

## 重粒子線がん治療臨床試験の実施状況 ＜平成13年度前期報告＞

放医研では、平成6年6月以来、主として従来法では制御が困難ながんを対象に、重粒子線加速器(HIMAC:ハイマック)を用いて、重粒子線(炭素イオン線)の安全性と有効性を知るための第I/II相および第II相臨床試験を行っている。本試験は開始以来、所内外の専門家からなる各種委員会の協力を得て、倫理的かつ科学的に実施するよう努めてきたが、平成13年8月時点で、登録患者数は1,042例になり、いくつかの疾患で重粒子線の安全性と抗腫瘍効果が明らかになった。今回、このうち平成13年2月までに治療を終了し、疾患別臨床研究班において治療結果の解析が行われた946例(974病巣)について報告する。

### ■ 重粒子線臨床試験の現状

重粒子線臨床試験プロトコール(試験計画書)は、疾患別分科会および計画部会(部会長:井上俊彦・大阪大学教授)で作成され、臨床医学研究倫理審査委員会(委員長:尾形悦郎・癌研究会附属病院長)および同放射線治療部会で倫理面の審査を受け、さらに重粒子線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)で承認されたものである。これらの委員会はいずれも所内外の専門家および学識経験者から構成され、定期的に行われている。また、重粒子線治療の安全性(つまり副作用)や抗腫瘍効果については、評価部会(部会長:森田皓三・愛知県がんセンター名誉院長)で評価を受けた後、重粒子線治療ネットワーク会議に報告されている。この報告書は、以上のプロセスのなかで評価委員会に提出する直前の段階のものであることをおことわりする。

本臨床試験においては、炭素イオン線治療の安全性を確認し、かつ抗腫瘍効果の手がかりを得るため、様々な疾患を対象に線量を段階的に増加させる第I/II相試験が行われた。その後、「頭頸部局所進行癌」は平成9年4月に、「肺癌(肺野型早期癌)」は平成11年4月に、また「前立腺癌」および「骨・軟部腫瘍」はいずれも平成12年4月に、第II相試験に移行している。さらに、平成12年度には「脈絡膜メラノーマ」と「睪癌」に対する炭素イオン線第I/II相試験を開始し、平成13年4月には、「直腸癌術後再発」に対する第I/II相試験、および第I期肺癌照射後に10～15%の頻度で出現する「肺門・縦隔リンパ節転移」を対象とした第I/II相試験を開始した。平成13年4月には、「頭頸部の悪性黒色腫」に対して、遠隔転移発生の阻止を目的とした化学療法併用の第II相試験、および「頭頸部の肉腫」を対象に、さらに高線量照射の可能性を探る第I/II相試験を開始した。

### ■ 臨床試験成績の評価

## (1) 解析対象

平成6年6月～平成13年8月の間に登録された患者1,042名(表1)のうち、平成13年2月までに登録された症例、つまり治療後半年以上経過している946名(974病巣)について、各臨床研究班で治療成績の解析が行われた。以下、重粒子医科学センターでまとめたものを紹介する。

## (2) 有害反応

照射後3か月以内に発生した副作用(早期反応)は、膚、口腔粘膜、肺、上部消化管で強度(第3度以上)の反応を呈する患者がそれぞれ3.7%(35/948)、8.1%(12/149)、1.3%(3/230)、1.2%(2/173)認められた(表2)。照射後3か月以降に発生した遅発性反応は、すでに患者登録を終了したプロトコールにおいて、病巣とともに皮膚が高線量で照射された患者8例(0.9%)に高度(第3度)の皮下硬結が認められた。また、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照射群の中から、上部消化管、下部消化管、あるいは尿道に狭窄・潰瘍または穿孔を生じる患者が合計16名あり(4名は直腸と尿道にまたがって発生)、それぞれの頻度は、1.3%(2/152)、4.1%(12/291)、2.8%(6/216)であった。この16名中2名(いずれも食道癌)は癌再発で死亡したが、他の14名は現在も無病生存中である。消化管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、同様の副作用は殆ど認められなくなった。

## (3) 治療成績の評価

**1) 頭頸部癌：**部位では鼻・副鼻腔の進行癌、組織型では腺癌系(腺癌、腺様嚢胞癌)および悪性黒色腫で良好な抗腫瘍効果が得られた。悪性黒色腫においては、第I/II相および第II相試験で局所制御率は80%以上と良好であったが、半数近くが最終的に遠隔転移で死亡することが判明した。今後さらに、生存率の向上を目指すには遠隔転移を減少させる必要があると判断し、新たに第II相試験「炭素イオン線と抗癌剤併用治療」を開始した。

一方、頭頸部原発の骨・軟部肉腫に対しては、現在の線量では局所制御不良と判断され、さらに線量増加を行うための第I/II相試験を開始した。また、扁平上皮癌は他の組織型より制御率がやや低かったが、進行症例のみが対象となっていることを考慮すれば、これは極めて良好な治療成績といえる。まだ症例数が少ないため最終的な結論は困難である。

**2) 肺癌：**非小細胞早期肺癌(Stage I)の手術非適応例に対して、18回/6週照射法および9回/3週照射法を用いた第I/II相試験が行われ、両者の安全性と耐容線量ならびに抗腫瘍効果が明らかになった。両照射法の生存率でみた治療成績は、手術と同等あるいはそれ以上であり、現在さらに短期照射(1週に4回)を用いた第I/II相試験を実施中である。炭素線照射はすべて肺原発巣に対してのみに行われたが、治療後10～15%の患者に肺門・縦隔リンパ節転移が出現した。大事なのはこのリンパ節転移は、CTやPETで追跡することにより早期に発見可能で、発見と同時に照射することにより、その後も長期生存が得られた。一方、局所進行肺癌に対しての炭素線治療

は、術前照射症例において組織学的検索で良好な抗腫瘍効果が認められた。この結果を踏まえて、現在、第I/II相試験を実施中である。

**3) 肝癌：**他の治療法では制御困難な腫瘍を対象に、短期小分割照射法の開発を行った。そのため、第I/II相試験において照射回数/期間を15回/5週、12回/3週、8回/2週、および4回/1週と減少させてきたが、いずれも重篤な有害反応は認められず、局所制御率も良好であった。この結果に基づいて、短期小分割照射(4回/1週)を用いた第II相試験を開始したが、将来は1~2回/1~2日照射を実現させる計画である。

**4) 前立腺癌：**局所進行癌に対する最初の第I/II相線量増加試験において、直腸および尿道の耐容線量がいずれも66GyE/20回/5週であることが明らかにされ、DVH分析により重篤障害の有無が事前に予知出来るようになった。この耐容線量は、局所制御を得るためにほぼ十分であることが分ったため、第2番目以降の臨床試験でも採用されることを2群に分け、高リスク群(進行癌)に対して炭素イオン線照射とホルモン療法の併用療法、低リスク群(早期癌)に対して炭素イオン線単独療法を用いている。これまでのプロトコールで治療された患者はいずれも、生存率、抗腫瘍効果とも極めて良好である。

