

## トピックス

## 陽子線治療の現状と展望

萩野 浩幸\*

## 1. はじめに

放射線治療は機能や形態の温存に優れる治療法で、身体への影響を可能な限り少なくすることを目指したがんの治療法であり、年々日本国内においても治療患者数が増加している<sup>1)</sup>。しかしながら、アメリカやヨーロッパの約60%のがん患者が一生涯のうちに放射線治療を利用するのに対し、国内では30%弱の患者の利用にとどまっており、国内でのがんの部位別発生件数が放射線治療の適応になりにくい胃がんが多いことを差し引いても十分に利用されているとは言い難い<sup>2)</sup>。

放射線治療の目標は、がん病巣にできる限り線量を集中し、正常組織への照射を極力減らすことで有害事象の減少をはかりながら、治癒率の向上を目指すことであり、結果としてQOL (quality of life) の高い治療へとつながる。最近のコンピューター技術の急速な進歩に伴い、X線を用いた放射線治療においても複雑な形状の病変に対して放射線を集中して照射することが可能となり、がん病巣に対してはより強く、周囲の正常組織に対してはより少ない照射線量での治療が可能となりつつある<sup>3)</sup>。1940年代にスウェーデンのLeksellにより考案されたガンマナイフは、コバルト線源を用いて201方向から病巣を狙い撃ちすることで、脳実質の影響を最小に抑えながら、病巣の線量を高めることで優れた治療成績報告している<sup>4)</sup>。その後、脳以外の体幹部病変に対しても同様の方法が試みられるようになり、多方向から病変部に放射線を集中させる定位放射線治療や、同一照射野内の放射線の照射線量を変えることが可能な強度変調放射線

治療 (IMRT : intensity modulated radiotherapy) はその代表であり、近年急速に臨床応用が進むとともに<sup>1), 5)</sup>、これら高精度放射線治療に対する基礎的・生物学的検討も進んできている<sup>5)</sup>。

陽子線治療は放射線治療の一つであり、その物理的特性から腫瘍への線量集中がX線よりもすぐれるため、有害事象の低減が可能と考えられる次世代放射線治療の主流となることが期待される治療法である。

## 2. 粒子線治療の歴史

1903年、イギリスのBraggは陽子のような荷電粒子は加速した速度に応じてある一定の深さで止まり、その近傍で非常に大きなエネルギーを周囲に与えて止まる現象を発見し、その後ブラッグピークと呼ばれるようになった (図1)。1946年にアメリカのWilsonは、このブラッグピークを利用して深部がん組織に強い放射線を照射するとともに周囲正常組織の線量が軽減できると考え、放射線治療へ応用することを提唱した。その提唱をうけ、1954年にアメリカのバーク

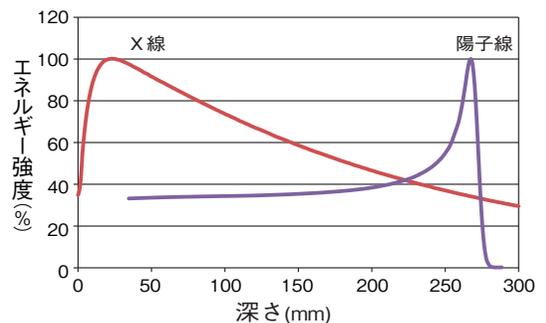


図1 X線と陽子線の線量分布の比較

X線は表面に近い所にエネルギーのピークがあるのに対し、陽子線は加速に応じて深部にピークが来る。

\*名古屋市長西部医療センター  
名古屋陽子線治療センター陽子線治療科  
(おぎの ひろゆき)

レー研究所で加速器を用いたがん治療の研究が始まり、1961年にはハーバード・サイクロトロン研究所とマサチューセッツ総合病院が共同で陽子線治療を開始するにいたった。しかしながら、治療開始当初はがん病巣の位置と形状が正確に診断できなかったため、眼球など限られた部位への治療のみが行われるに過ぎなかった。その後、コンピューター技術の進歩により、1973年にイギリスのHounsfieldがCT (computed tomography) を発明したことで、がん病巣の形と位置が正確に診断できるようになり、さらなるコンピューター技術の進歩により、治療計画やシステムの制御なども容易に行えるようになったため全身への応用が可能となった。国内では1979年に放射線医学総合研究所で、1983年には筑波大学で物理実験用の加速器を利用して陽子線によるがん治療が始まった。1990年にはアメリカのロマリダ大学で世界初の医療専用陽子線治療装置が導入され、病院併設型の治療専用装置を用いた治療が開始された。本邦でも1998年に国立がんセンター東病院に医療専用装置が導入された。その後国内でいくつかの施設が稼働し、2013年2月には日本国内で8番目の陽子線治療施設として名古屋陽子線治療センターが稼働を開始した。当初は前立腺がんのみの治療を行っていたが、その後360度いずれの方向からでも照射を可能とするガントリー照射室(図2)も稼働し、2014年4月現在肝臓、肺、骨軟部、頭頸部腫瘍などの治療も開始している。



