

# I. 重粒子線治療

## 消化器扁平上皮癌に対する重粒子線（炭素イオン線）治療

辻井博彦、安田茂雄、柳 剛、山田 滋、北林宏之、鎌田 正、溝江純悦

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 病院

### 要 旨

当研究所では“消化器癌に対する重粒子線治療（炭素イオン線治療）”を中心に研究を進めている。臨床研究としては“胸部食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線による術前短期照射の第 I / II 相臨床試験”および“下咽頭扁平上皮癌に対する抗癌剤併用炭素イオン線による第 I / II 相臨床試験”が行われ順調に症例登録が進められている。また基礎研究としては、“食道癌患者における放射線感受性の予測法の開発”や“遺伝子治療と重粒子線治療の基礎研究”が主に行われている。今回はこれらの研究について進行状況を報告する。

### 1. 胸部食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線による術前短期照射の第 I / II 相臨床試験

#### はじめに

食道癌の治療は、切除可能例では外科的切除が標準的治療である。近年早期診断や拡大リンパ節郭清を含む手術手技の進歩、周術期管理の進歩によって遠隔成績が改善する傾向がみられるが、早期例を除くと満足できる成績ではない。本邦の全国食道癌登録調査報告書によれば、1988-1997年の切除例 11,642 例の 5 年生存率は 36.1%であった (1)。Stage 別の 5 年生存率は Stage 0、I、IIA、IIB、III、IVA それぞれ 70.2%、64.5%、51.5%、34.0%、19.8%、13.7% であり、進行例の予後は不良である。切除例の約半数に再発がみられ、再発の約半数は局所領域再発である (2-4)。これらの症例に対しては、外科手術のみでは予後の改善は困難と考えられ、新たな治療法の開発が必要である。以前より試みられている術前または術後の放射線治療あるいは化学療法では予後の改善は明らかではない。近年、5-FU、CDDP などを用いた化学放射線療法で放射線単独治療よりも良好な治療成績が示されているが、局所再発はなお高率に認められ、手術を上回る成績は得られていない (5,6)。また、血液毒性、消化器毒性、心肺毒性の発現も少なくない。術前の化学放射線療法では 20-30%の組織学的 CR 率が認められ、手術単独治療に比べて局所再発は減少するが、有害事象の発現頻度が高く、切除可能例における生存率への寄与は明らかではない (7,8)。一方、組織学的 CR が得られた症例では生存期間の延長が報告されている (8,9)。よって、低侵襲で局所効果の優れた治療を

手術と組み合わせることにより遠隔成績の改善が期待できると考えられる。そこで、高い生物学的効果を有し標的に線量を集中した照射を行うことができる重粒子線治療を術前治療として応用することを計画した。

#### 進行食道癌に対する炭素イオン線治療の成績

放医研における食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線治療は、1996年4月から1999年4月までの間に①食道癌に対する術前重粒子線治療の第 I/II 相臨床試験研究 (9502)、および②手術非適応食道癌に対する重粒子線治療の第 I/II 相臨床試験研究 (9503) が行われた (10)。

術前照射プロトコール 9502 は、進行度 A2-3、手術適応、新鮮例、長径 8cm 以下、扁平上皮癌（除外：遠隔転移、瘻孔形成等）を対象として 7 例に行われた。いずれも進行例（Stage III 2 例、IV 5 例）であった。5 週間 20 回の炭素イオン線照射で、総線量は 48.0GyE（3 例）と 54.0GyE（4 例）であった。食道、皮膚、肺における早期有害反応および皮膚、肺、脊髄における遅発性有害反応もいずれも Grade 1 以下と軽微で、重粒子線の優れた線量集中性が示された。また、切除時に照射が障害となることはなく、術後合併症が問題になる症例も認めなかった。7 例中 6 例で切除手術が可能で切除率は 86%であった。切除 6 例の切除標本における組織学的効果は、Grade 2 が 4 例、Grade 3 が 2 例で、全例で Grade 2 以上の効果が認められ、優れた局所効果が確認された。また、照射野内の郭清リンパ節には組織学的に

転移は認めなかった。しかし、切除 6 例で照射野外のリンパ節転移が 5 例、遠隔転移が 3 例と高率に認められ、生存期間の延長を期待できるような結果は得られなかった。

一方、手術非適応症例に対するプロトコール 9503 は、進行度 A2-3、手術非適応、新鮮例、長径 8cm 以下、扁平上皮癌（除外：遠隔転移、瘻孔形成等）を対象として 14 例に行われた。いずれも進行例（Stage III 7 例、IV7 例）であった。6 週間 24 回の炭素イオン線照射で総線量 52.8GyE から 72.0GyE までの線量増加が行われた。1 回 3GyE で治療を行った 1 例で食道において grade 3 の早期有害反応が観察された。また、72GyE で局所制御ができた 3 例で grade 2 の遅発性食道反応が観察された。皮膚、肺における早期反応、および皮膚、肺、脊髄における遅発性反応はいずれも grade 1 以下と軽微で、重粒子線の優れた線量集中性が示された。局所一次効果は PR8 例、CR4 例で奏効率は 86% であった。また、72.0GyE の照射を行った症例では、5 例中 3 例（60%）で原発巣の制御が得られた。しかし、原発巣が制御できた 3 例も 6 ヶ月以内に照射野外リンパ節あるいは遠隔転移が出現し、それ以外の症例では局所の制御ができず、生存期間の延長を期待できるような結果は得られなかった。

### 本臨床試験の合理的根拠

食道癌に対する手術療法の成績は比較的早期の癌を除くと満足できるものではない。一方、術前化学放射線療法により術後の局所再発は減少するものの、手術単独治療に比較して有害事象の発現が多く、生存率の改善は明らかではない。しかし、組織学的に CR が得られた症例では生存期間の延長が報告されている（8,9）。よって、局所効果に優れ、低侵襲な治療を手術と組み合わせることで治療成績の改善が期待できると考えられる。

重粒子線による治療は、高エネルギー X 線による通常の放射線治療とは異なる特徴を持っている。X 線は人体を透過してしまうのに対して、重粒子線の場合は、標的体積の位置に応じた深さで止めることが可能で、そこより遠位部の線量をほとんどゼロにすることができる。また、停止直前に線量が最大となるブラッグピークを有することから、深部がんに線量を集中させる治療が可能である。食道癌の治療において、炭素イオン線では X 線に比べて末梢血リンパ球の染色体障害率が低く、末梢血中の白血球数やリンパ球数の減少が少ないことが確認されていて（11）、これは優れた線量分布を反映して

いるものと考えられる。さらに、単位飛跡長さ当たりのエネルギーの付与（線エネルギー付与 linear energy transfer: LET）が高いため、低 LET 放射線（光子線、電子線、陽子線）に比較して生物学的効果が高い。すなわち、細胞の垂致死損傷からの回復がほとんど無く、腫瘍組織の酸素濃度の影響は小さく、細胞周期の影響は受けにくいなどの生物学的特徴を有するため、低 LET 放射線に抵抗性を示す腫瘍に対しても効果が期待できる。特にブラッグピーク領域では浅部に比べて LET が高いことから、標的領域における線量集中と生物学的効果の両方から大きな治療効果が期待される（12-15）。したがって、重粒子線を食道癌の術前照射に応用し、食道腫瘍周囲への線量集中性を高めて照射を行えば、術後の局所再発を抑え治療成績を向上させられる可能性があると考えられる。

これまでの炭素イオン線を用いた術前照射の臨床試験（9502）では、高い抗腫瘍効果が局所で示されると同時に、周囲正常組織の障害の発生は少なくかつ軽微であることが示された。しかし、当該試験は安全性と局所効果確認を主目的としたものであり、生存期間の延長が示唆される結果を認めなかった。その原因として、切除可能症例ではあったが、気管浸潤など他臓器浸潤を認めるいわゆる A3 症例が半数以上で全例 stage III 以上の進行症例であったこと、当センター紹介から炭素イオン線治療終了までに 9 週間以上を要したことなどがあげられる。よって、炭素イオン線を術前照射として行いその優れた局所効果を治療成績の改善に結びつけるためには T4 を対象から除外し、短期照射を行うことが求められる。食道扁平上皮癌の X 線治療では、治療期間の延長により治療成績が低下することが示され（16-18）、治療期間短縮も試みられている。重粒子線治療では 1 回の照射線量を大きくして分割回数を小さくすることで、治療可能比が大きくなることが基礎実験および臨床試験で示されていることも有利に働くと期待される（19,20）。

以上から、胸部食道扁平上皮癌に対し、T4 を除く手術適応症例で 8 回 / 2 週の短期術前照射の第 I / II 相臨床試験を計画した。本臨床試験の意図は局所制御が良好であった 9502 試験についてさらに期間を短縮することが生存率の向上に結びつくかを確認することであるが、その成績によっては食道癌に対する根治的重粒子線治療の可能性が開けることが期待される。

### 試験概要

目的は胸部食道扁平上皮癌における術前短期炭素イオ

ン線治療の安全性および有効性の確認であり、無対照臨床第 I / II 相試験として行う。対象は、胸部食道原発の扁平上皮癌の新鮮例で、食道癌取扱い規約（第 9 版）に基づく壁進達度が T1b-T3、病期が I - IV A とする（表 1-1）。炭素イオン線治療は、1 日 1 回、2 週間に 6-8 回で、合計 8 回、総治療期間 11-21 日の照射を行う。開始線量は、以前施行された食道癌に対する術前重粒子線治療の臨床試験（9502）で安全性が確認された 48.0GyE/20 回の等価線量を LQ モデルより算出し、1 回 3.6GyE で総線量 28.8GyE とする。少なくとも 3 例に対して同一線量で治療を行い、効果および安全性を確認しながら原則として 5% ずつの線量の増減を行なう。主要評価指標は、早期有害反応および局所一次効果（奏効率）で、副次的評価指標として局所制御、生存期間、遅発性有害反応を評価する。症例登録期間は 2004 年 4 月 1 日 2005 年 3 月 31 日の 1 年間、追跡調査期間は登録終了後 2 年間で、予定症例数は 20 例を目標とする。

以上の第 I / II 相臨床試験計画が倫理委員会・重粒子線ネットワーク会議で審議され承認されて、2004 年 4 月より食道癌に対する重粒子線治療の臨床試験を開始するに至った。

### 試験の実施状況

2004 年 12 月 22 日現在、適格性を確認された登録症例は 8 例である（表 1-2）。全例に説明文書を用いて説明を行い、書面で同意を得ている（資料 1）。年齢は 47 歳から 73 歳で、男性 6 例、女性 2 例である。病変の存在

部位は胸部中部食道 5 例、胸部下部食道 3 例である。臨床病期は I 期 4 例、II 期 3 例、III 期 1 例である。8 例中 6 例はすでに術前重粒子線治療を終了している。重粒子線治療の総線量は 28.8GyE 5 例、30.4GyE 3 例である。試験は 28.8GyE で開始し、初めの 3 例が 3 か月経過した時点で Grade 3 以上の有害反応がみられなかったことから、それ以降の症例は線量を 5% 増加した。重粒子線治療を終了した 6 例に現時点まで Grade 3 以上の有害反応は認めていない。治療終了時の肉眼的縮小効果は、PR 以上が 4 例、SD が 2 例で奏効率は 67% である。

### まとめ

胸部食道扁平上皮癌では切除手術が標準的治療であるが、早期例を除いていまだ満足できる治療成績は得られていない。切除例の約半数に再発がみられ、再発の約半数は局所領域再発である。外科手術のみでは遠隔成績の改善は困難と考えられ、手術補助療法を用いた有効な集学的治療の開発が必要である。手術の補助療法として従来から行われている化学療法、放射線治療、および化学放射線治療では予後の改善は明らかではない。進行食道癌症例を対象とした炭素イオン線治療では、低侵襲で優れた局所効果が得られることが確認できたが、照射野外の再発、転移のため、予後の改善は得られなかった。炭素イオン線治療の優れた局所効果を治療成績の改善に結びつけるためより早期例で短期術前照射を行う臨床試験を計画し、開始した。

## 2. 下咽頭扁平上皮癌に対する抗癌剤併用炭素イオン線による第 I / II 相臨床試験

### はじめに

下咽頭癌は、我が国では頭頸部癌の約 10% を占め、近年増加傾向にあるとされる。初期には症状の自覚が乏しいため、受診する患者の 7 割以上は、stage III, IV 期の進行癌が占める。放射線単独治療の成績は stage I, II 期の非進行癌でも 5 年生存率は 20 ~ 40% と低い。1970 年代以降、再建手術の発達により治療に再建手術を伴った手術治療が積極的に取り入れられるようになり、放射線治療、化学療法と組み合わせられた 3 者併用療法が特に進行癌に対する標準的治療として行われることが多くなった。しかし、進行癌の 5 年生存率は多くは 30 ~ 40% 程度であり、死因として局所再発、遠隔転移のい

れもが原因として認められる。加えて、治療期間も 4-6 ヶ月に及び、特に長期の術前治療にて腫瘍の残存が著しい症例での治療成績は非常に不良である。さらに、生存例においても多くの場合、喉頭機能に高度の障害あるいは喪失がみられ QOL の低下が著しい。

手術療法としては、進行癌が多いため、咽頭・喉頭全摘、頸部食道切除（咽頭全摘）、頸部リンパ節郭清と遊離空腸を用いた咽頭・頸部食道の即時再建手術が標準的外科治療となっている。下咽頭癌での喉頭保存を目的とした手術療法として、喉頭保存・下咽頭部分切除術、あるいは喉頭部分切除・下咽頭部分切除術が行われるが、通常は腫瘍の根治性から適応は T1 と、T2 の中で比較的限

局した症例に限られる。さらに、患側では上喉頭神経、反回神経を含めた切除術となるため術後嚥下のリハビリが必要であり、高齢者では嚥下性肺炎の危険性があり適応は難しい。また、喉頭部分切除側では患側喉頭切除術に張り出しを作り、適当な声門を形成して発声時に声門閉鎖をはかり、同時に誤嚥も防ぎやすくすること、喉頭と下咽頭に隔壁を作ること、食道入口部を広くすることが不可欠で、そのため工夫した再建手術が必須である。

喉頭全摘を行った症例では、人工喉頭を用いた代用音声の獲得が行われるが、自分の音声ではなく、抑揚もなく大きな発声は困難である。比較的限局した下咽頭癌の切除後には気管と再検食道の間に音声管を形成して呼吸を食道に送り込む食道発声も行われ良好な音声獲得例もみられるが、発声困難例、食道からの食物逆流、誤嚥に苦しむ患者も少なくない。

