

各論

直腸癌局所再発に対する重粒子線治療

Current status of Heavy ion beam therapy for patients with pelvic recurrence after primarily resected rectal cancer

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院治療課

山田 滋 磯崎哲朗 磯崎由佳 安西 誠

安田茂雄 鎌田 正 辻井博彦

[ポイント]

- ◆ 重粒子線はシャープな線量分布と強力な殺細胞効果を有する放射線である。この特性により、がんの周囲にある放射線感受性の高い臓器を避けて腫瘍を狙い撃ちにすることが可能であると同時に、従来X線に抵抗性であった腫瘍にも殺細胞効果が高い。
- ◆ 放医研では2001年から直腸癌術後局所再発に対する重粒子線治療を開始した。73.6 GyEで治療した176例では5年局所制御率91%で5年生存率は53%と、外科的治療法に匹敵する成績であった。
- ◆ 最近では適応拡大として、消化管近接例に対してはスパーサーを用い、X線治療後の再発症例に対しても重粒子線治療を施行し、高い安全性と抗腫瘍効果が示されている。

臨外 69(10) : 1212~1218, 2014

はじめに

放射線医学総合研究所(放医研)では1994(平成6)年6月より重粒子加速器(Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba: HIMAC)を用いて固形がんに対する治療を施行してきた。2003(平成15)年11月には厚生労働省より先進医療の承認が得られ、20年を経過し2014(平成26)年3月までに8,227人の治療を行った¹⁾。一方、直腸癌は手術手技の向上や補助療法の発達により局所再発は減少したが、いまだ10%程度に術後局所再発が認められる。局所再発の多くは切除不能であることが多く放射線治療が選択されるが、大半は姑息的な治療であった。われわれは2001年4月から根治的治療を目的に直腸癌術後再発に対する重粒子線^{注1)}治療を開始し、良好な治療結果を得ることができ、さらに適応拡大に努めてきたので紹介する。

注1) 本論文では、重粒子線とは重イオン線、なかでも炭素イオン線のことを指す。

重粒子線治療の特徴

これまでがんに対する放射線治療には、おもにX線、ガンマ線、電子線などが使われてきた。重粒子とは物理学的に電子より重い粒子のことをいい、これを高速に加速したものは重粒子線と呼ばれる²⁾。重イオン線は原子番号が2より重い原子核(イオン)を加速したものを指す。重イオン線は臨床的に重粒子線と呼ばれる。重粒子線はX線と比較して、①線量分布が優れている、②生物学的効果が大い、という2つの特徴を有する。ここではこの2つの特徴を解説する。

■優れた線量分布(重粒子線とX線の違い)

図1は放射線による体内における深部線量分布を示したものである。X線は体内に入ると皮膚直下で周囲に与えるエネルギー付与は最大となり、その後、深くなるにつれて付与エネルギーは減少する。一方、粒子線(重粒子線・粒子線)は体内に入射したのち、物質にエネルギーを与えて遅くなっていき、一定の深さで止まる。速度が遅くなると付与エネルギーが大きく