図2 回転ガントリー

蛇腹構造が回転することで360度どの方向からでも照射が可能

### 3. 放射線の殺細胞効果

がん治療にはX線をはじめとした電離放射線が使用されるが、そのターゲットはDNAであり、DNAに修復不能な損傷を与えることで細胞分裂時に細胞死へと誘導する。DNAの損傷のされ方はがん細胞も正常細胞も同様におこるため、正常細胞への照射線量を減じることは放射線治療の主要課題の一つである。

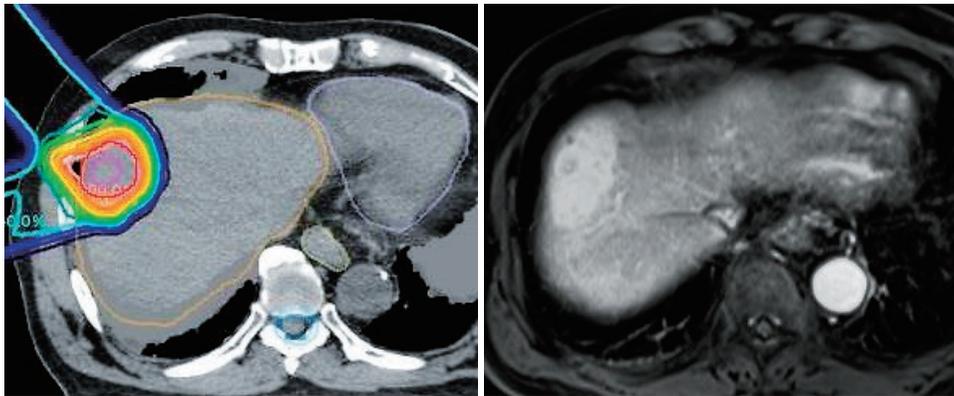
電離放射線は、細胞内外の水などを電離することでフリーラジカルを生じさせ、そのフリーラジカルによりDNAに損傷を与える間接効果と、放射線が直接DNAを切断する直接効果と呼ばれる二つの効果もち、X線に比べ陽子線は直接効果の割合が高いことが知られている<sup>8)</sup>。直接効果によって損傷を受けたDNAは修復されにくい2本鎖切断となる確率が高くなるため、結果として抗腫瘍効果の向上も期待されている。

### 4. 陽子線治療装置

陽子線は水素の原子核を光速の60%程度にまで加速することで、体表から約30cmの深さにブラッグピークを形成することができるが、加速するためにはシンクロトロンあるいはサイクロトロンとよばれる大型の加速器が必要となる。名古屋陽子線治療センターではシンクロトロンを採用しているが、その直径は約7m、一周約23mである(図3)。加速した陽子線は、その後輸送系とよばれるシステムを介して治療室へと運ばれる。



図3 加速器シンクロトロン



治療後1ヵ月

図4 肝細胞がんに対する陽子線治療

病変部に集中して照射することが可能であり、治療後1カ月のMRIでは病変部の血流は消失し、残存肝の照射範囲も最小限であったことがわかる。

当センターの治療室は主に前立腺癌の治療に用いる固定照射室1室と、360度のいずれの方向からでも陽子線を照射可能なガントリー照射室2室の計3室を擁している。ガントリーは電磁石により陽子線をコントロールするため多くの電磁石からなり、その重量は約200トンにも及ぶ。

陽子線治療には上述した加速器やガントリーなど巨大装置が必要となるため建設コストが高くなり、結果として治療費が高くなる原因となっている。最近は小型化の研究も進んでいるが、現在の放射線治療の主流である直線加速器を用いたX線発生装置に比べると依然高額であり、普及のためにはさらなる小型化は重要なテーマと考えられている。

## 5. 陽子線治療の臨床成績

代表的な疾患の報告を以下に述べる。

### 5-1. 肝細胞癌

肝細胞がんは肝硬変に発生することがほとんどであるが硬変肝は放射線の耐容性が非常に低いため、従来は放射線治療の対象になりにくい疾患であった。陽子線はブラッグピーク部で進行が止まることで、X線よりも非腫瘍部分への影響を低減することができるため、筑波大学において肝細胞がんに対する臨床試験が開始され、その良好な結

果をうけ本格的な治療が開始された。2001年から2006年に治療を行った266例の解析では5年局所制御率が81%と良好な結果であった<sup>10)</sup>。また、予後が悪いとされる門脈本管あるいは一次分枝に浸潤のある35例の検討でも、局所無増悪生存期間が2年で46%と良好であり、晩期有害事象ではグレード3以上のものはなかったと報告している<sup>11)</sup>。(図4)