先述した如く、下咽頭癌に対する放射線単独治療の成績は不良であり、進行癌では根治を望むことは困難で、非進行癌でも5年生存率は20-40%である。1970年代シスプラチン（CDDP）の開発、登場と共に放射線治療前のneo-adjuvant療法が注目された。1990年代まで欧米で放射線単独治療とのランダム化比較試験が盛んに行われたが、放射線単独治療に比較して有意な生存率の改善は認められなかった。1990年代以降、化学療法と放射線療法との同時併用の検討が進み、放射線単独治療に比較して生存率の改善が報告されている。しかし、その改善率の向上は報告により異なるが、0-8%程度しかない。ただ、喉頭保存率には高い改善がみられ、III、IV期の下咽頭梨状陥凹癌での検討では40%程度の2年生存率ではあるが、2年の段階で73%に喉頭機能が温存されている、あるいは23%の5年生存率でも88%の患者で喉頭機能が保存されているといった報告が行われている。喉頭機能の保存に化学療法併用放射線治療の意義は高いが生存率が低くその改善を図ること、さらに効果が良好でサルベージ手術が必要ない場合でも3ヶ月近くに及ぶといった治療期間の短縮が大きな問題として残されている。

#### 下咽頭扁平上皮癌に対する炭素イオン線治療の安全性

下咽頭扁平上皮癌に対する放医研における炭素イオン線治療は、①頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療の第I/II相臨床試験研究（9301）、②頭頸部悪性腫瘍に対する16回/4週間分割法による重粒子線治療の第I/II相臨床試験研究（9504）、③頭頸部悪性腫瘍に対する重粒

子線治療の第II相臨床試験研究（9602）の3つのプロトコールの中で行われた。全体としては1990年6月から1997年12月までに20例が登録された(10)。これら20例の部位の内訳は上・中・下咽頭3例、鼻腔・副鼻腔8例、歯肉4例、中耳・外耳5例であり、下咽頭は1例のみであった。総線量は、48.6GyEから70.2GyEであり、分割回数は16回または18回であった。正常組織反応については、皮膚における早期有害反応はGrade 1が4例、Grade 2が11例、Grade 3が5例、粘膜における早期反応は14の評価対象部位に対し、Grade 0が1例、Grade 1が9例、Grade 2が2例、Grade 3が2例であった。また、皮膚の遅発性有害反応は20の評価対象部位に対し、Grade 0が7例、Grade 1が10例、Grade 2が3例でGrade 3以上の発生は認めなかった。粘膜の遅発性有害反応は14の評価対象部位に対し、Grade 0が12例、Grade 1が2例であり、Grade 2以上の発生は認めなかった。この結果、この腫瘍における炭素イオン線治療の皮膚、粘膜についての安全性が確認できたといえる。

#### 本臨床試験の合理的根拠

これまで述べてきたように、下咽頭癌に対する喉頭温存をめざした集学的治療法の治療成績はいまだ満足できるものではない。生存率が低い原因として局所再発、遠隔転移のいずれもが認められることから、これを改善するためには、強力な局所療法と全身療法を併用することが望まれる。局所療法として放射線治療を全身療法として化学療法を利用した報告では、前述の如く多分割照射を含む放射線治療単独と化学療法併用放射線治療を比較した場合に、化学療法を併用した場合の方が単独群と比較して生存率が改善する傾向が認められた(21,22)。さらに放射線と化学療法を併用するタイミングについては、化学療法を放射線治療と同時に併用した方が、順次使用よりも局所の無再発率が向上した(23)。これらの結果から、放射線治療と化学療法を併用し、なおかつ併用方法としては同時併用した方が連続して利用するよりも生存率の改善が期待できると予想される。しかしながら、化学療法を放射線治療と同時に併用した報告では、同時併用により放射線治療単独療法と比べ無再発生存率が改善する一方で、正常組織反応のうち粘膜の早期反応は有意に増加し、遅発性反応も有意ではないものの増加すると報告した(24)。また、前述の報告においても、化学療法を同時併用した方が連続して使用するよりも粘膜炎の増強が認められた。ここで炭素イオン線治療の特徴につい

て考えてみると、炭素イオン線は荷電粒子線であるためブラッグピークとよばれる高線量な領域を含んだ特殊な電離形態を示し、さらに体内へ入射後、任意の深さでビームを止めることができる。また、標的となる臓器にブラッグピークがくるようにピークの大きさを自由に変えることも可能である。これらのことから、炭素イオン線を利用することで線量集中性が高まり、標的臓器に高線量を投与しつつ正常組織反応の軽減が予想される。さらに、炭素イオン線は高 LET (linear energy transfer) 放射線の一種であり単位距離あたりの電離密度が高いため、X線と比較し高い生物学的効果をあげることが示されている。よって、正常組織への影響をより軽減することが可能な炭素イオン線治療を局所療法として利用しこれを全身療法である化学療法と同時に併用することで、正常組織反応を軽減させつつ、高い喉頭温存率を維持しながら、局所制御率、生存率を向上させることが強く期待される。

放射線治療と同時併用する場合の薬剤として、単独群との比較試験で効果が確認されたプラチナ系薬剤や 5FU や新しい薬剤としてタキサン系薬剤などの単独あるいは併用療法が行われている。しかしながら、多剤併用が単独投与よりもよいとの結論はいまだでておらず、タキサン系薬剤の併用は、プラチナ系薬剤、5FU の単剤あるいは併用療法と同等以上の効果が期待されているものの、現在のところ、これらの薬剤と比較して優位な結果はでていない。以上から本プロトコルでは、比較的評価の定まっているシスプラチン (30mg/m<sup>2</sup>) を放射線治療期間中の 4 週間、毎週投与する方法を採用した。

また、炭素イオン線治療と化学療法との併用については、2001 年 4 月より開始された頭頸部悪性黒色腫のプロトコルにて正常組織反応について全例が皮膚、粘膜の早期反応、遅発反応とも Grade3 以下であったことから、X線と同様に安全に施行できることが示された。本プロトコルにおいては炭素イオン線の線量を低線量から少しずつ増加させていくことで、安全性を維持しつつ高い局所制御率が期待される。

## 試験概要

目的は下咽頭扁平上皮癌において、喉頭温存療法の確立を目指した抗癌剤と炭素イオン線の併用治療を行い、その安全性および有効性を確認することである。対象は病理組織学的確証のえられた下咽頭扁平上皮癌で前治療

歴のないものとする (表 2-1)。放射線医学総合研究所重粒子医科学センター HIMAC による炭素イオン線治療で 1 日 1 回、2 週間に 6-8 回で、合計 16 回の照射を行う。開始線量は、以前施行された頭頸部癌に対する重粒子線治療の臨床試験で安全性が確認された 57.6GyE/16 回で開始する。照射対象は、原発巣および転移リンパ節および頸部リンパ節 (予防照射) とする。適正照射量の研究は、1 回照射線量の増減をもって行なう。少なくとも 3 例に対して同一線量で治療を行い、CTCAE のスコアにおいて grade 3 以上の早期反応が 1 例も認められなかった場合、照射線量を 5% 増加することができる。3 例中 1 例か 2 例に grade 3 以上の早期反応が認められた場合は、さらに 3 例に対し同じ線量で治療を行う。計 6 例中 grade 3 以上の早期反応が 2 例以下であれば、5% 増量可能である。3 例以上の grade 3 以上の早期反応が認められた場合一つ下の投与量を最大耐容量 (MTD) とする。また、開始線量において 3 例以上の grade 3 以上の早期反応が認められた場合は、5% 減量にて治療を行う。尚、いかなる場合にも、線量増加の前の最後の症例は治療開始後 12 週以上観察するものとする。

併用する抗癌剤はシスプラチンとし、併用形式は同時併用とする。投与方法はシスプラチン少量 (30mg) を毎週 1 回投与する方法とする。

主要評価指標として早期有害反応および局所一次効果 (奏効率) を評価する。また、副次的評価指標として局所制御、生存期間、遅発性有害反応 (喉頭温存率を含む) を評価する。臨床試験の正規運用は 2005 年 4 月を予定している。

## 試験の実施状況

2004 年 12 月 21 日現在、パイロットスタディとして 1 例が登録された (表 2-2)。説明文書を用いて説明を行い、書面で同意を得ている (資料 2)。治療終了後 3 か月が経過しているが現在のところ有害反応は認められない。

## まとめ

下咽頭扁平上皮癌は 5 年生存率が低く、長期生存者においても高度の喉頭障害を認めることが多い。今回、強力な局所療法として炭素イオン線治療を用いることで、喉頭を温存しつつ長期生存を目指す臨床試験を計画し、パイロットスタディを開始した。

### 3. 食道癌放射線治療患者の PCC+FISH 法を用いた末梢血リンパ球染色体障害の解析

#### はじめに

食道癌に対する重粒子線治療は臨床試験の段階であり、従来の X 線治療などと比較するためには腫瘍に対する効果だけでなく、正常組織に対する障害の評価を正確に行うことが重要である。そのために、治療に用いる照射線量でも測定可能で、かつ多くの検体を測定できるよう簡便な方法が望まれた。放射線による障害の指標として、染色体障害が用いられてきたが、本法は鋭敏で低線量照射でも測定可能であり、信頼できる方法である。しかし従来の Conventional Colcemid Block を用いた方法では、目的とする細胞を観察可能な M 期に誘導する必要があったが、放射線により損傷を受けた細胞は G1・G2 arrest が起こり M 期まで誘導することが困難であった。そこで、すべての細胞周期において障害評価可能な Premature Chromosome Condensation (PCC) 法が開発された。しかし従来の G0-PCC (fusion 法) は、異種の細胞を融合させる必要があり、技術的に困難であるため結果が不安定になりやすく、また評価可能な細胞数が少ないなどの問題点があった。Gotoh らは Calyculin A を用いることで、PCC を効率よく簡単に行うことに成功した (25)。今回我々が用いた“薬剤処理による PCC+FISH 法”は① Calyculin A を用いることにより、従来困難とされていた細胞融合をしなくても簡便にすべての細胞周期の染色体の観察が可能となったこと、②また FISH 法にて目的の染色体を染色することにより従来観察困難であったトランスロケーション (転座) が容易に観察できるようになった点が特徴である。

重粒子線を中心とする放射線治療における正常組織障害として、食道癌治療患者のリンパ球染色体障害を測定し、被曝線量の指標となる生体モニターとしての本法の有用性を確立するとともに、重粒子線治療と X 線治療との正常組織障害を比較し、さらに食道障害等の正常組織の副作用との関連を検討した。

#### Calyculin A を用いた PCC の特徴

Type 1 および Type 2A protein serine/threonine phosphatase の阻害剤である Calyculin A は同じ作用を有する Okadaic acid とともに 1995 年 Gotoh らが M 期以外の細胞に対しても染色体の凝集作用を有することを報告した (26)。両薬剤は図 1 に示すように、染色体を凝集させる MPF を阻害する酵素をさらに阻害することにより MPF が活性化し、染色体の凝集を誘導すると考えられている (27)。本法の優れた特徴は、細胞周期が停

止あるいは遅延してしまうような状態でも、染色体の解析が可能となったことである。重粒子線のような高 LET 線による障害を受けた細胞は、著明に細胞周期遅延がおり、PHA で刺激しても細胞周期が進行しないため、従来の Colcemid block 法では M 期に進んだ障害を受けていない細胞のみを測定することになり、正確な評価ができない。そこで G1, G2 期でも測定可能な Calyculin A を用いた PCC 法が有用であると期待された。

#### Calyculin A を用いた PCC+FISH による標本の作製および解析法

実験方法の詳細は Dr. Durante の論文に記述してある (28)。約 4ml の血液よりリンパ球を分離し、1%PHA を含む RPMI1640 で 24 時間培養する。遠沈し PHA を除き次に Colcemid を最終濃度が 40ng/ml となるように加え 22 時間培養する。Colcemid の濃度は一般的に施行されている染色体検査法の 10 分の 1 である。最後に calyculin A を 50nM となるように加え 1 時間培養し終了する。さらに 20 分間 75mM の KCl で処理し、固定液 (methanol : acetic acid = 3 : 1) にて処理する。スライドグラスに滴下し、乾燥させた後 Rnase で処理しエタノールにて脱水後、45℃にて 1 晩加温する。FISH のプローブは Vysis 社の Whole-chromosome-paint probe の Chromosome 2 (spectrum green) と 4 (spectrum orange) を用い、対比染色としては DAPI を用いている。

照射に対する正常組織障害を判定するのに、致死的な損傷である dicentric よりも生存し続ける translocation が有用であるが、そのためには G バンド法など特殊な技術が必要であり熟練した専門家でなければ困難であった。しかし、最近 FISH 法が開発されこれを用いることにより容易に translocation の観察が可能となった。

今回染色体障害の指標とし、reciprocal exchange・complex-type exchange・fragment の数を計測した (図 2)。染色体障害出現率として、これら 3 種類の染色体異常の 1 つでも認められた場合を陽性とし、観察した細胞数に対する率で示した。

#### Calyculin A を用いた PCC+FISH 法の利点

実際に Calyculin A を用いた PCC+FISH 法で染色した人リンパ球の染色体像を示す (図 3)。緑が 2 番染色体、赤が 4 番染色体を示している。従来の PCC では他の細胞の染色体が混在するため染色体が密になりやすく観察しづらかったが、融合細胞の代わりに Calyculin A を用

いることにより目的とする染色体周囲がきれいになり、染色体が観察しやすくなり、また FISH を用いることにより従来では困難であった translocation などの染色体異常も容易に判定することが可能であった。

Calyculin A を用いた PCC+FISH 法では、全リンパ球の 30-60% で染色体凝集がおこり観察可能であるのに対し、従来の融合細胞を用いる方法では、0.1% 以下と極端に差がみられた(28)。また非照射の血液を用いリンパ球の reciprocal exchange 数を測定する場合、Culyculin A を用いるとスライドグラス 2-3 枚で約 3000 個の細胞分の染色体の観察が可能である。しかし従来の Colcemid 法では、特に高齢者の場合 5 枚観察しても 400 個、成年でも 7 枚で 2000 個の染色体の観察が限度であった。このように観察可能な細胞数が格段に増加するため、probe の量も少量ですみ、さらに信頼度の高いデータを短時間に安価に得ることが可能である、多くの検体を短時間に処理する必要のある臨床検査として本法は優れていると思われた。

#### 治療前 in vitro における染色体障害の解析結果

本法の感受性試験としての有用性を検討した。図 4 は治療前に採取した患者の血液を in vitro にて X 線で照射して得た Dose-response curve である。10 人の患者を用いて 1, 2, 3, 4Gy 照射しているが、その曲線はほぼすべての症例で重なり、有意な差は in vitro では認められなかった(29,30)。Tubingen 大学の報告では 1000 人に 1 人の割合で放射線に過剰反応を示す人がいて、これらの人々はリンパ球も線維芽細胞も in vitro で感受性が高いとの報告もあり(31)、症例数を増やしてさらに検討する必要がある。

#### 治療中の染色体障害の解析結果

図 5 に実際の治療症例を示す。患者は 66 才男性で疾患は食道癌である。胸部食道上部に 2cm, II b と下部に 9cm, 3 型の病変を有する。ほぼ longT の形に照射野を設定し、45Gy にて照射野を縮小し、総線量 64Gy とした。また 56Gy の時点にて 3 日間 5FU-CDDP の化学療法を施行した。図で示されるように、染色体障害率は照射線量とともに上昇し、照射野を縮小すると同時に障害率を示す線の傾きが減少し、さらに化学療法施行により再上昇している。この様に本法によりリアルタイムに染色体障害を測定することが可能である。末梢血中の白血球やリンパ球の数は 25Gy 付近までかなりの勢いで減少するが、その後はあまり減少しないので、高い線量の評価ができなかった。しかし本法では低い線量から高い線量ま

