

前立腺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
治療課長 辻比呂志(つじひろし)

1. はじめに

前立腺がんに対する放射線治療の進歩は、最近の放射線治療の進歩の中でも最も顕著なものであると言える。かつては切除が困難な進行がんなどに対して比較的低い線量で治療が行われていたが、前立腺特異抗原(PSA)が容易に測定できるようになって、早期がんが多く見つかるようになり、治療効果の判定も、より高い精度で行えるようになった。その結果、線量集中性を高め、より高い線量を投与することで治療成績の向上が得られることが明らかとなったため、放射線治療技術の進歩の格好の対象疾患として大きく進化した。X線治療で言えば3次元原体照射、強度変調照射、定位放射線療法など線量集中性を高めるための各種技術の対象となり、これらの技術の急速な普及を支えてきた。X線よりも線量集中性の良好な荷電粒子線治療にとっても重要な適応疾患であり、数多くの患者さんが主に陽子線による治療を受けている。重粒子線治療は、これらの最新放射線治療をも上回る高い線量集中性を持つとともに、より高い抗腫瘍効果も持っており、前立腺がんの放射線治療として最適の治療法と言える。その特徴は、副作用の発生率が低くかつ高リスク群でも良好な非再発率が得られるという成果に結びついている。本稿では、放射線医学総合研究所(以下、放医研)におけるこれまでの前立腺がんに対する治療経験と今後の展望について紹介する。

2. 放医研における治療の経過

放医研における前立腺がんに対する重粒子線治療

は平成7年6月に開始され、3つの臨床試験を実施した後、平成15年11月に先進医療に移行した。初期の線量増加試験によって技術的にも治療戦略的にも高い完成度をもった治療法を確立することができ、その後の良好な成績に結びついた。先進医療移行後もさらなる副作用の減少と効率の向上を目指した短期小分割化を実践し、成果を上げている。当初は5週間20回分割の治療を行っていたが、平成15年に4週間16回照射法を開始し、その結果が大変良好であったことから、現在では3週間12回照射法を用いている。

分割回数の減少に伴い、効率が向上して年間症例数は徐々に増加している(図1)。5週間での治療を行っていた時期には年間100~150例であったが、昨年度には年間250例を超える症例を治療し、総患者数は2000例を超えた。

適応症例の内訳をみると、その半数以上が高リスク群で占められている。その理由は、高リスク前立腺がんには、手術が適応されにくいT3症例や小線源治療が適応外とされにくい低分化(高Gleason score)がんの症例が多く含まれるからであると考えられる。

3. 治療成績

3-1. 副作用

前立腺がんに対する放射線治療では、直腸の副作用と膀胱や尿道などの下部尿路の副作用が問題となる。表1に各種放射線治療と重粒子線治療の遅発性副作用発生頻度を比較した結果を示す。重粒子線治療では特に直腸において他の各種放射線療法に比べて副作用発生率を低下させることができています。これは重粒子線が各種の外部放射線療法の中でも最も線量集中性

