

重粒子線治療と 2 次がん

牧島 弘和*¹ 辻 比呂志*²

Makishima Hirokazu

Tsuji Hiroshi

1. はじめに

医学の発達に伴い、がんになり患しても治療を終え、長期にわたって生存する、いわゆる「がんサバイバー」は増加している。これ自体は歓迎すべきことであるが、同時に多くの新たな懸案事項が生まれている。この中に、初回のがん治療後に新たながんになり患する確率の増加がある。がん治療、特に化学療法（いわゆる抗がん剤）や放射線には明確な発がん性があり、これらの治療を受けた患者のその後の発がん（2 次がん）のリスクが上昇することは避けられない（図 1）¹⁾。今後も「がんサバイバー」は、増えはすれども減ることはなく、いかにして 2 次がんのリスクを一般集団に近づけるかは、極めて重要な問題である。

2. 放射線治療後の 2 次がん

がん治療に広く用いられる電離放射線は、そもそも DNA 損傷を起こすことを期待して用いられており、当然のことながら発がん性がある²⁾。現象論としては X 線・γ 線といった光子線治療後の 2 次がんリスクの上昇については広く知られているところであり^{3,4)}、その相対リスクは報告によってばらつきはあるものの、10 年で 1.2 倍程度とされる。これは性別、治療時の年齢、経過年数、遺伝的素因、嗜好に大きく左右される。また、放射線治療の種類によってもリスクが変動することが知られている⁵⁾。広島、長崎の被爆者の疫学データから得られた 100 mSv～2.5 Sv 付近の過剰発がんリスクは、70 年余り経た今なお、ゴールデンスタンダードとして用いられて

いる⁷⁾。しかしながら、これからはずれる部分については、低線量域では環境因子等のノイズが多すぎて、高線量域では放射線、熱、爆風等による死亡により、十分な解明が進んでいない現状がある。

放射線治療後の 2 次がんを考える時には、大きく 2 種類の過剰発がんリスクを考える必要がある。1 つは比較的高線量が照射された部分に発生する 2 次がん、もう 1 つが低線量、もしくは通常の治療計画では計算されない領域に発生した 2 次がんである。

高線量域では、治療に用いた放射線の直接的影響によって、変異の誘発、発がんリスクの上昇が起きてくることが想定され、またこの部分での発がんリスクの線量依存性はすでに示唆されている³⁾。注目すべき対象臓器は限られているので、比較的精密なデータが採取されているが、同時にスクリーニングバイアスの影響を強く受ける部分でもあり、既報の報告を読む場合にも注意が必要である。

一方、低線量域での 2 次がん発生については、そのほかの環境因子の影響を受けやすいため、ノイズフロアが高く、観測が難しい。このため、多くの症例を用いた比較解析が必要となる。また、中性子線の影響等、通常の治療計画では考慮されない要素の影響が大きくなるため、個々のデータ収集は難しいことが多い。低線量域の 2 次がんの研究にはがん登録等の大規模レジストリーの活用がキーとなる。

