

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390234

研究課題名(和文) 原発性肝癌に対する陽子線と炭素イオン線の無作為比較試験

研究課題名(英文) Randomized clinical trial for patients with liver cancer between proton and carbon ion radiotherapy

研究代表者

村上 昌雄 (Murakami, Masao)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：50210018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,700,000円、(間接経費) 2,910,000円

研究成果の概要(和文)：単発無治療肝癌患者に対する陽子線(P群)と炭素線治療(C群)の治療計画で差がないことを確認した後、年齢、性別、肝障害、腫瘍径の4因子で動的中央割り付けし、同一線量分割で治療する前向き無作為比較試験(主要評価項目：全生存率、副次的項目：局所制御率、安全性)を行った。44例が登録され、脱落3例を除いた41例(P群20、C群21)を解析した。再発はP群3例(肝内3)、C群5例(肝内4、肝外1)で、死亡3例(P群1、C群2)は全て原病死であり大きな副作用はなかった。なお、両群とも局所再発はなく、1・2年全生存率は両群で差を認めなかった。観察期間中央値11ヶ月の中間評価で線種間に有意差を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：To compare the clinical results for patients with fresh solitary HCC between proton group (PG) and carbon-ion group (CG). This is the world's first clinical prospective randomized trial. Primary endpoint was overall survival rates (OS), secondary was local control and side effects. According to the propensity matching using dynamic allocation of age, sex, liver damage and tumor size, randomly-determined proton or carbon-ion radiotherapy was delivered with the doses of 66 GyE/10 fr. From 2011 to 2014, 44 patients were enrolled and three were dropped. Forty-one patients (PG in 21 and CG in 20) were analyzed. During follow-up median 10.3 months, there were 3 hepatic relapse in PG and 5 relapse in CG. Three patients (PG in 1 and CG in 2) died of disease. There was neither local recurrence nor grade 3 toxicity. OS at 1, 2 year was 100%, 87.5% in PG and 100%, 66.7% in CG, respectively ($p>0.05$). From the interim assessment, we cannot find the difference between two beams.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 放射線科

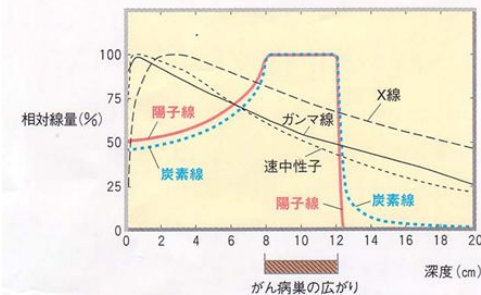
キーワード：原発性肝癌 陽子線治療 炭素線治療 臨床試験 粒子線治療

1. 研究開始当初の背景

原発性肝癌、特に「肝細胞癌」は、我が国を始め東アジアに多い悪性腫瘍である。中でもウイルス性肝炎が原因となる肝細胞癌が原発性肝癌全体の約8割を占め、日本の風土病として位置づけられている。主に母子感染・配偶者感染・過去の医療行為による医原性感染が原因となっているが、最近では薬害肝炎の問題で世間に注目されている。ウイルス性肝炎患者においては肝細胞癌が高頻度に合併するため、肝細胞癌に対する治療の要求は留まるところを知らない。

一般に肝細胞癌に対する治療としては、(1)手術、(2)抗癌剤、(3)経皮的穿刺療法、(4)放射線治療が挙げられ、いわゆる肝細胞癌治療の4本柱として確固たる地位を築いている。近年、放射線治療の技術的な進歩に伴い、より低侵襲な治療として放射線治療が増加している。X線治療では肝癌に対する体幹部定位放射線治療が根治的治療法として行われている。しかし5cmを超える腫瘍は適応外となる。

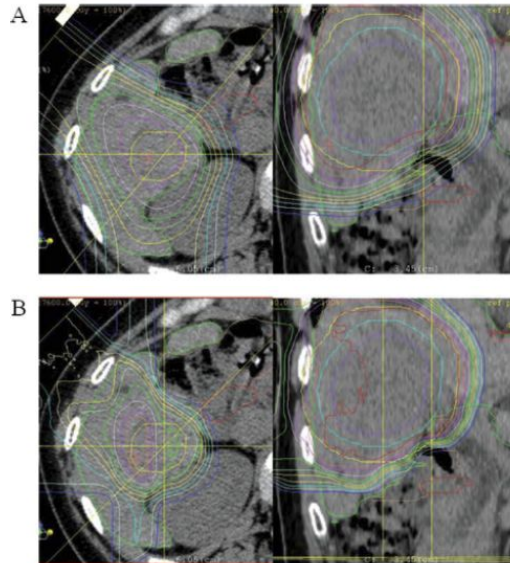
(粒子線の物理的特長) 粒子線はブラッグピーク (Bragg Peak) と呼ばれる物理学的な特徴があり、加速エネルギーに応じて体内のある一定の深さでピークを形成したのち停止する。ビーム軸方向でブラッグピークを超えた領域への被曝は皆無であり、皮膚面からブラッグピークが立ち上がるまでのエントランス部分においても、腫瘍線量より低い線量