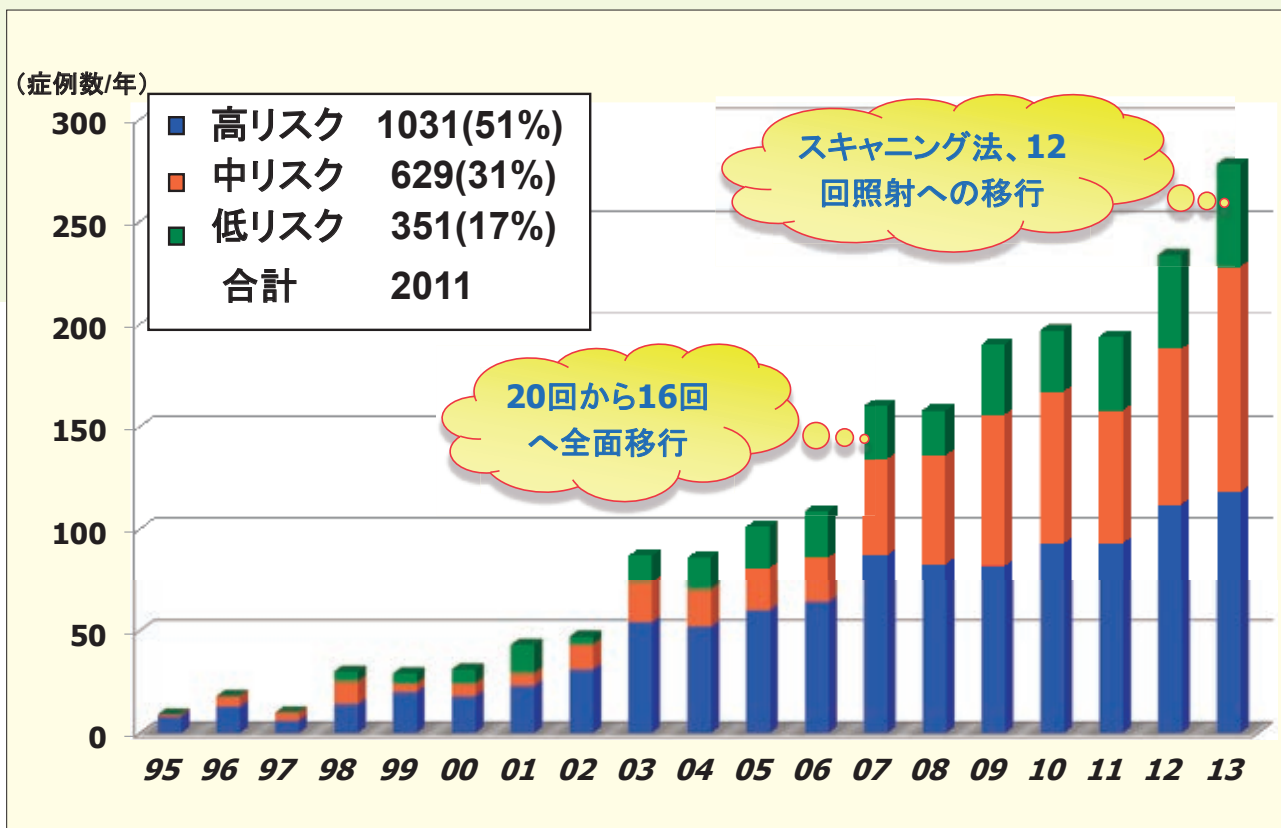


図1 前立腺がん重粒子線治療症例数の年度別推移(リスクグループ別)
先進医療の承認を得た平成15年度と5週間20回照射法から4週間16回照射法への短期化を実施した平成19年度に大幅な増加が得られた。

が高いことに起因すると考えられ、高線量領域に含まれる直腸壁の体積をできるだけ小さくすることで、直腸出血の発生率を低下させることに成功している。尿道・膀胱の副作用も比較的低率で、さらに5週間の治療より4週間の治療の方が、副作用発生率が低いという結果が得られた。直腸同様に膀胱壁の照射体積を可及的に小さくしていることに加え、短期小分割化によって、重粒子線治療の生物学的な特性をより生かすことに成功し、正常組織の損傷を軽減できたと考えられる。

3-2. 非再発率と生存率

表2に、初期の線量増加試験終了後に放医研で重粒子線治療を実施した1330名の無再発生存率を米国の放射線治療グループによる臨床試験の結果と比較したものを示す。無再発生存率とは、がんの再発のない状態で生存している確率で、治療法の効果を比較する上では最も厳しい評価指標である。比較した米国の臨床試験は3次元原体照射法による線量増加試験で、線量別に結果が出されており、リスクごとに多少のばら

つきはあるが、全体に線量を増加することで成績の改善が得られている。しかし、どのリスクグループで比較しても放医研における重粒子線治療の成績が米国の最も高い数値よりさらに10～20%良好な結果となっている。

ちなみに、一般的な評価法としては生存率や非再発率など生死、再発の有無など一つの事象だけに注目したものが用いられることが多い。この1330症例における5年目、10年目の生存率は96%、80%で、非再発率は91%、82%である。全体の半数以上が高リスク群症例であることを考慮すればこれらも大変良好な結果と言える。