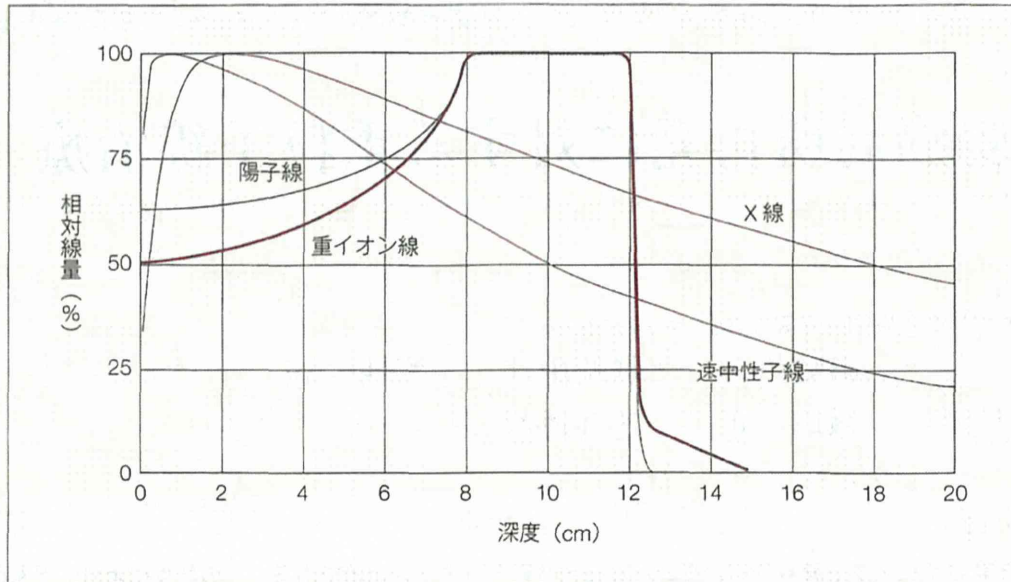


図1 各放射線の生体内線量分布

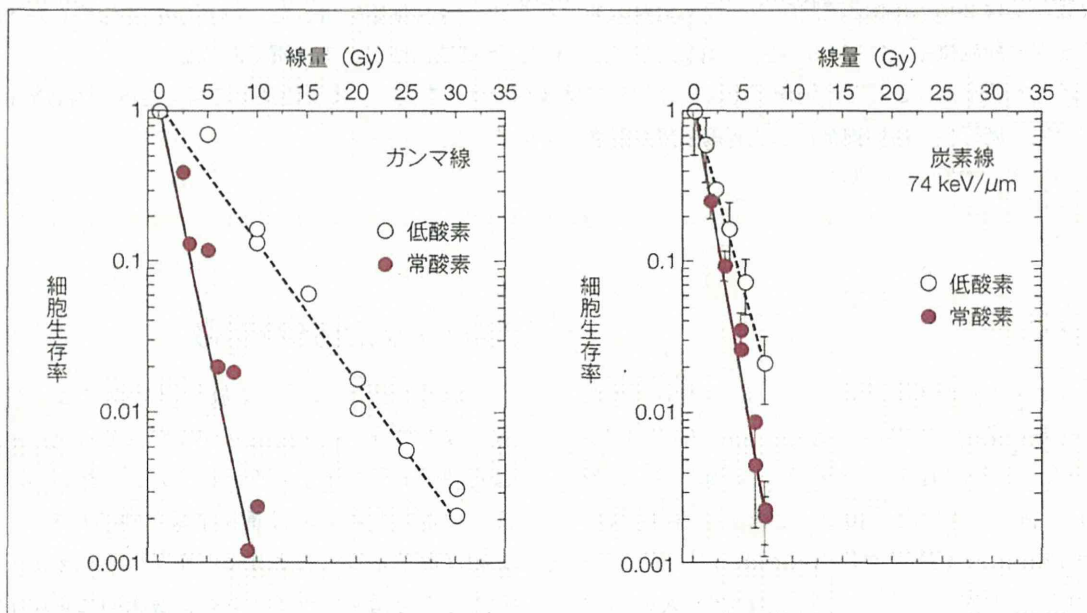


図2 マウス線維肉腫における常酸素下 (○) および低酸素下 (●) でのガンマ線と炭素線照射の細胞生存率

低 LET 線であるガンマ線では、低酸素下では常酸素下に比べて約3倍抵抗性となっている。(文献3より引用)

なり、停止する直前で付与エネルギー（線量）が最大ピークを形成する。このピークを発見者にちなんでブラッグピークと呼ぶ。癌の位置・大きさに応じて特殊なフィルターを用いてピークを広げ、さらに位置を調節すると、粒子線を癌のみに集中させることが可能となる。粒子線は、さらに体内で横方向にも広がらず直進する特性から、癌の周囲にある放射線感受性の高い臓器（消化管・膀胱・尿道など）を効果的に避けるこ

とが可能となる。

■高い生物学的効果（重粒子線と陽子線の違い）

陽子線はX線に比較して線量分布は重粒子線と同様に優れているが、粒子が軽いので癌細胞に対する殺細胞効果はX線の約1.1倍である。重粒子線は陽子線に比べて重い粒子を加速していることから、殺細胞効果は約3倍と高いことが特徴として挙げられる。基礎

