

第10回

独立行政法人 放射線医学総合研究所

# 一般講演会

2008年7月9日(水) 丸ビルホール(東京)

重粒子線がん治療と  
放射線防護

# プログラム

---

13 : 30~13 : 40	開会挨拶 辻井 博彦	放射線医学総合研究所理事
-----------------	---------------	--------------

---

**【第一部】**

---

13 : 40~14 : 20	「放射線防護の国際的な動きと放医研の役割」 米原 英典	放医研放射線防護研究センター 規制科学総合研究グループリーダー
-----------------	--------------------------------	------------------------------------

---

14 : 20~14 : 25	質疑応答	
-----------------	------	--

---

14 : 25~15 : 05	「Open PETの開発と可能性」 山谷 泰賀	放医研分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ研究員
-----------------	----------------------------	--------------------------------------

---

15 : 05~15 : 10	質疑応答	
-----------------	------	--

---

15 : 10~15 : 30	コーヒーブレイク	
-----------------	----------	--

---

**【第二部】**

---

15 : 30~15 : 45	「重粒子線がん治療の現状」 辻井 博彦	放射線医学総合研究所理事
-----------------	------------------------	--------------

---

15 : 45~16 : 45	「骨肉腫に対する重粒子線（炭素イオン線）治療」 鎌田 正	放医研重粒子医科学センター長
-----------------	---------------------------------	----------------

---

	「肝臓がんへの取り組み」 肝細胞がんに対する重粒子線治療：低侵襲・根治治療をめざして 加藤 博敏	放医研重粒子医科学センター病院 治療課第一治療室長
--	--	------------------------------

---

	「直腸癌局所再発に対する重粒子線治療」 山田 滋	放医研重粒子医科学センター病院 治療課第一治療室医長
--	-----------------------------	-------------------------------

---

16 : 45~17 : 00	質疑応答	
-----------------	------	--

---

17 : 00	閉会挨拶	
---------	------	--

---

# 放射線防護の国際的な動きと放医研の役割



放射線医学総合研究所  
放射線防護研究センター  
規制科学総合研究グループリーダー  
米原 英典

放射線防護とは

「放射線防護」とはあまり聞き慣れない言葉かもしれませんが。放射線は、今回の講演会でも取り上げられているように、がん治療や最近よく用いられるようになったCTのような診断など医療の分野で幅広く用いられています。医療だけではなく、空港での手荷物検査のように透視のためにエックス線が用いられていますし、我々があまり気づかないところでもいろんな産業でも用いられています。例えば自動車用タイヤの強化するための放射線照射のような工業利用やジャガイモの発芽防止や品種改良の例のように農業の分野にも用いられています。放射線を直接使っているのではないですが、原子力発電でも放射線が生じます。このように放射線は、広い分野で利用されて、産業活動で放射線が生じることがあります。もし、これらの放射線に人が不用意に浴びると、発がんや白血病などのリスクが問題となるほどに上昇することがあります。また事故が起こり多量の放射線を人が浴びると、脱毛、不妊、皮膚の障害、白内障が起こることがあり、ひどい場合は人が亡くなることもあります。このような放射線による害から防護して、安全に放射線を利用するために「放射線防護」の考え方や手段を用いています。

放射線防護の歴史とその進展

放射線防護の歴史は、放射線が発見されたとほぼ同時に始まったのです。ドイツの物理学者レントゲン博士が1895年（明治28年）にエックス線を発見した頃、その身体への影響のことが分かっていないために研究者がエックス線を多量に浴びていました。

いろんな障害が出てきたので1902年に浴びる放射線の量を制限値が初めて示され、その後放射線防護の基準は学会の中での組織的に検討されるようにな

りました。1928年には国際X線ラジウム防護委員会が設立され、この委員会は1950年に国際放射線防護委員会（ICRP）と名称を変えて、益々その重要性が認識されるようになり、ICRPが発行する勧告の内容は、現在までに放射線防護の基本的な考え方や基準の基本として、世界中の多くの国で法令や指針などに取り入れられてきました。

放射線防護における情報の流れ

国の放射線防護のための法令や指針は、図1に示すような情報の流れを経て策定されます。

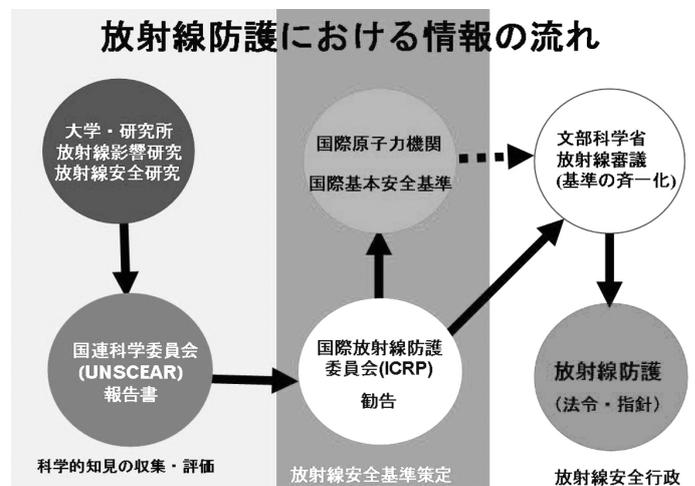


図1 放射線防護における情報の流れ

放射線防護の基本的な考え方や基準は、世界中の大学や研究所で行われた膨大な研究成果に基づいています。この膨大な研究成果を収集して、まとめて報告書をまとめる仕事をしているのが、国連に設置された「原子放射線の影響に関する国連科学委員会」（UNSCEAR）です。主にこの委員会がまとめた報告書の内容をICRPの委員が検討して、放射線防護の考え方や基準を示すのです。主な考え方や基準は、主勧告とよばれる刊行物で、これまでに1958年、1965年、

1977年、1990年に発行されてきました。我が国の放射線防護に関する現行の法令は、この1990年勧告に基づいています。2000年ごろからICRPでは、新たな科学的な知見を取り入れることやこれまでの勧告の問題点を改善するために、改訂の作業が続けられてきました。今回の改訂では、インターネットで草案を出して幅広く意見を求めるなど、アジアの意見を聞くために日本でも数回会合が開催されるなどして、幅広い意見が取り入れられました。

