

# これからの重粒子線がん治療臨床研究

Future prospects of clinical research on carbon ion radiotherapy



辻 比呂志

Hiroshi TSUJI

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター

○重粒子線治療の施設が増加し、ようやく複数の施設が参加する共同研究を実施する環境が整ってきた。多施設共同研究により高いレベルでの臨床研究が進捗すると予想され、粒子線治療の有用性がこれまで以上に明確となることが期待される。実際に、2014年度になって重粒子線治療実施中の4つの施設が、前向き臨床研究の推進を目的とした研究グループ(J-CROS)を設立した。具体的な臨床研究の実施はこれからであるが、すでに物理的な線量比較などの作業ははじめられており、データベースの準備など下地は整いつつある。重粒子線治療の有用性が明確な放射線感受性の低い腫瘍はもとより、罹患率の高いがんでも、多施設共同研究を行うことで効率的に高いレベルで重粒子線の有用性を証明できるものと考えられる。そのさきには本格的な普及の可能性もあり、さらに小型化が進んで、より多くの患者が容易に粒子線治療の利点を享受できる日が来ることが望まれる。



重粒子線治療、炭素線治療、臨床試験、多施設共同研究

放射線医学総合研究所(以下、放医研)で重粒子線のひとつである炭素イオン線を用いた臨床研究が開始されて20年になる。この間に技術的にも臨床的にも多くの成果を達成し、国内外で注目を集めている。その結果は施設数の増加という形での治療の普及に結びついており、今後さらに普及が進むことでがん治療全体に大きな変革をもたらすと期待される。

これからの重粒子線治療がん治療研究について考えると、大きく2つの研究課題があると考えられる。ひとつはさらなる治癒率の向上や副作用の軽減など治療成績の向上を目標とする治療の高度化である。重粒子線治療自体の照射技術の高度化、線量分割の最適化などに加え、併用療法を含めた治療戦略の改良も重要な課題である。もうひとつつの研究課題は、重粒子線治療の有用性をこれまで以上に明確に証明するための複数施設による

臨床試験の実施である。今後の普及に向けては、研究段階の特殊な治療という位置づけから確立した医療という位置づけへのステップアップが必要である。それを達成するためには、臨床研究として多施設共同臨床研究を実践し、放医研で得られてきた重粒子線治療の良好な結果を再現性のある事実として明確に示していくことが求められる。そうした多施設共同臨床研究の実施に向けては、既存の4つの重粒子線治療施設が協議し、J-CROS(Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study group)という名称のあらたな共同研究グループが組織された。このグループはまだ組織されたばかりで、具体的な活動内容については協議中であるが、本稿ではそこで期待される研究の方向性や課題についても考察する。

表1 重粒子線治療のおもな適応疾患

グループ①	既存の治療では良好な結果が得られておらず、重粒子線の有用性が高い疾患
a.	扁平上皮癌以外の頭頸部癌(腺様囊胞癌、悪性黒色腫など)
b.	頭蓋底腫瘍(脊索腫、軟骨肉腫)
c.	骨軟部肉腫
d.	直腸癌術後骨盤内再発
e.	膀胱癌
f.	子宮腺癌
グループ②	重粒子線の短期照射によって良好な結果が得られている疾患
a.	肺癌(末梢型、I期)
b.	肝癌
c.	前立腺癌

## これまでの実績からみたおもな適応疾患と今後の臨床研究

表1に、放医研で行われてきたこれまでの重粒子線治療のおもな適応疾患を示す。大きく分けて既存の治療では良好な結果が得られないものに対して重粒子線治療を試みた結果、良好な結果が得られた疾患群と、比較的症例数の多いがんに対して、短期照射の開発を進めてきた疾患群に分けられる。前者は通常の放射線治療に対する感受性が低い疾患といい換えることもでき、とくに扁平上皮癌以外の頭頸部癌や骨軟部肉腫は、手術ができない場合には重粒子線がもっとも有効な治療法となる。ただし、これらの疾患は患者数が少ないため、臨床研究を行うとしても单一施設で短期

### サイドメモ

#### 表1以外の重粒子線治療対象疾患

放医研における重粒子線治療の対象疾患としては、表1にあげたような有用性が明らかな疾患に加え、適応の拡大を目的としたものもある。本文中に記載した乳癌、食道癌のほか、腎癌を対象とした臨床試験も行われている。また、優れた局所療法としての特性を生かして、単発の転移性腫瘍(肺、肝など)や部位によつてはX線治療後の再発に対する治療にも挑戦している。転移性腫瘍や再発癌は患者背景が多岐にわたるため研究計画を立てることが容易ではないが、臨床的意義は大きく、重粒子線治療の有用性という意味では軽視できない対象である。

間に多数例の集積を行うことは難しい。そこで、多施設の共同研究として複数施設から症例の集積をはかることで、より短期間にすこしでも多くの症例を集積することが可能になる。その結果が十分に良好であれば、重粒子線による標準的治療法が確立できることになるし、万一満足な結果が得られなかつた場合にも、その問題点、改善のための課題などがより早く明確になるので、標準化への作業が迅速に進むと期待される。