### 5-2. 肺癌

I期の原発性非小細胞肺癌に対する標準治療は外科手術であるが、近年では定位放射線治療が特に手術非適応症例において通常の放射線治療にかわる治療法として位置づけられつつある。陽子線治療においては以前から良好な成績が報告され、筑波大学で2001年～2008年の間に治療した55例のI期非小細胞肺癌に対する治療では2年無増悪生存率が88.7%であった<sup>12)</sup>。

最近ではⅢ期進行肺癌に対する抗がん剤併用化学陽子線治療の報告も増えてきており、MDアンダーソンがんセンターから44例のⅢ期非小細胞進行肺癌に対し、カルボプラチンとパクリタキセル併用の陽子線治療を行ったところ、生存中央値が29.4カ月、局所生後率91%との良好な成績が報告された<sup>13)</sup>。

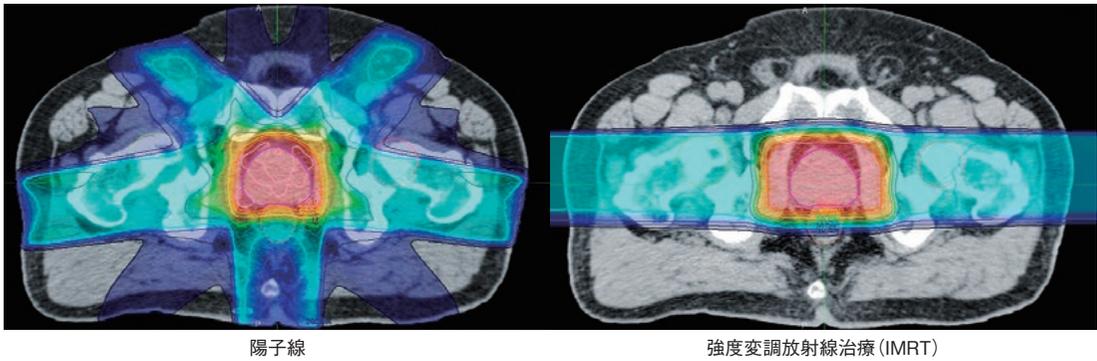


図5 前立腺がんに対する陽子線治療と強度変調放射線治療の比較  
前立腺部の照射線量に差はないが、周囲正常組織への線量および照射範囲が陽子線の方が狭い。

### 5-3. 前立腺癌

前立腺癌に対する治療法は、手術、放射線治療、ホルモン治療およびそれらの組み合わせなどが選択されることが多いが、アメリカでは公的保険のメディケアやほとんどの民間保険でカバーされていることもあり、陽子線治療が盛んに行われている。

前立腺がんの治療法に対する評価法としてPSAを用いた生化学的再発をエンドポイントとした場合、いずれの治療法においても大差がないとの報告が多いため、有害事象の発現頻度が有力な治療法の評価法となるが、国内3施設(国立がん研究センター東病院、静岡県立がんセンター、兵庫県立粒子線医療センター)による直腸晚期有害事象をエンドポイントにした第II相試験の結果では、151例の登録のうち治療後2年のグレード2以上の有害事象の発生が2%と低率であったことが報告されている<sup>14)</sup>。(図5)

### 5-4. 頭頸部腫瘍

一般にX線治療抵抗性とされる非扁平上皮癌の報告が多く、国立がん研究センター東病院からは鼻腔・副鼻腔原発悪性黒色腫に対する報告がなされ、症例数は14例と少ないものの、無増悪生存率の中央値が25.1カ月、3年生存率が58%で、T4症例が9例と大部分を占めたことを考慮すると非常に良好な結果といえる<sup>15)</sup>。

同じく国立がん研究センター東病院からなされた嗅神経芽細胞腫14例に対する陽子線治療の報告では、5年局所無増悪生存率が84%と良好であり、グレード3以上の有害事象は発生しなかったとのことである<sup>16)</sup>。

## 6. 今後の展望

陽子線治療の分野で新しい照射技術として注目されるのがスポットスキニング法を代表としたペンシルビームスキニング法である。現在の照射法の主流はブラッグピークを拡大して腫瘍全体をカバーする拡大ブラッグピーク法であるが、ペンシルビームスキニング法は加速されたままの細かいビームを電磁石でコントロールすることにより、腫瘍の形状を塗りつぶすように照射する方法で(図6)、すでにアメリカのMDアンダーソンがんセンターおよび当センターにおいて臨床応用が行われている。拡大ブラッグピーク法では腫瘍以外にも高線量域ができてしまう点や、腫瘍形状に合致させるために患者ごとにボラスやコリメータとよばれる器具を作成する必要がある点、さらにはそれらの器具に陽子線があたることで2次中性子が発生する点などが問題点としてあげられているが、ペンシルビームスキニング法であればそれらの器具の作成は不要となるため放射性廃棄物を削減でき、中性子の発生を抑制することで

