

第16回 重粒子線がん治療ネットワーク会議報告

放医研では9月22日、「第16回 重粒子線がん治療ネットワーク会議」(委員長:海老原敏 国立がんセンター東病院長)を開催し、平成12年2月までに登録された患者の治療成績を報告した。同会議は、重粒子線加速器(HIMAC:ハイマック)を用いた重粒子線(炭素イオン線)の安全性と有効性を知るための臨床試験を実施する上での最高機関で、平成11年3月から公開で開催されている。

放医研で行われている重粒子線臨床試験プロトコル(治療計画書)は、この会議で承認されたもので、炭素イオン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、線量を段階的に増加させる第I/II相試験が行われた後、平成12年4月には前立腺癌および骨・軟部腫瘍について、第I/II相試験で決められた推奨線量の効果と安全性を確認するための第II相試験に移行している。

今回は同会議に報告された治療成績の概要を紹介する。

■ 臨床試験成績について

今回の報告では、平成12年8月までに登録された患者829名(850病巣)のうち、平成12年2月までの約5年半の間に登録され、半年以上経過観察が可能な745名について治療成績がまとめられ、9月8日に開催された評価部会での評価を経て同会議に報告されたもの。

照射後の有害反応(副作用)についてみると、[表1](#)にあるように、照射後3カ月以内の副作用(早期反応)についてみると、皮膚、口腔粘膜、肺、上部消化管などで強度(第3度)の反応を呈する患者が2.9%認められた。

また、照射後3カ月以降に発生する遅発性反応としては、すでに終了したプロトコルにおいて、腫瘍とともに皮膚を高線量で照射した患者のうち3例(0.4%)に、高度(第3度)の皮下硬結が認められた。

さらに、初期の第I/II相試験において、段階的線量増加に伴い高線量で照射された患者の中から、消化管の潰瘍または穿孔を生じ、手術を要する患者が13名(全解析対象例の1.7%、消化管が照射された症例のうち3~5%)いた。この13名中2名は癌再発で死亡したが、11名は現在も無病生存中という。また、消化管の副作用については、原因を詳細に検討し、適正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、同様の副作用は殆ど認められなくなった。

照射後の副作用(有害反応)についてみると、皮膚、粘膜、肺などで強度の急性期反応を呈する患者がいたが、長期的にはいずれも問題なく回復していた。

しかし、主に初期の第I/II相試験において、段階的線量増加に伴い高線量で照射された患者の中から消化管の潰瘍または穿孔が見られ、手術を要する患者が14名(全解析対象例の2.2%)いた。報告書では、このことについて原因を詳細に検討し、適正線量を決定するとともに照射方法を改善したとしている。

なお、14名中2名は癌再発で死亡したが、12名は現在も無病生存中である。

主な部位の炭素イオン線治療の奏効率、抗腫瘍効果、生存率については、**表2**のとおりで、奏効率も54~100%まで比較的高い数値を示している。

一方、食道進行癌(根治照射、術前照射)については、平成11年3月、重粒子線治療の適応から除外することが決定されたが、悪性神経膠腫については、今も第I/II相試験(X線+炭素線照射)を実施中であり、線量増加に伴い生存期間の延長が認められているという。この疾患に対しては、近い将来、制御率のさらなる向上を狙い、新たな臨床試験(炭素イオン線単独照射)を計画したいとしている。

なお、重粒子線臨床試験における登録患者数は、**表3**のとおりである。

■ 治療成績の評価

重粒子線臨床試験の評価結果についてみると、患者登録終了後6カ月を経過したプロトコールにおける正常組織反応と抗腫瘍効果では、前立腺癌は最初のプロトコール(9402)の結果、直腸(前1/3照射時)および尿道の耐容線量は66.0GyEであること、および腫瘍制御には少なくとも60.0GyE以上が必要であることが示された。また、子宮頸癌IIは、最初のプロトコール(9403)の結果、腸管の耐容線量は60GyE以上65GyE以下であること、および局所制御向上のためには子宮頸部の線量増加及び治療期間の短縮の必要性が示唆されている。