#### 最近の放射線防護の方向性

ICRPの勧告で放射線防護の対象としている放射線は、1977年までは、人工の放射線だけでした。しかし、私たちの生活の身の回りには、人工の放射線の他にも、自然に放出される放射線や放射線を放出する物質があります。通常ではこのような自然の放射線は、それほど問題にならないのですが、原子力発電所や工業で用いられる放射線は、厳しい基準で規制されているので、そのレベルを考えると自然の放射線も放射線防護の観点から規制する必要があると考えられるようになってきたのです。元々地球が誕生したときには、いろいろな種類の放射線を出す物質が存在していましたが、そのうち放射線を出す性質が長い間続くものがあり、地球の年齢よりも長く続くものは、現在も地球の表面にも存在するのです。

これを自然起源の放射性物質と呼んでいます。これらの自然放射線のうち、その影響が最も大きいと考えられているのが、ラドンという放射線を出す気体です。地面や建材から出てくるのですが、特に機密性の高い家屋のある北欧では、冬場換気をあまりしないので、床の下から入ってくるラドンガスの濃度が高くなります。

このような高濃度のラドンを吸入すると、その影

響で肺がんが増える可能性があると言うことで問題になっています。また太陽や銀河系宇宙から、地球に宇宙線と呼ばれる放射線が入ってきています。地上では、大気が遮蔽をしてくれるので問題のないレベルになっているのですが、ジェット機で上空1万メートル近くまで上昇すると、その空気の遮蔽が少なくなり、少し多くの宇宙線を浴びることになります。新しい放射線防護は、人工的に作った放射線とともに、このような自然の放射線についてもどのように管理するかを問題にすることになってきています。新しいICRP勧告では、放射線から人だけを守るのだけでは不十分で、人以外の動物種や植物種についても防護する必要があるという考え方を「環境防護」と呼び新たに検討しています。

#### 放医研における放射線防護の取り組み

放医研では、放射線の医学利用の研究のみならず、その利用に伴って必要となる緊急被ばく医療の研究や、放射線防護に必要な放射線影響の研究も総合的に行っています。特に放射線防護研究センターでは、放射線防護に必要な放射線の感受性が高いと考えられている子供への影響に関する研究や低線量での放射線の生体影響に関する研究、自然放射線の影響、環境防護に関する研究などを重点的に行っています。

その他に、放射線防護研究センターには、規制科学総合研究グループが設置されました。放医研では、これまで50年あまりにわたり、放射線影響の研究の成果があり、また現在もそれを続けています。しかし必ずしもこれらの成果が、放射線の安全規制に生かされてきたかどうかは分かりません。研究で得られた成果を、もっと規制の基準に生かされるように情報を国内外の関連機関に普及させる必要があります。また原子力や放射線の事故が起こったときに

国民は原子力や放射線に対して不安に感じることがあります。また普通の生活においても医療放射線や自然放射線に浴びる機会が多くなってきているので、それを心配されることもあるでしょう。放射線は、その影響を正しく理解して、必要に応じて適切に管理することが重要です。全く管理しないでも大丈夫なレベルである場合もあります。

国民が、放射線について安全・安心を得るためには、最新の放射線に関する科学的な知見を理解する必要があります。このような必要性を踏まえて、規制科学総合研究グループは、図1に示した、UNSCEARやICRPのなど情報を交換しています。特にUNSCEARは、我が国の研究者の研究成果や意見をまとめてUNSCEARに提出する役割を果たしています。図2に示すように放射線防護に関する情報を、研究機関、規制組織、国民の間でうまく情報交換が進むように、インターネットのサイトの構築やシンポジウム開催などを充させる計画が進んでいます。

どんなところに疑問があつて、どのように不安があるかなどの情報を得ることは今後の放射線防護の進展に生かすためにも有効です。このような情報交換を進めるためには、一方的な説明だけでは不十分で、対話セミナーで相互の情報交換が必要です。これまでにチェルノブイリ事故の影響、航空乗務員の宇宙線被ばく、自然放射性物質の産業利用の問題などで、対話セミナーを開いてきました。

おわりに

放射線防護の考え方を全ての人に理解してもらうことは、難しいと考えられます。放射線に不安の持つ国民に不必要な心配をしないように理解してもらうには、科学的な知見を正確に理解する必要がありますが、今後、放医研でもそれぞれの問題について対話セミナーを開く予定です。

最後に明治時代の物理学者で随筆家である寺田寅彦が残した言葉を紹介します。

## 放射線防護情報の ハブ機能

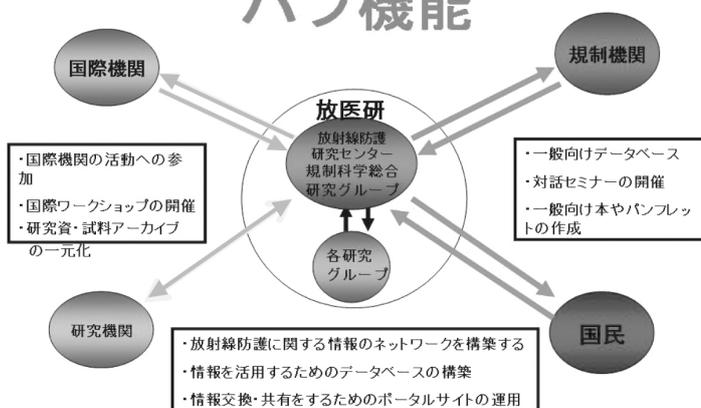


図2 規制科学総合研究グループの情報ハブ機能

ものを怖がらな過ぎたり

怖がり過ぎたりするのは

やさしいが、正當に怖がる

ことはなかなかむづかしい。

国民への情報発信については、専門的な内容をわかりやすく説明することが重要です。また国民から、

# Open PETの開発と可能性



放射線医学総合研究所  
分子イメージング研究センター  
先端生体計測研究グループ 研究員  
山谷 泰賀

がんや脳血管障害、認知症などの早期診断に有効と注目されているPET（陽電子放射断層撮像法）は、極微量の放射性元素で標識した特殊な薬剤を投与し、体内から放出される放射線を検出することで、糖代謝など代謝機能を画像化し、病気の有無や程度を調べる検査法です。PETは、がんなど病気の早期発見だけではなく、治療方針の選択や治療効果の確認にも有効ですが、その一方で、感度や解像度に課題が残され、各国で研究が続けられてきました。装置感度を高めるためには、図1 (a)に示すように検出器をトンネル状に配置して、立体角を高める必要があり、長いトンネル状の患者ポートは検査中の患者の心理的ストレスを高めると共に患者へのケアの障害にもなっています。