に抑えることができる。そのため、粒子線を用いれば10cmを超える巨大腫瘍に対しても安全に治療できる。

陽子は炭素イオンより軽いため多重散乱や粒子のエネルギーロスによる飛程の減少(動揺)を起こしやすく側方散乱が多い。一方、炭素イオン線は飛程終末端で核破砕現象により10%程度の余分な線量付与が認められるが、多重散乱が少ないために側方線量分布はシャープである。また炭素線のピーク/プラトー比は陽子線より高い特長もある。このように同じブラッグピークを持つ粒子線でも、陽子線と炭素線の間には線量分布の違いがある。

ここで、肝癌治療において同一患者で陽子線と炭素線の治療計画を行うと、図のように、腫瘍(PTV)への線量包括性と周囲の腸管への被曝の点から見て炭素線は陽子線より有利であることがわかる。



A 陽子線 PTV の D95 : 97%、肝臓 V30:55.3%、消化管最大線量:54.1GyE、消化管 V40 : 1.25%
 B 炭素線 PTV の D95 : 96%、肝臓 V30:47.5%、消化管最大線量:46.4GyE、消化管 V40 : 0.03%

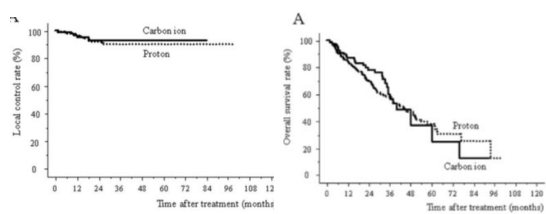
(粒子線の生物学的特長) X線は単位長さあたりに与える平均エネルギーが低い放射線(低LET放射線)といわれている。陽子線治療(中LET放射線)や炭素イオン線(高LET放射線)はX線より単位長さあたりに与える平均エネルギーが高い。そのため、粒子線はX線に比べ放射線損傷が回復しにくく、組織内酸素濃度や細胞周期の影響を受けにくいという特長がある。

陽子線と炭素線の生物学的効果に関しては、我々の行った基礎的研究(Kagawa K, Murakami M, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54: 928-938, 2002)においても、X線を1とした場合にたいする陽子線、炭素イオン線の相対的生物学的効果比(RBE: relative biological effectiveness)は陽子線は1.1、炭素線は3と見積もられ、炭素線は陽子線より優れた生物効果を持つとされている。

以上のように放射線の物理的ならびに生物学的特長の優位性から見て炭素線>陽子線>X線のように理解されているが、臨床的に得られる効果も同様であるのか否かは現時点では未解決であり、今後の粒子線治療の展開を決定する上で最も重要な課題である。

(肝癌に対するレトロスペクティブな検討) 放医研のI-II相線量増加試験では炭素線49.5-79.5yE/15fr照射で3,5年全生存率50%、25%、3,5年局所制御率81%、81%であり、Grade3以上の晩期障害は認めなかった(Kato. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 59, 1468-1476 2004)。筑波大では318例の肝細胞癌に対する陽子線治療で3,5年全生存率65%、45%とい

う成績を報告した(Nakayama et al. *Cancer*, 115: 5499-5506, 2009)。我々は150例の5cm以下の単発肝癌(Child-Pugh A: 125例、B: 25例)に対して陽子線 52.8-76GyE/4-20回(105例)、炭素線 52.8GyE/4-8回(45例)治療を行い、3.5年全生存率 76%、51%、3.5年局所制御率 92%、92%という成績を報告した(Komatsu, Murakami et al. *Br J Surg* 98: 558-564, 2011)。また肝癌 343例の陽子線(242例)と炭素線(101例)の比較では下図のように5年局所制御率はそれぞれ 90.2%、93%で、全生存率はそれぞれ 38%、36.3%で線種間の有意差を認めなかった(Komatsu, Murakami et al. *Cancer* 117:4890-904, 2011)。



