



重粒子線がん治療 成果報告会 2018
- 最新の重粒子線治療成績 -

研究報告書



2018年11月28日 東京アキバホール

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所

プログラム

名称 重粒子線がん治療 成果報告会 2018 ---最新の重粒子線治療成績---
日時 2018年11月28日(水) 13:00~16:30 (12:15開場)
場所 アキバホール 東京都千代田区神田練塀町3 富士ソフトアキバプラザ

「重粒子線治療多施設共同臨床研究組織 (J-CROS) の概要」

13:00 開会挨拶 平野 俊夫 (量研 理事長)

13:10 多施設共同臨床研究組織 J-CROS について 鎌田 正 (J-CROS 代表)

「重粒子線がん治療の研究成果報告と展望」

---- 重粒子線がん治療における臨床研究の現状について ----

13:30 肺がんに対する重粒子線治療

塩山 善之 (九州国際重粒子線がん治療センター長)

13:50 肝がんに対する重粒子線治療

大野 達也 (群馬大学重粒子線医学研究センター教授)

14:10 膵がんに対する重粒子線治療

山田 滋 (量研 放医研病院治療課 消化管腫瘍科長)

14:30 大腸がんに対する重粒子線治療

山田 滋 (量研 放医研病院治療課 消化管腫瘍科長)

14:50 <休憩>

15:10 食道がんに対する重粒子線治療

磯崎 由佳 (量研 放医研病院治療課 消化管腫瘍科医師)

15:25 婦人科 (子宮・乳腺) がんに対する重粒子線治療

小此木範之 (量研 放医研病院治療課 婦人腫瘍科長)

15:40 転移性腫瘍に対する重粒子線治療

山本 直敬 (量研 放医研病院治療課 呼吸器腫瘍科長)

16:00 骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療

今井 礼子 (量研 放医研病院治療課 骨軟部腫瘍科長)

16:10 前立腺がんに対する重粒子線治療

粕谷 吾朗 (量研 放医研病院治療課 泌尿器腫瘍科長)

16:20 頭頸部がんに対する重粒子線治療

小藤 昌志 (量研 放医研病院治療課 頭頸部腫瘍科長)

16:30 閉会挨拶

板倉 康洋 (量研 理事)

目次

1. 肺がんに対する重粒子線治療
塩山 善之（九州国際重粒子線がん治療センター長）
2. 肝がんに対する重粒子線治療
大野 達也（群馬大学重粒子線医学研究センター教授）
3. 膵がんに対する重粒子線治療
山田 滋（量研 放医研病院治療課 消化管腫瘍科長）
4. 大腸がんに対する重粒子線治療
山田 滋（量研 放医研病院治療課 消化管腫瘍科長）
5. 食道がんに対する重粒子線治療
磯崎 由佳（量研 放医研病院治療課 消化管腫瘍科医師）
6. 婦人科（子宮・乳腺）がんに対する重粒子線治療
小此木範之（量研 放医研病院治療課 婦人腫瘍科長）
7. 転移性腫瘍に対する重粒子線治療
山本 直敬（量研 放医研病院治療課 呼吸器腫瘍科長）
8. 骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療
今井 礼子（量研 放医研病院治療課 骨軟部腫瘍科長）
9. 前立腺がんに対する重粒子線治療
粕谷 吾朗（量研 放医研病院治療課 泌尿器腫瘍科長）
10. 頭頸部がんに対する重粒子線治療
小藤 昌志（量研 放医研病院治療課 頭頸部腫瘍科長）

重粒子線治療多施設共同臨床研究組織（J-CROS）について

鎌田 正

放射線医学総合研究所 J-CROS 代表

E-mail:kamada.tadashi@qst.go.jp

重粒子線治療多施設共同臨床研究組織（J-CROS）は、放射線医学総合研究所を中心に国内のすべての重粒子線治療施設が参加し、重粒子線治療の有用性、安全性を示す客観性、再現性のある臨床的エビデンスを取得するための多施設共同臨床研究等を実施することを目的にしたものです。同時に各施設間の治療標準化（統一治療方針策定、医学物理的品質管理）を図る事、厚生労働省に提出すべきデータの整理等を行うことも重要な目的とされています。参加施設は短期間に多数例を集積して効率的に研究を進めることが期待され、放射線医学総合研究所に置かれたデータセンターと各施設をオンラインで結ぶ EDC(electric data capture)による重粒子線治療全症例登録システムを構築しました。また各疾患分野毎に外部専門家を含めた 14 の分科会が年 2 回会議を開催し、研究の進捗状況、問題点等について検討しています。2016 年 5 月からの 2018 年 6 月末までの重粒子線全例登録では全体で 4434 例が登録されましたが、その内訳は、先進 A：3252 例、先進 B：141 例、臨床試験：120 例、外国人を主体とする自由診療：130 例、保険診療：791 例でした。また、それ以前の既存の先進医療の国内治療データをまとめる後ろ向き観察研究（2015 年 8 月まで）において主要 7 疾患 8 病態の 4800 例を登録し解析を行いました。その結果、切除非適応骨軟部肉腫（2016 年 4 月）、頭頸部非扁平上皮がん（2018 年 4 月）、前立腺がん（2018 年 4 月）が保険収載されました。