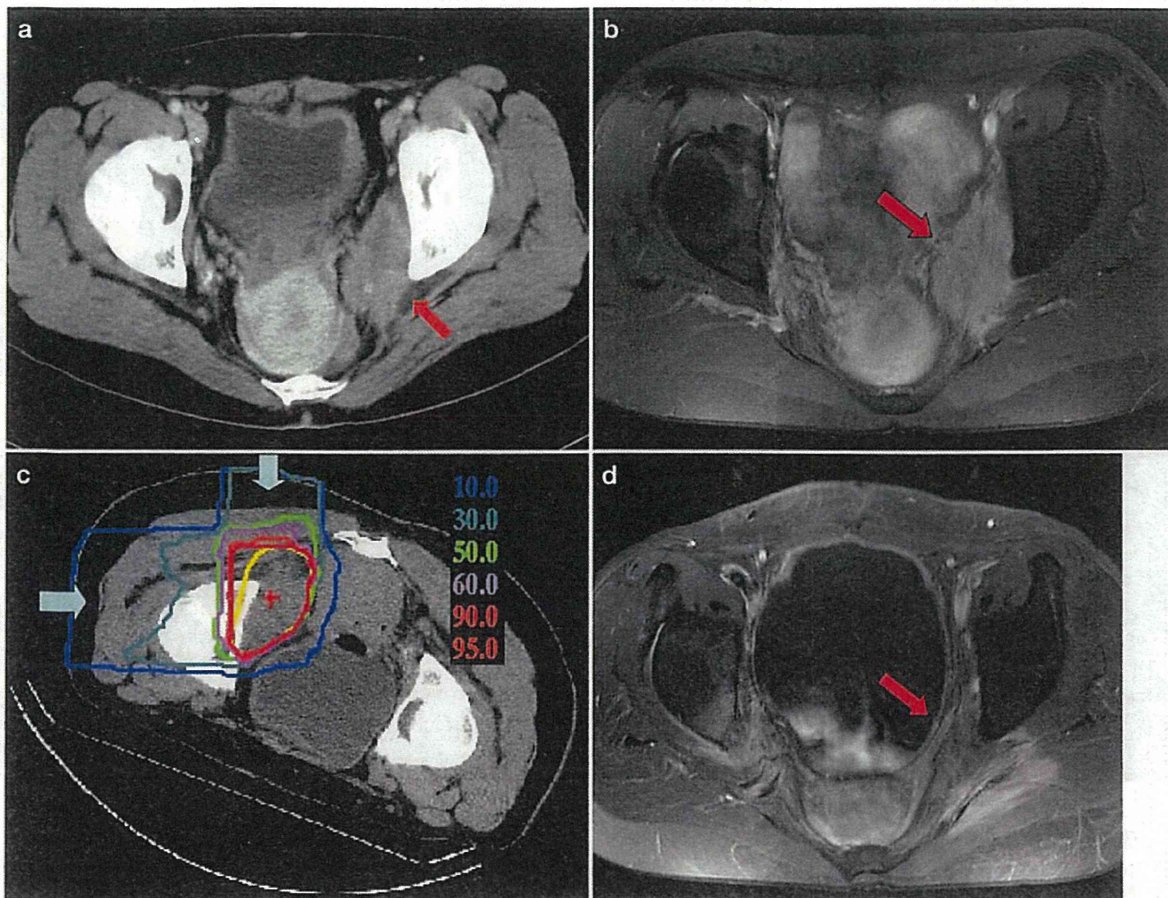


図3 直腸癌術後骨盤内再発症例 (59歳, 女性)

a: CT 所見. 骨盤内左梨状筋前面に 6.0×3.0 cm の腫瘍が認めらる.

b: MRI 所見. 同様に造影効果の高い腫瘍が認められる.

c: 線量分布図. 膀胱・消化管を避け再発腫瘍に対し炭素イオン線 73.6 GyE/16 回を 3 門にて照射した.

d: 治療 12 か月後の MRI 所見. 腫瘍の著明な縮小が認められた.