で評価が可能であり被爆線量の生体モニターとして有意義であると思われた。

#### 照射野の大きさと染色体障害の関係

照射野の大きさと染色体障害率の関係を検討した。我々の施設では食道癌に対し 45Gy までは 10MV のライナック X 線を用いて前後対向 2 門による照射を施行している。上部食道癌では T 字型照射野を、中下部では長方形の照射野を設定している。45Gy 以降は 63Gy まで照射野を縮小しさらに脊髄を避けるため照射方向を斜めからにするため、個々の症例でかなり照射形状に差がでるため、45Gy の時点での照射野の面積と染色体障害出現率を比較した(図 6)。照射野の大きさと染色体障害出現率は有意に相関していた(Pearson's test,  $r=0.96$ ,  $p<0.001$ )。これより食道癌の放射線治療では末梢血リンパ球の染色体障害は照射野の大きさに依存することが示された。

#### 重粒子線治療と X 線治療との比較

重粒子線である炭素イオン線と従来の X 線治療とで染色体障害の差を比較した。治療前に採取した患者の末梢血リンパ球に in vitro にて X 線(200kVp, 19.0mA, 1Gy/min)と 290MeV 炭素イオン線(5Gy/min)の 83KeV/mm および 13KeV/mm の 2 種類の LET を用いて 1-4Gy まで照射した(図 7)。炭素イオン線の方が X 線に比べて染色体障害を引き起こしやすく、15% の染色体障害出現率がおこる線量を X 線と炭素イオン線とで比較し RBE を算出すると、RBE の値は 13KeV/mm および 83KeV/mm でそれぞれ 1.43, 3.97 となる。

食道癌患者において部位および照射野の大きさが似ている重粒子線治療患者 2 人と X 線治療患者 2 人の末梢血リンパ球の染色体障害を比較した。図 8 で示されるように重粒子線、X 線治療患者のグラフは線量の増加とともに上昇し、照射野の縮小とともに傾きが緩やかになった。それぞれのグラフの形状は似ているが、重粒子線治療患者のリンパ球染色体障害が X 線治療患者と比較して極めて低いことが明確に示されている。in vitro では実際に臨床で使用している LET に近い炭素線 83KeV/mm で、X 線に比べて 4 倍近い染色体障害を引き起こすのに対し、実際の臨床では逆に炭素線の方が染色体障害が低いのは、炭素線の線量分布が優れている点に帰因する割合が大きいと考えられた。

#### 放射線による急性期障害と染色体障害の関係

急性期障害と染色体障害との関係を検討した。急性期障害のスコアとして Radiation Therapy Oncology

Group (RTOG) のスコア表を用いた (図 9)。治療開始より治療終了 3 ヶ月以内の最大の障害を Morbidity Score として、これと染色体障害率と比較したが、相関関係は認められなかった (32)。次に染色体障害の一つである complex-type exchange の出現率と急性期障害を比較すると、図 5 で示すように有意な相関関係が認められた (Spearman's test,  $r_s=0.88$ ,  $p<0.001$ )。Neubauer

らは治療後の患者から採取したリンパ球を *in vitro* で照射し conventional colcemid block 法を用いて染色体障害を解析し、臨床的に副作用が強く出現した患者の complex-type exchange の出現率が高かったことを示している (33)。現在までの報告を検討すると、線維芽細胞やリンパ球を用いた試験で急性期障害を予測できた方法はなく本法の有用性が期待された。

#### 4. 食道癌に対する重粒子線と遺伝子治療の併用効果の基礎的研究

##### はじめに

食道癌に対する重粒子線治療の第 I/II 相臨床試験が平成 8 年 4 月から平成 11 年 2 月まで行われ、良好な抗腫瘍効果が認められた。しかし、局所制御線量と臓器耐用線量の差が小さいために、潰瘍形成などの正常組織障害も認められた。正常組織障害を減らし高い抗腫瘍効果を得るための併用療法として千葉大学先端応用外科にて進行中の p53 遺伝子治療の臨床試験に着目した。p53 遺伝子と放射線感受性の関係に関する論文は数多く発表されている。基礎的検討では変異した p53 を有する培養癌細胞に正常 p53 遺伝子を導入することにより放射線感受性が増加することが報告されている (34)。また臨床的には肺癌患者の X 線治療に p53 遺伝子治療を併用することにより正常組織障害を有意に減らすことが可能であったことも報告されている (35)。以上のことより重粒子線治療においても p53 遺伝子治療と併用することにより抗腫瘍効果を高め局所制御線量を下げることによって結果的に正常組織障害を軽減することが期待された。

##### 目的

食道癌培養細胞に対する *in vitro* および *in vivo* のアデノウイルス・ベクターを用いた p53 遺伝子治療における遺伝子導入効率の確認、抗腫瘍効果の確認、重粒子線との併用効果の確認など臨床試験の基礎データを取得し、臨床試験のための至適治療スケジュールの策定を行うことを目的とする。

##### 材料および方法

p53 遺伝子の exon 7 の codon258(G → T) に変異のある食道癌細胞株 (T.Tn) を用いた。この細胞株は  $5 \times 10^6$  cells/head でヌードマウスへの生着が確認されてい

る。アデノウイルスは組換え型非増殖性の 5 型アデノウイルス (E1 と E3 遺伝子を欠損している) で、E1 遺伝子の部分はサイトメガロウイルスのプロモーターの下流に繋がれた野生型ヒト p53 遺伝子 (Ad5CMV-p53) または大腸菌 LacZ 遺伝子 (Ad5CMV-βgal) で置換されている。食道癌細胞への p53 遺伝子の導入効率と経時的な p53 蛋白質の発現はウェスタンブロット法により確認した。重粒子線は炭素イオン線を用いて照射し、照射前後経時的にアデノウイルス感染させた。ウイルスの投与量である MOI は 0, 30, 100 で実施した。経時的 (Day0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 および 7) に細胞数を計測し、非感染細胞との増殖能を比較した。*in vitro* ではこれらの感染細胞に対し高低 2 種類の LET の炭素イオン線を照射し、コロニー形成率を測定し、生存曲線を描き、生存率をもとめることにより、p53 遺伝子導入による放射線修飾作用を検討し、さらに Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated nick endlabeling (TUNEL) assay によりアポトーシスの誘導率を確認した。

また食道癌細胞株 (T.Tn) をヌードマウスの下腿、皮下に接種し、腫瘍増殖能を計測した。雌の 6 から 8 週齢の BalbC ヌードマウスに  $5 \times 10^6$  個の腫瘍細胞を移植し 2 週後に腫瘍サイズが 250-4000mm<sup>3</sup> になった時に、無作為に一群 5 匹ずつに分けた (control 群、5Gy 重粒子線照射群、Ad5CMV-p53 投与群 ± 5Gy 重粒子線照射、Ad5CMVβgal 投与群 ± 5Gy 重粒子線照射)。重粒子線は LET13KeV/μm と LET50KeV/μm を用いランダマイズした翌日照射した。アデノウイルス・ベクターは 27G の注射針を付けた 1ml シリンジを用いて照射 24 時間前に腫瘍内に投与した。

腫瘍サイズの測定は 3 回 / 週で行い、腫瘍サイズは 3 方向測定し、Tumor Growth Delay を求め解析した。



### In vitro での p53 遺伝子導入が重粒子線照射に与える影響

Ad5CMV-p53 を重粒子線照射前後に 1, 10, 30, 100 MOI 投与したが、照射前に Ad-53 を投与した群の方が 30, 100MOI では有意に殺細胞効果が高かった (図 10)。これより以降の実験は Ad-53 を 30, 100MOI 照射前投与で実験を進めた。p53 遺伝子導入が重粒子線照射に与える影響をコロニー形成能で検討すると、重粒子線照射単独に比較して Ad-p53 を 30, 100MOI 併用群では明らかに殺細胞効果が高かった (図 11)。

### TUNEL 法を用いたアポトーシス誘導率の検討

重粒子線照射によるアポトーシス誘導に Ad-p53 が与える影響を TUNEL 法を用いて検討した。Ad-p53 投与後 2Gy の重粒子線照射を行い 24 時間後に TUNEL 法にて染色し、単独処理群と比較した。重粒子線に Ad-p53 を併用することにより著しく TUNEL 陽性細胞が増加した。これらを apoptotic index (%) = number of apoptotic cells/total number of cells × 100 で検討した。Ad-p53 単独投与では 30MOI ではアポトーシスは増加しなかったが、100MOI では著明な増加が認められた。Ad-p53 併用投与では 30, 100MOI 両群で重粒子

線により誘導されるアポトーシスは著明に増加した (図 12)。これより Ad-p53 の量が比較的少ない量でも重粒子線によるアポトーシス誘導を増感する可能性が示唆された。

### In vivo での p53 遺伝子導入が重粒子線照射に与える影響

ヌードマウスに移植した食道癌細胞株 T.Tn を用いて in vivo での p53 遺伝子導入が重粒子線照射に与える影響を検討した。2 × 10<sup>10</sup> PDF を重粒子線照射 24 時間前に腫瘍に投与し、腫瘍の大きさを測定し腫瘍増殖曲線を求め比較した。重粒子線照射単独に比較して Ad-p53 併用群では明らかに増殖遅延効果が高かった。

以上より、重粒子線照射に p53 遺伝子治療を併用することで重粒子線治療によるアポトーシスを増加し抗腫瘍効果を高めることが示され、結果として重粒子線の治療線量を下げることが可能であると示唆された。p53 遺伝子治療併用重粒子線治療は食道癌の治療法として正常組織障害が少なく抗腫瘍効果の高い効果的な治療として期待された (36)。

表 1-1. 適格条件および不適格条件

<p><b>適格条件</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 胸部食道原発の扁平上皮癌で、前治療歴がない。</li> <li>2. 深達度がT1b-T3で、病期がⅠ-ⅣA期である。(但し、腹部リンパ節転移症例は除く) *進行度は食道癌取扱い規約(第9版)による進行度分類に基づいて診断する。</li> <li>3. 手術が可能である。</li> <li>4. 照射部位に計測可能な病変を含んでいる。</li> <li>5. 年齢は80才以下である。</li> <li>6. PSは0-2である。</li> <li>7. 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力がある。</li> </ol>
<p><b>不適格条件</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 治療体積の最大径が15cmを超える。</li> <li>2. 原発巣と同一の照射野で照射が不可能なリンパ節転移を有する。</li> <li>3. 当該照射部位に放射線治療の既往がある。</li> <li>4. 他に手術の困難な合併疾患を有する。</li> <li>5. 活動性の重複癌を有する。</li> <li>6. 照射領域に活動性で難治性の感染を有する。</li> <li>7. 医学的、心理学的または他の要因により不適当と判断される。</li> </ol>

表 1-2. 臨床試験登録症例

症例	年齢	性別	部位	壁深達度	リンパ節転移	進行度	総線量(GyE)
1	47	男性	Mt	T1b	N1	Ⅱ	28.8
2	63	女性	Mt	T1b	N0	I	28.8
3	71	女性	Mt-Ut	T3	N0	Ⅱ	28.8
4	63	男性	Lt	T2	N0	Ⅱ	28.8
5	69	男性	Mt	T1b	N0	I	28.8
6	68	男性	Lt	T3	N1	Ⅲ	30.4
7	73	男性	Mt	T1b	N0	I	30.4
8	64	男性	Lt	T1b	N0	I	30.4

平成16年12月22日現在

表 2-1. 適格条件および不適格条件

## 適格条件

- 1) 下咽頭原発の扁平上皮癌で、病理診断がついており、前治療歴がない。
- 2) UICCによるTNM分類（第6版、2002年）においてTがT2-T3、NがN0、N1、N2a、N2b、MがM0、病期がⅡ-ⅣA期である。
- 3) 照射部位に計測可能な病変を含んでいる。
- 4) 年齢は18才以上75才以下である。
- 5) Karnofsky Indexは60%以上(PSで0-2)である。
- 6) 心、肺、肝、腎、骨髄機能が保たれている。
- 7) 重篤な合併疾患、活動性重複癌がない。
- 8) 6か月以上生存の見込みがある。
- 9) 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力がある。

## 不適格条件

- 1) 治療体積の最大径が15 cmを超える。
- 2) 当該照射部位に放射線治療の既往がある。
- 3) 照射領域に活動性で難治性の感染を有する。
- 4) 医学的、心理学的または他の要因により不相当と判断される。