これに対して我々は、図1 (b)に示すように、体軸方向に2分割した検出器リングを離して配置し、物理的に開放された視野領域を有する世界初の開放型PET装置「OpenPET」を開発しました。従来は一部でも検出器が欠損していると画像が劣化しましたが、本装置では、最も画質の優れるPET装置の中央部分を覆う検出器を除去しても、画質への影響が最小になるように検出器を配置しました。即ち、PETでは同一検出器リング内および異なる検出器リング間で放射線を計測しますが、異なる検出器リング間での計測データは冗長であることに着目し、残存する検出器リング間の計測データで欠損情報を補って画像化することにより、性能が低下しない

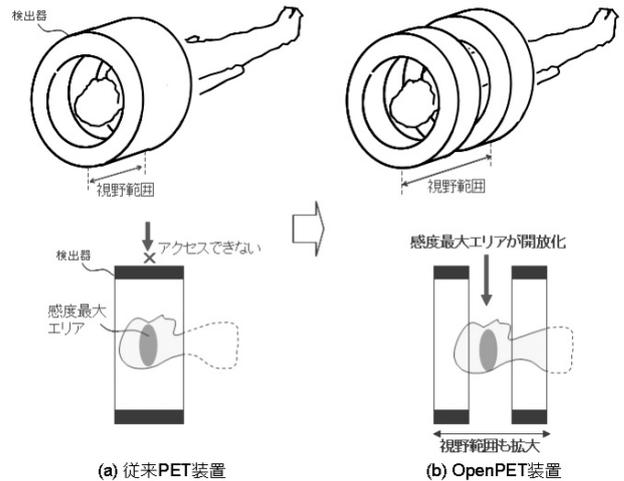


図1：従来のPET装置（左）と新たに開発した開放型のOpenPET装置（右）

ようにしました（図2）。

従来のPET検出器では、検出素子の厚みの影響によって斜め入射の放射線に対する分解能が劣化してしまうことが知られています。OpenPETでは、放医研が独自に開発した、薄い検出素子を多層に配置する3次元放射線位置（DOI）検出器を用いることにより高分解能が維持されます（図3）。

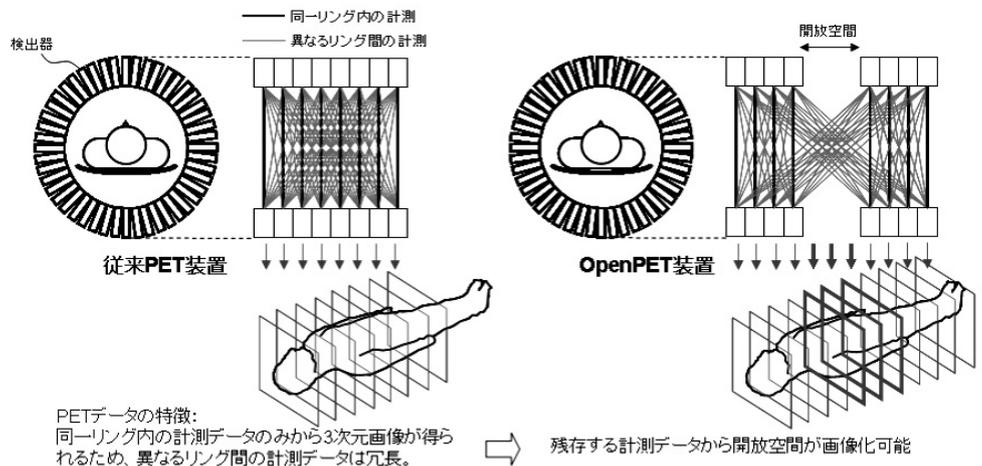


図2：OpenPETの原理

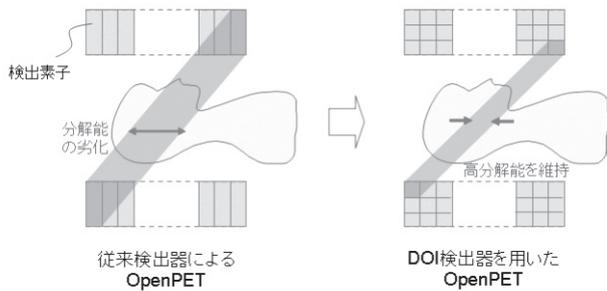


図3：DOI検出器との組み合わせによる効果  
(従来検出器では検出素子の厚みによって分解能の劣化を招くが、DOI検出器を用いると高分解能が維持される。)

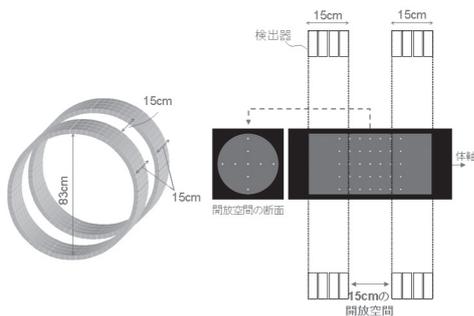


図4：計算機シミュレーションの例

図4に示すように、2台のPET装置（検出器幅15cm）を離して配置し、相互の検出器リング間で放射線を計測できると仮定した計算機シミュレーションを行

い、15cmの開放空間が生じても画像化できることを確認しました。開放空間は検出器幅に応じて拡大できます。さらに放医研を中心にして開発した次世代PET試作機「jPET®-D4」に適用し、OpenPETによって開放空間の画像化が可能であることを実証しました（図5）。jPET-D4は、産学連携のもと世界に先駆けて開発に成功した4層DOI検出器を搭載して、高感度と高解像度の両立を実証した頭部用試作機です。具体的には、jPET-D4装置は5つの検出器リングから構成されますが、健常ボランティア実験の計測データから中央の1リング分に相当する部分を欠損させ、開放空間においても良好な画像を得ることに成功しました。

検出器を分離した開放空間は、治療スペースやX線CT装置など別の診断装置の設置場所として活用でき、粒子線がん治療中の効果のモニタリングや病巣の大きさや位置などを検出できる新しいマルチモダリティ装置への応用が期待できます。

重粒子線など粒子線治療は線量集中性が高いため、正常組織への線量を極力抑えて、がん病巣に絞り照射できる放射線治療方法です。照射は、患者のCT画像をもとに綿密に計算された治療計画に基づいて行われ

