

陽子線治療

勝井 邦彰^{a*}, 沖本 智昭^b, 金澤 右^c

^a岡山大学病院 放射線科, ^b兵庫県立粒子線医療センター, ^c岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医学

Proton therapy

Kuniaki Katsui^{a*}, Tomoaki Okimoto^b, Susumu Kanazawa^c

^aDepartment of Radiology, Okayama University Hospital, ^bDepartment of Radiology, Hyogo Ion Beam Medical Center, ^cDepartment of Radiology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science

はじめに

粒子線治療の歴史は古く、高エネルギー X 線治療の歴史とほぼ同様である。粒子線治療には主に陽子線治療と炭素イオン線治療があり、陽子線治療は1950年代に米国にて開始、日本では1970年代末に開始されている。臨床に広く用いられるようになったのは1990年代になってからである。筑波大学が肝細胞癌に対して陽子線治療の有用性を証明し、深部臓器への応用が図られた。現在は限局性の固形悪性腫瘍に対して先進医療の枠組みで施行されており、将来的には明らかに有用な一部の悪性腫瘍に対しては保険収載が期待されている。

本稿では X 線治療との違い、主に陽子線治療について適応と代表的な疾患での治療成績、陽子線治療の今後について概説する。

X 線治療と粒子線治療の違い

X 線治療においては、古くは低エネルギー X 線治療からコバルト線源による照射を経て、直線加速器による高エネルギー X 線治療に変遷して

きた。放射線治療の治療計画は1980年代頃までは視診、触診、単純写真、造影検査にて二次元的に行われてきた。1990年代になり CT が治療計画に利用され始め三次元化され、腫瘍の形状に合わせて照射野を作成する三次元原体照射が行われるようになった。近年ではさらなるコンピューター技術の発達により放射線治療装置や照射技術の高度化が急速に進み、頭部、肺臓、肝臓への定位放射線治療や前立腺癌、頭頸部癌に対して強度変調放射線治療が広く行われ、必要な治療技術となりつつある。

陽子線と炭素イオン線は X 線と比べ線量の集中性で有利で、さらに炭素イオン線では高い生物学的効果を持つ。入射エネルギーに応じた飛程を有し、ブラッグピークと呼ばれる終末付近での線量付与の急激なピークを持つ。深部にある癌病変の腫瘍形状にあわせてブラッグピークを調節し(拡大ブラッグピーク)、ピークをもってれば、病変以深に全く照射されないため、X 線治療に比べて極めて良好な線量分布を得ることができる。線量の集中性は、十分な線量を投与することによる癌病変の局所制御率の向上と、周囲正常組織への線量低減による放射線関連有害事象の軽減を期待できる。炭素イオン線では、X 線と比べ、細胞の酸素濃度や細胞周期の影響を受けにくく回復も少ないことから、いわゆる放射

線抵抗性の悪性腫瘍に対してもさらなる効果が期待できる。

陽子線治療の適応、成績

適応疾患についての検討は重要である。粒子線治療が有利であると考えられるのは、一般的には悪性黒色腫や腺様嚢胞癌などの放射線抵抗性悪性腫瘍、骨軟部腫瘍、小児腫瘍など比較的稀な腫瘍である。American Society for Radiation Oncology の声明では、陽子線治療の絶対的適応は、悪性黒色腫を含む眼窩腫瘍、脊索腫などの頭蓋底腫瘍、脊髄に照射歴がある場合の椎体への再照射、肝細胞癌、小児腫瘍への根治目的や緩和照射、正常組織への線量を最小限にすることが望まれる場合の遺伝子疾患である。ここでは、西日本で最も歴史があり日本で唯一陽子線と炭素イオン線の両者を用いることができる兵庫県立粒子線医療センターの成績と代表的な文献の紹介を行う。

粘膜由来の頭頸部悪性黒色腫について、Demizu らが報告している¹⁾。遠隔転移のない計62例に対して、33例に陽子線、29例で炭素イオン線が用いられ、プロトコルは両者とも65または70.2GyE/26分割で行われた。経過観察期間中央値で18.0ヵ月の段階で、1年/2年局所制御率は93%/78%で、1年/2年全生存率は93%/61%と良好な結果であった。この成績は X 線治療単独や切除

平成27年5月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話：086-235-7313
FAX：086-235-7316
E-mail：kukatsui@cc.okayama-u.ac.jp