表 2-2. パイロットスタディ登録症例

症例	年齢	性別	部位	T分類	リンパ節転移	病期	総線量(GyE)
1	55	男性	梨状陥凹	T3	N0	Ⅲ	57.6

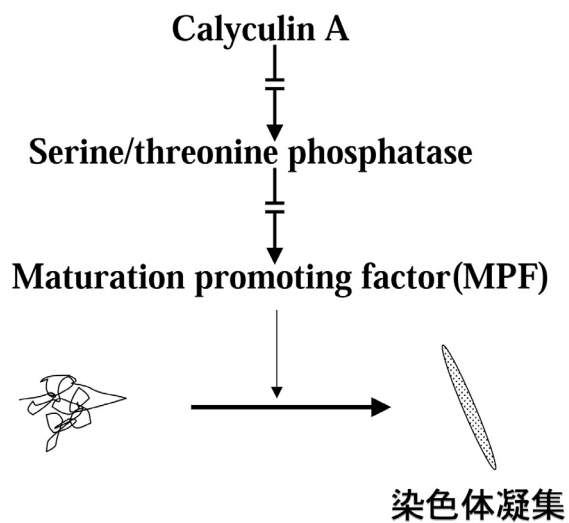


図 1. Calyculin A の作用機序

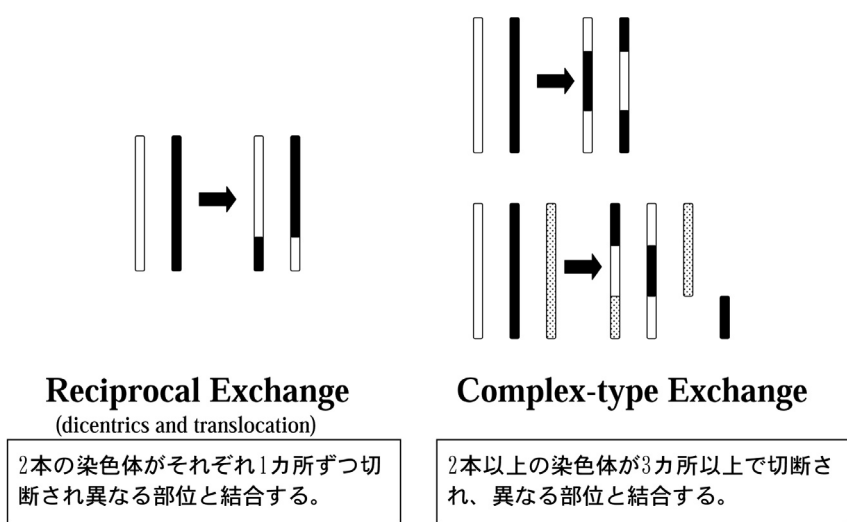


図 2. Reciprocal Exchange と Complex-type Exchange

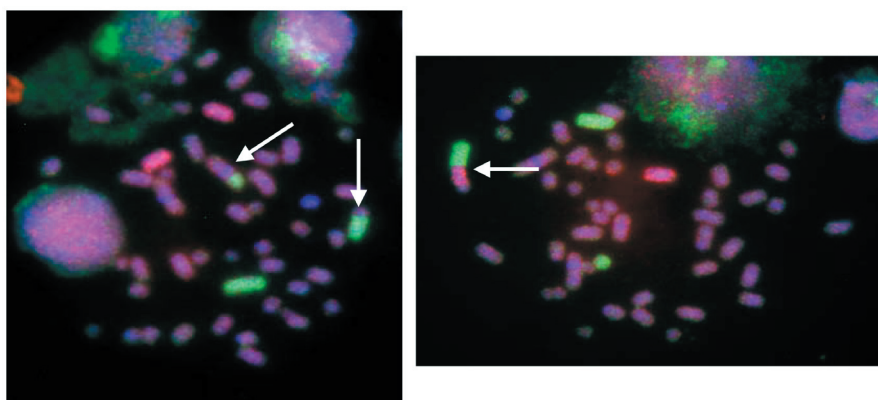


図 3. Calyculin A を用いた PCC+FISH 法により染色した人末梢血リンパ球の染色体像

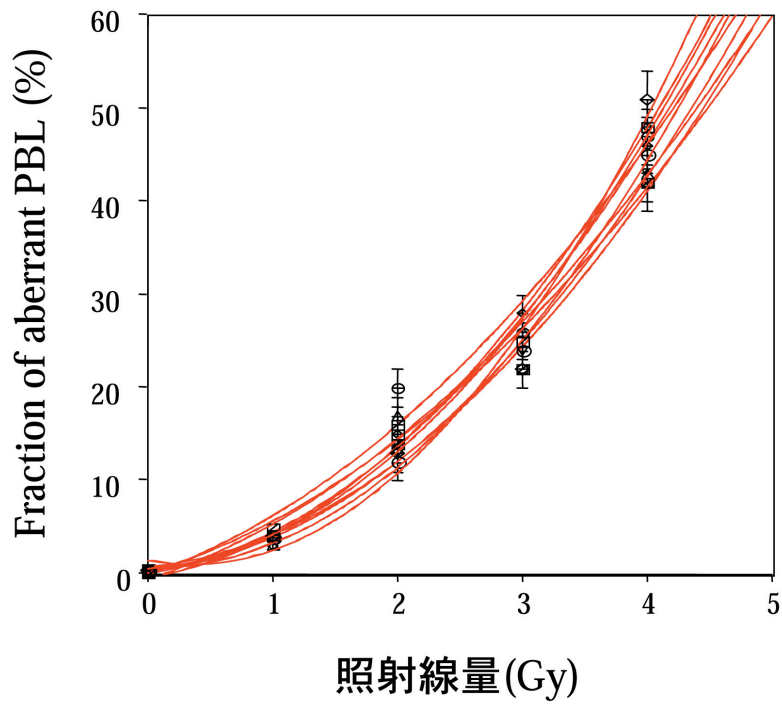


図4. in vitro で照射した際の照射線量と染色体障害との関係  
10人の患者の人末梢血リンパ球を治療前に採取し in vitro にて X 線を用い照射し、線量反応曲線を求めた。

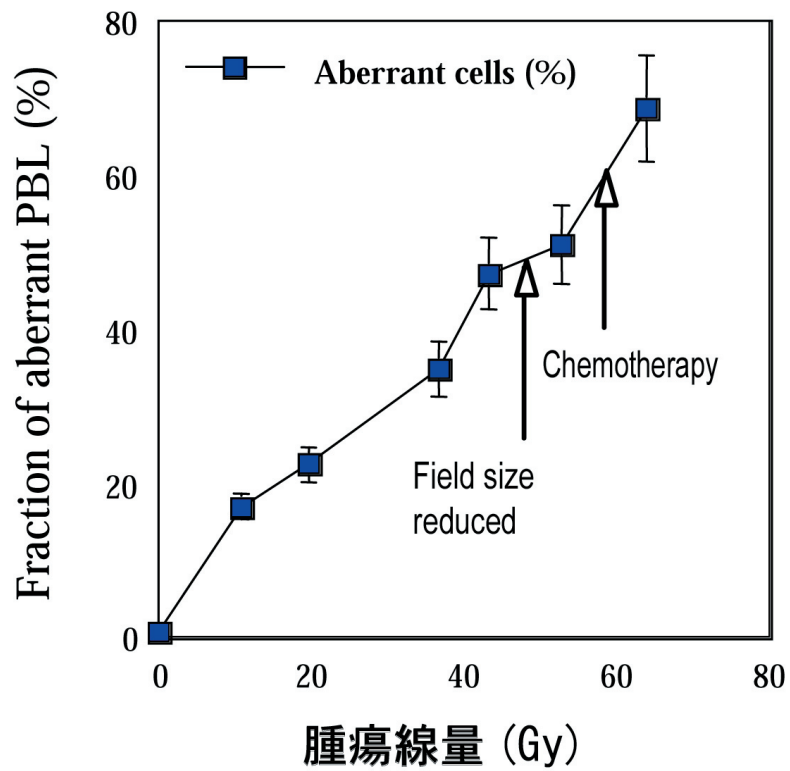


図5. X 線治療食道癌患者における腫瘍線量と染色体障害率の関係

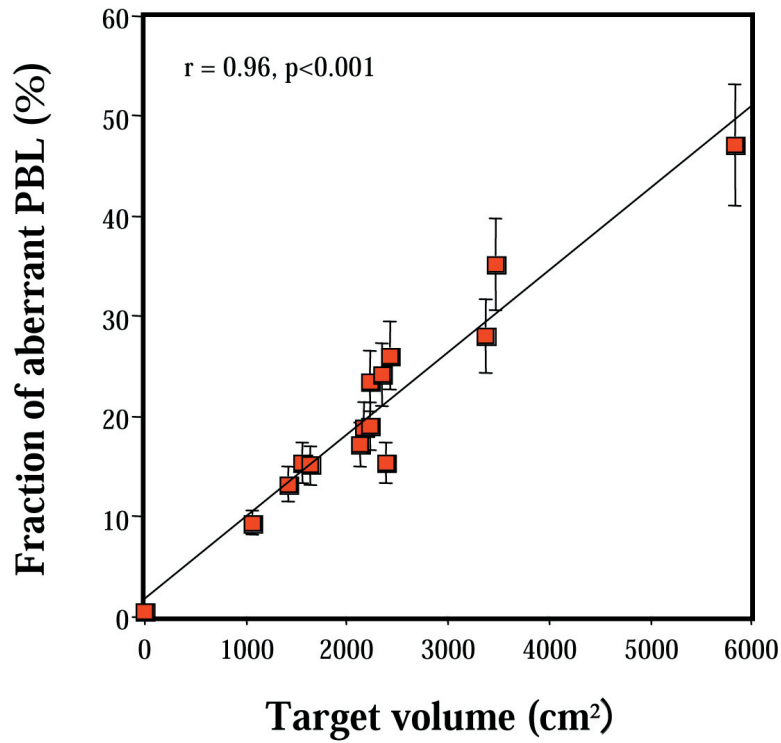


図 6. 45Gy 照射時の照射面積と染色体障害率の関係

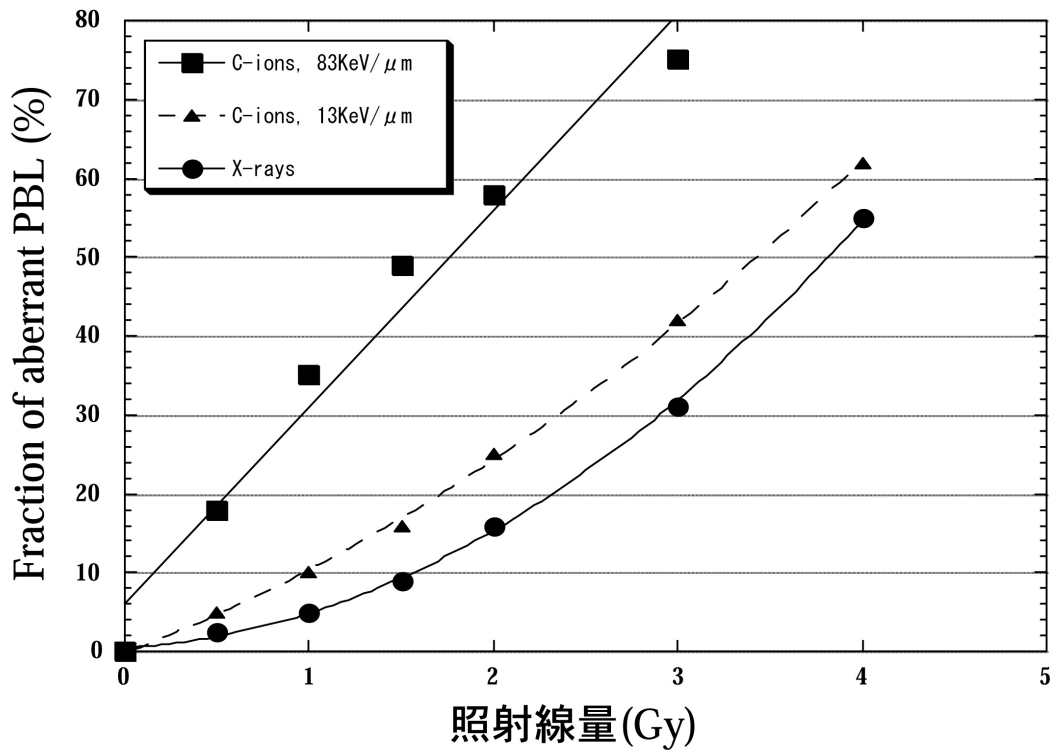


図 7. in vitro で照射した際の X 線と炭素イオン線の比較

3 人の人末梢血リンパ球を治療前に採取し in vitro にて X 線および炭素イオン線 (LET 13,83KeV/mm) を用い照射し、平均の線量反応曲線を求めた。

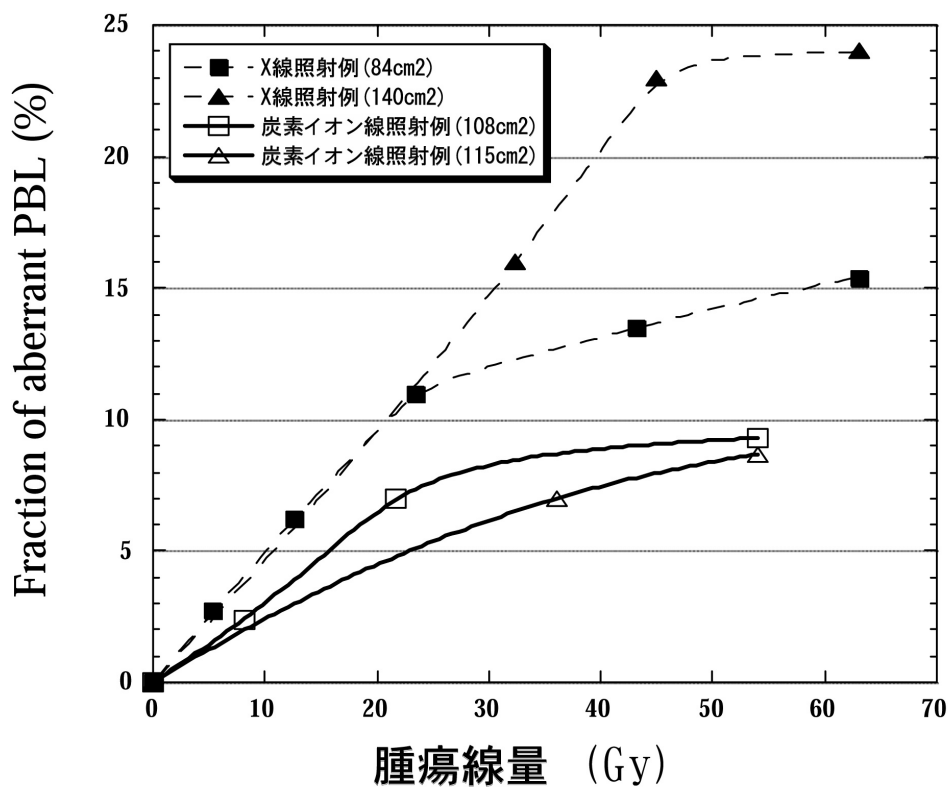


図 8. 中下部食道癌における腫瘍線量と染色体障害率の関係  
X線治療患者 2 人と炭素イオン線治療患者 2 人を比較した。( ) 内に照射面積を示す。

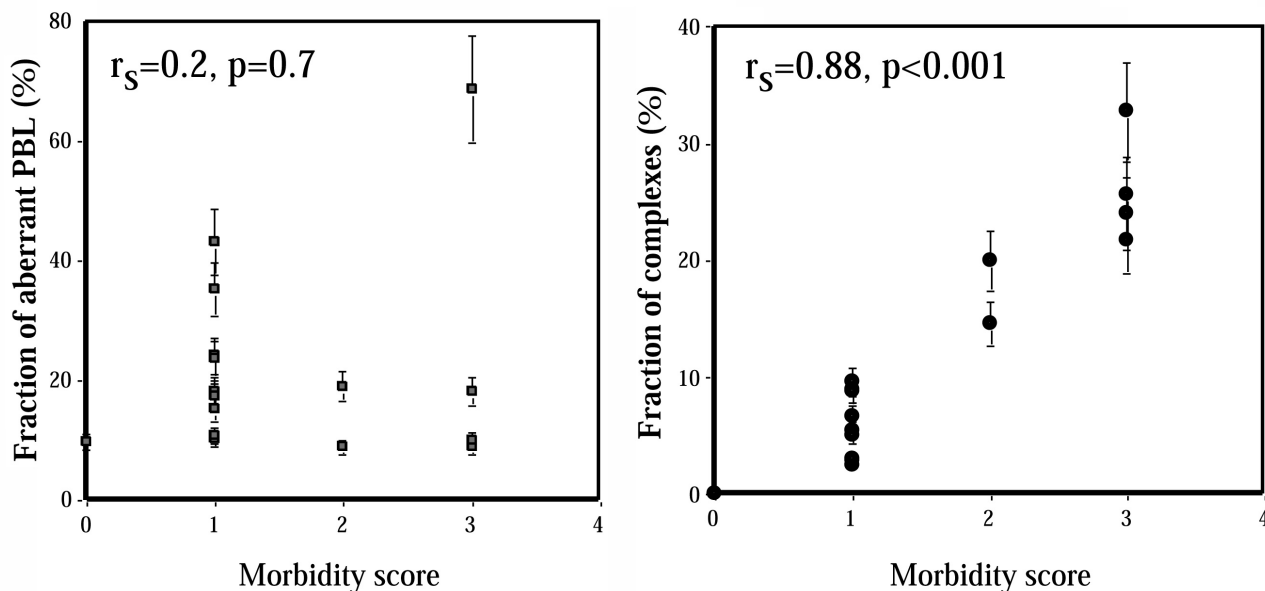


図 9. 急性期障害と染色体障害の関係  
左：染色体障害出現率、右：Complex-type Exchange  
RTOG のスコアに基づき食道の急性期障害の最も高かった値を Morbidity Score とした。