**5) 子宮癌：**局所進行性の扁平上皮癌に対して、これまで2つの第I/II相試験を実施した。最初のプロトコールでは、全骨盤照射(16回/4週)、局所限局照射(8回/2週)とも1回線量を同一に保ち線量増加を行い、第2のプロトコールでは、全骨盤線量を44.8GyE/16回/4週に固定し、その後原発病巣への局所ブースト線量(8回/2週)を段階的に増加するというものであった。その結果、大腸(主にS状結腸)の耐容線量は57.6-62.4GyE/6週であることが分った。局所制御率は進行癌が多い割には良好であると思われたが、線量効果関係は必ずしも明らかではなかった。一方、子宮腺癌は、高LET粒子線である炭素線治療の良い適応と思われ、症例数も増加している。

**6) 骨・軟部腫瘍：**対象として手術切除が困難な骨肉腫、脊索腫、軟部組織肉腫など、部位では骨盤・傍脊髄腫瘍において、線量と局所制御率の間に明瞭な比例関係がみられ、70.4GyE~73.6GyEで80%以上の良好な成績が得られた。様々な組織型の腫瘍が治療されたが、なかでも骨肉腫と脊索腫の症例数も多く、良好な成績が得られている。このタイプの腫瘍は炭素イオン線治療の良い適応であり、現在、切除困難な症例を対象に第II相試験を実施中である。

## 7) その他

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。また食道手術後リンパ節再発(限局性)についても、平成13年3月、適応外とすることが決定された。

悪性神経膠腫は、今も第I/II相試験(X線+炭素線照射)を実施中であるが、線量増加に伴い生存期間の延長が認められている。この疾患に対しては、制御率のさらなる向上を狙い、来年度から新たな臨床試験(炭素イオン線単独照射)に移行する計画である。

頭蓋底腫瘍は、線量増加に伴い腫瘍の縮小効果が観察されている。粒子線治療の良い適応疾患の一つと思われるが、まだ症例数が少なく評価困難である。

今期から、膀胱癌、脈絡膜メラノーマ、直腸癌術後再発等の臨床試験を開始した。

## ■出版物

- 1) 「重粒子線臨床試験プロトコール第6集」を出版した。
- 2) 重粒子治療についてのビデオ「重粒子線治療」を全面改訂した。

## ■今後の予定

- 1) 中枢神経腫瘍(悪性神経膠腫)に対する炭素イオン線単独の第I/II相臨床試験にむけてプロトコール作成を開始。
- 2) 引き続き、将来の高度先進医療としての承認に向けて準備を進める。

表1 部位別に見た登録症例数の年次別推移

部位	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	合計
頭頸部	9	10	19	31	22	38	29	20	178
中枢神経	6	8	10	12	13	9	17	6	81
肺	6	11	27	17	28	33	45	20	187
肝臓	0	12	13	19	25	17	22	11	119
前立腺	0	9	18	10	30	30	31	16	144
婦人科	0	9	13	11	10	11	13	2	69
骨・軟部	0	0	9	13	19	18	25	7	91
消化管	0	0	1	16	4	0	5	4	30
眼	0	0	0	0	0	0	0	5	5
統合	0	24	16	30	17	32	14	5	138
合計	21	83	126	159	168	188	201	96	1042

表2 炭素線治療における有害反応のまとめ

観察部位	早期反応(3か月以内)							遅発性反応(3か月以降)						
	合計	0	I	II	III	IV	V	合計	0	I	II	III	IV	V
皮膚	948	181	532	200	35	0	0	926	336	553	29	8	0	0
(%)	(100)	(19)	(56)	(21)	(4)	(0)	(0)	(100)	(36)	(60)	(3)	(0.9)	(0)	(0)

口腔粘膜	149	24	59	54	12	0	0	146	121	19	6	0	0	0
肺	230	212	8	7	3	0	0	221	57	159	5	0	0	0
消化管														
上部	173	141	25	5	2	0	0	152	142	2	6	2	0	0
下部	296	250	39	7	0	0	0	291	247	29	3	4*	8	0
尿道	217	177	36	4	0	0	0	216	179	29	2	6*	0	0

※ :4名は重複症例。RTOG(早期反応)、RTOG/EORTC(遅発性反応)のスコア表による分類。

遅発性反応(3ヶ月以降)の有害反応スコアを一般化すると次の通り。

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

**表3 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	頭頸-1 (I/II相)	頭頸-2 (I/II相)	頭頸-3 (II相)	肺-1 (I/II相)	肺-2 (I/II相)	肺-3 (I/II相)	肺-4 (II相)
対象	局所 進行癌	局所 進行癌	局所 進行癌	肺野型 (I期)	肺野型 (I期)	肺門型 (I期)	肺野末梢型 (I期)
照射法	18回/6週	16回/4週	16回/4週	18回/6週	9回/3週	9回/3週	9回/3週
患者数	17	19	118(+1)	47(+1)	34	9	50(+1)
奏効率 <sup>a)</sup>	73%	68%	51%	54%	85%	100%	65%
2年局所制御率 <sup>b)</sup>	80%	71%	62%	62%	86%	100%	100%
3年生存率	44%	44%	40%	88%	65%	-	-

プロトコール	肝-1 (I/II相)	肝-2 (I/II相)	前立腺-1 (I/II相)	前立腺-2 (I/II相)	前立腺-3 (II相)
対象	T2-4 NOMO	T2-4 NOMO	B2-C	A2-C	T1C-C
照射法	15回/5週	4-12回	炭素+	炭素+/-	炭素+/-

	/1-3週	ホルモン	ホルモン	ホルモン		
患者数	24(+1)	82(+4)	35	61	31	
奏効率 <sup>a)</sup>	75%	72%	11%	21%	16%	
2年局所制御率 <sup>b)</sup>	79%	83%	100%	100%	-	
3年生存率	50%	48%	94%	98%	-	
プロトコール	子宮-1 (I/II相)	子宮-2 (I/II相)	子宮-3 (I/II相)	子宮腺がん (I/II相)	骨・軟-1 (I/II相)	骨・軟-2 (II相)
対象	III-IVa	I Ib-IVb	I Ib-IVb	進行癌	手術 非適応	手術 非適応
照射法	均等分割 照射	原発部のみ 線量増加	原発部のみ 線量増加	均等分割 照射	16回/4週	16回/4週
患者数	30	14	11	9	57(+7)	23
奏効率 <sup>a)</sup>	100%	100%	100%	100%	36%	65%
2年局所制御率 <sup>b)</sup>	50%	58%	-	33%	76%	-
3年生存率	40%	39%	-	46%	45%	-

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。

(重粒子医科学センター病院 辻井 博彦)

## 研究部紹介

## 重粒子医科学センター病院



放医研の独法化に伴い、所属部の名称が治療・診断部から「病院」に変わりました。当病院では、主に放射線治療・診断を中心とした診療業務や臨床研究が行われているとともに、緊急被ばく医療の専門病院としての機能も備えています。現在、がん治療における重粒子線の有用性を確立し、高度先進医療としての認可を目指すことに主力がおかれています。一般の放射線治療の専門病院としての役割も担っています。