2. 研究の目的

今後ますます普及していく粒子線治療において、(1)陽子線・炭素線のどちらがより効果が高いのか、(2)安全性に問題はないのか、という点について、生存率や局所制御率、安全性という臨床的結果を検討し、統計学的な結論を出すことを目標とする。本研究の目的は肝細胞癌に対して単一の照射プロトコルで陽子線または炭素線治療した治療成績を、前向き無作為比較試験(プライマリーエンドポイント: 全生存率、セカンダリー: 局所制御率、QOL、安全性)で比較する事である。

3. 研究の方法

(1) 対象症例の選択

1)臨床的または病理学的に新鮮肝細胞癌と診断され、2)単発、3)腫瘍栓、肝細胞癌破裂がなく、肝門部リンパ節転移や遠隔転移を伴わない、こととした。

(2) 治療計画

陽子線、炭素イオン線両方で治療計画を行い、両線種において以下のDVH評価の条件を満たせば、治療計画に差がないこととした。

- GTV cover: D98 > 100%
- CTV cover: D95 > 95%
- PTV cover: D95 > 95%
- Liver V30の差が 10%以内
- 皮膚面最大線量 < 80%

(3) 症例登録

症例登録ごとに、陽子線と炭素線治療の治療計画で差がないことを確認した後、第3者データセンターに連絡し、年齢、性別、肝障害、腫瘍径の4因子で動的中央割り付けした上で、陽子線あるいは炭素線治療を行うか無作為

に決定した。

(4) 治療および経過観察

データセンターの結果を受けて陽子線あるいは炭素線治療を同一線量分割(66GyE/10Fr)で行った。治療終了後は少なくとも3ヶ月ごとに造影CTもしくは造影MRIを施行し、粒子線治療の治療効果の判定、再発・有害事象をチェックした。腫瘍マーカー検査も可能な限り施行し、画像診断の補助とした。

(5) 分析

一般的に放射線(粒子線)治療後の肝癌の変化は緩徐であり、RECISTによる評価は困難である

そこで局所再発を粒子線治療前のCTもしくはMRI画像での最大径を基準とし、再増大を確認した時点、腫瘍内の部分結節領域の再増大を確認した時点、と定義した。有害事象はCTCVer3.0を使用し、生存率は Kaplan-Meier で計算しロジックテストで検定した。

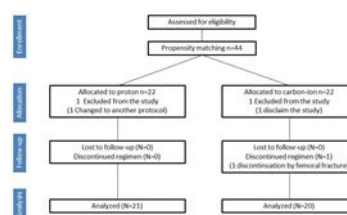
[予定登録症例数]陽子線治療 127例、炭素線治療 127例(エラー0.05、エラー0.2での必要最低症例数 115例より設定)

4. 研究成果

(1) 患者登録と患者背景

44例が登録され、脱落3例(患者の同意得られず、76GyE/20Frにプロトコル変更、照射期間中に転倒し大腿骨骨折で治療中止が各1例)を除いた41例(陽子線20例、炭素線21例)を解析した。

CONSORT Diagram



患者背景は両群間で観察期間、性別、年齢、肝障害度、腫瘍最大径、ウイルス性肝炎、T stage(UICC2009)、AFP、PIVKAII に差を認めなかった。

	陽子	炭素
観察期間	0.4~34.9 (中央値9.1)	0.4~26.8 (中央値11.8)
症例数	20	21
*性別	男:15 女:5	男:16 女:5
*年齢	58~87 (中央値72)	46~87 (中央値72)
*肝障害度	A:8 B:10 C:2	A:10 B:10 C:1
*腫瘍最大径	12~63 (中央値:24)	10~62 (中央値:21)
ウイルス性肝炎	B:4 C:11 NBNC:5	B:2 C:15 NBNC:4
T stage(UICC2009)	T1:12 T2:9 T3:0	T1:9 T2:10 T3:1
AFP (ng/ml)	1.4-8280 (7.7)	6.4-20470 (6.4)
PIVKAII (mAU/ml)	13-23100 (46.5)	13-145000 (46)

(2) 有害事象

両群とも Grade3 以上の晩期有害事象はみと

めなかった。

	陽子						炭素					
	急性期			晩期			急性期			晩期		
	G1	G2	G3-5	G1	G2	G3-5	G1	G2	G3-5	G1	G2	G3-5
皮膚炎	13	3	0	8	0	0	9	3	0	9	0	0
肝機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(3) 再発状況