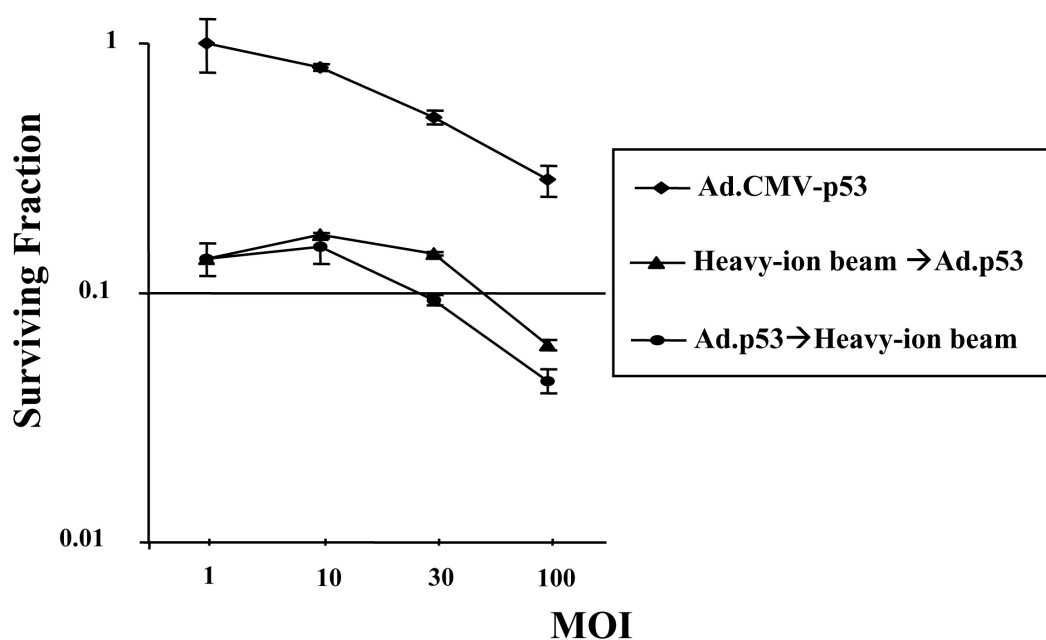


図 10. 食道癌培養細胞 (T.Tn) において重粒子線照射に Ad-p53 遺伝子が与える影響に対する導入量と投与タイミングの関係  
 $2 \times 10^4$  細胞を 60mm dish に接種し、Ad-p53 を照射 24 時間前後にそれぞれの量投与し、6 日後細胞を trypan blue で染色し生細胞を測定した。照射前に Ad-p53 を 30 あるいは 100MOI 投与するのが、最も重粒子線の生存率を低下した。

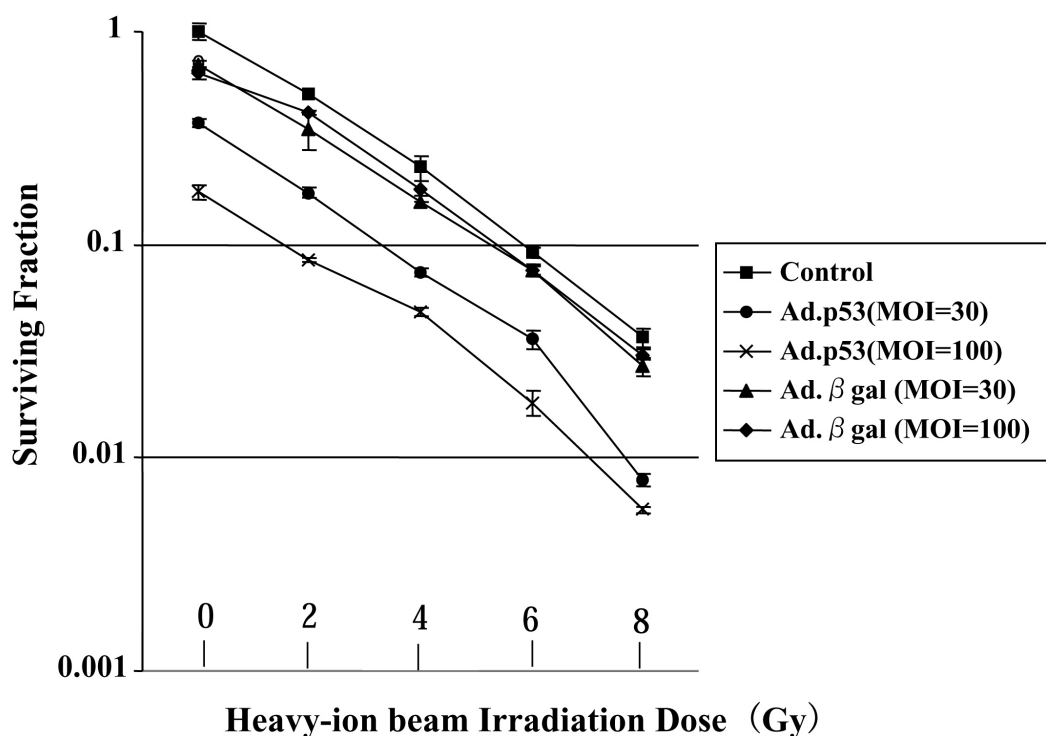


図 11. 食道癌培養細胞 (T.Tn) において Ad-p53 遺伝子導入が重粒子線照射による生存率に与える影響  
 $2 \times 10^4$  細胞を 60mm dish に接種し、Ad-p53 を照射 24 時間前に 30, 100MOI 投与し、重粒子線をそれぞれの量照射し、14 日後コロニー数を測定した。

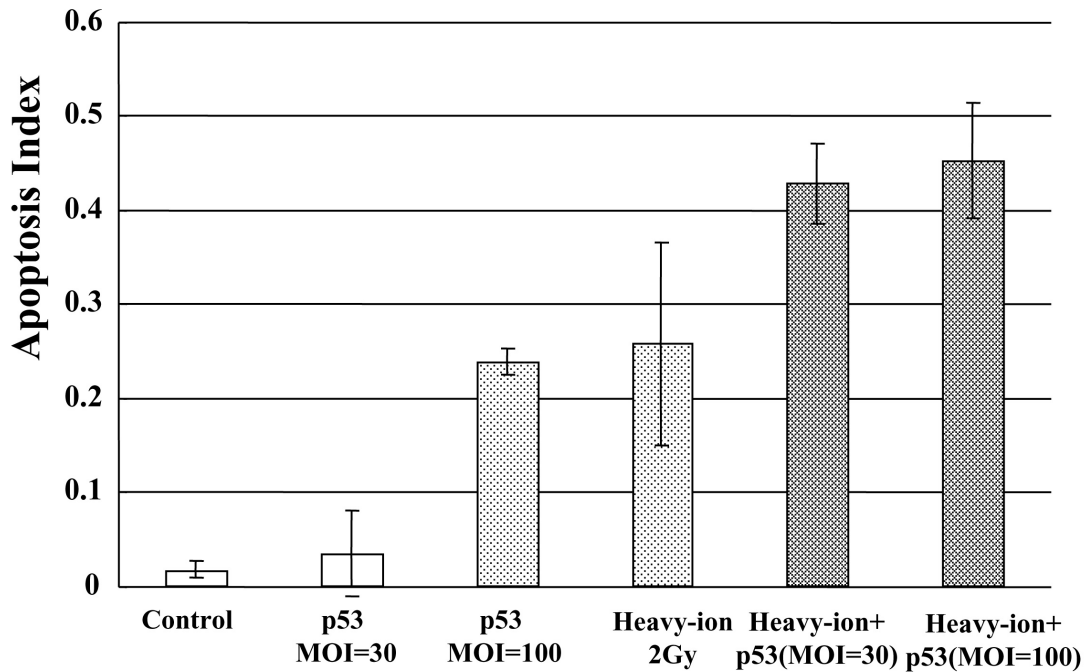


図 12. 食道癌培養細胞 (T.Tn) において Ad-p53 遺伝子導入が重粒子線照射による Apoptotic index に与える影響 (TUNEL 法による)

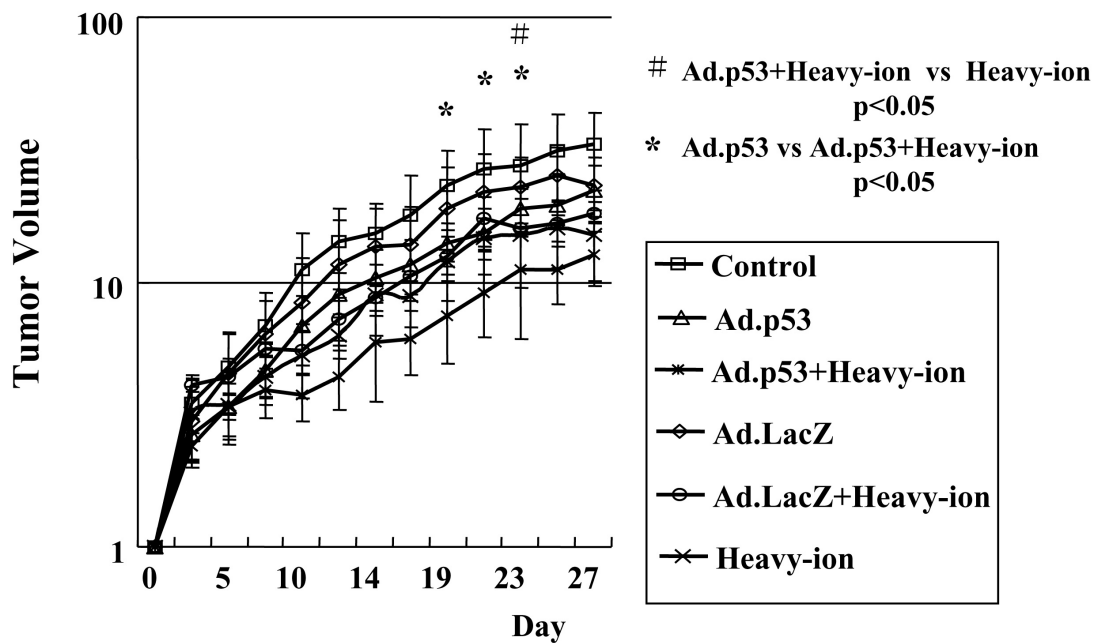


図 13. ノードマウス移植食道癌細胞 (T.Tn) において Ad-p53 遺伝子導入が重粒子線照射による腫瘍遅延増殖に与える影響  
ノードマウス下腿に食道癌培養細胞 (T.Tn) を移植し 2 週間後に Ad-p53 を局注し 24 時間後 5Gy 重粒子線を照射し腫瘍の大きさを 2 日おきに測定した。



## 文献

- 1) Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998, 1999) and Long-term results of esophagectomy in Japan (1988-1997) 3rd Edition : The Japan Society for Esophageal Disease.
- 2) Baba M, Aikou T, Yoshinaka H, et al. Long-term result of subtotal esophagectomy with three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surgery*. 3: 310-316, 1994.
- 3) Matsubara T, Ueda M, Takahashi T, et al. Localization of recurrent disease after extended lymph node dissection for carcinoma of the thoracic esophagus. *J Am Coll Surg*. 182: 340-346, 1996.
- 4) Shimada H, Kitabayashi H, Nabeya Y, et al. Treatment response and prognosis of patients after recurrence of esophageal cancer. *Surgery*. 133: 24-31 2003.
- 5) Cooper JS, Guo ND, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA*. 281: 1623-1627, 1999.
- 6) Ohtsu A, Yoshida S, Boku N, et al. Concurrent chemotherapy and radiation therapy for locally advanced carcinoma of the esophagus. *Jp J Clin Oncol*. 25: 261-266, 1995.
- 7) Bosset JF, Gignoux M, triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 337: 161-167, 1997.
- 8) Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 19: 305-313, 2001.
- 9) Kleinberg L, Knisely JP, Heitmiller R, et al. Mature survival results with preoperative cisplatin, protracted infusion 5-fluorouracil and 44-Gy radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 56: 328-334, 2003.
- 10) 重粒子線がん治療臨床試験報告書 (2) 放射線医学総合研究所重粒子医科学センター 2000年5月
- 11) Durante M, Yamada S, Ando K, et al. X-rays vs. carbon-ion tumor therapy: Cytogenetic damage in lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 47: 793-798, 2000.
- 12) Laramore GE. The use of neutrons in Cancer Therapy. *Seminars in Oncology*. 24(6): 672-685, 1997.
- 13) Tujii H. The current status and perspective of heavy-ion therapy. *Proc. of 6th international meeting on progress in radio-oncology ICRO/OGRO6, Italy*, 709-721, 1998.
- 14) Ando K, Koike S, Nojima K, et al. Mouse skin reactions following fractionated irradiation with carbon ions. *Int J Radiat Biol*. 74: 129-138, 1998.
- 15) Ando K, Koike S, Ohira C, et al. Accelerated reoxygenation of a murine fibrosarcoma after carbon-ion radiation. *Int J Radiat Biol*. 75: 505-512, 1999.
- 16) Fowler JF, et al. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 23: 457-467, 1992.
- 17) Nishimura Y, et al. Esophageal cancer treated with radiotherapy: Impact of total treatment time and fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30: 1099-1105, 1994.
- 18) Kajanti M, et al. Effect of overall treatment time on local control in radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 32: 1017-1023, 1995.
- 19) Denekamp J, Waites T, Fowler JF. Predicting realistic RBE values for clinically relevant radiotherapy schedule. *Int J Radiat Biol*. 71: 681-694, 1997.
- 20) Koike S, Ando K, Uzawa A, et al. Significance of fractionated irradiation for the biological therapeutic gain of carbon ions. *Radiat Prot Dos*. 99: 4405-408, 2002.
- 21) Calais et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 91:

- 2081-2086, 1999.
- 22) Brizel et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 338: 1798-804, 1998.
  - 23) Taylor et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 3: 672-679, 1985.
  - 24) Fu et al. Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: update of a northern california oncology group randomized trial. *J Clin Oncol.* 5: 1410-1418, 1987.
  - 25) Gotoh E, Asakawa Y, Kosaka H. Inhibition of protein serine/threonine phosphatases directly induces premature chromosome condensation in mammalian somatic cells. *Biomedical Research.* 16: 63-68, 1995.
  - 26) Gotoh E, Asakawa Y. Detection and evaluation of chromosomal aberrations induced by high dose of  $\gamma$  irradiation using immunogold-silver painting of prematurely condensed chromosomes. *Int J Radiat Biol.* 70: 517-520, 1996.
  - 27) Cohen P, Holmes CFB, Tsukitani Y. Okadaic acid: A new probe for the study of cellular regulation. *TIBS.* 15: 98-102, 1990.
  - 28) Durante M, Furusawa Y, Gotou E. A simple method for simultaneous interphase-metaphase chromosome analysis in biodosimetry, *Int J Radiat Biol.* 74: 315-323, 1998.
  - 29) Durante M, Yamada S, Ando K et al. Measurements of the equivalent whole-body dose during radiation therapy by cytogenetic methods. *Phys Med Biol.* 44: 1289-1298, 1999.
  - 30) Durante M, Kawata T, Nakano et al. Biodosimetry of heavy ions by interphase chromosome painting. *Adv Space Res.* 22: 1653-1662, 1998.
  - 31) Budach M, Classen J, Bamberg M, et al. Clinical impact of predictive assays for acute and late radiation morbidity. *Strahlenther Onkol.* 174: 20-24, 1999.
  - 32) Yamada S, Durante M, Ando K. Complex-type chromosomal exchanges in blood lymphocytes during radiation therapy correlate with acute toxicity. *Cancer Letters.* (in press)
  - 33) Neubauer S, Dunst J, Gebhart E. The Impact of complex chromosomal rearrangements on the detection of radiosensitivity in cancer patients. *Radiother Oncol.* 43: 189-195, 1997.
  - 34) Balcer-Kubiczek EK, Yin J, Lin K, et al. P53 mutational status and survival of human breast cancer MCF-7 cell variants after exposure to X-rays or fusion neutrons. *Radiat Res.* 142: 256-262, 1995.
  - 35) Swisher SG, Roth JA. Clinical update of Ad-p53 gene therapy for lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 11: 521-535, 2002.
  - 36) Oohira G, Yamada S, Ochiai T, et al. Growth suppression of esophageal squamous cell carcinoma induced by heavy carbon-ion beams combined with p53 gene transfer. *Int J Oncology.* 25:563-569, 2004.