2016 年 4 月以降、重粒子線治療の一部疾患に対して保険収載が実現しましたが、いくつかの疾患では引き続き評価医療として先進医療の枠組みの中で治療は継続されており、特に前向き臨床試験として先進 B について 5 疾患、肝臓がん、肺がん、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん術後再発を登録中であります。（前立腺がんについては 2018 年 4 月保険収載となり試験終了）また 2018 年度の診療報酬改定では治療成績において従来の治療と同等であれば保険収載されることが示されました。いずれにせよ、これまでと同様に保険導入のための評価に足りる科学的エビデンスの蓄積および解析が施設横断的になされることが課題となっており、J-CROS では厚生労働省、日本放射線腫瘍学会の指導のもとに重粒子線治療全症例データの登録を行い、将来の診療報酬改定を念頭においての活動を継続しています。一方、保険収載された骨軟部肉腫、頭頸部がんの診療報酬点数は先進医療費の 3 分の 2、前立腺がんではほぼ半額となった結果、多くの重粒子線治療施設ではより効率的な施設運営が喫緊の課題となっています。

肺がんに対する重粒子線治療

塩山 善之

九州国際重粒子線がん治療センター・センター長

E-mail:shioyama-yoshiyuki@saga-himat.jp

肺がんの代表的な治療法には、外科療法（手術）、放射線療法、薬物療法があります。他臓器に転移がない場合（I～III期）は、主に手術または放射線療法が行われます。切除可能な場合は手術が第一選択肢ですが、全身状態や年齢、合併症等で手術が不可能もしくはリスクが高い方、手術を希望されない方、完全切除が困難な場合は放射線療法が選択されます。重粒子線治療は放射線療法の一つで、肺や心臓などの正常臓器への影響を最小限に留めつつ高い治療効果が期待できる治療法です。肺癌診療ガイドラインの中でも、粒子線治療はI期肺がんに対して推奨される高精度放射線照射技術の1つで局所制御を高める方法として検討されるべき治療法と述べられています。

肺がんに対する重粒子線治療の現状

これまでの放射線医学総合研究所などで行われた臨床研究の結果、肺がんに対しても重粒子線治療は有効かつ安全な治療法であることが示されていましたが¹⁻³⁾、J-CROSでは、肺がんの治療成績を施設横断的に調査しました。国内4施設からI期331名、II-III期64例が（半数以上が75歳以上の高齢の方）が登録されました。I期では、3年生存率はI期で81%（手術可能例88%、手術不能例79%）、照射部位に再発が認められない状況を表す局所制御率は、3年時点で88%（腫瘍径3cm以下では93%）、重篤な有害反応も1%程度と極めて低頻度でした^{4,5)}。加えて、間質性肺炎をお持ちで既存治療が困難な方でも比較的 safely に治療が可能であったことも示されました。治療には52.8～64.0 Gy(RBE)/4回という分割照射や46.0～50.0 Gy(RBE)の1回照射が多く使用されていました。II-III期では、抗がん剤を併用することなく、主に72 Gy(RBE)/16回という分割照射が行われましたが、2年生存率および局所制御率は、それぞれ62%および82%、重篤な有害反応は0%と良好な結果が得られました⁶⁾。

上記の調査結果は、これまで単施設から報告された有効性や安全性に関する結果を裏付けるものと考えられました。これらのエビデンスをより強固なものとするために、J-CROSでは、I期で手術不能な方を対象に多施設共同臨床試験を行っています。

他治療と比較した時の重粒子線治療のメリット

手術は最も根治性の高い治療ですが、体への一定程度の侵襲を伴います。高精度なX線治療も低侵襲で有効な局所治療ですが、大きさや腫瘍の部位、拡がりなどにより適応が制限されることがあります。また、間質性肺炎の合併や肺気腫、肺切除の既往などに伴う低肺機能の方では、手術やX線治療が適応にならない場合があります。肺は放射線への感受性が高い、つまり放射線に弱い臓器です。特に、間質性肺炎や低肺機能の方では、低い線量が当たる範囲も最小限に留めることが肝要です。体への負担が少なく、低い線量を含めて照射される範囲が少なくでき、局所の根治性に優れる点は、重粒子線治療の大きなメリットと考えられます。

