

膵がんに対する重粒子線治療

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院
第2治療室長 山田 滋 (やまだ・しげる)

Key words : 放射線、重粒子線、膵がん

(*本稿では、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。)

1. はじめに

膵がんの罹患数は32,330人(2010年)で年間死亡数は29,916人(2012年)と年々増加している¹⁾。膵がんは5年生存率が5-10%と低く、切除例でも5年生存率が20%程度の報告が多く、消化器がんの中で最も治療成績が悪い。放射線治療としては、現在までに手術あるいは化学療法併用など数多くの治療法が試みられてきたが、膵がんは低酸素細胞の割合が多いなど²⁾従来の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、高い線量を照射することが困難で、十分な治療効果を得ることができなかった。重粒子線の特徴は優れた線量分布と高い殺細胞効果を有することである。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がんにも高い抗腫瘍効果が示された。本稿では、術前および局所進行膵がんに対する重粒子線治療の現状を紹介する。

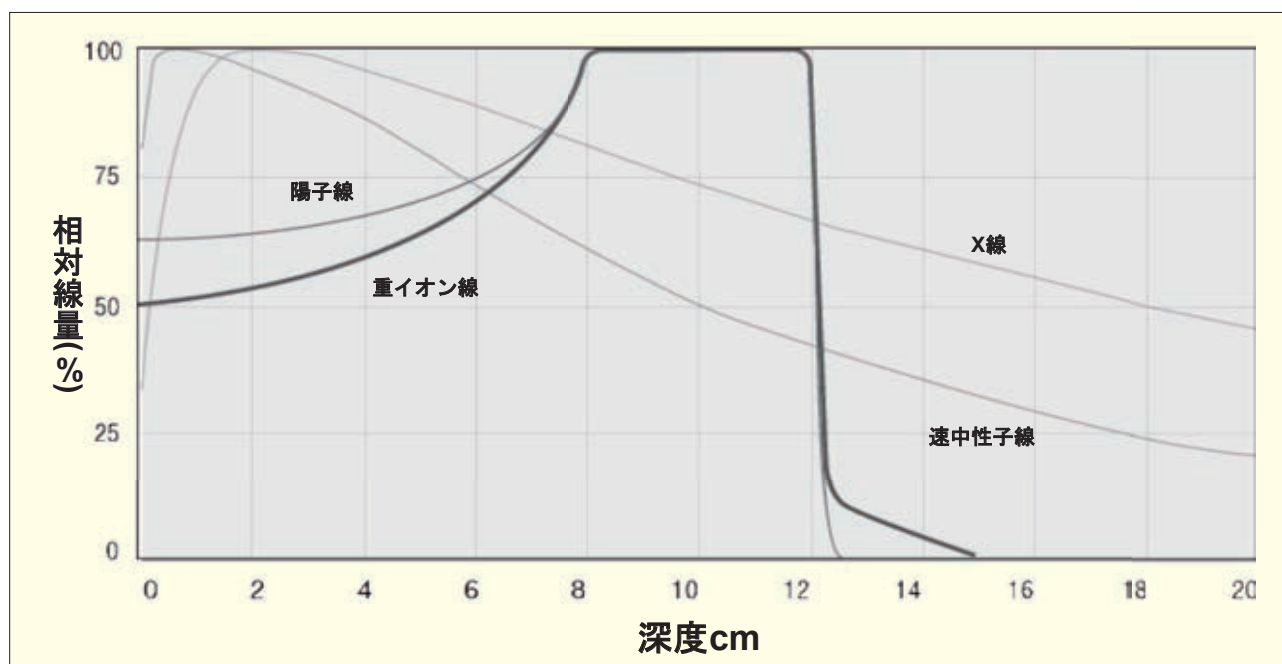


図1 各放射線の生体内線量分布

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、その後深くなるに連れて付与エネルギーは減少する。一方、重粒子線は体内に入射した後、一定の深さで止まるが、停止する直前で付与エネルギー(線量)が最大ピーク(ブラッグピーク)を形成する。

2. 膵がんに対する重粒子線治療の利点

X線が膵がんには十分な抗腫瘍効果を発揮できない原因は、①周囲を放射線感受性の高い十二指腸などの臓器に囲まれているため、十分な量の放射線を腫瘍に照射することができない、②膵がんは低酸素細胞¹⁾やがん幹細胞等の放射線抵抗性である細胞の割合が多い、などが挙げられる。これに対し重粒子線の特徴は①優れた