一方、患者登録終了後3年以上経過したプロトコールにおける正常組織反応と抗腫瘍効果では、頭頸部腫瘍は2つのプロトコール(9301,9504)の結果、病巣への投与可能最大線量を規定するのは皮膚と粘膜で、それぞれの耐容線量が明らかになった。

今回の報告では、現在進行中のプロトコールの中で新しく発生したGrade III以上の遅発性有害反応の報告はなく、評価部会としては、現在進行中の全プロトコールをそのまま続行して良いと判断している。



第16回 重粒子線がん治療ネットワーク会議

表1 RTOG(早期反応)、RTOG/EORTC(遅発性反応)のスコアー表による分類

観察部位	早期反応(3カ月以内)						
	対象	0	I	II	III	IV	V
皮膚	747	125	436	155	31	0	0
(%)	(100)	(17)	(58)	(21)	(4)	(0)	(0)
口腔粘膜	122	23	47	41	11	0	0
肺	175	158	7	7	3	0	0
消化管							
上部	67	32	28	5	2	0	0
下部	211	176	28	7	0	0	0
膀胱・尿道	168	137	27	4	0	0	0

観察部位	遅発性反応(3カ月以降)						
	対象	0	I	II	III	IV	V
皮膚	727	257	451	16	3	0	0
(%)	(100)	(35)	(62)	(2)	(0.4)	(0)	(0)
口腔粘膜	118	95	19	4	0	0	0
肺	167	47	115	5	0	0	0
消化管							
上部	42	33	3	4	2	0	0
下部	210	169	28	4	3*	6	0
膀胱・尿道	167	145	16	1	5*	0	0

0：無症状、I：生活に支障のない程度、II：ときに入院治療が必要、III：部位によっては外科的処置が必要、IV：生命を脅かすほどの副作用、V：治療に関連した死亡(*3名は同一人)

表2 主な部位の炭素イオン線治療の奏効率、抗腫瘍効果、生存率

プロトコール		対象	照射法	患者数	奏効率 a	2年局所 制御率 b	3年 生存率
頭頸-1	(I/II相)	局所進行癌	18回/6週	17	73%	80%	44%
頭頸-2	(I/II相)	局所進行癌	16回/4週	19	68%	71%	44%

頭頸-3	(II相)	局所進行癌	16回/4週	90(+1)	54%	63%	48%
肺-1	(I/II相)	肺野型(I期)	18回/6週	47(+1)	54%	63%	70%
肺-2	(I/II相)	肺野型(I期)	9回/3週	34	85%	75%	-
肺-3	(I/II相)	肺野型(I期)	9回/3週	6	100%	-	-
肺-4	(II相)	肺野 末梢型(I期)	9回/3週	27(+1)	63%	-	-
肝-1	(I/II相)	T2~4NOMO	15回/5週/1~3週	24(+1)	75%	79%	54%
肝-2	(I/II相)	T2~4NOMO	4~12回ホルモン	61(+3)	75%	80%	-
前立腺-1	(I/II相)	B2~C	炭素+ホルモン	35	11%	100%	94%
前立腺-2	(I/II相)	A2~C	炭素+照射	61	21%	100%	-
子宮-1	(I/II相)	III~IVa	均等分割線量増加	30	100%	50%	44%
子宮-2	(I/II相)	IIb~IVb	原発部のみ	14	100%	75%	-
骨・軟部	(I/II相)	手術非適応	16回/4週	57(+7)	36%	74%	43%

a) 奏効率:適格症例のうち腫瘍が50%以上縮小したものの割合。

b) 局所制御率:放射線照射野内にがんの再発または再燃が見られないものの割合。

表3 重粒子線治療の登録患者数

(単位:人)

プロト コールNO.	部位	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12 前期	合計
9301	頭頸部	7	10	-	-	-	-	-	17
9302	中枢神経	6	8	10	6	9	7	8	54
9303	肺腫瘍	6	11	27+1	6	4	-	-	54+1
9304	舌癌	2	-	-	-	-	-	-	2
9401	肝細胞癌	-	12	13+1	-	-	-	-	25+1
9402	前立腺癌	-	9	18	8	-	-	-	35
9403	子宮頸癌	-	9	13	9	-	-	-	31
9404	総合研究	-	24	16+1	30	17+2	32+3	6+1	125+7
9501	骨・軟部	-	-	9	13+1	19+6	18	-	59+7
9502	食道術前	-	-	1	5	1	-	-	7
9503	食道根治	-	-	-	11	3	-	-	14
9504	頭頸部II	-	-	19	-	-	-	-	19