文献

1. Miyamoto T, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67: 750-758, 2007.
2. Miyamoto T, et al. J Thorac Oncol 2(10):916-926, 2007.
3. Yamamoto N, et al. J Thorac Oncol 12(4): 673-680, 2017.
4. Shioyama Y, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 96(2), S10, 2016
5. Shioyama Y, et al. 54th Annual Meeting of JSCO 2016
6. Karube M, et al. J Radiat Res 258(5):761-764, 2017

肝がんに対する重粒子線治療

大野 達也

群馬大学重粒子線医学研究センター教授

E-mail:tohno@gunma-u.ac.jp

肝細胞癌の代表的な治療法には手術療法、肝動脈化学塞栓療法（transarterial chemoembolization : TACE）、ラジオ波凝固療法（radiofrequency ablation : RFA）を中心とする局所療法、動注および全身化学療法があります。現時点での粒子線治療の主な対象は、病変が比較的限局しており、局所制御が予後延長に寄与することが期待できる方で、なおかつ治療に耐えうる肝予備能が保持されている方となっています。特に、解剖学的、もしくは医学的理由により肝切除もしくは経皮的局所療法が不可能、もしくはリスクが高いとされる肝細胞癌は粒子線治療の良い適応と考えられています。肝癌診療ガイドライン2017年版では、肝細胞癌に対する粒子線治療について、「他の局所療法の適応困難な肝細胞癌に対して粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）を行ってよい。」と記載されています。

肝細胞癌に対する重粒子線治療の現状

J-CROS1504¹⁾では、肝細胞癌に対して4回以下の短期重粒子線照射の治療成績を施設横断的に調査しました。国内4施設から174名が登録され、3年生存率は73%でした。これは、単発（157名）では79%、腫瘍径3cm未満（84名）では93%、肝機能がChild A（153名）では76%でした。照射部位に再発が認められない状況を表す局所制御率は、3年時点で81%でした。治療には52.8 Gy(RBE)/4回という線量分割が最も多く使用されていました。さらに治療成績を改善するために線量を60.0 Gy(RBE)/4回に増加して効果や安全性を調べる臨床試験が行われた結果、重篤な有害反応を増やすことなく3年局所制御率は92%に向上しました²⁾。現在の短期照射は60.0 Gy(RBE)/4回、もしくは48.0 Gy(RBE)/2回が主に用いられています。一方で、肝細胞癌が大きい場合や肝臓内の末梢側にある場合には、隣接する消化管に配慮した照射法が必要になります。この場合は照射回数を12回に分割する照射法が用いられています。最近の傾向として、高齢者（80歳以上）の患者さんも少なくありません。最新の解析では、2年生存率は82%、2年局所制御率は89%であり、治療後3ヶ月までの期間で見ると中等度以上の有害反応は認められませんでした³⁾。

他治療と比較した時の重粒子線治療のメリット

肝切除は根治性の高い治療ですが、体への一定度の侵襲を伴います。ラジオ波に代表される穿刺局所療法は低侵襲で根治性も高いとされますが、大きさや腫瘍の部位により適応が制限されることがあります。また、合併症によっては、肝切除や穿刺局所療法が適応にならない場合があります。肝切除や穿刺局所療法が適応とならない肝細胞癌ではTACEが行われることが多いのですが、局所制御が十分でないことが多いことが問題となります。体への負担が少なく、部位や大きさによる制限を受けにくく、局所の根治性に優れる点は、重粒子線治療の大きなメリットと考えられます。

文献

- 1) Shibuya K, et al. Liver International, in press, 2018
- 2) Shibuya K, et al. Radiother Oncol. in press, 2018.
- 3) Shiba S, et al. BMC Cancer. 17:721, 2017.

膵がんに対する重粒子線治療

山田 滋

放射線医学総合研究所病院消化管腫瘍科長

E-mail:yamada.shigeru@qst.go.jp

膵がんは、低酸素細胞の割合が多いなど X 線等の放射線治療には抵抗性であり、さらに放射線感受性の高い消化管に周囲を囲まれていることより高い線量を癌に照射することが困難で、X 線では十分な治療効果を得ることができませんでした。重粒子線の特徴は優れた線量分布（狙い撃ち）と高い殺細胞効果を有することです。1994 年から開始された臨床試験の結果、従来放射線抵抗性とされていた肉腫や腺癌（膵がんの大部分は腺癌）にも高い抗腫瘍効果が示されました。今回、術前および局所進行膵がんに対する重粒子線治療の経緯と現状を紹介いたします。