線量分布②高い生物学的効果を有することである。重粒子は優れた線量分布を有することから(図1)、X線と比較して周囲の十二指腸などの放射線感受性の高い正常組織の被曝線量を大きく減らし、膵がん細胞にのみ高線量を集中させること、いわばがん細胞を「狙い打ち」することが可能である(図2)。さらに、高い生物学的効果により、重粒子線は従来放射線抵抗性であった低酸素細胞やDNA合成期の細胞またがん幹細胞³⁾等にも十分な殺細胞効果を発揮することができる(図3、図4)⁴⁾。

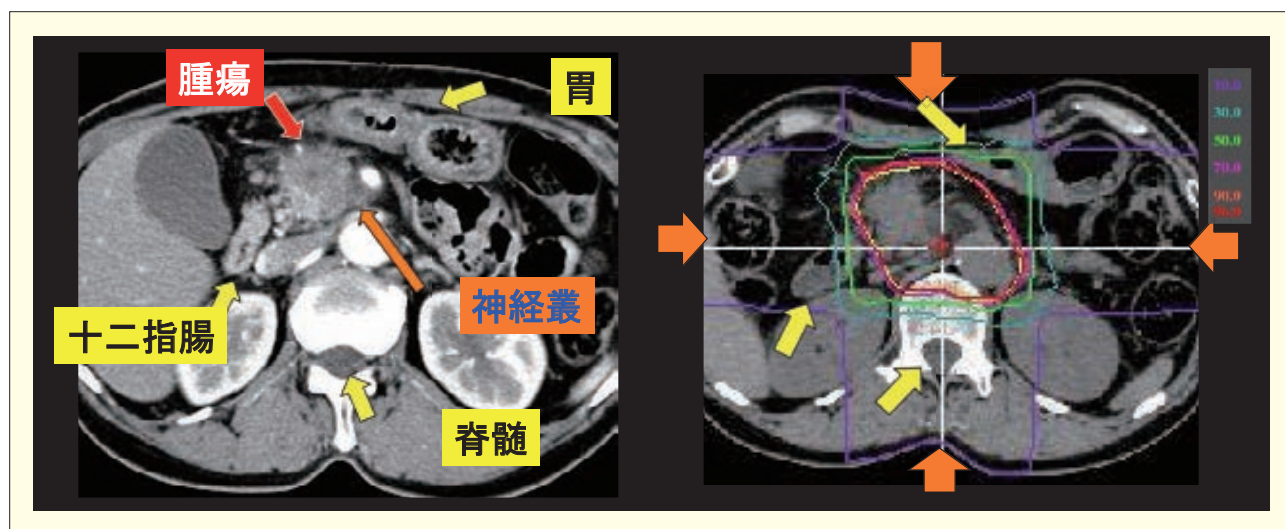


図2 膵がんに対する重粒子線の線量分布

膵腫瘍と神経叢に十分な線量を照射する必要があるが、周囲には胃・十二指腸・脊髄など放射線感受性が高い臓器が存在する。右図は膵頭部がん症例の線量分布図である。重粒子線治療はこれらの臓器を避けて照射が可能であり、線量分布からもそれら臓器の照射線量は低いことがわかる。