研究から、放射線抵抗性である低酸素細胞に対しても重粒子線は酸素濃度に依存せず、高い殺細胞効果が示されている (図2)³⁾。さらに重粒子線は X 線では細胞周期の抵抗性である late S 期に対しても効果が高いことが示されている。また最近では、癌の幹細胞に対しても高い殺細胞効果が示されている^{4,5)}。以上のことから、重粒子線は target 細胞の放射線感受性に依存せず殺細胞作用が認められることが特徴である⁶⁾。

直腸癌の大部分は腺癌で、また術後再発は低酸素細胞の割合が多く、これらは放射線抵抗性と考えられている⁷⁾。さらに再発病巣は腸管・膀胱などの放射線感受性の高い臓器に近接することが多い。これらのことから放射線感受性の高い臓器を避け、放射線抵抗性細胞にも高い殺細胞効果が認められる重粒子線が直腸癌術後再発に対する治療として期待がもたれた。

重粒子線治療の適応

適応は消化管、膀胱・尿道から 5 mm 以上の距離が離れている限局した再発巣である。重粒子線治療は局所治療であり、適応は手術適応と重なる部分が多い。手術と重粒子線の大きな差は、手術では腫瘍と骨や大血管との位置関係で適応が決定するのに対し、重粒子線では腫瘍と消化管や膀胱・尿道などの位置関係で適応が決定することである。重粒子線は全身への負担が極めて軽微であるので、麻酔が困難な症例や高齢の症例も適応となり、さらに外来でも通院治療可能である。

直腸癌局所再発に対する重粒子線治療

直腸癌術後再発に対する重粒子線治療は、2001 年 4

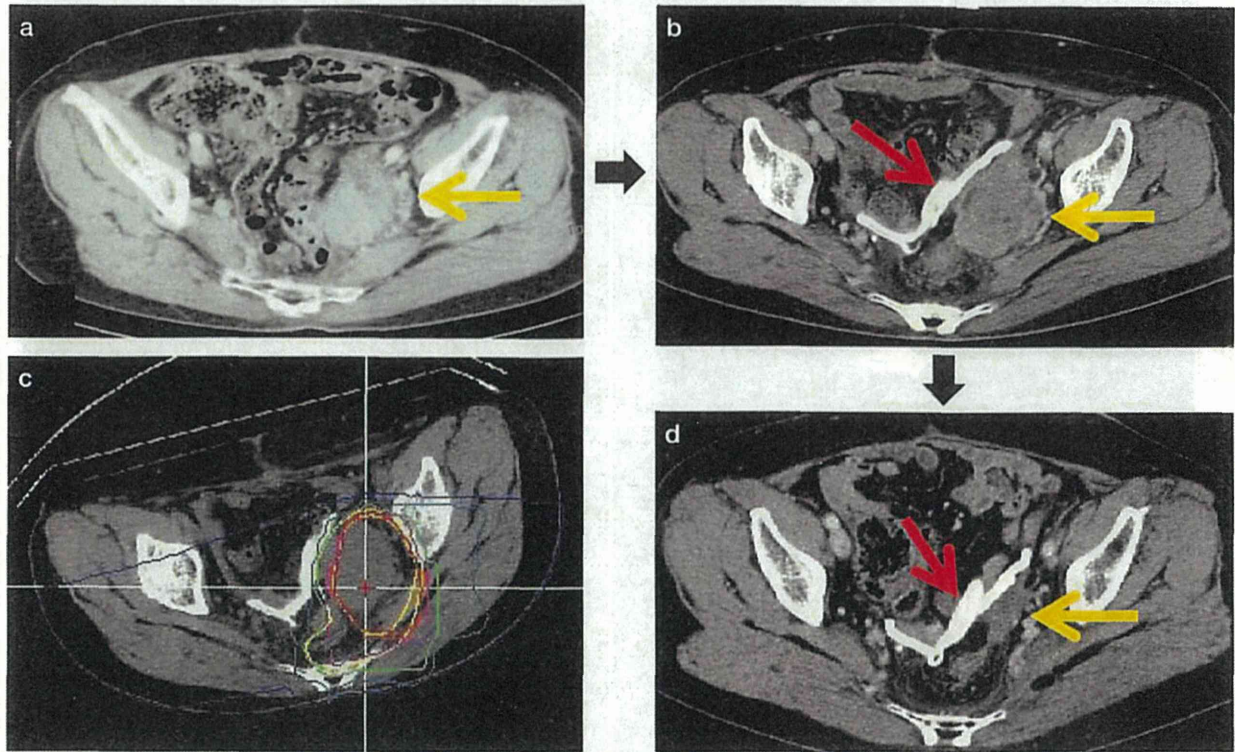


図4 スペースャを用いた重粒子線治療例 (59歳, 女性)

a: 治療前CT, b: スペースャ挿入術後のCT, c: 線量分布図, d: 治療27月後CT

治療前のCTでは黄色矢印の腫瘍と腸が接していた。腫瘍と腸の間に赤矢印のスペースャを挿入した。線量分布では隣接した腸管にはほとんど重粒子が照射されていない。27か月経過CTでは腫瘍は縮小したままで障害も認めない。