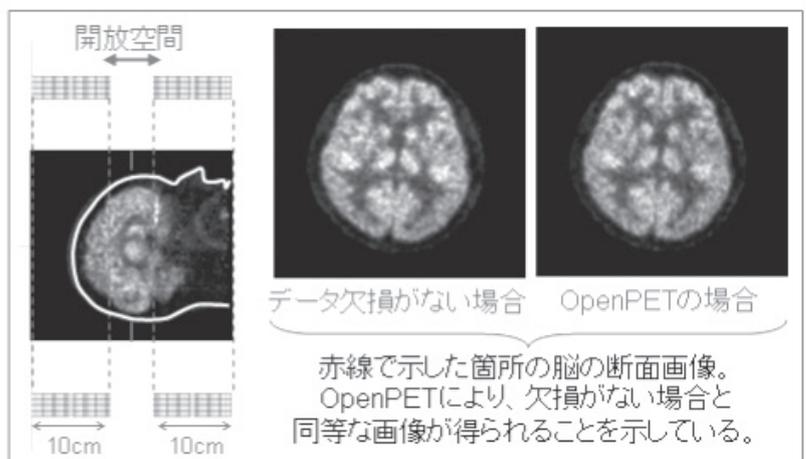
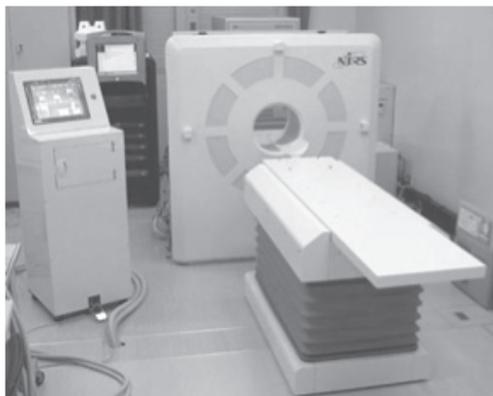


図5：次世代PET装置jPET-D4（左）を用いたOpenPETの実験結果（右）

ますが、実際の患者体内において、毎回の照射が計画通りの線量分布になっているかを、外部から経時的に確認するのはきわめて難しく、この手法は確立されていません。もし照射中に体内の標的が動いたり変形したりして、治療計画からずれてしまった場合には線量分布のズレは検出できません。この課題を解決するため、粒子線ビームの照射に応じて体内から発生する放射線をPET装置で計測し画像化することにより、体内の線量分布を外部からモニタリングする方法が研究されてきました。PET装置の要件としては、検出器がビーム経路と干渉しないこと、および発生する放射線が微量であるため高感度であることの2つがありますが、感度を高めるためには検出器を密に広く配置して立体角を増やす必要があるため、両者を両立することは困難でした。しかし、OpenPETでは、図6(a)に示すように、装置感度を低下させることなく、開放空間を利用してビーム経路を確保することができます。

促進するために、開発の早期段階において、超微量の化合物を投与して、ヒトにおいて最適な薬物動態を示す開発候補の化合物を選択する方法です。

一方、マルチモダリティ装置としてはPET/CT装置が普及しつつありますが、従来装置は、単にPET装置とX線CT装置を体軸方向に並べた構造であるため、PETの視野とX線CTの視野は数十cm離れており、同一部位を同時に撮影することができませんでした。

これに対して、OpenPETを用いれば、図6(b)に示すように、開放空間にX線CT装置を組み合わせることによって、同一部位をリアルタイムに撮影する新しいPET/CT装置が実現できます。今後は、実用化に向けて開放型PET装置に適した検出器などの要素技術の開発を行うと共に、放医研の重粒子線がん治療装置「HIMAC」への適用を目指していきます。

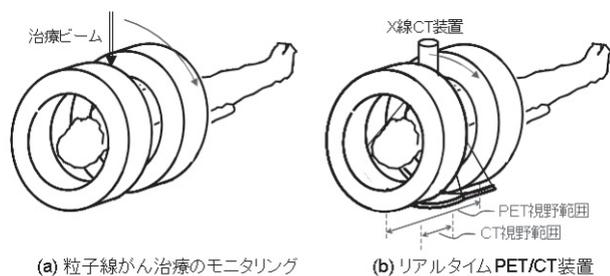


図6：期待されるOpenPETの応用

また、OpenPETは見方を変えると、限られた数の検出器でも視野範囲を拡大できることから、全身を一度に診断できる高感度・低被ばくPET装置を比較的低コストで実現できる可能性があり、医薬品の開発効率を高める方法として注目されているマイクロドーズ試験の推進に役立つものと期待されます。

マイクロドーズ試験は、効率的な新医薬品開発を

# 骨肉腫に対する重粒子線（炭素イオン線）治療



放射線医学総合研究所  
重粒子医科学センター長  
鎌田 正

骨や筋肉などから発生するがんは、一般に骨・軟部肉腫とよばれています。この肉腫は、発生が少ない上に全身のどこにでもできるという特徴を持っています。そのため、発見が遅れたり、正確な診断が難しく、椎間板ヘルニアや良性の“はれもの”として不完全な治療を受けていることも少なくありません。このような骨・軟部肉腫の治療としては第一に外科手術が行われますが、その他に抗がん剤等を投与する化学療法、肉腫やその周辺組織に放射線を照射して肉腫を死滅させたり、ひろがりを抑えたりする放射線療法があります。近年、切除方法の進歩、MR、CTなどの新しい画像診断、手術に化学療法や放射線療法を組み合わせる治療の開発などにより、骨・軟部肉腫の治療は、大きく進歩しています。なかでも骨から発生する肉腫の大半を占める手や足に発生する骨肉腫では、化学療法との組み合わせにより、手や足を切断しない手術が可能となっただけでなく、治療成績も1970年代には5年生存率（治療後5年たって生きている人の割合）で10～20%であったものが最近では50～80%と著明に改善しています。同様に筋肉などにできる軟部肉腫においても化学療法や放射線療法に加えて形態や機能を保つ手術が行われ、その5年生存率は70%以上となっています。しかし、脊椎（背骨）やその周辺、あるいは骨盤（腰から股関節にかけての骨）付近などに肉腫ができた場合や、手や足でも進行した肉腫、手術後に再発した肉腫などでは、化学療法の効果が不十分であったり手術も難しいことが少なくありません。また、骨・軟部肉腫の多くは通常の放射線だけでは十分な効果が得られにくい放射線抵抗性腫瘍であることも知られています。近年、大きく進歩している骨・軟部肉