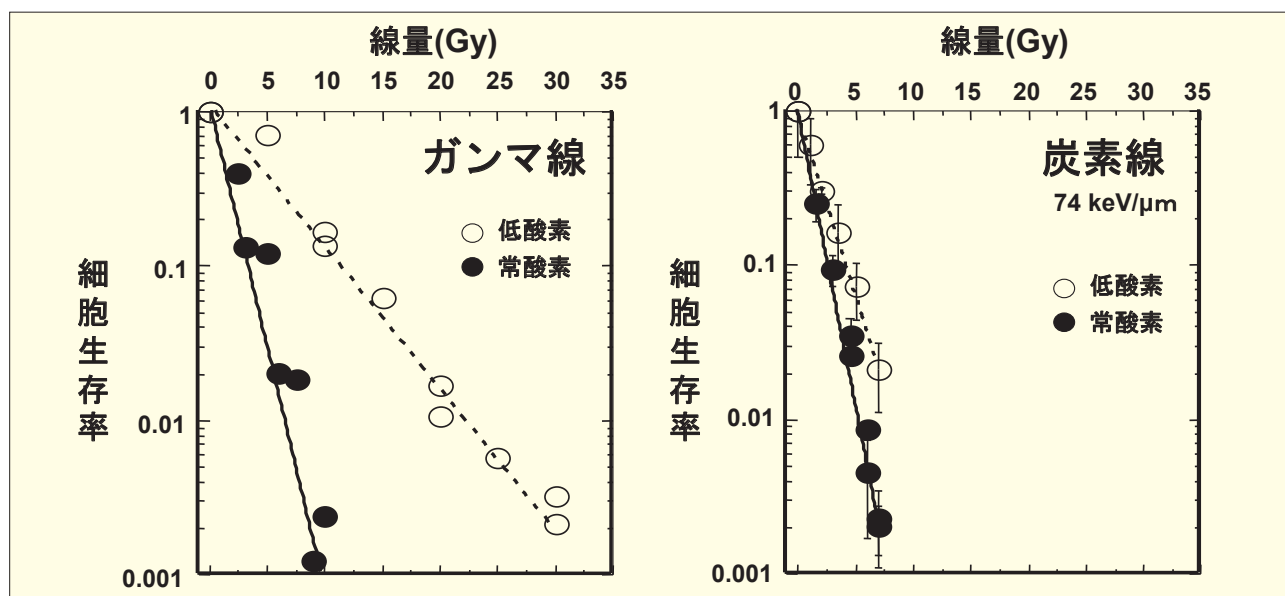


図3 マウス線維肉腫における常酸素下(●)および低酸素下(○)でのγ線と炭素線照射の細胞生存率
低LET線であるγ線では低酸素下では常酸素下に比べて約3倍抵抗性となっている。(文献4より引用)

