.6.24.
65. 辻井博彦：重粒子線治療の現状と将来. 第32回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 1996.10.
66. 辻井博彦：がんの粒子線治療の現状. 第二回旭川放射線セミナー, 北海道, 1996.10.9.
67. 辻井博彦：荷電粒子線治療高エネルギー粒子線で難治癌を治す. 第22回日本アイソトープ・放射線総合会議, 横浜, 1996.12.
68. 奥村敏之、秋根康之、辻比呂志、大原 潔、立崎英夫、丸橋 晃、菅原信二、辻井博彦：食道癌に対する陽子線治療成績, 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会, 京都, 1996.11, 27-29
69. 向井 稔、森田新六、辻井博彦：食道癌に対するOK-432の局所投与を併用した集学的治療の成績, 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会, 京都, 1996. 11, 27-29.
70. 溝江純悦、松岡祥介、鎌田 正、阿部敦子、寺原敦朗、辻井博彦：悪性グリオーマに対する炭素イオンの フェイズ I/II 臨床試行研究－Preliminary results of 7 cases－ 第5回脳腫瘍カンファランス, 箱根, 1996.11.
71. 中野隆史、森田新六、古川重夫、阿部敦子、辻井博彦：ぶどう膜悪性黒色腫の陽子線治療. シンポジウム 眼の腫瘍, 第100回日本眼科学会総会, 京都, 1996.5.15.
72. 中野隆史：子宮頸癌放射線治療の国際共同臨床研究. 第4回アジア地域原子力協力・放射線治療セミナー, 韓国・ソウル 韓国がんセンター病院, 1996.11.4-9.
73. 中野隆史、森田新六、古川重夫、阿部敦子、大野達也、金井達明、平岡武、辻井博彦：眼ぶどう膜悪性黒色腫の陽子線治療, 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会, 京都, 1996.11, 27-29

74. 中野隆史、他：眼球悪性黒色腫の陽子線治療成績. 第 回日本放射線腫瘍学会総会, 大阪, 1996.11.
75. 中野隆史：放射線治療における予後・局所制御の病理組織学的指標と重粒子線治療. シンポジウム:放射線生物学の臨床応用. 第 39 回日本放射線影響学会総会, 大阪, 1996.11.
76. 松岡祥介、大坂康博、鎌田正、溝江純悦、辻井博彦：重イオン治療におけるパッチ・フィールド照射. 日本放射線腫瘍学会第 9 回学術大会, 京都, 1996.11.27-29.
77. 松岡祥介、溝江純悦、鎌田正、辻井博彦他:重イオン治療におけるパッチ・フィールド照射. 日本放射線腫瘍学会, 京都, 1996.12.
78. 辻比呂志、丸橋晃、千葉俊也、秋根康之、板井悠二、兵頭明夫、能勢忠男：頭蓋内 AVM に対する定位的陽子線治療. 日本医学放射線学会総会, 横浜, 1996.4.
79. 青柳壽幸、古賀雅久、吉川京燦 他： ^{67}Ga 、 ^{201}Tl -SPECT および ^{11}C -メチオニン PET による肺癌リンパ節診断. 第 55 回日本医学放射線学会, 横浜, 1996.4.
80. 大坂康博、鎌田正、松岡祥介、青柳壽幸、加藤博敏、溝江純悦、宮本忠昭、森田新六、辻井博彦：呼吸同期による重粒子線治療の経験. 日本放射線腫瘍学会第 9 回学術大会, 京都, 1996.11.27-29.
81. 大野達也、中野隆史、阿部敦子、新部 謙、森田新六、辻井博彦、森田皓三：子宮頸癌放射線治療におけるアポトーシスの出現と組織学的照射効果の関連. 日本放射線腫瘍学会, 京都, 1996.11.27-29.
82. 吉岡、神立、古賀 他：頭頸部領域における粘膜悪性黒色腫の MRI. 日本磁気共鳴医学会大会, 1996.9.
83. 古賀雅久、吉川京燦 他：肺腫瘍 ^{11}C -メチオニン PET と MRI の術前リンパ節描出能の比較. 第 36 回日本核医学会総会, 京都, 1996.9.
84. 吉川京燦：PET の臨床応用 -悪性腫瘍の治療効果判定-. 第 33 回理工学における同位元素研究会発表会, 東京, 1996.7.
85. 辻井博彦：がん治療における重イオン治療の可能性について. 第 14 回 中央放射線学会, 1997.6.18-20.
86. 辻井博彦：放医研の重イオン治療体制の整備と初期成果. 兵庫粒子線治療国際シンポジウム '97, , 兵庫, 1997.8.
87. 辻井博彦：重イオン治療の可能性. 第 56 回日本癌学会総会、シンポジウム” 癌量子治療の新展開”、京都市、1997 年 9 月.
88. 辻井博彦：産業医学と放射線. 日医認定産業医研修会, 教育講演, 千葉市総合保険医療センター, 1997.9.25.
89. 辻井博彦：放医研の臨床試行体制. 日本腫瘍学会, 高松, 1997.10.30-11.1.
90. 辻井博彦：膀胱癌の重粒子線治療. 国際膀胱癌シンポジウム, 東京, 1997.11.6-8.
91. 辻井博彦：がん治療の期待を担って・重粒子線治療の現状と将来. 国立病院療養所総合医学会-医療の原点・文科の統合-, 高松, 1997.11.13-14.
92. 辻井博彦：重粒子線治療. 粒子線によるがん治療シンポジウム, 敦賀, 1997.12.19.-20.
93. 溝江純悦、辻井博彦：重イオン治療の可能性. 第 56 回日本癌学会総会、シンポジウム” 癌量子治療の新展開”、京都, 1997.9.
94. 溝江純悦、辻井博彦、鎌田 正、松岡祥介、大坂康博：頭頸部腫瘍に対する炭素イオンの 18 回/6 週間と 16 回/4 週間の線量分割法の比較. 第 10 回日本放射線腫瘍学会, 高松, 1997.10.
95. 溝江純悦、辻井博彦：重イオン治療の現況と将来. 第 40 回放射線影響学会, ワークショップ” 放射線治療最新の進歩”, 1997.11.
96. 溝江純悦：重イオン治療の現況. 第 2 回粒子線によるがん治療シンポジウム、” 粒子線治療の現況”, 敦賀, 1997.12.