腫の治療ですが、手術が難しいと判断された患者さんでは、有効な治療法が少ないとされてきました。

放射線医学総合研究所では、医用重粒子加速装置（HIMAC）の炭素イオン線を用いて切除非適応となった骨軟部肉腫症例を対象に1996年に第I/II相臨床試験（線量増加試験）を開始、その後、第II相臨床試験（線量固定）を終了し、現在、主に先進医療として炭素イオン線治療を実施中です。これまで年間治療数は年を追うごとに増加し、最近では年間延べ100名前後に治療を行っており、総数では約500名の骨・軟部肉腫の症例に炭素イオン線治療を行いました。その大半は、切除が難しいと判断された軀幹部（背骨や骨盤付近）に発生したものです。（表1）

これまでのところ、線量を固定した第II相試験（先進医療で治療した症例を含む）の累積5年局所制御率は80%、5年生存率は56%であり、軀幹部に発生する骨・軟部肉腫で広範切除が困難な症例では、本治療が第一選択の治療となりつつあります。特に切除が困難な軀幹部の骨肉腫でも65%の5年局所制御率が得られ、5年生存率はほぼ30%となっています

## 炭素線治療骨・軟部肉腫登録数

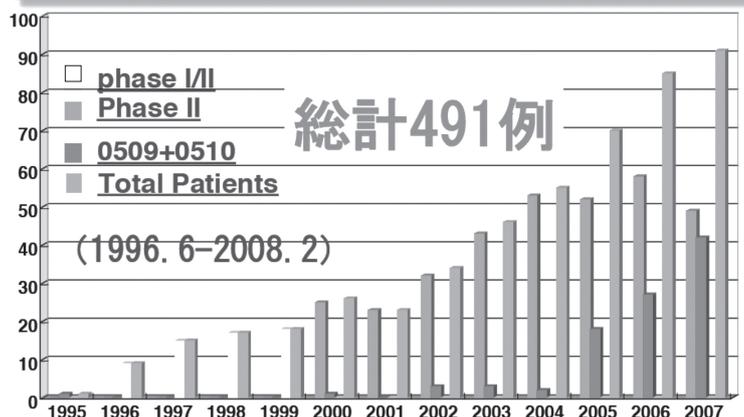


表1. 骨・軟部肉腫治療の年度別総数

(但し、病巣のサイズが10cm程度までの小さなものでは5年局所制御率 96%、5年生存率45%)。特に脊椎やその近傍に存在する肉腫においても炭素イオン線の線量の集中性を利用した治療が可能であり、まだ症例数はすくないものの脊髄への影響を最小限にした良好な治療結果が得られています。(図1)

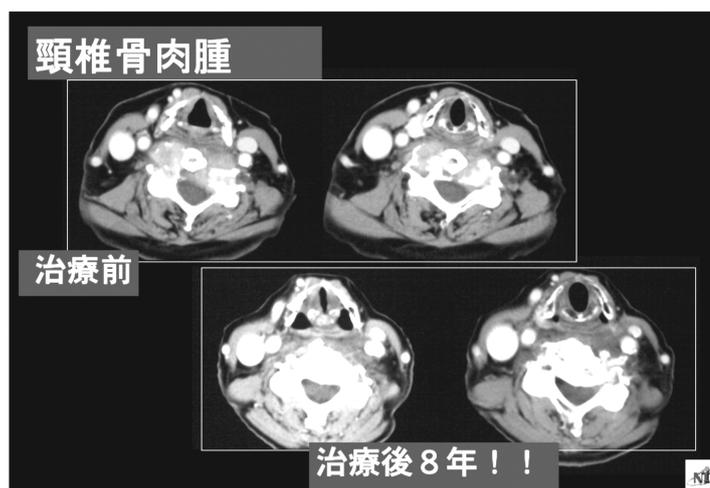


図1. 頸椎に発生した骨肉腫。治療前(上段)と炭素イオン線治療後8年(下段)

同様に脊索腫では切除が困難な仙骨に発生した症例においてほぼ90%の5年局所制御率が得られている等、優れた成績が得られています。これまでのところ、四肢への照射経験は限られたものですが、患肢温存が困難な症例にたいしても切除や化学療法等との併用による患肢温存の適応拡大の可能性も考えられます。副作用としては線量増加とともに局所制御率の改善を認めたのですが、一方、最大線量を照射した群においては、一部に皮膚・軟部等の障害の発生を認めています。これも線量や照射方法を工夫することにより解決されています。ただ病巣の中に含まれてしまっている正常の神経や骨などについてはある程度の合併症は避けられませんのでこれからの

の課題となっています。

骨・軟部肉腫に対する炭素イオン線による治療が開始されてからまだ10年程度であり、より長期の観察を続ける必要がありますが、切除非適応の症例のみならず、高齢者や切除にともなう機能損失がきわめて大きい症例では、炭素イオン線治療が今後、切除に替わる治療のひとつになりうるものと思われます。

現時点では、炭素イオン線治療が可能な施設は、国内では2カ所ですが、既に新たな炭素イオン線治療が群馬大学に建設中であり、今後、より多くの治療の受け入れることが可能となると期待されています。

# 肝臓がんへの取り組み

## 肝細胞がんに対する重粒子線治療：低侵襲・根治療法をめざして



放射線医学総合研究所  
重粒子医科学センター病院  
治療課第一治療室長  
加藤 博敏

### はじめに

原発性肝がんには大きく分けて肝細胞がんと胆管細胞がんがあり、94%が肝細胞がん、4%が肝内胆管がん（胆管細胞がん）です。肝細胞がんの85%は、それ自体が高度肝障害である肝硬変に発生するため、がんを治すことだけにとらわれると、肝臓自体の機能を落とし、結果的に患者さんの生命を脅かす危険があります。したがって、特に肝細胞がん（以後、肝がん）の治療には、治す力が強いこと（根治性）は勿論、肝および全身に与える侵襲が低いこと（低侵襲性）が強く求められます。

### 1. 肝がん治療の現状

既存の治療法には大きく分けて、肝切除（手術）、肝動脈塞栓療法（TAE）、経皮的局所療法（エタノール注入療法：PEI、ラジオ波熱凝固療法：RFA、など）の3つがあります。最も治す力が強い（根治的）方法は肝切除ですが、侵襲度が高いため、がんの進行度、全身状態や肝機能の程度によって適応に限界があり、全体の35%にしか適応されていません。残り65%は肝切除の対象にならないため、その約半分の患者さんが肝動脈塞栓療法（TAE）を受けています（全体の30%）。手術より侵襲が低く、再発腫瘍や高度進行がんでも、ある程度肝機能が保たれていれば比較的簡便で、侵襲度の加減が可能なため、肝がんには欠かせない治療ですが、TAE後に手術を行った切除標本による組織学的検討によって、単独では根治性に乏しいとの結論が出ています。近年、がんと肝実質を簡単にリアルタイムで観察できる超音波映像法の発展に伴い、肝に治療針を刺入して行う超音波映像下経皮的局所療法（PEIやRFA）が盛んに行われるようになりました。大きさが3cm以下の場合は根治的で侵襲の低い治療であることが明らかになっ