膵臓癌に対する術前重粒子線治療

膵がん切除術後術の局所再発を制御するため、切除可能膵がんに対して術前照射として 16 回/4 週間での治療が行われました。さらに、2003 年 4 月より照射期間を 8 回/2 週間に短縮する治療が開始されました。この治療の対象は手術可能な膵臓原発の浸潤性膵管癌で 26 人の治療を行い、このうち 21 人に切除術が施行されました。切除された患者さんの解析では 5 年生存率が 52%でした。報告されている術前放射線化学療法成績では 5 年生存率が 12-32%であることを比較すると重粒子線治療の成績は極めて良好でした¹⁾。

局所進行膵がんに対する重粒子線治療

局所進行膵がんに対して 2003 年から 12 回/3 週間での重粒子線単独治療が開始され、2007 年から 2012 年まで局所進行膵がんに対する抗がん剤のゲムシタビン (GEM) 併用重粒子線治療の臨床試験が 72 人に施行されました。45.6Gy(RBE)以上照射された高線量群 42 人の 2 年生存率、生存期間中央値はそれぞれ 48%、23.9 ヶ月であり、放射線化学療法の報告例では 2 年生存率が 10-30%であることと比較すると良好な成績でした²⁾。重粒子線治療は、化学療法併用においても安全かつ有効な治療法であることが証明され、2012 年からは 55.2Gy(RBE)/12 回で先進医療として治療を行っています。2013 年 4 月から 2015 年 3 月まで重粒子線治療を施行した 64 人では、生存率は、1 および 2 年でそれぞれ 87%、53%でした。さらに J-CROS(Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group)では、2012 年から 2014 年まで放医研、九州国際重粒子線治療センター、群馬大学で重粒子線治療を施行した 55.2Gy(RBE)/12 回で治療した 52 例の解析では、全生存率は、1 および 2 年でそれぞれ 81%、60%でした³⁾。放射線化学療法の報告例では 2 年生存率は 10-30%であり、本結果は高い生存率であることが示されました。

重粒子線治療の将来展望

放医研では次世代照射システムとして 3 次元スキャニング照射および回転ガントリーを開発しました。これらの次世代照射システムを組み合わせることによって、より高い局所制御、長期予後の改善が期待されます。

まとめ

重粒子線治療は従来の X 線治療と比較して線量集中性に優れること、殺細胞効果高いことから、周囲組織への影響が少なく局所制御効果が高いことが特徴です。臨床試験の結果から術前重粒子線および化学療法同時併用重粒子線治療は正常組織障害の頻度を増加させることなく、予後の改善に寄与することが示されました。

文献

- 1) Shinoto M, Cancer, 119, 45 - 51, 2013
- 2) Shinoto M, Int J Radiat Oncol Biol Phys 95,498-504,2016
- 3) Kawashiro S, Int J Radiation Oncol Biol Phys, 101,1212-1221, 2018

大腸がんに対する重粒子線治療

山田 滋

放射線医学総合研究所病院消化管腫瘍科長

E-mail:yamada.shigeru@qst.go.jp

直腸癌の局所再発率は、術式や手術操作の改良により近年低下してきていますが、現在でも 5-15%に再発は見られています。直腸癌局所再発に対しては外科治療が第一選択ですが、適応になる症例は少なく、放射線治療が選択されることが多いです。直腸癌切除後の局所再発に対する放射線単独治療後の生存期間中央値は 6-16 月、2 年生存率は 20-24%と満足できる成績とは言えませんでした。その理由として、直腸癌術後再発は、放射線感受性が低いこと、腫瘍周囲の消化管、膀胱など耐用線量が低い臓器を照射野から外すことが困難なため、十分な線量を照射することができないことが考えられました。最近では、3D-CRT や IMRT を用いる施設が増え、さらに化学療法の発達や分子標的薬の併用により治療成績の改善が認められるようになった。2 年生存率は約 80%と良好であるが、3 年は 50%前後で 5 年は 20%の報告が多く長期生存は困難であることが現状です。

放医研では直腸癌術後骨盤内再発に対して 2001 年から重粒子線治療の第 I/II 床試験を開始し、安全性・有効性が確認された後、2003 年 11 月より先進医療として治療を施行しています。73.6Gy (RBE)/16 回で照射された 151 例の 3 年および 5 年局所制御率は 91%、88%、3 年および 5 年全生存率はそれぞれ 78%、59%でした 1)。J-CROS(Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group)では、2014 年まで放医研、九州国際重粒子線治療センター、群馬大学で重粒子線治療を施行した 224 例を解析しました。3 年および 5 年局所制御率は 93%および 88%で、全生存率は 3 および 5 年でそれぞれ 73%、51%でした 2)。手術療法では治癒切除例の 5 年生存率が 30-40%であることから、重粒子線治療の成績は手術療法の成績に匹敵するものでした。さらに本試験の対象症例の大部分が切除不能例であることを考慮すると、本成績は極めて良好な成績と思われました。

