

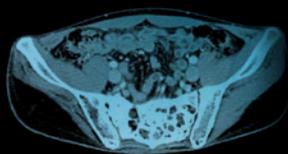
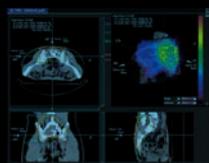
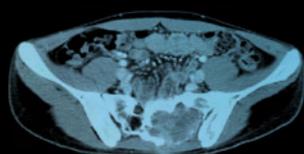
Radiological Sciences

放射線科学

2007.07

Vol.50

第50巻 第7号



特集

ここまで来た重粒子線治療

— 現状と将来展望 —

ISSN 0441-2540



Contents

04 特集「ここまで来た重粒子線治療」

—現状と将来展望—

Ⅰ 重粒子線治療研究の過去、現在、未来

- 05 1. 放医研における重粒子線治療の臨床成果
/重粒子医科学センター長 辻井 博彦
- 20 2. 重粒子線治療臨床研究の将来展望
/臨床治療高度化研究グループ 鎌田 正
- 26 3. 重粒子線による治療症例
/重粒子医科学センター病院 溝江 純悦

Ⅱ 重粒子線治療装置の開発研究

- 28 1. 普及型炭素線がん治療装置の開発
/物理工学部 金井 達明
- 33 2. 次世代照射システムの開発研究
/次世代照射システム研究グループ 野田 耕司

Ⅲ 重粒子線治療の普及に向けた取り組み

- 39 1. 重粒子線治療等新技术の医療応用に係る放射線防護のあり方に関して
/医療放射線防護研究室 西澤 かな枝
- 43 2. 重粒子線治療における品質管理
/放射線治療品質管理室 福村 明史
- 44 3. 重粒子線治療のための人材育成
/重粒子線がん治療普及推進室 北川 敦志

Ⅳ 重粒子線治療の生物学的研究

- 47 1. 臨床効果モデル
/臨床治療高度化研究グループ 松藤 成弘
- 51 2. 生物研究のめざすもの
- 53 2-1 粒子線の線質と生物効果-LET、損傷、酸素効果、他
粒子線生物研究グループ 古澤 佳也
- 55 2-2 HiCEP法-医学応用に向けて
先端遺伝子発現研究グループ 安倍 真澄
- 58 2-3 重粒子線照射による生物効果と癌細胞特異的な放射線増感
粒子線生物研究グループ 岡安 隆一
- 60 2-4 薬剤による正常組織の放射線防護
粒子線生物研究グループ 安西 和紀
- 60 2-5 遺伝子解析による重粒子線治療効果・転移リスクの予測をめざして
ゲノム診断研究グループ 今井 高志

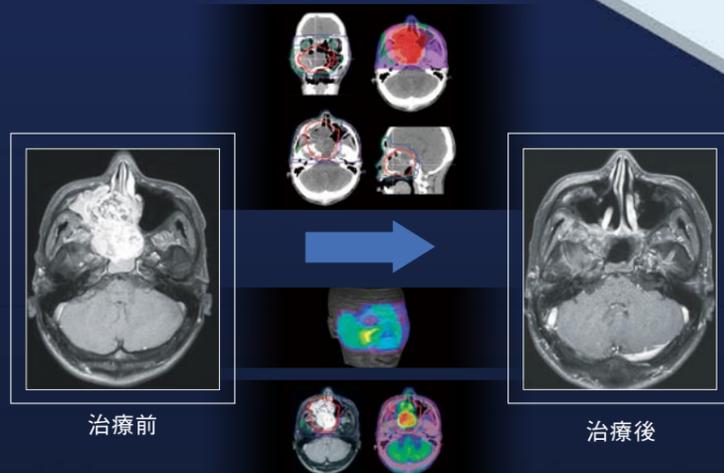
Ⅴ 共同利用研究の現状と将来計画

- 62 物理工学部 ビーム利用調整室 村上 健

66 印象記

「PTCOG 46」

緊急被ばく医療研究センター 被ばく医療部 立崎 英夫
重粒子線がん治療普及推進室 藤田 敬



特集 ここまで来た重粒子線治療 — 現状と将来展望 —

重粒子医科学センター
センター長
辻井 博彦

序言

放射線医学総合研究所（放医研）では、1994年6月21日、HIMAC から得られる炭素線を用いて重粒子線治療が開始された。それ以来、種々の疾患について適切な照射技術や線量分割法を開発するための臨床試験が行われ、2003年10月には「高度先進医療（いまの先進医療）」としての承認が得られ、一般医療の仲間入りを果たすまでになった。これまでに治療された患者数は3,100人以上になり、多くの疾患で重粒子線の有用性を示す成果が得られている。

HIMACは、1984年に始まった「対がん10カ年総合戦略」の一環として建設されたものである。医療を目的とした重粒子加速器としては世界初のもので、がん治療と同時に生物・物理工学研究にも供される多目的共同利用施設として稼働してきた。ちなみに、最近10年間のHIMAC共同利用研究における課題数は毎年120以上もあり、利用者数は500～600人で、関連の研究業績も質・量ともに大きく伸びている。

HIMACはこのように、臨床応用と基礎研究とが車の両輪のような関係で行われ、多大な実績を上げてきた。わが国で粒子線の医学利用というと、HIMACが建設される前はもっぱら外国の加速器に頼るのが常であった。しかし、HIMAC建設により自前でこれができるようになってからは、日本は重粒子線の医学利用の分野で名実ともに世界のリード役になったのであり、これは歴史的快挙といえる。

がん治療における重粒子線の特徴は、従来の放射線よりも線量集中性に優れ、かつ高い生物効果を示すことである。そのため、これまで光子線抵抗性と言われてきた難治性がんに対して有効性が期待され、従来の治療よりも治療期間を大幅に短縮できる可能性を有している。これが本当であることは、これまでに行われた臨床試験の成果や、いま進行中の臨床試験および先進医療の成績、ならびにこれまでに開発された数多くの照射技術をみれば、一目瞭然であると思われる。しかし、一般的にはこれだけでは不十分で、より客観的なデータが求められる。これを示すことが、今後の放医研に課せられた義務である。

放医研ではこれまで、所内外の関係者の支援のもと多くの部位のがんに対し重粒子線治療（炭素線を使用）を行い、本治療法の安全性と抗腫瘍効果を明らかにしてきた。この特集号では、重粒子線治療に関する過去と現在、さらにその未来、つまり将来計画について詳しく紹介する。

《I》重粒子線治療研究の過去、現在、未来

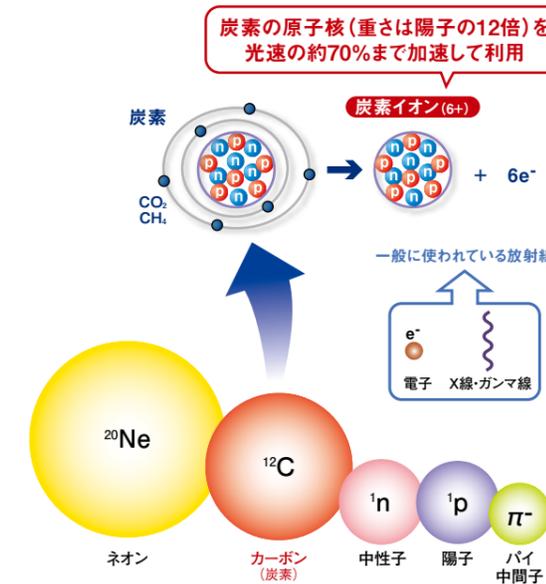
1. 放医研における重粒子線治療の臨床成果

重粒子医科学センター

辻井 博彦、鎌田 正、溝江 純悦、馬場 雅行、辻 比呂志、加藤 博敏、加藤 真吾、山田 滋、安田 茂雄、柳 剛、今井 礼子、加藤 弘之、原 竜介、山本 直敬、須金 紀雄、長谷川 安都佐、高木 亮、中嶋 美緒、田巻 倫明、清原 浩樹、今田 浩史、野宮 琢磨、別所 央城、恩田 健志、神立 進、吉川 京燦、岸本 理和、江澤 英史

1. がん治療における重粒子線の特徴

現在、ヒトの治療に用いられている粒子線は、陽子線と炭素線であるが、これ以外にヒトに用いられたことのある粒子線には、負のハイ中間子線、ヘリウム線、ネオン線、シリコン線、およびアルゴン線などがある（図I-1-1）。それぞれ固有の性質を有しているが、現在、治



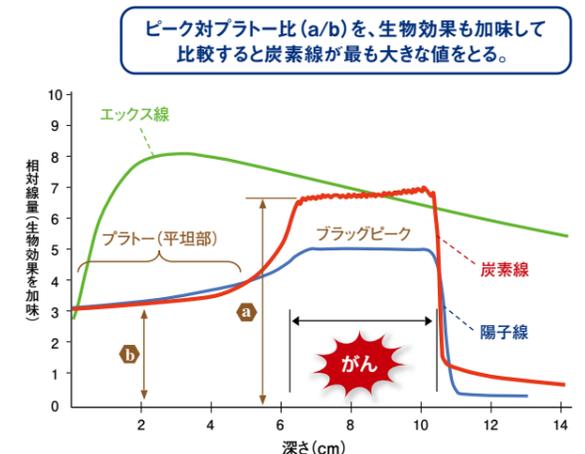
図I-1-1: 各種放射線の種類

療に用いられているのは陽子線と炭素線の二つだけである。一般に、電子より重い粒子を高速に加速したものは重粒子線と呼ばれるが²⁾、粒子線の名称は国際的に必ずしも統一されていないので、注意が必要である。EU諸国の一部では、粒子線治療を総称してハドロン治療と呼んだり、炭素線位までを軽イオン線と呼んだりしている。放医研では、重粒子線の一つである炭素線をがん治療に用いているが、ここでは特に断らない限り、重粒子線という炭素線を指すことにする。

炭素線と陽子線は、共通の性質として、任意の深さで止まる寸前に最大の電離を起こしブラッグピークを形成

する。がん治療においてこの性質は非常に有利で、病巣の近くに重要組織があっても安全に高線量を照射出来ることになる。

一方、電離放射線の生物作用はDNAに与える損傷によると考えられ、その程度は放射線の飛跡に沿って生じる電離密度に左右される。飛跡の単位長さあたりに付与される平均エネルギーのことを線エネルギー付与(LET)といい、粒子の比重が重くなるほど、また深部にいくほど大きくなる（図I-1-2）。炭素線のピーク部のLETは、光子線や陽子線より大きな値を有するため、生物学的効



図I-1-2: 生物効果を加味した各種放射線の線量分布

果(RBE)は2~3倍大きく、放射線損傷は回復しにくく、組織内酸素濃度の影響を受けにくく、また細胞周期内での放射線感受性差は小さいという、がん治療上都合の良い生物学的特徴を有している。粒子線のRBEは、粒子の質量が大きくなるほど大きくなるが、プラトー部のRBEに対するピーク部のRBEの比を比較すると、各種イオン線のなかで炭素線が最も大きな値をとり³⁾、最もバランスのとれた粒子線ということになる⁴⁾。これが、放医研でわれわれが炭素線を選択した最大の理由なのである。

以上をまとめると、重粒子線のなかでも炭素線は、陽

子線のように単に物理的な線量集中度が優れているだけでなく、体内深部に行くほどRBEが大きくなり、その生物学的線量分布は他のイオン線よりも優れ、そのぶん周辺正常組織の副作用が少なく、エックス線や陽子線に抵抗性を示す難治性がんにも高い効果が期待できることになる。

炭素線はまた、短期照射が可能であると言う点も治療上有利な点である^{1,5)}。これについては後述する。

2. 重粒子線臨床試験の実施体制と先進医療

放射線医学総合研究所（放医研）の重粒子線治療は、開始以来一貫して「重粒子線治療ネットワーク会議」を頂点とする委員会組織の審議のもと、倫理的、科学的に実施するように努めてきた。図 I-1-3 に重粒子線治療実施体制を示す。臨床試験プロトコルはすべて疾患別分科会と計画部会で作成され、倫理審査委員会の審査を受

け、最終的にネットワーク会議で承認されたものである。個々の臨床試験を継続することの妥当性については評価部会で審議され、その結果内容はすべて公開で開催されるネットワーク会議に提出されてきた。臨床試験に関する各種会議数は年間 100 回以上に及んでいる。

重粒子線治療はこれまですべて臨床試験として行われてきたが、平成 15 年 10 月、「固形がんに対する重粒子線治療」という名称で「高度先進医療」を行うことが承認された。高度先進医療とは、新しい医療技術の出現や医療に対するニーズの多様化に対応して、先進的な医療技術と一般の保険診療の調整を図る主旨のもと「特定承認保険医療機関」で実施することが許された医療のことである。対象患者から自己負担金として、通常の医療費（健康保険自己負担分）に加えて高度先進医療のための特別料金の徴収が可能となった。高度先進医療に係る費用計算は、HIMAC 装置の建設費、人件費、消耗治療材料、加速器の運転費（水・光熱費など）や維持管理費な

どを勘案して算出した。

なお、平成 18 年 10 月、健康保険法の一部を改正する法律において、旧制度の抜本的見直しがあり、新たな枠組みとして「特定療養費制度」を廃止し、「評価療養」と「選定療養」とに再構成されることになった。評価療養とは、保険適用外療養のうち医学的な価値が定まっていない新しい治療法や新薬など、将来的に保険導入をするかどうかが評価される療養のことである。選定療養とは、特別な療養環境など患者が自ら希望して選ぶ療養で、保険導入を前提としない療養のことである。この制度は、「評価療養」及び「選定療養」を受けたときに、療養全体にかかる費用のうち基礎的部分については保険給付をし、特別料金部分については全額、患者の自己負担とすることによって、選択の幅を広げようとするものである。つまり、保険適用外の先進的な医療技術であっても、一定の条件を満たせば保険と併用することができることになったのである。従来の特定制度では、保険との併用が認められる医療技術を高度先進医療と先進医療に区分しており、高度先進医療については大学病院などの「特定承認保険医療機関」でのみ実施が可能とされるなど、厳しい承認要件があった。しかし、保険外併用療養費制度に再編されたことで、従来高度先進医療も「先進医療」としての承認要件を満たしていれば、どの医療機関でも実施できることになった。

先進医療の承認により、重粒子線治療は一般医療の仲間入りを果たしたといえるが、疾患によっては、現時点で得られている治療成績では不十分である。例えば、脳腫瘍や膀胱癌などの超難治がんはさらなる成績向上を目指す必要があり、そのための臨床試験の継続は放医研に課せられた責務の一つである。従って、放医研の重粒子線治療は、先進医療の実施とともに、一部の疾患については臨床試験も継続することになっている。

3. 重粒子線治療成績

3-1 プロトコルの概要

1994 年 6 月 21 日に開始された重粒子線治療では、主に、頭頸部腫瘍、脳腫瘍、肺癌、肝細胞癌、前立腺癌、子宮癌、骨・軟部腫瘍、食道癌などのうち、従来法では治療困難なグループを対象としてきた。表 I-1-1 はこれ

表 I-1-1: 重粒子線治療プロトコル一覧

プロトコル名	番号	Phase	登録期間(予定)
頭頸部腫瘍	(9301)	I/II	18回/6週 終了(H6.6~H8.2)
頭頸部腫瘍I	(9504)	I/II	16回/4週 終了(H8.4~H9.2)
頭頸部腫瘍II	(9602)	II	16回/4週 (H9.4~)(H15.11~)先進医療
頭頸部M(骨軟部)	(0006)	I/II	16回/4週 (H13.4~)
頭頸部V(悪性黒色腫)	(0007)	II	16回/4週 (H13.4~)(H15.11~)先進医療
T3/T4 舌癌	(9304)	I/II	重イオン+手術 16回/4週 終了(H6.9~H7.2)
中枢神経腫瘍	(9302)	I/II	X線+重イオン 25回/5週+8回/2週 終了(H6.9~H14.2)
中枢神経腫瘍II	(0101)	I/II	重イオン 20回/5週 (H14.4~)
非小細胞肺癌	(9303)	I/II	肺野型+局所進行癌 18回/6週 終了(H6.10~H10.8)
非小細胞肺癌II	(9701)	I/II	肺野型+局所進行癌 9回/3週 終了(H9.9~H11.2)
非小細胞肺癌III	(9801)	I/II	肺門近接型 9回/3週 H17.9より2に移行
非小細胞肺癌IV	(9802)	I	肺野末梢型 9回/3週 終了(H.11.4~H13.2)
非小細胞肺癌V	(9903)	I/II	局所進行癌 16回/4週 (H12.4~H15.2)(H15.11~)先進医療
非小細胞肺癌VI	(0001)	I/II	肺野末梢型 4回/1週 終了(H12.10~H15.2)
非小細胞肺癌VII	(0005)	I/II	肺門・縦隔リンパ節転移 12回/3週 (H13.4~)
非小細胞肺癌VIII	(0201)	I/II	肺野型1回 (H15.4~)
非小細胞肺癌IX	(0503)	I/II	12回/3週 (H18.4~)
肝細胞癌	(9401)	I/II	15回/5週 終了(H7.4~H9.2)
肝細胞癌II	(9603)	I/II	12回/3週→8回/2週→4回/1週 終了(H9.4~H13.2)
肝細胞癌III	(0004)	II	4回/1週 終了(H13.4~H15.2)
肝細胞癌IV	(0202)	I/II	2回/2日 終了(H15.4~H17.9)(H17.9~)先進医療
転移性肝癌	(0506)	I/II	1回 (H18.4~)
前立腺癌	(9402)	I/II	重イオン+ホルモン 終了(H7.4~H9.10)
前立腺癌II	(9703)	I/II	重イオン単独及び重イオン+ホルモン 終了(H9.10~H12.2)
前立腺癌III	(9904)	II	20回/5週 H17.9より2に移行
子宮頸癌	(9403)	I/II	均等分割 終了(H7.4~H9.11)
子宮頸癌II	(9702)	I/II	原発部のみ線量増加 終了(H9.10~H12.2)
子宮頸癌III	(9902)	I/II	20回/5週 終了(H12.4~H18.2)
子宮癌IV	(0508)	I/II	20回/5週 (H18.4~)
子宮癌	(9704)	I/II	12回/3週+ブースト 8回/2週 (H10.4~)
総合研究I	(9404)	I/II	これまでに安全性が確認された線量分割法での治療が応用可能なもの (H15.11~) 先進医療
総合研究II	(9404)	I/II	プロトコル開発の基礎研究 (H7.4~)
骨・軟部腫瘍	(9501)	I/II	16回/4週 終了(H8.4~H12.2)
骨・軟部腫瘍II	(9901)	II	16回/4週 H17.9より2に移行
食道癌(術前)	(9502)	I/II	20回/5週 終了(H8.4~H11.2)
食道癌(根治)	(9503)	I/II	24回/6週 終了(H8.4~H11.2)
食道癌(術前)	(9905)	I/II	切除非適応 12回/3週 終了(H12.4~H13.2)
食道癌(術前短期)	(0301)	I/II	8回/2週 (H16.7~)
直腸癌術後再発	(0003)	I/II	16回/4週 (H13.4~)(H16.4~)先進医療
頭蓋底腫瘍	(9601)	I/II	総合より独立 16回/4週 (H8.10~)(H16.4~)先進医療
肺癌I(術前)	(9906)	I/II	16回/4週 終了(H12.4~H15.2)
肺癌II(術前)	(0203)	I/II	8回/2週 (H15.4~)
肺癌III	(0204)	I/II	局所進行 12回/3週 (H15.4~)
肺癌IV(化療併用)	(0513)	I/II	局所進行 12回/3週 開始延期
眼腫瘍I	(0002)	I/II	重粒子線 H17.9より2に移行
眼腫瘍	(P9601)	II	重粒子線治療 終了(H8.9~H15.7)
涙腺I	(0102)	I/II	12回/3週 (H14.4~)

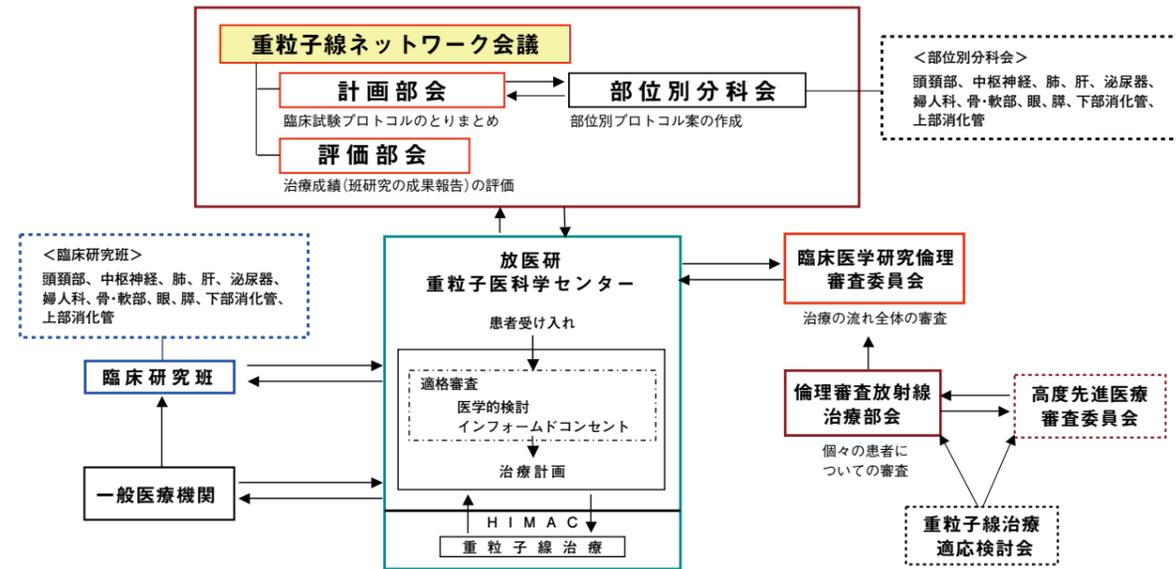
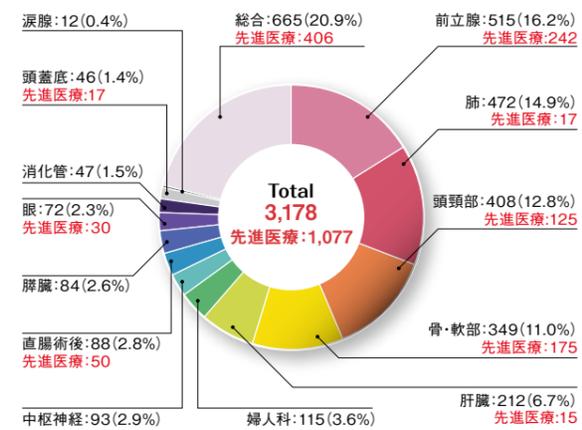


図 I-1-3: 放医研における重粒子線がん治療実施体制

表I-1-2: 放医研における重粒子線治療の登録患者数(登録期間: 1994年6月~2007年2月27日)

部位	1994-2002										2003		2004		2005		2006		合計		総計
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	臨床	先進	臨床	先進	臨床	先進	臨床	先進	臨床	先進		
頭頸部	9	10	19	31	22	38	29	39	40	26	9	9	36	4	31	7	49	283	125	408	12.8%
中枢神経	6	8	10	6	9	7	15	10	6	5		3		4		4		93	0	93	2.9%
頭蓋底				6	4	2	2	4	8	3		8		5		4		29	17	46	1.4%
肺	6	11	28	18	29	36	47	51	57	46	4	47	8	44	1	35	4	455	17	472	14.9%
肝臓		12	13	19	25	17	22	28	18	22		14		4	10	3	5	197	15	212	6.7%
前立腺		9	18	10	30	30	31	44	47	54	23	62		73		84	273	242	515	16.2%	
婦人化(子宮)		9	13	11	10	11	13	5	10	7		8		10		8		115	0	115	3.6%
骨・軟部組織		9	13	19	18	25	23	32	32	35	8	57		52		58		174	175	349	11.0%
消化管(食道)			1	16	4		2					9		9		6		47	0	47	1.5%
膵臓							3	7	12	18		11		13		20		84	0	84	2.6%
直腸術後								10	13	15		18		11		21		38	50	88	2.8%
眼(悪性黒色腫)								8	16	18		13		4		13		42	30	72	2.3%
涙腺									5	3				4				12	0	12	0.4%
総合		24	15	29	16	29	12	12	12	25	12	9	84	21	137	55	173	259	406	665	20.9%
小計										277	56	110	286	113	324	138	411	2101	1077	3178	100.0%
合計	21	83	126	159	168	188	201	241	276	333		396		437		549		3178			

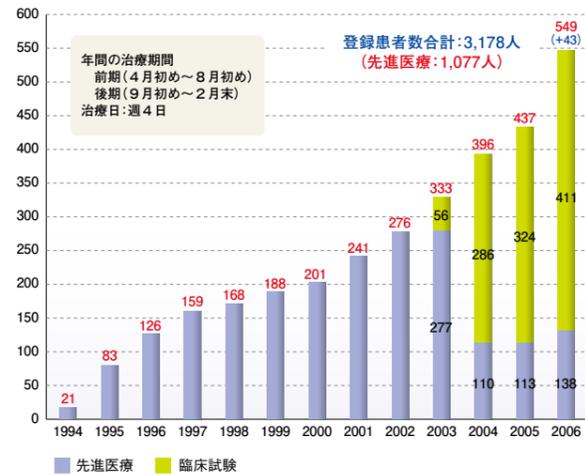
臨床: 臨床試験、先進: 先進医療



図I-1-4: 重粒子線治療の登録患者数(1994年6月~2007年2月27日)

までに作成されたプロトコルの一覧表である。2007年2月までに登録された患者総数は3,178名(3,362病巣)で、さまざまな部位が治療された(表I-1-2、図I-1-4)。重粒子線治療の安全性を確認し抗腫瘍効果の手がかりを得るための第I/II相試験では、疾患毎に照射回数と照射期間を固定し、照射線量は5~10%ずつ段階的に増加した。第I/II相試験により推奨線量が決まると第II相試験に移行した。図I-1-5に示した通り、登録患者数は毎年右肩上がりに増加してきた。これは照射法が確立され円滑に実施可能になったことに加えて、一人当たりの治療回数・期間が大幅に短縮されたことによる。

重粒子線治療は、主に従来法では治療が困難な疾患を対象としたことから、患者は全国各地から集まってくる。



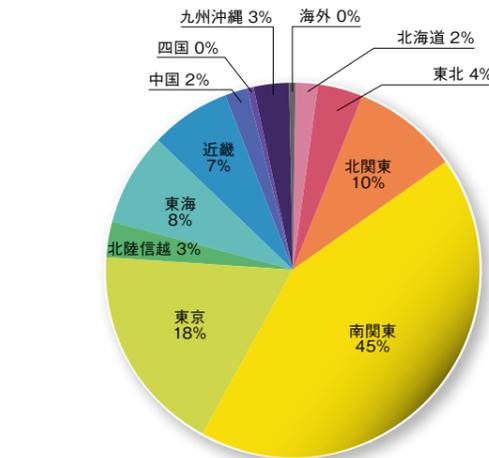
図I-1-5: 重粒子線治療の登録患者数(1994年6月~2007年2月27日)

実際に患者の居住地をみると、全体の72%は関東地域(南関東44.8%、東京17.6%、北関東9.5%)で、次いで東海7.6%、近畿6.6%、東北3.6%、北陸信越3.2%、その他7.0%で、圧倒的に放医研の所在地である千葉近辺が多かった(図I-1-6)。これは恐らく、重粒子線治療に関する情報の得やすさとか、高齢者が多いがん患者の移動手段の問題とかが関連していると思われる、重粒子線治療の普及を考える上で、貴重なデータを与えるものである。紹介施設をみても、周辺の大学病院やがんセンターなどが多く、これまた立地条件を考える上で重要なデータである。

重粒子線は、体内深部にいくほどRBEが高くなるという、治療上有利な性質を有しているため、治療を短期

表I-1-3: 主な部位の線量分割法と生物効果線量(BED)

部位	線量分割法(GyE/回/週)	一回線量(GyE)	BED($\alpha/\beta=10$)	BED($\alpha/\beta=2.5$)
頭頸部: 腺癌、黒色腫など肉腫	57.6/16/4	3.6	78.3	140.5
	70.4/16/4	4.4	101.4	194.3
脳	58.0/20/5	2.9	74.8	125.3
頭蓋底	57.6/16/4	3.6	78.3	140.5
	90.0/18/5	5.0	135.0	270.0
肺(I期): 末梢型	72.0/9/3	8.0	129.6	302.4
	60.0/4/1	15.0	150.0	420.0
	28.0/1/1日	28.0	-	-
	44.0/1/1日	44.0	-	-
肺門型非腫瘍形成型	54.0/9/3	6.0	86.4	183.6
	68.4/12/3	5.7	107.4	224.4
肝: 肝細胞癌	79.5/15/5	5.3	121.6	248.0
	69.6/12/3	5.8	110.0	231.1
	58.0/8/2	7.2	100.0	226.2
	52.8/4/2	13.2	122.5	331.6
	38.8/2/2日	19.4	114.1	339.9
骨・軟部組織	70.4/16/4	4.4	101.4	194.3
前立腺	66.0/20/5	3.3	87.8	153.1
膵: 術前	33.6/8/2	4.2	47.7	90.1
	根治	50.4/12/3	4.2	71.6
直腸(術後骨盤内再発)	73.6/16/4	4.6	107.5	209.0

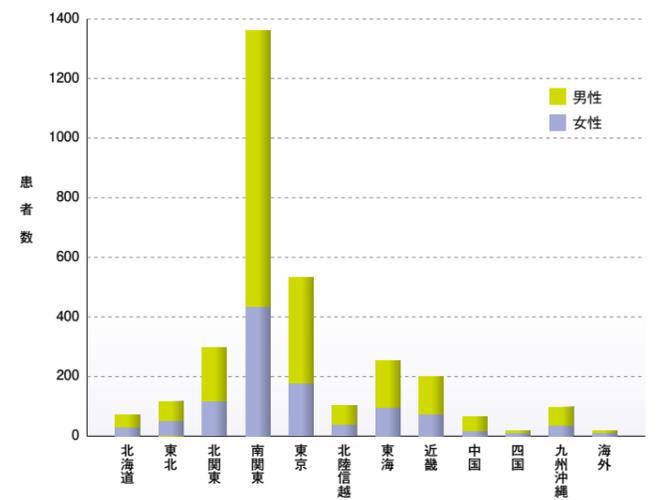


図I-1-6: 患者居住地の地域別分布

間に終わることが可能である。I期肺癌や肝癌に対しては、それぞれ1、2回照射で済む治療が可能となり、また照射回数が比較的長い前立腺癌や骨・軟部腫瘍においても、X線や陽子線治療の照射回数と比べると約半分の16~20回で治療している(表I-1-3)。現在、患者一人当たりの照射回数は平均12回、約3週間である。

3-2 全体の有害反応

これまでに登録された症例の約半数は、最適な照射量や照射期間を決めるための第I/II相試験(線量増加試験)で治療された患者で、治療線量を5~10%ずつ増加させることにより、安全性と抗腫瘍効果の両面で最も妥当と思われる推奨線量が求められた。線量増加試験において



は、治療線量が大きくなると良好な局所制御率が期待できるが、その反面、有害反応もより重篤になるという側面をもっている。理想的には、重篤な有害反応が発生する直前に線量増加を終了することである。多くのプロトコルでそれが可能であったが、最も初期の第I/II相試験で治療された前立腺癌、子宮癌、食道癌のうち高線量が照射された症例のなかから、消化管の重篤な副作用が出現した。この副作用については、原因を詳細に検討し、安全線量を決定するとともに照射方法を改善するなどした結果、その後は同様の副作用は全く認められなくなった。

表I-1-4-1: 放医研における炭素線治療結果 (治療期間:1994年6月～2007年2月)