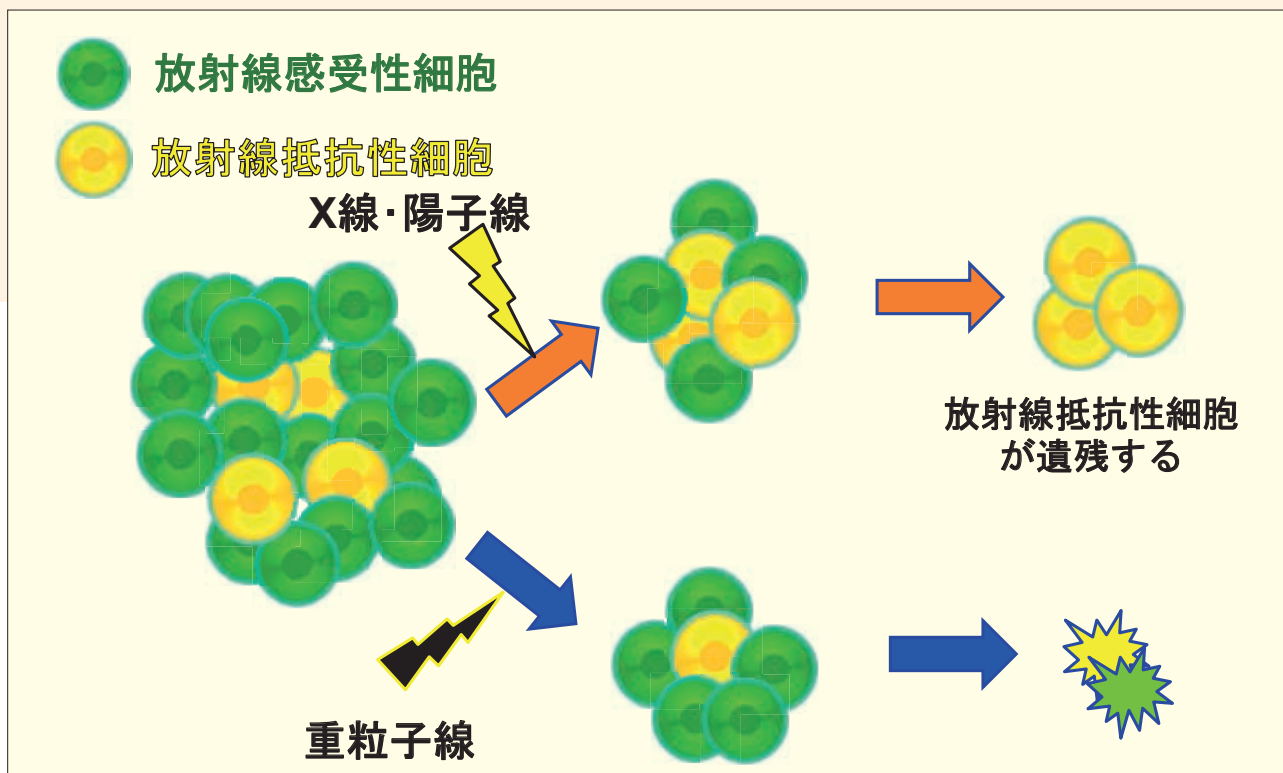


図4 重粒子線とX線のがん細胞に対する殺細胞効果の違い

X線は照射線量を高くしても放射線抵抗性の細胞が遺残するが、重粒子線はがん細胞の感受性にかかわらず一律に殺細胞効果を示す。

以上重粒子線の2つの特徴について述べたが、重粒子線は陽子線の鋭敏な線量分布と中性子線の強力な殺細胞効果を有する放射線といえる。これらの特徴は、放射線感受性の高い十二指腸のような臓器に近接し、さらに放射線抵抗性である膵がんの治療には理想的であると考えられた。

3. 膵がんに対する重粒子線治療

膵がんに対する重粒子線治療は、2000年6月から“膵がんに対する重粒子線治療の第Ⅰ/Ⅱ相試験(膵臓Ⅰ)”が開始された。この結果を受けて2003年4月より術前照射の照射期間を16回から8回に短縮する膵臓Ⅱおよび局所進行膵がんに対しても照射回数12回で治療する膵臓Ⅲの臨床試験が開始された。さらに局所進行膵がんに対しては2007年3月に膵臓Ⅲが終了し、4月から局所進行膵がんに対するGemcitabine・炭素イオン線同時併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験(膵臓Ⅳ)が開始された(図5)。術前・根治それぞれについて紹介する。

4. 膵がんに対する術前重粒子線治療

膵がんは切除ができて5年生存率が低い。この原因の一つに、肝転移と並んで高率に起こる局所再発が挙げられる。術後の局所再発を制御するため、膵がんに対する術前炭素イオン線治療phaseⅠ/Ⅱ臨床試験が2000年6月から開始された。本臨床試験では、総線量44.8GyEおよび48.0GyE/16回/4週間の2段階の線量で22人の治療が行われた。このうち15人に切除術が施行されたが、残りの7人は治療後に肝転移あるいは腹膜播種が認められ切除術が施行されなかった。正常組織反応として48GyEでGrade3の術後門脈狭窄が2例認められた。非切除例も含め、局所再発を呈した症例は1例(治療1年2月後)のみであった。全症例で2年生存率が23.8%であったが、手術時に肝転移・腹膜播種がないⅣaの症例では2年生存率が50%であった。これらの結果から、重粒子線治療は膵がんに対する術前治療として安全に施行でき、かつ局所制御の向上が期待できることが示された。