また、最近では術前照射をする症例も増加していますが、放射線治療後の直腸癌再発症例に対する放射線再治療は通常困難とされていました。重粒子線治療は周囲の正常組織を避けて治療することから 2 回目でも治療が可能となります。X線照射後の直腸癌切除後の骨盤内局所再発に対する再照射として重粒子線治療を施行した 67 例では、3 年および 5 年の局所制御率が 86%で、生存率は 3 年で 65%、5 年で 42%で、切除例とほぼ同じで初回重粒子線治療例と同様に良好な成績でした。重粒子線治療は X線照射後の直腸癌術後再発に対する有効な治療法であることが示されました。

文献

1) Yamada S, Int.J.Radiat Oncol Bio Phys 96:93-106, 2016

2) Shinoto M, Radiother Oncol in press

食道がんに対する重粒子線治療

磯崎 由佳

放射線医学総合研究所病院消化器腫瘍科医師

E-mail:isozaki.yuka@qst.go.jp

当院では現在、食道癌に対する治療は、I期に対する根治照射(先進医療)、II/III期(T4除く)胸部食道扁平上皮癌に対する術前FP併用重粒子線治療(臨床試験)を行っている。

I期食道癌に対する根治的照射は、T1bN0胸部食道扁平上皮癌を対象とした第I/II相試験を2008年から開始し、50.4 Gy (RBE)まで線量増加し2016年3月に試験登録を終了した。同年4月から先進医療に移行しており、現在は組織型を問わず腺癌に対しても治療可能である。現在まで治療したT1bN0食道癌38例の解析では、有害反応は早期反応として4例のGrade3の食道炎を、Grade3の血液毒性を3例に認めたが、Grade3以上の心肺合併症は認めていない。また、Grade3以上の遅発性反応は誤嚥性肺炎の1例のみで重粒子線治療が直接的に影響を及ぼしているとは考えづらかった。縮小効果は32例(84.2%)でCR、1例(2.7%)PR、5例(13.1%)でIR/SDを認め、PDは認めなかった。38例中11例に局所再発を認めたが、11例中4例に対し救済手術が、7例に対し内視鏡的救済治療が安全に施行された。全体の3年、5年全生存率はそれぞれ86%、81%であった。化学療法や外科的療法等の他治療が困難と考えられた症例が13例存在し、他因死を除いた補正生存率は3年97%、5年91%であった。本治療は化学療法を用いることなく、心肺合併症も少ないことから、高齢者や全身既往症のある患者にとって有用な治療となりうることが示された。

一方、2012年6月から、II/III期(T4除く)胸部食道扁平上皮癌に対し化学療法(シスプラチン+5-FU)を同時併用するFP併用術前重粒子線治療に関する臨床第I/II相試験が開始された。対象は手術可能なT4を除くII/III期で、重粒子線は33.6 Gy (RBE)/8回/2週間から線量増加を施行し、現在36.8 Gy (RBE)まで線量増加している。これまでに19例の治療を施行した。遅発性有害反応としてGrade3以上の非血液毒性を4例認めたが、いずれも重粒子線照射が直接的な原因となっているとは考えづらいものだった。組織学的効果判定は半数が病理学的完全奏功を得ており他の術前治療と比べても良好な成績であった。治療を完遂した症例の観察期間中央値は17.5か月で全生存率は3年82.5%、5年82.5%と良好であった。今後も線量増加を行い、将来的にII,III期に対する根治照射の確立を目指したい。

婦人科（子宮・乳腺）がんに対する重粒子線治療

小此木 範之

放射線医学総合研究所病院婦人腫瘍科長

E-mail:okonogi.noriyuki@qst.go.jp

婦人科腫瘍についてはこれまで8つの臨床試験が行われてきました。2016年4月以降、粒子線治療の統一治療方針に基づき、(1)腫瘍径が6cmを超える子宮頸部扁平上皮癌、(2)II期以上の子宮頸部腺癌、(3)切除非適応の子宮体癌、(4)婦人科領域（外陰・膣・子宮）の悪性黒色腫が、先進医療として重粒子線治療の適用となっています。

(1) 子宮頸部扁平上皮癌に対する重粒子線治療

子宮頸部扁平上皮癌に対する標準的治療は、X線による体外照射と、腔内照射の併用ですが、腫瘍径が大きくなるに従い局所制御率が低下することが分かっています。重粒子線治療では6cmを超える巨大腫瘍においても、5年局所制御率70%と良好な成績を示しています。

(2) 子宮頸部腺癌に対する重粒子線治療

子宮頸部腺癌は、子宮頸部扁平上皮癌に比べて、治療成績が不良であることが知られています。シスプラチン併用重粒子線治療の成績として、2年局所制御率71%、2年全生存率88%と、標準的治療を凌駕する成績が示されました。