9601	頭蓋底	-	-	-	6	4	2	2	14
9602	頭頸部III	-	-	-	31	22+1	38	10	101+1
9603	肝細胞癌	-	-	-	19	25+2	17+1	7	68+3
9701	肺腫瘍II	-	-	-	11	24	-	-	35
9702	子宮頸癌II	-	-	-	2	5	8	-	15
9703	前立腺癌II	-	-	-	2	30	30	-	62
9704	子宮腺癌	-	-	-	-	5	3	1	9
9801	肺 III	-	-	-	-	-	6	1	7
9802	肺 IV	-	-	-	-	-	27+1	15	42+1
9901	骨・軟部II	-	-	-	-	-	-	10	10
9902	子宮頸癌III	-	-	-	-	-	-	5	5
9903	肺 V	-	-	-	-	-	-	5	5
9904	前立腺癌III	-	-	-	-	-	-	11	11
9905	食道術後	-	-	-	-	-	-	1	1
9906	腭癌	-	-	-	-	-	-	2	2
	合計	21	83	126+3	159+1	168+11	188+5	84+1	829+21

<注: + は、同一患者の2病巣治療。従って総治療病巣数は「850」>

大型サイクロトロンSPECTコース

先の放医研ニュース(No.46)では新しい画像診断棟施設が紹介されましたが、その中でSPECT製剤の臨床応用が高度画像診断の一つの研究テーマとして位置付けられています。本稿ではこれに関連しSPECT製剤用RI製造のために必要なビーム供給に向け、大型サイクロトンで行った改良作業及びそのテスト状況について述べます。

SPECT製剤用RIをつくるためには、長時間にわたって安定でかつ大強度(エネルギー:65MeV、ターゲット上の強度:10 μ A以上)の陽子線(ビーム)が必要とされます。大型サイクロトンから得られるビーム強度は、主にビーム取り出し部の電極構造によって制限されます。問題となるのはこの電極(セプタム電極)のビームによる熱的損傷です。それは厚さが僅か0.2mmの銅板状の構造で、内部ビームと取り出しビームとの仕切り板としての役割をもっていますが、その熱的許容が約700Wと制限されているためです。セプタム電極をビームによる熱的破損から守るためにはセプタム電極でのビーム損失を少なくし、サイクロトンからのビーム取り出し効率を高めることです。具体的には、この電極に当たるビーム量を直接観測出来る方式を開発しビーム調整に役立つようにすること、また許容値を超えたビーム量では自動的にビームを“OFF”するインターロックシステムをつくることです。現在このシステムは既に完成し、SPECT用ビームへの適用を待たずに日常のビーム提供時にも活用されています。

SPECT製剤用RI製造ポートは大型サイクロトンのビームコースの一つである生物照射室の末端に設置されています。既存のビームラインを約5m延長してその間にビームサイズを調整するための2連の四重極電磁石や、ビームモニター及び真空排気セット等が新たに付設されました(写真1)。照射ポートの条件から大きさ(ビームサイズ:約10 \times 10mm)の定まった、大強度のビームで長時間安定であることが要求されるため、サイクロトンの出口から100%のビーム輸送効率を実現させること、他のビームラインの電磁石による磁気干渉の影響が少ないこと等がビーム光学系の設計において考慮されました。また、この輸送系は途中まで眼の悪性腫瘍治療コース(C-9)と供合することから、その治療ビームとの整合性を補償するため、既存のビームスリット駆動機構にも改良が加えられました。最近このSPECTコースのビーム輸送テストが行われ、ビームサイズを12mm(横幅) \times 10mm(縦幅)に調整した場合の輸送効率が約90%という結果が得られていますが、今後は更に100%に向けてその対策が検討されています。それはビームの進行軸を輸送系の光軸に合わせる事が主な課題であると考えられています。