重粒子医科学センター病院 院長 辻井 博彦

## ■はじめに

当院は、地上5階、地下1階、床延面積9,923m<sup>2</sup>、建家面積1,900m<sup>2</sup>の建物です。われわれがここに移ったのが平成9年3月10日ですから、すでに4年以上経ったこととなります。四角形の建物が多い放医研にあって、外観はなかなか個性的です。2階前部はバルコニー風に作られており、4・5階の入院個室に相当する部分が階段状に突出し、壁の色は柔らかいクリーム色です。最初の設計では、ごく平凡な四角形のデザインが提案されていましたが、当時の建設準備委員会から平凡すぎるとのクレームがつき、急遽今のデザインに変更されたという経緯があります。病床数100床のうち、感染対策用として無菌室と負圧室がそれぞれ2床あり、他に、緊急被ばく医療の汚染患者用として旧病院に4床あります。従って、実質92床が日常診療に用いられている事となります。

病院の組織は、事務課、治療課、診断課、看護課の4つに分かれておりますが、他に、これとは独立した形で薬剤室と診療放射線技師室があります。以下、病院の主な診療および研究内容について紹介いたします。



重粒子医科学センターの外観

## ■重粒子線臨床試験

平成6年6月、主として従来法では制御困難ながんを対象にHIMACを用いて重粒子線臨床試験がスタートしました。まず、安全性と有効性を知るための第I/II相試験を行い、その後第II相試験に移行しております。本試験は、倫理的かつ科学的に実施するため、ネットワーク会議を頂点とする各種委員会を組織し、できるだけ多くの意見を取り入れるとともに、得られた成果は報告書としてまとめ、インターネットでも公開しています。そのおかげで最近、インターネットで情報を取得してから外来を訪ねる患者さんが増えています。放医研は千葉大学と連携大学院として研究協力関係を有しておりますが、今年度から、千葉大学医学部に重粒子線治療学という大学院講座も開設されました。従って、これからは、希望者があれば教育にも積極的に係わっていくことになるわけです。

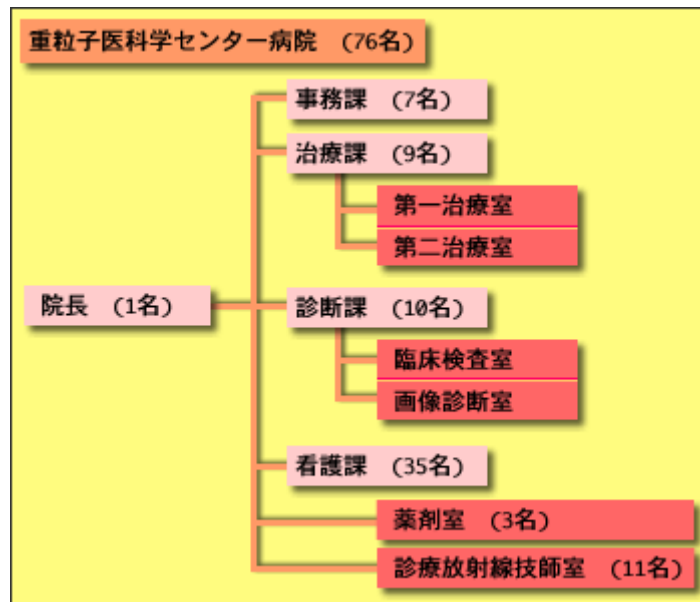
重粒子線治療に対する評価が高まるに伴い、外部からの医療相談件数も急増しております。これに対しては、事務課に電話相談コーナーを設けて対応しています。この相談コーナーでは、単に重粒子線治療についての相談だけに止まらず、病気をかかえた患者あるいは家族の悩み事相談の役割も果たすようになっています。当病院では、重粒子線とともに陽子線治療も行われております。陽子線治療には、かつて速中性子線治療に用いられていたサイクロトロンが用いられ、これまでに脈絡膜メラノーマ150例以上の実績があります。本疾患は日本では非常に少ないのですが、放医研は陽子線治療が行えるわが国唯一の施設として、長い実績を有しております。

---

## ■一般の放射線治療

一般の放射線治療についても多くの成果があげられます。なかでも、子宮がんの放射線治療に関しては非常に長い歴史と実績を有しており、数多くの優れた先輩を排出しました。特に、子宮がんの放射線治療については、30年以上の実績とともに長期観察に基づいた放射線の影響に関する研究が注目を集めています。他に、乳がん温存療法、多分割照射、加速照射、放射線と抗がん剤との併用なども、積極的に行っております。当院の放射線治療患者数は着実に増加しており、リニアック・X線治療数は昨年に比べて約10%増加しました。





重粒子医科学センター病院の組織図

## ■放射線診断

当院では、長い歴史を有するPET診断を筆頭に、MRI、CT、内視鏡検査、超音波検査など、高度画像診断がルーチンに行われています。重粒子線がどれだけ優れた性質を要する治療法であっても、病巣の解剖学的位置や性質を正確に診断できないと、宝の持ち腐れです。わが診断課は、高度な要求を十分に満足させてくれるレベルにあると自負しております。最近、検査件数が増加傾向にあり、患者さんの待ち時間を少しでも短くするよう努力しています。当院の剖検率は約80%と高率ですが、最近、オートプシーイメージングも開始しました。これは剖検を行うことになった患者さんに対して、剖検直前にMRIあるいはCT等の画像診断を施行することで、剖検時に病巣の広がりのはっきりとしたイメージをつかむことを可能にしてくれます。これまですでに10例以上のオートプシーイメージングを施行しました。

## ■一般診療業務

当院は、放射線診療単科病院としてユニークな存在ですが、診療業務は一般の病院となんら変わることなく、診療に伴い派生する問題点も同じです。例えば、最近新聞紙上を賑わわせている医療事故とリスクマネジメントに対しては、医療安全委員会が積極的に対応しています。当院は「研究病院」として位置付けられていますが、やはり病院であるからには、採算性を度外視する訳にはいきません。病床稼働率についてみると、かつて50%にも満たない時期もありましたが、最近70～90%を維持できるようになりました。また、院内感染については、院内感染予防対策WGが有効に機能し、環境検査としてMRSAなどの汚染防止に努めております。ちなみに平成12年度のMRSA検出率は平均2.5%と、他院の検出率に比べると相当低い値でした。毎日の院内清掃、消毒、病棟と外来に設置したマイナスイオンによる殺菌・脱臭装置(酸素クラスター)などの環境整備などが機能した結果です。

当院自慢の一つとして病院情報システム(HIS)と医用画像管理システム(PACS)から成る診療情報システムがあります。医療情報室が中心となり、病院スタッフと共同

で構築しました。最近、各所でIT技術を駆使した医療情報システムが盛んになっていますが、放医研の病院においても新棟に移動したのを機に、まずHISを導入し、今年度からは、PACSも完成し、一般診療および病棟カンファランス等で大活躍しています。また、重粒子線治療患者さんを中心とした新しい治療データベースもほぼ完成に近づいています。



医師と看護婦によるカンファレンス

---

## ■ 国際協力

国際的な研究協力の一環として、アジア地域国際共同研究があります。文科省から原産会議への依託業務の一つで、放医研が長い間その事務局を担ってきました。これは、アジア8ヶ国からなる共同研究チームが子宮がんを中心として国際多施設共同研究を行うもので、各国の放射線治療レベルのさらなる向上に寄与しています。近い将来、子宮がんに加えて頭頸部がん、特に上咽頭がん治療の臨床試験も行う計画です。