とX線による術後照射を組み合わせた治療よりも良好と推察される。グレード3以上の急性期有害事象は、粘膜炎が29%、皮膚炎が11%の患者に認められたが後に軽快し、全例で粒子線治療は完遂できている。グレード3以上の晩期有害事象は8%の患者に認められ内容は白内障、口腔粘膜炎、歯周病、視神経障害、網膜症、鼻出血であり、グレード5は認められなかった。これらの有害事象は篩骨洞など重要臓器に囲まれた部位に存在することを考慮すれば、十分な説明のもとに行えば許容し得ると思われる。29例で遠隔転移を認めこのため全生存率の低下をきたしており、化学療法にて遠隔転移の出現を抑制することができれば生存率のさらなる改善が期待できる。

Komatsuらは、肝細胞癌の治療成績を報告した²⁾。343例の386部位に粒子線治療を行い、5年局所制御率は90.8%、5年全生存率は38.2%であった。グレード3の有害事象は、皮膚炎4例、肝酵素の上昇4例、上部消化管潰瘍1例、皮下脂肪織炎1例、biloma 1例であり、グレード4は皮膚炎1例で、これらに対して侵襲的な治療は1例で皮膚炎に対して皮膚移植、1例でbilomaに対してドレナージが行われたのみであった。基本的に外科的切除やラジオ波焼灼療法など確立した標準的治療が行えない症例や拒否症例に対して行われていることを考慮すると良好な治療成績と思われる。3cm以下の肝細胞癌に対してはX線による定位放射線治療が普及しつつあるが、正常肝組織にもある程度照射されるため放射線誘発肝障害のリスクも考慮する必要がある。Komatsuらの報告では、肝障害は無症状であり特別な加療を要さず、グレード5は認められていない。病変サイズ50~100mmは87例22%、100mmより大きいのは22例6%が

含まれることを考えると肝障害率の低さは特筆すべき結果と考えられる。

小児腫瘍については、有害事象低減の観点から陽子線治療の導入が進んできている。Miralbellらは、横紋筋肉腫と髄芽腫において、二次発癌のリスクについて強度変調放射線治療を含むX線と陽子線治療で理論値を用いて推測し対比した³⁾。リスクはX線治療対陽子線治療で、それぞれ横紋筋肉腫では2対1、髄芽腫については8から15対1と、陽子線治療を用いることで二次発癌のリスクを大幅に低減し得ることが推察された。また、Merchantらは、頭部の小児腫瘍に対する放射線治療について、治療後のIQは、脳全体の平均線量、脳全体のうち20Gyから65Gy照射される体積の割合によって推測できるとしている⁴⁾。Germinomaやependymomaに対して脳室や局所に照射する際に、陽子線治療にてX線より正常脳組織への線量を低減させることによって、治療に伴うIQの低下を抑制できることが期待される。他にも小児腫瘍と同様に若年発症することがあり、晩発性有害事象を数十年先まで考慮する必要のある悪性腫瘍には、ホジキンリンパ腫がある。Hoppeらは15例のホジキンリンパ腫に陽子線治療を行い、同じ患者で三次元原体放射線治療や強度変調放射線治療にて治療計画を行い、各臓器の線量を対比した⁵⁾。心臓の平均線量は、三次元原体放射線治療、強度変調放射線治療、陽子線治療でそれぞれ16.5Gy/12.3Gy/8.9Gy、肺は11.6Gy/9.8Gy/7.1Gy、乳腺は6.3Gy/6.0Gy/4.3Gyといずれの臓器でも陽子線治療が最も低線量であった。小児腫瘍においては、陽子線治療の導入により晩発性有害事象の低減、二次発癌やIQ低下の抑制が望まれる。

陽子線は生物学的効果がX線と近

いため、X線が過去に低エネルギーから高エネルギーに変遷してきたのと同じように、稀な疾患だけでなくいわゆる common disease に対してもX線からの置き換えが試みられている。前述の American Society for Radiation Oncology の声明では、上記の絶対的適応以外の、頭頸部、胸腹部、骨盤部の悪性腫瘍に対しての陽子線治療の適応拡大はさらなる臨床研究が望ましいとされる。Changらは、進行肺癌に対して陽子線治療はX線での三次元原体放射線治療より肺V5:15%、V10:11%、V20:5%、食道V55:10%、心臓V40:16%線量が低く、強度変調放射線治療より肺V5:15%、V10:8%、V20:4%、食道V55:0%、心臓V40:3%低く、有害事象の低減につながる可能性があるとして報告した⁶⁾。また、化学療法併用陽子線治療74GyEにて、1年全生存率86%、生存期間中央値29.4ヵ月、局所再発率20.5%、グレード4~5の有害事象を認めない良好な成績を報告している⁷⁾。陽子線を用いることで高線量投与による局所制御と、重篤な有害事象の抑制の両立が図れるようになりつつある。Radiation Therapy Oncology Groupでは進行肺癌においてX線と陽子線で前向き比較試験が進行中であり、将来は陽子線治療の意義が明らかになるとと思われる。