(3) 子宮体癌に対する重粒子線治療

子宮体癌については手術が標準的治療です。手術が出来ない子宮体癌に対して重粒子線治療が適用されており、5年局所制御率86%、5年全生存率68%と、良好な成績が得られています。

(4) 婦人科領域（外陰・膣・子宮）の悪性黒色腫

婦人科領域の悪性黒色腫は、難治・稀少癌の代表格であり、標準的治療は手術であるものの骨盤内臓全摘術が基本であり、術後の生活の質の低下が懸念されます。重粒子線治療では、3年局所制御率50%、3年全生存率53%と、手術と遜色のない成績が示され、重篤な合併症も認められていません。

乳癌に対する重粒子線治療については、1期の早期乳癌を対象としており、重粒子線治療が手術に変わる選択肢になるかについて、2つの臨床試験を継続中です。

(1) 60歳以上の早期乳癌に対する重粒子線治療

対象は、60歳以上、浸潤性乳管癌（通常型）、Luminal A、大きさ2cm以内・単発病巣、臨床病期がI期(T1N0M0)I期の症例です。安全性が確認された60Gy (RBE)/4回/1週での治療を行っています。重粒子線治療後は乳癌診療ガイドラインに基づき、ホルモン療法を行います。

(2) 早期乳癌に対する重粒子線治療

2017年10月からは、適応を拡大した新たな臨床試験を開始しています。対象は20歳以上、浸潤性乳管癌あるいは非浸潤性乳管癌、ホルモン受容体発現の制限はなく、大きさ2cm以内・単発病巣、臨床病期がI期(T1N0M0)I期の症例です。（前述の臨床試験に該当する場合は、前者での治験となります）。本試験についても、乳癌診療ガイドラインに基づき、重粒子線治療後に、補助療法（乳房に対する放射線治療や補助療法）を行います。

転移性腫瘍に対する重粒子線治療

山本 直敬

放射線医学総合研究所病院呼吸器腫瘍科長

E-mail:yamamoto.naoyoshi@qst.go.jp

はじめに

転移再発に対する治療の原則は全身的な化学療法ですが、肺転移では、原発巣に対する根治療法が実施されている前提での孤立性肺転移に対する外科切除は予後の改善に寄与すると考えられ、従来から多くの転移巣切除術が実施されてきた歴史があります。その結果、転移であっても局所療法が有効である病態も存在することが示されました。治療対象臓器の数、あるいは全身的な転移数など扱いは異なりますが、少数転移をオリゴ転移と呼び、転移ではあるが局所療法が全身的な予後改善に寄与する可能性が期待できる病態と考えられています(1,2)。最近の10年では定位放射線療法の登場によりその低侵襲性を生かし、良好な成果を示されています(3,4)。

これまでの実績

肺転移について山本ら(5)による2年全生存率(OS)71%、G3以上の肺有害反応なし、高橋ら(6)の大腸がん肺転移34例の報告として、2年OS65%、G3以上の発生なし、があります。肺がんの肺転移とその他の転移性肺腫瘍全体の成績あるいは、定位X線の通常線量では制御が難しい大腸がん転移とともに高い局所制御が低毒性で得られています。リンパ節転移については山本ら(7) いずれも放医研からの報告があります。

今後の研究の進め方と進捗状況

今後の研究に関しては、先進医療A全例登録のデータを用い、多施設共同研究を行うことを予定しています。また、多施設共同で過去の症例の後向き観察研究を実施しました。リンパ節転移に関しては、重粒子線治療後の2年局所制御率、全生存率、無再発生存率は、それぞれ、85%、62%、34%でした。1例でGrade 3の末梢神経障害が認められましたが、他に重篤な有害事象はみられませんでした。少数リンパ節転移(3個以下)は無再発生存率に関連しており、30mm以下のリンパ節、少数リンパ節転移、無再発期間(原発巣の治療から再発まで12か月以上)は全生存期間に関連していました。結果を論文として投稿中です。肺転移に関しては解析がほぼ終了し、3年局所制御率78.4%、3年生存率70.1%。G2以上の放射線肺炎の出現ありませんでした。結果は論文準備中です。肝転移はデータ集積の準備中です。

まとめ

転移性腫瘍に対する治療は3個程度までの複数病変は良い適応となる可能性があり、治療を繰り返し行うことも想定されます。また化学療法が必要な病態であり局所療法の有害事象が化学療法の実施・継続の妨げにならないという観点からも、重症な標的臓器障害の発生頻度が低い重粒子線治療の特長が生きる治療対象と考えられます。