これ以外にも、東南アジア諸国から、何人もの医師、放射線技師、あるいは医学物理士が滞在し、臨床研究を行っております。今後とも、こういった国際協力に貢献して行きたいと思っています。

## プロジェクト研究

## 宇宙放射線防護プロジェクト



今年の独立行政法人化により、国際宇宙放射線医学研究センターは宇宙放射線防護プロジェクトに移行した。宇宙へ人類が行けば当然、宇宙線という放射線に被ばくする。その量は地上施設で問題になっている量と比して、決して無視できない。そのような有人宇宙活動のためにこのプロジェクトが成立した。

宇宙放射線防護プロジェクトリーダー 藤高 和信

宇宙線は強烈であり、大概のものを貫通する能力を持つ。そして実に複雑な構成をしている。まず大気の外側にある1次宇宙線の約90%は陽子線である。残りの10%を重粒子、電子、 $\alpha$ 粒子で分け合う。生体影響で重要なのが重粒子であり、しかも重いほど効く。そこで実質的に最も重い粒子が鉄イオンであることまで考慮して実験計画を立てる必要がある。これを考える時、HIMACの存在は実に頼もしい。

プロジェクト初期には航空機被ばくからの防護に特に焦点を当てる。宇宙飛翔体は1次宇宙線にさらされると2次宇宙線が生じ、ヒトは両者が混じったものに被ばくする。一方航空機では1次宇宙線のほか大気と衝突してできた2次宇宙線にさらされ、さらに機壁等との相互作用で生じたものと混じったものにヒトは被ばくする。宇宙と航空機は似ているが、各粒子の割合が違う。

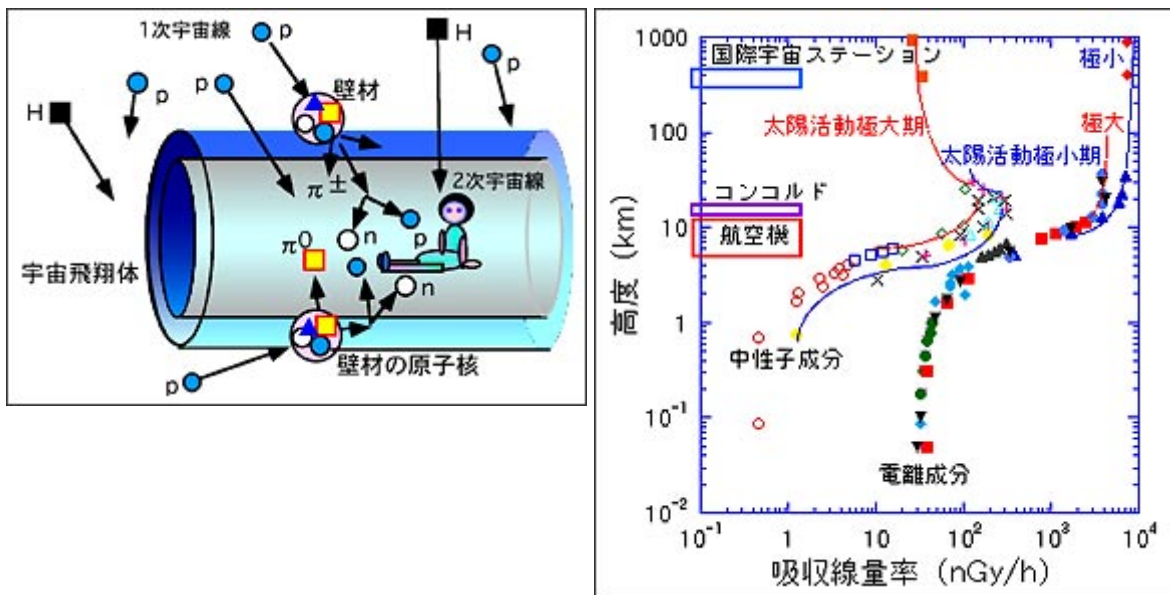
実際ヒトの生活場は2次宇宙線で満ちている。高度により粒子構成が異なり、成層圏上部では光子が多く、もう少し低いところでは $\mu$ 粒子とそれが壊れてできる電子が多い。ただし光子からスタートする電子も $\mu$ 粒子からスタートする電子も、電磁カスケード過程で混じるため区別しにくい。5,000m以下では $\mu$ 粒子が壊れずにそのまま残る。そして問題は中性子である。

中性子の宇宙飛翔体内の線量に占める割合は約30%と推論されているが、まだよく分からない。一方、国連科学委員会2000年報告の航空機線量のまとめによれば、大気中では高度が増すほど中性子寄与が増し、5,000m～16,000mで第1位を占めるという。不幸にしてそこは航空機の飛行高度である。重さやサイズに糸目をつけなければ別だが、機内計測に最適な中性子モニタがまだないので、我々の努力で製作しなければならない。実行中である。

プロジェクト中期目標では航路別の線量を算定し、何らかの勧告例を作文する、と予告した。保健物理的な制限に基づく値は今でも概算できるが、さらに詳しい飛行方向等の条件を反映したものを準備中である。一方で航空機乗客乗員への生体影響は低レベルであることに加えて、睡眠や栄養学的な影響があるので、解明は容易でなく、努力中である。

一方もっと長期的な視野から、真の宇宙環境での生体影響を追っている。約1mSv/dayという低レベル、微小重力という重畳条件がそれである。そして個体への影響が最終的には有人宇宙活動で最重要になる。各粒子成分の正確な寄与が不明でも、またトータル線量だけを論じても、実際それが活動全体を制約するからである。誰も宇宙飛行士の動きをメモしていないが、その動きで2次宇宙線の強度や組成など簡単に変わる。個別の正確な情報を求めるのとオーバーオールな情報を求めるのとは別の問題である。このプロジェクトでは後者に焦点を置く。前者は次に来る進化への探究 につながり、それも非常に高い価値のある副産物である。

そのような環境の下で、約1mSv/dayという宇宙のレベルを再現しているかも知れない実験手段を見つけたので、そこで長期間連続被ばくするとどんな影響があるか、を調べている。色々な制約の中で、物理学的精度への要求と生物学的関心の接点を見つける努力をしている。これは時間を要する仕事だが、価値あるトライアルである。



宇宙線の線量率高度分布

## HIMAC稼動開始以来7年間の 加速器及び関連技術開発

「まずは治療に使う」という観点で1994年春に利用を開始したHIMACでは、今日までの7年半の間に色々な面での加速器開発を行って来ました。その内容を一部の専門家以外の方々にも「どう変わったのか?」を広く理解して頂く目的で、まとめて見る事にしました。もちろん年報(論文)や過去のニュース等にはその都度報告されては来ましたが、今号では加速器のこれまでの変貌全体を紹介したいと思えます。

### ■はじめに

HIMACは(1)治療(昼)と(2)共同利用実験(夜と週末)という二本の柱で運用されてきました。ここでは、この目的をより良く遂行するための装置運転に直接関わる改善を紹介します。研究開発は外から見えにくい(目立たない)のですが、装置を全国(世界)展開するレベルに仕上げるノウハウの蓄積のためには、極めて重要なものです。図1のHIMAC概念図において、“赤”で色付けした部分が、この7年半の開発項目の主なものです。