SPECTポートで製造されるRIの種類は、数時間～数日という比較的寿命の長い金属核種:52Fe, 62Zn、及びSPECT用核種:123I, 77,76Br等です。これに関連する画像

診断の研究は、国内1500カ所以上ものSPECT施設の核医学診断に対する発展的貢献として期待されると同時に、大型サイクロトロンの有効活用の一つとして位置づけられています。

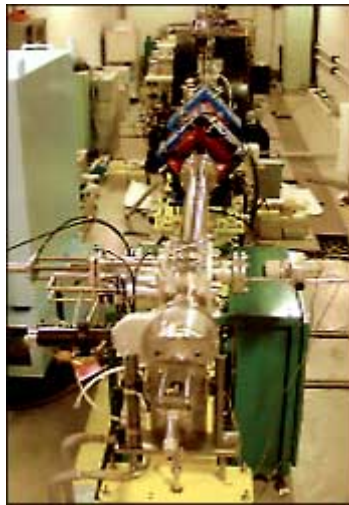


写真1 大型サイクロトロンの生物照射室の末端に設置されたSPECT製剤用RI製造コース。

(医用重粒子物理・工学研究部 本間 壽廣)

高エネルギー重イオン加速器と荷電変換 - HIMACでは測定時間の短縮と系統的データの取得に取り組む -

●はじめに

HIMACのような高エネルギー重イオン加速器の場合には、シンクロトロン(主加速器)入射前に薄膜(或いは気体分子)との衝突によって重イオンの電子を剥ぎ取り荷電数を増すことにより荷電対質量比(e/m 値)を大きくする方式を採用します。つまり、重イオンに対して荷電変換の過程を設けます。同じ加速電圧をかけた際、重イオンの e/m 値が大きい方が高いエネルギーを得ることができるからです。例えばHIMACにおけるアルゴン(40Ar)加速の場合には、まずイオン源で 40Ar^{8+} (40Ar^{7+})を生成し、2段の線形加速器によって $6\text{MeV}/n$ (光速の11%の速度)に加速した時点で炭素薄膜(厚さ1ミクロン程度)に当てると、入射粒子数の15~20%程度が全電離状態の Ar^{18+} に変換され、これがシンクロトロンに入射されます。この場合、イオン源における9+以上の多価イオン生成は(イオン源のタイプにもよりますが)量的に不利ですし、6+以下のイオン生成は(逆に)量的には有利ですが線形加速器の電力負荷(電荷の2乗に比例)にとって不利なので、この両者共に滅多に採用されません。炭素薄膜を用いる理由は、薄くて一様な厚さの膜を製作しやすい点と電気伝導があり熱が逃げやすい点です。

●原理

荷電粒子は、薄膜中の原子(分子)との多数回の衝突過程において荷電粒子が電子を捕獲したり損失したりした後、その荷電状態は平衡に達します。これを平衡荷電状態と言います。また、荷電状態の平均値は平衡電荷と呼ばれ、物質中における重イオンのエネルギー損失を評価する基礎パラメータともなります。 $6\text{MeV}/n$ の重イオンが静止している薄膜に衝突する現象は、相対的には光速の11%の速度の(薄膜中の)電子が“静止している重イオン”に衝突すると見なせます。この速度の電子エネルギーは 3keV ですから、 3keV の電子衝撃と似た現象が起きます。 e/m 値を大きくするには全電離のイオンを生成することが望ましいため、この電子衝撃によって電子が剥ぎ取られていく過程においては、最終的には一番内殻のK殻電子まで(総ての電子を)剥ぎ取りたい訳です。この際、外殻電子は電離電圧が小さく剥ぎ取り易いのですが内殻電子はこの逆です。例えばArのK殻の電子に対する電離電圧は 4keV 程度であり、 3keV 電子衝撃では(エネルギー不足のため)十分な確率でK殻電子を弾き飛ばすことができません(L殻より外側の電子は概ね弾き飛ばされます)。そのため、前述のように、全電離の確率は15~20%に留まります。全電離の確率を改善するためには $6\text{MeV}/n$ のエネルギーを上げてやれば良いのですが、このエネルギーアップをAlvarez型で実現しようとする、今のAlvarez Linac(長さ24m)に少なくとも10m程度の長さの加速器を追加する必要があります。一方、重イオンの速度が遅い場合