粒子線治療を行う事となった場合に炭素イオン線治療と陽子線治療のいずれを選択すべきかについては明らかではない。兵庫県立粒子線医療センターでは、両者で治療可能な場合はカンファレンスにて線量分布の比較検討を行い選択している。頭頸部悪性黒色腫に関する遡及的検討では¹⁾、陽子線治療と炭素イオン線治療の1年/2年局所制御率はそれぞれ92%/71%、95%/59%と有意差はなく、同様に有害事象も両者で差

は認められなかった。肝細胞癌に関する週及的検討でも、5年局所制御率はそれぞれ90.2%、93%と有意差は認められなかった²⁾。現在兵庫県立粒子線医療センターでは、肝細胞癌において、両者の成績を比較する前向き比較試験が進行中であり、線質の差がどのように臨床成績に反映されるか、今後明らかになると思われる。

陽子線治療の今後

臨床面では進行肺癌以外にもいわゆる common disease で、X線による治療成績が不良な食道癌、膵癌などへの陽子線治療が応用され、結果が明らかになりつつある。今後もX線からの置き換えが進むと予想される。

照射技術については、現在の主流であるブロードビーム法からスポットスキニング法への展開が行われつつある。ブロードビーム法ではボラスと呼ばれる物理的加工物が、患者ごとに、ガントリと呼ばれる機器の角度を変えるごとにそれぞれ必要で、作成に費用、時間、品質管理を要する。陽子線はこのボラスや金属製のコリメーターを經由して患者に届けられるため治療には不必要な中性子線が発生し、このことは二次発癌のリスク軽減の観点からは望ましくない。スポットスキニング法では、經由する物体が少なくなるため、中性子線の発生は相当減少すると期待される上、照射体積の形成は機械的ワークを要せず原理的にプログラム制御により行うことができる。陽子線のスポットスキニング

法での治療は、アジアで初めて名古屋陽子線治療センターにて行われ、日本においても臨床現場に導入されつつ有り、今後設置される機器には必須の設備と思われる。このスポットスキニング法を用いることでさらに治療の自由度を高めた強度変調陽子線治療の導入が現実のものとなりつつある。津山中央病院にはブロードビーム法から次世代のスポットスキニング法までを1台で行うことのできる新しい陽子線治療機器が設置される予定である。

おわりに

陽子線治療は有害事象を低減しつつ局所制御率を向上させるという理想的な治療に一步近づき、癌の重要な治療法となると期待される。X線による高精度放射線治療機器以上に、機器精度管理、治療計画、検証に多大な労力を要するため、今まで以上に多数のスタッフでの運用となる。施設の確実な稼働と陽子線治療のさらなる普及にはエビデンスの蓄積に加えスタッフの育成と拡充が重要である。

文 献

- 1) Demizu Y, Fujii O, Terashima K, Mima M, Hashimoto N, Niwa Y, Akagi T, Daimon T, Murakami M, Fuwa N: Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck. A single-institution retrospective comparison of proton and carbon ion therapy. *Strahlenther Onkol* (2014) 190, 186-191.
- 2) Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Sasaki R, Hori Y, Hishikawa Y, Ku Y,

Murakami M: Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* (2011) 117, 4890-4904.

- 3) Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U: Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2002) 54, 824-829.
- 4) Merchant TE, Kiehna EN, Li C, Shukla H, Sengupta S, Xiong X, Gajjar A, Mulhern RK: Modeling radiation dosimetry to predict cognitive outcomes in pediatric patients with CNS embryonal tumors including medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2006) 65, 210-221.
- 5) Hoppe BS, Flampouri S, Zaiden R, Slayton W, Sandler E, Ozdemir S, Dang NH, Lynch JW, Li Z, Morris CG, Mendenhall NP: Involved-node proton therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2014) 89, 1053-1059.
- 6) Chang JY, Zhang X, Wang X, Kang Y, Riley B, Bilton S, Mohan R, Komaki R, Cox JD: Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2006) 65, 1087-1096.
- 7) Chang JY, Komaki R, Lu C, Wen HY, Allen PK, Tsao A, Gillin M, Mohan R, Cox JD: Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer* (2011) 117, 4707-4013.