

最新の重粒子線がん治療の成果：前立腺癌

Recent outcomes of carbon-ion radiotherapy for prostate cancer



野宮琢磨(写真) 辻 比呂志 鎌田 正

Takuma NOMIYA, Hiroshi TSUJI and Tadashi KAMADA

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院

◎重粒子線(炭素イオン線)治療は1994年に臨床利用がはじまり、2014年で20年を迎える。これまで通算8,000例以上が治療を受け、なかでも前立腺癌治療症例は2,000例を超え、疾患別では当施設でもっとも多く治療されている。初期は線量増加試験から徐々に症例数を増加して一定の効果を示したことで、2003年秋に高度先進医療(現:先進医療)に認定された。有償の先端医療となったものの、患者増加は衰えることなく治療選択肢のひとつとして現在も定着しつつある。従来よりも少ない副作用で悪性度の高いがんにも高い効果が示され、年々出されるあらたなエビデンスによっても治療実績が裏づけられている。そのはじまりから今日までの歩みを本稿で解説する。



重粒子線治療、前立腺癌、先進医療、長期成績

前立腺癌の根治的治療は、従来からある前立腺全摘術、放射線治療では三次元原体照射(3D conformal radiotherapy: 3D-CRT)が行われてきた。近年では外科的アプローチとして腹腔鏡下前立腺全摘術による低侵襲治療、さらに2009年からダ・ヴィンチによるロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術が国内で行われるようになり、低侵襲かつ全摘手術の精度が向上した。

放射線治療は3D-CRTから固定多門による強度変調放射線治療(IMRT)、回転照射IMRTによって、線量分布を自在に変形できるようになつた。これにより直腸線量を低減することが可能となり、前立腺に対する線量増加が容易となつた。

ただし、X線の基本的な性質としては治療用X線は体表から数cmとやや浅い部分に線量のピークが形成され、透過性が高いため30~50%は病巣を越えて体の反対側まで到達する。これに対して重粒子線や陽子線など荷電粒子線では、一定の深度でブレーキピーグとよばれるエネルギーのピー

クを形成し、その手前での線量は低く抑えられ、病巣の反対側には粒子線はほとんど到達しない。また、同じ物理線量でもX線に比較して生物学的効果が高い(がん細胞を効率よく死滅させる)という特長をもつ。重粒子線治療の特性に関してはすでに多くの書籍・メディアで記述されているのでこの稿では詳細は省略させていただくが、“優れた線量集中性”と“高い生物学的効果”によって従来より改善された治療成績が得られている。

本稿では、重粒子線治療のこれまでの歩みを概説する。

重粒子線治療全体の進捗

重粒子線(炭素イオン線)治療の臨床応用は、1994年にがん患者に対して開始された。開始翌年は年間100例たらずであったが、徐々に患者数を増やし2003年には年間300例を超えた。この年の11月に厚生労働省より高度先進医療(現:先進医療)に認可され、高度な先端技術を用いた医療行

として一定の技術料を得て患者に提供できるようになつた。設定金額は314万円とけつして安い費用ではなく患者数の減少も懸念されたが、実際に運用が開始されるとそれまでよりも患者数の増加が顕著になり、2013年度は888例と過去最高の年間患者数を記録した。これまで通算では8,000例以上の患者が治療を受けた。先進医療は約4,900例で全体の約60%を占めるが、近年では約85%が先進医療として提供されている。そのなかで前立腺癌の症例は2014年3月までで2,000例を超え、全体の22%を占め、疾患別ではもっとも多い。また、重粒子線治療施設で前立腺癌を2,000例以上治療している施設は国内外にもほかなく、実績のもっとも多い施設といえる。

前立腺癌に対する重粒子線治療の歩み

前立腺癌に対する重粒子線治療は1995年に、高リスク群のみを対象とした第I/II相線量増加試験より開始された。臨床試験9402では54GyE(gray-equivalent)/20回/5wkで開始され、60GyE、66GyEを経て72GyE/20回まで線量増加が行われ、35例を治療した。国内外でも重粒子線治療の実績がまったくないため、安全と思われる線量から徐々に線量増加を行い、正常臓器に対する耐容線量がおおむね確認できた線量で予定どおり終了された。続く臨床試験9703では、適応拡大により低リスク前立腺癌も対象に含め、最終的に66GyE/20回/5wkの線量で61例が治療され、2000年2月までにこれらの線量増加試験を終了した¹⁾。同年4月から開始された第II相臨床試験9904では63~66GyE/20分割/5wkが用いられた。66GyE/20分割で治療を受けた201例の解析では、5年生化学的非再発率(bRFS)は全体で89%，リスク別では低リスク群37例が100%，高リスク群164例で80%であった²⁾。有害事象に関しては、RTOG Grade 2の直腸出血が1%，Grade 2の尿路出血が6%，下部消化管・尿路いずれもGrade 3以上の障害は0%であり、高リスク前立腺癌に対する一定の良好な成績と長期的な安全性が確認された。