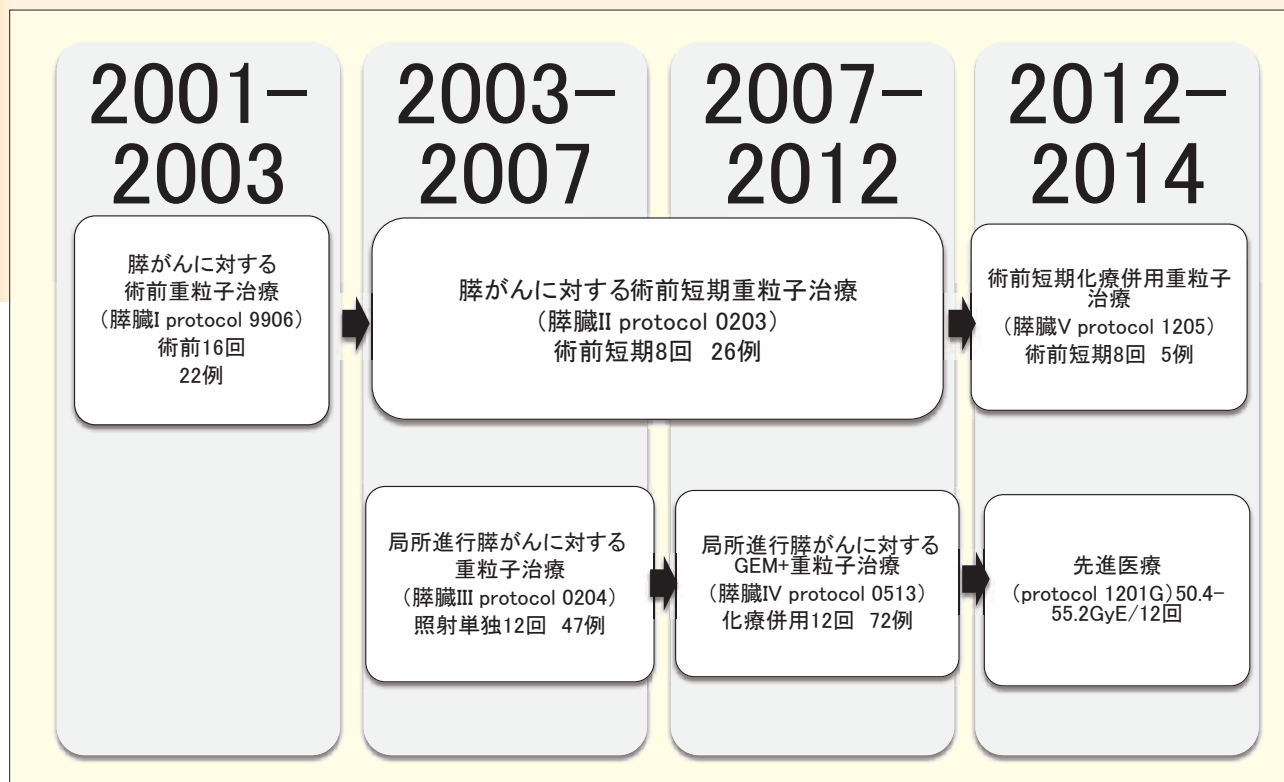


図5 膵がんに対する重粒子線治療の経緯

上段は術前重粒子線治療で、下段は局所進行膵がんの経緯。局所進行膵がんは2012年から先進医療に移行した。

さらに、2003年4月より照射期間を8回/2週間に短縮する膵臓Ⅱが開始された。対象は臨床進行度が病期Ⅰ～Ⅳaの手術可能な膵臓原発の浸潤性膵管がんであった。本臨床試験では、総線量30.0GyEから36.8GyE/8回/2週間の治療法で26例の治療が行われた。このうち21人に切除術が施行されたが、残りの5人は治療後に肝転移あるいは腹膜播種が認められ切除術が施行されなかった。G3以上の有害事象は2例(8%)のみであり、術前重粒子線治療が手術による合併症を増加させることはなかった。組織学的には11例にgrade2の効果(かなりの効果:がんの3分の2以上にがん細胞の変性・壊死などを認める)を示していた。これは他の報告例に比較し著明に高い効果であった。切除例においては術後局所再発を呈した症例は1例も認められなかった。生存率については全症例で5年生存率が42%であったが、切除例では5年生存率が52%であった⁵⁾。報告されている術前放射線化学療法の成績から切除例の5年生存率が12-32%であることと比較すると予後良好であると思われる(表1)⁶⁾。本試験の結果から術前炭素イオン線治療は安全に施行可能であり、術後合併症の頻度を増加さ

せることなく、術後局所再発のリスクを低減し、予後の改善にも寄与することが示された。しかし、治療前に遠隔転移が潜在する症例は多く、これらは術後早期に顕在化し、その予後は不良である。化学療法を併用し、遠隔転移を制御することによりさらなる予後の改善が期待された。このため2012年から切除可能膵がんに対する術前炭素イオン線治療とゲムシタビン(GEM)同時併用療法に関する第Ⅰ相試験が開始された。重粒子線36.8GyE/8回+GEM1000mg/m²を3回施行し6週間以内に切除し、術後補助療法を術後8週以内に開始する。現在順調に登録中である。

5. 局所進行膵がんに対する重粒子線治療

局所進行膵がんでは放射線を中心とする治療が行われるが、2年生存率が10%前後と極めて低い。この原因は、膵がん細胞が一般の放射線に抵抗性であり、局所制御が困難であることが主なものと考えられている。膵臓Ⅰの良好な局所制御効果を受けて、手術不能である

