

## 下部消化管がんに対する重粒子線治療

松延 亮 (九州国際重粒子線がん治療センター 診療副部長)

### [ 概要 ]

2014年に新たに診断されたがん罹患数で、大腸がんが男女計で1位、2016年の死亡数では男女計2位と、大腸がんは近年増加傾向にある。大腸は結腸(盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸)、直腸に分けられている。大腸がんの治療成績を検討すると、すべての進行度で結腸がんと比較して直腸がんの生存率は低くなっている。その理由としては、直腸がんは局所再発率が結腸がんと比較して高く、特にIII期では術後約40%に局所再発が認められる。直腸がん術後局所再発とは、原発性直腸がんを手術で切除した後に、骨盤内あるいは骨盤周囲の軟部組織に再発病変が起こることを指す。直腸がん術後局所再発に対する治療は外科的切除が第一選択であるが、切除施行率が10~30%と低く、切除困難であることが多い。切除できれば生存率は他再発部位と同様良好な成績が得られるが、切除できない場合の5年生存率は5%以下と予後不良である。

直腸がん術後再発に対する治療法として、切除施行率が低い理由としては、根治手術が技術的に難しいことや、手術の侵襲が大きいこと、術後に高度な合併症を生じる可能性が高いことである。例えば直腸がん術後骨盤内再発に対して、仙骨合併骨盤内臓全摘術を行った場合、手術時間は平均10時間以上、出血量も多く、2ヶ月の入院を要する大手術となり、また人工肛門、人工膀胱、歩行障害は必発である。

手術が難しい場合、従来の放射線治療(X線治療)が選択されるが、直腸がん術後再発は腺がんでかつ低酸素細胞の割合が多く、一般的に放射線抵抗性であり、また周囲に小腸や大腸、膀胱等の放射線に強くない臓器があり、がんを根治するだけの十分な線量を投与することができず、疼痛の軽減などを目的とした姑息的な照射となることがほとんどであった。これらの局所再発癌に対して新しい重粒子線治療は有効であると考えられた。

2001年から直腸がん術後局所再発に対して、先行施設である千葉県の放射線医学総合研究所にて第I・第II相試験(線量増加試験)が開始され、効果と安全性について確認し、2008年からは73.6Gy(RBE)・16回照射・4週間の固定線量での第II相試験(先進医療)に移行した。

73.6Gy(RBE)という高線量を照射することで、5年局所制御率は約90%、5年生存率は約50%、入院を要するような重篤な有害事象も少なく、重粒子線治療は有効で、かつ安全な治療であることが示された。

### [ 治療 ]

当施設でも2014年から直腸がん術後局所再発に対する重粒子線治療の第II相試験

「HIMAT1351」を開始した。対象は原発性直腸がん根治切除後の骨盤内に限局する再発病変で、消化管浸潤や膀胱浸潤、骨浸潤がないものとした。重粒子線治療の線量は73.6Gy(RBE)・16回照射・4週間の照射を行い、重粒子線治療の安全性と有効性を前向きに評価した。

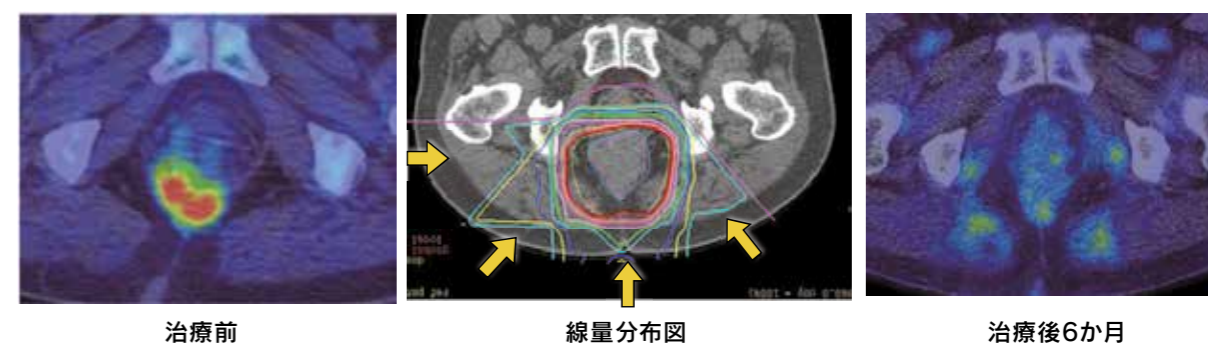
### [ 期間・治療数 ]

10名(2014年4月から2018年6月)