97. 中野隆史：教育講演:子宮頸癌の放射線感受性の免疫組織学的検索と放射線治療の個別化. 群馬放射線腫瘍学会, 1997.1.7.
98. 中野隆史、大野達也、新部譲、阿部敦子、森田新六、岡邦行：子宮頸癌の放射線治療におけるアポトーシスとその関連蛋白発現に関する研究. 第56回日本医学放射線学会生物部会教育講演, 横浜, 1997.4.4.
99. 加藤博敏：シンポジウム「びまん性肝疾患に対する画像診断の進歩：31P-MRSによるびまん性肝障害の鑑別診断と機能診断」. 第16回日本画像医学会, 1997.3.10.
100. 加藤博敏：放医研における放射線の医学応用研究. 放医研SR計画利用系研究会, 1997.8.25.
101. 傳田忠通、加藤博敏、他：重粒子線に対する肝細胞癌の放射線感受性に関する基礎的研究. 第56回日本癌学会総会, 1997.9.25.
102. 鎌田正、他：重粒子線治療における固定法. 治療談話会, 日大, 1997.3.
103. 安川朋久、青柳壽幸、藤澤武彦、山本直敬、吉川京燦：PETによる肺癌リンパ節転移診断—11C-メチオニンと18F-FDGの比較検討—. 大8回日本肺癌学会総会. 仙台, 1997.11.
104. 大坂康博 寺原敦朗 松岡祥介 鎌田正 宮本忠昭 溝江純悦 辻井博彦：肺腫瘍の呼吸移動に関連する因子の解析, 日本放射線腫瘍学会10回学術大会, 香川, 1997, 10, 30-11, 1
105. 大野達也：子宮頸癌の重粒子線治療効果の分子病理学的解析. 重粒子プロジェクト研究ワークショップ「共同利用研究と臨床試行—成果と今後の展望」, 放医研, 千葉, 1997.8.22.
106. 大野達也、中野隆史、宮原信幸、阿部敦子、新部 譲、森田新六、辻井博彦：子宮頸癌放射線治療患者における腫瘍内酸素分圧の変動. 日本放射線腫瘍学会第10回学術大会, 香川, 1997.10.30-11.1.
107. 大野達也、中野隆史、阿部敦子、寺原敦史、新部譲、森田新六、辻井博彦：子宮頸癌重粒子線治療における初期照射効果—X線との比較. 第18回群馬放射線腫瘍研究会, 太田市, 1997.1.11.
108. 新部 譲、阿部敦子、大野達也、中野隆史、森田新六、辻井博彦：傍子宮組織浸潤の認められなかった子宮頸癌 IVB 期の一症例. 第19回群馬放射線腫瘍研究, 前橋, 1997.7.5.
109. 新部 譲、中野隆史、大野達也、宮原信幸、阿部敦子、森田新六、辻井博彦：子宮頸癌放射線治療中の腫瘍内酸素分圧とアポトーシスの関係. 日本放射線腫瘍学会第10回学術大会, 香川, 1997.10.30-11.1.
110. 森本直樹、加藤博敏、他：治療初期における放射線肝障害のMRI診断. 第25回日本磁気共鳴医学会, 1997.9.5.
111. 神立 進、古賀 雅久、金井 昌訓、加藤 博敏、吉川 京燦、佐藤 眞一郎、辻井 博彦：放射線医学総合研究所におけるデジタル画像転送. 画像処理の実際と意義, 日本放射線学会, 名古屋, 1997.
112. 神立 進：コーンビームCTの臨床. 放射線シンポジウム, 大宮, 1997.
113. 古賀雅久、吉川京燦、今井康則、小島隆行、加藤博敏、神立 進、金井昌訓、辻井博彦：肺癌におけるCT, MRI, 11C-メチオニンPETの術前リンパ節診断と病理所見との対比. 第56回日本医学放射線学会学術総会. 横浜, 1997.4.
114. 吉川京燦、今井康則、古賀雅久、小島隆行、加藤博敏、神立 進、金井昌訓、鎌田 正、中野隆史、溝江純悦、宮本忠昭、辻井博彦：C-11 methionine PETによる各種腫瘍描出能の検討. 第56回日本医学放射線学会学術発表会, 横浜, 1997.4.
115. 吉川京燦、富谷武浩、金澤光隆、金井達明、辻井博彦：重粒子線治療とPETを用いた自己放射化放射能の画像化. 第15回日本医学物理学会研究発表会, 筑波, 1997.8.
116. 吉川京燦、古賀雅久、今井康則、松野典代、須原哲也、須藤康彦、吉田勝哉、鈴木和年：頭頸部癌の11C-methionine PETによる重粒子線治療効果判定法の検討. 第37回日本核医学会総会, 大宮, 1997.11.
117. 辻井博彦：荷電粒子線治療への期待と展望. 愛知県がんセンター国際シンポジウム, 愛知, 1998.1.30.-1.31.
118. 辻井博彦：重イオン治療の現状と可能性. 教育講演, 第20回癌局所療法研究会、第7回日本癌病態治療研究回合同大会, 京都, 1998.3.18-3.19.