このときの放射線医学総合研究所(放医研)におけるリスク分類は、低リスク(PSA<20, Gleason

score≤6, ≤T2a: UICC1997)と高リスク(低リスク以外)の2群であり、当時の高リスクは現在の中リスク・高リスクを含んだ群に相当する。このときの高リスク群に対する内分泌療法は、すくなくとも2~6カ月併用するという規定であったが、放医研による長期成績報告のすこし前に海外の臨床試験RTOG9202において、高リスク前立腺癌に対して放射線治療と24カ月の長期間の内分泌療法を併用したほうが有意に非再発率が高いという結果が報告された(5年bRFS: 28% vs. 46%)³⁾。

当施設においても当時の高リスク群をさらに分類し(PSA>20, Gleason score≥8, ≥T3)，この群に対する内分泌療法の期間について解析された。現在の高リスク群に相当する105例について、24カ月以上の内分泌療法を行った群(long ADT群)と24カ月未満の群(short ADT群)を比較した結果、4年bRFSは93%対73%で、有意に長期内分泌療法群のほうが良好であった($p=0.009$)⁴⁾。

このような解析結果と世界的なリスク分類との整合性を取り入れ、改訂された臨床試験9904(2)ではリスク分類は低・中・高リスクの3段階となり、高リスク群については24カ月以上の内分泌療法を併用することが規定に組み込まれた。この解析でもGrade 3以上の晚期障害は0%であり、許容範囲内の有害事象で安定した長期成績が示されたが、さらに晚期障害を抑制するために63GyE/20回に修正された。

リスク分類がD'Amicoの分類に近い形式に改訂され、9904(2)では線量も63GyEに移行した。最終的に63~66GyEでは466例が治療され、高リスク群が57%を占めていたが、全体の5年bRFSは90%と良好な成績であった⁵⁾。また、晚期障害では66GyEと63GyEを比較するとGrade 2直腸出血が3.2%から2.3%にやや改善していた⁶⁾。Grade 2尿道出血に関しても13.6%から6.5%と半数以下に改善していた。63GyEでは1例(0.5%)でGrade 3の尿道出血が確認されたが、肝硬変合併による血小板減少(<10万)、プロトロンビン時間延長を伴う症例であった。

高リスク群に対しても一定の効果が示され、臨床試験9904(2)が進められる一方で治療期間短縮の試みも開始された。2003年5月より57.6GyE/

表 1 前立腺癌に対する放射線治療の効果と有害事象発生率

治療成績

報告	モダリティ	線量	全症例数	対象	5y-bRFS(%)
Zelefsky	3 D-CRT	75.6～86.4 Gy	2,047	高リスク	65
Cahlon	IMRT	86.4 Gy/48 fr.	478	高リスク	72
Zietman	X 線+Proton	79.2 GyE/44 fr.	392	中高リスク	79.5
Tsuji	Carbon	66 GyE/20 fr.	201	高リスク	80.5
Nomiya	Carbon	57.6 GyE/16 fr.	986	高リスク	88.5

有害事象

報告	モダリティ	線量	全症例数	≤G2 尿路(%)	≤G2 直腸(%)
Cahlon	IMRT	86.4 Gy/48 fr.	478	15	3
Michalski	3 D-CRT	79.2 Gy/44 fr.	491	13	4
	IMRT	79.2 Gy/44 fr.	257	8	2
Nihei	Proton	74 GyE/37 fr.	151	4	2
Ishikawa	Carbon	57.6 GyE/16 fr.	461	2	0.5

16分割/4wk を用いた臨床試験 0507 G の登録が開始された。この試験では治療期間が 5 週から 4 週に短縮されるぶん、1 回線量が 3.3 GyE から 3.6 GyE に増加された。放射線治療による線量分割は単純に総線量を合わせればよいわけではなく、生物学的効果(biologically effective dose : BED)を同等に換算する必要があるため、通常は 1 回線量が大きくなると効果も強くなり総線量はやや少なくなる場合が多い。