これらの治療成績に影響する要因としては、がんの進行度を示す臨床病期、治療前PSA値、そしてがんの悪性度を示すGleason scoreなどが一般的に有意であるとされている。放医研の成績でもこれら3つの因子はすべて生存率、非再発率の両者に強く影響していた。特に臨床病期については、臓器限局がん(T1～2)では5年非再発率94%なのに対し、被膜浸潤を伴う局

表1 各種放射線療法の副作用発生率の比較

施設	放射線治療	線量 (Gy/f)	症例数	2度以上の反応	
				直腸	下部尿路
クリスティ ¹⁾	強度変調	60.0/20	60	9.5%	4.0%
プリンセスマーガレット ²⁾	強度変調	60.0/20	92	6.3%	10.0%
クリーブランド ³⁾	強度変調	70.0/28	770	4.4%	5.2%
スタンフォード ⁴⁾	定位	36.25/5	41	15.0%	29.0%
RTOG ⁵⁾	3次元原体	68.4-79.2/38-41	275	7-16%	18-29%
(多施設共同)	3次元原体	78.0/39	118	25-26%	23-28%
ロマリンド ⁶⁾	陽子線	75.0/39	901	3.5%	5.4%
放医研	炭素線	63.0/20	216	2.3%	5.1%
	炭素線	57.6/16	1107	0.6%	3.2%

表2 リスクグループ別再発生存率
(アメリカの放射線治療グループによる臨床試験との比較)

	線量分割	低リスク		中リスク		高リスク	
		症例数	5年率／10年率	症例数	5年率／10年率	症例数	5年率／10年率
X線治療 (3次元原体照射: アメリカ放射線治療研究グループ)	68.4Gy/38f	55	68%/36%	37	70%/28%	16	42%/28%
	73.8Gy/41f	91	73%/43%	75	62%/33%	134	62%/36%
	79.2Gy/44f	85	67%/59%	54	70%/51%	28	68%/35%
	74.0Gy/37f	92	84%/57%	109	74%/50%	55	54%/35%
	78.0Gy/39f	80	80%/63%	109	69%/50%	31	67%/54%
重粒子線治療 (放医研)	66GyE/20f 63GyE/20f 57.6GyE/16f	184	91%/74%	485	91%/73%	661	88%/64%

所進行がん(T3)では80%であった。また、Gleason scoreについても8以上では6以下または7に比べて有意に非再発率、生存率が低下していた。しかし、一方でこれらの予後因子の不良な群における成績こそが重粒子線治療が他治療に勝る治療であることを示す対象でもある。いわゆる低リスク前立腺がんではいずれの治療でも結果は良好であり、副作用以外では特に重粒子線治療に優位性があるとは言いがたい。しか

し、T3やGleason 8以上などの高リスク群では、重粒子線治療症例の中では成績が不良だが、他治療の同じ群での成績よりは明らかに良好である。表2での無再発生存率でも高リスク群の5年生存率がX線に比べて20%以上上回っており、重粒子線治療が高リスク群前立腺がんの治療成績向上にたいへん有用であることがわかる。

ちなみに5週間20回分割と4週間16回分割で非再発

率や生存率には差を認めず、短期化による治療効果の低下は認められなかった。

4. スキャニング照射法の導入

放医研では重粒子線の照射方法においても新たな技術が導入された。それがスキャニング照射法と言われるものである。従来の照射法では加速器から輸送されてくる細い重粒子線のビームをワブラーと呼ばれる電磁石や散乱体、フィルターなどを用いて縦横ならびに深さ方向にも広げた上で、コリメーターと呼ばれる絞りや深さを微調整する補償フィルターによって病巣の形に合わせて照射する方法（ブロードビーム法）が用いられている。これに対してスキャニング照射法では、細いビームをあまり広げずに縦、横、深さ方向に3次元的に走査して、病巣を塗りつぶすように照射する。その結果、ブロードビーム法では避けられない病巣の手前側の余分な高線量照射領域を狭くすることができ、また不整な形の病巣にも集中性の高い