局所進行膵がんに対する炭素イオン線の臨床試験が2003年4月より開始され、38.4-52.8GyE/12回/3週間の線量分割法で47例に治療が行われた。正常組織障害では遅発性反応として3度の消化管潰瘍が2例認められたが、消化器・血液に対する障害は通常の放射線治療より極めて低い傾向であった。局所制御率は線量が45.6GyE以上では2年で87%と高い効果が示された。また1年生存率は、45.6GyE以上の高線量群では1年生存率47.0%、1.5年生存率24%と放射線化学療法とほぼ同様の成績であった(図6)。この重粒子線治療単独の成

り極めて低い傾向であった。局所制御率は線量が45.6GyE以上では2年で87%と高い効果が示された。また1年生存率は、45.6GyE以上の高線量群では1年生存率47.0%、1.5年生存率24%と放射線化学療法とほぼ同様の成績であった(図6)。この重粒子線治療単独の成

表1 局所進行膵がんに対する放射線化学療法の成績

報告者	年	人数	治療法	局所再発率	生存率	
					1年	5年
Moutardier	2004	40	CRT+手術	-	80%	30%
CONKO-001	2007	161	手術	41%	73%	12%
		133	手術+GEM	34%	73%	23%
Varadhachary	2008	52	CRT+手術	25%	98%	32%
Le Scodan	2009	26	CRT+手術	-	48%	25%
放医研	2013	21	CIRT+手術	0%	81%	52%