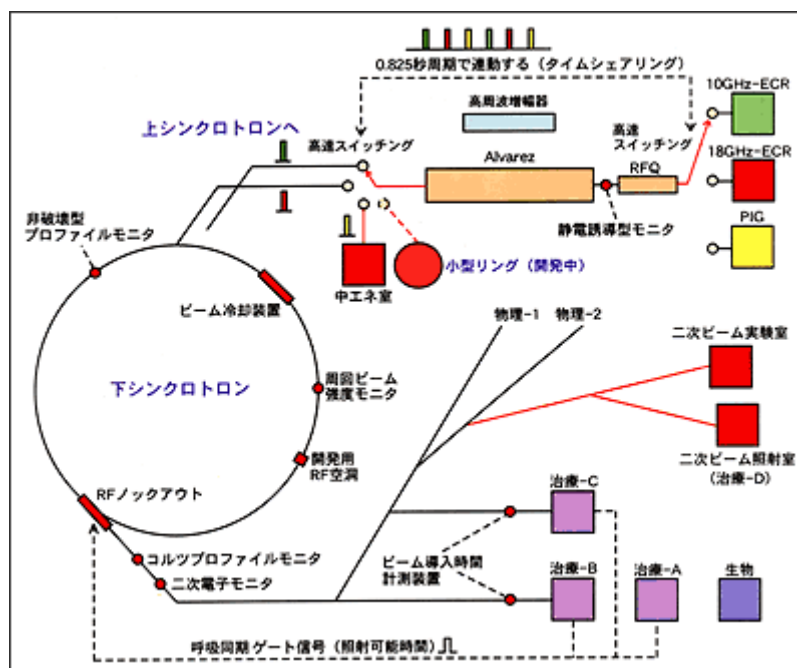


図1 HIMAC概念図。赤色表示部(線)は、この7年間に加速器系で開発された主なもの。上シンクロトロンは表示されていないが、開発内容は図中の下シンクロトロンと概ね同じです。

## ■ 治療の高度化

### (1) 呼吸同期照射:呼吸に同期した高精度治療の実現

シンクロトロンからのビーム取出し方式として、新たに電氣的制御に基づいた「RF ノックアウト方式」を開発し、高速なビームのON/OFFを可能としました。これにより、患者別に送られて来る照射可能な(息を吐いた状態の)時間に対応するゲート信号に忠実なビーム供給が出来るようになり、肺、肝臓、子宮等呼吸に連動して数cm動く(頭頸部以外の殆どの)臓器に対しても“ミリ”の精度での治療が実現しました。また、これに附随して「取出しビーム幅の拡大化及び安定化」を行い、ビーム利用率を向上させました(→60%)。

さらに、高速でOFFした後にシンクロトロン内に残る不用ビームに対しては、「減速させてからダンプする(捨てる)技術」を開発し、放射化の低減化を図りました。

図2は、照射室内にて患者の呼吸同期信号を得る赤外線検出装置です。

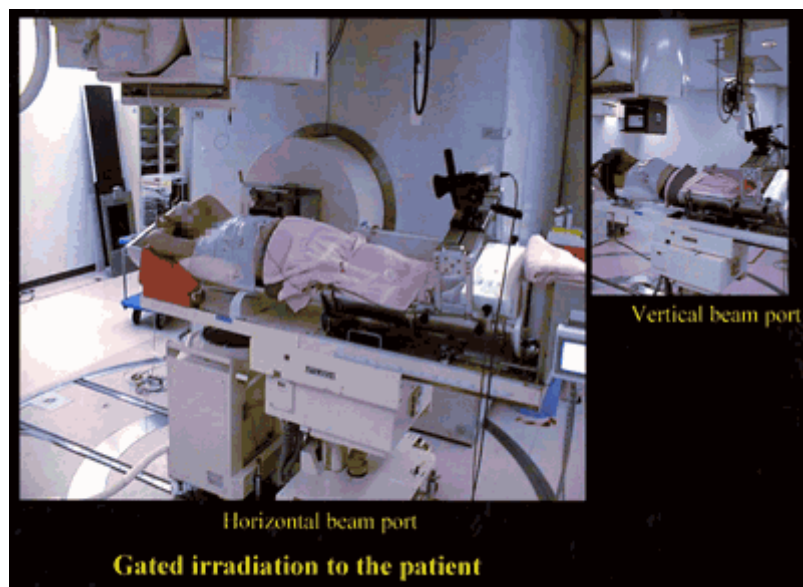


図2 治療室内の様子。右上方は照射部の動きを検出する赤外線検出器で、出力は呼吸に同期するゲート信号に整形された後、シンクロトロンの取り出しを制御します。ビームはこのゲート時間内のみ、つまり照射部が固定の位置にある時のみ導入されます。

### (2) 照射時間の短縮化:大部分の患者さんは1分程度

照射時間を短縮して患者の負担を減らすためには強度増強が必須条件となります。

これに対して、先ず「イオン源の改良」を行いました。10&18GHz両ECRイオン源では主に引き出し系の最適化に加えて新設計の6極電磁石の交換を実施しましたし、PIGイオン源においては少流量用の専用バルブを新設しイオン源冷却水温度の最適化を施しました。また、シンクロトロン入射に関しては特別なタイミング制御装置を設置する等の改善を行い、シンクロトロン(リング)内に溜め込む粒子数を増

強しました。さらに、ビーム高さ方向を微調整するステアリング電磁石を12個新設し、リング上の各場所におけるビーム位置情報に基づいて励磁することにより、周回ビームの中心軌道からのズレを修正(COD補正)する技術を確立しました。これにより、一部ビームダクト等に当たって生じていたロスを低減化でき、結果としてビーム強度の増大化( $2 \times 10^9$  pps)につながりました。

最終的に治療開始当初の5倍の強度での治療が可能となり、大部分の患者さんの照射時間は1分程度となりました。これらに附随して、広ダイナミックレンジを持つビームモニタ(ビーム導入時間計測装置)を開発し、「積分制御による放射線管理」を実現しました。これにより、中性子発生数に相当する実質的な運転管理(強度と時間)が実現してします(図3)。

### (3) 二次ビームコース整備: 照射位置を確認する高精度治療

当初未整備だった物理汎用コースの延長上に「二次ビームコースを整備」しました(図4)。目的は、通常治療に用いる $^{12}\text{C}$ (あるいは $^{20}\text{Ne}$ )ビームを軽いBeターゲット等に当たった際に生じる不安定核( $^{11}\text{C}$  or  $^{19}\text{Ne}$ 等)を医学に応用するためです。中性子が1個剥がれた不安定核は陽電子を(短半減期で)放出します。この陽電子の消滅 $\gamma$ 線を三次元PETで観察する事により、体内での照射点をリアルタイムで確認できるメリットがあります。つまり照射精度の点で有力なツールとなります。

不安定核の生成過程は核破碎反応と呼ばれ、比較的生成効率(断面積)が大きいことが特徴です。生成の過程で様々な粒子が、色々な方向に、広い速度分布で放出されるので、利用可能な高品質のビームだけを取り出す分析精製技術開発が重要な問題となります。実験を積み重ねた結果、Cビームに対して一次ビームの約1/300が二次ビームとして利用可能な事が解りました。小照射野であれば、治療への応用が可能な強度と言えます。そこで、新たにビーム利用効率の高い「スポットスキャン照射方法の開発」を行い、脳等の微小領域の照射を実現する開発が進行中です。治療室内の整備も(ほぼ)終わり(図5)、最初の患者への適用直前の段階に来ています。