3. 重粒子線治療後の 2 次がん

重粒子線（炭素線）も電離放射線であるからして、当然ながら治療後の 2 次がんリスクは上昇することが予想される。重粒子線の線エネルギー付与（linear

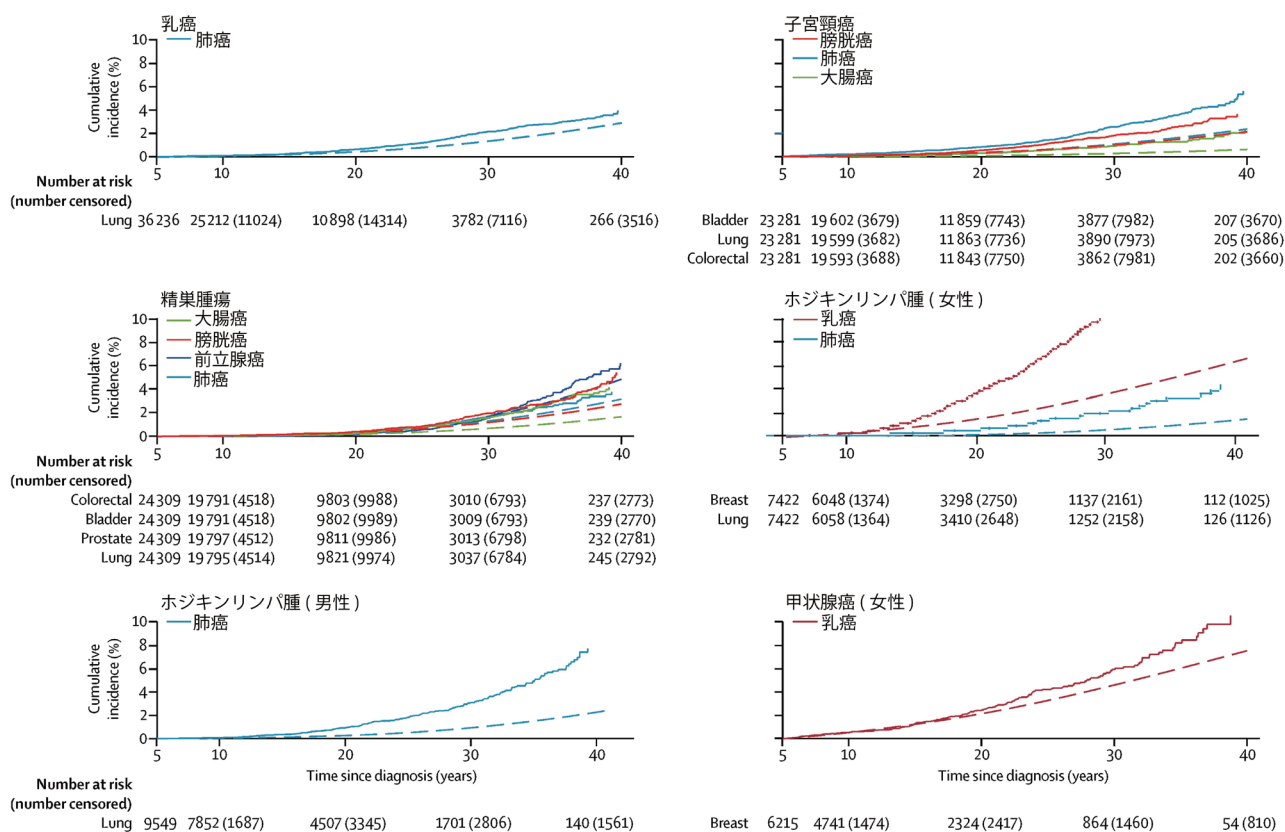


図1*: がん治療後の余剰2次がんリスク

実線が観測された2次がん、破線が一般集団から予測されるり患リスク。上記のうち、甲状腺癌を除く疾患には強力な化学療法が行われている症例が一定数含まれることに留意されたい。CC-BY-4.0に基づく引用¹⁾

energy transfer, LET) は光子線と異なり、飛程の経路上の部位で異なる。経路中では LET が低く、終端では LET は高くなる。高 LET 部分では DNA の密な 2 本鎖切断を引き起こし、光子線と比較して単位物理線量当たりの生物効果 (relative biological effectiveness, RBE) が高くなる。同様に低 LET 部分ではこの RBE は相対的に低下する⁸⁾。しかし、これは RBE のエンドポイントを細胞の生存においた場合であり、エンドポイントを発がんにおいた場合はまた異なる様相を示す^{9,10)}。動物モデルの検討では、経路中の低 LET 部分含め、光子線よりも高い発がんリスクが示唆されている。一方、放射線物理の視点に立ってみると、照射野外の線量が低下している可能性が示唆されている。通常の治療計画では考慮されない中性子被ばくに注目すると、一般的な光子線治療と比較して、重粒子線治療では照射野外、ビーム経路外の線量が低いことが示唆されている^{11,12)}。この傾向は旧来の Passive Beam Shaping で

も有意であり、現在行われている Active Beam Shaping では更に低下している。

これらの研究を踏まえたうえで、実際の重粒子線治療後の症例を見てみると、光子線治療後と比較して重粒子線治療後では2次がんの発生が有意に少ないことが明らかとなった¹³⁾。1995年から2012年にかけて重粒子線治療を受けた前立腺癌症例1,455例、大阪がん登録に登録された前立腺癌症例のうち、手術例5,948例、光子線治療例1,983例の2次がんを検討した。観察期間中央値は重粒子線7.9年、光子線5.7年、手術6.0年で、234例の2次がんを重粒子線治療後で観測した。重粒子線治療後の2次がんリスク因子解析では年齢と、喫煙が有意な因子であり、これは既報の報告と矛盾しない結果であった。重粒子、光子線、手術の3者を比較すると、重粒子線治療後では光子線治療と比較して有意に2次がんの発生が少なく (ハザード比 HR 0.71 95%信頼区間 95% CI 0.58~0.88)、手術とは有意差がなかった (HR