文献

- 1) M. T. Milano, et al. Cancer 2008, 112: 650-658.
- 2) Niibe Y. Japanese Journal of Clinical Oncology 2010, 40: 107-111.
- 3) Rieber J, et al. Lung Cancer 2016; 97: 51-58.
- 4) Siva S. Journal of Thoracic Oncology 2010; 5: 1091-1099.
- 5) Yamamoto N, et al. Pulmonary Medicine. 2013, 219746, 6.
- 6) W Takahashi, et al. Radiation Oncology 2014, 9: 68.
- 7) Yamamoto N. Chapter 22 Meta lymph nodes Carbon-Ion Radiotherapy. Springer, 2014

骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療

今井 礼子

放射線医学総合研究所病院骨軟部腫瘍科長

E-mail:imai.reiko@qst.go.jp

はじめに

脂肪や筋肉などの軟部と骨から発生する悪性腫瘍を骨軟部肉腫といいます。日本での年間罹患数は骨軟部肉腫のなかで比較的多い骨肉腫でも 200 例程度です。大腸癌や肺癌が年間 10 万人以上の罹患数であることと比べると極めてまれながんといえます。骨軟部肉腫は発生する場所や組織型が多様なのですが治療法は切除が第一選択です。化学療法が有効な肉腫もありますが化学療法だけで根治させるのは困難です。肉腫の好発部位は四肢なので切除ができる症例が多いのですが、脊椎や骨盤など体幹部発生例では腫瘍が重要臓器を巻き込んでいるため切除ができない、または切除後の機能損失により生活の質が大きく損なわれるため切除適応なし、と判断されることがあります。体幹部肉腫の手術は大きな手術ですので他に病気があり全身状態が手術に耐えられないような症例も切除適応なし、と判断されます。切除ができない場合は代替治療として放射線治療が検討されますが、多くの肉腫は放射線が効きにくい（放射線抵抗性）ため一般的な放射線治療（X線治療）は有効でない場合が多いです。このような切除できない骨軟部肉腫に対して当院では 1996 年から重粒子線治療を行ってきました。2003 年からは先進医療となり、2016 年 4 月からは有効性と安全性が認められ保険収載されました。当院では今までに 1000 例以上の治療実績があり、世界で最も多く骨軟部肉腫の重粒子線治療を行っています。本会では主に日本の 5 施設全体の治療成績について述べます。

骨軟部肉腫に対する重粒子線治療

2003 年から 2014 年までの 5 施設の合計 764 例のうち重粒子線治療が最も多く行われていた組織型は脊索腫でした。全体の約 4 割を占め、ほとんどが仙骨に発生した脊索腫（仙骨脊索腫）でした。仙骨には歩行や排泄機能に関係する神経が通っているので切除を行うとこれらの神経機能に重い障害が生じることがあります。一方、重粒子線治療による神経障害は軽度で多くの場合は生活に大きな支障を生じることはありません。仙骨脊索腫は高齢者の発症が多く、手術に比べて体への負担が少ない重粒子線治療は良い適応です。治療成績も手術と同等です。その他、脊椎や骨盤に発生する骨肉腫や軟骨肉腫も多く治療されています。切除できない骨肉腫では長期生存は期待できませんが、重粒子線治療を行った症例の 5 年生存率は 45% でした。軟部肉腫は未分化多型肉腫が最も多く、次いで脂肪肉腫でした。手術の難しい骨盤部や傍脊椎部、後腹膜発生が半数以上でした。このように今まで治療法がなかった切除のできない骨軟部肉腫に対して重粒子線治療は有効な治療法です。

骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療の将来展望

当機構で開発した次世代照射システムである 3 次元スキャニング照射および回転ガントリーによって今までより難しい形状や大きな腫瘍の治療が可能になりました。将来的にはこのシステムによる多種類のイオンを組み合わせた治療を行い、より一層の治療成績の向上を目指したいと考えています。

文献

1. Imai R, Cancer Med. 7,4308-4314,2018
2. Imai R, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 95,322-327,2016
3. Imai R, Clin Cancer Res. 10, 5741-6, 2004

前立腺がんに対する重粒子線治療

粕谷 吾朗

放射線医学総合研究所病院泌尿器腫瘍科長

E-mail:kasuya.goro@qst.go.jp

限局性前立腺癌に対する標準的な根治治療は、手術または放射線治療（外部照射または小線源治療）であり、病態に応じてホルモン治療（LH-RH agonist±抗アンドロゲン剤）が併用されています。外部照射の一つである重粒子線治療は、X線による外部照射と比較し、高い線量集中性（少ない副作用）と良好な生物学的効果（高い治療効果）を有しています。J-CROSで行われている前立腺がんに対する重粒子線治療期間は、X線による外部照射（2か月程度）より短く、3週間で終了します。また手術や小線源治療とは異なり麻酔は不要ですが、治療中の痛みや熱感はありません。