## ■ 共同利用実験

### (1) イオン種の増大: プロトンからキセノンまで

生物～物理の広い分野で本格化した共同利用実験においては、HからXeの範囲の多くのイオン種が求められるようになりました。当初はHe～Arでしたが、特にArより重いイオン種生成に対しては、既存の2台(PIG、10GHz-ECR)のイオン源では十分な対応が不可能と思われたため、より強力な「18GHz-ECRイオン源の開発」を行いました(図6)。これにより、宇宙環境研究に頻りに用いられるFeを含めてKrやXeの供給が可能となりました。

イオン種が増えると、場合によってはライナックに必要な高周波電力が放電限界ギリギリのレベル(1.4MW at Alv-arez)に達するようになるため、「高周波系の安定化」を行うと共に、運転時間の多いCビーム(治療用)運転を従来の $\text{C}^{4+}$ (250kW at

Alvarez)から $C^{2+}$ (1MW at Alvarez)の高電力運転に切り替えて日常運転にエージング(放電の種を解消する)効果を持たせました。

広範囲のイオン種に対しては、「荷電変換膜の厚さを最適化」する必要が生じます。従来 $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (約1ミクロン)の炭素薄膜を全てのイオン種に用いて来ましたが、最適化後は $50\sim 350\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の様々な厚さを準備しました。これにより全電離イオン変換効率は最大で2倍改良されました。この最適化過程中的荷電変換効率測定においては、既に開発済みの静電誘導型の(ビームを止めずに計測できる)「非破壊ビームモニタ」が測定精度の改良において重要な役割を果たしています。

## (2) タイムシェアリング運転:同時に3つの異なるイオン種を供給

共同利用実験課題の増加に伴い、これを効率的に推進するために三つのイオン源から三つの異なるイオン種を(同時に)三つの実験グループ(例えば、生物室、物理汎用室、中エネ室)に供給する「タイムシェアリング運転」を開発しました。この開発においては、高速パルス電磁石やビームチョッパーの開発に加えてライナック高周波系(特に位相の)フィードバック制御の改善(安定化)が重要な役割を果たしました。実験者の感覚としては、HIMACには入射器が(あたかも)3台あるように見えます(図1参照)。

## (3) 中エネコース整備:高LET領域における様々な実験

当初未整備だった「中エネコース(6MeV/n以下の中低速ビーム利用)」を整備しました(図7)。これにより、中性子や $\gamma$ 線の少ない環境下における高LET領域の生物～原子物理実験が可能となりました。薄膜を利用した通過型(ほぼ非破壊型)の「二次電子(SEM)モニタ」を開発し、生物実験等において線量評価等に用いています。

また、2～6ミクロンのハーバフォイル(10～20mm $\Phi$ )を真空窓として用いる事により、大気照射(細胞等)も可能となりました。三連4極電磁石及びRFQ上流のコイルの励磁最適化により、低強度ビーム( $10^5$  pps/ $\text{cm}^2$ )供給技術が確立しました。これに依り、高LETイオンを用いた細胞実験が既に始まっています。今後さらに技術開発を積み上げれば、シングル粒子の照射(マイクロビーム的利用)も不可能ではありません。

## (4) ビームクーラーの開発:高品質ビームの応用

「電子ビーム冷却装置の開発」を行い(図8)、リングで加速するイオンビームを高品質化(クーリング)する研究が進行中です。原理は、リング周回ビームと等速度の良く冷えた(速度及び方向が良くそろった)電子ビーム(数keV)を、リング直線部(1.3m程度)において重イオンビームと一緒に走らせます。温められた電子ビームは棄てられ、冷えた電子ビームが、常に(新たに)供給しつづけられます。100万回オーダ(数秒間)の並走中に、重イオンと電子との間で相互に運動量(熱)のやり取りが行われると、ついには重イオンビームの持つ「速度と方向のバラツキ」は冷えた電子ビームのそれに近づいて行くと言うものです。この成果は「非常に大強度のリン



グ入射」や「高品質ビームの利用」に直結しているため、研究の進展が大いに期待されています。

現状、ビームサイズで1.5mm(エミッタンスで0.1nmm×mrad)バンチ幅で370ns→40nsまでの冷却効果が確かめられています。この確認には、最近開発された「非破壊型ビームプロファイルモニタ」等が利用されます。

## ■ 運転の改善

医療用装置の普及を考慮すると、「少ない運転要員」、「ビームコース切り替えの迅速化」、「エネルギー切り替え時間の高速化」、「メンテナンスの容易さの実現」、「運転要員の技術力の向上」といった条件は必須のものと言えます。このような改良開発には各種ビームモニタの開発(図9)が伴う場合もありますが、研究開発という形態を(必ずしも)取らない場合(地味な改善)も多くなります。しかしその成果は、実際に病院等に付属して運用するとか加速器を商品として売り出す場合に極めて重要な項目ばかりです。また、得られた知見は、医療用以外の装置においても大いに役立ちます。HIMACにおいては、このような改良開発を特に重視してきました。結果として、例えば(治療と較べて)非常に複雑な運転となっている共同利用(夜間)に対しても2~3人の運転要員で対処出来るレベルにまで到達しています。その他、コース切り替えに要する時間は3分程度、エネルギー切り替えには15分程度、(治療開始までの)イオン源を含む全装置立ち上げ時間は80分程度となっています。

## ■ 終わりに

深部に発見された固形がんに対して、1.初期の段階で、2.切らずに、3.短期間に、対処するために「重粒子線治療」の全国普及が欠かせません。炭素線等の重粒子は体内での散乱が小さく拡がらない、また照射した体の表面障害は殆ど無い、ために深部領域の狙い撃ち手段として極めて有効なのです。HIMACよりは相当小型の装置を平均「1台/県」程度に普及させれば、国民の恩恵は非常に大きなものとなるでしょう。



図3 治療室に導入される炭素粒子数と導入時間の積を求めるモニタ。この積は中性子発生数と相関関係があり、加



図4 望む粒子( $^{11}\text{C}$ 等)を分離精製する二次ビームライン。各種物理実験にも利用されます。

速器の安全管理上のデータとなります。



図5  $^{11}\text{C}$ (陽電子放出核)等を用いてスポットスキャン治療を予定している治療室の様子。



図6 Arより重い粒子の生成を特に狙って製作された18GHz-ECRイオン源。一番重いイオンは(目下)Xeです。



図7 特に高LET(低速)ビームによる実験を行う中エネルギービーム照射室の様子。細胞実験等が既に開始されています。



図8 電子冷却装置(ビームクーラー)の全貌。大強度ビームや高品質ビームを得るための道具となります。

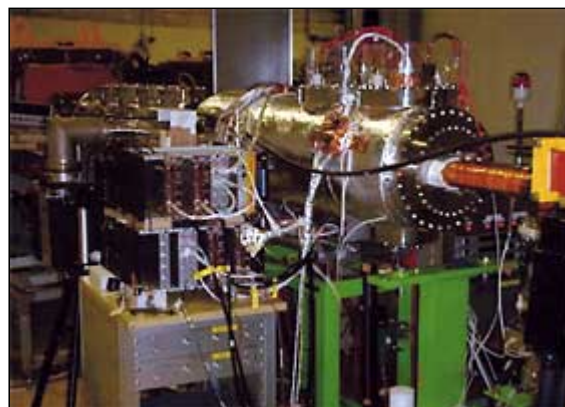


図9 極薄(10<sup>-10</sup> Torr)の残留ガスのイオン化を利用する非破壊型のプロファイルモニタ。

(加速器物理学 佐藤幸夫)