### 1. 集学的治療への応用

肺癌、子宮腺癌なども従来のX線による放射線療法では満足な効果が得られない場合が多い疾患である。そこで化学療法との併用など集学的治療が行われるようになり、一定の成果を上げている。放医研における重粒子線治療でも、膀胱や子宮腺癌に対する化学療法併用炭素線治療の臨床試験を行い、安全性と有効性を確認したうえで現在は先進医療として治療を行っている。重粒子線を用いることで、X線と化学療法の併用療法以上に高い局所効果を期待できるばかりではなく、線量集中性が高いことから、併用による副作用の増強なども少ないことがわかっている。重粒子線治療を用いることで、X線と化学療法の併用以上に異なる治療法の長所を生かした併用療法が実現できているということである。これらの疾患は今後の臨床研究という視点でもたいへん有望な対象疾患になると考えられる。骨軟部腫瘍などに比べれば患者数も多いうえに、X線治療とは効果にも差があると考えられるため、とくに手術が困難な患者に対してはもっとも有望な治療として重要な位置づけとなる可能性がある。

直腸癌術後再発も比較的患者数が多く、再手術が難しい場合が多いという点で重粒子線治療のたいへんよい適応である。それはすなわち今後の多施設による臨床研究の対象としてもたいへん有望であることを意味する。再発癌であるがゆえに、初回治療時の状況、手術内容ならびに再発時の状況などにより、対象となる患者の病態が複雑かつバリエーションに富んでいるという課題はあるが、多施設共同研究により有用性をより明確に証明することが期待される。

## 2. 高頻度のがんに対する有用性

つぎに比較的罹患率の高いがんに対して放医研で短期照射の開発を進めてきた疾患群についてであるが、これらについてはより詳細に計画した臨床研究の実施が求められる。

これらの疾患において重粒子線治療が本来めざすべき目標は、手術よりはるかに少ない侵襲で手術と同等の治療効果を達成して外科療法を凌駕することである。しかし、重粒子線治療は線量集中性、治療効果の点で優れた特徴をもつ外部放射線療法なので、既存の放射線療法との差別化や適応の棲み分けといった作業も重要である。おもな疾患としては、肺癌、肝癌、前立腺癌などがあげられ、なかでも肺癌、前立腺癌に対しては強度変調照射法や定位放射線療法などが広く適応され、治療成績も向上している。そのような状況で差別化をめざすうえでの方向性のひとつが治療の短期化であり、その点でもこれまでの放医研の試みはたいへん良好に推移しているといえる。現在、末梢型のⅠ期非小細胞肺癌は1回照射が行われており、線量増加の結果たいへん良好な成績が得られつつある。前立腺癌においても20回から16回、12回と段階的に照射回数を減らすことに成功している。これらの疾患に対してはX線による定位放射線療法でも短期化を試みている施設はあるので、短期化は重粒子線の専売特許というわけではない。しかし、重粒子線治療の優れた線量集中性と生物学的な特性から、X線よりも短期化に適していることは明らかであり、短期化の推進が結果的にX線治療との棲み分けに結びつくと期待される。

既存治療とのより明確な差別化のためには、治療効果が高い、副作用が少ないといった治療結果自体で優位性を示すことが理想である。その観点からは最終的には無作為の比較試験を実施する必要があると考えられるが、有意義な比較試験を行うためにはとくに対象の選択を含む臨床研究のデザインが重要である。肺癌、肝癌、前立腺癌などにおいては放医研ではすでに第Ⅱ相臨床試験ならびにその延長で行っている先進医療によって多くの患者の治療を行っており、その有用性はすでに証明されているといえる。

放医研における臨床試験は、多くの外部委員によって組織された重粒子線治療ネットワーク会議を頂点とする研究組織が母体となって運用されてきた。疾患別の研究班という専門家集団が中心となって、研究の立案、実施、評価を行い、計画部会、評価部会といった上層部会がそれを審査あるいは評価するという厳正なものであり、そこで承認された結果は専門家に認められたものということができる。しかし、無作為比較試験は実現しておらず、単一施設の経験にとどまることからも、再現可能な事実としての証明は不十分という面もある。今後は多施設で迅速にデータ集積を進め、多数例による信頼性の高い解析を行うことで重粒子線治療の有用性を示しつつ、ほかの治療法との比較試験の対象とするべき症例群を抽出することが科学的にも有意義な研究への道となると思われる。

対象の抽出ということといえば、重粒子線治療が有用であるポイントが、高い治療効果なのか副作用が少ないとことなのか、あるいはその両者なのかで抽出される対象は異なってくるため、ひとつの疾患の臨床研究でもいくつものデザインが考えられる。重要性の高いものから効率的に研究を進め、幅広い適応疾患において重粒子線治療の有用性を明確に示すことで“高額で特殊な治療”から“広く普及るべき良質な治療”として認知されることが切望される。