## 資料 1

### 「胸部食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線による術前短期照射の第 I / II 相試験」における患者さんへの説明文書

フリガナ

氏名 \_\_\_\_\_ 殿 年 月 日生

放射線医学総合研究所（放医研）では、がんの患者さんに対して有益な新しい治療法を提供できるようにする目的で、「重粒子（炭素イオン）線」と呼ばれる新しい放射線を使った臨床試験を行っております。臨床試験とは、患者さんを対象として新しい治療法の効果（ききめ）と安全性（副作用などの有無）を科学的に評価するための研究のことです。

私達は、あなたの病状が「重粒子（炭素イオン）線による臨床試験」に適していると判断をいたしましたので、参加をお願いするものです。まずご理解いただきたいのは、参加はあなたの自由意思によって決めていただくものであり、強要するものではないということです。参加を断ったからといって何ら不利益を被ることはなく、途中で断ることも自由です。参加を断った場合でも、あなたは現在ある治療法のうち最も適した治療を受けられることが保証されています。この重粒子線による臨床試験は、1964年に世界医師会で採択された「ヒトを対象とする生物医学的研究に携わる医師のための勧告（通称：ヘルシンキ宣言）」に基づいて実施されます。この勧告では、医学の発展には患者さんの協力による臨床試験が必要とされながらも、患者さん個人の利益への配慮は科学や社会の利益より最優先に考えて実施することを原則にしています。

この重粒子（炭素イオン）線の臨床試験に参加していただけるかどうかを決めていただくために、あなたの病気の状態、臨床試験とは何か、重粒子線照射法の特徴や内容および予想される効果と副作用、従来の標準的治療法の効果と副作用、あなた自身に守っていただきたいことなど、順を追って説明いたします。分からないことがあればその都度お聞きください。この説明文書をお持ち帰りになり、じっくりと読み返したり、ご家族と相談なさってください。

なお、放医研では、これまでの臨床試験の結果から厚生労働省の認可を得て重粒子（炭素イオン）線治療を2003年11月より高度先進医療\*としても行っています。しかし、一部の疾患については、治療成績のさらなる向上を目指して臨床試験を行っており、あなたに対する重粒子線治療はそれに該当します。

(\*高度先進医療とは、先端科学の医学への応用などから生まれた革新的な新しい技術や材料を用いた医療で、国が一般医療として健康保険を適用していない先端的な部分だけについて、費用を患者の自己負担とし、通常の診察費、診断料、入院費などの基本的費用は健康保険が適用される制度のことを言います。)

#### 1. あなたの病気と治療法について

##### 食道癌の一般的な治療について

一般的に食道癌の治療法は、①手術により癌組織とリンパ節を切り取る手術療法、②放射線をあてて癌細胞を死滅させる放射線療法、③薬を使う化学療法などがあります。これらの治療法にはそれぞれ長所も短所もあります。

手術療法は、現在の標準的治療で、癌細胞を取り除くことのできる最も確実な方法と考えられています。その一方で患者さんの負担は大きく、また手術後の合併症の危険性もあります。切除技術の向上や手術前後の管理の進歩によって以前よりも安全に行えるようになってはいますが、比較的早期の癌を除くとその治療成績はまだ満足できるものではありません。

放射線療法は、腫瘍に放射線を照射し癌細胞を死滅させようというものです。局所治療として手術に次いで広く行われています。手術と比較すると負担の少ない治療ですが、照射範囲内を中心に種々の程度の副作用が生じ、一般的に行われている放射線治療では手術を上回る成績は得られていません。

化学療法は抗癌剤を用いた治療です。局所効果は手術や放射線治療に比べて劣るため、食道癌では切除可能な患者さんに化学療法が単独で用いられることはほとんどありません。また、投与された抗癌剤は全身に広がるため、薬の様々な副作用が生じることがあります。

最近、放射線治療と化学療法の併用治療で従来の放射線単独療法より良好な治療成績も示されていますが、まだ満足できる成績とは言えません。

また、手術に放射線治療や化学療法を組み合わせた治療も行われていますが、切除可能な患者さんで手術単独治療と比較して明らかな成績の改善は証明されていません。

以下、特にあなたの病状について説明します。

あなたの病気の診断名 胸部食道扁平上皮癌  
病期 \_\_\_\_\_

あなたの病気の進行状態とその他の治療法：  
病名は、胸部食道扁平上皮癌です。

## 2. 臨床試験について

がんの診断や治療は近年目覚ましい進歩をとげています。しかし、現在の治療法では決して十分とは言えません。今も新しい治療を望む声が強くなり、新しい薬、新たな放射線療法、遺伝子治療などが研究されています。新しい治療法を開発するときは、「効果」だけでなく、好ましくない作用（副作用）にも十分な注意が払われなければなりません。がんの治療は一夜にして完成されるものではありません。さまざまな人の研究や協力、とりわけ患者さんの協力によって成し遂げられるものなのです。新しい治療法が発見または発明されると、まず動物によって副作用やその効果が試されます。しかし動物で得られた知識だけでは人のがんにとどの程度の効果があるのか、副作用の程度や種類は同じなのかなど不明な点が多くあり、すべての患者さんの治療に使うことはできません。そのため、新しい治療法がこれまでの治療法より効果が期待できると考えられる患者さん、これまでの治療法では効果が不十分とされた患者さんにご協力いただき、新しい治療法の効果や副作用を調べて、最も適した治療方法についての研究を行います。これを臨床試験といい、ここで得られた知見は科学的に評価され、新しい治療法が確立されることになります。

このように臨床試験には研究的側面がありますが、これはご協力いただく患者さんのみならず、将来の患者さんの治療に役立つためにどうしても必要な過程となっています。現在広く行われている治療法もこのような過去の患者さんの貴重なご協力の賜物と言えるのです。放医研ではがんに対する新しい放射線治療として期待されている重粒子（炭素イオン）線による臨床試験研究を続けています。

### 3. 重粒子線治療について

#### 重粒子線とは

重粒子線とは、一般に、電子よりも重い粒子（重粒子）を加速器で高速に加速したものをいいます。重粒子線はさらに速中性子線、陽子線、重イオン（炭素イオン、ネオンイオン、アルゴンイオンなど）線などに分けられ、それぞれに特徴をもっています。放医研では、この重粒子線のがん治療に利用するため、世界で初めて医療を目的とした重粒子加速装置（略称ハイマック）を開発・建設しました。ハイマック装置はこれまで順調に稼働しており、期待どおりの安定性と信頼性を示しております。

臨床試験を行うにあたって私たちは、ハイマックで得られるいろいろな重粒子線の性質を比較検討しました。その結果、総合的にみて最も優れていると判断した炭素イオン（炭素原子から電子を剥ぎとったもの）線を選び、1994年6月より、その安全性と有効性を調べるための臨床試験を開始しました。

#### その特徴

ところで、現在一般にがん治療に使われている放射線（エックス線、ガンマ線、電子線）は、治療線量を増やしていくと、よほど工夫しない限りがん周囲の正常組織まで痛めつけてしまい、その割にがんには十分な量の放射線を照射できないという問題があります。その点、この臨床試験で用いられている炭素イオン線は、一般に使われている放射線に比べて、体内のがん病巣を狙い撃ちしやすく、周囲の正常組織への影響が少なく、しかもがん細胞の増殖をおさえる作用がより大きいという、がん治療において大変都合のよい性質を持っています。このため炭素イオン線は、一般の放射線治療では治癒しにくい種類のがんにも効果が期待されますが、この臨床試験でそれを具体的に明らかにしたいと思っています。なお、この文書では特に断わらない限り、重粒子線という場合は炭素イオン線のことを指します。

#### 術前治療として重粒子線照射を行う背景について

日本食道疾患研究会の全国登録データによれば、手術療法の成績は全体の5年生存率が約36%（手術を受けた人の36%が5年間生存）で、病期別では0期、I期、IIA期、IIB期、III期、IVA期それぞれ70.2%、64.5%、51.5%、34.0%、19.8%、13.7%で、比較的早期の癌を除くと決して満足すべき数字ではありません。従って、我々はより高い治療効果が得られる治療法の開発を目指す必要があると考えています。術後の再発には遠隔転移とともに、局所再発（切除された腫瘍周囲の再発）および縦隔内（胸の中央部）を主体とするリンパ節再発が多くみられ、これらが予後を悪くしている原因の1つとなっています。そこで手術の前（術前）に、食道の腫瘍および転移の可能性がある周辺リンパ節領域に重粒子線（炭素イオン線）治療を加えることにより手術の成績を高めようとする臨床試験が企画されました。

### 4. 臨床試験計画書（プロトコール）について

がんの臨床試験にはいくつかの段階（相）があります。第I相試験は、ヒト（有効性が期待できるがん患者さん）に対して初めて行われるもので、新しい治療法の安全性を中心に検討するものです。例えば、副作用の種類や程度をみながら治療として最も適した照射量（推奨線量）を決めたり、これ以上照射すると副作用が強すぎると予想される照射量（許容線量）を予測したりすることを目的とします。第II相試験では、推奨線量を用いて有効性が期待できる少数のがん患者さんを対象に、新しい治療法が効果的か、安全性はどうかを客観的方法で確認します。例えば、客観的な指標を使って推奨線量の効果を確認し、必要であれば安全性を見ながら線量を増減したり、その治療期間を確認するものです。この第I相試験と第II相試験を組み合

わせたものは、第Ⅰ／Ⅱ相（フェイズⅠ／Ⅱ）試験と言われ、新しい治療法の安全性と有効性の両方を見ながら、最適な照射量や照射期間などを検討します。第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相試験までで確認された安全性と有効性を踏まえ、対象患者さんを多くして、従来の方法との比較を行い、より優れた標準的治療法を確立するために行われるものです。

重粒子線による臨床試験では、まずこの第Ⅰ／Ⅱ相試験を実施し、その結果を受けて、疾患によっては第Ⅱ相試験を行っています。臨床試験を倫理的かつ科学的に実施するためには、試験開始前に臨床試験計画書（プロトコル）を作成しなければなりません。放医研で行われる臨床試験のプロトコルは、重粒子線治療の疾患別分科会および計画部会で作成され、臨床医学研究倫理審査委員会で倫理面の審査を受け、さらに重粒子線治療ネットワーク会議で承認されたものです。これらの委員会はいずれも、所内外の専門家および学識経験者から構成されています。

あなたの場合は、第Ⅰ／Ⅱ相試験「胸部食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線による術前短期照射の第Ⅰ／Ⅱ相試験計画書（ ）」というプロトコルに従って治療されます（ご希望の方には、プロトコルのコピーを差し上げますので、遠慮なくおっしゃってください）。

## 5. あなたに対する重粒子線治療の方法と線量

この治療においては、重粒子線をできるだけ正確に病巣部に集中させる必要があります。そうしないとがん細胞ではなく正常な組織を傷つけることになるからです。実際の照射のときあなたには、硬いベッドか椅子の上でしばらくの間動かさないようにしていただきますが、そのとき体を固定するための鋳型のようなものに入ってくださいことになります。固定具などがうまく合っていないため痛みを感じる場合は、我慢しないでお知らせください。実際の照射は、専用の治療室でおこなわれます。放射線が照射される時間は数分間ですが、あなたが治療室内にいる時間は、照射前後の準備や処置などに要する時間もいれると合計20～30分以上になることがあります。照射中とその前後何回かは、部屋の中にあなた1人が残されますが、私たちが部屋の外から、テレビカメラで見守っていますから心配ありません。照射中に放射線による痛みや熱さを感じることはありません。

重粒子線は、1日1回、2週に6～8回で、合計8回、総線量\_\_\_GyE<sup>(注)</sup>（1回\_\_\_GyE）です。この治療は約2週間で終了する予定です。ただしこの予定は、あなたの体調や病気の状態、照射の準備状況、あるいは照射装置の運転スケジュールなどによって変更されることもあり、場合によっては照射そのものを中止することもあります。

(注) GyE（グレイ等価線量）：重粒子線の照射量をエックス線に換算して表した単位。

重粒子線照射に関連してなされる検査・処置：

上部消化管内視鏡検査および生検、食道造影検査、CTスキャン、超音波内視鏡検査、ポジトロンCTスキャン（PET）、血液検査、尿検査など

## 6. 予想される効果と副作用

### 予想される効果

すでに説明しましたように、重粒子線は従来の放射線に比べると、病巣に正確に高線量を集中でき、かつがん細胞に対しては従来の放射線よりも高い致死作用が期待できるという利点があります。さらに腫瘍の形

が複雑ながんにも優れた照射手法により高い治療効果が期待されます。

私たちはあなたの病気に対して、こういった優れた性質を持つ重粒子線が有効であると判断しましたが、本法はまだ臨床試験の段階ですので、がんを十分に制御（増殖を抑えたり、消滅させること）できない場合があります。もし、治療した患部が再発したり、他の部位に転移した場合には、私たちは紹介して下さった医師と連携を密にして、その時点で最善と思われる方法で対処いたします。