## TOPICS

## 『日本放射線影響学会奨励賞』を受賞



小池 学さん

日本放射線影響学会第44回大会で、放医研・放射線障害研究グループの小池学さんが、「日本放射線影響学会奨励賞を受賞」した。その授賞式および受賞講演会が10月30日(火)に大阪にある千里ライフサイエンスセンターで行われた。小池学さんの受賞対象研究のうち最新の研究成果を紹介する。

## 放射線感受性遺伝子の機能とその制御機構に関する研究

電離放射線によるDNA損傷の一つであるDNA二重鎖の切断は、この傷が修復されずに残ると細胞は生きていけない。また、もと通りに修復されないと損傷部位によっては発がんや免疫不全症の原因となる。哺乳類細胞におけるこの損傷の主要な修復機構は非相同末端結合機構であるとされている(図1参照)。

生物が電離放射線によるDNA損傷を修復するためには、「放射線感受性遺伝子産物(蛋白質)の中で修復にあたる蛋白質が細胞内のDNA損傷部位に時間・空間的に正確に移動・局在して他の蛋白質と複合体を形成する」ことが必要であるという。小池学さんらは、この機構で働くヒトの蛋白質の複合体形成や細胞内局在を制御する機構について解析を進めている。一連の研究から、Ku70とKu80の複合体形成のメカニズムや細胞内を移動・局在するメカニズムを明らかにしてきている(図2参照)。

小池学さんらは、電離放射線からゲノム(全遺伝情報)を守るために必須な蛋白質(Ku70とKu80)の複合体形成が、細胞質からゲノムのある核内へ移動するために重要な働きをしていることを突き止めた。非相同末端結合機構で働くKu70蛋白質とKu80蛋白質が複合体を形成することは、ほ乳類細胞が電離放射線から生命を維持するために欠かせず、電離放射線により誘発されるDNAの二重鎖切断を修復するために必須であることが知られていたが、その役割は謎だった。

小池さんらは、蛋白質のバイオイメージング技術と分子細胞生物学的手法を駆使して明らかにした(図3参照)。放射線治療を行う際にがん細胞のDNA二重鎖切断を修復する機構を壊しておけば、より高い治療効果が期待されるので、Ku70とKu80は放射線増感剤(遺伝子治療剤)の分子標的として関心を集めている。また、細胞の癌化を防ぐ機構や、細胞を老化から守るテロメアー維持機構、さらに免疫細胞の発生機構などの多様な生命現象で重要な働きをする蛋白質であることが明らかにされてきている。従って、Ku70とKu80の複合体形成や細胞内局在を制御するメカニズムの基本部分は各機構で共通であると考えられるだけに、今後の研究の展開は放射線基礎医学に関する研究分野のみならず各方面から注目をされている。

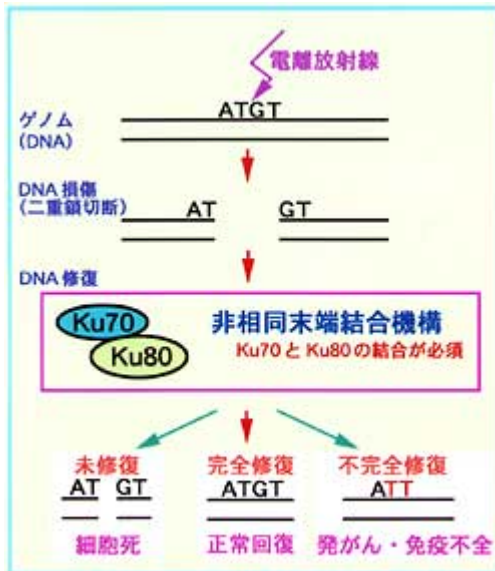


図1 電離放射線によるDNAの損傷とその修復

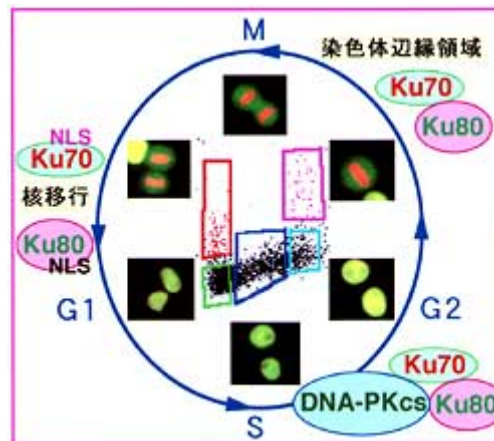


図2 Ku70とKu80の複合体形成と細胞内局在

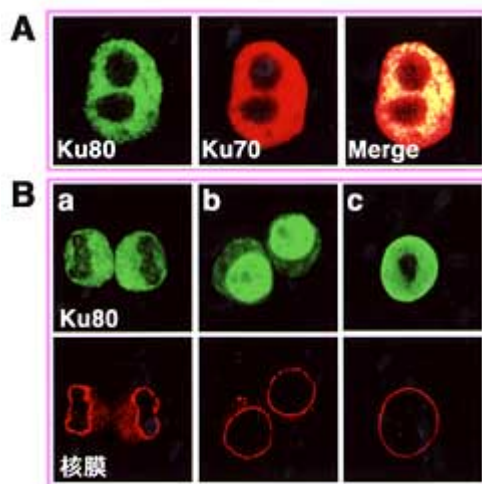


図3 Ku70とKu80蛋白質の細胞内局在と移動

(研究成果は米国生化学会誌「The Journal of Biological Chemistry」に掲載)

## お知らせ

### 第2回 『宇宙放射線研究国際ワークショップ』の開催

放射線医学総合研究所では、米国航空宇宙局(NASA)および奈良県立医科大学との共催で、表記ワークショップを開催いたします。プログラムの詳細、参加に必要な情報は下記のホームページから入手できます。案内書を希望される場合は放医研内事務局(isrl@nirs.go.jp)までご連絡ください。多くの皆さまのご参加をお待ちしております。

## ホームページURL

<http://www.nirs.go.jp/usr/workshop/index.htm>

[日時] 2002年3月11日(月)～15日(金)

[場所] 奈良県新公会堂(奈良市)

[主な期 事前登録期限 2002年1月15日  
限]

[連絡先] 宇宙放射線防護プロジェクト内 IWSSRR-2  
事務局

E-mail:isrl@nirs.go.jp

TEL:043-206-3277 FAX:043-251-4531

# がん治療最前線

## シリーズ7 乳癌の放射線治療

乳癌に対する治療法としては、まず手術が前提になります。乳房温存療法の普及や各種粒子線治療の評判から、乳癌も放射線治療だけで治す時代に入ったと勘違いされている患者さんもおられますが、現在でも治癒を目指すためには手術が不可欠です。その理由として、主要な病巣を取り除くという治療上の意義に加え、局所の進展様式の診断やリンパ節転移の診断など手術による病理学的な情報も大切です。