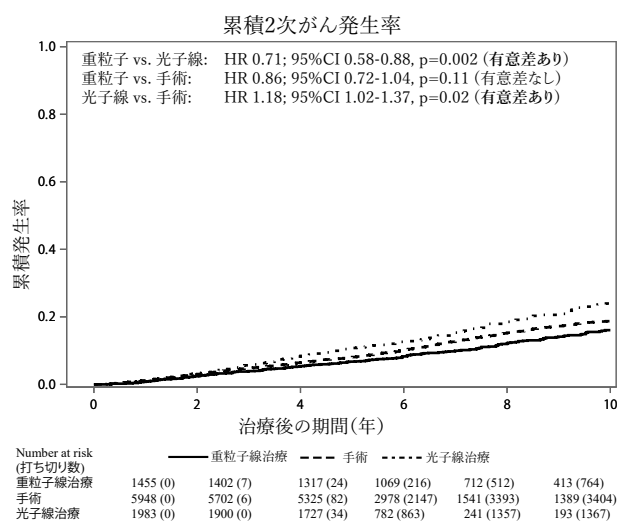


図2 前立腺癌に対して手術，光子線治療，重粒子線治療後の2次がん発生

重粒子線治療では光子線治療後と比較して有意に2次がんの発生が低下している¹³⁾

0.86 95% CI 0.72~1.04) (図2)。一方で，光子線治療後では手術後と比較して有意に2次がん発生が多かった (HR 1.18 95% CI 1.02~1.37)。また，傾向スコア重み付けを行って背景因子を調整後に再度比較すると，重粒子線治療後では光子線治療後 (HR 0.81 95% CI 0.66~0.99)，手術後 (HR 0.80 95% CI 0.68~0.95) よりも2次がん発生が抑えられており，光子線治療後では変わらず，手術後よりも2次がんが多かった (HR 1.18 95% CI 1.02~1.36)。部位別に見ていくと，興味深いことに，主として横隔膜から下のがんで違いが見られた。国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」データと比較すると，重粒子線治療後と手術では差がないものの，光子線治療後では膀胱癌，大腸癌のリスクが高いことが示唆された。

4. おわりに

重粒子線治療後の2次がんについては，基礎研究からは光子線と比較して，リスクの増大と，減少の両方の可能性が示唆されているなか，臨床データからの帰納的な検討では，光子線よりも低いリスクとなることが示唆された。しかしながら，どの研究も

多くの限界があり，今後は基礎研究による更なる発がんプロセスの解明と，正確な線量評価が必要となってくる。また，臨床データについても2016年から始まった全国がん登録の成熟を待って再度検討を行うことで，より詳細かつ，ノイズの少ない検討が可能になると期待している。

医学・医療の発達と共に「がんサバイバー」はこれからも益々増えていくことは間違いない。2次がんを含むがん治療の晩期障害については，今後は治療法選択の際に考慮に入れるべき因子として，より重要性を増してくる。全生存率や急性期，亜急性期の障害といった，これまでの治療の評価指標を見直す時期にきているのかもしれない。

参考文献

- 1) C. J. Bright, *et al.*, *Lancet Oncol*, **20** (4), 531-45 (2019)
- 2) F. El Ghissassi, *et al.*, *Lancet Oncol*, **10** (8), 751-2 (2009)
- 3) A. Berrington de Gonzalez, *et al.*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **86** (2), 224-33 (2013)
- 4) T. Ohno, *et al.*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **69** (3), 740-5 (2007)
- 5) C. J. Wallis, *et al.*, *BMJ* **352**, i851 (2016)
- 6) W. D. Newhauser, *et al.*, *Nat Rev Cancer* **11** (6), 438-48 (2011)
- 7) D. Pawel, *et al.*, *Radiat Res*, **169** (1), 87-98 (2008)
- 8) Y. Hagiwara, *et al.*, *Oncotarget*, **8** (65), 109370-81 (2017)
- 9) B. J. Blyth, *et al.*, *PLoS One*, **10** (6), e0130666 (2015)
- 10) T. Imaoka, *et al.*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **69** (1), 194-203 (2007)
- 11) S. Yonai, *et al.*, *Phys Med*, **51**, 48-55 (2018)
- 12) S. Yonai, *et al.*, *Med Phys*, **36** (10), 4830-9 (2009)
- 13) O. Mohamad, *et al.*, *Lancet Oncol*, **20** (5), 674-85 (2019)

* Reprinted from The Lancet Oncology, **20** (5), O. Mohamad, *et al.*, Risk of subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery for localised prostate cancer: a propensity score-weighted, retrospective, cohort study, 674-685, 2019, with permission from Elsevier

(*1 (国研)量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 重粒子線治療研究部, *2 (国研)量子科学技術研究開発機構 QST 病院 病院長)