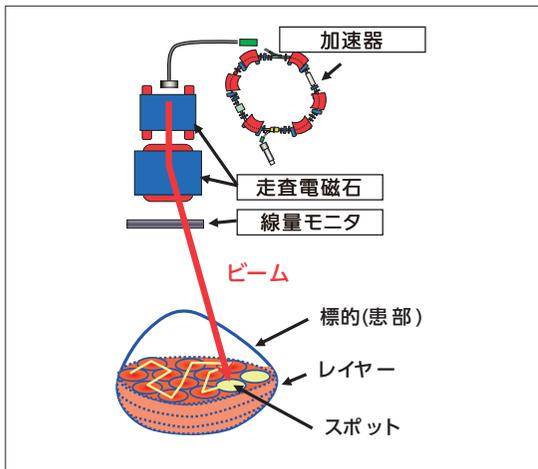


図6 スポットスキニング法

病変を塗りつぶすように陽子線を照射することで正常組織への照射線量をさらに減らすことが可能となる。

小児など若年者において2次発がんの危険性を低下させられることが期待される。さらには治療計画装置を発展させることで腫瘍の線量集中度がより高く、危険臓器の線量をより減少させられる強度変調陽子線治療 (IMPT: intensity modulated proton therapy) へと治療法を発展させることが可能となる<sup>17)</sup>。

物理的特性に優れた陽子線治療の最大の問題点は、高額な初期導入費用が必要となることである。既存施設の多くがひとつの加速器に対して治療室を複数持つことで、ひとつの部屋で患者入れ替えを行っている間にも他の治療室で照射を行うことを可能とし、結果として加速器の利用効率を上げている。しかしながらガントリ照射室を複数持つことは初期コストを高額にする原因にもなるため、最近では複数の治療室をもたずに加速器1台と治療室1室のみの構成にすることで初期導入コストを低減させる試みも各メーカーによってなされつつある。今後の陽子線治療の一般病院への普及を目指した方向性としては注目される。

## 7. まとめ

今後陽子線治療の成績が臨床試験を伴いながら発表されてくる。治療計画装置上では線量集中の良さは明らかであるが、それが実臨床レベルでどのように反映されるのか注目される。また、化学療法や手術療法などさまざまな方法を組み合わせることで適応拡大を目指すことが今後の方向性と考えられ、各診療科との連携体制の構築が一層重要となってくると思われる。

普及の妨げの原因である初期導入コストの高さについては、装置の小型化技術を進めることで解決を目指し、いずれは現在の直線加速器によるX線治療に置き換わる存在となる可能性もあると考えている。

## 参考文献

1. JASTRO データベース委員会: 全国放射線治療施設の2010年定期構造調査報告 <http://www.jastro.or.jp/aboutus/child.php?eid=00038>, 2014. 9. 25
2. ASTRO fact sheet 2004 <http://www.waterjel.com/assets/files/pdf/ASTROFactSheet.pdf>
3. Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat Oncol.* 17; 81, 2010
4. Leksell D. *Neurosurgery.* 2: 297-8, 1989.
5. Shibamoto Y, Hashizume C, Baba F. et al Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *Cancer* 118: 2078-2084, 2012
6. Ogino H, Shibamoto Y, Sugie C, et al. Biological effects of intermittent radiation in cultured tumor cells: influence of fraction number and dose per fraction. *J Radiat Res* 46: 401-406, 2005
7. Sugie C, Shibamoto Y, Ito M, et al. Radiobiologic effect of intermittent radiation exposure in murine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64: 619-624, 2006
8. Becker D and Sevilla MD. The chemical consequences of radiation damage to DNA. *Adv. Radiat. Biol.* 17, 121-180, 1993
9. Goodhead, D.T., Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. *Int J Radiat*

- Biol 65, 7-17, 1994
10. Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma : a comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 : 1039-1045, 2011
  11. Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K. et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 185 : 782-788, 2009.
  12. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, et al. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer at the university of tsukuba. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 78:467-471, 2010
  13. Chang JY, Komaki R, Lu C, et al. Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 117 : 4707-4013, 2011
  14. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, et al. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 81 : 390-396, 2011
  15. Zenda S, Kawashima M, Nishio T, et al. Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck : a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 81 : 135-139, 2011
  16. Nishimura H, Ogino T, Kawashima M. et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68 : 758-762, 2007
  17. Welsh J, Gomez D, Palmer MB, et al. Intensity-modulated proton therapy further reduces normal tissue exposure during definitive therapy for locally advanced distal esophageal tumors : a dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 81 : 1336-1342, 2011