には電子を捕獲する確率が高くなり、特に軌道電子の回転速度に相当するBohr速度(光速の0.7%程度)以下になるとこの確率は急激に大きくなります。例えば、物質中に打ち込まれた重イオンがBragg peakを過ぎた停止直前においては急速に平衡電荷が小さくなってその影響力(電離能力)が低下し、最終的には弾性散乱過程を経た後中性化して静止します。

●鉄イオンの場合

図1に6MeV/nの鉄(^{56}Fe)イオンが1ミクロン厚の炭素薄膜を通過した場合の電荷状態分布を示します。鉄の場合のK殻電子の電離電圧は9keV程度であり3keV電子衝撃では全電離のイオン($^{56}\text{Fe}^{26+}$)は殆ど生成されません。一番多い生成価数は、K殻の2個の電子とL殻の1個の合計3個の電子を残した $^{56}\text{Fe}^{23+}$ で、通常これがシンクロトロンの入射に使用されます。HIMACにおいては、図1のデータを自動的に測定する装置が既に開発されています。今後は1回の測定時間を短縮して、荷電変換に関する系統的なデータ取得を目指しています。

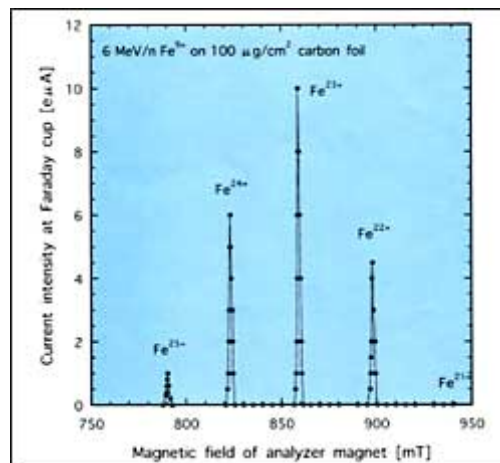


図1 6MeV/nの鉄(^{56}Fe)イオンが1ミクロン厚の炭素薄膜を通過した場合の電荷状態分布

(医用重粒子物理・工学研究部 佐藤 幸夫)

ラドン実験棟が完成

ラドン実験棟が平成12年8月4日竣工した。当初は旧中性子線棟の改修によりラドン実験施設の建設を目指したが、旧中性子線棟の予想以上の老朽化・強度不足のため改修を断念、3カ年にわたる新営工事となった経緯がある。新棟は延べ床面積が約300m²の一部2階建て構造で、高い天井高が特徴の建物である。1階の放射線管理区域には、ラドン発生源となるラジウム線源室、内容積25m³のラドン標準場がある模擬環境実験室、汚染検査室などが、非管理区域には、実験準備室、データ解析室などがある。2階には給気と排気処理を行う空調機械室がある。計画にあった実験動物の曝露場については、本期工事には含まれず未整備である。

来年4月からは中期計画で「ラドンの環境中における動態と生物影響に関する研究」の推進が計画されており、本実験棟を核として本格利用される予定である。現在は、そのための試運転調整、放射線管理区域設定準備、線源作成準備が行われている。研究計画の中にはラドン標準場を利用する共同比較・校正実験も予定されており、所内の研究者のみならず海外も含めたラドン研究者にも開放されその利用が可能である。



ラドン実験棟の外観

(内部被ばく・防護研究部 山田 裕司)

国際協力の業務体制強化のための国際室が発足

放医研では、これまで企画室で行われていた国際協力業務を一層強力に推進するために国際室を10月4日に発足させました。近年、国際研究協力、国際会議等の国際関係業務が増加するとともに、高度化してきており、さらに昨年9月のJCOの臨界事故に際しては、海外からの問い合わせや情報提供の要望、海外からの視察団の受け