照射を行うことができる。放医研ではこの照射法を平成24年から臨床応用に用いており、現在ではすべての前立腺がんに対してスキャニング照射法を用いている。図2はスキャニング照射による前立腺がんの線量分布図の1例である。前立腺の後ろ側にある直腸に対しても照射範囲が非常に小さくなっており、副作用の項で紹介した低率の直腸の副作用がさらに減少することが期待できる。加えて、左右の股関節やその周囲の筋肉への線量も低下させることができている。全体として種々の副作用のリスクを減少させることができる。さらに、スキャニング照射法では照射領域を病巣の形に合わせる際にビームを絞りやフィルターに通す必要がないため治療室内の放射化もさらに少なくなる。おそらく現時点ではあらゆる放射線療法の中で最も全身の被曝量を少なくできる照射法であり、若年化傾向の見られる前立腺がんの治療としても大きな利点であると考えられる。

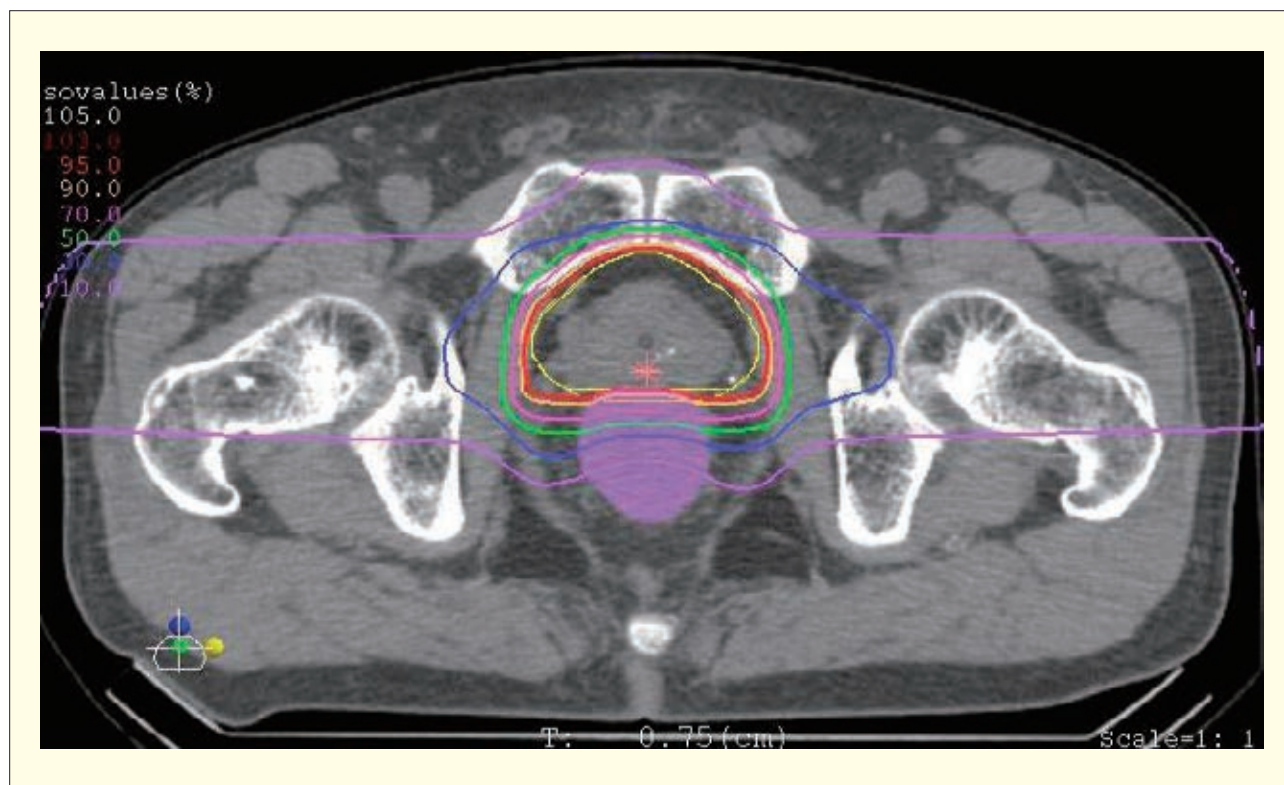


図2 前立腺がんに対する重粒子線スキャニング照射法の線量分布
従来の照射法や他の放射線治療に比べて直腸の照射体積が非常に限局していることに加え、股関節など周辺組織への線量も減少している。