プロトコル	相	対象	照射法(回/週)	患者数	3年局所制御率	生存率		備考	
						3年	5年		
頭頸部-1+2	I / II	局所進行癌	49~70/16~18/4~6	34	81%	48%	37%	*4年生存率	
	II	局所進行癌 - 腺様嚢胞癌 - 腺癌 - 悪性黒色腫 - その他	57.6/16/4	284	73%	57%	43%		
頭頸部-3 (9602)				85	89%	77%	67%		
頭頸部-4				37	81%	63%	47%		
頭頸部-5	I / II	肉腫 悪性黒色腫 - 炭素線+化学療法	70.4/16/4 57.6/16/4	23 63 54	100% 76% 83%	61% 56% 59%	41%* 49%* 59%*		
頭蓋底/ 傍頭腫	I / II	頭蓋底/ 傍頭腫 - 脊索腫	48.0~60.8/16/4	42 25	93% 89%	94% 100%	88% 88%		
肺-1 (9303)	I / II	I期 (肺野型)	59.4~95.4/18/6	47	65%	64%	41% (61%)*		() *原病による生存率 **線量増加検討中
肺-2 (9701)	I / II	I期 (肺野型)	72.0~79.2/9/3	34	91%	55%	40% (58%)*		
肺-3 (9802)	II	I期 (肺野型)	72.0/9/3	50	95%	66%	50% (76%)*		
肺-4 (0001)	I / II	I期 (肺野型)	52.8~60.0/4/1	79	90%	62%	36% (69%)*		
肺-3+4	-	I期 (肺野型)	4回分割及び9回分割照射	129	93%	64%	43% (73%)*		
		- IA (≤3cm)		71	99%	78%	55% (88%)*		
		- IB (>3cm)		58	85%	47%	29% (51%)*		
肺-5 (0201) **	I / II	I期 (肺野型)	28~44 (1回照射)	120	70%	49%	-		
肺-6 (9801)	I / II	I期 (肺門型)	57.6~61.2/9/3	23	91%	64%	31% (68%)		
肺-7 (9903)	I / II	局所進行癌	68~76/16/4	37	88%	38%	38% (56%)		
肝-1	I / II	T2~4 MONO	49.5~79.5/15/5	24(24)	81%	50%	25%	() 病変数	
肝-2	I / II	T2~4 MONO	48~69.6/4~12/1~3	82(86)	87%	48%	26%		
肝-3	II	T2~4 MONO	52.8/4/1	44(47)	96%	58%	35%		
肝-2+3	-	52.8Gy/4回治療	52.8/4/1	61(69)	94%	57%	34%		
肝-4	I / II	52.8Gy/4回治療(単発・3~5cm)	52.8/4/1	20(22)	91%	75%	70%		
肝-4	I / II	T2~4 MONO	32.0~38.8/2 fr/2 days	36(36)	84%	77%	-		

表I-1-4-2: 放医研における炭素線治療結果 (治療期間:1994年6月～2007年2月)

プロトコル	相	対象	照射法(回/週)	患者数	3年局所制御率	生存率		備考
						3年	5年	
前立腺-1	I / II	B2~C	54~72/20/5	35	97%	94%	89%	5年無再発生存率 91%
前立腺-2	I / II	A2~C	60~66/20/5	61	100%	97%	90%	5年無再発生存率 78%
前立腺-3	II	T1C~C	66/20/5	365	99%	94%	92%	5年無再発生存率 90%
前立腺-2+3	全例	A2~C	66/20/5	406	99%	94%	92%	5年無再発生存率 88%
		- 低リスク		75	98%	96%	96%	5年無再発生存率 88%
		- 中リスク		77	100%	95%	95%	5年無再発生存率 98%
		- 高リスク		254	100%	94%	91%	5年無再発生存率 86%
		- PSA <20		235	99%	95%	93%	5年無再発生存率 90%
		- PSA >20		171	100%	94%	92%	5年無再発生存率 86%
子宮-1	I / II	Ⅲ~Ⅳa(扁平上皮癌)	53~72/24/6	30	49%	40%	37%	
子宮-2+3	I / II	Ⅱ~Ⅳa(扁平上皮癌)	64~72/20~24/5	36	72%	52%	45%	
		- Ⅲ期			74%	56%	46%	
		- Ⅳa期			63%	38%	38%	
子宮腺癌	I / II	Ⅱ~Ⅳa(腺癌)	62.4~71.2/20/5	39	68%	68%	54%	
骨・軟部-1	I / II	切除不可能	52.8~73.6/16/4	57	63%	47%	36%	骨盤及び傍脊椎を含む
骨・軟部-2	II	切除不可能	70.4~73.6/16/4	246	84%	68%	49%	
骨・軟部-1+2	-	骨肉腫	52.8~73.6/16/4	50	57%	42%	25%	
		脊索腫	52.8~73.6/16/4	79	96%	91%	81%	
直腸-1	I / II	術後骨盤内再発	67.2~73.6/16/4	71	86%	64%	42%	
膵:術前-1	I / II	切除可能 All	44.8~48.0/16/4	22	-	23.8% (36.3)*		*2年生存率
術前-2	I / II	切除可能 All	30.0~33.2/8/2	11	-	20.0% (40.0)*		**1年生存率
局所進行	I / II	切除不可能 All	38.4~48.0/12/3	36	-	43.5%**		() 切除例
食道:術前	I / II	局所進行癌 T3 - T4	48.0~54.0/20/5	7	-	14%		
単独	I / II	切除不可能 T3 - T4	52.8~72.0/24/6	14	-	7%*		*2年生存率
術前短期	I / II	切除可能 T1b - T3	28.8~35.2/8/2	24	-	78%*		

表I-1-5: 非小細胞肺癌 (I期) の炭素線治療

プロトコル	9303 (I / II相)	9701 (I / II相)	9801 (I / II相)	9802 (II相)	0001 (I / II相)	0201 (I / II相)
期間	10/94~9/97	9/97~2/99	4/98~	4/99~12/00	12/00	4/03~
腫瘍のタイプ	全部位*	末梢型	中心型	末梢型	末梢型	末梢型
総線量 (GyE)	59.4~95.4	68.4~79.2	57.6~64.8	72	54 or 60	28~44
回数/週	18回/6週	9回/3週	9回/3週	9回/3週	4回/1週	1回
患者数(病巣数)	47(48)	34(34)	15(15)	50(51)	79(80)	120(120)
腺癌/扁平上皮癌/大細胞癌	26/22/0	18/15/1	13/2/0	32/19/0	53/24/2	75/42/1

*末梢型と中心型を含む

3-3 疾患別にみた局所制御率と生存率

これまでいろいろな疾患について50以上のプロトコルが作成され、臨床試験および先進医療が実施された。表I-1-4に部位毎の治療成績のまとめを示す。

1) 頭頸部腫瘍

重粒子線治療は頭頸部腫瘍ではじめられた。対象は主に、局所進行癌あるいは術後の再発で、他の治療法により治癒する見込みのないもので、部位は鼻腔と副鼻腔の腫瘍が多く、頭蓋底への浸潤例が多かった。最初の第I/II相試験は6週間に18回という分割法で、1996年2月までに17名が登録された。同年4月からは、4週間に16回という分割法で19名の患者が登録された。両者の結果を比較したところ、副作用や局所制御率で差は認められなかった⁶⁾。1997年4月からは、これらの臨床試験から得られた至適線量である57.6~64.0GyE/16回照射を用いた第II相試験が行われたが、現在まで大きな副作用を認めていない。頭頸部腫瘍の治療においては、視力温存が重要なテーマのひとつであるが、線量と視力との間にはっきりとした関係が認められず、照射容積が重要な因子であった⁷⁾。

これまでの治療効果をまとめると、局所制御は良好で、特に腺癌、腺様嚢胞癌、悪性黒色腫については80-90%という局所制御率が得られた。一方、悪性黒色腫患者の死亡原因の多くが遠隔転移による死亡であったことから、重粒子線と化学療法を併用する試みが始められた。これにより、重粒子線による高い局所制御と、遠隔転移の制御あるいは予防による生存期間の延長が期待される。

頭頸部領域の骨・軟部腫瘍の治療においては、よりよい局所制御をえるためには総線量を上げることが必要と判断され、現在は70.4GyEの16回照射が行われているが、局所制御は向上している。

2) 頭蓋底腫瘍

頭蓋底腫瘍は頭蓋骨の底部に発生する腫瘍の総称で、主

に脊索腫と軟骨肉腫が対象となる。腫瘍が脳の深部にあること、また重要な神経組織や血管などが近くにあるため、外科切除は危険性が高く、治療成績も不良である。陽子線治療の出現によって治療成績が改善する一方で、治療後5年以上たって再発する脊索腫もまれではないことが明らかとなっている⁸⁾。その点、重粒子線治療は、長期的に生存率を改善する可能性を有している⁹⁾。

われわれが治療した主な腫瘍は脊索腫と髄膜腫であった。重粒子線の線量増加に伴い腫瘍の縮小効果が見られたが、重篤な有害反応は認めていない。局所効果は、低線量群で脊索腫および髄膜腫にそれぞれ1例の局所再燃が見られた以外はすべて局所制御が得られている。特に最終の線量(60.8 GyE/16回/4週)で照射された症例は、すべて局所制御が得られている。

3) 肺癌 (非小細胞肺癌)

小型の非小細胞肺癌 (I期) を、発生部位により肺野末梢型と肺門近接型に分けて、治療方針を考えた。これは腫瘍で周辺正常組織の耐容線量が異なるので、それぞれについて線量分割法を変える必要があると考えたからである。

I期肺癌 (T1-2/N0/M0) の肺野末梢型に対して、短期照射法を確立するための臨床試験を行ってきたが、最初から短期照射を行った訳ではない。開始当初は、頭頸部腫瘍と同じ分割法 (18回/6週) を用いて治療し、その後は慎重に照射回数と期間を短縮して来た (表I-5)。線量増加に伴い肺有害反応の増加も認めたが、同時に総線量と局所制御率との間に明確な比例関係を認めた¹⁰⁾。照射技術としては、呼吸同期照射法が開発され、また1~2門よりも3~4門用いた照射法が安全であることが明らかになった。治療期間の短縮を目的とし、短期小分割照射法 (9回/3週、4回/1週) の可能性を探るための臨床試験を行ったが、副作用は軽微で、局所制御率は90%以上と良好であった¹¹⁾。生存率を手術成績 (1994年1年間の日本全国の肺癌登録調査の切除例7,408例の検討、日本肺癌学会・日本

呼吸器外科学会の合同調査)と比較すると、手術症例の5年生存率がIA期71.5%、IB期50.1%であるのに対し、重粒子線治療例ではIA期54.7%、IB期46.1%と、IA期では低い傾向が認められた。しかし、IA期の3年生存率は手術症例が81.3%であったのに対し、重粒子線治療例では75.6%と明らかな低下は認められなかった。重粒子線治療を受けた症例の平均年齢が約75歳と、手術症例の平均年齢65歳より約10年高齢であることを考えると、I期肺癌に対する重粒子線治療の成績は術後成績にはほぼ匹敵するといっても過言ではない。

現在、肺野末梢型に対して、1回照射法による第I/II相線量増加試験を行っているところである。総線量28.0GyEから開始して44.0GyEまで増加してきたが、いまのところ、重篤な有害事象は認められていない。一回照射法は、重粒子線の特徴を活かした究極の治療法で、これができるだけ早く先進医療に移行したいと思っている。

局所進行肺癌あるいは肺門型・肺門近接型肺癌に対する重粒子線治療についても、臨床試験が行われ、症例を蓄積中である。局所進行肺癌は、病期II-III Aで、パンコースト型腫瘍および縦隔型腫瘍を対象とした。全体の局所制御率は92.7%で、原病生存率(46ヶ月)52.7%が得られている。

これまでの成績をまとめると、手術非適応および手術拒否例のI期肺癌のうち肺野末梢型に対して、短期照射法(9回/3週、4回/1週)の安全性が確認され、その抗腫瘍効果も手術と同等あるいはそれ以上の成績が得られた。1日1回で終了する照射法の臨床試験は、間もなく終了予定であり、照射方法が確定したら先進医療に移行する予定である。

4) 肝細胞癌

1995年4月から2005年8月までの間に、4つのプロトコルによる臨床試験が行われ197例が治療された。2005年9月からは2回/2日もしくは4回/4日の照射法

により先進医療が行われている。

臨床試験のいずれのプロトコルも、対象は他治療により十分な効果が期待できないか、他治療の無効例だった。最初の第I/II相試験(第1次プロトコル)では、15回/5週間照射法にて24例が治療され、安全性と有効性が確認された。3年、5年局所制御率は共に81%だった¹²⁾。次の第I/II相試験(第2次プロトコル)では、短期照射法の開発を目的として12回/3週間、8回/2週間、4回/1週間の順で線量増加試験が行われ、いずれの分割法も安全に実施できることが確認された¹³⁾。

その結果に基づき、52.8GyE/4回/1週間の治療法の有効性を調べる第II相試験(第3次プロトコル)が47例に行われたが、90%の症例は治療後の肝機能低下は見られないかごく軽微だった。また3年、5年局所制御率は共に96%、3年、5年累積粗生存率はそれぞれ58%、35%だった。初回治療例27例の3年、5年累積粗生存率はそれぞれ63%、40%で、安全性と有効性の両面において優れた分割法であることが示された¹⁴⁾。腫瘍径が3cmを超え、エタノール注入療法(PEI)やラジオ波熱凝固療法(RFA)などの経皮的局所治療が困難な症例で最大腫瘍径5cm以下の17例における3年、5年局所制御率は共に92%、3年、5年累積粗生存率はそれぞれ77%、65%だった。初回治療例11例では、3年、5年累積粗生存率はそれぞれ82%、73%で、腫瘍径2~5cmにおける肝切除の3年73%、5年56%より良好だった¹⁵⁾。最後に、第4次プロトコルの第I/II相試験(超短期照射2回/2日間)が2003年4月から2005年8月まで行われたが、これまでに大きな副作用は見られていない¹⁶⁾。現在、この分割法は先進医療に移行している。

臨床試験で治療した全症例のうち、経過観察期間が2年以上で、各プロトコルにおける推奨線量以上の線量(BED($\alpha/\beta=10$)>105GyE)で治療された初回治療例50例の局所制御率は3年、5年共に92%、累積粗生存率は3年63%、5年38%だった(表I-1-6)。なお、腫瘍径が3~5cmの24例についてみると、局所制御率が3年、5年

共に88%、累積粗生存率が3年72%、5年66%で、腫瘍径2~5cmに対する肝切除の3年73%、5年56%と同等以上の治療成績だった¹⁵⁾。

重粒子線照射後の副作用についての分析では、肝機能および腫瘍径による制約は少なく、90%以上の症例は治療中および治療後、ほとんど無症状で過ごすことができた。腫瘍が消化管に接していない、肝機能が中等度以上、腫瘍径が10cm以下、の条件が重粒子線治療の良い適応であると考えられる。

表I-1-6: 肝細胞癌の重粒子線治療、BED ($\alpha/\beta=10$)による検討
1995年4月~2005年8月、臨床試験での治療数197例。
データ解析日:2007年1月31日。
BED ($\alpha/\beta=10$) >105は、各プロトコルにおける推奨線量以上に相当する。

I. 経過観察期間2年以上の初回治療例90例についての検討。

BED ($\alpha/\beta=10$)	症例数	局所制御率(%)*		累積生存率(%)*	
		3年	5年	3年	5年
>105	50	92	92	63	38
<105	40	78	78	60	39

* n.p

II. 経過観察期間2年以上の初回治療例のうち、経皮的局所治療(RFA、PEI)の対象外である腫瘍径3~5cmの43例についての検討。

BED ($\alpha/\beta=10$)	症例数	局所制御率(%)*		累積生存率(%)**	
		3年	5年	3年	5年
>105	24	88	88	72	66
<105	19	70	70	53	38

* n.p,** p=0.06

5) 前立腺癌

平成15年10月までに3つの臨床試験を実施し、その後は先進医療として治療を継続している。平成19年2月までの総治療患者数は600例に達した。このうち63または66GyE/20回/5週で治療し、治療後6ヶ月以上観察可能な症例は406例である。

線量分割法は、初期の線量増加試験を終了後、66GyE/20回/5週を標準としてきたが、2005年1月からは、さらなる有害反応発生率の低下を目的に、線量を63GyE/20回/5週に下げている。最近、治療期間をさらに短縮するため57.6GyE/16回/4週の治療も並行して実施しているが、近い将来この分割法を全例に適用する予定

である。内分泌療法との併用については、治療前の諸因子(PSA、グリソンスコア、TNM分類)により高リスク群と低リスク群の2群に分け、高リスク群には内分泌療法併用、低リスク群では炭素線単独治療を行ってきた¹⁷⁻¹⁹⁾。なお、2005年9月からは、高リスク群の中でもホルモン療法を長期に実施する必要がないと考えられる症例を中リスク群として抽出し、ホルモン療法の期間短縮(6ヶ月で終了)を行っている。

有害反応についてみると、全例の3度以上の直腸または下部尿路(膀胱/尿道)の有害反応発生率は1.5%であるが、治療法が確立してからは1例も3度以上の反応は認められていない。現在の治療法で2度の有害反応は、直腸で1.5%、下部尿路で5.7%と低くおさえられ、最近では総線量を

表I-1-7: 前立腺癌の炭素線治療における副作用

線量分割	症例数	直腸			下部尿路		
		G0~1	G2	G3	G0~1	G2	G3
5週20回法							
全例(54~72GyE) (%)	461	443 (96.1)	13 (2.8)	5 (1.1)	424 (92.0)	30 (6.5)	7 (1.5)
治療法確立後全例 (%)	406	400 (98.5)	6 (1.5)	0 (0)	383 (94.3)	23 (5.7)	0 (0)
66.0GyE (%)	296	290 (98.0)	6 (2.0)	0 (0)	274 (92.6)	22 (7.4)	0 (0)
63.0GyE (%)	110	110 (100)	0 (0)	0 (0)	109 (99.1)	1 (0.9)	0 (0)
4週16回法							
57.6GyE (%)	74	74 (100)	0 (0)	0 (0)	74 (100)	0 (0)	0 (0)

63GyEにしたことでさらに低下の傾向にある(表I-1-7)。また、57.6GyE/16回の治療では、6ヶ月以上観察可能な74例で2度の反応は今のところ皆無であり、63GyE/20回と同等あるいはそれ以上に安全性の高い治療と考えられる。

406例の5年生存率は91.6%、原病生存率は98.5%で、5年局所制御率は99.1%、生化学的非再発率は88.5%と良好な成績であった。生化学的非再発率をエンドポイントにした予後因子解析では臨床病期(T-stage)と同一病理医によるグリソンスコアが有意な予後因子であった。治療前のPSAが20ng/ml以上の症例での生化学的非再発率を他

の放射線治療と比較すると、炭素線治療での非再発率が際立って高いことが分かる(表I-1-8)。このことにはホルモン療法を上手く併用している効果も含まれているが、ホルモン療法とX線治療の併用を行った欧米の臨床試験と比較してみると、我々の成績の方が生存率で10~15%上回っており、炭素線の高い局所効果が良好な治療成績に結びついていることが裏付けられている。

57.6GyE/16回の治療はまだ観察期間が短い、生化学的再発を来したのは74例中1例のみで、死亡例は無い。治療効果の上でも5週20回照射法と同等あるいはそれ以上の結果が期待できそうで、今後の長期成績が大いに期待される。

表I-1-8: 他の放射線治療との比較

施設名 治療方法 線量/期間	光子線			陽子線 LLUMC	炭素線 放医研
	MDACC 一般的治療 66~78Gy/7~8週	FCOC 三次元原体 ≥76Gy/8週	Cleveland 強度変調 70Gy/6週		
遅発性有害反応					
患者数	189	232	100	901	406
直腸≥G2	14.8%	11.0%	10.0%	3.5%	1.5%
下部尿路≥G2	8.5%	7.0%	12.0%	5.4%	5.7%
生化学的非再発率(治療前PSA≥20ng/ml)					
患者数	197	232	100	901	171
5年率	51%	26~63%	70%	45%	86%

6) 骨・軟部腫瘍

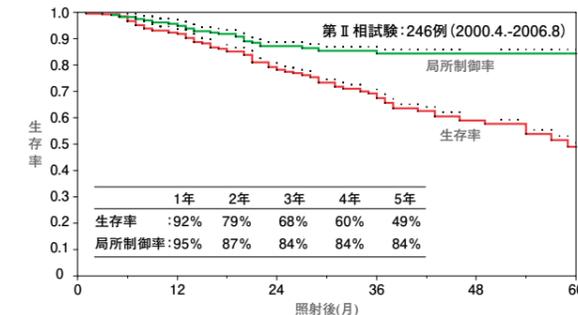
骨・軟部腫瘍は、過去20年間、切除を基本とした集学的治療が最も成果を上げて来た疾患であるが、放射線治療も最近では外部照射だけでなく小線源なども駆使され、患肢温存等に重要な役割を果たしている。しかし、本腫瘍は一般に放射線抵抗性であり、切除線確保が困難で明らかな腫瘍残存を認める場合や、切除非適応となった症例での放射線の効果は不十分とされている。一方、通常の放射線に比べて高い生物効果と線量集中性を示す重粒子線はそのような放射線抵抗性の骨・軟部腫瘍に対しても有効であると期待される。

骨・軟部腫瘍に対する重粒子線治療は、切除非適応となった骨・軟部腫瘍症例を対象に1996年に第I/II相臨

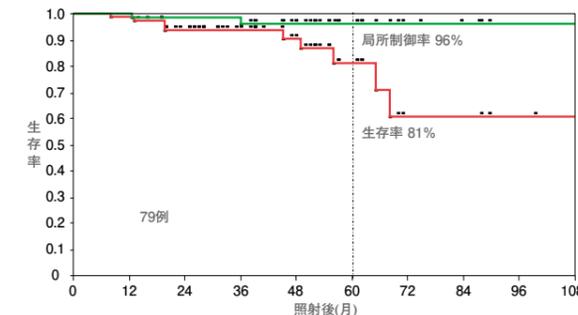
床試験(線量増加試験)として開始され、第II相臨床試験(線量固定)をへて現在、先進医療として実施中である。2007年2月までに登録された骨・軟部腫瘍は345名となったが、最近では重粒子線治療を希望する骨・軟部腫瘍症例は年間100名近くに達している。

最初の第I/II相臨床試験には59名の登録があった。総線量52.8GyE/16回/4週から開始し、73.6GyEまでの線量増加を行った。その結果、線量増加とともに局所制御率の改善を認めたが、その一方、最大線量を照射した群においては、皮膚・軟部等の障害の発生を一部の症例に認めた²⁰⁾。

第II相試験は、2000年4月に開始され、2006年8月までに246名が登録された。3年および5年局所制御率はいずれも84%で、3年および5年生存率はそれぞれ68%と49%であった(図I-1-7)。副作用としては皮膚・軟部の障害が3%程度発生したが、皮膚線量の低減を図るなど



図I-1-7: 骨・軟部腫瘍の治療成績



図I-1-8: 脊索腫の治療成績

した結果、最近ではほとんど発生していない。また、骨盤あるいは脊椎に発生した切除が困難な骨肉腫50例では、25%の5年生存率が得られた。頭蓋底発生を除く脊索腫79例においては、5年局所制御率が96%で、5年生存率は81%であった(図I-1-8)。仙骨に発生する脊索腫については2004年にClinical Cancer Researchに報告し、2006年The Year Book of Oncologyでも取り上げられている^{21,22)}。

骨・軟部腫瘍は重粒子線治療の最も良い適応の一つと考えられる。今後、さらに長期観察を続ける必要があるものの、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大きい症例では重粒子線治療が切除に替わりうるものと思われる。

7) 直腸癌(術後骨盤内再発)

直腸癌の骨盤内局所再発は近年術式や手術操作の改良および術前・術後治療により再発率は低下してきているが、現在でも再発率は5~20%と依然として高い。再発病巣に対する治療は外科的切除が第一選択であるが、切除不能なものが多い。しかし治療切除が可能であれば、再切除後の5年生存率は30%前後と比較的良好である²³⁾。すなわち局所を確実にコントロールできれば予後が期待できるといえるが、放射線治療単独での予後は十分とはいえず、50%生存期間が12か月、3年生存率10%前後とする報告が多い²⁴⁾。

直腸癌術後再発に対する重粒子線治療は、2001年4月からphase I/II臨床試験で71例が治療された。重粒子線照射による副作用としては、消化管・尿路・皮膚等にGrade3以上(NCI-CTC)の急性期および遅発性障害は認められなかった。治療効果は良好で、局所制御率は3年で86.4%、5年で72.0%で、全体の生存率は3年で64.0%、5年で42.0%であった。

現在、先進医療において73.6GyE(49例)が用いられているが、3年局所制御率90%、3年生存率75%と、手

術療法の成績に匹敵するものであり、従来の放射線治療の成績と比較すると大変良好な成績であるといえる。

8) 膵癌

膵癌は近年増加の傾向を示し、1999年には全癌死亡数の6.4%を占め、第5位となっている。膵癌に対する治療は外科的切除が主流であるが、切除の適応となる患者は全膵癌の約15%しかいない。しかも5年生存率は、切除例でも18%と低く、消化器癌の中では最も治療成績が悪い²⁵⁾。肝転移と並んで再発の50%を占める後腹膜再発が予後を悪くする主要因で、これを制御することが大きな課題である²⁶⁾。さらに、切除不能膵癌は全体の85%を占めるが、予後は極めて悪く、放射線療法や化学療法などの非手術療法が試みられている。

膵癌に対して、2000年6月から術前重粒子線治療第I/II相臨床試験が開始された。対象は病期I~IVa(膵癌取り扱い規約第4版)の浸潤性膵管癌であり、A2とA3、Rp3、PV3、N3は対象外とした。本臨床試験では、総線量44.8GyEおよび48.0GyE/16回/4週の2段階の線量で22人の治療が行われた。組織学的には、切除15例全例がGrade2の効果(かなりの効果)を示していた。非切除例も含め、現在までに局所再発を呈した症例は1例(治療1年2月後)のみである。全症例の2年生存率は23.8%であったが、手術時に肝転移・腹膜播種がないIVaの症例では50%であった。

以上より、重粒子線治療は膵癌に対する術前治療として安全に施行でき、かつ局所制御の向上が期待できることが示された。これを受けて2003年4月より、照射期間を16回から8回に短縮する第2の臨床試験が開始され、現在進行中である。

手術不能である局所進行膵癌に対する臨床試験は2003年4月より開始され、2006年8月までに、38.4-50.4GyE/12回/3週の線量分割法で36例が治療された。局所制御率は線量が45.6GyE以上では93%と高

い効果が示されたが、1年生存率は44%と満足すべきものでなかった。これは、肝など遠隔転移の早期出現が原因と考えられ、遠隔転移を制御可能な治療法と重粒子線との併用療法を行うことになった。2006年4月より「局所進行腺癌に対する Gemcitabine・重粒子線同時併用療法の第I/II相試験」が開始され、現在順調に登録中である。

9) 食道進行癌（術前短期照射）

食道癌は、切除例の約半数に再発がみられる疾患である。補助療法により術後の局所再発は減少するが、有害事象も増えるため生存率の改善は明らかではない。しかし、術前治療で組織学的に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^{27,28)}。よって、局所効果が高く、有害事象が軽微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。

以前に行われた局所進行癌に対する20回/5週の術前重粒子線治療では、高い抗腫瘍効果が認められ、周囲正常組織の障害は軽微であったものの、遠隔転移などの照射野外再発が高率で生存期間の延長は期待できずに終了となった。現在、手術可能なT1b-T3の胸部食道扁平上皮癌を対象に8回/2週の術前短期重粒子線照射を行っている。2004年4月から治療した24例についてみると、重粒子線治療に伴うGrade3以上の有害事象は認めていない。病理組織学的効果はGrade3が8例（33%）、Grade2以上が20例（83%）で、線量増加とともに効果が高くなっていった。照射野内再発は認めていないが、照射野外には4例の再発がみられた。1年生存率は90%、2年生存率は78%である。

今後は術前治療としての至適線量を決定するとともに、局所制御率や生存率の向上等の長期的な利益を解析する。さらに、重粒子線単独治療や他治療との併用による根治的治療の新たな展開を検討する。

10) 子宮癌

子宮がんによる死亡率は低下傾向にあり、その治療成績も小線源腔内照射と外部照射の組み合わせを用いて比較的良好である。しかし、進行期の子宮がんの治療成績となると現時点では満足できるものではなく、このことが化学放射線治療のような新たな治療法を適応する理由になっている。一方、重粒子線治療は、これまで殆ど進歩の見られていない治療成績の面で新たな突破口を開く試みとして、主に局所進行病変に適応してきた。

子宮頸部扁平上皮癌に対する重粒子線治療においては、これまで3つの臨床試験が行われた。初期の臨床試験において、腸管に対する重篤な有害事象が生じたため外科的処置を必要とした症例も数例見られた。しかし臨床試験の後期には、より効果的な照射技術の向上によって安全性が向上し、また線量増加が進められるにつれて局所制御率も高くなった。線量増加試験を進行中ではあるが、重粒子線治療はⅢ-Ⅳa期の子宮頸部扁平上皮癌の治療として効果的と考えられる²⁹⁾。

子宮腺癌の重粒子線治療は、まずは手術不能の頸部腺癌に限定して行われ、良好な局所制御率が得られた。近い将来、腺癌の治療を先進治療のプログラムに入れる予定である。

11) 眼科領域腫瘍

脈絡膜悪性黒色腫

粒子線治療にとって重要な適応疾患の一つであるが、日本では低罹患率である。本疾患に対しては古くから眼球摘出術が施行されてきたが、その5年生存率は約60%と必ずしも良くない。一方、陽子線治療による眼球保存率は、眼球保存に有利な症例のみを選別して治療した場合90%程度で、あらゆる患者を対象とすると約70%となる。特に、大きな腫瘍で広範に眼球が照射される症例や、視神経乳頭や黄斑部に接近した腫瘍で視神経乳頭部が照射される症例では、視力保存はもちろん、眼球保存も困難である。従って、

陽子線治療と同等あるいはそれ以上の治療成績が得られれば、今後建設される粒子線治療施設における核種の選択にも影響があると考えられる。

重粒子線治療は、2001年4月に5回分割での線量増加試験を開始し、2004年4月からは先進医療として実施している。2007年2月までに72例を治療したが、初期の頃、陽子線治療と適応をすみ分けて運用していた関係で、高度に進行した症例ばかりを対象としていた。そうした症例が多くを占めるにも関わらず、5年眼球温存率は93%と良好であった³⁰⁾。抗腫瘍効果に関しても照射領域内の再発は1例も認めておらず、極めて高い効果が確認された。課題としては、巨大腫瘍や視神経乳頭に近接した腫瘍において緑内障の発生率がやや高率であることが上げられるが、2006年4月からは2門照射を実施することで緑内障のリスク軽減を図っており、それ以後の症例ではこれまでのところ緑内障の発生を認めていない。

涙腺癌

罹患率は低いが、眼科領域腫瘍の中でも特に予後不良で、低侵襲で効果の高い治療法の確立が切望されている。2002年4月より3週12回分割での線量増加試験を開始し、現在までに12例14病変を治療した。眼球摘出を要するような重篤な有害反応は認められず、重粒子線治療の安全性が確認され、また治療効果の点でも照射領域内については高い効果が確認されている。一方、照射野外の辺縁再発が4例あり、腫瘍進展様式を考慮した十分な照射領域の設定が重要であることが分かってきた。安全で再発の少ない治療法を確立するため臨床試験を継続中である。

12) 中枢神経腫瘍

悪性グリオーマに対する標準的治療法は、まず手術切除で可能な限り減量を図り、ついで術後照射を行うという方法である。その際、照射単独よりも抗癌剤併用の方が生存率の向上が得られることが無作為試験で示されている。

悪性神経膠腫（退形成性星細胞腫および膠芽腫）は、膀胱がんと同様に制御が非常に難しい腫瘍で、現在までに2つの臨床試験が行われた。1994年10月より開始された最初の臨床試験では、X線を5週間かけて50Gy（25回）照射し、同時に第1週目と4または5週目に抗癌剤（ACNU）を併用、次いで2週間で8回の重粒子線治療を行った。重粒子線治療のみ線量増加試験とし、5段階の線量レベルで治療した。その結果、線量増加に伴い、局所制御率と生存率が改善し、重粒子線治療の有効性が実証された。また、標的以外の部分にGrade3以上の遅発性の正常組織反応は認めなかった。一方、局所効果が改善しているのに、長期生存はいまだ満足すべき状態ではないというのも現実である。そこで現在、重粒子線治療単独の臨床試験が進行中で、さらなる症例の集積が望まれる。

4. まとめ

放医研では、1994年6月、HIMACから得られる炭素線を用いて重粒子線治療が開始された。それ以来、いろいろな疾患につき適切な照射技術や線量分割法を開発するための臨床試験が精力的に行われ、2003年10月には先進医療としての承認が得られ、一般医療の仲間入りを果たすまでになった。2003年と2005年には、それぞれ重粒子線治療のための第1回、第2回国際助言委員会が開催され、これまでの治療成果の評価と将来に向けた提言もなされた。さらに、放医研の臨床成果を広め、多施設の粒子線治療プロジェクトを支援する目的で、海外の施設との研究交流に努めた。2004年4月にはインスブルック大学と共同でNIRS-MedAustron Joint Symposiumを開催し、2006年11月にはイタリアのCNAOと共同でNIRS-CNAO Joint Symposiumを開催した。両施設とは、今後の研究協力のための「覚え書」を締結した。