### これまでの臨床試験の経緯

放医研の重粒子線治療は、1994年に開始され現在まで様々な癌を対象に行われています。

食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線治療は、1996年4月から1999年2月までの間、①食道癌に対する術前重粒子線治療の第I/II相臨床試行研究（プロトコール番号9502）ならびに②手術非適応食道癌に対する重粒子線治療の第I/II相臨床試行研究（プロトコール番号9503）が行われ、合わせて21名の患者さんが治療を受けられました。

プロトコール9502は手術前に炭素イオン線照射を行うというもので、7名の患者さんに2つの線量（48.0GyEと54.0GyE）を用いて5週間の炭素イオン線治療が行われました。実際に炭素イオン線治療後に切除手術が行われた患者さんは7名中6名でした。切除した食道癌の組織を顕微鏡で観察した結果、6名中2名では生き残ると判断される癌細胞は認められず、他の4名では生き残ると判断された癌細胞の割合が癌全体の3分の1以下となっていました。また、照射野内のリンパ節には転移は認めませんでした。副作用は早期反応（治療終了後、3か月以内に起こる副作用）が食道、皮膚、肺に、遅発性反応（3か月以降の副作用）が皮膚、肺にみられましたが、いずれも軽微なものでした。手術時に炭素イオン線照射が障害となることはなく、術後合併症が問題になることはありませんでした。これにより手術の前に行う重粒子線治療の線量として5週間で48.0GyEおよび54.0GyEは効果が高く安全な線量であることがわかりました。

一方、プロトコール9503は手術ができない患者さんあるいは手術を拒否した患者さんに炭素イオン線照射を行うというもので、14名の患者さんに5つの線量（52.8～72.0GyE）を用いて6週間の炭素イオン線治療が行われました。食道造影検査または内視鏡検査で14名のうち12名で腫瘍に50%以上の縮小が認められ、このうち4名では腫瘍が消失しました。

しかし、いずれの治療も進行癌が多く、照射野外のリンパ節転移や遠隔転移が高率に認められ、延命効果を確認するには至りませんでした。

術前プロトコール9502では安全性と有効性が確認できましたが、患者さんの負担を軽減するために、手術前の治療期間をできるだけ短くすることが望まれました。一方、これまでの経験から、重粒子線治療の場合、抗腫瘍効果や副作用は治療回数に大きく関係しないという結果がでています。これらのことから治療期間を短縮することで、患者さんの負担を軽減し、安全かつ効果的な治療を行うことが可能であると期待されました。

### 予想される副作用（有害反応）

放射線治療では、照射後の早い時期に出現する副作用（早期反応）と、時間が経ってから発生する副作用（遅発性反応）があります。これまでの重粒子線の臨床試験から得られた知見から、予想される副作用（有害反応）として以下のようなものがあげられます。

#### 1) 食道・胃

炭素イオン線照射により種々の程度の炎症が生じます。その程度は、軽い嚥下時（飲み込む時）の違和感から、

痛みのため嚥下困難となるような場合、さらに潰瘍、出血、狭窄（食道などの管が炎症のため狭くなり、ものが通らなくなってしまうこと）、穿孔（穴があくこと）等までさまざまです。症状の軽い場合には、時間とともに軽快回復することが多いのですが、なかには痛み止めや抗炎症剤などの薬剤による治療が必要になったり、食事を取れなくなり点滴をしたり、経管栄養（鼻からチューブを直接、胃や腸まで入れて食物や水分を送り込む）のような処置、あるいは外科的な処置が必要となる場合もあります。

## 2) 皮膚

重粒子線照射により種々の程度の放射線皮膚炎が出現します。多くの場合、軽い日焼けのような症状（発赤、軽い痛み、かゆみなど）で済むことが多いのですが、病巣が比較的皮膚に近い場所にある場合には、皮膚にも高い線量が照射されるため、びらん、潰瘍、色素沈着、色素脱失などが生じる可能性があります。症状の強いものは軟膏等での処置が必要になります。極めてまれですが皮膚移植など外科的な処置が必要となる場合もあります。

## 3) 肺・気管・気管支

肺・気管支などの周辺組織にも炭素イオン線の影響で種々の程度の炎症が生じる可能性があります。軽い咳、痰から呼吸困難を伴うような肺臓炎を生じる可能性があります。症状の軽い場合には、何もしなくても時間とともに軽快回復しますが、なかにはステロイドホルモンなどの抗炎症剤による治療が必要になったり、酸素吸入が必要となる場合もあります。

## 4) 脊髄

脊髄にも放射線脊髄炎とよばれる副作用が、照射後、数ヶ月以上たってから生じる可能性があります。症状の軽いものは、背中から腰、足にかけての軽いしびれ程度で一時的なものです。高い線量が照射された場合には、脊髄の麻痺がおきることがあります。その場合には、手や足が動かなくなったり、尿や便などの感覚もなくなったりし、回復することはないと言われています。できるだけこのような副作用が出ないように工夫して治療を行います。

## 5) 骨髄機能

種々の程度の白血球減少、血小板減少、貧血が生じる可能性があります。その程度が著しい場合には、薬剤による治療や輸血が必要になる場合があります。

## 6) 2次発癌

治療後10年以上経過した場合に、従来の放射線治療ではまれに放射線による新たながんが発生（2次発がん）する可能性があります。重粒子線治療でも同様な可能性があります。

「あなたの場合は、上記の内、特に  が該当しますが、  についても該当する可能性があります。

炭素イオン線治療は線量の集中性に優れていますが、主病巣とともにそれに接する組織や、目に見えないがんの広がりも含めて照射する必要がありますので、周囲の正常な臓器を全く外してがんのみを照射することは、現在の照射技術でも困難です。従って、照射された部分の正常組織が弱くなるために予期せぬ副作用がおこる可能性もあります。

あなたには以上の様な副作用の可能性を十分ご納得の上で、臨床試験への参加を了承して頂きたいのです。もしこのような症状が生じてきた場合にはその病状に応じて最善と考えられる処置を行います。



## 7. 重粒子線照射後の手術について

今回、重粒子線の術前照射を行うことで、手術までの期間に少なくとも6週間（重粒子線治療終了後少なくとも4週間）を要することになります。私たちは画像で確認される腫瘍より広い範囲に重粒子線をあてて治療するため、この期間に癌が広がる可能性は少ないと考えています。しかし、照射範囲を超えるところで癌が広がっていると重粒子線治療中に癌が進行することがあります。この場合はたとえ早期に手術を行っても広がっていた癌の部分は切除しきれないため、癌は成長進展すると考えられます。重粒子線治療中または後に、肺・肝臓などの他臓器への転移あるいは胸腔内への播種（種をばらまいたように癌が広がること）などが明らかになった場合は、患者さんのQOL（患者さんの生活ないし人生の質）を考慮し手術を行わないこともあります。手術を行わない場合でも重粒子線は癌細胞の成長を遅らせる程度の作用は期待できると考えられますが、それを裏付けるデータがまだ十分ではありません。

また手術前に照射することにより、病巣を切除した後につなぎ合わせる必要のある残りの正常な食道あるいは胃にも重粒子線が照射される結果、うまくつながらなくなる可能性があります。できるだけこれらの臓器に重粒子線が照射される部分を小さくするため、照射方法を工夫します。

食道の手術では、手術前の治療の有無にかかわらず、開胸手術を行っても癌が切除できないことがあります。この場合にはバイパス手術をはじめとする最善の処置が行われることとなります。切除できない場合でも、前述したように照射された部位にはある程度の重粒子線治療の効果が期待できると考えます。

食道癌の手術療法では、術式により発生する術後合併症の種類あるいは頻度が異なります。あなたがこれから受ける可能性のある術式と、その術式に関係する合併症については、外科担当医師から説明をいたします。

## 8. 診療録・臨床試験記録の点検・公表と個人情報（プライバシー）の保護

この臨床試験で得られた臨床データ（検査資料、治療の経過、治療結果など）は、がんの治療精度の向上を目的として医学的研究に用いられ、研究発表・討議、教育、出版物などに公表されることがあります。その際、年齢、性別などが公になることがあります。あなたを特定できるような名前などの個人情報は、一切判らないように配慮いたします。また、臨床試験が適切に実施されているかどうか、倫理的に問題がないかなどを確認するために、本研究所の臨床試験従事者と共に所内外の専門家や学識経験者からなる委員会<sup>(注)</sup>の委員などが、あなたの診療録や臨床データをみる場合があります。

上記の関係者は、いずれも自分が知った個人情報を理由なく他にもらしてはならないという、秘密保持の責務を負っています。

(注) ここでいう委員会とは、重粒子線治療ネットワーク会議、臨床医学研究倫理審査委員会、重粒子治療ネットワーク会議評価部会、重粒子ネットワーク会議計画部会、部位別分科会、部位別研究班などをいう。

## 9. 重粒子線治療に係わる費用および健康障害に対する処置について

あなたに対する重粒子線照射は研究として行われますので、まだ健康保険の適用になっていません。従って、今回の重粒子線治療に要する費用のうち、重粒子線照射開始日から照射終了日までの費用はすべて放医研が負担します。ただし、これ以外のものについては、あなたの健康保険の負担になります。

また、重粒子線治療に関連してあなたに健康障害が生じたときは、誠意を持って適切な治療および措置を講じます。

## 10. 同意及びその撤回について

この臨床試験への参加は、あなたの同意を文書で得ることが前提になっています。本試験に参加するかどうかはあなた自身の判断によって決まります。ご家族や友人、他のお医者さんなどと相談するなどしてお決め下さい。同意があなたの意思にもとづき適正に行われているかどうか、あなたがこの臨床試験に参加することが妥当かどうかを、臨床医学研究倫理審査放射線治療部会が判断し、了承しなければ実施できないことになっています。

あなたが書面により同意した後も、いつでもあなたの自由意思に基づいてそれを撤回することができます。もしあなたが参加されなかったり、途中で参加をとりやめたとしても、そのために不利益を被ったりすることはありません。その時点で最善と思われる他の治療法を受けられるように保証します。

## 11. 臨床試験の中止と参加辞退について

あなたの体の状態によって臨床試験への参加が適さないと判断された場合には、臨床試験への参加をお断りすることがあります。臨床試験中であっても、あなたが臨床試験で安全を損なう恐れがあると医師が判断した場合、あるいは偶発的事故（機械の故障を含む）、予想外のがんの進行、副作用が見られた場合には試験を中止することがあります。このような場合には、あなたにその理由を具体的に説明いたします。

また、あなたが臨床試験への参加を辞めたいと思ったときには、理由のいかんを問わず、いつでも参加を辞めることができます。

## 12. 重要情報の継続的提供について

この治療は、まだ臨床試験であり、確立されたものではありません。そのため予期しない副作用が起こる可能性は否定できません。あなたの他にも現在この施設で臨床試験が実施されていますが、あなた以外の患者さんについて、新たな情報（これまでに経験したことのない副作用の発生や予測よりも高い頻度で副作用が起きた場合など）が得られた場合には、できるだけ速やかにお知らせして、あなたに臨床試験を続けるかどうかを確認いたします。

## 13. あなたに守っていただきたいこと

これまで申し上げた通り、重粒子線治療はまだ確立された方法とはいえないため、照射にあたってはあなたの安全性に細心の注意を払いながら進めていきます。また、科学的に有効性や安全性を判断するために、あなたの安全性に重大な影響が考えられる場合を除いて、先にのべた臨床試験計画書を遵守して照射を行います。そのため、以下にお示しした事項をお守りいただくとともに、入院中は医師、薬剤師、看護師、放射線技師など病院のスタッフの指示に従ってください。

(1) 治療前、治療中、治療後に異常な症状または著しい体調の変化などがあった場合は、医師または看護師などに直ちにご連絡ください。

(2) 治療後の経過観察にはご協力ください。もし何らかの理由で医療機関にかかることができない場合は、担当医師や下記の事務取扱窓口にご連絡ください。

## 14. その他

この臨床試験について分からないことがあればいつでも担当医師にお尋ね下さい。また、担当医師に尋ねにくいことや、この臨床試験の他の関係者に直接尋ねたいことがある場合は、下記のいずれかの連絡先にご連絡いただいても構いません。

担当医 山田 滋、安田 茂雄

電話 043-251-2111 (代表)  
(内線 7289、7243)

研究事務局 (この臨床試験の事務取扱窓口)  
重粒子医科学センター臨床試験担当者

直通電話 043-206-3368  
(または内線 7352)

重粒子臨床試験責任者

鎌田 正 重粒子線治療プロジェクトリーダー

直通電話 043-206-3314  
(または内線 7237)

以上、患者さんに説明したことを確認します。

平成 16 年 (2004 年) 月 日 ( 本人、 )

平成 16 年 (2004 年) 月 日 ( 本人、 )

説明日と同意日が同一の時はその理由：

主治医 : 印

同席者：医師 : 印

同席者：医師 : 印

同席者：看護師 : 印

同席者：看護師 : 印

放射線医学総合研究所  
重粒子医科学センター病院  
〒263-8555  
千葉市稲毛区穴川4-9-1  
電話 (代表) 043-251-2111

## 同意書

放射線医学総合研究所

理事長 佐々木康人 殿

私は、このたび「重粒子（炭素イオン）線による臨床試験」に参加するにあたり、別紙「患者さんへの説明文書」を受け取り、そこに記載された、

1. あなたの病気と治療法について
2. 臨床試験について
3. 重粒子線治療について
4. 臨床試験計画書（プロトコール）について
5. あなたに対する重粒子線治療の方法と線量
6. 予想される効果と副作用
7. 重粒子線照射後の手術について
8. 診療録・臨床試験記録の点検・公表と、個人情報（プライバシー）の保護
9. 重粒子線治療に係わる費用および健康障害に対する処置について
10. 同意及びその撤回について
11. 臨床試験の中止と参加辞退について
12. 重要情報の継続的提供について
13. あなたに守っていただきたいこと
14. その他

について、担当医師から詳細な説明を受け、十分理解・納得しましたので、そこに記載された上記の条件で臨床試験に参加することに同意します。

平成 16 年（2004 年） 月 日

本人氏名： 印  
住所：

同席者： 印  
住所： [本人との続柄： ]

---

「患者さんへの説明文書」とともに「同意書」のコピー 1 部を受け取りました。

氏名 印

## 資料 2

### 「下咽頭扁平上皮癌に対する抗癌剤併用炭素イオン線による第 I / II 相試験」における患者さんへの説明文書

フリガナ

氏名 \_\_\_\_\_ 殿 年 月 日生

放射線医学総合研究所（放医研）では、患者さんに対し有益で新しい治療法を提供する目的で、「重粒子（炭素イオン）線」と呼ばれる新しい放射線を使った臨床試験を試みております。臨床試験とは、患者さんを対象として新しい治療法の効果と安全性を科学的に評価するための研究のことです。

そこで、あなたがこの重粒子（炭素イオン）線による臨床試験に参加できるかどうかをお決めいただくため、本照射法の特徴とともに、あなたの病気の特徴、考えられる治療法、などについて順を追って説明いたします。