5. 症例展望

ここまでで紹介したとおり放医研における重粒子線治療では、短期化を推進しつつ、治療結果でも副作用、治療効果の両面でたいへん良好な成果を上げることができている。今後の方向性としては、一つは前述のスキニング照射を利用したさらなる照射法の改良という課題がある。これまでの20回分割から12回分割への短期化では回数を減らすことにより遅発性の副作用が減少するという大変好ましい結果が得られた。しかし、回数を減少させる際には1回の照射線量は増加させる必要があり、12回以下に回数を減らすと早期（照射中～照射直後）の副作用が増加する可能性が高い。早期の副作用は一過性のものなので、臨床的に大きな問題とはなりにくいが、さらなる短期化を進める上では、克服すべき課題の一つになる。その対策は明確で、さらに線量分布を改善することである。例えば前立腺の中を通る尿道部分の線量を少なめにする、あるいは膀胱や直腸の照射体積をさらに狭める、といった照射法を開発すれば早期副作用を増やすことなくさらなる短期化が実現できる。そのためにはスキニング照射法が非常に有力な道具となる。もともと照射領域を形成する上での自由度が大きく、尿道部分をくりぬくように線量を落とすことも難しくない。残る課題は、こうしたより複雑で高い精度を必要とする線量分布を実際の治療室で確実に実現するための精度である。従来方法でも通常の治療としては十分に高い精度の照射が実現できているが、画像誘導の技術等を用いてその精度をさらに高める必要があると考えている。

もう一つの重要な将来の課題は、多施設共同研究の実施である。これまでに放医研で得られた良好な結果をより確かな事実として示すためには、複数の施設で前向きな共同研究を実施して、検証する必要がある。こうした共同研究は前立腺がんに限らず重粒子線治療の対象となるすべての対象疾患で積極的に実施すべきで、それを目的とする研究グループが今年J-CROS (Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group) という名前で設立された。現状では放

医研の他、兵庫、群馬、佐賀の国内炭素線治療4施設が実動メンバーであるが、近い将来稼働開始予定、あるいは建設予定の施設も随時参加予定である。そこでは症例数の少ない低罹患率の対象疾患については共通のデータベース登録による前向き観察研究を行い、症例の多い対象疾患については、他治療との比較試験の元となる前向き臨床試験の実施が必要と考えられる。まずは、施設間の装置の違いに起因する治療法、照射技術上のばらつきを是正して、治療内容の標準化を進めつつ、他治療との比較に耐える結果を出していく必要がある。前立腺がんについては、放医研で副作用が少なく、高リスク群での成績が良好という結果が得られており、これらの結果を検証するための多施設共同研究の実施が必要と考えている。ちなみにすでに群馬大学では遅発性副作用に関して放医研と同様に低率であるという結果が得られている。

6. 終わりに

重粒子線治療は、前立腺がんに対する放射線療法としては、理想的な治療法であり、副作用の点でも、治療効果の点でも、これまでの結果がその事実を力強く示している。治療期間の短期化もさらに良好な結果に結びついており、今後、さらなる短期化、効率化も期待できる。前立腺がんは、重粒子線の特徴を生かした治療が実践できる対象疾患であり、重粒子線治療の普及においても大きな役割を担うと予想される。

文献

- 1) Tsuji H, et al.: Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63(4): 1153-1160.
- 2) Ishikawa H, et al.: Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: Results of a prospective phase II study, *Radiotherapy and Oncology*, 2006; 81(1): 57-64.
- 3) Ishikawa H, et al.: Risk Factors of Late Rectal Bleeding after Carbon Ion Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1084-1091
- 4) Coote JH, et al.: Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for carcinoma of the prostate: analysis of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1121-1127.
- 5) Martin JM, et al.: Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1084-1089.
- 6) Kupelian PA, et al.: Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70Gy at 2.5Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1431-1437
- 7) King CR, et al.: Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1043-1048.
- 8) Michalski JM, et al.: Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 14-22.
- 9) Schulte RW, Slater JD, et al.: Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 3-8
- 10) Michalski J, et al.: Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e363-e370.