これまでの経験をまとめると、重粒子線治療は特に、①疾患部位としては、頭頸部（眼を含む）、頭蓋底、肺、肝臓、前立腺、骨・軟部組織、直腸癌の骨盤内再発に対して、

②組織型では、光子線が効きにくいとされる腺癌系（腺癌、腺様嚢胞癌、肝細胞癌）や肉腫系腫瘍（悪性黒色腫、骨・軟部肉腫など）に対して有効であり、さらに、②生物学的線量分布の利点を生かすことにより、いろいろな疾患で短期小分割照射法が有効であった。なかでも、肺や肝などでは1、2回で治療を終えることの出来る超短期照射が可能となり、前立腺や子宮癌でも20回/5週照射、頭頸部や骨・軟部では16回/4週照射と、一般の放射線治療に比べて約2分の1の短期照射が可能となった。一方、頭頸部や膣など一部のがんでは、今後さらに生存率を向上させるため遠隔転移対策が重要で、重粒子線と抗がん剤の併用治療を開始したところである。悪性グリオーマや、膣癌、子宮癌、食道癌などは、今後さらに成績改善の必要があると考えられ、引き続き臨床試験を行っている。なお、有害反応（副作用）についてみると、初期の頃、線量増加に伴い消化管潰瘍・穿孔を生じ手術を要するものがいたが、照射方法を改善することにより同種の副作用は認めなくなった。

現在、わが国の放射線治療患者数は年間約13万人といわれ、これはさらに増加が見込まれている。しかも将来は、単に治療患者数だけでなく、複雑で高度な治療を要する患者が増えることから、さらに幅広い分野で人材や資源を確保し、より良質な放射線治療を提供していく必要がある。こうしたなかにあって、高いQOLが可能な重粒子線治療に対する期待は、これからもますます大きくなるものと思われる。

参考文献

- 1) Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, et al : Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. *J. Radiat. Res.* 48, A1-A13, 2007.
- 2) Raju MR : Heavy particle radiotherapy, 1980.
- 3) Schulte R : Early and late responses to ion irradiation. *Ion Beams in Tumor Therapy* (ed by Linz U), 53-62, 1995.
- 4) 川島勝弘 : 重粒子線物理学からがん治療における放射線生物学 (恒元博、大原弘編), 放医研シンポジウムシリーズ 20, 214-224, 1988.
Kawashima K : Radiobiology on cancer therapy from heavy particle physics. 20th Series of symposium at NIRS. (ed. by Tsunemoto H, Ohara H), 214-224, 1988.
- 5) Ando K, Koike S, Uzawa A, Takai N, Fukawa T, Furusawa Y, Aoki M, and Miyato Y : Biological gain of carbon-ion radiotherapy for the early response of tumor growth delay and against early response of skin reaction in mice. *J. Radiat. Res.* 46, 51-57, 2005.
- 6) Mizoe J, Tsujii H, Kamada T, Matsuoka Y, Tsuji H, Osaka Y, Hasegawa A, Yamamoto N, Ebihara S, and Konno A : Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60 (2), 358-364, 2004.
- 7) Hasegawa A, Mizoe J, Mizota A, and Tsujii H : Outcome of visual acuity in carbon ion radiotherapy. Analysis of dose-volume histograms and prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64 (2), 396-401, 2006.
- 8) Munzenrider JE, and Liebsch NJ : Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol.* 175 (Suppl 2), 57-63, 1999.
- 9) Schlz-Ertner D, Tsujii H : Particle Radiation Therapy Using Proton and Heavier Ion Beams. *JCO* 10, 953-964, 2007.
- 10) Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, Koto M, Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, Kato H, Yamada S, Morita S, Yoshikawa K, Kandatsu S, Fujisawa T and the working group for lung cancer : Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol.* 66, 127-140, 2003.
- 11) Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, Koto M, Sugawara T, Yashiro T, Kadono K, Ezawa H, Tsujii H, Mizoe J, Yoshikawa K, Kandatsu S, Fujisawa T and the working group for lung cancer : Curative treatment of stage I non-small cell lung cancer with carbon ion beams using a hypo-fractionated regimen. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1, 67 (3), 758, 2007.
- 12) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, et al. : Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59, 1468-1476, 2004.
- 13) Kato H : Clinical Study of Carbon Ion Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatocellular Carcinoma Screening, Diagnosis, and Management (NIH)*, 195-196, 2004.
- 14) Kato H, Yamada S, Yasuda S, et al. : Phase II study of short-course carbon ion radiotherapy (52.8GyE/4-fraction/1-week) for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42, Suppl.1, 381A, 2005.
- 15) 日本肝癌研究会編 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 2006年
- 16) Kato H, Yamada S, Yasuda S, et al. : Two-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma. Preliminary results of a phase I/II clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 23, Suppl., 338s, 2005.
- 17) Akakura K, Tsujii H, Morita S, Tsuji H, Yagishita T, Isaka S, Ito H, Akaza H, Hata M, Fujime M, Harada M, Shimazaki J and Working Group for Genitourinary Tumors at National Institute of Radiological Science : Phase I/II clinical trials of carbon ion therapy for prostate cancer. *The Prostate.* 58, 252-258, 2004.
- 18) Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H, Kamada T, Mizoe J, Kana T, Morita S, Tsujii H, and Working Group for Genitourinary Tumors : Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32, 1153-1160, 2005.
- 19) Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe J, Kanai T, Morita S, Wakatsuki M, Shimazaki J, Tsujii H, and Working Group for Genitourinary Tumors : Carbon Ion Radiation Therapy for Prostate Cancer. Results of a Prospective Phase II Study. *Radiother. Oncol.* 81, 57-64, 2006.
- 20) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, Yanagi T, Mizoe J, Miyamoto T, Kato H, Yamada S, Morita S, Yoshikawa K, Kandatsu S, Tateishi A and the working group for the bone and soft tissue sarcomas : Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 22 (22), 4472-4477, 2002.
- 21) Imai R, Kamada T, Tsuji H, Tsujii H, Tsujii H, Tsuburai Y and Tatezaki S : Cervical spine osteosarcoma treated with carbon ion radiotherapy. *Lancet. Oncol.* 7, 1034-5, 2006.
- 22) Leoehrer P, Arececi R, Glatstein E, et al. Editors. *The year book of oncology 2006.* Philadelphia, Elsevier Mosby, p368-370, 2006.
- 23) McCall JL, Cox MR, Wattchow DA : Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 10, 126-132, 1995.
- 24) Ciatt S : Radiation therapy of recurrences of carcinoma of the rectum and sigmoid after surgery. *Acta. Radiol. Oncol.* 21, 105-109, 1982.
- 25) 松野正紀 : 膣癌全国登録調査報告 20年間の総括. *膣臓* 18, 101-169, 2003.
- 26) Staley CA, Lee JE, Cleary KR : Preoperative Chemoradiation, Pancreaticoduodenectomy and Intraoperative Radiation Therapy for Adenocarcinoma of the Pancreas Head. *Am. J. Surg.* 171, 118-125, 1996.
- 27) Poplin E, Fleming T, leichman L, Seydel HG, Steiger Z, Taylor S, Vance R, Stuckey WJ and Rivkin SE : Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037) . *J. Clin. Oncol.* 5, 622-628, 1987.
- 28) Stahl M, Wilke H, Fink U, Stuschke M, Walz MK, Siewert JR, Molls M, Fett W, Makoski HB, Breuer N, Schmidt U, Niebel W, Sack H, Eigler FW and Seeber S : Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. Interim analysis of a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 14, 829-837, 1996. : Report of clinical trial for cancer radiotherapy II, 2000.
- 29) Kato S, Ohno T, Tsujii H, Nakano T, Mizoe J, Kamada T, Miyamoto T, Tsuji H, Kato H, Yamada S, Kandatsu S, Yoshikawa K, Ezawa H, Suzuki M and Working Group of the Gynecological Tumor : Dose Escalation study of Carbon Ion Radiation for Locality Advanced Carcinoma of the Cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65, 388-397, 2006.
- 30) Tsuji H, Ishikawa H, Hirasawa H, Kamada T, Mizoe J, Kanai T, Tsujii H, Ohnishi Y and Working Group for Ophthalmologic Tumors : Carbon-ion Radiotherapy for Locally Advanced or Unfavorably Located Choroidal Melanoma. A Phase I/II Dose Escalation Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1, 67 (3), 857-62, 2007.
- 31) Mizoe J, Tsujii H, Hasegawa A, Yanagi T, Takagi R, Kamada T, Tsuji H, Takakura K : Phase I/II clinical trial of carbon ion radiotherapy for malignant gliomas : combined X-ray radiotherapy chemotherapy, and carbon ion radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 61016-1022, 2007.

《I》重粒子線治療研究の過去、現在、未来 2. 重粒子線治療臨床研究の将来展望

重粒子医科学センター長 辻井 博彦
臨床治療高度化研究グループリーダー 鎌田 正

放射線医学総合研究所（放医研）における重粒子線臨床研究の最大の目的は、「がん治療における重粒子線（炭素線を使用）の可能性と意義を明らかにし、重粒子線を使ってがんをより安全・確実に治療に導く方法を確立し、普及させること」である。さらに、それを通じて成果の社会への還元を図り、国民へのサービスの提供を実現しようとするものであるが、これはまた、国のがん対策の一翼を担うものであり、2004年に開始された国の「第3次対がん10カ年総合戦略」にも沿うものとなっている¹⁾。

「第3次対がん10カ年総合戦略」では「がんの罹患率と死亡率の激減」が目標とされ、その重点的研究課題の一つである革新的な診断・治療法の開発のなかで「粒子線治療の臨床的有用性の確立及び治療装置の小型化等」が示されている。さらに、「がん医療の向上とそれを支える社会環境の整備」のなかで放医研は、がん研究・治療の中核的拠点として位置づけられ、重粒子線治療などの研究開発を行うことが記載されている（表I-2-1）。

以下、放医研のこれまでの成果に基づいて、重粒子線治療臨床研究の将来展望を述べる。

1. これまでの成果

1994年に重粒子線によるがん治療臨床試験を開始以来、約50の臨床試験が実施され、様々ながんにおいて重粒子線を安全かつ有効に使うための臨床研究がなされた。このなかには、個々の疾患に適した線量分割法の開発や、呼吸同期照射法など照射技術の開発、およびPETを中心とした新しい画像診断法の治療への応用などが含まれ、その主な内容は前項で述べた通りである。臨床試験を通じて、手術困難な骨軟部肉腫など難治性がんを治療に導くことが可能となり、前立腺、頭頸部、肺、肝臓などのがんでは、同じ治すにしてもより短期間で安全に治せることが明らかとなった²⁾。

これまでに重粒子線治療を受けた患者数は、すでに3,100名以上に達しており、2003年には高度先進医療としても承認された。年間治療患者数は、先進医療の導入で自己負担金が増えたにもかかわらず、毎年右肩上がりの増加を示し、現中期計画（2006-2011年）の目標症例数500例を計画初年度で達成することとなった。治療装置の小型化研究においては、サイズ、費用ともに

HIMACの約3分の1が実現され、その実証機が2010年の治療開始を目指して群馬大学で建設中である。現在、次世代の重粒子線照射装置の実現に向けて、呼吸移動に対応したスキャニング照射装置および回転ガントリ照射装置の開発のための要素技術研究が実施されている。これは、これまでの常識を覆すような低価格化を目指したものである。

2006年末の重粒子線治療患者数は、世界3施設で4,000人近くになる。その治療成績は国際的にも評価され、ヨーロッパ先進国を中心に重粒子線治療装置が複数建設中で、確実・安全ながん治療法としての地位を確立しつ

つある³⁾。これらはまた、放医研において行われてきた重粒子線治療が、国内外において重要ながん治療の一つとして認知されたことを示すものである。

2. 今後の取り組み

手術、放射線、抗がん剤、いずれをとってもがん治療として完全なものではなく、いまでもより良い治療法を求めて臨床研究が絶え間なく続けられている。放医研の重粒子線治療の臨床研究の歴史も10数年経て、基本的なところで有用性が明らかになったが、これからがむしろ次世代にむけた本格的な臨床研究の始まりと言える。これ

表I-2-2: 重粒子線治療臨床研究: 今後の取り組み

1) 臨床試験の推進

- * 難治がん治療法確立のための臨床試験
- * さらに生存率の改善を目指す



* 他治療法との組み合わせ



2) 照射技術の開発

- * 線量分布改善への技術開発



3) 先進医療の推進とその効率化

- * evidenceと研究resourceの蓄積

4) 治療のための画像診断と生物学的研究

- * 粒子線生物研究（遺伝子、薬剤など）
- * 治療技術の効率化



* 画像診断の治療応用



5) 有用性をより明らかにするための比較研究

- * 他治療と共通プロトコルによる臨床試験 (prospective)
- * 他治療と対象をそろえた (マッチドペア) 比較研究 (retrospective)
- * 重粒子線間での比較試験 (分割法の比較、薬剤併用有無の比較など)

表I-2-1: 第3次対がん10カ年総合戦略における重粒子線治療の位置づけ

第3次対がん10カ年総合戦略 (H15.7.25)	
1. がん研究の推進	「重点的研究課題」
(4) 革新的な診断・治療法の開発	⑧ 粒子線治療の臨床的有用性の確立ならびに治療装置の小型化等……
2. がん予防の推進 (略)	
3. がん医療の向上とそれを支える社会環境整備	(1) がん研究・治療の中核的拠点機能の強化等
	…さらに、独立行政法人放射線医学総合研究所を中心に重粒子線治療など放射線治療の研究開発を行う。
(厚生労働省ホームページより抜粋)	

からの重粒子線治療臨床研究について、その具体的なわれわれの取り組みを表 I-2-2 にまとめた。

1) 臨床試験の推進

これまでの臨床試験の結果、様々ながんで重粒子線を安全かつ有効に治療に使用できるようになった。しかし、依然として難治性である腫瘍（膵臓癌や脳腫瘍など）では、なお満足できる治療法を確立するまでには至っておらず、今後ともより良い治療法確立のための臨床試験を継続してゆくことが必要である。がんを治癒に導くためにはまず局所の制御が必要で、その点、重粒子線により良好な局所制御が得られるようになった。しかし、がんの種類によっては、局所制御の向上が必ずしも生存期間の延長につながることも経験されている。例えば、悪性黒色腫のなかでも特に局所進行性のものであれば、重粒子線により局所制御は大きく改善したものの、遠隔転移が発生するため長期生存が得られないこともあり、これを改善するため現在、抗がん剤を併用した重粒子線治療を行い、良い感触を得ている。このように、局所制御は得られても遠隔転移が発生したり、時には第2、第3の病巣が発生したりして、長期生存が困難な症例がある。これに対しては何らかの工夫、例えば、抗がん剤などの併用なども必要であることが認識されるようになった。これまで、多くの手術困難な症例に対して、重粒子線による安全な治療法を確立してきたが、次の段階として、がんを全身病と見なして、生存率の向上が得られるような治療法を開発することが必要である。

現在、重粒子線で確実な制御を狙い、遠隔転移に対しては化学療法に期待するという治療プロトコルを実施しているのは、悪性黒色腫とともに膵癌（手術不能例）や前立腺癌（高リスク群）などで、生存率の向上が得られつつある。いずれにしても、今後の重粒子線治療研究においては、局所療法としての重粒子線治療法の質の向上を目指し、さらなる成績向上を目指す計画である。

2) 照射技術の開発

重粒子線の線量集中性をもってしても、周囲臓器と病巣の関係から適応が困難であったり、十分な線量を照射できなかつたりする場合もある。例えば、がんが消化管に接していたり浸潤したりしている症例では、照射後に消化管穿孔といった最悪の副作用も起こり得る。事実、線量増加試験が始まった初期の頃に、高線量照射群のなかからこのような重篤な副作用を生じ、緊急入院を余儀なくされたこともあった。現在、このような症例に対しては、事前に人工肛門を造設したり、消化管を避けるためのスパーサー挿入を行ったり、あるいは両者の組み合わせ等が行われ、適応拡大につながっている。こういった試みは、重粒子線治療だけでなく、通常の放射線治療にも応用可能な技術であり、より低侵襲で効果的な方法の開発に繋がるものである。

重粒子線治療の特徴の一つは、病巣の選択的照射が可能なことであるが、さらに良い線量分布を得るための照射技術として、積層原体照射の開発や、呼吸移動に対応できる新たなスキヤニング照射法の開発、および腫瘍や生体の日々の変化にもリアルタイムで対応可能なオンデマンド型の照射システムの開発などが行われている。これらの実現には、臨床現場との研究協力が不可欠である。

3) 先進医療の推進とその効率化

放医研では、臨床試験の結果から安全性と有効性を確認できた疾患から先進医療に移行してきたが、先進医療によりさらに多くの症例が蓄積され、重粒子線治療の有効性と安全性が確認されてきた。その結果、これまで他の治療法で困難であった多くの疾患において、重粒子線治療が標準的治療法として認知され、さらに先進医療を適応した疾患についての成果は、重粒子線治療の evidence 形成に資するものである。つまり、先進医療で治療した症例の解析に基づいて新たな臨床試験が計画され、これがまた新たな研究のためのシーズを提供するも

のとなっている。ちなみに悪性黒色腫は比較的稀な疾患であるが、先進医療のもとで治療された症例を解析することにより、腫瘍サイズが重要な予後因子となっていることが判明し、新たな治療研究が始まっている。

現在、重粒子線治療を実施している施設は国内で2施設のみであるが、治療患者数は急増しており、より効率的な運用が求められている。短期小分割照射法はその意味で有効で、限られた資源の有効活用に大きく貢献するものである。なかでも肺、肝などで実現した1、2回の超短期照射法は、国際的にも大きく評価されており、その適応拡大が望まれている。われわれは、これまでの先進医療で得られたデータを解析することにより、肺、肝以外にも短期照射法の適応を目指した研究をすでに開始している。具体的には、同一疾患のなかに照射期間・照射回数の異なる群を設定し、その群間で無作為比較試験を実施し、より効率的な照射期間を明らかにしようとするものである。

重粒子線治療の適応が決まると、治療開始に先立ち、固定具作成、治療計画用 CT 撮影、治療計画の実施、ボラス（補償フィルター）およびコリメータ作成、治療リハーサル等が行われる。これらはいずれもこの10数年間に改良・改善が加えられ、精度を損なうことなく迅速かつ容易に行えるようになってきている。また、実際の照射においても、照射野の位置決めなど最も時間を要する作業についてその問題点を明らかにし、時間短縮のための研究・技術開発も行ってきた。現在、より一層の効率化のための技術開発が進行中であり、これからの重要な研究テーマの一つと考えられる。

現在、年間治療数は約600件で、全登録患者数も3,100人を超えている。新規登録数だけでなくすでに治療された患者のデータも加えると医療情報の量は膨大なものになっており、これらを効率よく適切に処理するための医療情報システム、データベースの構築も重要な研究テーマとなっている。

4) 治療のための画像診断と生物学的研究

これまで治療成績の向上に診断技術の高度化が果たしてきた役割は大きく、さらなる高度化への期待も高い。PET、MDCT、高磁場 MRI など新しい診断装置の導入により、早期の小さな癌も正確に診断できるようになりつつある。しかし、その情報を実際に重粒子線治療に役立たせるには、周囲臓器と病巣の関係、異種画像の統合、呼吸などによる臓器の変形、移動なども考慮する必要がある。治療のための画像診断として研究を行うことが必要である。その具体的な研究としては各種の画像診断技術を組み合わせ融合画像を作成し、治療効果の早期判定、予後因子の解析等を行うことが考えられる。また、得られた融合画像や4次元CT等の動態を時間的に追跡する画像撮影機器を活用することにより、治療計画の高度化を図ることなどが考えられる。さらに最近では腫瘍の糖やアミノ酸代謝だけでなく、酸素の状態などについても画像化が可能となりつつあり、今後、それらをいかに治療に応用してゆくのかが重要な研究テーマとなっている。

重粒子線治療の有効性をさらに高め、安全性の検証を理論的に行うことなどを目的とした種々の生物研究では重粒子線治療の臨床研究から得られる様々な試料、データの活用が不可欠であり、緊密な連携体制がこれからの重要である。これらの研究でもたらされる知見や薬物（抗がん剤、増感剤、防護剤等）の治療応用なども臨床研究の対象となっている。

5) 有用性を明らかにするための比較研究

重粒子線の有用性（適応）をより明らかにする比較研究として、現時点で実行可能なものは、他治療と共通で実施出来るプロトコルを作成、対象のバックグラウンドをそろえた上で試験参加者の希望に沿った治療を行う比較試験を行うことが考えられる。この場合には、それぞれの施設で望みの治療を行うため、試験参加者の同意が

得やすく、試験費用は低額で済み、また参加施設間の合意を得ることも比較的容易である。さらに別の方法として、すでに治療された症例についてやはり選択基準を明確にして、いわゆる matched pair study で治療結果を解析し比較を行う方法もある。この場合には、比較対象となる治療法を行っている施設の同意さえ得られれば実行可能である。

様々な治療法の比較を行う場合、現時点では無作為化による比較試験によって得られた結果が最も evidence level が高いとされている。一方、Journal of Clinical Oncology の Editor である Lawrence は、放射線腫瘍学領域における異なった治療法（または治療装置）間の無作為比較試験について、次のように述べている⁴⁾。「内科腫瘍学では薬物 A による治療と薬物 B による治療の比較を行うことが必要となる。このような場合、無作為試験の実施なしに優劣を決めることはできない。一方、放射線腫瘍学では物理学的に光子よりも陽子の線量分布は良く、同様に3次元原体照射よりも IMRT の線量分布が良いと判断できる。すなわち、治療計画と照射が適切に行われることが条件だが、このような優劣はいくつかの法則で定義可能であって議論の余地はない。すなわち優劣はまったく物理の問題となる。問題は、臨床的な改善と、それを実現するための費用とが見合うかどうかであろう。このような疑問に答えるためにどのような臨床試験デザインが必要となるのであろうか？ 米国において、物理学的に優れていると判断できる治療法がそれに値するかどうかということを証明するような無作為臨床試験を実施することは困難であろう。例えば、試験への参加者が、標準的ではあるがより安価な（物理的に劣っている）治療に割り付けられることを受け入れるだろうか？・・・」

そもそもこれまでの放射線腫瘍学の進歩は、照射装置開発と表裏一体であったとも言えるが、新たな治療装置の導入を目的に無作為比較試験が行われたことはない。

コバルト照射装置からリニアック X 線照射装置への移行においても無作為比較試験は行われていないが、喉頭の声門早期癌を対象としてコバルトとリニアックの無作為比較試験が行われたとすると両者の成績に差はないと考えられる。費用、メンテナンスのいずれにおいてもコバルトが有利であり、リニアックでは適正なエネルギーが選択されなければかえって成績は不良かも知れない。喉頭癌を治療する上ではコバルトで十分であり、リニアックの導入は必要ないと言ってよい。しかし現在、先進国ではコバルトでの治療は殆ど行われていない。リニアックの超高エネルギー X 線の線量分布は深部に存在する病巣でより安全な治療を可能とするものであり、コバルトとリニアックの差を喉頭癌を対象にして明らかにしようとした試験デザインそのものが問題である。すなわち、その装置の持つ様々な可能性を限られた無作為比較試験で評価しようとする事自体が問題であろう。

無作為比較試験を行うとすれば、重粒子線の有用性を“より明らかにする”ことを目的とし、効率的な運用（短期小分割照射の適応拡大など）やより効果的な治療（局所効果の改善）につながる研究として捉えるべきであると思われる。事実、現状では重粒子線治療を受ける患者のほとんどが重粒子線を希望して来院しており無作為比較試験について患者の同意を得ることは困難である。無作為比較試験の先進国である米国であっても実施が困難とされる装置間の無作為試験の実施は、我が国でも困難であると言わざるを得ないのである。

以上、これから行う重粒子線治療における比較研究としては先に表 I-2-2 の 5) 有用性をより明らかにするための比較研究に示してあるように

- (1) 他治療と共通プロトコルによる臨床試験
- (2) 他治療と対象を揃えた(マッチドペア)比較研究
- (3) 重粒子線間での比較試験

を行うことが考えられる。

3. まとめ

我が国では、急速な人口の高齢化とともにがん罹患数は増加の一途をたどっている。より負担が少なく高齢者でも安全確実にがんを治療に導く治療法の開発は国民の強い願いとなっている。重粒子線治療はこれまでの研究の成果によりまさにこのような願いを実現できる治療として認められつつある。一方、重粒子線治療装置は、ここ 10 数年の研究の結果、今では HIMAC の約 3 分の 1 程度までコストダウンが可能となった。次世代の重粒子線治療装置ではより高度な治療を実現し、常識を覆す大幅な低コスト化が図られる。その実現には、メーカーと放医研の協力が不可欠であり、さらに行政のサポートも必要であろう。

将来の重粒子線治療ではより高度な照射方式の採用や最近の分子生物学的手法を用いた様々な情報等を有効に利用したより負担の少ないがん治療が多くの難治がんでも実現されることになろう。

参考文献

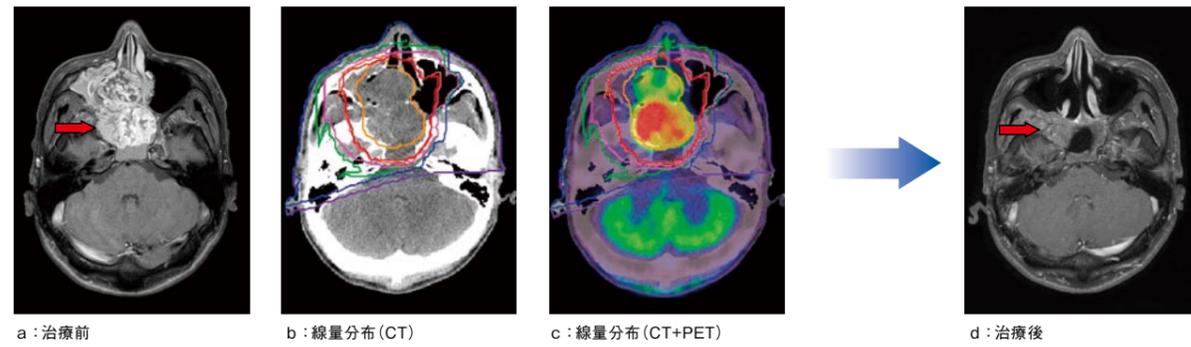
- 1) 厚生労働省ホームページ報道発表資料：平成 15 年 7 月 25 日 (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/07/h0725-3.html>)
- 2) Tsujii H, Mizoe J, Kamada T et al : clinical results of carbon ion radiotherapy at NIRS. J.Radiat.Res.,48:supple.,A1-A13 (2007)
- 3) Amaldi U, Kraft G : European development in radiotherapy with beams of large radiobiological effectiveness. J.Radiat. Res.,48:supple.,A27-A41 (2007)
- 4) Lawrence TS, Petrelli NJ, Li BD, Galvin JM : Think globally, act locally. J Clin Oncol 25:924-930 (2007)

〈I〉重粒子線治療研究の過去、現在、未来

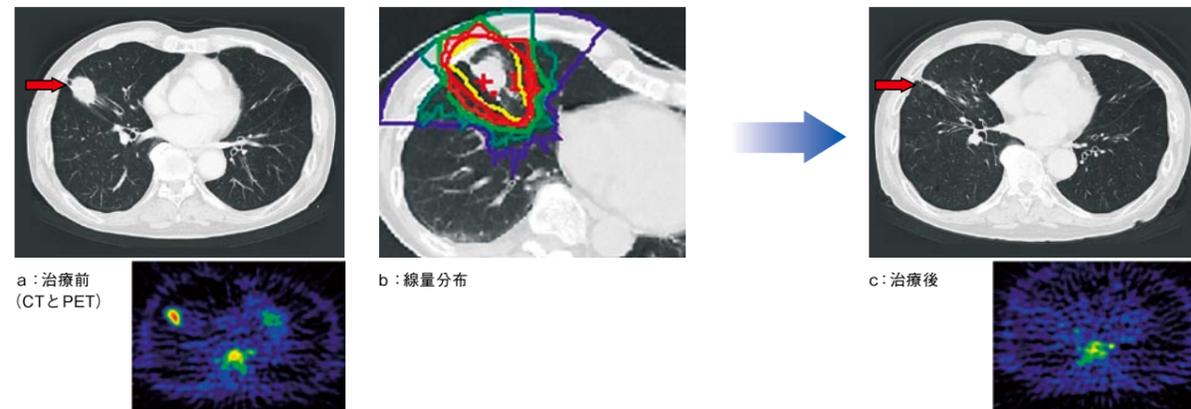
3. 重粒子線による治療症例

重粒子医科学センター病院長
溝江 純悦

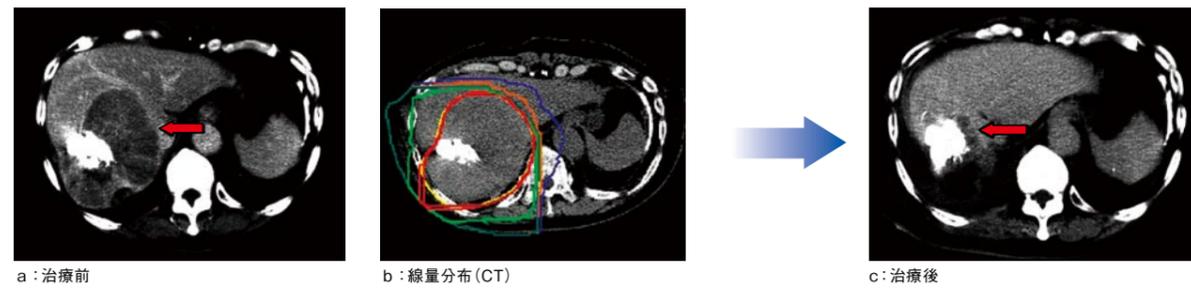
重粒子線による治療症例



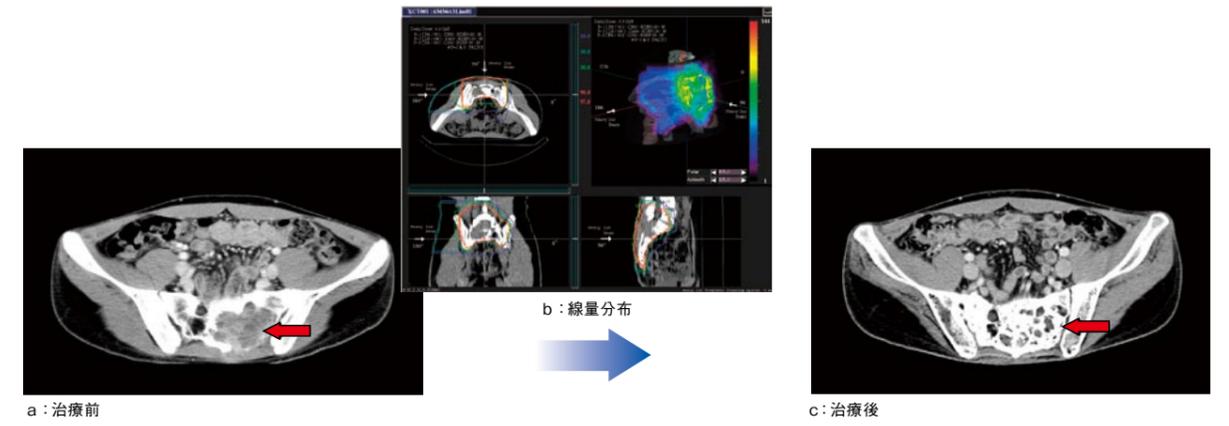
図I-3-1: 頭頸部癌(腺様嚢胞癌)。57.6GyE/16回/4週照射後、腫瘍はほぼ消失。