### 治療の高度化に向けた臨床研究

最初に述べたように、今後の臨床研究の方向性としてはもうひとつ、治療成績の向上を目標とする治療の高度化がある。これにも多施設での研究の推進が望まれるものもあり、J-CROS主導の共同研究も必要である。さらに、施設ごとの技術開発や装置の性能に依存する研究もあり、方向性は多岐にわたる。この点における放医研の目下の最大の研究課題は、スキャニング照射技術の高度化、とくに呼吸性移動を伴う疾患を安全かつ確実に治療する技術の開発と臨床的検証である。スキャニング照射はビームを動かして照射するダイナミックな治療のため、もともと動きのある病巣を治療することは不得手である。欧米の重粒子線

治療施設ではすでにスキャニング照射法を用いて動きのある疾患の治療を行っているところもあるが、もし、不十分な技術で治療を行えば、線量分布が呼吸による動きで不均一となり、治療効果の点ばかりではなく副作用についても懸念されることになる。放医研ではそれを克服するための高い技術を開発し、臨床的検証に先がけて物理的検証を重ねており、近い将来臨床試験の実施を計画している。

スキャニング照射の大きな利点のひとつは、X線のIMRTで行われているような照射方向によって治療する範囲や与える線量を変えて、これまで以上に線量集中性の高い照射を行えることである。同じ荷電粒子線である陽子線でも同様の技術を用いることはできるが、治療効果のうえで特徴をもつ重粒子線では、物理的な分布上の工夫だけでなく生物効果を考慮した照射法を検討することも可能になる。ほかの放射線治療に比べてより多くのファクターを変えることが可能ということであり、より理想に近い線量分布を形成できる可能性がある。これについては、より自由な角度で照射するための回転ガントリーの開発が望まれ、放医研ではすでに導入計画が進捗している。臨床面では治療計画を立てるうえでの自由度が大きく増すことへの対応が求められる。多くの患者データを用いて、さまざまな条件での治療計画を立案し、最適の照射法をスピーディに決定できるようにするために必要な条件などを学習することからはじめる必要があると考えている。

治療の高度化にかかわる臨床研究のひとつとして、集学的治療への応用も重要な課題である。これについても放医研では化学療法との併用や手術との併用という形で実績を上げている。とくに膀胱では、抗がん剤と重粒子線の両者を段階的に線量増加するという厳密な臨床試験を実践し、その結果もたいへん良好で内外の注目を集めている。頭頸部腫瘍の一部や子宮癌でも化学療法との併用で成果を上げている。膀胱や食道癌、さらに最近では乳癌でも手術前に重粒子線治療を行うという臨床試験も行っている。こうした集学的治療の試みは、より広い疾患を対象として研究計画が立案可能である。理屈のうえでは、現在放射線と化学

療法の併用が行われているすべての対象でX線の代りに重粒子線を用いることは可能で、おそらくより安全かつ有効な治療になりうる。不足しているのは経験値だけであるといい換えてもよい。さらに、X線治療の対象となっていない骨軟部腫瘍などでも抗がん剤が有効なものはあり、集学的治療の方法をテーマとする臨床研究により、さらに治療成績の向上が期待できるかもしれない。そういう点でも多施設共同でなるべく多くの症例数を集めることによって、効率的に前向きの試験デザインの検討などが可能になると思われる。

## おわりに

これから重粒子線治療臨床研究について考察した。施設数の増加により多施設共同研究を実施する環境が整ってきたことは確かであり、今後質の高い研究が効率的に実施されることになると期待される。施設間の装置・体制などには格差もあるが、再現性のある信頼できる結果を提示していくため施設の枠を超えた協力体制を構築し、さまざまな疾患で重粒子線治療の標準化を目的とした臨床研究を進めていく必要があると考えている。

## 文献

- 1) Tsujii, H. et al. : Over view of Clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS. *Radiother Oncol.* **73** : S41-49, 2004.
- 2) Mizoe, J. E. et al. : Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60** : 358-364, 2004.
- 3) Miyamoto, T. et al. : Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* **66** : 127-140, 2001.
- 4) Miyamoto, T. et al. : Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **67** : 750-758, 2007.
- 5) Kamada, T. et al. : Efficacy and Safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* **20** : 4466-4471, 2002.
- 6) Imai, R. et al. : Carbon ion radiotherapy for unresectable sacral chordomas. *Clin. Cancer Res.* **10** : 5741-5746, 2004.
- 7) Imai, R. et al. : Cervical spine osteosarcoma treated with carbon ion radiotherapy. *Lancet. Oncol.* **7** : 1034-1035, 2006.
- 8) Tsuji, H. et al. : Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **63** : 1153-1160, 2005.

- 9) Ishikawa, H. et al. : Risk Factors of Late Rectal Bleeding after Carbon Ion Therapy for Prostate Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **66** : 1084-1091, 2006.
- 10) Kato, H. et al. : Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int. J. Radiat. Oncol.Biol. Phys.*, **59** : 1468-1476,2004.

\* \* \*