黄矢印: 腫瘍, 赤矢印: スペースャ

月から phase I / II 試験が開始された。

■対象と方法

対象は、直腸癌切除後の骨盤内に限局する再発病変である。重粒子線の線量はグレイ等価線量 (GyE) で 67.2 GyE/16回/4週間 (1回線量 4.2 GyE) から開始し、70.4 GyE, 73.6 GyE の3段階の線量で治療が行われ、安全性と高い治療成績が確認された 73.6 GyE を推奨線量として第II相試験に移行した。ここでは6か月以上経過観察することができた 204人 (214部位) について紹介する。年齢は27~79歳で平均は61.1歳である。再発部位としては仙骨前面が最も多く87例 (90部位)、ついで骨盤側壁71例 (77部位)、骨盤周囲軟部組織37例 (38部位)、吻合部9例であった。照射線量としては67.2 GyEで10例 (10部位)、70.4 GyEで17例 (21部位)、73.6 GyEで176例 (182部

位) に治療を行った。

■治療結果

正常組織障害としては、現在までのところ消化管・尿路・皮膚などに grade 3以上 (NCI-CTCAE) の急性期障害は認められていない。遅発性障害としては、骨盤膿瘍となった症例が2例、および腸管の潰瘍が1例認められた。局所制御率^{注2)}を検討すると、5年で67.2 GyEでは79%, 70.4 GyEでは79%, 73.6 GyEでは91%と、73.6 GyEでは良好な制御効果が認められた (図3)。生存率はover allで全症例では3年生存率が69%, 5年生存率は41%で、73.6 GyE治療群ではそれぞれ78%, 53%であった。直腸癌術後再発に対する治療に関する報告例を検討すると、従来の放射線治療の成績では5年生存率が0~10%^{8,9)}であり、手術療法では治癒切除例の5年生存率が30~40%¹⁰⁾であった。本試験の成績は手術療法の成績に匹敵するものであり、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た。