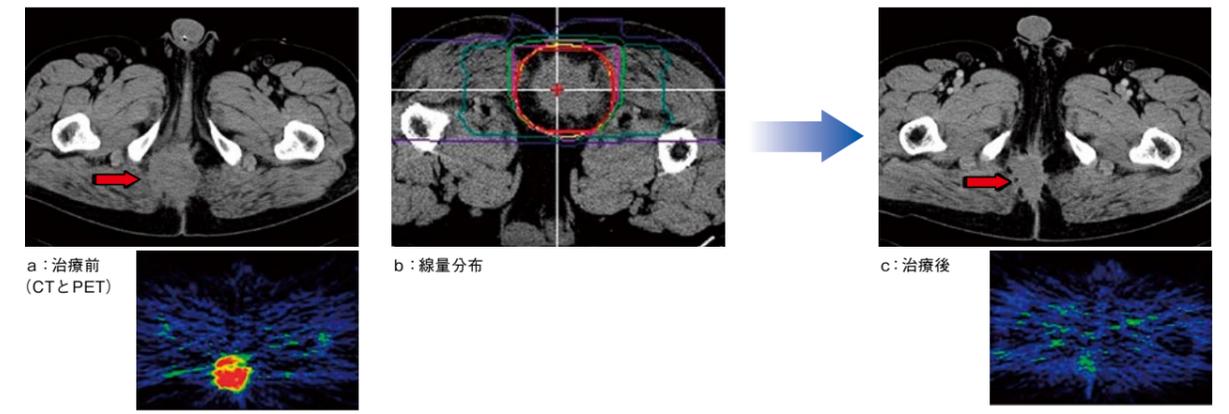
図I-3-2: 肺癌、I期(T1N0M0)。34.0GyE/1回照射後、腫瘍はほぼ消失。



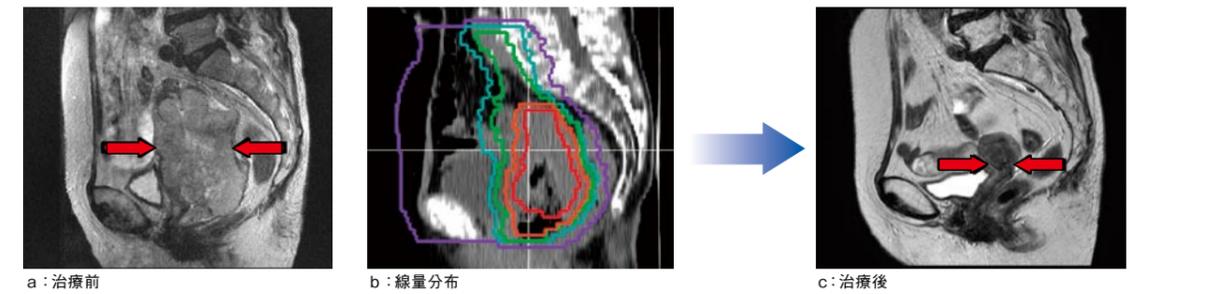
図I-3-3: 肝細胞癌、11.2cmの他治療後の再発腫瘍。52.8GyE/4回照射後、病巣はほぼ消失。



図I-3-4: 仙骨肉腫。64-70.4GyE/16回照射後、骨破壊部分(矢印)は石灰化で置き換わっている。



図I-3-5: 直腸癌(手術後局所再発)。73.6GyE/16回照射後、腫瘍は著明に縮小、PETの集積は消失。



図I-3-6: 子宮頸部扁平上皮癌、IIIB期(12x8cm)、総線量68GyE照射後、腫瘍はほぼ消失。

《Ⅱ》重粒子線治療装置の開発研究

1. 普及型炭素線がん治療装置の開発

物理工学部/金井 達明、野田 耕司、古川 卓司、藤沢 高志、岩田 佳之、金沢 光隆、兼松 伸幸、北川 敦志、小森 雅孝、荻原 伸一、村上 健、村松 正幸、佐藤 真二、武井 由佳、取越 正巳、米内 俊祐、群馬大学/田代 睦、山田 聡、遊佐 顕

はじめに

重粒子線治療は、アメリカのローレンス・バークレイ研究所 (LBL) での 1970 年代末から 20 年弱の先駆的研究¹⁾、それに続く放射線医学総合研究所 (放医研) での本格的な 13 年にわたる臨床研究²⁾、1990 年代後半からのドイツの重イオン科学研究所 (GSI) での治療³⁾ などを経て、今日世界に認められる治療に成長してきた。特に放医研での治療は、3,100 名を超える治療数を達成しており、治療部位も頭頸部のみならず様々な部位の治療を試みている。これらでの臨床試験では、非常に良好な治療成績が得られており、さらに多くの国民が重粒子線治療の成果を享受できるようにすることが、次の目標の一つになっている。LBL や GSI での臨床試験は、物理研究のために建設された加速器を利用したものであった。また、放医研の HIMAC は治療を主目的とした施設であるが、1980 年代後半に設計を開始し 1994 年に完成した古い装置であり、当時世界唯一の装置として広範な重粒子線の医学研究をも可能としており、炭素線治療を実施するという現在の観点からは非常に贅沢な装置となっている。全国で重粒子線治療を受けられるようにするには、次の段階の安全で効率的な普及型炭素線がん治療装置の開発が新たに必要となっていた。

新しい普及型の装置では、まず第 1 に 326 億円かかった HIMAC の建設費を大幅に縮小したものでなくてはならない。次に、エネルギー消費量を大幅に削減し、加速器施設を少人数で維持運転できるものでなくてはならない。これらにより、運転経費や建設の減価償却を HIMAC に比べ大幅に低く抑えることのできる施設にする必要がある。さらに、少人数で施設の維持運転できるだけでなく、治療装置として効率の良い治療を行うことのできるシステムであることが必要となる。

以上の条件のもとに、放医研では HIMAC での経験を十分生かした普及型のがん治療装置を 2004 年度から設

計・開発するとともに、2006 年には個々の要素技術について実際のビームを用いた実証試験を完了した。この成果をもとに、普及型炭素線がん治療装置実証機の役割も担って、群馬大学において普及型第 1 号施設の建設が進んでいる。本解説では、この普及型施設の詳細を述べる。

普及型がん治療施設の仕様^{4,5)}

普及型がん治療施設全体が想定する敷地は、病院内施設であること的前提から、大体 50m 四方としている。加速粒子は、HIMAC での治療経験を最大限に利用するという観点から炭素のみを対象としている。対象となる部位は、HIMAC での治療部位すべてをカバーするという方針にした。特に、他の治療手段では完治することが困難と思われる骨軟部腫瘍を治療できることが最低条件となっている。

ビームエネルギー

炭素線の最大体内飛程は HIMAC と同様に 25cm とした。勿論、体内飛程は、ビームエネルギーだけでなく照射野形成法にも依存している。螺旋ワブラー法⁶⁾ では、飛程損失を 2.5cm 以下に抑えることができるために、体内飛程 25cm を得るための最大エネルギーを 400MeV/n に設定した。最低エネルギーは、最も体内飛程が小さい眼治療に対する 140MeV/n とした。

照射野サイズと線量率

照射野サイズもまた、HIMAC と同様に最大直径 22cm、最大 SOBP15cm と決めた。ただし、実際の照射野は、多葉コリメータの最大開口部の大きさで決まり、15cm 四方となる。線量率に関しては、HIMAC と同様の 5GyE/min/l とした。この線量率は、照射ポートでのビーム利用率を 30% (螺旋ワブラーでの代表的効率) と仮定すると、照射ポート入り口で約 109pps と算定され、HIMAC の約半分のビーム強度で足りることとなる。

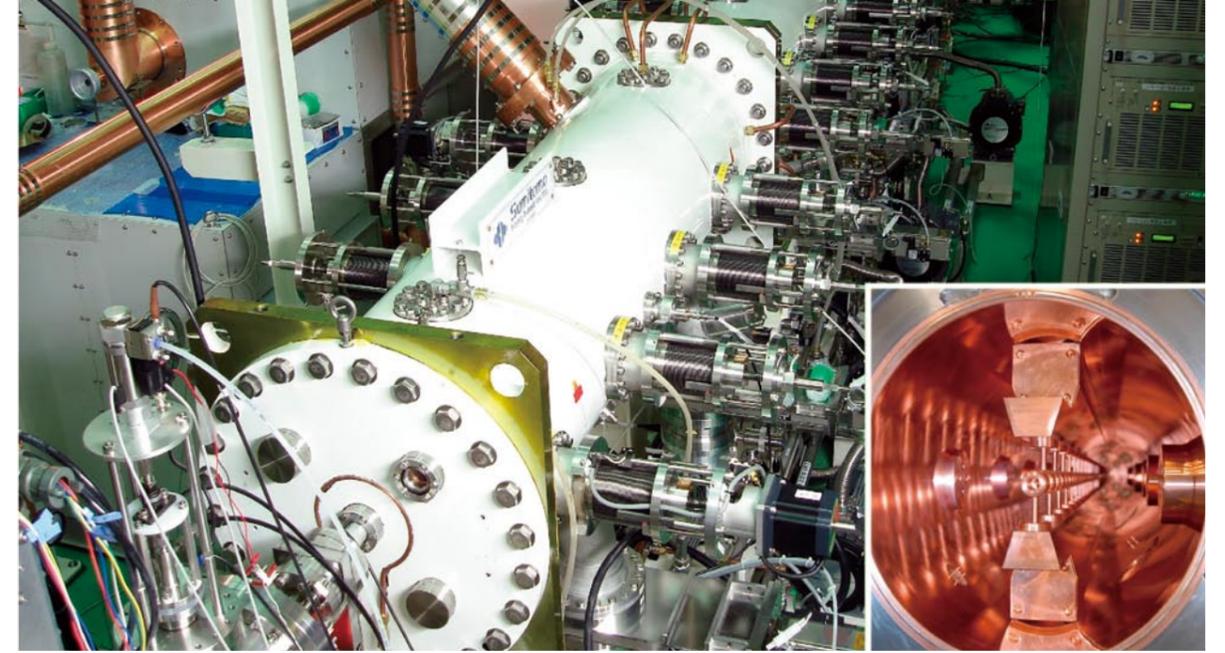


図 II-1-1: ビーム試験のため組み立てられた普及型入射器システム。奥から ECR イオン源、RFQ、APF-IH、分析系とつづく。

照射ポート数と照射室数

HIMAC での臨床試験及び治療での平均分割照射数は 12 回であり、患者が照射室に入室してから退出するまでの平均所要時間は約 25 分である。今、一日 6 時間 (HIMAC の場合、約 2 時間を線量測定等に使用している) の治療照射、年間 240 日 (5 日/週 × 48 週/年) の稼働日数を仮定すると、一室での年間治療患者数は 288 名と推定される。従って、3 室あれば年間 900 名程度の治療が可能となる。また、HIMAC での水平ポートと垂直ポートの使用割合は 5:4 であることから、普及施設での治療室を水平ポート室、垂直ポート室、水平・垂直ポートの 3 室とした。また、さらなる年間治療数の増加に対応すべく、ビームコースやエネルギーの切り替え時間を一分以内で行えることを目標として設計を進めている。この推定は、HIMAC を参考にしたもので、ロマリダ大学のように治療に特化し、朝 7 時から夜 11 時までの治療を行うと年間約 2,000 名の治療が可能となる。勿論、年間治療数は、治療室の数だけではなく、画像診断、治療計画、固定具製作、治療シミュレーション及びボーラス・患者コリメータ製作に費やす時間など、施設の総合力で決まる側面も考慮しなければならない。

加速器の構成とビームエネルギー

加速器システムは、メンテナンスが非常に容易な ECR イオン源と小型で高い電力効率を有する RFQ+APF・DTL で構成される入射器及びシンクロトロンで構成する。上述の線量率を達成するビーム強度スケジュールから、ECR イオン源の出力電流は C^{4+} で 260eμA 以上であり、空間電荷効果の影響を抑えて効率よく RFQ に

入射するためにエネルギーを HIMAC の 8keV/n から 10keV/n に上げることとした。入射器の出力エネルギーは、シンクロトロンでの空間電荷効果、ストリッパでの効率を考慮して 4MeV/n とした。従って、シンクロトロンは 4MeV/n 入射、最大 400MeV/n となる。

照射方法の選択

普及型装置の照射野形成法は、設計・製作のリスクを減らすことでコストを下げるために、HIMAC で十分経験を積んだ拡大ビーム法を基本とすることにした。ただし、ビームエネルギーをできるだけ下げ、小型化を図るという観点から、飛程損失の少ない螺旋ワブラー法の開発を進めることとした。その上で、呼吸同期照射法及び積層原体照射法を採用した。

維持・管理

普及型がん治療施設では、運用のための維持・管理の費用も大幅に低減されることが期待されている。施設の設置条件や運用の仕方は各々の地域において施設が担う役割により大きく異なると考えられるので、条件を定めずに建設費や運営費の正確な試算を行うことは困難であるが、仮にその地域の中核的な総合病院が、敷地内に必要最小限の設備を導入するケースを考えると以下のようになる。

まず、診断設備や変電施設などの基盤設備は既存のものを利用すると、装置及び建屋の建設費は 100 ~ 120 億円程度となり、それぞれの償却期間を勘案し減価償却費は約 5 億円となる。装置を運転するための光熱水費は年間約 3 億円が必要であり、装置及び建屋の維持費も年間約 4 億

円と見込まれる。人件費としては、医学物理士や工学系技術者など年間約3億円弱が新しい職種に必要となる。ただし、医師、看護師など医療職の必要増員数は、総合病院在職者の既存の体制に依存して大きく変化すると思われるので、ここには含んでいない。結論として、土地代が不要であり、借入金なしで建設したため金利が発生しないと仮定すれば、年間の経費総額は約12億円となる。

患者一人当たりの治療費は、上記年間経費総額を年間治療可能人数で割ったものに、個々の患者に必要な消耗品約20万円を合わせ約150万円程度となるが、医療職の人件費増分、また、実際には土地代、金利等が必要なケースを勘案すればこれよりは高額になるであろう。より正確な試算は、地域の中でどのような疾患の治療を目的とし、それに最適化した体制はどのようなものかなどを総合的に検討して算出されるべきであるが、患者負担は着実に減少すると言える。

普及型がん治療装置で開発された新技術

10GHz・ECR イオン源⁷⁾

普及型の入射器システムは、10GHz・ECR イオン源、RFQ ライナック及び APF-IH ライナックから構成され、 C^{4+} ビームを4MeV/nまで加速し、ストリッパーで C^{6+} に荷電変換したあとシンクロトロンにビームを入射する。

10GHz・ECR イオン源は、十年近く前から放医研で開発が継続され、その主な特徴は、プラズマ閉じ込め磁場を永久磁石だけで生成し、設計磁場分布との差異を進行波管アンプの周波数を調整することにある。また、直径約30cmと非常にコンパクトであるにもかかわらず、300Wのマイクロ波で400eμA(引き出し電圧30kV)以上の C^{4+} を生成でき、メンテナンス・フリーに近い非常に優れたイオン源である。

高効率線形加速器^{8,9)}

新しく開発された高効率小型線形加速器(APF方式IH

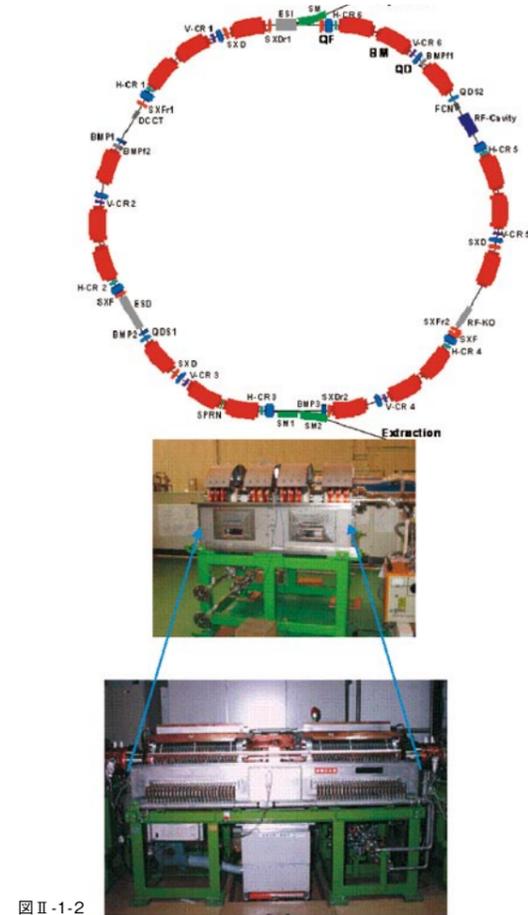


図 II-1-2

型 DTL) は、32mを越す現 HIMAC の線形加速器を6mに小型化するばかりでなく、高周波増幅機器の削減や抜本的な省電力設計により、大幅なコスト削減を達成している。IH型 DTLの加速原理は1950年代に発明されたが、電圧分布を正確に計算することができなく、これまで殆ど実用化されていなかった。三次元電磁場計算コードにより、電磁場分布が直接計算できるようになったことから共振器の設計が可能となった。さらに、加速中のビーム収束を行うために、Alternating Phase Focusing (APF) 方式を採用した。ビーム収束及び加速の全てが高周波加速電場のみで行われるため、従来の四極電磁石な

どの収束機器を共振器内部に組み込む必要はなくなった。これにより装置自身の製作コストが削減できるばかりでなく、ビーム調整が非常に簡素化されるため、オペレーションコスト削減にも繋がる。また、実際のビーム調整を容易にするために、誘導性チューナーによる精密電場調整法及び電場分布に影響を与えずに共振周波数を一定に保つ自動チューナー制御法を新たに開発した。

以上の設計のもとに入射器を製作し、ビーム試験を行った。その結果、加速エネルギー4.0MeV/n、エネルギー分解能±0.4%、規格化90%エミッタンス $1.0\pi\text{ mm}\cdot\text{mrad}$ 、LEBT、RFQ、APF-IHをあわせた透過効率79%と所期の性能を安定に得ることができ、APF-IHを用いた入射器システムの実用化に世界で初めて成功した。

シンクロトロン¹⁰⁾

シンクロトロンは、入射エネルギー4MeV/nから最大400MeV/nまで加速するように設計した。格子構造はFODOを基本とし、小型化を図るため1単位に3台の偏向電磁石を入れる構造とした。その周長は63mで、CERNが設計したPIMMSシンクロトロンの77.6m(400MeV/n)、兵庫県のPATROシンクロトロンの93.6m(380MeV/n)に比べ小型化され、GSIのHITシンクロトロン(430MeV/n)とほぼ同じサイズである。

ビーム強度を増強するために多重周回入射法を採用して高強度の加速粒子数の達成を図った。また、入射時の空間電荷の補正をするように6極電磁石に補助コイルを設置した。ビームの進行方向に関する工夫では、ビーム時間幅及び入射タイミングを変えてビーム進行方向に平らな分布を形成する調整方式を採用した。さらに、高周波加速装置として周波数特性の優れたコバルト基アモルファス材を使った高性能磁性体コアを開発し¹¹⁾、ビーム進行方向に形成した平らな分布をそのまま加速する加速電圧波形を作れるようにした。この無同調RFキャビ

ティーは、現HIMACの半分程度の大きさにおさまり、8kWのRFパワーで0.4-7.0MHzの周波数範囲で4.5kVが出力できる設計になる。このように低入力電力になると、真空管を必要とせずトランジスタアンプでドライブできるようになる。これはメンテナンスを考えると大きな利点である。このキャビティーは、HIMACに組み込まれ、加速試験及び高調波運転に成功した。

照射ポート^{5,6)}

HIMACで用いられてきた単一ワブラー法に比べて飛程損失が小さい螺旋ワブラー法の開発が行われてきた。この方法は、標準偏差25mmのガウス状に拡大したビームを螺旋軌道に周回させて照射野を形成する方法である。螺旋軌道を描かせるためにワブラー周波数に振幅変調を加えている。放医研ではテストポートを製作し、ビーム試験を行ってきた。ワブラーの巡回周波数を59Hzに設定し、電流振幅は時間の平方根で増加し、振幅変調周波数23Hzで繰り返すといった条件でビーム試験を行った。大電力のファンクションジェネレーターのような電源ができるかどうか最大の課題であった。当初、困難を極めたが、最終的には直径22cmの均一照射野を形成することに成功した。次に、ワブラー電流波形を三角波にしてラスタースキャンも試み、螺旋ワブラーと同様な照射野を得ることに成功した。これらの照射野形成法は、単一ワブラー法に比べ、飛程損失が小さいことに加え、均一な照射野の割合が大きいことからビーム利用率が高く、機器のサイズも小型にすることができるという大

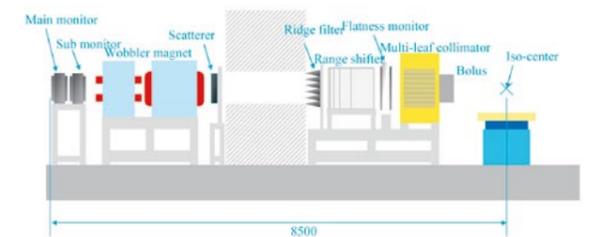


図 II-1-3: 普及型装置の照射ポートのレイアウト図

きな利点がある。

このような照射ポート機器の要素技術の開発を受けて、普及型照射ポートの設計・製作を行った。これを図Ⅱ-1-3に示す。

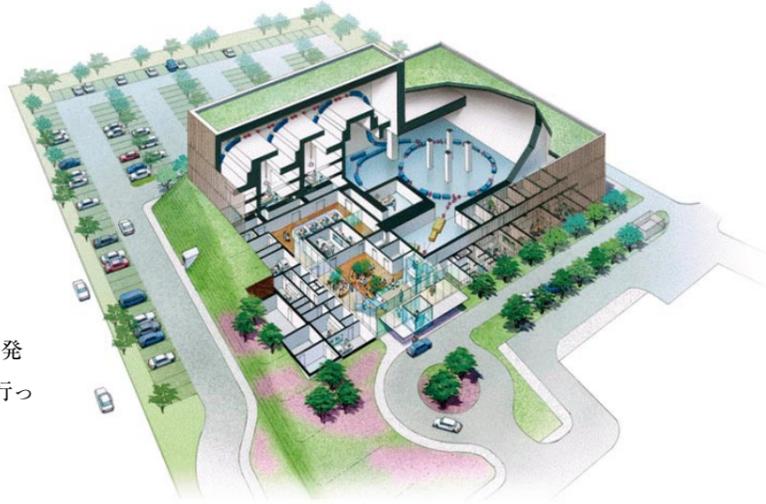
治療計画

放医研で使用されている治療計画装置(HIPLAN)は、1980年代のLBLにおける治療計画装置を基礎にして、放医研で開発されたものである。したがって、HIMACに特化した非常に柔軟性のあるシステムであるが、新しい普及型の装置に対応することは困難になってきている。そこで、放医研の次期計画であるスキャニング法や、普及型がん治療装置に対応できる治療計画装置の開発を行っている。新しい治療計画装置に対する基本的な要求は、国際的な標準にできる限り準拠しながら放医研独自の機能を追加するものでなくてはならないということにある。また、重粒子線治療そのものもまだ発展段階の途中にあるものであり、これから様々な新しい照射法・治療法が開発され、重粒子線治療がますます高度化されていく可能性は十分に考えられる。したがって、基本システム開発完了後も継続的に発展できることが必須となる。また、粒子線治療以外の一般の放射線治療と共通の機能も常に業界標準以上の性能・品質であることが要求される。

以上の考察から、市販の治療計画装置と重粒子線線量計算の外付けの開発部分とを基本的に切り離し緩やかに連携させて全体システムを構成する方法を採用した。外付けの開発部分により、さまざまな最新粒子線技術を吸収できるようにしようとするものである。放医研で開発された拡大ビームに対する線量計算コードや呼吸同期照射に対応する高度な照射法に対応する計算コードなどを搭載して常に高度化を図れる環境を作るものである。

群馬大学に建設予定の普及型がん治療施設

このように、我々は、普及型重粒子線治療装置の開発



図Ⅱ-1-4：群馬大で建設中の普及型実証器の鳥瞰図

やその臨床応用への取り組みを進め、そこで得られた成果を、順次、企業に技術移転することで、企業の装置開発リスクを取り除き、装置のコスト低減を目指している。また、建屋設計においても、最新の放射線遮蔽コードによる最適遮蔽設計や機械室、電源室の配置も含めた普及装置用建屋設計の雛形を作ることにより、建屋建設コストの低減にも取り組んでいる。さらに、現在、進めている「次世代照射システムの開発」で新たに開発された技術も、順次、普及型装置に取り入れていく予定である。このようにして、重粒子線治療装置の高性能化とコスト低減を推し進め、10年後には建屋を含めて100億円以下、できれば80億円台で導入できる高性能普及型がん治療施設を実現すべく研究開発を進めている。

参考文献

- 1) M. C. Pirruccello and C. A. Tobias, Editors, LBL-Report-11220/UC-48, 1980.
- 2) H. Tsujii et al., J. Radiat. Res. 48, A1-A13 (2007)
- 3) G. Kraft, Nucl. Instru. Meth A 454, 1-10 (2000)
- 4) K. Noda et al., Nucl. Instru. Meth. A 562, 1038-1041 (2006)
- 5) K. Noda et al., J. Radiat. Res. 48, A43-A54 (2007)
- 6) M. Komori, et al., Jpn. J. Appl. Phys., 43, 6463-6467 (2004)
- 7) M. Muramatsu et al., Rev. Sci. Instru. 76, 113304 (2005)
- 8) Y. Iwata et al., Nucl. Instru. Meth. A 566, 256-263 (2006)
- 9) Y. Iwata et al., Nucl. Instru. Meth. A 572, 1007-1021 (2007)
- 10) T. Furukawa, Nucl. Instru. Meth. A 562, 1050-1053 (2006)
- 11) M. Kanazawa et al., Nucl. Instru. Meth. A 566, 195-204 (2006)

Ⅱ 重粒子線治療装置の開発研究

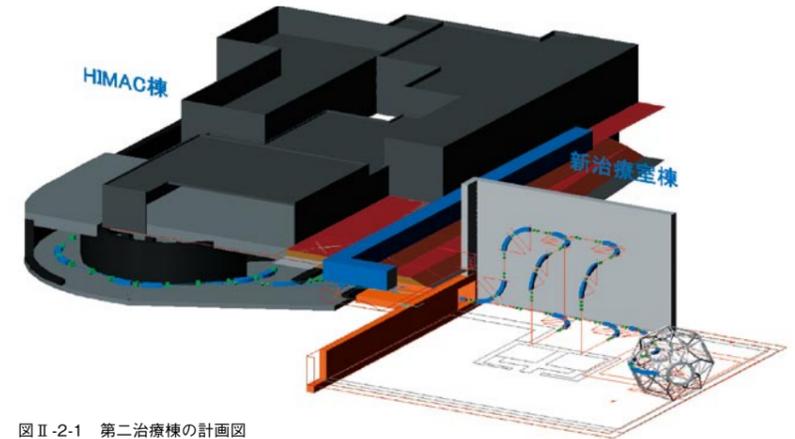
2. 次世代照射システムの開発研究

次世代照射システム研究グループ

野田 耕司、古川 卓司、稲庭 拓、岩田 佳之、金井 達明、金沢 光隆、兼松 伸幸、北川 敦志、小森 雅孝、蓑原 伸一、村上 健、佐藤 真二、武井 由佳、取越 正巳、米内 俊祐

はじめに

炭素線を用いたHIMACでの臨床試験は、1994年6月21日の開始以来、今年で既に13年が経過し、これまで3,100名以上のがん治療を行った。この間、我々は、呼吸に伴い変動する標的を照射する「2次元呼吸同期照射」¹⁾や体表面近傍の正常組織に不要な線量を低減させる「積層原体照射法」²⁾など、加速器技術や照射技術の研究開発により、治療精度の向上や治療の効率化を図り、成果を上げてきた。しかしながら、治療開始から終了までの間に縮小していく標的や空洞の影響で位置が日ごとに変わる標的、また、呼吸や心拍とともに変動する標的、いわゆる動態標的への3次元スキャニングを用いた高精度治療照射は、世界的に見ても未だ実現されておらず、その実現が強く望まれている。ここで、我々が、この動態標的の3次元スキャニング法を実現すれば、動態標的の高精度照射に留まらず、重粒子線治療のオンデマンド化(治療中のがんの状態に合わせた治療照射)を世界に先駆けて行うことにつながり、より一層の治療成績の向上が期待できる。また、回転ガントリーと組み合わせることにより、患者負担の軽減や多門照射の最適化による一層の線量集中性の向上とともに、「日帰り治療」も夢ではなくなる。さらに、分子イメージングの手法の進展に伴い、耐放射線性の高い低酸素細胞に集中して線量を与える「ピンポイント照射」も可能になり、現在、「治らない」と言われる超難治がんにかかった患者さんに大きな希望となる日も近くなるであろう。そうすべく、重粒子線治療を一層進展させていくことが我々の使命と考える。このような背景のもと、重粒子医学センターでは、「次世代照射システム研究グループ」を組織し、2006年度より次世代重粒子線照射システムの開発研究をスタートさせた。ここでは、固定標的



図Ⅱ-2-1 第二治療棟の計画図

だけでなく呼吸性変動標的にも対応できる3次元スキャニング照射装置と回転ガントリー照射装置を次世代重粒子線照射システムと呼んでおり、次に示す目標を達成すべく研究開発を行っている。

3次元スキャニング法

- 1) コリメータレスの高精度照射の実現
- 2) 動態標的に対応した3次元スキャニング法の実現

回転ガントリー

- 1) 位置決め、治療照射時の患者負担の軽減
- 2) 治療計画の柔軟性の向上

本プロジェクトでは、HIMACで現在行われている治療に支障をきたすことなく次世代照射システムを構築するために、HIMAC棟からビームラインを延長し、新しい治療棟(第二治療棟)を計画している。図Ⅱ-2-1に示すように、この第二治療棟は、3次元スキャニング装置が搭載された水平・垂直照射ポートを備えた二つの照射室と回転ガントリー照射室からなり、ビームはHIMACの上シンクロトロンから供給する予定である。

ここでは、これまで行われた次世代照射システムの開発研究の概要を紹介する。

呼吸同期可能な3次元スキャンニング法の開発

一般に、放射線治療では、腫瘍には必要十分な線量を均一に与え、かつ周辺の正常臓器への被ばくを最小限度に抑えることが治療成績を左右する。HIMACや各地の粒子線施設で用いられる拡大ビーム照射法では、まず、加速器からのブラッグピークを持つ細いビームを、標的を覆うように散乱体及びワブラー電磁石で横方向に、リッジフィルターで深さ方向に広げ、コリメータ及びボラスコリメータにより標的の形状に合わせて整形することで、腫瘍内に均一な線量分布を形成する(図II-2-2上図)。一方、3次元スキャンニング照射では、細いままの

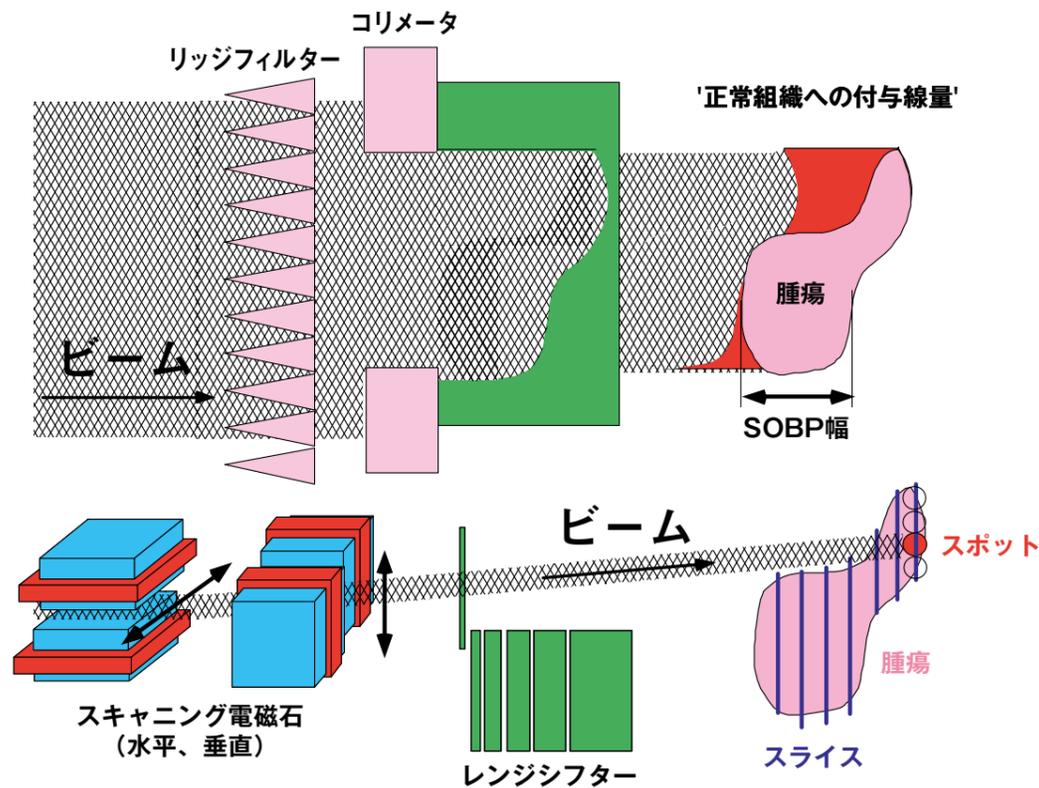
ビームを、標的を深さ方向に分割(スライスと呼ぶ)し、スライス平面上を塗りつぶした後、次のスライス平面を塗りつぶしていくといった縦・横及び深さの3次元方向に走査し、複雑な形状の標的を塗りつぶすように照射する(図II-2-2下図)。従って、3次元スキャンニング法は、拡大ビーム照射法に比べて、(1)異形標的に対応できる、(2)ボラス、コリメータが不要、(3)線量分布の制御性が良い、(4)ビーム利用効率が高いなどの優れた特徴を持っている。