治療成績について、放射線医学総合研究所（放医研）単施設における長期成績の報告では、高リスク群に対する重粒子線治療後の前立腺がんによる死亡率は、5年間で1.5%、10年間で5%でした（1）。これらの成績は、手術と比較しても同等であることが示されています。また、J-CROSでの多施設後ろ向き試験により、5年間で再発が全く無い状態での生存率は、低リスク群で92%、中リスク群で89%、高リスク群で92%でした。また5年間の全生存率は、低リスク群で100%、中リスク群で99%、高リスク群で96%でした（2）。このように、多施設共同試験でも、重粒子線治療の良好な成績が示されました。

副作用については、前述の多施設共同試験において、5年間の重度の合併症発症率は0%（2）だったことから、本治療が十分に安全であることも示されています。

1994年から放医研で開始された前立腺がんに対する重粒子線治療は、2003年から先進医療となり314万円の費用が必要でしたが、J-CROSでの活動により2018年4月からは保険収載されることとなりました。現在、前立腺がんに対する重粒子線治療は、高い効果と安全性が期待できるだけでなく、安価で身体への負担はほとんど無い治療として、より気軽に受けられるようになりました。

文献

1. Kasuya G et al. Cancer-specific mortality of high-risk prostate cancer after carbon-ion radiotherapy plus long-term androgen deprivation therapy. *Cancer science*, 2017,108:2422-2429.
2. Nomiya T et al. A multi-institutional analysis of prospective studies of carbon ion radiotherapy for prostate cancer: A report from the Japan Carbon ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS). *Radiother Oncol*. 2016;121:288-293.

頭頸部がんに対する重粒子線治療

小藤 昌志

放射線医学総合研究所病院頭頸部腫瘍科長

E-mail:koto.masashi@qst.go.jp

頭頸部領域の非扁平上皮がんは稀な疾患ですが、X線治療に抵抗性である事が知られています。そのため手術が困難な場合、他に根治的な治療法が存在しません。重粒子線治療はX線治療抵抗性の腫瘍にも効果が期待できるため、この疾患群に対して根治的な治療法の一つとなる可能性があります。2015年国内の重粒子線治療施設（4施設）で頭頸部がんに対する後ろ向き観察研究を行いました¹⁾。国内で治療された頭頸部腫瘍のうち9割以上がこの非扁平上皮癌であり、下記のようにX線治療の報告と比較して優れた治療成績が明らかとなりました。この治療成績が評価され、頭頸部悪性腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮がんを除く）に対する重粒子線治療は2018年4月から保険収載されています。

1. 頭頸部がんに対する重粒子線治療の多施設後ろ向き観察研究の結果

代表的な疾患である粘膜悪性黒色腫と腺様嚢胞癌の治療成績を示します。

1) 粘膜悪性黒色腫：稀な疾患ですが、全ての頭頸部がんのなかで最も予後が不良な疾患です。手術症例では5年全生存率で25-45%、X線治療では5年全生存率は10%台と報告されています。重粒子線治療の多施設研究では260例の解析で5年全生存率は45%でした。手術が困難な症例が多いにも関わらず手術と同等の成績である事が明らかとなりました²⁾。頭頸部がんでは重粒子線治療が最も期待される疾患と思われます。

2) 腺様嚢胞癌：289例の登録がありました。手術が難しいT4症例が全体の69%を占めましたが、5年全生存率は74%でした³⁾。X線治療成績は少数例の解析で24-57%との報告がありますが、重粒子線治療の有用性が示唆される結果でした。

2. 保険適用後の状況

稀な疾患が対象のため、絶対数は多くありませんが国内の重粒子線治療施設で行っている全例登録データでは、保険適用後の頭頸部がんの治療患者数は直近の先進医療での患者数と比較して約2倍となっています（2018年1-3月25例[先進医療]、2018年4-6月51例[保険診療]）。

文献

1)小藤昌志 他 頭頸部癌 2017;43:362-366.

2) Koto M et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;97:1054-1060.

3) Sulaiman NS et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;95:498-504.

重粒子線がん治療 成果報告会 2018
研究報告書

発行年月：2018年11月

編集発行：国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

連絡先：〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1

放射線医学総合研究所臨床研究クラスター経営戦略室

TEL：043-206-3368 Fax：043-206-3371

E-mail：2018jcros@qst.go.jp

URL：http://www.qst.go.jp/

印刷：集賛舎

©2018 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

Printed in Japan

QST-P-7



国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所 臨床研究クラスター経営戦略室
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1
TEL: 043-206-3368
E-mail: 2018jcros@qst.go.jp