注2) 局所制御率: 治療開始日から起算して一定期間に照射野内 (治療体積内) 腫瘍の再発あるいは再燃を認めない症例の全適格例に占める割合をいう。

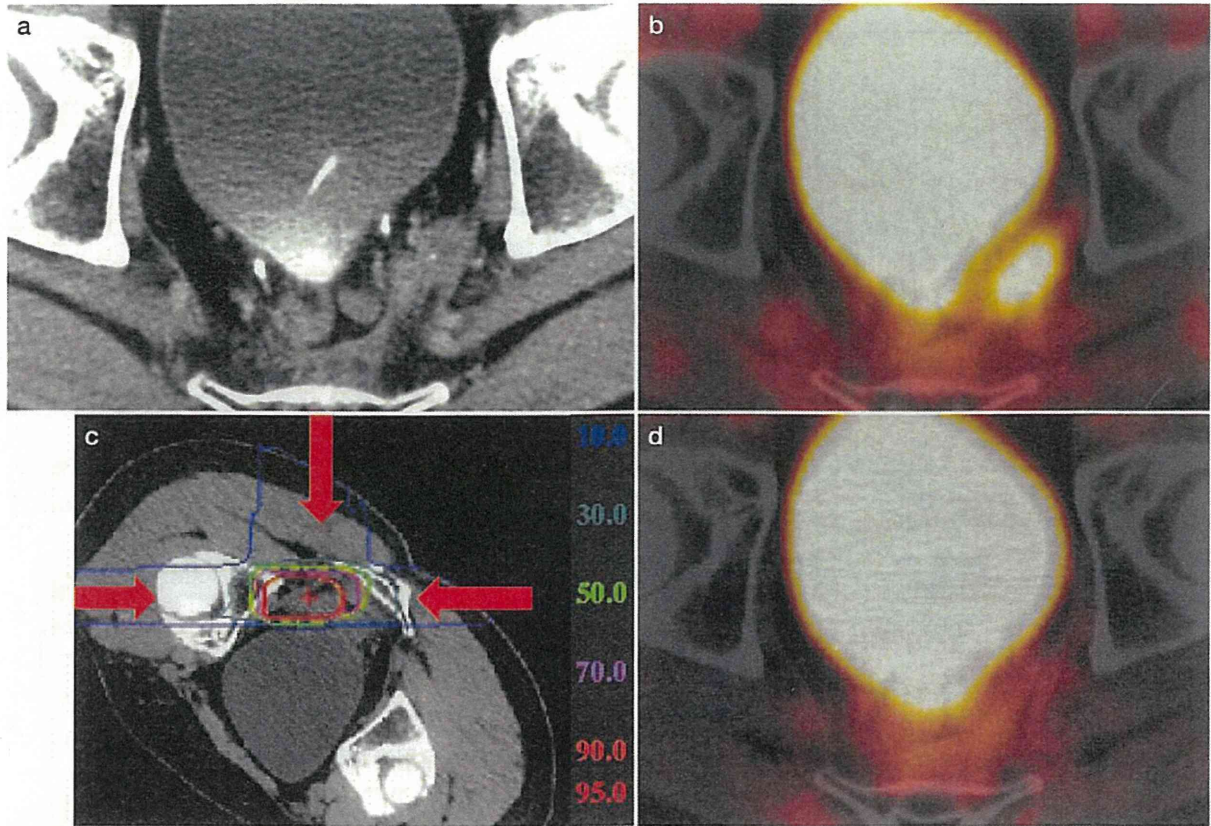


図5 X線治療後の直腸癌術後再発例に対する重粒子線治療例(49歳, 男性)

a: 治療前CT b: 治療前PET c: 線量分布図 d: 治療2月後PET

40 GyのX線による術前照射を受けていた。左の梨状筋前面に再発腫瘍が認められ、膀胱とは5 mmの距離であった。線量分布では膀胱の線量は10%以下であった。2月後のPETでは腫瘍の集積が消失した。治療24月経過しているが再発や障害は認めていない。

消化管近接例に対し スペーサーを用いた重粒子線治療

骨盤内の再発病巣は、放射線に高感受性である消化管と近接していることが多く、シャープな分布を有する重粒子線でも消化管が照射野から避けられないことで不適格となる症例が少なくなかった。そこで消化管と腫瘍が5 mm以下で消化管粘膜に直接浸潤が認められない症例は、重粒子線治療前にスペーサーを挿入し腫瘍と消化管などの感受性の高い臓器との間に安全な距離を確保し治療している。2003~2013年に切除不能な直腸癌局所再発に対してスペーサー挿入術を施行のうえ重粒子線治療を行った91例を解析した。重粒子線の線量は初回症例に対する線量と同じ73.6 GyE/16回にて照射を施行した。スペーサーとしてはゴアテックソフトティッシュパッチが80例と最も多く、ほかは大綱、腸間膜あるいは筋肉などの生体材料を用いた。また、36例は腸切除を伴っていた。障害に関

しては grade 3以上の急性期反応は腸閉塞4例、腹部感染11例が認められたが、全例で重粒子線治療は完遂することができた。重粒子線治療後の局所制御率は2年で98%、5年で88%と非常に良好な成績が得られた。生存率は全症例2年で67%、5年で30%であった(図4)。

スペーサーを用いることにより、従来重粒子線治療の適応外であった症例に対しても、重粒子線治療を行うことで、患者の過大な負担とならず良好な治療結果を得ることができた。

X線治療後の直腸癌骨盤内局所再発に対する再照射としての重粒子線治療

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た。X線などの放射線治療では、腫瘍周囲の正常組織にも高い線量が照射され、正常組織の耐容線量近くまで照射されることから、2回