固定標的に対する3次元スキャンニング法は、放医研が世界に先駆けて開発したものである³⁾。その後、ローレンスバークレイ研究所(LBL:米国)⁴⁾、ポールシェラー

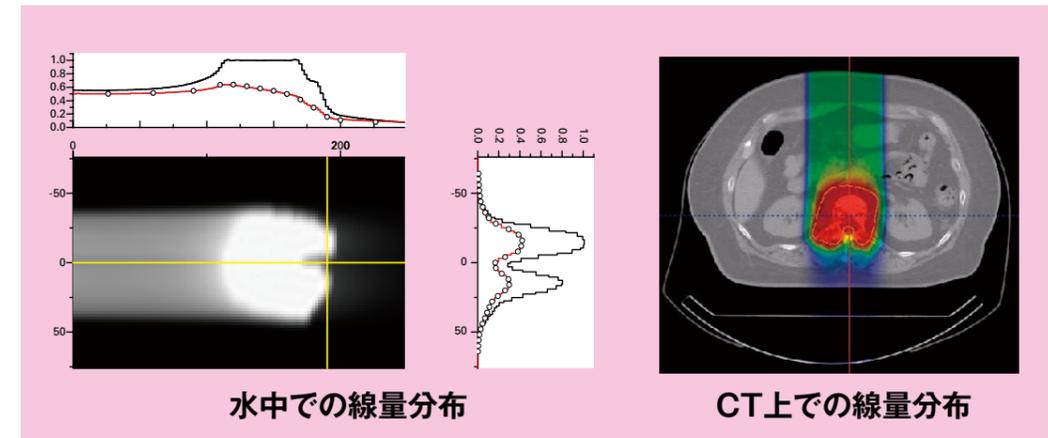
研究所(PSI:スイス)⁵⁾、ドイツ重イオン科学研究所(GSI)⁶⁾で次々に開発され治療照射に適用された。さらに、放医研では、精密な照射野検証が可能な治療照射を目的として、ポジトロン放出核種である¹¹Cや¹⁰Cを使った3次元スポットスキャンニングが開発された⁷⁾。しかしながら、3次元的に変動する標的に対する3次元スキャンニングの場合、その線量管理が格段に難しくなるために未だ実現されていない。そこで、当研究グループでは、患者の呼吸の中で最も変動の少ないとき(呼気)に照射を行う呼吸ゲート照射法と何度も重ね塗りを行うリペインティング法を組み合わせることで線量分布の改善を図る照射方法を検討した。この手法での大きな課題は、いかに高速にスキャンニングすることができるかである。スキャンニング速度に関して、これまでの3次元スキャンニング法では、スポット移動時にビーム供給を停止するか、移動時の付与線量(漏れ線量)を無視できるぐらいスポットの滞在時間を長くせざるを得なかった。すなわち、低いビーム強度での治療にしか対応できなかった。我々は、これを克服するために、漏れ線量を予測した上で、スポット毎にビームON/OFFを行わないラスタースキャンニング法を検討し、ビーム強度を上げても均一な線量分布が

得られる高速3次元スキャンニング方法を提案した^{8,9)}。この方法を検証するために、スポット配置や重みを最適化する計算コードを独自に開発し、これを用いて、様々な形状や大きさの標的の治療計画を立て、ビーム試験を行った。この実験結果の一例を図II-2-3に示す。この実験では、HIMACで行われた骨・軟部腫瘍の治療計画にそって高速スキャンニング法を適用したものである。この検証実験により、スキャン速度を一桁以上高速化しても良好な線量分布が得られることがわかり、リペインティング法が適切な治療時間の範囲で実現できることを示すことができた。

高速3次元スキャンニング法の開発と並行して、呼吸に伴う変動標的に対する照射方法(上述の呼吸ゲート照射法とリペインティング照射を組み合わせる方法)を検証するために、計算機シミュレーションを行った。その結果、図II-2-4-aに示すように、呼吸ゲート照射及び多数回のリペインティングを活用したとしても、標的の変動により線量分布が劣化することが明らかになった。この線量分布劣化の主な原因は、呼吸ゲート内でもスライス毎の標的位置が変動するためであると推測された。この問題を克服するために、呼吸ゲート内で呼吸移動位相



図II-2-2: (上) 拡大ビーム照射システムの模式図。ワブラー法で横方向に広げられたビームはリッジフィルターで深さ方向に広げられ、患者コリメータとボラスにより標的の形状に合わせられる。SOBP幅は標的の最大厚さに合わせるため、薄い腫瘍部の手前には、余分な照射線量を与えてしまう。(下) 3次元スキャンニング照射システムの模式図。スポットビームは腫瘍位置にスキャン電磁石とレンジシフターにより3次元的に走査されるため標的のみを照射することができる。



図II-2-3: 高速スキャンニング法で得られた線量分布。
左: 水中での線量分布で、赤実線は所望の生物線量分布(黒実線)を得るための物理線量分布。
右: CT画像上に焼きなおした線量分布

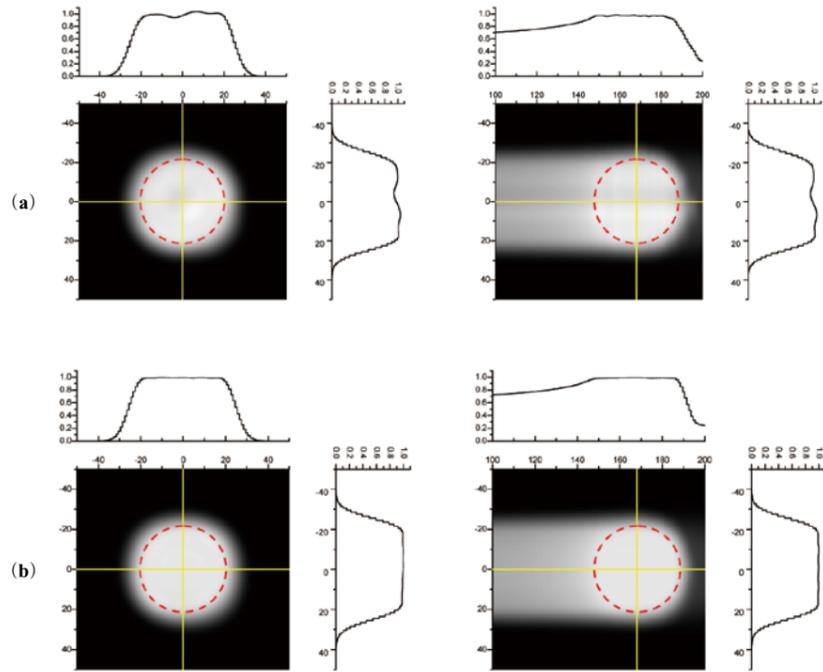


図 II-2-4: (a) 呼吸ゲートおよび8回リペインティングの場合、(b) (a)に呼吸位相制御を加えた場合。(a)、(b)ともに、左:横方向線量分布、右:深さ方向および横方向線量分布。

に合わせた照射（位相制御リペインティング法）を行う方法を検討した。すなわち、一スライスを一回の呼吸ゲート内に照射し終えることで線量分布の改善を図る方法である。この位相制御リペインティング法を検証するために計算機シミュレーションを行った。その結果、図 II-2-4-b に示すように、8 程度のリペインティングで、横及び深さ方向の線量分布の均一性が得られることが確認された。さらに、実際の患者さんの呼吸信号を用いたシミュレーションにおいても、良好な線量分布が得られることが確認された。ただし、この方法ではスライス面の面積がスライスにより異なることから、ビーム強度の変調が必要となるが、HIMAC シンクロトロンでは既実現されている。

すでに、上記の方法を用いた固定標的に対する高速 3 次元スキャンニングの実験的検証に成功している。今後、呼吸変動を模擬した変動標的を用いた実験を進め、呼吸同期 3 次元スキャンニング法の確立を図っていく予定である。

炭素線回転ガントリーの開発¹⁰⁾

HIMAC での臨床試験の大きな成果の一つは照射分割回数の低減である。特に、肺がんにおける 4 門一回照射法の適用は、全線量を低減したにもかかわらず高い局所

制御率を達成している。この一回照射法では、2 時間以内に 4 門照射を終える必要があるため、迅速な患者位置決めが課題となる。これを解決する方法の一つとして回転ガントリーが挙げられる。回転ガントリーは、治療計画や位置決めを容易にするだけでなく、固定照射ポートでの位置決めの際に患者を回転固定させた場合の臓器の移動がないために照射精度が一層向上するという利点がある。また、図 II-2-5 に示すように、固定ポート照射では患者さんに不自然な姿勢を長時間強いることを、回転ガントリーでは避けることができるという利点も大きい。

しかしながら、回転ガントリーは、陽子線においても直径約 10m と巨大であり、さらに 3 倍近い磁気剛性を持つ 400MeV/n の炭素線では一層巨大な装置で且つ高

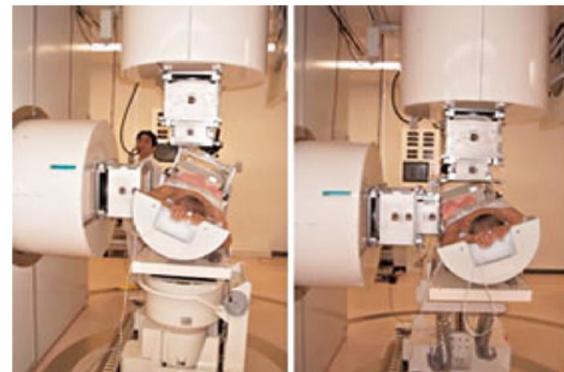


図 II-2-5: 一回 4 門照射法での位置決め。放医研ホームページより。

コストとなる事が大きな欠点であった。回転ガントリーを小型化するための方策としては、照射ポートを短くすること、偏向電磁石の磁場を上げることが考えられる。後者としては超伝導化が挙げられるが、回転時の振動等によるクエンチの問題などまだまだ解決すべき問題も多い。そこで、通常の電磁石の範囲内で偏向磁場をできるだけ上げ (1.8T)、軸長をできるだけ短くするために立ち上がりの偏向角度を 60 度とした。また、最終偏向電磁石をスキャナーとして併用することで照射ポートを実効的に長くすることを提案した。照射野形成法としては、ガントリーの回転角度によるビーム形状の変化を受けにくい拡大ビーム積層原体照射法を採用している。概念設計の結果を図 II-2-6 に示す。全体の重量は約 300 トンで GSI のものに比べて半分以下である。また、有限要素法による構造解析からアイソセンターでのビーム軸ずれは 0.7mm 以下であり、実用に十分堪えうるものと考えられる。

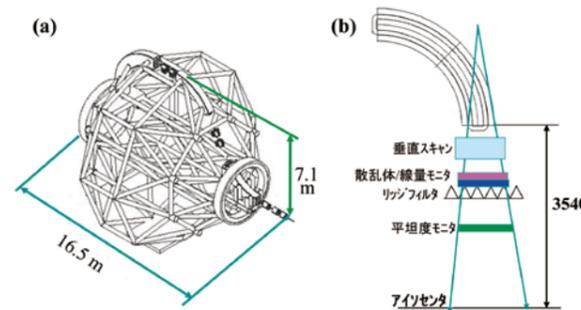


図 II-2-6: 炭素線回転ガントリーの概念設計。(a) 全体図、(b) 照射ポート

3 次元スキャンニング法を搭載した回転ガントリーが実現できれば、多門照射の最適化が可能となり、脳腫瘍などのように照射野近傍に重要臓器がある場合でも、そこを避けながら照射野を形成でき、一層線量集中度を高めることができる。しかしながら、スキャンニング法の場合、ガントリー回転角度によってビーム形状や分布が変化するため、角度毎のビーム調整に多大な労力を必要とする。

そこで、まず、ビーム形状や分布の回転角度依存性をなくすビーム分布非対称性補償法を考案した¹¹⁾。その上で、現在、3 次元スキャンニング法を採用した回転ガントリーについても設計検討を進めている。

ビーム制御

これまで述べたように、3 次元スキャンニング法では、加速器からのビームを殆どそのまま使用するため、そのビーム制御も重要な技術開発のテーマの一つである。特に、ビーム強度変調も含めたビームの時間構造の制御は、高速スキャンニング法や位相制御リペインティング法では非常に重要になる。そこで、HIMAC シンクロトロンでのビーム取り出しでは、独自に開発した RF-KO 法¹²⁾を用いているが、これに改良を加え、ビームの時間構造の改善¹³⁻¹⁵⁾やビーム強度変調¹⁶⁾に成功した。これを図 II-2-7 に示す。

呼吸同期 3 次元スキャンニングでは、呼吸のうち標的の動きが小さい呼気のタイミングだけビーム照射を行う必要があるため、また、シンクロトロンはパターン運転しているために、取り出し可能な時間も制限されている。従って、照射効率が非常に低くなり、照射時間が極端に長くなる恐れもある。そこで、一回の入射・加速のあとビームを使い切るまでビーム取り出し時間を延長する超ロングフラットトップ運転を試みた。この実験結果を図 II-2-8

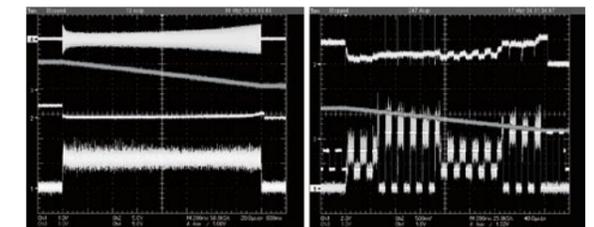
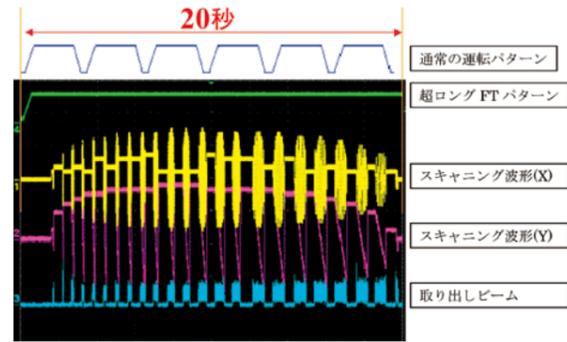


図 II-2-7: HIMAC シンクロトロンからのビームの時間構造。左図・最下流トレース: 1.6 秒間の一定強度ビーム、右図・最下流トレース: 強度指令信号に応じて 50ms ごとの強度変調を行った場合

に示す。この方法と高速3次元スキャニング法を組み合わせることにより、これまで2分程度かかっていた呼吸同期3次元照射が15秒程度に短縮できることが検証された。



図Ⅱ-2-8: 超ロングフラットトップでのビーム取り出し。通常のHIMACシンクロトロン運転パターンの6回分を一回の入射・加速で行った

おわりに

これまで述べてきたように、呼吸同期可能な3次元スキャニング照射法の実現に明るい見通しをつけることができた。また、回転ガントリーについても、拡大ビーム積層原体照射法を採用したガントリーの概念設計を終了し、3次元スキャニング法を採用した“スキャニング・ガントリー”の設計に着手した。この他にも、新たな患者位置決め法の開発やスキャニングに対応した高精度治療計画装置の開発、また、医療スタッフも交えた治療ホール・レイアウトの検討など様々な研究開発を行っている。このような次世代照射システムの開発は、呼吸同期3次元スキャニング照射法の実現だけでなく、その先にある、治療期間の中で日々変化する腫瘍の形や位置の対応した“オンデマンド照射法”の実現のための第一歩であると考えている。

その先にあるものは、例えば、腫瘍の中での酸素濃度分布を治療計画に取り入れ、これまでのように均一な線量分布を与えるのではなく、同じ腫瘍の中でも放射線感受性の高い部分や低い部分に応じて線量を変える治療法

への挑戦もそのひとつである。分子イメージングなどの手法が進めば、こんなことが可能になるかも知れない。もし、これが実現できれば、一層効果が高く副作用のない治療法ができるかも知れない。我々が開発している3次元スキャニング法はそんな照射を可能とする照射方法である。

HIMACでの重粒子線治療は世界に衝撃を与え、現在、ドイツ、イタリアでは建設中であり、フランスでは導入が決定された。重粒子線治療に批判的な意見が多かったアメリカにおいても導入に向けて検討をはじめた施設もあると聞く。このような状況のもと、これまでの先行に甘んじることなく、わが国においても、一層重粒子線治療を進展させていくことが、がん患者に対してさらに大きな希望を与えることになると思う。

参考文献

- 1) S. Minohara, et al., Int. J. rad. Oncol. Bio. Phys. 2000; 47: 1097-1103.
- 2) T. Kanai et al., Med. Phys. 33, 2989-2997 (2006)
- 3) T. Kanai et al., Med. Phys. 7, 365-369 (1980)
- 4) W. T. Chu and B. A. Ludewigt, EUR 12165 EN:295-328 (1988)
- 5) E. Pedroni et al., PSI-Bericht, Nr.69 :1-8 (1989)
- 6) T. Haberer et al., Nucl. Instru. Meth. A 330 (1993) 296.
- 7) E. Urakabe, et al., Jpn. J. Appl. Phys. 40 (2001) 2540-2548.
- 8) T. Furukawa et al., Med. Phys. 34 (3), 1085-1097 (2007)
- 9) T. Inaniwa et al., Med. Phys. in press.
- 10) K. Noda et al., J. Rad. Res. 48, A43-A54 (2007)
- 11) T. Furukawa and K. Noda, Nucl. Instru. Meth. A 565 (2006) 430-438
- 12) K. Noda et al., Nucl. Instru. Meth. A 374 (1996) 269-277.
- 13) K. Noda et al., Nucl. Instr. Meth. A 492 (2002) 241-252.
- 14) K. Noda et al., Nucl. Instru. Meth. A 492 (2002) 253-263.
- 15) T. Furukawa et al., Nucl. Instr. Meth. A 522, (2004) 196-204.
- 16) S. Sato, T. Furukawa and K. Noda, Nucl. Instru. Meth. A 574 (2007) 226-231.

《Ⅲ》重粒子線治療の普及に向けた取り組み

1. 重粒子線治療等新技术の医療応用に係る放射線防護のあり方に関して

医療放射線防護研究室/西澤 かな枝、赤羽 恵一 物理工学部/松藤 成弘、金井 達明
理化学研究所 仁科加速器研究センター/上糞 義朋

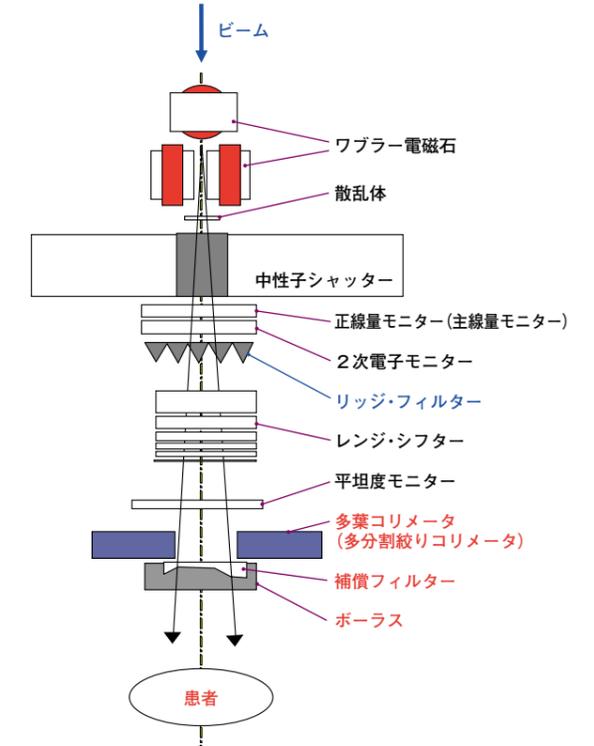
はじめに

陽子線・重粒子線を使用した放射線治療は、新しい治療技術として良好な治療成績を示しているため、今後この治療方法が徐々に普及していくことが予想されるが、重粒子線等の医療施設の放射線防護については、通常の加速器施設と同じ安全規制がなされている。そこで、重粒子線をはじめとした新たな放射線の医療利用における防護の考え方を整理し、実際の線量測定に基づいた情報の収集を行うことで、今後の具体的な構造基準や安全管理指針等の策定に必要な知見を集積するために、現在日本で陽子線・重粒子線の治療を行っている6施設の協力を得て、治療施設における防護を評価し、新たに規制すべき項目の必要性を検討した。

装置等の放射化による医療従事者の被ばく

放射線治療施設からの漏洩放射線に関しては法令に準じて測定が行われており、問題になることはない。また、放射線治療では、照射中はインタロック装置によって照射室に患者以外は立ち入ることができない。診療放射線技師や医師、看護師、患者家族などが被ばくするとすれば、その主な原因は、照射重粒子線と、機器や患者を構成する原子核との核反応によって生成される誘導放射能が、照射終了後も残留することによる。従って、この残留放射能からの放射線の強度を測定し、最も被ばくする可能性の高い診療放射線技師について、線量評価を行った。

残留放射能は重粒子線を生成する加速器側（上流）から見て、多葉コリメータ（施設によっては多葉コリメータが無く、非常に大きめにビーム形状を限定するブロックコリメータが用いられている）、患者コリメータ、補償フィルタ（両者とも患者に固有の物であり、照射終了時に取り外す）、および患者患部での発生が予想される



図Ⅲ-1-1: 照射口の構造
赤で記した部分が放射化し医療従事者がふれる可能性のある部分

(図Ⅲ-1-1 参照)。

これらの放射化を、国家標準とトレーサビリティのある標準場において1年以内に校正済みの電離箱式サーベイメータにより測定した(図Ⅲ-1-2参照)。重粒子線治療施設2施設、および陽子線治療施設3施設に於いて同一のプロトコルにより評価が行われた。

1) 被ばく評価

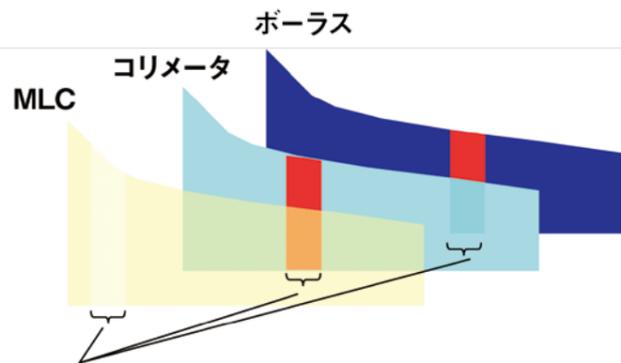
治療に伴う機器の取り外しなど、すべての作業を一人の技師が行うと仮定して被ばく量を見積もった。作業と線量の状況は次のようになる。多葉コリメータからの光子による実効線量の被ばく量は、照射ポートから50cmの位置における線量の時間積分値になる。同様に患者コ



図Ⅲ-1-2: 照射実験の様相

放医研での平均所要時間

作業	照射停止から作業開始までの時間 [s]	作業の所要時間 [s]	線源と評価点までの距離					
			実効線量評価 (γ)			皮膚等価線量評価 ($\beta + \gamma$)		
			MLC	コリメータ	ボーラス	MLC	コリメータ	ボーラス
患者固定具取り外し	25	30	50cm	30cm	30cm	50cm	30cm	30cm
患者コリメータ取り外し (脇のテーブルに置く)	55	10	50cm	30cm	30cm	1.5cm	0cm	0cm
ボーラス取り外し (脇のテーブルに置く)	65	10	50cm	30cm	30cm	1.5cm	30cm	0cm
ボーラス収納 (保管場所に移動)	75	15	-*	-*	30cm	-*	-*	0cm
患者コリメータ収納 (保管場所に移動)	90	10	-*	30cm	-*	-*	0cm	-*



図Ⅲ-1-3: 放射線技師の行う作業および照射停止から作業開始までの時間、作業の所要時間、線源からの距離。実効線量の評価はガンマ線による線量率を、皮膚等価線量の評価はベータ線とガンマ線の合計線量率を用いる。* 距離が遠いため線量寄与は無視する

表Ⅲ-1-1: 炭素線治療における診療放射線技師の実効線量と皮膚等価線量の評価

作業	炭素線			皮膚等価線量 (μ Sv)		
	施設1 ¹⁾	施設2 ²⁾	施設2	施設1 ¹⁾	施設2 ²⁾	施設2
患者固定具取り外し	0.108	0.085	0.054	0.119	0.125	0.099
患者コリメータ取り外し (脇のテーブルに置く)	0.034	0.018	0.017	0.759	0.252	0.417
補償フィルタ取り外し (脇のテーブルに置く)	0.034	0.017	0.017	0.331	0.226	0.136
補償フィルタ収納 (保管場所に移動)	0.005	0.007	0.006	0.299	0.192	0.111
患者コリメータ収納 (保管場所に移動)	0.023	-	0.007	0.358	-	0.277
合計線量 (μ Sv)	0.203	0.128	0.101	1.866	0.795	1.040
年間被ばく量 (mSv)	1.057	0.665	0.530	9.701	4.132	5.410
3 月間被ばく量 (mSv)	0.264	0.166	0.133	-	-	-

注: 1) 水中飛程約150mmの低エネルギー照射 2) 水中飛程約250mmの高エネルギー照射

リメータからの線量率の積分値、同じく補償フィルタからの線量率の積分値を計算し、3つの積分値の合計が患者固定具取り外し時の被ばく線量になる。以下同様に、患者コリメータ取り外し (脇のテーブルに置く)、補償フィルタ取り外し (脇のテーブルに置く)、補償フィルタ収納 (保管場所に移動) 時の被ばく線量、患者コリメータ収納 (保管場所に移動) 時の被ばく線量を求め、すべての線量の合計が、1人の患者の1回の照射に伴う診療放射線技師の被ばくになる。最大線量を見積もるために、作業開始までの時間は最も早い例を、作業時間は長い例を参考にして決めた。作業時間、線源からの距離などの条件は図Ⅲ-1-3に示した。図Ⅲ-1-3は患者一人の照射に関する値であり、一人の診療放射線技師は表Ⅲ-1-1の作業を1日20回、年間260日 (3月間で65日) 行うと仮定した。

2) 診療放射線技師の被ばく評価の結果

重粒子線等治療施設での放射化測定結果に従って、診療放射線技師の被ばくを評価した結果の例を炭素線治療について表Ⅲ-1-1 (施設1・2) に示す。

評価した被ばく線量の最大値は、炭素線治療において、施設1では低エネルギー照射に対して実効線量で約1.06mSv、皮膚の等価線量で約9.70mSv、高エネルギー照射に対して実効線量約0.67mSv、皮膚の等価線量約4.13mSvと見積もられた。施設2では、実効線量が約0.53mSv、皮膚線量が約5.41mSvであった。最大の場合でも、職業人の被ばく限度の5.5%以下であった。

陽子線治療における線量は、施設2が実効線量で3.04mSv、皮膚線量で約38.7mSvである。同様に、施設3では実効線量が約2.28mSv、皮膚線量が約31.2mSv、

施設4は実効線量が約5.53mSv、皮膚線量が約73.5mSvという結果になった。最大でも、職業人の被ばく限度の28%以下であった。

一方、X線治療で使用されている高エネルギー医用電子加速器での診療放射線技師や医師などへの年間の実効線量は加速エネルギーが10MeV以下では無視できる程度に小さいが、10MeV以上では急激に大きくなる。AlmenやPerrinらによって評価されており^{1,2)}、表Ⅲ-1-2のようにまとめられている。

表Ⅲ-1-2: 高エネルギー医用電子加速器における診療放射線技師の実効線量と皮膚等価線量の評価

報告者	加速器エネルギー	体幹部	皮膚表面
A.Almen(1991) ¹⁾	13 - 17 MeV	1.0 - 2.8mGy	0.7 - 3.3mGy
B.Perrin(2003) ²⁾	18 MeV ³⁾	2.5 mSv	

注) 6MeVの実効線量評価は2倍と報告されている

以上のように、診療放射線技師の実効線量は、10MeV以上の高エネルギー医用電子加速器を使用したX線治療の場合と重粒子線等治療の場合とは同程度となった。これらから、重粒子線等治療に対してX線治療で行われている従来の規制以上に特別な規制の必要はないと考えられる。

3) 患者家族等の被ばく、および環境への影響について

患者家族の被ばくの見積もりでは、照射終了2分後に患者が照射室から出た後、家族が2時間付き添った場合の積算線量を考えた。炭素線および陽子線の治療では、患者に対し1~30回程度の分割照射が行われる。可能性のある被ばくの最大値を求めるため、30回分の値を、家族一人の被ばく量と仮定した。患者を模擬したタフウォーターの放射化測定に基づいて施設1 (炭素線) で

《Ⅲ》重粒子線治療の普及に向けた取り組み 2. 重粒子線治療における品質管理

放射線治療品質管理室／福村 明史、水野 秀之
物理工学部／金井 達明、荻原 伸一

は23.5 μ Sv、施設2では陽子線が128.9 μ Sv、炭素線が20.8 μ Svと評価された。

重粒子線等の治療では、患者の入院中に照射が行われるため、実際に家族等と接する時間は限られること、生成される放射能の半減期が短いため、付き添う時間を更に長く仮定しても被ばく量はほとんど増加しないことなどを考慮すると、家族が患者から受ける線量は、一般公衆の線量限度である1mSv/年と比較して、十分低い値であると評価される。

また、患者に生成した比放射能では、施設1（炭素線）が照射5分後で80 Bq/g程度であった。測定値より線量率の半減期は約13分であり、放射能は半減期20分の¹¹Cおよび10分の¹³Nの混合と考えられる。施設2は、陽子線が照射5分後で322.8Bq/g、炭素線が45.3Bq/gとなった。

¹³Nより半減期が長く危険性が高い¹¹Cには放射線障害防止法により排水中濃度限度が与えられており、40 Bq/cm³である。安全側に考え放射能はすべて¹¹Cであると仮定すると、炭素線では患者の比放射能は排水中濃度限度の約1~2倍、陽子線でも約8倍であり、トイレ等で1回あたり100倍程度希釈されること、排水中濃度は病院全体からの排水について評価すればよいことを考えると、特別の規制を設ける必要はないと考えられる。

陽子線および重粒子線治療の実施に対する国際的な規制の状況

海外の稼働中あるいは建設中の施設の重粒子線等を使用した放射線治療への法規制・考え方・基本としている資料などを調査した。重粒子線等治療施設における線量限度や被ばく限度などは、基本的に他の高エネルギー粒子線を用いた実験施設と同様にICRP（国際放射線防護委員会）勧告に従っている（アメリカではNCRP：米国放射線防護測定審議会を参考としている）。重粒子線等

治療施設に特有の法規制等はなく、従来の医用電子加速器を使用したX線・電子線などに対する規制が準用されている。

まとめ

重粒子線等治療施設における放射線防護のあり方に関し、諸外国の実態調査と国内施設の測定実験結果に基づき検討を行った。海外の施設では、通常の加速器施設と同じ規制による防護が行われていた。また、国内の重粒子線等治療施設において、治療装置及び患者の放射化実験に基づき評価した結果、被ばく線量や環境への影響は現行の規制基準を十分満足していた。これらの検討結果から、重粒子線等治療施設における防護は、既存の規制で対応できていると結論付けられる。

本研究は重粒子線等による治療における放射線防護の考え方を実情調査や国内の施設関係者の意見集約と統一された方法による実際の線量測定に基づいた情報収集を行うことで、今後の具体的な安全管理指針等の策定に必要な知見を集積するものであり、本邦の医療機関における放射線安全体制の確立に貢献することが期待される。

参考文献

- 1) A. Almen, L. Ahlgren and S. Mattsson : Absorbed dose to technicians due to induced activity in linear accelerators for radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology* 36 (1991) 815 - 822.
- 2) Bruce Perrin, Anne Walker and Ranald Mackay : A model to calculate the induced dose rate around an 18 MV ELEKTA linear accelerator. *Physics in Medicine and Biology* 48 (2003) N75-N81.