ていますが、血管に浸潤している場合や大きさが3cmを超える場合は治療効果に限界があることも判っています。現在、経皮的局所療法の施行割合は全体の30%程度です。

以上をまとめると、35%が手術、30%が肝動脈塞栓療法、30%が経皮的局所療法です。程度に差はありますが、いずれも切ったり刺したりが必要なため侵襲的だと言わざるを得ません。侵襲性が低いと言われる経皮的局所療法でも、疼痛の問題は解決されていませんし、RFAも施行数の急増に伴い、激しい疼痛や腹腔内出血等の副作用、さらには、がんをばら撒いてしまった（播種）と考えられるような症例報告が散見されるようになってきました。

肝がんの治療では役割分担の整理が進み、一応の定常状態を得たかのように見えますが、実状は以上の如く、全体の43%を占める径3cmを超えるものに対しては、本当の意味での低侵襲・根治療法はこれまで存在していません。特に全体の40%弱を占める3cm以上10cm以下の肝がんでは積極的な治療が可能と思われるものに対しては、新たな治療法の開発、進展が待望されます。

### 2. 放射線治療、今なぜ重粒子線か

放射線治療は正常組織に高度の障害を与えない限り、精神的・肉体的に苦痛の少ない治療であることは、高度進行がんに対して対症的姑息照射（除痛目的等）が行われてきたことから明らかです。一方、放射線が強力な殺細胞力を持つこともまた自明の事実です。このように低侵襲性と根治性とを本質的に兼ね備えた放射線治療においては、近年、コンピュータの急激な発展に伴い治療計画と照射技術が飛躍的に進歩しており、がんの低侵襲・根治療法としての実力をいかに発揮できる時代となっています。

特に重粒子線という放射線は、通常の放射線（X線）の3倍の強さを持つ上、通常の放射線のように体内を透過せず、がんを貫いた所で止めることができ、かつ直進性に優れているので、周囲の正常組織には可能な限り当てずに、がんを集中的に強く照射することができます。

最初に述べた通り、肝がんは元々弱った肝臓（慢性肝炎もしくは肝硬変）に次々と発生してくる可能性が高いので、狙った病巣は確実に治すこと（根治性）と、肝および全身に与える負担が軽いこと（低侵襲性）の両方を併せ持つことが、治療法には強く求められます。重粒子線治療には、これらの条件を同時に満たすことが期待されています。

### 3. 重粒子線治療の低侵襲性の評価（図参照）

重粒子線治療が肝機能に及ぼす影響について、Child-Pughスコアの治療後の変化による評価を行いました。Child-Pughスコアとは、肝機能に関する基本的な5項目についてそれぞれ1～3点の評価を行い、

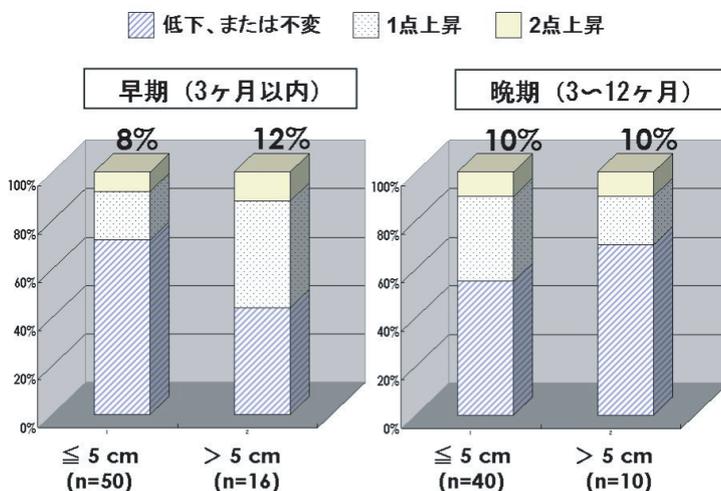


図 治療後のChild-Pughスコアの変化

それを合計したもの（5点～15点）をいいます。点数が高いほど肝機能が悪いこととなります。治療前に比べて、点数が低下または不変を無侵襲、1点のみ上昇を軽度侵襲（これらを合わせて低侵襲としました）、2点上昇を中等度侵襲、3点以上上昇を高度侵襲として検討しました。重粒子線の短期照射（4回照射、52.8 Gy（X線に換算））で治療した69例で検討すると、高度侵襲は一例もありませんでした。中等度侵襲は、治療開始から3ヶ月以内の早期では、5cm以下8%、5cm以上12%、3ヶ月以降1年以内の比較的遅い時期では、5cm以下10%、5cm以上10%で、いずれの時期も腫瘍の大きさによる差はありませんでした。その他は全て低侵襲でした。

### 4. 重粒子線治療の根治性の評価

根治性の検討は、治療後に腫瘍が再増殖しなかった割合（局所制御率）によって評価しました。重粒子線の短期照射（4回照射、52.8Gy（X線に換算））で治療した69例（3cm以上が47例（68%））で検討すると、

局所再発は4例で、全て2年以内に出現しそれ以降は見られませんでした。1年、3年、5年局所制御率はそれぞれ96%、94%、94%でした。腫瘍径別の検討で、5cm以下と5cm以上でほとんど差がなく、3年、5年局所制御率は共に94%でした。

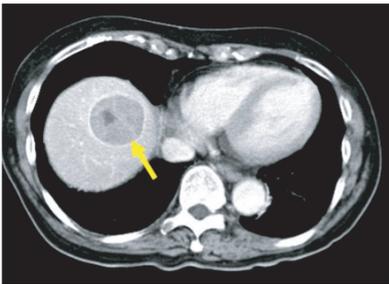
以上をまとめると、腫瘍の大きさにかかわらず、重粒子線治療を受けた患者さんの90%は肝機能面からみてほとんど侵襲を受けず、重粒子線治療を行った腫瘍の94%は治ったこととなります。また、痛みを訴えた方の割合は、一過性のもも含めて5%と他の治療法に比べて非常に低率でした。このように、重粒子線治療は、放射線治療の特質で