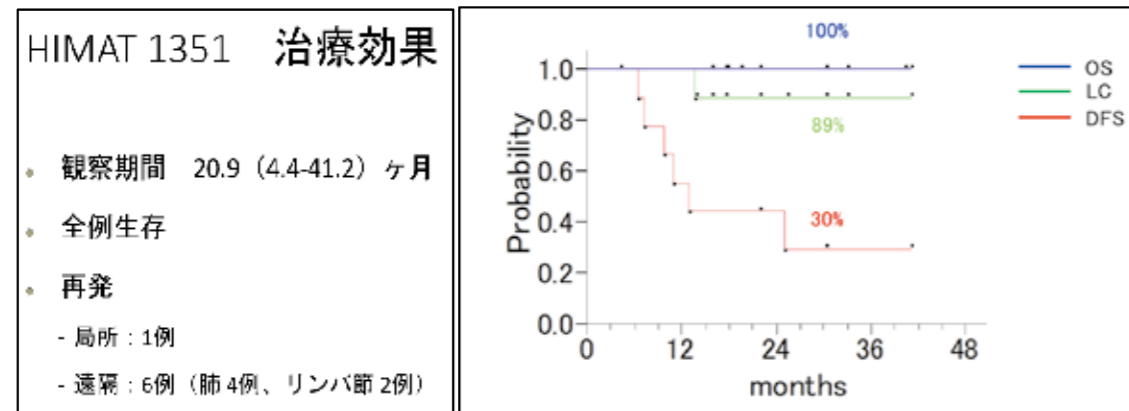
### [ 治療成績 ]

症例の内訳を以下に記載する。症例数は10例であり、年齢の中央値は60歳、性別は男性が8人、女性が2人。部位は側壁が7、仙骨全面が1、会陰部2例である。

項目		値
症例数		10
年齢	中央値(範囲)	60(41-74)歳
性別	男:女	8:2
部位	側壁:仙骨全面:会陰部	7:1:2



観察期間の中央値は20.9ヶ月にて、全例生存しており、再発は、局所再発が1例、遠隔再発が6例で、肺が4例で、リンパ節が2例である。治療成績は2年全生存率、局所制御率、無再発生存率はそれぞれ、100%、89%、30%であった。



**[ 有害事象 ]**

有害事象を以下に示す。入院を要するようなgrade 3以上の重篤な有害事象は認めていない。

**HIMAT 1351 有害事象**

	Grade (NCI-CTCAE v4.0)				
	0	1	2	3	4
皮膚	6	4	0	0	0
消化管	10	0	0	0	0
尿路	9	1	0	0	0
神経	8	0	2	0	0
疼痛	8	2	0	0	0
感染	9	0	1	0	0

**[ 評価 ]**

直腸がん術後再発に対する重粒子線治療とその他の治療成績の比較を表に示した。左が従来の放射線治療 (X線治療) と、右が手術との比較であり、ともに赤線囲み部分が重粒子線治療の治療成績である。

X線治療の線量は概ね周囲の消化管の耐用線量である50-60Gyとなっており、局所制御率、生存率ともに満足できる成績ではないが、線量集中性に優れた重粒子線治療では、消化管を避けて73.6Gy (RBE) という高線量を照射することができ、5年局所制御率は約90%、5年生存率は約50%とX線治療と比較して良好な成績が報告されている。

手術成績との比較では、重粒子線治療は手術困難症例を対象にしているのにもかかわらず、5年生存率を見ても、手術と遜色ない治療成績が報告されている。

直腸癌術後骨盤内再発に対する治療成績  
(放射線治療例との比較)

報告者	報告年	症例数	照射線量 (Gy)	2年生存率	5年生存率	局所制御率
LybeertMLM <sup>1)</sup>	1992	76	6~66	61% (1年)	3%	28% (3年)
Knod HP <sup>2)</sup>	1995	50	60	27%	8%	
Hu JB <sup>3)</sup>	2006	23	55~66	50%	18% (3年)	
Kim MS <sup>4)</sup>	2008	23	30~51/3fr	82%	23%	74% (5年)
Lee JH <sup>5)</sup>	2011	22	54~66	66%	40%	56% (5年)
Cai G <sup>6)</sup>	2015	48	55~61 (MRT)	80% (1年)	37% (3年)	
放射線 <sup>7)</sup>	2016	203	73.6 (重粒子)	90%	50%	89% (5年)
重粒子多施設 <sup>8)</sup>	2018	224	73.6 (重粒子)	86%	51%	88% (5年)

直腸癌術後骨盤内再発に対する治療成績  
(手術例との比較)

報告者	報告年	症例数	2年生存率	5年生存率
Wanebo <sup>9)</sup>	1999	53	62%	31%
Sato JC <sup>10)</sup>	1999	71	75%	31%
Moriya <sup>11)</sup>	2004	48	76%	36%
Melton <sup>12)</sup>	2007	29	65%	20%
Colibaseanu <sup>13)</sup>	2014	30	86%	46%
Nielsen <sup>14)</sup>	2015	115 (R0)	50%	40%
放射線 <sup>15)</sup>	2016	203	90%	50%
重粒子多施設 <sup>16)</sup>	2018	224	86%	51%

**[ 総括 ]**

根治切除困難な直腸がん術後再発に対しては、X線治療や抗がん剤治療が選択されるが、満足すべき治療成績ではない。重粒子線治療は手術困難症例を対象にしているのにもかかわらず、手術と遜色ない治療成績が得られ、かつ手術と比較して侵襲が少なく、副作用も軽度で、日常生活や生活の質への影響が少ない治療である。現在日本の6施設で、直腸がん術後再発に対する多施設の前向き臨床試験「直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療に関する有効性安全性試験 J-CROS 1506 Rectum」を実施しており、治療成績を検証中である。

**[ 適応症例 ]**

※適応症例については、巻末の資料を参照。