多発した放射線治療誤照射事故を契機に、放射線治療における品質管理の重要性が改めて認識されるようになってきた^{1,2,3)}。そこで放射線医学総合研究所（放医研）では、2005年6月に全国に先駆けて重粒子医科学センター内に独立した組織として放射線治療品質管理室が設置された。今年度からは2名の専任職員が配置され、新たな体制がスタートした。

放射線治療品質管理室は、第2期中期計画において「粒子線・光子線治療について、その品質管理と保証のための標準的指標と手法の研究開発を行う」こととされている。そこで同室では、放医研内の放射線治療に係る日常的な品質管理業務に加え、ガラス線量計を用いた治療線量測定に係る技術開発、カロリメータによる粒子線絶対吸収線量測定法の確立、水吸収線量による治療線量トレーサビリティ構築へ向けた技術的検討等、放射線治療の精度向上に資する研究開発に取り組んでいる。

特に重粒子線治療では、多様な職種および複数の組織が関与し、高度かつ複雑な装置群を駆使しながら、点在する現場にて様々なプロセスを経て実施されるという特徴がある。そこで同室ではヒューマンファクターの視点も取り入れながら、関係部署との連携を図りつつ、粒子線治療品質管理システム構築の検討に着手したところで

ある。

こうした取り組みにより粒子線を含む放射線治療の品質管理に資する標準的手法の確立が図れば、単に放医研のみならず、わが国の放射線治療施設全体に対して波及することが期待される。またアジア原子力協力フォーラム（FNCA）や国際原子力機関（IAEA）等の国際機関とも連携して、放射線治療分野の国際貢献にも寄与する計画である。

今年4月のがん対策基本法の施行に伴い、放射線治療に対する社会の関心も高まりつつある。放射線治療品質管理室は組織も小さくかつ歴史も浅いが、こうした様々な取り組みを通して、安全で安心な放射線治療を実現へ向けて社会の期待に応えるべく微力ながらも努力して参りたい。

参考文献

- 1) 早瀬尚文、遠藤真広、福村明史、佐方周防、他、日本放射線腫瘍学会誌16巻3号133頁、2004年9月
- 2) 遠藤真広、福村明史、新保宗史、西尾禎治、映像情報MEDICAL36巻12号1357頁、2004年11月
- 3) 池田飯、早瀬尚文、福村明史、他、医学物理24巻4号169頁、2004年12月



国際原子力事象評価尺度(INES)の医療における計画外被ばくへの適用に関するコンサルタント会合(2007.6. IAEA本部にて)

《Ⅲ》重粒子線治療の普及に向けた取り組み

3. 重粒子線治療のための人材育成

重粒子線がん治療普及推進室／北川 敦志、藤田 敬、金井 達明、野田 耕司
臨床治療高度化研究グループ／鎌田 正

はじめに

近年、日本各地で重粒子線治療施設の計画が検討されるようになり、重粒子線治療は普及の段階にさしかかってきたと言える。その際に、施設の運用に携わる人材の育成はもっとも大きな課題の一つにあげられている。

重粒子線がどのように照射されるかを知るためには、人体の構造を知って、多重散乱や核反応など体の中でおこる物理現象を正確に把握する必要がある。さらに、重粒子線の生物学的効果は、照射直後は弱いが停まる間際ほど強くなる性質があり、照射される場所によって変化する。これらの性質を治療に活用してなるべく治療効果を高め障害を抑制するには、X線やガンマ線など従来治療に用いられてきた放射線（光子線）に比べ、より多くの広い分野に渡る専門知識が必要となる。また、治療のために必要な設備・装置も、光子線より複雑な照射装置に加え、重粒子線を発生させるための高エネルギー加速器、中性子線の防護のための特別な建物、それらを運転するための付帯設備など、多くの特殊なものが必要であ

る。したがって、これらを維持・管理、運転できる専門家も必要となる。

一般の光子線の治療にも、放射線腫瘍医、診療放射線技師、医学物理士など様々な職種の治療関係者が携わっているが、重粒子線の治療のためには、これらの職種の中でも重粒子線特有の知識を身に付けた人材に加え、加速器・照射装置・治療計画等の機器・装置技術者の支援が不可欠となる（図Ⅲ-3-1）。しかし、まだ普及以前の状態の重粒子線治療には、通常の学校教育の中でこれらの知識を習得する枠組みがない。重粒子線治療が研究の段階にあった時には、これらの人材は、研究の現場で上司、先輩の指導を受けながら一緒に研究することで育ってきた。陽子線も含めた既存粒子線治療施設の治療関係者のかなりの人々が放医研の出身者や研修の経験者であるのも、このような一種の徒弟制度により人材育成が支えられてきたことを反映している。しかし、現在計画中の施設が次々に稼働することになれば、短期間に多数の人材が必要となるため、従来と異なる組織的な人材育成が必要とされるようになってきた。

これまでの実績

粒子線治療施設を理想的に運営するには、医師 13 名、医学物理士 3 名、技師 10 名、機器・装置技術者 4 名程度のスタッフが必要と有識者の間では言われている。もちろん、この人数は、周辺に他の医療機関がなく独立で運営することを前提としており、近隣の総合病院等と連携すれば専属スタッフの人数はかなり低減できると考えられる。また、対象とする疾患や治療人数が変われば最適値は変化する。さらに、施設の中で若手が先輩スタッフからの指導を仰ぐことで、日常的な技能向上を図ることも期待できる。しかし、施設開設にあたって少なくとも各職種のコアとなる人材として一名から数名は、十分な育成を受けた者が必要となる見込みである。これは陽子線治療の場合でも変わらない。今後十年間で 8 から 10 程度の粒子線治療施設が建設されるとすると、少なくとも約 40 名程度が必要と推定される。

放医研では、従来からも大学や地方自治体など外部機関の医師、技師等を積極的に受け入れ、その育成を実施してきた。重粒子線治療研究開始以来の約 20 年間に、研究所出身者または被研修者のうち国内外の粒子線治療施設でスタッフとして勤務についた者の数は、医師 10 名、医学物理士及びそれに相当する者 15 名、放射線技師 6 名、加速器を含む機器・装置等技術者 3 名の計 34 名にのぼっている。さらに、知識の習得を目的としたより一般的な研修者等も含めると、平成 13 年度からの 5 年間だけでも 65 名を受け入れており、専門家に向けた普及啓蒙活動にも大きく貢献している。

平成 18 年度からは第 2 期中期計画に基づき、さらに重粒子線治療の普及を推進するため、重粒子線治療に関わる人材育成の強化を図っている。その中でも特に、医療において物理学的な支援・助言を行う医学物理士の育成に力を入れている。欧米と比べ日本では医学物理士の国家資格化が遅れているために、学校での専門教育制

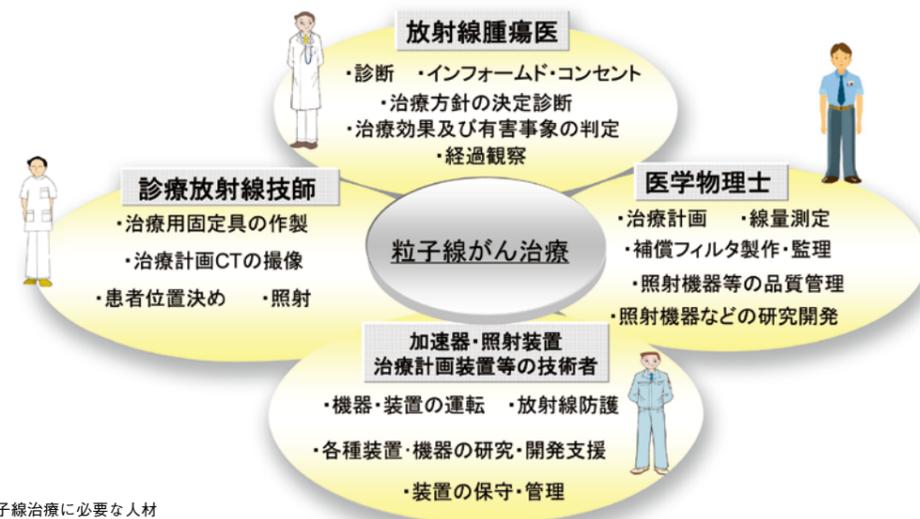
度もほとんどなく、現在の医学物理士の数は十分とさえ言えない。その上、我が国には、臨床現場で放射線治療に係る医学物理士は少ない状態である。こうした状況の中で、重粒子線治療に習熟した医学物理士を育成するためには、既存の医学物理士に物理学、生物学のより専門的な知識を身につけさせること以外に、医療未経験の理工系博士号取得者に現場での研究・実務を通して医療の知識を身に付けさせ、医学物理士の資格を取得させる取り組みも行っている。目標育成人数は 5 年間で 12 名である。

今後の計画

一方、育成された人材が確かに必要な技能を取得しているか保証するためには、育成内容をカリキュラムとして外部の人にもわかりやすく明文化するとともに、内容に対する何らかの認定試験のようなものが求められるようになってきた。世界的に見ても粒子線治療は研究から普及の途にある段階で、それに特化した人材育成制度は存在しない状態である。粒子線治療に関連する有識者からなる学術組織 PTCOG (Particle Therapy Co-Operating Group) でも、育成のあり方についてサブグループを作って検討がようやく開始されたところである。

このような動きを先取りして、文部科学省は平成 19 年度からの 5 年間の新規事業として「粒子線がん治療に係る人材育成プログラム」を開始した。事業の主旨は、専門的かつ実用的な知識・技能を有する放射線腫瘍医、診療放射線技師、医学物理士などの中核的人材を育成するために、高等教育修了後の就業者を主な対象として、実際の治療現場において OJT (On the Job Training) を中心に行うことにある。

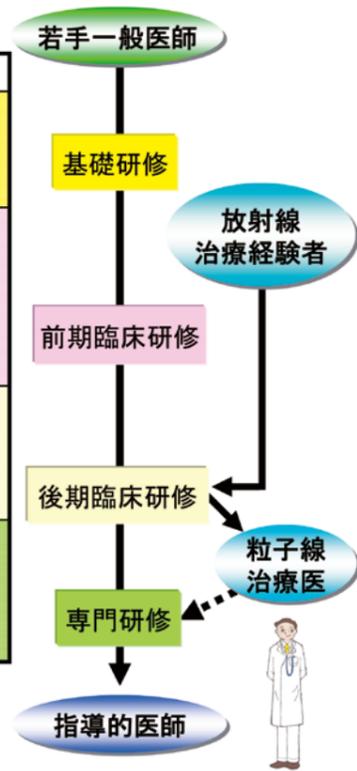
この事業を全日本の体制にて効率良く行うために、放医研を含めた日本国内にある全 6 粒子線治療施設が共同で人材育成にあたることを提案している。事業の推進及び検討にあたっては、内外の有識者で構成する委員会を



図Ⅲ-3-1: 重粒子線治療に必要な人材

コース	対象	目的	期間	備考
基礎研修	限定なし	種々のがん（悪性新生物）の特性、生物学的理解、種々の診断、治療方法の理解	1~2週間	講義と見学
前期臨床研修	放射線治療未経験者 他科臨床医など	臨床の基本事項の理解 放射線治療機器の理解 粒子線がん治療の方法 適応の決定 治療計画 治療照射 治療終了後の経過観察	6ヶ月	臨床実習
後期臨床研修	前期臨床コース修了者 放射線治療専門医	臨床の基本事項の習熟 粒子線がん治療の実際の研修 を中心とする教育・訓練	3ヶ月 + 3ヶ月	臨床実習
専門研修	後期臨床研修修了者 粒子線がん治療経験者	より専門的な診療実務 目的によるコースを選択 臓器、疾患別の対応に進み、 治療計画、治療後の診断など の実際に携わる	3ヶ月	臨床実習

図Ⅲ-3-2: 想定されるモジュール化された研修コース



置き、全体の指針、計画の検討、カリキュラムの策定、既存施設間の連絡調整、事業の進展状況の評価、勧告にあたることとしている。また、カリキュラムに基づいた講義、既存施設でのOJT、育成者の修了認定の実施には、各施設が協力体制を築いてあたること、これらの負担が各施設での育成や日々の患者治療において障害とならないよう、事業の事務取り纏めを医用原子力技術研究振興財団が行うことが計7機関の提案内容である。

問題点としては、既に各職種で働いている人々が主な対象となると想定されるので、学生並みに数年間にわたって拘束することが困難だということである。また、育成希望者には放射線治療の未経験者から一般の光子線治療の熟練者まで様々なレベルの者がいると想定されることも、育成が複雑かつ非効率となる要因となる。そこで、対象となる職種別に研修プログラムを設置するとともに、各プログラムにはレベル毎にできるだけモジュール化した研修コースを作り、独立した受講を可能とするシステムを構築することが計画されている。例えば粒子線治療医の場合、図Ⅲ-3-2に示すように、放射線治療未経験の若手医師は基礎研修コースから育成を開始するが、光子線による放射線治療を経験している中堅の医師は基礎・前期のコースをスキップして後期コースから

受講開始でき、さらに、一通りの研修を修了し粒子線治療に携わるようになった医師が疾患毎など専門的な研修コースを受けて主導的な医師となっていくなどが検討されている。このようなプログラムが策定でき、かつ、それぞれのコースを分割して受講できれば、様々な職業人を効率良く育成することが可能となると期待されている。

育成の質を保証することについては、各研修プログラムにおいて所定のコース修了後にそれぞれのコースに応じた検定試験を実施することにより、粒子線治療に従事するための総合的な能力を獲得したと認められた場合、「修了証」を受講者に授与するシステムが計画されている。この修了認定は、委員会による全国的に統一された基準の下、実施されることが重要であるとともに、今後、関連学会との協力を深め、社会的により有意となる検定資格になることが目標となろう。

放医研でも、従来の人材育成計画をこの政府の新制度に合わせ、全国的に統一された基準も踏まえて今後の育成を実施するとともに、この日本発の育成制度が世界基準となるよう努力していきたいと考えている。

《Ⅳ》重粒子線治療の生物学的研究 1. 臨床効果モデル

臨床治療高度化研究グループ粒子線照射効果解析チーム／松藤 成弘、金井 達明、加瀬 優紀、馬場 雅行、山田 滋
臨床治療高度化研究グループ／鎌田 正
病院／溝江 純悦

はじめに

放射線治療に広く用いられるX線が「低LET（線エネルギー付与）放射線」と呼ばれ、細胞中に薄く一様にエネルギーを付与するのに対して、炭素線をはじめとする重粒子線は「高LET放射線」と呼ばれ、局所的に密にエネルギーを付与する。このような相互作用段階の差異は生物・臨床効果に大きな影響を与える¹⁾。そこで、重粒子線治療の開始にあたって重粒子線に対応した臨床効果モデルを確立する必要があった。

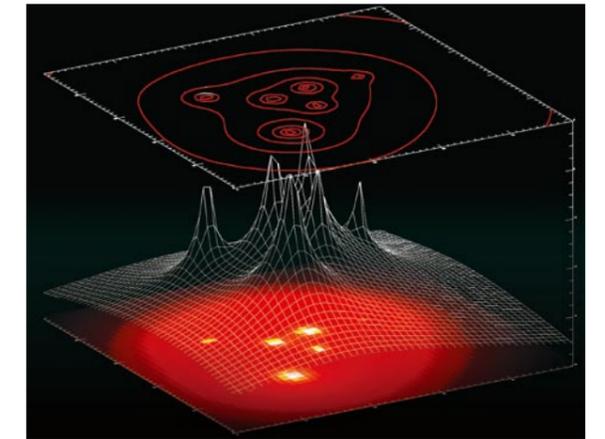
放射線医学総合研究所（放医研）では重粒子線治療に先立って同じく高LET放射線である速中性子線での治療経験を有していた。そこで、速中性子線での臨床経験と重粒子線での生物実験の「ハイブリッド」として、放医研独自の臨床効果モデル・HIMACモデル²⁾が確立された。これまでに3,100人を超える患者の治療が行われ、周知の通り優れた臨床結果が得られていることも、本モデルなしではなし得なかった。

HIMACに続き世界で2番目の炭素線治療施設となった兵庫県立粒子線医療センターでもHIMACモデルに準拠した臨床線量分布設計が行われている。また、異なる臨床効果モデルを用いて試験的な炭素線治療を行っているドイツでも、重粒子線治療施設の運用開始に向けてHIMACモデルとの互換性を調べるなど、HIMACモデルは重粒子線臨床効果の標準的モデルと位置付けられている。本稿ではHIMACモデルの概要と臨床結果に基づく検証に加え、更なる研究に基づいた臨床効果モデルの将来について述べたい。

臨床効果モデル

治療に用いられる重粒子線は照射機器や人体を通過する過程で物質中の原子核と衝突すると、双方が砕ける核破砕反応が生じる³⁾。重粒子線の形成する空間的なエネ

ルギー分布は粒子の種類やエネルギー（線質）に依存するため（図Ⅳ-1-1）、患者体内に入射した重粒子線は様々な生物効果をもたらす粒子の混合ビームとなる。この取り扱いが、重粒子線治療の臨床効果モデルに課せられた重要な役割となる。



図Ⅳ-1-1: 細胞核を模した1辺7μmの水にZ=1~6のイオン(E=290MeV/n)が入射した際の線量分布(対数表示)

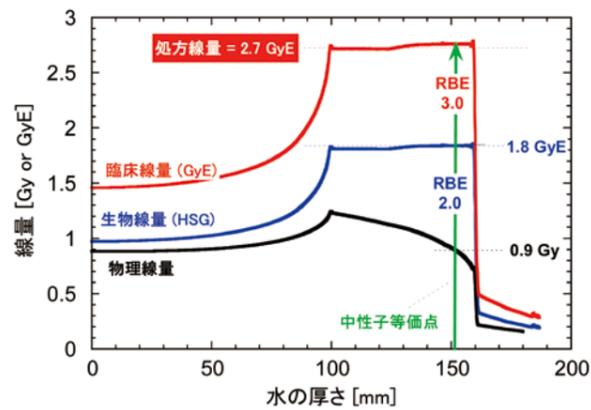
HIMACモデルでは生物学的効果比RBEの線質依存性に着目して、混合ビームの線質を線量平均LETという指標を用いて表す。線量平均LETはある一定のエネルギー付与を生じる相互作用間の距離に基づいてLETの平均値を算出したもので、高LET粒子に対し生物効果のよい指標となることが知られている。これにより、1秒間に数億個入射する治療ビーム中の個々の粒子にまで遡らなくともビームの効果を推定することができる。

生物効果はエンドポイントにも依存する。種々の培養細胞を対象に行われた実験の結果最も中庸な応答特性を示したヒト耳下腺がん由来細胞HSGを標準として選択し、炭素線のほかX線、ヘリウム線、ネオン線を様々なLETでHSGに照射し、LQモデルにより応答特性をパラメータ化した。治療に用いられる拡大ブラッグピーク(SOBP)はテーブル化されたパラメータを基に、SOBP内でHSGに対して10%の生残率で一樣になるよう設計

される。このレベルは通常分割照射の1回分を照射した場合にほぼ相当する。

以上の方法で炭素線に対する標準的生物線量分布が定まった。ここに速中性子線治療の臨床結果を応用することで臨床線量分布を定める。放医研の速中性子線臨床試験では0.9Gyを16回照射した際に臨床RBE値として3.0が得られた。一方の炭素線のRBEはLETにより変化する。そこでまず速中性子線と炭素線とで等価な生物効果が得られる炭素線のLETを実験により探し、この生物学的な“中性子等価点”において臨床効果もまた速中性子線と等価、即ち臨床RBE=3.0をとるものと仮定した。HSGの10%生残率をエンドポイントに取った実験やマウスなど*in vivo*系で行われた実験はいずれも炭素線の線量平均LETが約80keV/μmの点で速中性子線と等価な効果が得られることを示した。このことから、この線量平均LET=80keV/μmの点を中性子等価点と定めた。

例として、腫瘍に炭素線2.7GyEを処方する場合の物理線量、生物線量、臨床線量の関係を図IV-1-2に纏める。中性子等価点（飛程終端近傍、深さ約150mmの位置）では前述の通り臨床RBE≒3.0であるので、物理線量は2.7/3.0=0.9Gyとなる。この物理線量に対応



図IV-1-2: HIMACで用いられている290MeV/n-12Cビームの臨床線量分布(—)、生物線量分布(—)及び物理線量分布(—) (SOBP60mm)

するHSGの生物学的RBEは2.0であり、中性子等価点において物理線量—生物線量—臨床線量の関係が定まる。この点における臨床RBEと生物学的RBEとの比、3.0/2.0=1.5を生物線量に一律に乗じることで臨床線量の分布を決定した。現在、以上の方法で設計された2.5~150mm幅のSOBPを形成するリッジフィルタの中から、患者個々の腫瘍の厚さに応じた最適なものを選択して全ての治療照射に用いている。

HIMACモデルによる臨床線量分布の大きな特徴は、RBEがLET依存性に基づいて深さの関数として一意に決まり、その他の腫瘍の部位や組織型、酸素状態、線量、分割などの要因には依存しない点にある。臨床線量分布の設計にこれら現時点で完全には解明されていない要因を取り込まないことで、逆に臨床結果からの物理的な評価を可能とした。

臨床結果の解析

その例として、HIMACの臨床結果（腫瘍制御確率：TCP）に基づき、HIMACモデルの妥当性の検証⁴⁾や、腫瘍の感受性、小分割照射の効果を評価する試み⁵⁾を紹介する。これらの解析には以下のTCPモデル⁶⁾を用いている。

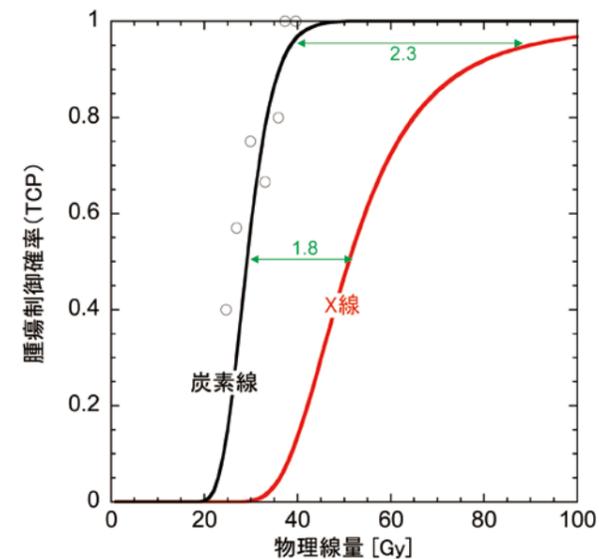
$$TCP = \sum_i \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left\{-\frac{(a_i - a)^2}{2\sigma^2}\right\} \cdot \exp\left[-N \exp\left\{-n a_i d \left(1 + \frac{d}{a_i + \beta}\right) + \frac{0.693(T - T_k)}{T_p}\right\}\right]$$

式中の変数はそれぞれ、 a 、 a_i [Gy⁻¹]、 β [Gy⁻²]：LQモデルの一次、二次の係数、 σ [Gy⁻¹]： a の分散、 N [個]：腫瘍中のclonogenの数、 n [回]、 d [Gy]：分割回数及び一回照射物理線量、 T [日]、 T_k [日]、 T_p [日]：治療日数、増殖遅延時間、腫瘍倍加時間である。

図IV-1-3に、このモデルを用いて解析したX線と炭素線による非小細胞肺癌（NSCLC）の18回分割照射における局所制御率の比較を示す。TCPをエンドポイントとしたRBEは95%レベルで2.3と、HIMACモデル

で想定する臨床RBE（60mmSOBP中点で2.38）に近い値となった。治療にはより高い奏効率が期待されることを鑑みると、HIMACモデルで想定する臨床RBEは妥当であったと言えよう。尚、TCPの上昇に伴うRBEの増加はまた炭素線治療の重要な特長、即ち、X線では放射線抵抗性の患者に対しては局所制御に困難が予想されるのに対して、炭素線では患者個人の感受性に依らずみな一律に高い局所制御を期待できることを示唆するものである。また、腫瘍の感受性を示すパラメータ a もHSGの0.76に対して臨床結果から導出された値は0.75とほぼ一致し、HSGの感受性が腫瘍にとってもよい代表となっていることが確認された。

HIMACの臨床試験を通じて明らかとなりつつある炭素線治療の特長の一つに、小分割照射の有効性が挙げられる。小分割照射を試みる場合に先ず問われるのが処方線量の選択である。重篤な障害が頻発するような高線量は論外であるが、一方であまりにも安全側の低線量から

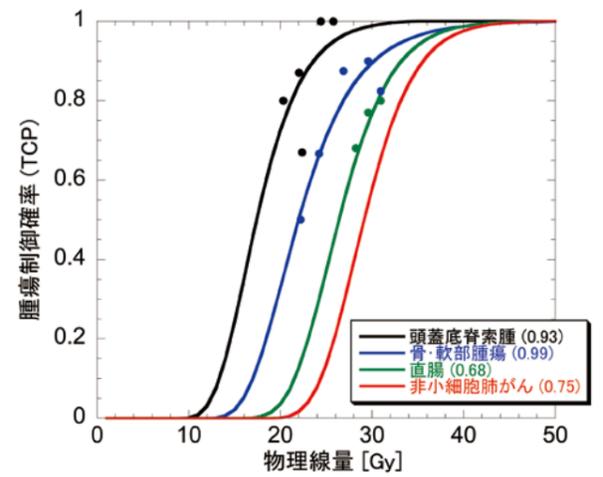


図IV-1-3: 18回分割照射によるX線と炭素線による非小細胞肺癌のTCP

開始することも、局所制御の観点で患者の利益にならない。従って、線量増加試験であっても事前に局所制御率を推定し、妥当な線量から開始することが望まれる。

このような要請にもTCP解析は大きな威力を発揮する。NSCLCの18回分割の臨床結果をTCPモデルで解析し、得られた結果から9~1回分割での臨床結果を予測したところ、臨床結果を非常に良く再現することができた。NSCLCに続いて一回照射が開始された大腸がん肝転移症例についても、同様の解析による推定が開始線量決定の一助とされた。

図IV-1-4には、頭蓋底脊索腫、骨・軟部腫瘍、直腸がん、NSCLCについて、16回分割のTCP曲線の比較を示す。但しNSCLCについては16回分割照射が行われていないため、18回分割の結果から変換した。このように、重粒子線治療に対する感受性が腫瘍の部位別に徐々に明らかになりつつある。なお、一般にX線ではNSCLCよりも抵抗性とされる骨・軟部腫瘍が炭素線ではより低線



図IV-1-4: 16回分割での頭蓋底脊索腫、骨・軟部腫瘍、直腸がん及び非小細胞肺癌の局所制御率(凡例中()内の数値は、TCPモデルから得られた a 値)

量で制御されている事実は、炭素線特有の臨床効果機構の存在を示唆するものであり、興味深い。

臨床効果モデル研究の今後

上述のように、臨床結果を通じて HIMAC モデルの妥当性が証明された。またその特徴であるユニバーサルな臨床線量分布により、臨床効果の貴重な知見が得られている。そこでこれまでの成果を踏まえ、今後の臨床効果モデルについて述べる。

一つ目のキーワードには放射線感受性が挙げられよう。HIMAC モデルでは目下 HSG の応答特性で全ての部位・組織の放射線感受性を代表させているが、図 IV-1-4 に示したように、部位ごとの固有の感受性が判明しつつある。現在この違いは処方線量で吸収されているが、感受性ごとに最適化した設計により、HSG と異なる感受性を示す腫瘍については局所制御率を維持しつつ正常組織への線量を一層低減できる可能性がある。

二つ目のキーワードとして線量依存性がある。線量依存性が明らかになれば、小分割照射においても同様に正常組織の線量を低減できる可能性がある。しかし、一度の照射で腫瘍内の細胞を全て失活させるような大線量域では通常の生物実験は困難であり、その検証には臨床結果が極めて重要となる。

HIMAC モデルの土台となる LQ モデルは非常によく機能している一面、現象論的とも言える。そこで重粒子線の臨床効果に対する説明性と予測性を高めるため、モデル自体の研究も行っている。その試みの一つとして、細胞核サイズの微小な空間のエネルギー分布に着目したマイクロドシメトリーモデルの有効性を検討している⁷⁾。

今年度からは更に生物実験も加え、これら臨床結果からのフィードバックに基づいた研究を実施している。これらの研究の進展により、臨床線量分布の更なる最適化の余地を追求すると同時に、将来、新たな腫瘍への適応拡大や、難治性がんに対して新たなイオン種の利用を試

みる際、予想される臨床効果の事前推定を可能とすることで、重粒子線治療の発展に資することが期待される。

参考文献

- 1) 古澤佳也、本誌。
- 2) Kanai T, Endo M, Minohara S et al. 1999 Biophysical Characteristics of HIMAC Clinical Irradiation System for Heavy-Ion Radiation Therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 44 201-10.
- 3) Matsufuji N, Fukumura A, Komori M, et al. 2003 Influence of Fragment Reaction of Relativistic Heavy Charged Particles on Heavy-Ion Radiotherapy. Phys. Med. Biol. 48 1605-23.
- 4) Kanai T, Matsufuji N, Miyamoto T, et al. 2006 Examination of GyE System for HIMAC Carbon Therapy Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 64 650-6.
- 5) Matsufuji N, Kanai T, Kanematsu N, et al. 2007 Specification of Carbon Ion Dose at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS). J. Radiat. Res. 48 suppl. A 81-6.
- 6) Webb S and Nahum AE 1993 A Model for Calculating Tumour Control Probability in Radiotherapy Including the Effect of Inhomogeneous Distributions of Dose and Clonogenic Cell Density. Phys. Med. Biol. 38 653-66.
- 7) Kase Y, Kanai T, Matsumoto Y, et al. 2006 Microdosimetric Measurements and Estimation of Human Cell Survival for Heavy-Ion Beams. Radiation Res. 166 629-38.