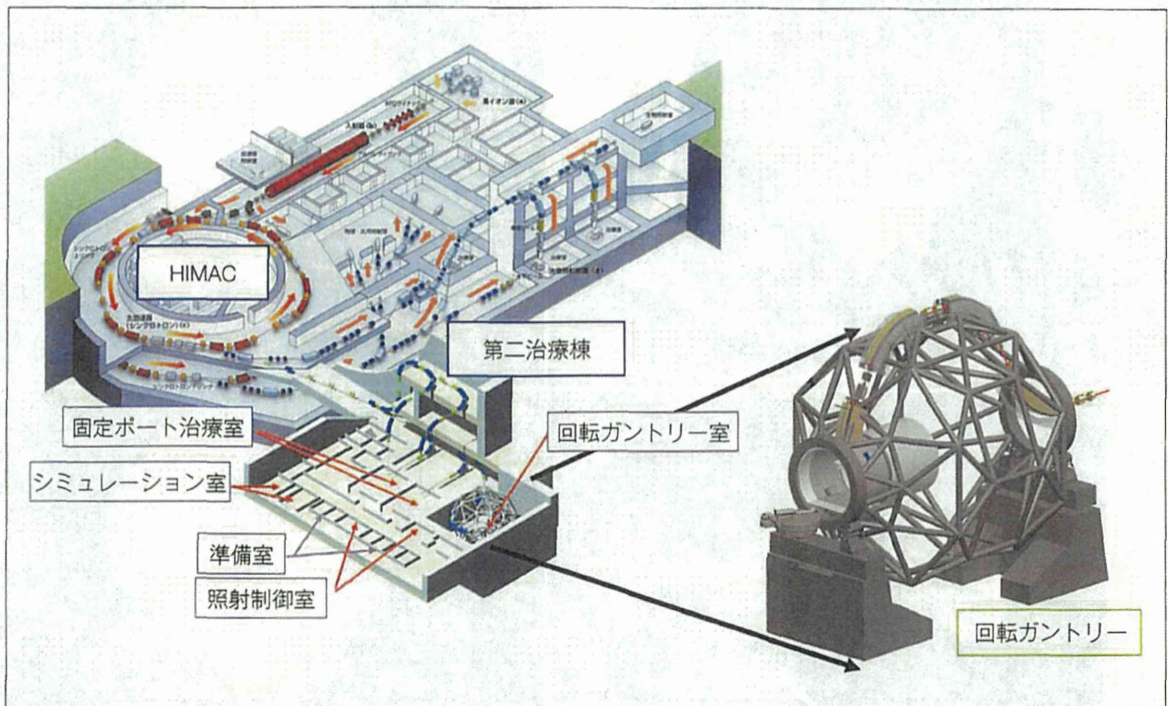


図6 ハイマック (HIMAC) 治療装置と次世代重粒子線照射システムを用いた新治療棟

の照射は困難となる。一方、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る。2006年4月から、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の重粒子線治療を施行している。2006~2013年3月に重粒子線治療を施行した47例を解析した。対象症例は、治療対象部位にすでにX線治療を受けている直腸癌切除後の骨盤内に限局する再発病変で、消化管・膀胱および尿道から病変が5mm以上離れていることである。初回照射の線量は20~70Gy、平均48.5Gyで、重粒子線照射は70.4GyE/16回/4週間で治療を施行した。13例に照射前に腸管と腫瘍の距離を確保するためにスぺーサーが挿入された。grade 3以上の急性期障害としては、感染3例および神経障害1例が認められたが、皮膚・尿路には認めていない。遅発反応として、grade 3以上の感染が3例、神経障害が2例に認められた。有意差は認められないが、消化管障害や神経障害は総線量120Gy以上の症例に出現率が高い傾向が認められた。また神経障害に関しては、治療前から症状がみられる症例に認められることが多い傾向であった。治療成績としては、3年の局所制御率が81%で、生存率は1年で88%、3年で71%であり、初回重粒子線治療例と同様に良好な成績であった(図5)。

Mohiuddinら¹¹⁾は103例の直腸癌術後の再照射例

を長期間観察した結果、grade 3以上の急性消化管障害が28%に認められ、さらに照射後の切除例34例でも19例に再々発が認められたことを報告している。Haddockら¹²⁾は、手術可能な放射線治療歴のある大腸癌局所再発51例に対し、切除術+術中照射を施行し、3年および5年生存率はそれぞれ28%、12%であった。このように切除の有無にかかわらず、重篤な障害の発生率が高いが、その割に満足すべき治療成績は得られなかった。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た。