入れなどの業務が重なり、国際関係業務の総括部署の設置が強く望まれていました。

このため、研究部門及び企画室より人員を集め、国際業務の総括部署として国際室を立ち上げることになったものです。初代室長には、IAEA 勤務から戻ったばかりで、国際経験豊富な井上義和第4研究グループ主任研究官を充てました。

担当する業務は、国際研究協力、海外情報の収集、海外への情報発信、外国人研究者の受け入れ、国際シンポジウムなど多岐にわたり、放医研における国際関連業務を各部署との協力・連携して円滑に推進します。

(社)情報科学技術協会から感謝状贈呈される

社団法人 情報科学技術協会は去る9月25日、UDC研究会として設立されて以来、創立50周年を迎えたが、放医研は、国立国会図書館支部科学技術庁図書館放射線医学総合研究所分館として同協会の特別会員で、30年以上にわたって同協会の活動を支援した功績により、50周年の記念式典において感謝状の贈呈を受けた。

UDC研究会は、1950年(昭和25年)3月に発足、その年の9月に、国際十進分類法協会(UDC Society of Japan)が設立され、通称UDC協会と呼ばれている。

なお、UDCとは、Universal Decimal Classificationの略。

足首の捻挫について

暑い夏も過ぎ、スポーツの秋がやってきました。先日のVDTアンケートではスポーツをする習慣を持つ人が意外に多かったです。スポーツになぜか付き物の捻挫。捻挫にも何種類かありますが、多くは足の内がえしの強制による捻挫です。そこで今回は内がえし捻挫の応急処置についてお話ししたいと思います。

■捻挫とは？

足首の靭帯に無理な力が加わって延ばされたり切れたりした状態です。

■応急処置は？

- アイシングと安静 軽い痛みと腫れが見られるけれども歩ける場合、直ちにアイヌンや氷、バケツの水で冷やします。20分冷やして10分休み、また20分冷やすことを繰り返します。捻挫をした日は夜間もずっと冷やします。もちろんスポーツは中断してください。捻挫してから6時間の処置が最も大切で、その後の状態を左右します。素人判断で放置したりすると後遺症などを起こす元になります。

- 固定と挙上

冷やして痛みが治まってきたら、患部に湿布を貼ってからテーピングや弾力包帯などで足首を固定します。包帯の場合は、足首に何回か巻いてから足の内側から足裏を通して外側、足首へと「8の字」を書くように何回か巻きます。最後に足の甲で何回か巻いて止めます。急激な腫れ、強い疼痛や内出血が見られる場合や、関節が不安定で歩けない場合は、靭帯の完全断裂か骨折を伴っていることも考えられるので、安静にしてすぐに整形外科を受診します。受診するまで患部を少し挙上しておくことと内出血の広がりを押さえることが出来ます。

- 治癒の経過と再発防止

捻挫は軽度でも多少の靭帯の断裂を伴っていることが多いです。従って完全な治癒には軽度でも一週間はかかると思われます。予防としてはスポーツの前後ストレッチを充分行うこと、下肢の筋力アップ、靴の改善、テーピングすること等です。



(健康管理室 海老原 幸子)

お知らせ

国際シンポジウム『東海村ウラン加工工場臨界事故』 - 参加希望者の受付は11月17日(金)まで -

「東海村ウラン加工工場臨界事故」に関する国際シンポジウムについては、本紙9月号で既報のとおり12月14日から15日の2日間、千葉県文化会館小ホール(千葉市中央区市場町11-2)で開催されるが、会場の都合で参加者が200名程度に限られることから、参加希望者の申込みを11月17日(金)まで受付けている。

このシンポジウムは、緊急被ばく医療関係者を対象とし、昨年9月30日東海村ウラン加工工場で発生した臨界事故に専門機関がどのように関わり、高線量被ばく者の被ばく線量の推定や治療を行ってきたかを報告し、国際的な討論の場を提供するために開催されるもの。

●連絡先:

〒263-8555 千葉市稲毛区穴川4-9-1

国際シンポジウム 企画運営委員会

事務局(広岡) 電話 043-206-3025(直通)

※詳細は、<http://www.nirs.go.jp/newinfo/gyouji/gyouji10.htm> をご覧下さい。