ある低侵襲性、根治性を最も進化させた治療である  
と言えます。

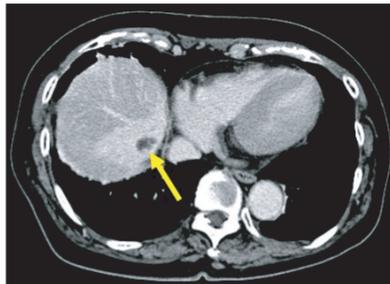
**症例** 76才、腫瘍径 5cm

治療: 37.0GyE/2回/2日間

治療前



1年後



さいごに

肝細胞がんに対する重粒子線治療の臨床試験は1995年から開始され、10年間の研究期間を経て、2005年から高度先進医療（現在は先進医療）として実際の医療に昇格しました。現在、治療は2日間で終了し、ほぼ全員が2日目の治療終了後に退院できます。侵襲が極めて低く、ほとんど何も起こらないからです。外来治療も可能と考えられます。今後は、他治療との連携を一層深め、実績をさらに積んで肝がん治療体系の一隅を占められるようになることが目標です。

# 直腸癌局所再発に対する重粒子線治療

Current status and Perspective of Heavy ion beam therapy for patients with pelvic recurrence after primarily resected rectal cancer



放射線医学総合研究所  
重粒子医科学センター病院  
治療課第一治療室医長

山田 滋 (柳 剛、原 竜介、安田 茂雄、加藤 博敏、鎌田 正、辻井 博彦)

(\*本論文では、重粒子線とは、重イオン線なかでも炭素イオン線のことを意味します。)

Key Words 直腸癌 局所再発 重粒子

## 1. 直腸癌術後再発について

大腸は小腸に連続する結腸とその続きで仙骨上端から肛門までの直腸とで構成されています。直腸はS状部，上部直腸，下部直腸に分けられています。

さらに直腸大腸の壁は内腔から順に，粘膜，粘膜下層，固有筋層，漿膜により構成されています。

2004年の死亡数では大腸癌は男性で4位、女性では1位、男女計では肺・胃について3位となります。

一方、2000年の罹患数では男性で2位女性では1位で男女計では9.4万人と胃について2位でした。

大腸癌の術後再発率を検討すると、結腸癌と比較して直腸癌の方が再発率は高いことがわかります。

再発部位を検討すると肝臓(肝転移)はほぼ同等でしたが、肺・局所再発は直腸癌が3倍以上と高率でした。再発に対する治癒切除例の5年生存率は肝転移の35-55%、肺転移40-50%に比較し局所再発では20-40%と低く、しかも、切除率は肝転移40-50%、肺転移20-40%に対し局所再発の切除率は10-40%と低いのが特徴でした。これらの結果から、直腸癌の局所再発は、切除の対象となるものが少なく、また切除となっても予後が悪いことより治療困難なことが臨床で大きな問題でした。

## 2. 重粒子線(重イオン線)の特徴

### I) 治療に用いられている放射線の種類

重粒子とは一般的に電子より重い粒子のことをいい、

これを高速に加速したものは重粒子線と呼ばれます。

これはさらに非荷電粒子線と荷電粒子線に分けられます。荷電粒子線はさらに、陽子線・重イオン線、パイ中間子線の3つに分けられます。重イオン線は原子核を加速したもののうち、原子番号が2より重いものをさします。重イオン線は狭い意味で重粒子線と呼ばれます。重イオン線やパイ中間子線、中性子線は軌道に与える電離密度が高いので高LET線と称し、後述する生物学的効果が大きいという特徴を持ちます。

これに対し陽子線・電子線・光子線は低LET線とよばれます。重粒子線は①線量分布が優れている、②生物学的効果が高いという2つの大きな特徴を有します。

### II) 重粒子線の物理学的特徴

従来の治療に用いられている放射線は、体内の浅いところで線量が最大となり徐々に減少していくという分布であるため、体表面から深い部位に位置する腫瘍の治療には非常に不利でした。しかし、重粒子線は、体表近くでは小さく深部で最大となり、その先は急激に低下する分布を有する。この線量が最大となる部分をBraggピークと呼び、この幅は特殊なフィルタによりがんの位置・大きさに応じて自由に調節可能である。この調節により周囲の正常組織の被爆線量を減少させ、腫瘍にのみ高線量を集中させること、いわばがん細胞を「狙い打ち」することが可能となります。

### III) 重粒子線の生物学的特徴

電離放射線の効果は、飛跡に沿って引き起こされる電離密度に左右されるが、これは単位長さ当たり付与されるエネルギーを線エネルギー付与 linear energy transfer(LET)という値で示すことができます。

粒子の質量が重いものほど体内で飛跡に沿って生じるイオン密度は高くなり、そのぶん生物作用も強くなります。重粒子線やパイ中間子線は高LET放射線であり、陽子線や光子線は低LET線と呼ばれます。

低LET線に対し低酸素細胞とDNA合成期の細胞は大きな抵抗性を示します。低LET線では低酸素細胞は常酸素細胞に対し約3倍抵抗性となっています。一方、高LET線は酸素濃度に比較的依存せずに殺細胞効果を示します。同じようなことが、DNA合成期の細胞に対しても認められます。すなわち、低LET線照射ではDNA合成期の細胞は放射線抵抗性を示すが、高LET線は細胞周期に比較的依存せずに殺細胞効果を示します。直腸癌は正常の直腸粘膜と比較して明らかに低酸素であることより、放射線抵抗性であるとされています。このためX線などの低LET線では治療効果が低いと考えられます。そのため、低酸素細胞に対しても高い殺細胞作用を示す高LET線である重粒子線治療に期待がもたれました。

以上重粒子線の2つの特徴について説明しましたが、簡単に表現すると重粒子線は陽子線の鋭敏な線量分布と中性子線の強力な殺細胞効果を有する放射線といえます。

### 3. 直腸癌局所再発に対する重粒子線治療

#### I) 直腸癌局所再発背景

前述しましたが、直腸癌の局所再発は、切除の対象となるものが少なく、また切除となっても予後が悪いことより治療困難なことが临床上大きな問題でした。再発患者さんの治療として多くは放射線治療が選択されます。しかし、再発腫瘍は消化管など放射線感受性の高い重要臓器に隣接していることが多く、従来の放射線治療では小腸などの耐用線量

(約45Gy)が低いことを考慮すると、再発病巣に根治線量を照射することは困難でした。さらに最近では5FUなどを中心とする放射線化学療法が行われるようになってきましたが、それでも満足すべき数字ではありませんでした。