重粒子線治療の展望

放医研では重粒子線治療の普及推進のため、運転経費や建設の減価償却をHIMACに比べ大幅に低く抑えることのできる施設の開発を進めてきた。HIMACでの経験を十分生かした普及型の癌治療装置を2004年度から設計・開発し、この成果をもとに、群馬大学において普及型第1号施設が建設され、2010年から稼働している。さらに鳥栖(佐賀県)でも普及型施設が建設され、2013年から治療開始した。

さらに高精度な照射をめざし2006年度より次世代重粒子線照射システムの開発研究をスタートし、2011

年4月から新システムを用いた臨床試験が開始された(図6)。ここでは、3次元スキャニング照射装置と回転ガントリー照射装置の開発を行っている。これらの装置により1症例あたりの治療期間・費用・身体的負担を大きく軽減することが可能となる。

このように放医研では重粒子線治療の標準化・高度化の研究を推進している。

おわりに

重粒子線は患者に過大な負担をかけることなく治療成績を向上させることが示された。従来の放射線治療は大半が姑息的な目的であった。われわれは局所治療の最大の合併症は局所再発であると考えて、根治を目的に治療を行ってきた。このような治療が行えるのもひとえに外科の先生の献身的な協力によるものである。重粒子線治療の推進にあたり、積極的に協力していただいた下部消化管腫瘍臨床研究班の先生に深謝いたします。

文献

- 1) Tsujii H and Kamada T : A review of update clinical results of carbon ion radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 42, 670-685, 2012
- 2) 辻井博彦 : 重粒子線治療. *放射線科学* 46 : 295-314, 2003
- 3) Ando K, Koike S, Kojima K, et al : Mouse skin reactions following fractionated irradiation with carbon ions. *Int J Radiat Biol* 74 : 129-138, 1998

- 4) Cui X, Oonishi K, Tsujii H : Effects of carbon ion beam on putative colon cancer stem cells and its comparison with X-rays. *Cancer Res* 71 : 3676-3687, 2011
- 5) Oonishi K, Cui X, Hirakawa H, et al : Different effects of carbon ion beams and X-rays on clonogenic survival and DNA repair in human pancreatic cancer stem-like cells. *Radiother Oncol* 105 : 258-265, 2012
- 6) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, et al : Efficacy and Safety of Carbon Ion Radiotherapy in bone and soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 20 : 4466-4471, 2002
- 7) Hockel M, Schlenger K, Hockel S, et al : Tumor hypoxia in pelvic recurrences of cervical cancer. *Int J Cancer* 79 : 365-369, 1998
- 8) Ciatt S : Radiation therapy of recurrences of carcinoma of the rectum and sigmoid after surgery. *Acta Radiol Oncol* 21 : 105-109, 1982
- 9) O'Connell MJ : A prospective controlled evaluation of combined pelvic radiotherapy and methanol extraction residue of BCG for locally unresectable or recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8 : 1115, 1982
- 10) Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, et al : Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 42 : 1438-1448, 1999
- 11) Mohiuddin M, Marks G, Marks J : Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 95 : 1144-1150, 2002
- 12) Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, et al : Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 : 1267-1274, 2001

YAMADA Shigeru, et al

放射線医学総合研究所重粒子医学センター病院治療室
〒263-0024 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

正しい膜構造の理解からとらえなおす

ヘルニア手術のエッセンス

監修 加納宣康
著 三毛牧夫

●A4 頁212 2014年
定価:本体9,000円+税
[ISBN978-4-260-01927-9]

外科医にとって必修とされるヘルニア手術は、基本的手術だからこそ奥が深い。本書では、発生学に基づいた正しい膜構造の理解をベースに、術式の原典までさかのぼり、ヘルニア手術を深く精緻に考察していく。用語の定義・臨床解剖から各部位別の手術手技まで、美しく明快なイラストとともに懇切丁寧に解説した手術アトラスであり、読者の知的好奇心を刺激する。若手はもちろん、ベテラン外科医にも新たな気づきを与えてくれる1冊。

本報告書は、厚生労働省の革新的がん医療実用化研究委託事業による委託業務として、佐々木 良平が実施した平成26年度「吸収性スパーサーを用いた体内空間可変粒子線治療の有用性と安全性の検討」の成果を取りまとめたものです。