《IV》重粒子線治療の生物学的研究

2. 生物研究のめざすもの

2-1 粒子線の線質と生物効果-LET、損傷、酸素効果、他

粒子線生物研究グループ 生物物理研究チームリーダー
古澤 佳也

重粒子線治療は開始されてからすでに 10 有余年を経過し、これまでに治療を受けた 3,100 名を超える患者さんの成績は、目を見張るものがある。治療の基盤にはつねに生物学があり、治療開始初期の手探りの時代における重粒子線の生物研究は、今日さらに展開を遂げようとしている。これを踏まえて本項では、重粒子医科学センターにおける生物研究の現状を紹介する。そのなかでまずは粒子線の生物学的特性を紹介し（古澤）、ついで生物学研究で最重要の解析方法として本センターで新規に開発された HiCEP 法を紹介する（安倍）。さらに基礎生物学を臨床の将来につなげて、よりがん細胞への効果を高めるとともに正常細胞へのダメージを低減するような研究の成果について紹介し（岡安、安西）、最後にゲノム研究の成果をもとに治療効果・リスクを予見して最適な治療に生かす試みを示す（今井）。

粒子線の特徴:LET、RBE、そして OER

癌治療に使われてきた X 線やガンマ線、中性子線などは皮膚直下の浅い部分で強度が最大で、深部に行くにつれて減衰する（図 IV-2-1）。これに対し陽子線や重粒子線などの粒子線は、体表面付近での強度が弱いが、進行するとともに放射線強度が増し、粒子が停止する所でブラッグピークを形成して強度が最大になる。粒子飛跡の「単位長あたりに与えるエネルギー」を線エネルギー付与（LET）と呼び、これは放射線の「質」を決定する要素である。重粒子線は高 LET 放射線と呼ばれ（数 10 ～ 数 1000 keV/μm）、X 線やガンマ線は低 LET 放射線で

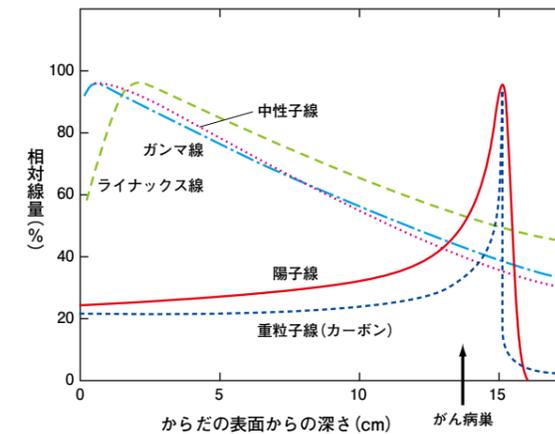


図 IV-2-1 各種放射線の生体内における線量分布
中性子線やγ線は入射直後に最大の線量を組織に与えるが、陽子線や重粒子線はその粒子が停止する寸前に最大の線量を組織に与え、入射端の組織の線量は低い。加速エネルギーを調節することで粒子が停止する深さを変えることが出来、がん病巣の狙い打ちが可能となる。

ある（0.1 ～ 数 keV/μm）。実際には粒子飛跡は横方向にもエネルギー付与の分布があるが、LET は横方向を無限遠まで積算し、三次元的な構造は考慮しない。この三次元的立体構造は粒子の種類や、通過時の速度（HIMAC の治療用炭素線では体表面で光速の約 70%）に依存する。粒子線によるエネルギー付与で、細胞の DNA は傷つき、損傷の種類はエネルギー付与密度、すなわち LET で変化する。DNA 損傷の種類は生物学的効果に影響するため、放射線の「質」が LET で決まることになる。

放射線の「質」による生物効果の違いを示す指標として、相対的生物学的効果比（RBE）が用いられる。これはある生物現象の特定量の効果（例えば 50% の細胞が死ぬという事象）を引起すのに必要な粒子線の線量を、標準 X 線での線量の比として表す方法で、高 LET 放射線ではこの RBE 値が高い。RBE は LET に依存しており、前述の物理的三次元構造の寄与は無視されている。LET 依存の程度は、生物指標（細胞死・突然変異など）、組織や細胞の種類によっても異なる。細胞死でみると、RBE は LET の増加により大きくなる。そして 150 keV/μm で最大値、その後は減少して 1,000 keV/μm 付近で再び 1 となり、さらに 10,000 keV/μm 以上では 0.1 にも満たなくなる。また前述の三次元構造の寄与もあり、同じ LET でも粒子種によって生物効果も異なる。治療に用いられる炭素線に比べて原子番号の小さい粒子（陽子やヘリウム）では、RBE が最大となる LET は低い RBE の値そのものは大きい。逆に鉄などの重い粒

子線では、最大 RBE は小さいがその時の LET は大きい。また炭素粒子は、体内を通過する際に原子核が壊れてより小さい粒子が混ざり、全体としての生物効果が異なってくる。特に数 100 keV/μm 前後の領域において LET による違いと共に粒子種による RBE の違いが大きい。実際の治療に用いられているビームは、事前に目的の効果が得られるように調整してあるので問題はないが、新しいビームを用いる場合には検証を容易にするために粒子種と LET の変動による生物効果を推定するための関数化も行われている。

同じ状況が酸素効果比 (OER) についても当てはまる。OER とは酸素存在下で放射線効果が増強される割合を言い、通常の身体臓器組織では目一杯増強された状況にあって、完全に酸素がない場合に比べて 1/3 の線量で同じ放射線効果が発揮されている。癌組織では血管分布の悪い部位で感受性が低く、これが放射線治療後の再発に繋がる。重粒子線では RBE が最大値を示す 150 keV/μm あたりで OER が減少し、大きい RBE と共に低い OER によって癌を容易に死滅させることが出来る。また DNA 損傷修復や薬剤による放射線効果の修飾も、高 LET 放射線では考慮する必要がなくなると信じられていた。しかし最近、程度は少ないが高 LET 放射線でも依然これらの効果・影響が存在する事が明らかになっており、粒子線治療であってもこれらの要因を考慮することでより良い治療成績が出せることも示唆されている。

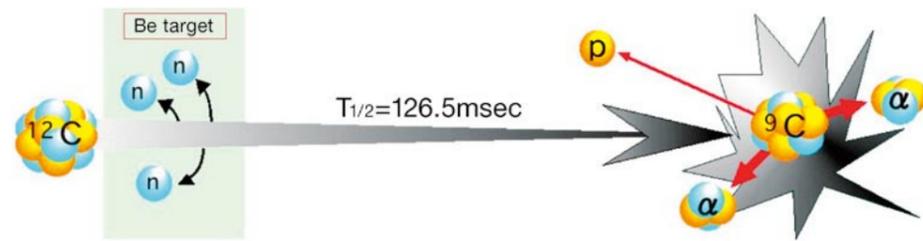


図 IV-2-2 短寿命核種ビーム
陽子と中性子が 6 つずつで構成された炭素 ^{12}C ビームは Be ブロックを通過する内に中性子 3 個を奪われ、陽子 6 個と中性子 3 個の ^9C ビームとなる。これは生成から 0.1265 秒で崩壊して飛程数ミクロンの二つのアルファ線と一つの陽子線を遅延粒子として放出する。この ^9C ビームはブラッグピーク近傍の細胞中に停止するので、粒子線ビームとしての効果と遅延粒子の効果が重なって強い生物効果を示す。

未来の治療ビーム

近年の新しい展開として PET などの診断による癌組織の画像化が進み CT に PET や MR などの機能画像を組み合わせると低酸素領域を描出し、精密な狙い打ちが可能である粒子線を用いて、局所的に線量を集中させると効率よく癌組織を破壊することが可能となる。

また、粒子線治療のさらなる高度化を考える上でラジオアクティブビーム (RI ビーム) の利用がある (図 IV-2-2)。 ^9C の様な RI ビームはブラッグピーク後端のビーム停止位置で遅延性に低エネルギー粒子を放出し、この効果が加わることでより高い生物効果を示し得る。同じ線量分布を持つ ^9C ビームと通常の ^{12}C ビームを細胞致死で比較すると、ブラッグピークより手前の遅延粒子の発生しない低 LET 領域では ^{12}C ビームと同様であったが、遅延粒子が発生する領域では ^{12}C ビームに比べて約 2 倍高い RBE が観測された。これから現在治療に用いられているのと同じ 6 cm の SOBP を得た場合には、入射端と腫瘍部分で現在よりもさらに 2-3 割高い治療効果比が期待できる事が判ってきた。

《IV》重粒子線治療の生物学的研究 2. 生物研究のめざすもの

2-2 「HiCEP 法」-医学応用に向けて

先端遺伝子発現研究グループリーダー
安倍 真澄

遺伝子発現解析は、現在の先端的な生命科学研究の根幹技術である。現在世界的に広く用いられているマイクロアレイ法については、ハイブリダイゼーション法が有する感度、再現性、クロスハイブリの問題は、改良しても残り続けると思われる。そのため、これとは原理の異なる遺伝子発現プロファイリング法 (High Coverage gene Expression Profiling: HiCEP) の開発を行ってきた。

背景

医学研究に求められているもの (基礎生物学と医学の違い)

我々基礎生物学を生業とするものからすると基礎医学は、非常に敷居が高い。対象としている現象が難しすぎるのである。基礎生物学の発展要因は「遺伝学」であり、そこでは生死、大きな機能不全、形態形成異常とかの「突然変異体」の単離が原動力で、これは人集団には見ることのできない極端に単純化された系での極端な形質を指標とするものであった。一方人集団は極めて複雑で不均一な集団であり、生殖年齢以降に発症する癌はあるが、生死にかかわるような極端な突然変異はすでに永い歴史の中で排除されている。即ち医学の解析対象である「病気」はごく小さな異常である。もちろん生死に関するものもあるが、これは加齢との関係で発症し、しかも加齢のメカニズムは緒についたばかりで分子レベルでの理解はこれからである。極めて小さな変化が徐々に大きな変化に至るものが問題となり、そのなかで初期の小さな変化が診断の重点となる。生死にかかわるものの具体的な例として癌があるが、これも幹細胞の加齢と切っても切れない関係にある。

医学が対象にする「病気」の特性

医学が対象にするのは、基礎生物学の研究者から見ると、遺伝子の配列に帰するもの (単純にひとつの遺伝子に

よるものと複数の遺伝子の相乗 (加) 効果によるもの)、および遺伝子の配列に帰さないもの (エピジェネティック機構によるもの、加齢効果によるもの、環境の負荷によるもの) に分けられる。健常者が加齢とともに直面する異常は、個性ともいべき遺伝子のかすかな違いが加齢とともに顕在化するものである。一方基礎生物学では、最初から顕在化している対象を選んで解明しているに過ぎない。そのため、医学利用に必要な方法は、感度およびハードとソフトでの大量処理能力である。

医療の現場では最高の検出器が小さな異常を見出す。医師は良く観察し、共通する異常を体系化する。たとえば一昔前の「公衆衛生」という学問は、膨大なスクリーニングに基づいた現象の体系化の宝庫で、機構研究には目もくれず、社会にとって非常に重要な情報を提供していた。この高度なモニタリングシステムが、高精度・ハイスループット分子解析システムと出会えば、医学の現場が、ライフサイエンス研究の最先端になることも可能である。基礎生物学で用いているものをそのまま、医学研究に用いる事には基本的に無理がある。我々はこれらの問題点の克服を意識しながら HiCEP 解析システムの開発に取り組んできた。

HiCEP 法とその特徴と問題点

HiCEP 法では制限酵素認識部位の有無と消化の結果生じる断片の長さ、の二つの情報で転写物を区別する。膨大な数の消化断片 (細胞あたり 3-4 万種) の両端に共通の合成アダプターを結合させ (以下これを「HiCEP 基質」とよぶ)、このアダプター上にアニールするプライマーで PCR 反応を行う。これにより各々の HiCEP 基質の量比を極めて正確に保ったままの増幅が可能である。こうして増幅した数万種の HiCEP 基質ひとつずつ正確に分離して解析するのが HiCEP の特徴で、3-4 万遺伝子 / 反応、定量測定が可能である。HiCEP 法

《Ⅳ》重粒子線治療の生物学的研究 2. 生物研究のめざすもの

2-3 重粒子線照射による生物効果と癌細胞特異的な放射線増感

粒子線生物研究グループリーダー
岡安 隆一

の特徴を表Ⅳ-2-1に示す。予め遺伝子情報を必要としないこと、よって遺伝子情報が蓄積されていない生物も含め全ての真核生物の解析が可能である事は大きな特徴である。未知転写物の観察、そして低発現転写物の正確な観察は、医学その他の将来の用途に対応している。

ただ問題点もあり、特定のピークが由来する遺伝子が、事前に判っていないため、ピークの分取と配列決定が必要である。未知転写物が観察できることと「ひきかえ」であるが、診断などモニタリングにかぎれば、このピークの正体を知る必要は無い。

表Ⅳ-2-1

	従来法 (マイクロアレー、DNAチップ)	HiCEP
検出感度	コピー/細胞 (変化) >10~200 (2倍以上)	1~2 (1.2倍以上)
網羅率	10~98% 既知遺伝子	70~80% 既知遺伝子+未知遺伝子+ non-coding transcripts
再現性	低発現転写物に問題	良
実験手技	簡便	煩雑
その他	解析後クロニングの必要なし あらかじめシーケンス情報が必要 限られた(EST解析の連れた)生物種	解析後クロニングが必要 シーケンス情報不要無し 全ての真核生物種の解析が可能

重粒子線効果のメカニズム研究への実際の取り組み

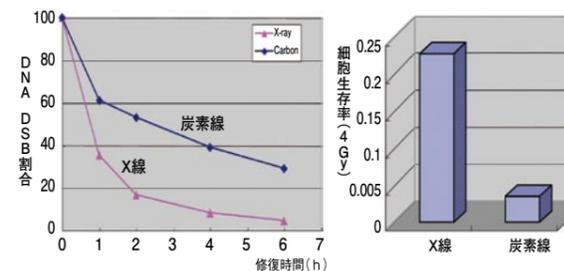
HiCEP法は感度が高いために、従来全く無理と思われた領域で遺伝子発現の変動を捕まえる事に成功している。藤森らは10mGy照射で変動する遺伝子をヒト線維芽細胞から、田端らは5mGy照射で誘導される遺伝子を胚から、また安藤らは磁場をかけることにより誘導される遺伝子を同定している。そして既にHiCEPを用いた重粒子線の影響に関するメカニズム研究が重粒子医学センター・粒子線生物研究グループ・細胞分子機構研究チームにより開始されている。ここでは正常ヒト繊維芽細胞(HFLIII)にHIMACによる高LETの炭素粒子

線を照射し、2, 4, 8時間の遺伝子発現変動をHiCEPにより解析した。15,000種類の遺伝子転写産物の発現プロフィールの比較から、炭素線2Gy (~70 keV/μm)を照射後4時間以内に40余の遺伝子が、3倍以上の発現増加を示していることを見出している。これらのほとんどがp53転写因子に制御される既知のDNA損傷応答遺伝子(CDKN1A, MDM2, Gadd45 a等)であったが、変動する遺伝子の中には、これまでにそうした応答が報告されていない遺伝子もいくつか含まれていた。現在、結果をX線(2Gy)、低LET炭素線(13keV/μm)による場合とも比較し、治療に用いられる高LET粒子線に特異的に関与する生体分子の探索をすすめている。将来的な展望として、このような重粒子放射線影響の機構の解明から、治療の高度化を期待したいところである。さらに基礎研究としては、HiCEPによる癌マーカー候補といった「使える遺伝子」への絞込み戦略が見えてくる。また診断と治療効果の判定については、遺伝子の関係を決める必要が無いので、感度の鋭敏さを武器に今後が期待できる。

HiCEPは顕微鏡のようなものだと思う。ひとつの分子の観察から、「そのまま観る、分子機構全体を」へシフトしているという意味で。従来法に比べるとハイビジョンTVのようなものである。臨床の現場で「ちょっと気になったからHiCEPしてみたんだよ、そしたらねー」というような会話が日常的に聞ける日が来ることを期待している。

重粒子線による生物効果の特徴

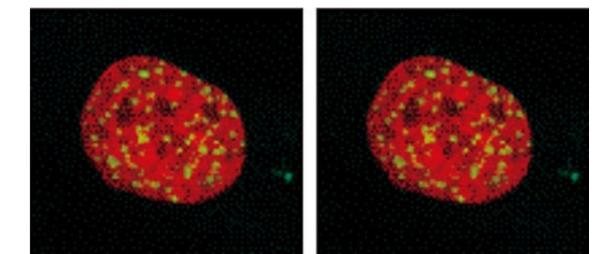
重粒子線照射は固形癌の細胞に線量を集中できる利点があるが、これは物理的にブラッグピークを発生させるという有利さによるものである。重粒子線は生物学的にもγ線と線質が違うことが判っている。いわゆる低LET(linear energy transfer; 単位長さあたりのエネルギー付与)放射線とされるX線やγ線と違い、LETが高い重粒子線では同じ線量を用いても、細胞が損傷を修復する能力が落ち、細胞死の増加等より高い生物効果が観測されている。図Ⅳ-2-3にX線と当放医研において治療で使われている炭素線を照射した後の前立腺癌細胞のDNA二重鎖切断(DNA double strand breaks: DSB)修復の度合いの例を示す。DNA DSBは電離放射線が創る損傷のうち最も重要とされ、これが正しく修復されないと、細胞死等多くの深刻な生物効果をもたらすことになる。はじめのDNA DSBの傷の量を100%とすると、時間がたった時点でX線によるDSBはかなり早く修復され(この図では傷の割合が0%に近くなる)、炭素線照射後は修復がかなり抑制されていることがわかる。その結果、この癌細胞の放射線照射後(この場合の線量は4Gy)の生存率にもかなりの影響が現れ、炭素線ではX線に比べより多くの細胞死が見られた(図Ⅳ-2-3右)。重粒子線治療が有効な一つの生物学的裏づ



図Ⅳ-2-3: 前立腺癌細胞(DU145)を用いたX線と炭素線(70keV/μm)照射後のDNA DSB修復(左)と細胞生存率(右)の比較

けである。

上記のようにDNA DSBが細胞内で誘発されると、その傷を治そうとする修復機構がすぐさま働く。DSBの修復機構には2種類の代表的な修復系が知られており、一つは非同相末端修復(Non-homologous end joining; NHEJ)、もう一つは相同組み換え修復(Homologous recombination repair; HRR)と呼ばれ、これらの修復系に関与する多くの蛋白が解明されてきている。我々は最近、重粒子線照射後、これらの蛋白の振るまいがX線照射後と比べて大きく違うことを示した。具体的にはNHEJタイプの修復に関連する蛋白のうち、DNA-PKcsという蛋白のリン酸化・脱リン酸化のサイクルが重粒子線照射後はかなり遅れるということである(Okayasu et al Radiat. Res. 165, 59-67, 2006)。この蛋白のリン酸化は、特異的抗体を用いた蛍光顕微鏡上でフォーカス(ドット)として観測できる。その1例が図Ⅳ-2-4に示されている。このようなリン酸化抗体等を用いた研究は今後の特に重粒子線を用いたDNA修復研究に重要な役割を及ぼすと考えられる。



図Ⅳ-2-4: 180BRという人細胞に2GyのX線(左)、炭素線(右)を照射し1時間後、DNA-PKcsリン酸化によってできたフォーカスを観察した例

癌細胞を特異的に攻撃する放射線増感剤について

癌の放射線治療において、正常細胞に殆ど影響を与えずに癌細胞を特異的に増感することができれば、上記の重粒子線のアドバンテージに加えて、さらに有効な癌の放射線治療を展開することが可能である。我々はこの考えに基づき、ある種の癌細胞に特異的であるとさ

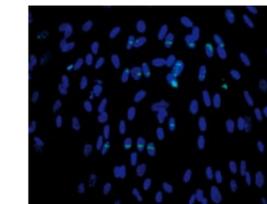
れる放射線増感剤の研究を茨城県立医療大学と共同で進めてきた。その結果例えばヒートショック蛋白でHsp90と呼ばれるものの阻害剤が、癌細胞においては放射線増感を起こしたが、正常細胞では殆ど増感されない事がわかった。図IV-2-5にHsp90阻害剤17AAGを用いた例を細胞の生存率において示す。この図より明らかなように2種類の癌細胞では増感剤の影響を受けてX線照射後、細胞死の割合が多くなっているが、正常細胞では全く増感が観察されていない (Noguchi et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 351, 658-63 2006)。このこと

から17AAGによりある種の癌細胞に特異的な放射線増感が起こっていることがわかった。

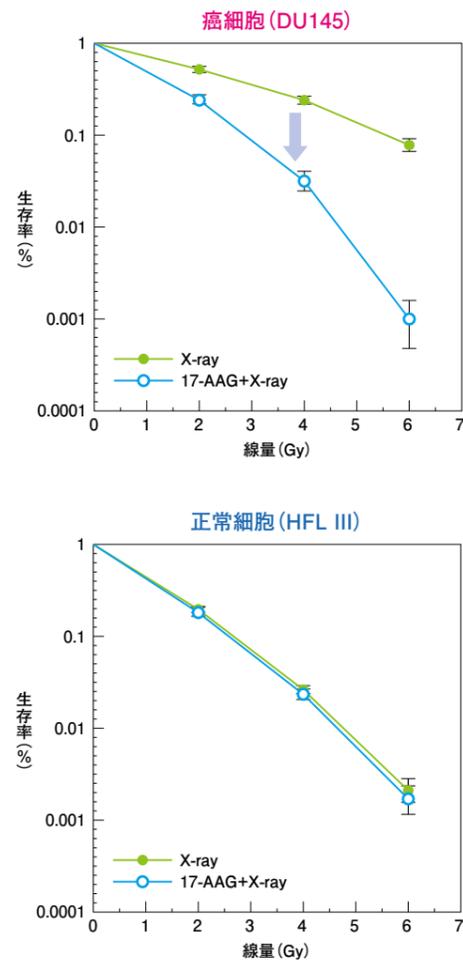
この特異的な放射線増感の原因を追究するため、我々は様々な実験を行ったが、その結果増感を受けた癌細胞では17AAG投与後DNA DSBの修復阻害が起こっていることが明らかになった。これはゲルを用いた手法で切断されたDNA鎖を解析する方法で図IV-2-6に示されている。また正常細胞ではDNAの修復は殆ど影響を受けていないこともわかっている (Noguchi et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 351, 658-63 2006)。我々はこ

の修復阻害が2つの代表的なDSB修復系のうち相同組み換え修復(HRR)系への影響であることも示した。さらにマウスモデルを用いた*in vivo*での動物実験により、17AAGと γ 線を併用すると、腫瘍の増殖が著しく抑制されていることもわかってきた。以上のことから、ある種の癌細胞においてHsp90の阻害剤は放射線増感剤として、非常に有望だということが明らかになった。また最近の実験から17AAGは重粒子線照射と併用してもその増感剤としての有効性を示すことがわかってきた。現在、分子レベルでこのメカニズムを追求している状況であり、将来の臨床応用への期待がかかっている。

修復過程でどのようなことが起きているのか、細胞内での分子レベルで直接観察できることになる。放医研のHIMACを用いてこの様な仕事を推進し、世界の重粒子線生物研究をリードしていきたいと考えている。



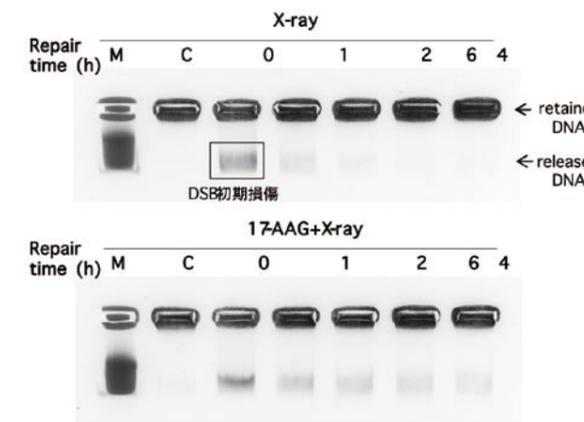
図IV-2-7: 正常ヒト細胞に横から炭素線(290MeV/n)を照射し、DSB markerである γ H2AXのフォーカスを観察した例(Kato and Okayasu 未発表データ)。



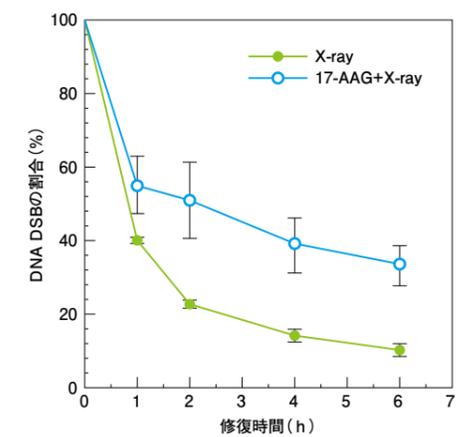
図IV-2-5: 癌細胞と正常細胞を用いて17AAG投与後の放射線感受性の変化を細胞生存率を指標にして比較

その他の展望

最近は今までのように細胞に粒子線を垂直に照射する代わりに、水平方向から照射し、例えばDSBのマーカを用い免疫染色法で観察すると、そのトラックが可視化できるという現象が示されている (図IV-2-7)。このような手法を用いると放射線照射後に、一番大切なDSB



図IV-2-6: 前立腺癌細胞において17AAGを導入した場合と、しない場合における放射線照射後のDNA DSB修復の比較 (左: DNAゲルの写真、右: イメージ解析後の修復のカイネティクス)



《Ⅳ》重粒子線治療の生物学的研究 2. 生物研究のめざすもの

2-4 薬剤による正常組織の放射線防護

粒子線生物研究グループ 放射線効果修飾研究チームリーダー
安西 和紀

放射線による腫瘍の治療の要点は、いかにして腫瘍組織の線量を上げつつ周囲の正常組織の放射線障害を防ぐか、という点にある。このためには様々な観点からのアプローチが考えられるが、薬（化学物質）によって正常組織を放射線障害から防護しようとするのが我々のチームのアプローチである。

放射線の発見以来、放射線の有する有害作用をいかに低減するかという研究がなされてきたが、放射線防護剤研究も長い歴史を持つ。チオールを有するシステアミンを基本骨格とした一連の化合物のスクリーニング研究がアメリカで大規模に行われ、アミフォスチン（WR-2721）が開発されたが、副作用が無視できず、放射線防護剤として臨床で一般的に広く使われるには至っていない。

一方、より副作用の少ない防護剤を求めてチオール含

有アミン以外の構造を有する低分子化合物や、生体成分あるいは天然物由来の化合物が研究されてきており、この流れは最近、急速に加速されている。この背景には、放射線をはじめとして様々な要因により体内で生じるフリーラジカル・活性酸素が、多くの疾病や病態の原因になることが最近明らかになってきていることから、これらの防御のための薬物探求研究が盛んになっていることがあげられる。

我々は、重粒子線でも想像以上のフリーラジカルが生成しており、それは正常組織障害が起こりうる入射側の低LET部分で多いことをESRスピントラッピング法で実証した¹⁾。すなわち、重粒子照射に対してもこれらの化合物が防護作用を有することが期待される。そこで、我々は抗酸化化合物の中から放射線防護活性を有しつつ副作用の少ない放射線防護剤を見出そうとして研究を進

めている。多くの抗酸化化合物の中で、*in vivo*で放射線防護活性が見出された化合物の例を図IV-2-8に示す。

ニトロキシルラジカルは安定ラジカル構造を有し、スーパーオキシドジスムターゼ活性を示し、また他のフリーラジカル種と反応する。我々はMC-PROXYLやHM-PROXYLが血液-脳関門を通過して脳に分布するという興味深い性質を見出すとともに、有効な放射線防護作用を有することを見出した²⁾。別のニトロキシルラジカルであるTEMPOLの放射線防護作用についてはNIHのミッチェルらにより詳細に調べられており、臨床的にも頭部放射線治療における脱毛予防で第2相試験が行われている³⁾。

副作用が少ない化合物という観点からは、すでに薬として開発され臨床適用されているものから検索する方法が有効である。このような観点から、フリーラジカル消去を作用機序とする唯一の薬であるエダラボン（商品名ラジカット）について放射線防護活性を調べ、マウスにおいて顕著な防護活性を見出した⁴⁾。しかしながら、この活性を得るためには脳保護剤として脳梗塞の治療に臨床で使用されている濃度とは比べものにならない位の高濃度の投与が必要であり、そのまま臨床に適用することは難しいと思われる。

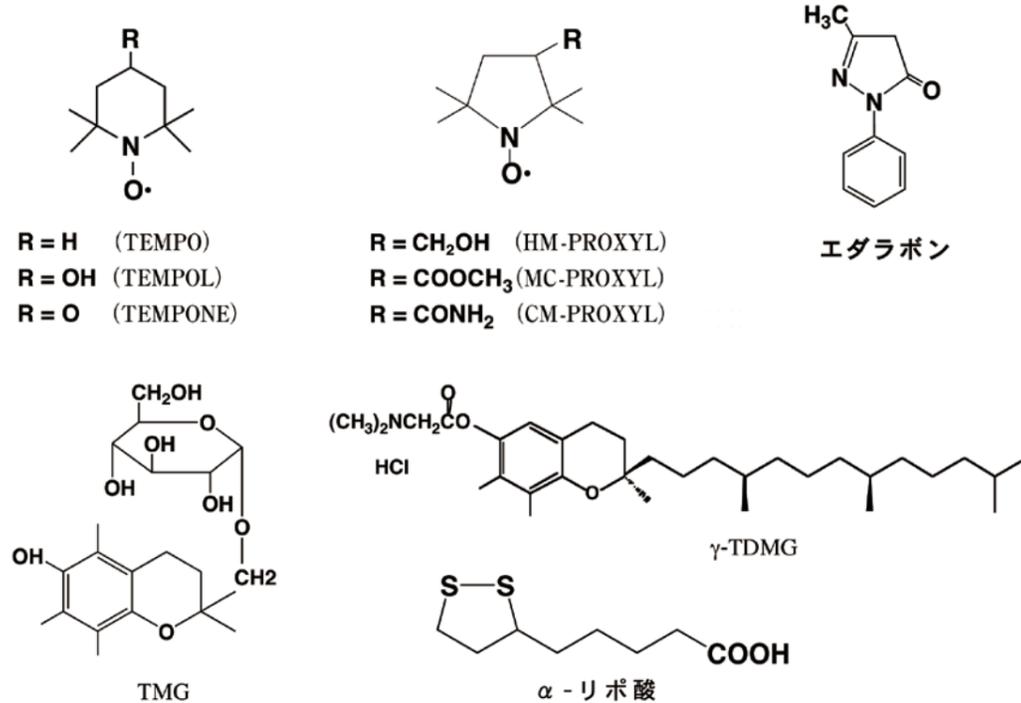
副作用の点からは、天然物あるいは生体成分を検索することも有効であろう。このような観点から、抗酸化ビタミンおよびそれらの誘導体について調べた結果、ビタミンE誘導体のTMGや γ -TDMGが放射線防護作用を有することがわかった⁵⁾。これらの化合物の作用で非常に興味深い点は、放射線被ばくの後に投与しても強力な活性を有することである。この点から、これらの化合物は放射線治療における正常組織防護に加えて、放射線事故における使用も視野に入れた研究対象となりうる。一方、生体成分としては、ミトコンドリア酵素の補酵素として体内に存在している α -リポ酸が放射線照射による脳の酸化ストレスや記憶障害を防ぐことを見出した⁶⁾。

α -リポ酸は血液-脳関門を通過して放射線防護作用を有するという点で、スピンプローブと並んで興味深い化合物である。

我々は今後、ここで述べた一連の化合物が、高LETの重粒子線でも有効であるかどうかを検討していくとともに、作用機構の解明および新たな化合物の開発を目指していく予定である。

参考文献

- 1) Moritake, T., Tsuboi, K., Anzai, K., Ozawa, T., Ando, K., Nose, T., *Radiat. Res.* 159, 670-675 (2003)
- 2) Anzai, K., Ueno, M., Yoshida, A., Furuse, M., Aung, W., Nakanishi, I., Moritake, T., Takeshita, K., Ikota, N., *Free Radic. Biol. Med.*, 40, 1170-1178 (2006)
- 3) Cotrim, A. P., Hyodo, F., Matsumoto, K., Sowers, A. L., Cook, J. A., Baum, B. J., Krihsna, M. C., Mitchell, J. B., *Clin. Cancer Res.*, in press.
- 4) Anzai, K., Furuse, M., Yoshida, A., Matsuyama, A., Moritake, T., Tsuboi, K., Ikota, N., *J. Radiat. Res.*, 45, 319-323 (2004)
- 5) 安西和紀、上野恵美、薬丸晴子、上田順市、明石真言、小林静子、高田二郎、伊古田暢夫、特願 2006-325408 (2006)
- 6) Manda, K., Ueno, M., Moritake, T., Anzai, K., *Behavioral Brain Res.*, in press.