そこで高LET線のなかで線量分布が優れている重粒子線に期待がもたれました。

#### II) 直腸癌術後再発に対する炭素イオン線治療の第I/II相試験および第II相試験の概要

直腸癌術後再発に対する炭素イオン線治療は、2001年4月から第I/II相臨床試験(直腸術後0003)が開始されました。目的は、重イオン線治療に対する正常組織反応と腫瘍に対する局所反応の評価ならびに治療技術の確立であり、適正線量の決定のため線量を増加させる形式を採っている。本試験は2004年2月まで試験が行われ38人の患者さんが治療されました。この結果を受けて2004年4月から重粒子線の治療線量を73.6GyEに固定し先進医療として第II相試験が開始され現在も継続中です。

#### III) 試験治療の内容

治療の対象となる患者さんは、直腸癌切除後の骨盤内(ただし初回時の手術野に近接した骨盤周囲の軟部組織もこれに含める)に限局する再発病変のみを有し、その再発腫瘍と消化管などの放射線感受性の高い臓器が5mm以上離れていること、および先行する直腸癌切除術で組織学的に完全に切除されていることが大きな条件です。さらには当該重粒子線治療部位に放射線治療の既往があったり、他に外科的治療の困難な合併疾患を有していたり、活動性の重複癌を有する患者さんは除かれました。炭素イオン線の線量炭素イオン線の線量はグレイ等価線量(GyE)で

67. 2GyE/16 回/4 週間（1 回線量4. 2GyE）から開始し、照射効果と安全性を確認しながら5%ずつの線量を増加し70. 4GyE, 73. 6GyEで治療を行いました。また第II臨床試験は第I/II臨床試験の最大線量である73. 6GyEを用いて治療をおこないました。

2001/04-2004/02 2004/04-2008/02

第I/II相臨床試験 38 (+3) 人	
先進医療(第II相)	65 (+2)

#### IV) 解析結果

##### (1) 第I/II相試験 (38人)

###### (A) 正常組織反応

現在までのところ、消化管・尿路にgrade 3以上の重篤な副作用は認められていません。しかし、皮膚では遅発反応として、腫瘍の壊死層が皮膚経由で外と交通し膿瘍を形成した患者さんが1人認められました。

###### (B) 抗腫瘍効果と生存率

抗腫瘍効果として局所制御率（一定期間後の重粒子線照射野局所の腫瘍の再発あるいは再燃を認めない患者さんの割合）を検討しました。3年局所制御率で、67. 2GyEで70. 0%、70. 4GyEで86. 1%、73. 6GyEで81. 8%と70GyE以上では良好な結果でした。また、3年生存率は67. 2GyEで36. 0%、70. 4GyEで60. 0%、73. 6GyEでは75. 0%と線量が高くなるにつれて生存率の上昇が認められました。

##### (2) 第I相試験の73. 6GyE治療患者さん+第II相試験 (61人)

現在重粒子線治療の治療線量で用いている73. 6GyEの線量で治療を受けた患者さんを解析しました。内訳は第I相試験の73. 6GyE治療患者さん+6ヶ月以上治

療から経った第II相試験の患者さん計61人です。

###### (A) 正常組織反応

現在までのところ、消化管・尿路にgrade 3以上の重篤な副作用を認めていません。皮膚では、腫瘍の壊死層が皮膚経由で外と交通し膿瘍を形成し皮膚のgrade3となった患者さんが2例および吻合部再発にて腸管に潰瘍が見られた1例が認められました。

###### (B) 抗腫瘍効果と生存率

局所制御率は、1年で98%、2年で93%、3年で93%、5年で93%と5年でも再発が起こる患者さんは7%と極めて低い値で良好な結果でした。生存率は1年で95%、2年で81%、3年で68%、5年で57%でした。

###### (C) 治療成績の比較

以上の成績を他の施設からの報告例と比較してみました。表1は直腸癌局所再発に対する一般の放射線治療での成績です。我々の重粒子線治療の成績は他の放射線治療の成績に比較して極めて高く良好な成績と思われれます。

次に我々の治療成績を他の施設からの手術治療の報告例と比較してみました(表2)。我々の重粒子線治療の成績は、多くの手術治療の成績に比較して同等かあるいは高く。外科的治療を受けなくても外科的治療以上の良好な成績が得られることがわかりました。

#### 4. 適応拡大への試み

高度先進医療に移行し、ニーズに応えるため適応拡大にもつとめてきました。骨盤内の再発病巣は、消化管と近接していることが多く、消化管が照射野から避けられないことで不適合となり治療できない患者さんが少なくありませんでした。これらの患者さんに対しては腫瘍と消化管とに一定の距離を保つ

表1. 直腸癌局所再発に対する放射線療法の成績

報告者	患者数	治療線量(Gy)	2年生存率	5年生存率	局所制御率
Ciatto S 1982	108	35-50	5%(3y)	3%	
O'Connell 1982	17	50	45%	0%	24%(2y)
Wong CS, 1991	22	45-50	27%	16%	9%(5y)
Lybert MLM 1992	76	44(6-66)	61%(1y)	13%(3y)	28%(3y)
Knol HP, 1995	50	60(12-80)	27%	8%	
Murata, 1997	17	44.8(24-69)	32.9%(1y)		53%
	18	44.2(12-60)	44.4%(1y)		46%
<b>山田2008</b>	<b>61</b>	<b>73.6</b>	<b>81%</b>	<b>57%</b>	<b>93%(1y)</b>

表2. 直腸癌局所再発に対する手術療法の成績

報告者	報告年	患者数	1年生存率	2年生存率	5年生存率
Katou	1994	32	93%	82%	46%
Garcia-Aguilar J	1999	42	88%	62%	35%
Wanebo	1999	53	91%	62%	31%
Salo JC	1999	71	88%	75%	31%
Saitou	2003	43	91%	78%	39%
Moriya	2004	48	95%	76%	36%
<b>山田2008</b>	<b>2008</b>	<b>61</b>	<b>81%</b>	<b>57%</b>	<b>57%</b>

ためにスペーサーを置くことで対応しました。重粒子線治療の場合、消化管と腫瘍の距離が5mmあれば消化管を安全に照射野からはずすことが可能です。

このためスペーサーをとしてゴアテックスシート

等を千葉大学・千葉県がんセンター・都立駒込病院の協力にて40例に施行し良好な結果が得られています。



独立行政法人 放射線医学総合研究所

**第10回  
一般講演会**