観察期間 0.4-34.9 ヶ月 (中央値 10 ヶ月) において局所再発例は両群ともなかった。局所以外への再発は陽子線群 3 例 (肝内 3)、炭素線群 5 例 (肝内 4、肝外 1) に認めた。

		陽子	炭素
全再発例		3	5
再発部位	肝内	3	4
	肝外	0	1

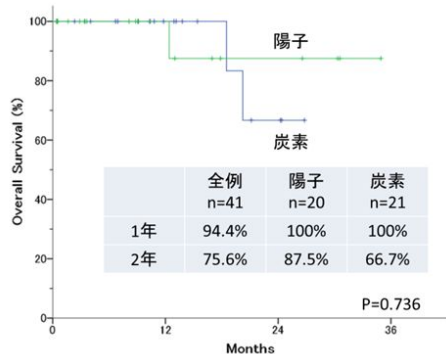
(4) 死亡例と死因

死亡例は 3 例あり、陽子線 1 例、炭素線 2 例で、死因は全て肝内再発による原病死であり治療関連死はなかった。

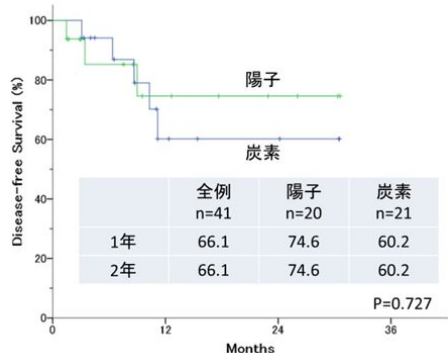
		陽子	炭素
全死亡例		1	2
死因	肝内再発による原病死	1	2
	治療関連死	0	0

(5) 全生存率、局所制御率、無再発生存率

1、2 年全生存率はそれぞれ陽子線群 100%、87.5%、炭素線群 100%、66.7% で有意差を認めなかった。



また、1、2 年無病生存率はそれぞれ陽子線群 100%、87.5%、炭素線群 100%、66.7% で有意差を認めなかった。



結論：非劣性臨床試験の中間結果において、

炭素線・陽子線間に有意差はなかった。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 3 件)

寺嶋千貴. 肝細胞癌に対する粒子線治療 (炭素イオン線、陽子線) 第 49 回日本肝癌研究会 2013/7/11 東京

Masao Murakami. Particle radiotherapy for patient with hepatocellular carcinoma. International Conference on the Application of Accelerators in Research and Industry (CAARI 2012) USA

Masao Murakami. Interim assessment of clinical prospective randomized trial for patients with HCC between proton and carbon-ion radiotherapy. The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology (AOCR 2014) Kobe

〔図書〕(計 2 件)

村上昌雄. 粒子線治療 (陽子線、炭素線) 放射線医学 放射線腫瘍学 榎林勇、杉村和朗監修、猪俣泰典編集 金芳堂 京都 24-34 2012

寺嶋千貴、村上昌雄. 肝細胞がん 臨床放射線腫瘍学 最新知見に基づいた放射線治療の実践 日本放射線腫瘍学会 日本放射線腫瘍学研究機構編集 南江堂 東京 344-353, 2012

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 昌雄 (MURAKAMI Masao)
獨協医科大学・放射線治療センター・教授
研究者番号： 5 0 2 1 0 0 1 8

(2) 研究分担者

菱川 良夫 (HISHIKAWA Yoshi)
神戸大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・客員教授
研究者番号： 2 0 1 2 2 3 3 5

(3) 研究分担者

具 英成 (GU Eisei)
神戸大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・教授
研究者番号： 4 0 1 9 5 6 1 5

(4) 研究分担者

出水 祐介 (DEMIZU Yusuke)
神戸大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・准教授
研究者番号： 5 0 4 5 2 4 9 6

(5) 研究分担者

西村 邦宏 (NISHIMURA Kunihiro)
独立行政法人国立循環器病研究センター

ー・その他部局等 室長

研究者番号： 7 0 3 9 7 8 3 4

(6) 連携研究者

寺嶋千貴 (TERASHIMA Kazuki)

兵庫県立粒子線医療センター 医員

研究者番号：

(7) 連携研究者

丹羽康江 (NIWA Yasue)

兵庫県立粒子線医療センター 医員

研究者番号：

(8) 連携研究者

美馬正幸 (MIMA Masayuki)

兵庫県立粒子線医療センター 医員

研究者番号：