#### 1. 抗癌剤併用重粒子線治療について

##### 重粒子線とは

重粒子線とは、一般に、電子よりも重い粒子を加速器で高速に加速したものをいいます。重粒子線はさらに速中性子線、陽子線、重イオン（炭素イオン、ネオンイオン、アルゴンイオン）線などに分けられ、それぞれ固有の特徴を有しています。放医研では、この重粒子線のがん治療に利用するため、世界で初めて医療を目的とした重粒子加速装置（略称ハイマック）を開発・建設しました。ハイマック装置はこれまで順調に稼働しており、期待どおりの安定性と信頼性を示しております。

臨床試験を行うに当たって私たちは、ハイマックで得られるいろいろな重粒子線の性質を比較検討しました。その結果、総合的にみて最も優れていると判断した炭素イオン（炭素原子から電子を剥ぎとったもの）線を選び、1994年（平成6年）6月より、その安全性と有効性を調べるための臨床試験を開始しました。

##### その特徴

ところで、現在一般にがん治療に使われている放射線（X線、ガンマ線、電子線）は、その量（放射線の量）を増やしていくと、よほど工夫しない限りがん周囲の正常組織まで痛めつけてしまい、その割にがんには十分量の放射線を照射できないという問題があります。その点、この臨床試験で用いられている炭素イオン線は、一般に使われている放射線に比べて、体内のがん病巣を狙い撃ちしやすく、周囲の正常組織への影響が少なく、しかもがん細胞に対する致死作用がより大きいという、がん治療において大変都合のよい性質を持っています。このため炭素イオン線は、一般の放射線治療では治癒しにくい種類のがんにも効果が期待されるわけで、この臨床試験でそれを具体的に明らかにしたいと思っています。なお、この文書では特に断わらない限り、重粒子線というと炭素イオン線のことを指します。

##### 併用する抗癌剤について

今回の治療では重粒子線治療の期間中に抗癌剤治療を行います。その目的は、CT や MRI では見つけるこ

とができない全身の小さな転移（前臨床的転移）に対する治療です。使用する薬剤はシスプラチン（略号 CDDP）です。CDDP を放射線治療と同時併用する方法は、放射線治療単独で治療する方法に比べ、その効果および安全性がほぼ確認されています。

## 2. あなたの病気と治療法について

あなたの病気の診断名： 下咽頭腫瘍

病期 stage： stage 3

組織型： 扁平上皮癌

TNM： T3N0M0

あなたの病気の進行状態とその他の治療法：

あなたの下咽頭腫瘍は、2004年11月10日の生検で確認された扁平上皮癌です。現在腫瘍は梨状陥凹に存在しています。あなたの下咽頭腫瘍はこのまま放置しますと、局所出血・局所疼痛・呼吸困難・嚥下困難・喉頭の機能低下などが発生すると予想されます。現時点で考えられる治療法に先ず外科切除がありますが、耳鼻咽喉科の先生からお聞きになった通りに、手術は喉頭摘出となるため、術後には機能障害および審美障害などが出現し、QOL（生活の質）の大幅な低下が予想されます。また、一般に使われている放射線治療単独や抗癌剤治療単独およびその併用療法では、下咽頭の扁平上皮癌を完全に治療することは困難であると予想されます。

## 3. 臨床試験プロトコール（臨床試験計画書）について

臨床試験にはいくつかの段階があります。第I相試験は、新しい治療法の安全性、副作用、効果の手がかりを調べ、その治療法の推奨線量を推定します。第II相試験は、この推奨線量による効果と安全性を検討・確認する試験です。両者を組み合わせたものは第I/II相試験と言われ、安全性を確認しながら効果を見るものです。第III相試験とは、新しい治療法と標準的治療法の優劣を比較するためのものです。

私たちの臨床試験プロトコールは、重粒子線治療の疾患別分科会および計画部会で作成され、臨床医学研究倫理審査委員会が倫理面の審査を受け、さらに重粒子線治療ネットワーク会議で承認されたものです。これらの委員会はいずれも、所内外の専門家および学識経験者から構成されています。

あなたの場合は、第I/II相試験「総合研究-IIに対する炭素イオン線治療の第I/II相臨床試験（9404-II）」というプロトコールに従って治療されます。

## 4. あなたに対する重粒子線治療の方法と線量

この治療においては、重粒子線を出るだけ正確に病巣部に集中させる必要があります。実際の照射のときあなたは、硬いベッドか椅子の上でしばらくの間動かないようにしてもらいますが、そのため体を固定するため鋳型のようなものに入ってくださいことになります。固定具などがうまく合っていないため痛みを感じる場合は、我慢しないでお知らせください。実際の照射は、専用の治療室でおこなわれます。実際に放射線が照射される時間は数分間ですが、あなたが治療室内にいる時間は、照射前後の準備や処置などに要する時間もいれると合計20-30分になります。照射中とその前後何回かは、部屋の中にあなた1人が残されますが、私たちが部屋の外から、テレビカメラで見守っていますから心配ありません。照射中に放射線による痛みや

熱さを感じることはありません。

重粒子線照射は、1日1回、2週に6～8回 合計16回 総線量57.6GyE(注)(1回線量3.6 GyE)の照射を行います。照射は約4週間で終了する予定です。ただしこの予定は、あなたの体調や病気の状態、照射の準備状況、あるいは照射装置の運転スケジュールなどによって変更されることもあり、場合によっては照射そのものを中止することもあります。

なお、治療には化学療法を併用します。

併用するCDDPは1回が1日の抗癌剤投与で、照射期間中、週に1回、合計4回行います。投与量は、

1回目～4回目目CDDP 30mg/m<sup>2</sup> (注\*)

です。表示されている各抗癌剤の量は最大量で、その時の体調に応じて減量することがあり、場合によっては投与を中止することもあります。

(注) GyE(グレイ等価線量): 重粒子線の照射量をX線に換算して表わした単位。

(注\*) m<sup>2</sup>(1平方メートルの体表面積): 体表面積の計算は身長と体重から計算します。

重粒子線照射に関連してなされる処置・検査: なし

## 5. 予想される効果と副作用

すでに説明しましたように、重粒子線は従来の放射線に比べると周辺正常組織への影響が少ない照射を行うことが可能で、かつがん細胞に対しては従来の放射線よりも高い致死作用が期待できるという利点があります。私たちはあなたの病気に対して、こういった優れた性質を持つ重粒子線が有効であると判断しましたが、本法はまだ臨床試験の段階ですので、がんを十分に制御(増殖を抑えたり、消滅させること)できない場合もあります。もし、治療した患部が再発したり、他の部位に転移した場合には、私たちは紹介して下さった医師と連携を密にして、その時点で最善と思われる方法で対処いたします。

私たちは、細心かつ最大限の注意をもって重粒子線照射に臨んでいますが、人間の体についてはまだ未解明の点が少なくなく、また放射線に対する感受性には個人差もあるため、照射中あるいは照射後に予測外の副作用が起こる可能性は皆無ではありません。さらに、重粒子線の照射線量や照射範囲などによっては、ごく軽度のものから治療を要するものまで種々の程度の副作用が出現する可能性があります。どの場合でも、その時点で最善と思われる方法で対処いたします。

あなたが本臨床試験に参加された場合、以下のような副作用が予想されます

予想される副作用

放射線治療および抗癌剤治療では、治療中、治療後の早い時期にでる副作用(早期反応)と時間がたってからでる副作用(遅発反応)があります。また、副作用のかたには、病巣のある場所、放射線照射を受ける範囲などにより、個人差もあり症状がなく治療の必要がないものから、非常にまれですが生命をおびやかすような重症のものまでさまざまです。

この治療において抗癌剤併用で炭素イオン線照射を頭頸部領域の扁平上皮癌に対して行う際、病巣のある部位によって副作用が予想される部位(臓器)あるいは症状は異なります。

共通するものとしては、

#### 1. 皮膚

皮膚に種々の程度の放射線皮膚炎が出現します。多くの場合、軽い日焼けのような症状（発赤、軽い痛み、かゆみなど）で済むのですが、病巣が比較的浅く皮膚に近い場合などには、皮膚の線量が増えるため、びらん、潰瘍（欠損）、色素沈着、色素脱失などが生じることがあります。症状の強いものでは、軟こう等での処置が必要となります。また、まれですが、皮膚移植など外科的な処置が必要となる場合もあります。

#### 2. 粘膜

粘膜に種々の程度の放射線粘膜炎が出現します。多くの場合、軽い熱傷のような症状（発赤、軽い痛みなど）で済むのですが、粘膜の線量が増えると、びらん、潰瘍（欠損）などが生じることがあります。症状の強いものでは鎮痛剤での処置が必要となり、時には短い期間照射を休む事もあります。また、痛みのために口から食事が取れない場合は、経鼻栄養や中心静脈栄養を行うことがあります。さらに、非常に稀ですが、粘膜の潰瘍（欠損）に対して皮弁移植など外科的な処置が必要となる場合もあります。

#### 3. 喉頭

喉頭への照射により喉頭は浮腫状となり、声がかすれたり呼吸がしづらくなることがあります。重い場合には、気管を切開するなどの外科的な処置が必要となる場合もあります。

#### 4. 筋肉

照射された筋肉がかたくなり、十分な動きができなくなる可能性があります。とくに咬筋・咀嚼筋では、開口障害として症状が出現することがあります。

#### 5. 骨髄機能

種々の程度の白血球減少、血小板減少、貧血が出現します。それぞれの治療に、薬剤や輸血を行うことがあります。まれですが、生命を脅かす骨髄機能低下に対して骨髄移植などが必要になる可能性があります。

#### 6. 肝機能

種々の程度の肝炎が出現する可能性があります。多くの場合、軽い症状で済むのですが、症状の強いものでは肝性脳症や肝性昏睡に至る可能性もあります。

#### 7. 腎機能

種々の程度の腎機能低下を招く可能性があります。多くの場合、軽い症状で済むのですが、症状の強いものでは人工透析を行う必要性に至る可能性もあります。

#### 8. 唾液腺

唾液腺が照射された場合、機能低下による種々の程度の口渇・味覚変化・口内乾燥などが出現することがあります。多くの場合、軽い症状で済むのですが、時には人工唾液などを使用することがあります。

#### 9. その他

一般的な放射線治療では、長期間経過した場合に、まれに放射線照射による新たながんが発生（2次発がん）することがありますが、炭素イオン線治療でも同様の可能性があります。

あなたの場合は上記のうち特に1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9が該当します。

これ以外に副作用・症状として考えられるものは以下の通りです：

「喉頭が照射される体積および線量によっては将来、声のかすれが出現したり、呼吸困難により気管切開あるいは喉頭摘出が必要になることがあります」



炭素イオン線治療は線量の集中性に優れていますが、現在の照射技術でも周囲の正常な臓器を全くはずしてがんのみを照射することは困難です。従って、照射された部分の正常組織が弱くなるために予期せぬ副作用がおこる可能性もあります。

あなたには以上のような副作用の可能性を十分ご納得のうえ、臨床試験への参加を了承して頂きたいのです。もし、このような症状が出てきた場合には、その病状に応じて最善と考えられる処置を行います。

## 6. 臨床試験後のこと

あなたの病気は、治療後も慎重に経過をみてゆく必要がありますので、長期にわたって定期的に（照射後、6カ月間は1カ月に1回、その後は3カ月に1回程度）私たちの病院やあなたを紹介してくださった医師の病院で診察を受けて下さい。遠隔地に転居される場合は、前もって私たちにご連絡下さい。新しい土地で引き続き診察を受けられるようにするため、紹介状や必要なアドバイスをさしあげます。

## 7. 個人情報（プライバシー）の保護

あなたの名前、写真、病状、治療前から治療後の経過などに関して、あなたを特定できるような個人情報（プライバシー）の秘密は守られます。しかし、あなたの治療は臨床試験として行われますので、治療の経過、結果などのデータはがん治療の向上への貢献を目的として、研究発表・討議、教育、出版物などで公表されることがあることをご了承下さい。その場合も、あなたの治療に係わらない第三者があなたを特定できる形でそのようなデータを知ることがないようにいたします。

## 8. 重粒子線治療に係わる費用および健康障害に対する処置について

この重粒子線照射は研究段階のもので、まだ健康保険の適用になっていません。従って、今回の重粒子線治療に要する費用のうち、照射開始日から照射終了日までの費用はすべて放医研が負担します。ただし、これ以外のもの（費用）については、あなたの負担であり、健康保険に加入している場合は健康保険が適用されます。また、重粒子線治療に関連してあなたに健康障害が生じたときは、誠意を持って適切な治療および措置を講じます。

## 9. 文書による同意とその撤回について

この臨床試験は、あなたの同意を文書で得ることが前提になっています。本試験に参加するかどうかはあなた自身の判断によって決まります。慎重にお考えの上、お決め下さい。

あなたが書面により同意した後も、いつでもあなたの自由意志に基づいてそれを撤回することができます。もしあなたが参加されなかったり、途中で参加をとりやめたとしても、そのために不利益を被ったりすることがないように、その時点で最善と思われる他の治療法を受けられるようにします。

#### 14. その他

この臨床試験について分からないことがあればいつでも担当医師にお尋ね下さい。また、担当医師に尋ねにくいことや、この臨床試験の他の関係者に直接尋ねたいことがある場合は、下記のいずれかの連絡先にご連絡いただいても構いません。

研究事務局（この臨床試験の事務取扱窓口）

重粒子医科学センター臨床試験担当者

直通電話 043-206-3368

（または内線 7352）

重粒子臨床試験責任者

鎌田 正 重粒子線治療プロジェクトリーダー

直通電話 043-206-3314

（または内線 7237）

以上、患者さんに説明したことを確認します。

平成 16 年（2004 年） 月 日（ 本人、 ）

平成 16 年（2004 年） 月 日（ 本人、 ）

説明日と同意日が同一の時はその理由：

---

主治医 : 印

同席者：医師 : 印

同席者：医師 : 印

同席者：看護師 : 印

同席者：看護師 : 印

放射線医学総合研究所

重粒子医科学センター病院

〒263-8555

千葉県稲毛区穴川4-9-1

電話（代表）043-251-2111

## 同 意 書

放射線医学総合研究所

理事長 佐々木康人 殿

私は、このたび「重粒子（炭素イオン）線による臨床試験」に参加するにあたり、別紙「患者さんへの説明文書」を受け取り、そこに記載された、

1. あなたの病気と治療法について
2. 臨床試験について
3. 重粒子線治療について
4. 臨床試験計画書（プロトコール）について
5. あなたに対する重粒子線治療の方法と線量
6. 予想される効果と副作用
7. 重粒子線照射後の手術について
8. 診療録・臨床試験記録の点検・公表と、個人情報（プライバシー）の保護
9. 重粒子線治療に係わる費用および健康障害に対する処置について
10. 同意及びその撤回について
11. 臨床試験の中止と参加辞退について
12. 重要情報の継続的提供について
13. あなたに守っていただきたいこと
14. その他

について、担当医師から詳細な説明を受け、十分理解・納得しましたので、そこに記載された上記の条件で臨床試験に参加することに同意します。

平成 16 年（2004 年） 月 日

本人氏名： 印  
住所：

同席者： 印  
住所： 〔本人との続柄： 〕

「患者さんへの説明文書」とともに「同意書」のコピー 1 部を受け取りました。

氏名 印