この線量分割も一定の症例数を治療したうえで許容できる安全性が確認され、2007 年 9 月から 16 回/4wk の第Ⅱ相臨床試験 9904(3)が開始された。57.6 GyE/16 回の治療成績はまだ長期的解析は行われていないが、全体(低リスク 20%、中リスク 30%、高リスク 50%)で 5 年 bRFS が 89% であり、5 週間の治療に比較して非劣性が示された^{7,8)}。他治療との比較を表 1 に示すが、9904(3)と 0507 G を含めた 57.6 GyE 照射群の解析では、5 年 bRFS は高リスクのみに絞っても 88.5% と非常によい成績であるといえる^{2,9-13)}。

57.6 GyE/16 分割/4wk の治療の長期解析結果が確認されたころ、さらに 1 週間短縮された 51.6 GyE/12 分割/3wk の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 1002 が 2010 年 7 月から開始された。試験 1002 に最初に登録された 46 例を用いて短期照射プロトコールの有害事象を解析したところ、最低 2 年以上の観察期間において Grade 2 以上の晚期有害事象は 0% であった¹⁴⁾。まだ十分ではないが、観察期間中

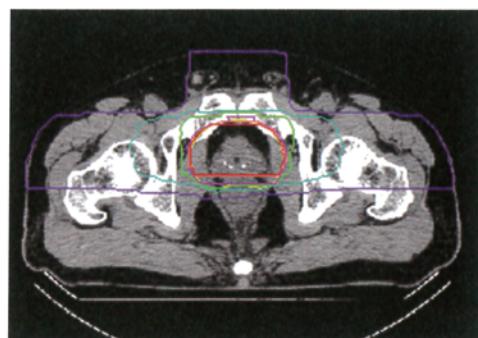


図 1 前立腺癌に対する重粒子線治療の線量分布

央値 32 カ月の時点で再発率も 0% と順調な結果であったため、2013 年 4 月より第Ⅱ相臨床試験 9904(4)は 51.6 GyE/12 回に全面的に移行して治療が行われている。5 週間から 3 週間にへと治療期間短縮が進められ、着実に成果を上げていると考えられる。将来的には 2 週間、1 週間という治療期間短縮が展望としてあげられるが、治療成績を維持しつつ、非侵襲かつ短期治療という患者の利便性を追究していくのも重粒子線治療の今後の課題であると考えられる。

重粒子線治療の照射方法

治療方法は、従来の方法ではブロードビームとよばれる幅広いビームで前立腺全体と精嚢基部(T3b 症例は精嚢全体)を照射している。通常は背臥位で左右水平+垂直前方の 3 門照射が定型的であった(図 1)。治療前の排便と約 1 時間の蓄尿に

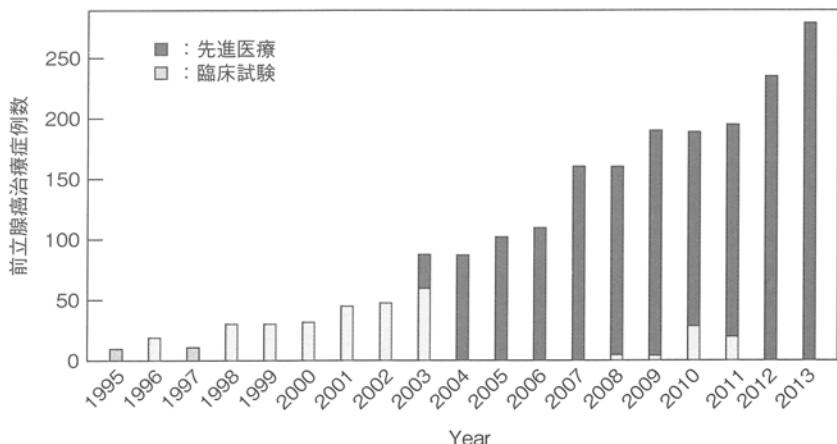


図 2 前立腺癌治療症例数の推移

よって膀胱・直腸の状態はおおむね一定の再現性が保たれ、骨盤部には樹脂製の固定具と透視画像確認によって骨格の位置ずれ誤差は毎回1 mm以内の精度で照射される。蓄尿などの前処置後に照射室に入室し、セットアップ・照射を終えて退室するまで通常は10分程度で終了する。重粒子線も放射線の一種であるため痛みも何も感じることはない、麻酔などの処置も不要である。照射終了時期になると軽度の炎症のため頻尿や残尿感を自覚する患者も出てくるが、一般に照射終了後3週以内で炎症は改善する。