CRT:放射線化学療法 GEM:ゲムシタピン CIRT:重粒子線

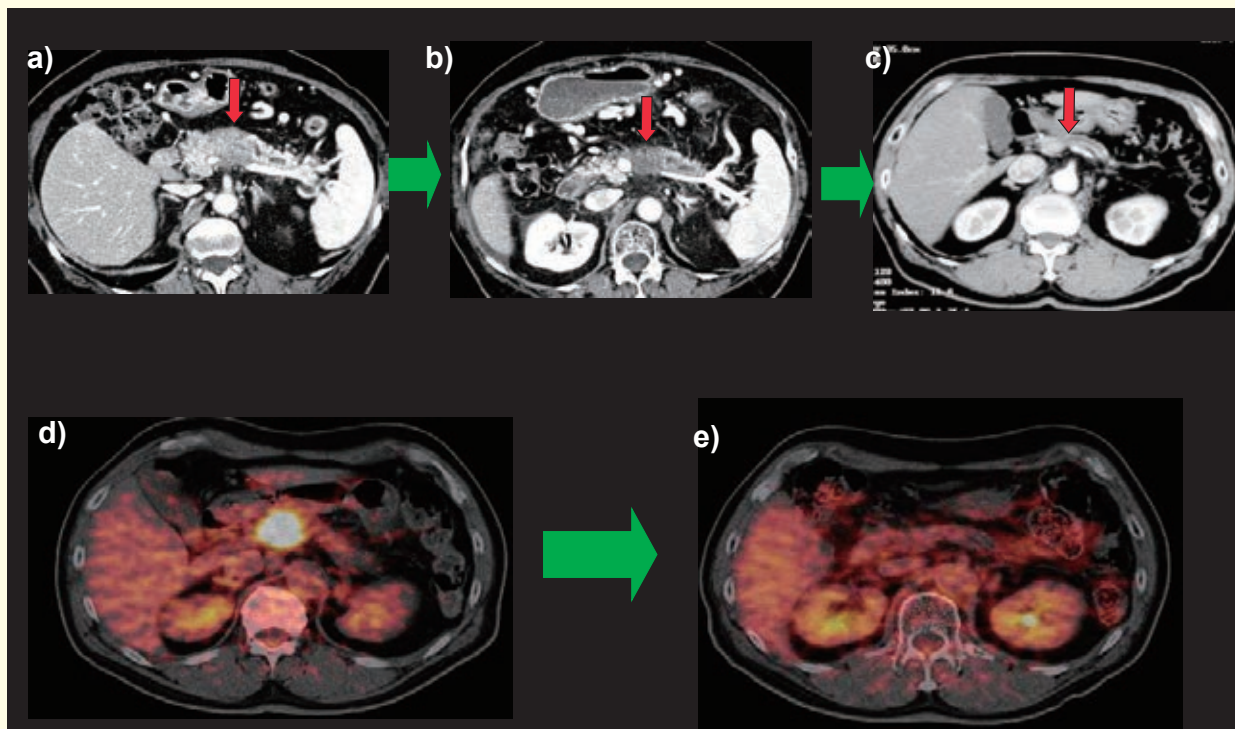


図6 66歳男性、局所進行膵体部がんにて50.4GyE/12回の重粒子線治療を施行した。a)治療前CT像 b)治療4か月後 c)治療8か月後 d)治療前FDG-PET像 e)治療6か月後、CTでは治療8か月後、PETでは6か月後に腫瘍はほぼ消失した。5年を超えて生存している。

表2 膵がんに対する術前放射線化学療法の成績

報告者	報告年	数	治療方法	線量	生存率	
					1年	2年
ECOG	2008	34	GEM+RT	50.4Gy	50%	12%
		37	GEM	—	32%	4%
Ishii	2010	50	GEM	—	64%	14%
Sudo	2011	34	S-1+RT	50.4Gy	71%	25%
Small	2011	28	GEM+BZ**RT	36Gy/15fr.	45%	17%
Schellenberg	2011	20	GEM+SBRT	25Gy/1fr.	50%	20%
NIRS	2013	47	GEM+CIRT	45.6-55.2 GyE	74%	54%

*Bevacizumab(抗血管新生阻害剤)

5FU:抗がん剤 GEM:ゲムシタピン (抗がん剤) RT:X線 CIRT:重粒子線

績から局所制御は良好であったが、生存率は満足すべきものではなかった。この原因は、肝などへの遠隔転移の早期出現が原因と考えられた。これらの結果より、早期に遠隔転移を制御可能な治療法と重粒子線との併用療法が望まれた。重粒子線では周囲の消化管などの照射線量を一般的な放射線治療に比較して約2分の1から3分の1にすることが可能であり、また血液毒性はほとんど認められないことより正常組織障害を最小限に抑えることが可能である。これより「局所進行膵がんに対するGemcitabine (GEM)・炭素イオン線同時併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験」が2007年4月より開始された。予想された通り正常組織障害は軽微で現在順調に線量増加が進行し、GEMは400mg/m²からfull doseである1000mg/m²まで到達し、さらにGEMを1000mg/m²に固定し重粒子線を43.2GyE/12回から55.2GyEまで重篤な障害なく増加することが可能であった。まだ、解析中であるが、1年生存率74%、2年が54%の成績が得られている。報告されている放射線化学療法の成績では2年生存率が4-25%であることと比較すると予後良好であると思われた(表2)^{7,8)}。現在は、この臨床試験の治療成績から先進医療に移行している。

6. 膵がんに対する重粒子線治療の将来

来年度から米国University of Texas Southwestern Medical Centerと共同で局所進行膵がんに対するX線と重粒子線治療のランダム化試験を施行予定である。さらに放医研では、世界で初めてとなる呼吸同期スキヤニング治療が開発されている。本治療法が確立すると動く標的の手前の線量を大幅に低減することが可能となる。この特性から背側から照射しても、脊髄や腎臓の照射線量を大きく低下することが可能となり、消化管の影響を受けない安定した照射が可能となる。この照射方法を応用し、さらなる線量増加を施行する予定である。

7. 総括

重粒子線は患者に過大な負担をかけることなく、膵がんに対する治療成績を向上させることが示された。

文献

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団編：がんの統計 2013 (http://ganjoho.jp/professional/statistics/backnumber/2013_jp.html)
- 2) Koong AC, Mehta VK, Le QT et al: Pancreatic tumors show high levels of hypoxia. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 48:919-922, 2000
- 3) 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;103:32-37, 2012
- 4) 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
- 5) Shinoto M, Yamada S, Yasuda S et al. Phase 1 Trial of Preoperative, Short-Course Carbon-ion Radiotherapy for Patients With Resectable Pancreatic Cancer. Cancer 119:45-51, 2013
- 6) Mountardier V, Magnin V, Turrini O et al: Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 60:437-443, 2004
- 7) KIMBERLY J, MUHAMMAD WS, BRYAN WC, TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER: THE ROLE OF RADIATION THERAPY Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 82:508-518, 2012
- 8) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80(1):119-125.