図IV-2-8: *In vivo*で放射線防護効果が見出された化合物の例

《Ⅳ》重粒子線治療の生物学的研究 2. 生物研究のめざすもの

2-5 遺伝子解析による重粒子線治療効果・転移リスクの予測をめざして

ゲノム診断研究グループ

今井 高志、岩川 真由美、盛武 敬、今留 香織、中渡 美也子、酒井 美奈子、中村 悦子、野尻 和典、田巻 倫明、柳澤 充

はじめに

重粒子線治療は、その良好な線量分布から、従来の治療法が有効でないがんに対しても高い局所制御率を示している。しかしながら、未だ一部のがんは重粒子線に対しても抵抗性を示し難治性である。また、転移をどのように抑制するか、という課題がある。同じ腫瘍のタイプであっても、患者個人毎に、腫瘍とそれを取り囲む正常組織の重粒子線に対する抵抗性・感受性の違いを明らかにし、さらに転移のリスクについても予測できれば、重粒子線治療は更に有効に活用されるであろう。私達は、患者個々の放射線感受性指標となる SNP マーカー研究に加えて、重粒子線治療、光子線治療、化学放射線療

法に対してそれぞれ抵抗性を示した腫瘍、また転移があった腫瘍のゲノム構造、遺伝子発現の特徴を RNA レベル、タンパク質レベルで解析し、予測マーカーの単離を目的として研究を進めている。本稿では、がんの持つゲノム動態の全体像を対象とするマイクロアレイ技術を用いた治療効果の作用機序解明の研究について紹介する(図Ⅳ-2-9)。

臨床子宮頸癌生検サンプルにおける遺伝子発現プロファイル解析

子宮頸癌では、治療開始前と開始一週間後に施行した生検試料 63 例を対として遺伝子発現解析を行った。マイクロアレイは、44K プローブが搭載された CodeLink

Human Whole Genome Bioarray を使用した。

炭素線治療群の症例は、病理診断が多岐にわたっているため、今後、症例の蓄積を待って再解析する必要があるが、化学放射線療法を受けた症例と同様に TNF-mediated cell death pathway 関連遺伝子群の発現上昇、治療による細胞外マトリックスに関わる分子の発現変化が検出された。その中で、例えば、CD44 は、扁平上皮癌症例においては、炭素線療法後発現が抑制されるが、腺癌症例では染色像の強染が認められ、発生母地により遺伝子発現制御機構が異なっていることが示唆された。これらの分子は再発/転移に関連して臨床重要であり、更に解析中である。

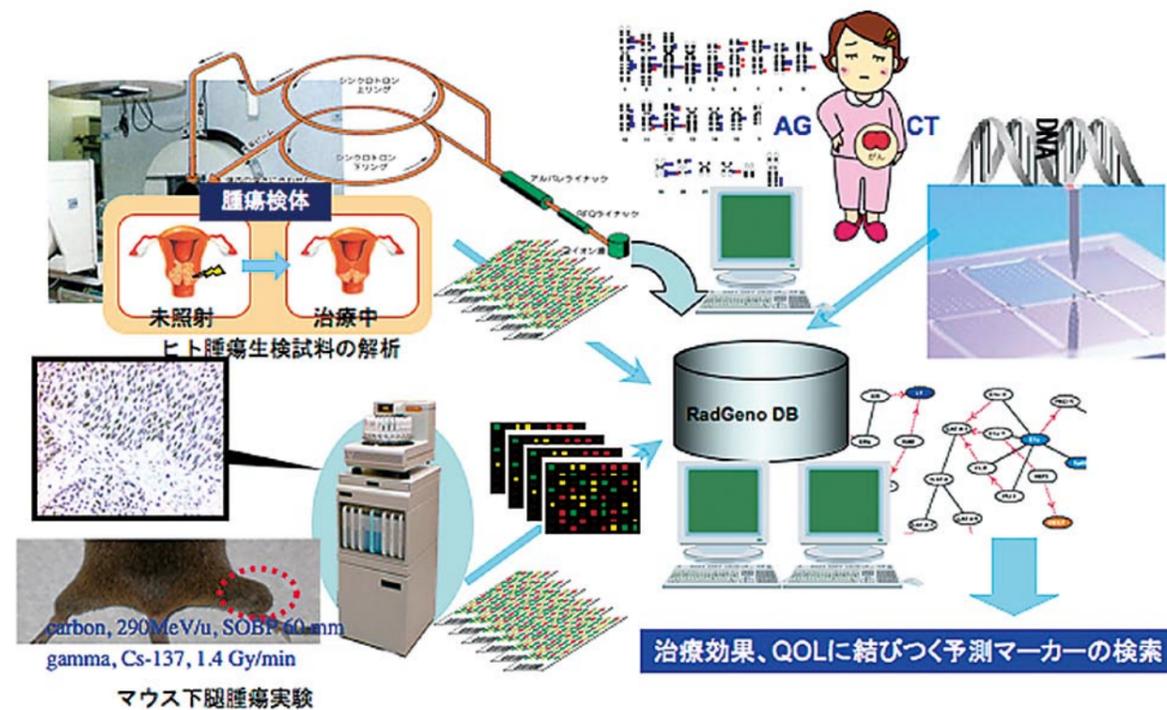
マウス腫瘍モデルにおける遺伝子発現プロファイル解析マウス腫瘍モデル (NR-S1, NFSa, MMCa, SCCVII, #8520, Mca#4) を用い、炭素線は 290 MeV/u, SOBP を用いて 5, 10, 30 Gy を、ガンマ線は 30, 50, 70 Gy をそれぞれ一回照射した。腫瘍増殖曲線を求めると共に、6 時間、12 時間、1 日後、3 日後の腫瘍から RNA を抽出し、CodeLink Mouse Whole Genome Bioarray を用いて遺伝子発現プロファイルを解析した。炭素線の治療効果比は、照射後腫瘍増殖遅延曲線から求めた。発現変化を検出した遺伝子群についてさらに、RT-PCR 実験とタンパク質発現解析を行い、また病理学的に検討した。

炭素線治療効果は、予想通りガンマ線より優れていたが、腫瘍増殖遅延効果で判定した放射線感受性および発現プロファイルの特徴には、線質の違いよりも腫瘍の病理が大きく影響していると考えられた。炭素線照射 6 時間後に 1.5 倍以上の発現変化がある遺伝子の多くは、細胞周期関連遺伝子であり、その大部分が抑制されていた。この抑制は、照射後 5 日のサンプルにおいても確認された。一方、発現増加したものもあり、その多くはサイトカインなど、免疫反応関連遺伝子であった。照射後経時的な病理変化は、照射直後には、顕微鏡下で明らかな変化

は見られず、一日後に、クロマチンの局在変化、細胞膜の不鮮明化、間質の増強が見られ、三日以降には、小円形細胞の著明な浸潤が観察され、分裂間期に同調し、停止像を呈する細胞を多数認めた。更に再発腫瘍特有の発現変化も観察された。その中には、放射線抵抗性腫瘍においてのみ発現上昇する分子があり、血管新生との関連を検討中である。

おわりに

私たちは、放射線治療開始前、治療中の生検試料を用いて、実際の治療における遺伝子発現プロファイルの変化を解析している。治療効果や転移予測に結びつく分子の機能解析システムとして、放射線感受性の異なるマウス腫瘍モデルを用いることを計画し、まずそれぞれの特徴を遺伝子発現プロファイルにより解析した。また、これら腫瘍の特徴的な遺伝子発現がどのような原因に依るのかを調べるために、ヒト、マウス共に腫瘍ゲノムのコピー数変化も解析中である。これらのデータに、さらに個体の遺伝的特徴を多型データとして統合し、個人、個々の腫瘍の特徴を治療に活かすことが重粒子線医学の生物研究にとって重要と考えている。



図Ⅳ-2-9: 統合ゲノム解析による治療効果、QOLと関連したバイオマーカーの検索

V. 共同利用研究の現状と将来計画

物理工学部ビーム利用調整室(共同利用研究推進室)／村上 健
放射線防護研究センター生体影響機構研究グループ発生・分化異常研究チーム／笠井 清美
基盤技術センター研究基盤技術部実験動物開発・管理課／小久保 年章
加速器エンジニアリング株式会社／甲斐 聡

はじめに

重粒子線治療装置(通称 HIMAC)を用いたがんの臨床試験や治療は、通常、平日の午前7時から午後7時までの間行われている。これ以外の時間帯、つまり夜間や週末には HIMAC の重粒子線を用いた、基礎科学分野の研究が実施されている。この枠組みは HIMAC 共同利用研究(以下、共同利用と記す)と呼ばれているが、その概略についてご紹介したいと思う。

HIMAC の加速器としての位置づけ

HIMAC は粒子線の加速器そのものとしては、世界的に見た場合、どんな位置にあるのだろうか。つまり、珍しい施設なのか、それとも、医療用という目的に特徴が現れているが、基礎科学の観点で見た場合は、施設としてはごくありふれたものであるのかという疑問である。

HIMAC の加速器は、重イオンを核子あたり数 100MeV にまで加速出来るところにその特徴がある。加速器が良く使われるのは、高エネルギー物理学や原子核物理の分野である。そこで、この業界の団体である International Union of Pure and Applied Physics (IUPAP) が最近まとめた、世界の加速器施設のハンドブックを見てみよう。このハンドブックには、世界中の加速器施設が約 90 箇所リストアップされているが、その中で、核子あたり数 100MeV の重イオンを提供できる加速器施設は、HIMAC を入れても 3 箇所しかないことがわかる。つまり、世界的に見ても、HIMAC は非常に珍しい施設であるということになる。

当然、所の内外を問わず、医学以外の分野の研究者からも HIMAC の重粒子線の利用希望が多数寄せられた。そこで、治療に使われていない時間を利用して、基礎科学の分野の研究者にも施設を開放しようとして生まれたのが共同利用である。

共同利用開始の状況と実施体制

共同利用は、HIMAC での臨床試験が開始されてから、遅れることなく数ヵ月後の 1994 年 10 月に開始されている。

開始に当たっては、共同利用の方針等が所議で決定された。その精神は、次のように集約されるだろう。第一は、HIMAC の主要な目的ががん治療であることの確認、第二は、共同利用では対象とする研究分野を広げ、施設の有効利用を図る事、第三は多くのユーザーへ開放する事と、テーマの採択手続きの透明性を強く打ち出したこと、である。

共同利用の課題募集は、各年度に二回行われている。応募された研究課題は、「重粒子線がん治療装置等共同利用運営委員会」の「課題採択・評価部会」で審議され採否が決定される。この委員会、部会の委員は、ほとんど所外の研究者で占められており、手続きの透明性を担保している。

なお、各年度末には、その年度の研究成果をとりまとめた報告書を提出する事が義務付けられており、また、発表会において口頭での発表も行っている。「課題採択・評価部会」はこれらの報告に基づき、年度ごとに研究成果の評価を行っている。

現在でこそ、外部評価、事前評価、事後評価という言葉は目新しいものではなくなったが、14 年前にこのようなシステムを作ったことは、その先進性において特筆に値する。

共同利用の実施状況

共同利用では、便宜上、課題を 3 つのカテゴリーに分けている。すなわち、治療・診断班、生物班、物理・工学班である。治療・診断班は主に重粒子線治療の結果の解析や、治療方法、用具の開発、診断方法の開発研究等

を行う。患者に対する治療は臨床試験に入るため、共同利用の範疇からは外れる。生物班は細胞や動物等を照射対象とする課題を含み、その他の照射実験は全て物理・工学班に分類されている。

図 V-1 に共同利用開始の 1994 年からの課題数の推移を示す。1997 年頃からほぼ 120 から 140 課題が継続的に実施されていることがわかる。

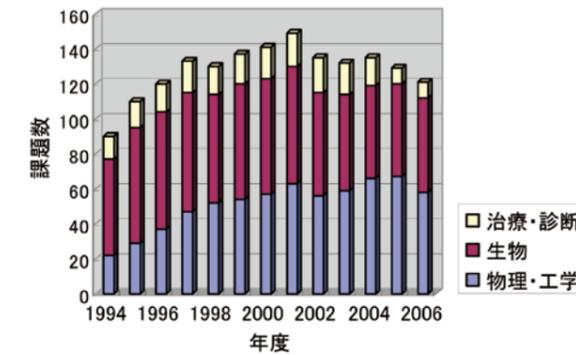


図 V-1: HIMAC 共同利用研究課題数の推移

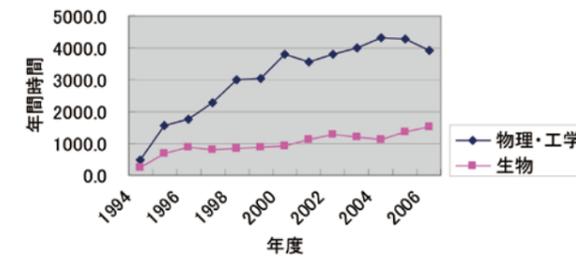


図 V-2: HIMAC 共同利用研究マシンタイム延べ時間数

共同利用に利用されたマシンタイム時間数を、年度毎に示したのが図 V-2 である。

これらの数値は、他の物理専用の施設と比べても遜色のないものである。HIMAC ではシンクロトロンリングが 2 台あり、更に入射器のビームを直接利用することも可能であるので、独立した三つの課題に同時にビームを供給できる。複数の課題が並行して実施されている場合がほとんどであるが、その場合、マシンタイムについても独立な時間として集計している。

生物実験で利用されるイオンの種類は C が多いが、最近はこのイオン種に対する要望も増加しつつある。物理・工学では陽子から Xe に至る極めて多種類のビームが利用されている。

平成 18 年度に発表された研究成果をまとめると以下の通りとなった。

年度	原著論文	Proceedings	口頭発表など	その他
2006	72	53	245	72

(注) 原著論文では accept された印刷中の分は含むが、投稿中の分は含まない。現在集計中なので、速報として掲載

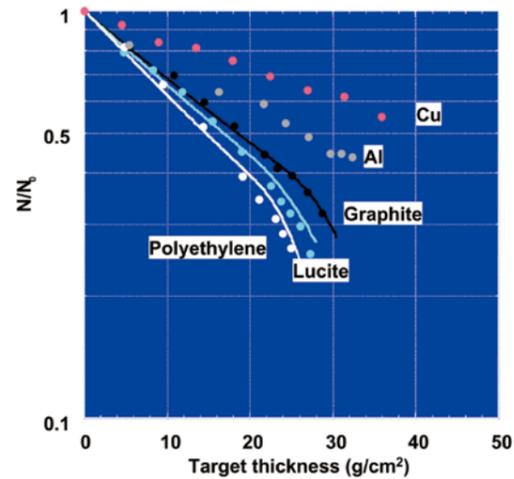
平成 18 年度に共同利用研究員として研究に登録した所外の研究者数は約 520 名、所内の研究者が約 110 名であった。十分な成果が出されていると言えるのではないだろうか。

高エネルギー重粒子線の特徴と研究内容

それでは、具体的にどんな研究が行われているか、高エネルギー重粒子線の特徴と合わせ、そのいくつかをご紹介しよう。実際に行われている研究はさまざまで、その全てをここで紹介するのは到底不可能である。詳しいことは、毎年度の報告書があるのでそれを参照して欲しい(問合せ先: 共同利用研究推進室)。

(1) そもそもビームそのものが新しい

高エネルギー重粒子線は物質中に入ると、物質を構成する原子や原子核と衝突し、自分は消滅したり(図 V-3)あるいは新しい放射線を作ったりする。このような消滅、発生の割合を物理の世界では「断面積」と呼ばれる量で表し、全ての研究の最も基礎的な量となる。ところが、最初に紹介したように、世界中を見ても高エネルギー重粒子線を提供できる施設は非常に限られている。従って、HIMAC 建設時においては、信頼できる断面積のデータそのものが非常に少なかった。



図V-3: 物質中での400MeV/n炭素イオンの減少 (放医研、福村氏提供)

た。つまり最初のころは、基礎データの取得そのものが、新しい研究対象であった。

二次粒子として中性子を発生させる断面積は、建物の遮蔽設計のもっとも基本となる量であるが、HIMAC 建設時にはこの数値も計算に頼らざるを得ない状況であった。HIMAC で取得された中性子発生断面積は、現在建設中、あるいはこれから建設される様々な加速器施設の基本データとして利用されている。

(2) LET の値が大きい

良く知られたことであるが、X 線などに比べて LET の値が大きく、かつ飛程の途中で、LET の値が変わっていく。そもそも、重粒子線治療のメリットである大きな RBE 値は、LET の値が大きいことに依存している。当然、X 線と違った生物効果の研究は、治療の基礎的な研究というだけでなく、生物学的にも多くの興味を集め、これまでの共同利用の大きな柱でもあった。生物の反応は、細胞レベル、組織、あるいは個体レベルで大きく違い、それらの置かれた環境にも強く依存する。従って、これら、生物効果の解明はこれからも HIMAC での研究の大きな部分を占めると考えられる。

一方、物理的側面からは、新しい検出器の必要性が強く意識された。LET の値が大きいだけでなく、場所によって大きく変化することから、これまでの検出器ではダイナミックレンジが不足し、空間的な線量分布を測定することが困難であった。この問題を乗り越えるために、これまでの検出器の改造だけではなく、新しい原理の適用など様々な提案がなされている。

(3) ビームの飛程が長い

長い飛程は、大きな物体の内部を観察することにつながる。この応用の一つが「重イオン CT」であろう。従来の CT が、X 線の吸収量を測定するのに対し、重イオン CT はエネルギー損失を測るので、測定元となる物理量が違う。つまり、全く違った色の照明で写真を撮るようなものである。現在の水準では、分解能では従来の CT にかなわないが、医療目的以外の応用も考えれば実用に供される日も遠くないであろうと期待される。

また、長い飛程はまさに宇宙線の模擬としても最適である。スペースステーション計画や火星探査が話題に上るこの頃では、宇宙線の影響を精密に見積もる手段として、HIMAC を利用しようとする研究もかなりの数に上る。

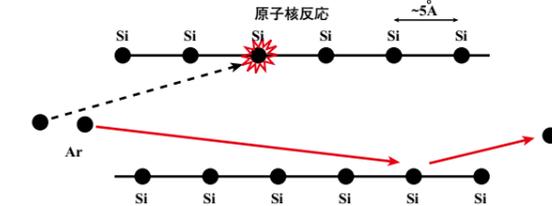
(4) 新しい種類の物理現象

物理の研究にとって、新しいビームの魅力の一つは、新しい現象が観測出来る点である。例えば自然界に存在しないような原子核を作り、その大きさや形状、磁気双極子モーメントなど、それらの基本的な性質を探ることは、我々が自然を理解するうえで欠かせない情報である。HIMAC においてはいくつかの不安定核について、既にその様な測定が行われているが、測定対象となりうる原子核種の候補はきわめて多数に上り、これからも大きな成果を出し続けるであろう。

通常、物質中に入った重イオンは、物質中の原子核と衝突して一部が失われる。しかし、物質が結晶である場

合、特定の条件を作れば、規則正しく並んだ結晶の中を、衝突を起こさずにすり抜けていくことが知られている (図V-4)。あたかも水がパイプの中を進んでいくようなものである。但し、この現象を観測するには、広がり角度が 0.02 度以下といった極めて質の高いビームが要求される。このような、質の高い高エネルギー重粒子線を提供できるのは、世界中で HIMAC 以外には存在しない。この現象を利用した励起、脱励起等も観測されており、この分野はほぼ HIMAC の実験の独壇場となっている

ビームの角度の揺らぎはどのくらいまで許されるか?
→0.02度 (3.5×10^{-4} rad)!!



図V-4: ArイオンがSi結晶中に入射。高エネルギーイオンが結晶の方向に沿って入射すると、原子核反応を起こさずに通過することが可能! (首都大、東氏提供)

これからの共同利用

医療に関連した、生物研究や放射線検出方法の改良等が、これからも活発に行われる事は疑問の余地がない。ここでは、これまで HIMAC ではあまり見られなかった新しい研究の可能性を探ってみよう。

一つの可能性は、長い飛程を利用して、大きな物体の改質を行う、あるいは新しい機能を持った物質の作成が考えられる。例えば高分子化合物の架橋の程度は LET に依存する。飛程に沿って LET が変わることを利用して、更に入射位置の制御と飛程の制御を行えば、3次元的に、場所ごとに性質の違った物質に加工することが可能になる。また、固体物質内に欠陥を生成することを利用して、周期的な欠陥を作ることで、物質のマクロな性質を制御するような応用の可能性はもっと検討されて良い

ものと思われる。

医療用加速器はビーム強度が弱いといわれているが、それでも一秒当たり 10^9 個程度のビームを供給可能である。従って、ppb (10 億分の一) 程度の濃度のインプラネーションは、現実的な照射時間で可能と思われる。現在のインプラネーションが表面付近に限定されているのに対し、高エネルギー重粒子線を利用すれば深い場所への打ち込みや、複数種イオンの混合、あるいは層構造の形成が可能になる。

既に一部始められているが、植物等の突然変異誘発における役割も期待される。高エネルギーであるため、種子や根茎など個体状のままの照射が可能である。

加速器の改善も大きなインパクトを与える可能性がある。原理上、シンクロトロンは数秒毎の間歇的な時間構造で出てくるが、現在、計画されている加速器の改造が終わった暁には、完全な直流ビームとすることが可能である。これを用いれば、例えば生物効果の線量率依存性などにおいて、精密な観測をすることが可能になる。

色々な応用が考えられるが、実は利用可能な分野の拡大というのが、一番大きなインパクトを持ち、大きな成果を挙げる原動力かも知れないと考えている。伝統的に加速器の利用は、原子核分野などごく一部の研究者に限られていた。それは高エネルギー重粒子線の利用にはかなり特殊な知識、技術が必要であり、かつ準備等に時間がかかるためである。HIMAC では早期より研究への支援システムを構築し、他の分野の研究者でも HIMAC が使えるような体制の整備に努めてきた。HIMAC では全体の 8 割以上の課題が、「伝統的な加速器ユーザーではない」ことがそれを物語っている。現在の利用者以外にも、高エネルギー重粒子線の潜在的利用者は多数存在すると思われる。新しい分野とのコンタクトを積極的に進めると共に、それぞれの分野に合わせた支援方法の充実がこれからも欠かせないものと考えている。

印象記

PTCOG 46

緊急被ばく医療研究センター 被ばく医療部 障害診断室
重粒子医科学センター病院併任 立崎 英夫

重粒子医科学センター重粒子線がん治療普及推進室 藤田 敬

はじめに

2007年5月18日から23日にかけて中国の山東省淄博（Zibo, Shandong Province, China）において開催された第46回粒子線治療研究グループ（Particle Therapy Co-Operative Group：PTCOG）会合に出席する機会を頂きました。

今回の会合ホストは、万杰陽子線治療センター（Wanjie Proton Therapy Center：WPTC）のDr. Jiamin Liで、会合は主に2つの部分に分かれ、前半5月18日から20日はEducational Workshopが開催され、後半5月21日から23日にかけてGeneral Meetingが開催されました。これらの間の20、21日に、Steering Committee等の委員会が開催されました。会合には山東省人民政府及び中国医学会がスポンサーに付き、外国人参加者のバス移動は、一般道路に交通規制をかけて閉鎖し、パトカーに先導されて行われるといった状況でした（図1）。

2007年より放医研重粒子医科学センター長の辻井博彦氏がPTCOGの会長（Chairman）を3年間の任期で務めることになっており、今回は辻井会長の下で開催される1回目のPTCOG会合となりました。そのため、Steering Committeeの議長等は、同氏が担当されました。放医研からは、計10名が参加し、その他数人の旧職員も参加していました。



図1：参加者の移動用バスを先導するパトカー

Zibo Wanjie Hospital Proton Therapy Center

今回の現地ホストであるZibo Wanjie Hospital Proton Therapy Centerについて、少し説明をします。この病院は私立で、私企業である万杰集团（Wanjie Group Co., Ltd.）の一部門となっています。万杰集团は、繊維工業を中心とした企業で、Educational Workshopの開催場所となったWanjie International Hotelを保有し、隣接する大学とも関連しています。Zibo Wanjie Hospitalはこの企



図2：Zibo Wanjie Hospital新病棟



図3：Zibo Wanjie Hospital Proton Therapy Center正面



図4：回転ガントリーの治療室



図5：Educational Workshop開会式風景

業の関連病院で、1992年に設立され、500床を有するそうです（図2）。この病院がその大きな特徴とするため、中国初の粒子線治療施設を建設したのが、Zibo Wanjie Hospital Proton Therapy Centerで、北京の南東約500kmの山東省淄博市博山区にある陽子線治療施設です（図3）。設備はIBA製230 MeVサイクロトロンを加速器とし、水平照射室1室とガントリー室1室を持っています（図4）。

人員は、7人の放射線腫瘍医、11人の医学物理士、13人の技術スタッフを中心になって働いているとのことでした。臨床治療は2004年12月に開始され、2007年3月までに339人の治療がなされたそうです。

Educational Workshop

前半5月18日から20日は、Wanjie International HotelにおいてEducational Workshopが開催されました。これは、粒子線治療に新たに参入した人、あるいはこれから参入しようとする人を対象に、粒子線の基礎知識を解説するためのコースです。開会式では淄博市の副

市長Ms. Duan Liwu、万杰集团会長Mr. Sun Qiyu、及びこのEducational Workshopの開催責任者（Chairman of training for PTCOG）であるフランスのキュリー研究所（Curie Institute）のDr. Alejandro Mazalが式辞を述べられました（図5）。多くのテレビカメラや写真用カメラが入り（図6）、会場周辺にはこの会合を祝うアドバルーンが多く掲げられ、地元にとってこのPTCOG会合が大きなイベントであることを伺わせました。

参加登録は180人あり、25人の講演者による、物理



図6：講演後TVの取材を受ける加藤氏



図7: General meeting の会場となったLuzhong Hotel人民会堂

工学的基礎から、生物、臓器ごとの臨床をカバーして講義がありました。更に、夕食後に線量測定と治療計画装置のデモがありました。放医研からは、溝江純悦、加藤博敏、辻井博彦の3氏が講師を務められました。

委員会

5月20日 Wanjie International Hotel において、出版下部委員会 (Publication Sub-committee) の準備会合が持たれ、辻井議長の下で、出版物の基本構想や同委員会及び委員長の選出方法に関して Steering Committee に対する提案がまとめられました。

翌5月21日早朝 General Meeting に先立ち、Zibo Hotel において、Steering Committee が開催され、辻井会長、Smith 前会長、Jermann 総務担当のリードで議事が進行しました。この会合の最重要議題は、これまで明文化していなかった PTCOG の定款が採択され、PTCOG がスイスに NPO 法人として登録されることに

なりました。その他、予算執行方針、フェローへの会合出席旅費補助、Educational Workshop の方針、上記出版下部委員会の設立、に関して討議されました。また、2010 年会合について3候補地の中から投票で、群馬大学と放医研の共催により日本で開催されることが決定しました。さらに前筑波大学教授秋根氏が名誉会員に選出されました。

General meeting

その後、後半部分として5月21日9時から、Luzhong Hotel (図7) にて、辻井会長の挨拶「早上好！」(ジョシャンハオ:おはよう)の第一声で会場からの喝采とともに General meeting が開会しました(図8)。開会式には山東省副省長、淄博市長、中国医学会長、万杰集団会長などの主賓が列席され、淄博副市長の進行のもと700名規模の参加者が見守るなか、盛大に執り行われ、中国の精力的な一面を実感しました。引き続き、各国各施設から登録されたメンバーにより研究成果及び施設状況など



図8: 開会式で挨拶する辻井PTCOG会長

のプレゼンテーション、質疑応答が3日間に渡り約60演題繰り広げられました。放医研関係者としては辻井博彦氏が「放医研における炭素線治療:13年の経験」、柳剛氏が「頭頸部骨・軟部腫瘍に対する炭素線治療成績」、群馬大学の山田聡氏が「群馬大学における重粒子線治療プロジェクト」の各題目で報告されました。なお、プレゼンと並行して47題のポスター発表も行われ、放医研からは岩田佳之氏らによる「小型入射器の開発」が出版されました。過去13年間の取組、その中での詳細な成果、そして普及実証機への展開という、日本の重粒子線治療の流れを実感するプレゼンテーション及びポスター発表でした。海外からの発表では、陽子線治療施設の建設拡大、スポットスキニング照射の開発等が印象に残りました。

市街の様子

Educational Workshop 開催中の19日昼食後、柳氏と筆者らの3人でボランティアの万杰病院職員(宗樹杰氏)

に病院及びホテル周辺を案内してもらいました。病院施設に加え、ホテル庭園内の池の形の由来なども一生懸命に英語で説明してくれました。彼の実家は、三国志で有名な「諸葛孔明」の旧家のすぐ近くとのことで、彼をまた身近に感じたひと時でした。

General meeting 開催中の22日は、柳氏と藤田で夕方から食事とお土産の買い出しで街に出かけました。美食街という通りを歩き、そのはずれで家庭的な食堂を見つけ、ずっと続いたバイクとは違う、中国の庶民的な食に出会えました。各々2品ずつ注文し、ビールを1本飲んで、二人で17元(日本で280円)でした。帰り際に、ありがとうの気持ちをこめて、メモ紙に「美味」と書いて渡したら、女店員たちは素敵なお顔を私達を送ってくれました。中国語ができなくても漢字で気持ちが通じる中国に親しみを覚えた街めぐりでした。

モナコ大公レニエ三世と 国際原子力機関

市川龍資

昨年7月ローマ法王ヨハネ・パウロ二世の訃報が伝えられて数日後、モナコ大公レニエ三世が亡くなられたと報道された。僕は大層残念な想いがした。レニエ三世については、彼がハリウッドの名女優グレース・ケリーと結婚したことで日本にもよく知られるようになったが、僕達分野である海洋放射能の研究にも長らく関係を持った人だったからである。

レニエ三世と海洋放射能との最初の関わりは、IAEA（国際原子力機関）が主催する放射性廃棄物の海洋処分に関する世界が初めての大きなシンポジウムをモナコ海洋博物館の施設で開催させたことであった。1959年のことであった。その頃IAEAは原子力平和利用により発生する低レベル放射性廃棄物の海洋処分問題に熱心に取り組んでいた時代であった。海洋放射能国際シンポジウムを開催するにあたりモナコ政府は全面的にIAEAに協力し、レニエ三世はシンポジウム参会者を王宮の庭園に招き、グレース大公妃とともにパーティーを盛大に行った。二人の結婚は1956年であったからそれから間もない頃のことであった。

さらに、その2年後の1961年にはモナコ海洋博物館の施設の一部を使ってIAEAの「モナコ海洋放射能研究所」が発足した。これはモナコ政府、IAEA、およびフランス海洋学研究所の三者の協力合意によって実現したプロジェクトであった。海洋博物館の建物はフランス海洋学研究所に所属していたからである。

この海洋博物館の中にはもちろん水族館があり、美しい魚類その他の水槽が並んでいて観光客を惹きつけている。また2階のスペースには海洋航海を得意としたアルベール一世が集めた数多くの漁具や漁船関係の道具などの陳列室があり、日本人には大層興味深いものが展示されている。

また、特殊な施設として、上述したIAEAの海洋放射能研究所（現在は海洋環境研究所と改名されている）があった。ここには日本から赴任した深井麟之助博士が

長らく海洋放射能とくに海水中プルトニウムの研究その他にたずさわっておられ、日本から若い研究者が数多く留学して深井さんのお世話になった歴史がある。深井さんはとうとう停年までこの研究所に在籍され、所長を勤められて退官した。もともとは水産庁東海区水産研究所（現在、独立行政法人水産総合研究センター中央研究所になっている）に勤務しておられた方である。

このモナコ研究所は放射能に限定することなく、海洋の汚染防止のため一般の汚染物質についての研究も行うようになり、また今は海洋博物館から別の場所にその施設を移して運営されている。

レニエ三世がまだ若い頃、妻のグレース大公妃を伴って、おしのびでウィーンに遊びに来られたことがあった。1960年代の中頃のことで随分昔の話である。ウィーンの北部地域にある有名なグリーンツィンクと呼ばれるワイン酒場の集中したところに来られて一夜を楽しんでおられた。このときちょうど同じ酒場に当時の放医研所長塚本憲甫先生と女婿哲也、ルリ子夫妻とほくとは共に偶然にも居合わせていた。それゆえ直ぐ間近にレニエ三世夫妻がダンスをして楽しんでおられるのを見る機会があった。

その時から約15年を経て、1982年秋グレース大公妃はニースからモナコへ向かう道の断崖から自ら運転する車が転落し、その華麗な生涯を閉じた。レニエ三世にとってはあのウィーンにおしのび旅行をしておられた頃が最も幸福な時代であったであろう。晩年には公式行事に長男のアルベール王子が代役を務めることが多くなり、モナコ海洋環境研究所が新しい施設に移ったときの開所式にも、アルベール王子がブリックスIAEA事務局長とともに出席した。

ICHIKAWA RYUSHI（元放医研科学研究官）



編集後記

蒸し暑い季節とはなったが、一方、大きな紫陽花の花びらに露がかかっている様は真に清涼感に満ちて清々しく、通勤途中の日陰などでこの風情に出くわすと、この季節にさえも感謝したくなるほどである。そういえば、新デザインによる放射線科学の表紙は青を基調としていて、露を湛えた紫陽花のように涼しげで、気に入っている。

初夏の季節に出るこの7月号の表紙もちろん涼しげなマリンプルーなのだが、今回はその青色の中にホットな最先端医用画像が組み込まれている。これまで他治療では治せなかった難治性悪性腫瘍が重粒子線治療によって治癒したことを示すCT画像である。今回は、臨床試験開始以来13年を経て、今や、欧米、アジアを問わず世界中から注目されるようになった重粒子線治療にスポットを当てて特集を組んだ。

当研究所は今年、創立50周年の節目を迎えることになった。難治がんに対する重粒子線治療の研究は、その後半のほぼ四半世紀に亘って、立案、計画、実現、成果の蓄積の日々を歩んできたことになる。過去から現在、そして未来構想に至る本研究の全容をこの特集で概観できる内容となった。人生の主要な部分を当所で過ごされた多くの研究者、職員、諸先輩方、そして広く国民の皆様に、放医研の活動の意義について、その一端でも感じ取っていただければ幸いである。(HK輩)

次号予告

特集「放医研の技術開発と安全」

西村 義一	センター長	基盤技術センター
中村 秀仁		研究基盤技術部
北村 尚		研究基盤技術部
小久保 年章		研究基盤技術部
岡本 正則		研究基盤技術部
小西 輝昭		研究基盤技術部
酢屋 憲啓		研究基盤技術部
市川 洋輔		安全・施設部
前田 武		研究基盤技術部
松下 悟副	センター長	基盤技術センター

《編集委員会》

委員長	酒井 一夫	金澤 光隆	石井 伸昌
委員	内堀 幸夫	小橋 元	立崎 英夫
	白川 芳幸	菊池 達矢	鈴木 敏和
	高田 真志	長谷川純崇	杉森 裕樹
	玉手 和彦	神田 玲子	
	加藤 博敏		
事務局	近江谷敏信		

放射線科学

第50巻第7号

2007年7月15日発行

《編集・発行》

独立行政法人 放射線医学総合研究所
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1
電話 043(206) 3026 Fax.043(206) 4062 Eメール info@nirs.go.jp

(禁無断転載)



<http://www.nirs.go.jp>