近年の革新的治療法として、前述のブロードビームに対して非常に微細な(5 mm程度)のペンシルビームで標的全体を一筆書きのように走査するスポットスキャニング法が開発された。詳細は他書に紹介されているのでここでは概説すると、この照射の長所は、①補償コリメータなどの専用備品を使わずにすむ(=準備期間が短くてすむ、治療コストが抑えられる、治療時間が短くなる、手順が少ないぶんミスを減らせる)、②むだなビームを使わない(=患者被曝の低減)、などがあげられる。しかし、非常に高度な技術を要し、スキャニング治療のために2010年に新治療棟が建設された。さまざまな検証を経て2012年秋から前立腺癌に対するスキャニング照射が本格的に運用開始された¹⁵⁾。

スキャニング照射法はドイツの重粒子線治療施設でも試験的利用は行われているが、通常治療と

して用いられているのは世界的に放医研のみである。今後、国内で建設される重粒子線治療施設でも国内で開発されたスキャニング照射技術が導入される予定であるが、放医研では360度方向から照射可能な回転ガントリー開発などさらなる技術革新をめざしている。

重粒子線治療の費用、周囲の環境

時間は前後するがこれまでの臨床試験の進捗と安全性・高い効果が示されたため、2003年11月に“固形がんに対する重粒子線治療”が厚生労働省より先進医療(当時：高度先進医療)として認可された。これにより患者にとって314万円の自己負担額が発生することとなったが、先端技術を用いた効果の高い治療として国から正式に認定されたと解釈できる。自己負担費用の発生によって患者数の減少が危惧されたが、実際に運用がはじまるとなればそのようなことはなく、むしろ国から認可を受けた治療として症例数は増加していった(図2)。先進医療となってほぼ10年が経過するが、2003～2013年までの間に合計で1,672例の前立腺癌患者が先進医療として治療された。高額な医療ではあるが、不払いなどの金銭的な問題は起こっていない。また、近年では民間保険で先進医療をサポートする商品も多く、全国調査ではがん保険加入率も増加傾向にあると報告されており、開始当初に比べると自己負担でも重粒子線治療を受けやすい環境になっているといえる。将来的には保

陥医療となり患者側・運営側にとって負担が軽減されることが望ましいと考えられる。

現在は国内4カ所で重粒子線治療が施行されているが、今後も神奈川・大阪・沖縄・山形など各地で建設や計画が進められており、多くの患者に受けやすい治療になるべく期待が高まっている。

文献

- 1) Akakura, K. et al. : Working Group for Genitourinary Tumors, National Institute of Radiological Science. Phase I / II clinical trials of carbon ion therapy for prostate cancer. *Prostate*, **58** : 252-258, 2004.
- 2) Tsuji, H. et al. : Working Group for Genitourinary Tumors. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **63** : 1153-1160, 2005.
- 3) Hanks, G. E. et al. : Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate : the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J. Clin. Oncol.*, **21** : 3972-3978, 2003.
- 4) Ishikawa, H. et al. : Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer : results of a prospective phase II study. *Radiother. Oncol.*, **81** : 57-64, 2006.
- 5) Ishikawa, H. et al. : Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon-ion radiation therapy for prostate cancer. *Int. J. Urol.*, **19** : 296-305, 2012.
- 6) 辻 比呂志・他：前立腺癌に対する重粒子線治療。医学のあゆみ, **235** : 309-312, 2010.
- 7) Okada, T. et al. : Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiotherapy in advanced hypofractionated regimens for prostate cancer : from 20 to 16 fractions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **84** : 968-972, 2012.
- 8) Nomiya, T. et al. : Management of high-risk prostate cancer : radiation therapy and hormonal therapy. *Cancer Treat. Rev.*, **39** : 872-878, 2013.
- 9) Zelefsky, M. J. et al. : Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer : impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **71** : 1028-1033, 2008.
- 10) Cahlon, O. et al. : Ultra-high dose(86.4 Gy)IMRT for localized prostate cancer : toxicity and biochemical outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **71** : 330-337, 2008.
- 11) Zietman, A. L. et al. : Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate : a randomized controlled trial. *JAMA*, **294** : 1233-1239, 2005.
- 12) Michalski, J. M. et al. : Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **87** : 932-938, 2013.
- 13) Nihei, K. et al. : Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **81** : 390-396, 2011.
- 14) Nomiya, T. et al. : Working Group for Genitourinary Tumors. Phase I / II trial of definitive carbon ion radiotherapy for prostate cancer : evaluation of shortening of treatment period to 3 weeks. *Br. J. Cancer*, **110** : 2389-2395, 2014.
- 15) 野宮琢磨・他：重粒子線治療の最新技術一次世代スキャニング照射の現状。 *RadFan*, **11**(3), 2013.

* * *