119. 辻井博彦：重粒子線がん治療装置 HIMAC の臨床試行と同治療法の今後の展開について。アイソトープ・放射線利用委員会、東京、1998.3.24.
120. 中野隆史：MRI 画像を用いた子宮頸癌を用いた子宮頸癌の放射線治療効果判定。第 57 回日本医学放射線学会学術発表会, 1998.4.9-4.11.
121. 辻井博彦：粒子線のガン治療について。「原子力発電安全月間記念講演会」－放射線の利用について－, 大阪, 1998.5.12.
122. 辻井博彦：重粒子による癌治療。第 35 回 理工学における同位元素研究発表会。東京,1998.6.29.-7.1.
123. 加藤博敏、藤田淳一、他：肝細胞癌に対する重粒子線（炭素イオン）治療の肝への影響について。第 57 回日本医学放射線学会総会, 1998.4.11.

放射線医学総合研究所

重粒子治療センター

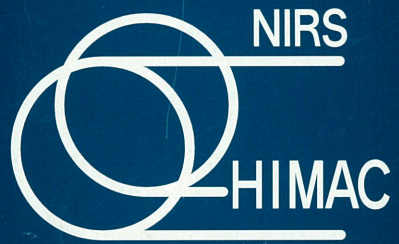
〒263-8555

千葉県稲毛区穴川4-9-1

TEL 043-251-2111（代表）

編集：治療診断部 辻井博彦

発行：1998年8月



NIRS

HIMAC