以前はほとんど全ての患者さんに乳房全摘術が行われていましたが、治療法は時代とともに変遷し、現在では乳房温存療法が主体になっています。その予後は各種の癌の中では比較的良好で、最近の統計でみる5年生存率は、進行癌の患者さんを含めても75～80%に達しています。

乳房全摘術が主流だった時代の放射線治療は、主として再発を予防する目的で用いられていました。現在でも、主に局所的に進行した患者さんを対象に同様の放射線治療が行われています。この場合の放射線治療の対象は主として乳腺周囲のリンパ節で、傍胸骨、鎖骨下、腋窩を含むカタカナの"ワ"の字のような照射野で治療します。全摘後の胸壁にがんが残っている可能性が高い場合には、温存療法の時と同じように胸壁の接線照射が行われることもあります。

温存手術後の放射線治療の対象は原則として残存乳腺です。図は、温存手術後に放射線治療を行った場合と行わなかった場合の局所再発の発生率を比較したものです。この図でも放射線治療の併用によって局所再発率は大きく低下しており、温存手術後には必ず放射線治療を行うのが一般的な考え方になっています。実際の照射に際しては、上述の胸壁接線照射と同様になるべく肺の照射体積が小さくなるように照射野を設定します。この照射野を従来のシミュレーションで設定するのは結構大変で、かつては放射線治療医の腕の見せ所の一つでした。

最近ではCTで治療計画が行われるようになり、照射野の設定も楽になりましたし、分布を見て条件の調整ができるので患者さんにもより良い治療を提供できるようになりました。

一方、照射室でのセットアップは今も昔も大変です。放射線治療にとって照射精度と再現性が極めて重要であることは乳癌の治療でも同じです。容易に形の変わる乳房を相手にして、毎回同じように照射をするのは決して簡単なことではありません。固定具の使用をはじめ、精度向上に向けての工夫もまた日進月歩ですが、最後は担当技師の腕と熱意というのが現状だと思えます。

残存乳腺(または胸壁)の放射線治療の有害反応の主なものとしては、肺の放射線肺炎と皮膚炎があります。肺についてはCTで治療計画を行うようになってから効果的に肺の照射体積を小さくできるようになり、有害反応の発生率は低下の傾向にあります。

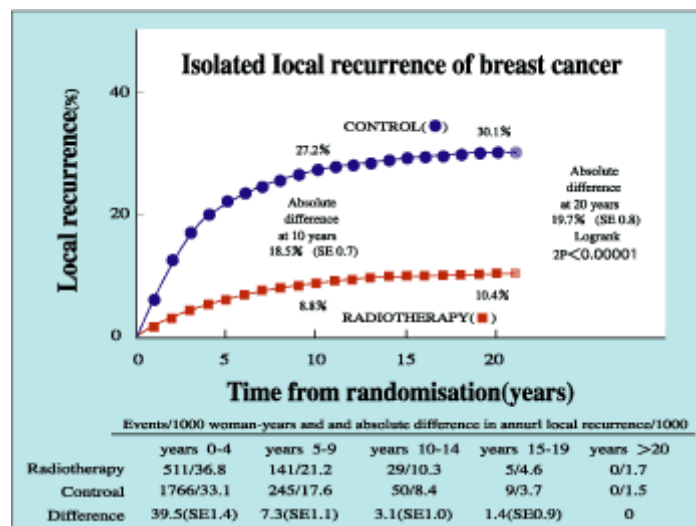
ます。しかし、重症化すると命にかかわる可能性のある副作用なので、治療医としては最も注意をはらう所です。皮膚は、ほとんどの患者さんで何らかの変化が生じます。軽度の発赤にとどまる方から、高度の発赤、びらの形成までその程度は患者さんによりまちまちです。現在、その点に注目した遺伝子解析がフロンティア・グループを中心に実施されています。

リンパ節領域への照射の副作用としては肺以外に心臓、リンパ管や血管の循環障害(腕のむくみ)、腋窩の神経障害、肋骨の障害(病的骨折)などがあげられますが、いずれもそれほど頻度の高いものではありません。

乳癌の治療法の選択は主として担当する外科医によって決められています。比較的早期癌では乳房温存、進行癌では乳房全摘、という考え方が主流ですが、なかには進行癌でも温存療法を勧める外科医もいますし、温存手術後の放射線治療についてもあまり積極的でない先生もいるようです。治療法自体に変遷があって、なにがベストなのかが時代とともに変化し、今なお揺れている疾患の一つだといえます。担当医師として大切なことは、患者さんに信頼に足るエビデンス(裏付け)のある治療法を提供することと、そのエビデンスを患者さんにも十分に理解、納得していただいた上で治療する、ということだと思います。

乳癌の罹患率は年々増加傾向にあり、減少傾向にある胃癌に代わって女性では最も頻度の高い癌になろうとしています。乳癌発生の危険因子としては、独身女性で早い初潮、高齢者、さらに家族に乳癌の患者さんがいることや、一度乳癌で治療を受けた人に別の乳癌が発生することも多いことが知られています。ちなみに高齢者に多いとはいっても、日本での罹患率は45歳以上の年齢ではほとんど一定しており、医師として比較的若い患者さんに接することの多い疾患の一つでもあります。

乳癌検診は、癌検診の中でも死亡率低下につながる有益な検診であることが知られています。国立がんセンターの統計では、平成9年時点で年に300万人以上の女性が乳癌検診を受け、3,000人以上の被検者で乳癌が発見されています。早期発見されれば90%近い治癒率を期待できる疾患だけに、とりあえず一定の年齢を過ぎた女性は、検診を受けておいた方が良さそうです。



温存手術後に放射線治療を行った場合と行わなかった場合の局所再発の発生率の比較

## エッセイ ぱるす No.1

## パキスタンに思う



○…パキスタン・イスラマバードと云えば、1年前に私が青年海外協力隊として、再赴任する時とは違い、現在ほとんどの人が、その場所を知っていることでしょう。

私も実際に住んで、人々と接する中で、パキスタンへのイメージが変わりました。もちろん、異なる人種・言語・宗教の中での生活は、楽しいこと

ばかりではありませんでしたが、日本で報道されているパキスタンのニュースに、不公平を感じてしまいます。

○…夜明け前に、我が家の裏にあるモスクから、アザーンが聞こえてきます。これは、朝の礼拝が始まりますと言うお知らせですが、この時間に私が起きることはありません。7時頃に、備え付けのキングサイズのベットから起き出し、朝食を食べます。下に住んでいる大家の家からは、プラタと言われる全粒粉で作るパンのこごばしい匂いが漂ってきます。

そして、民族衣装のシャルワール・カミーズ(シャル・カミ)に着替えて、出勤します。

シャル・カミは、基本のパターンは一緒ですが、素材や柄、仕立て方によって雰囲気が変わります。当然、流行もあります。この1年余りで、私のシャル・カミは、20着を優に超えました。

○…家からバス停まで10分、バスに乗って病院まで10分。

国立の子供病院で月曜日から土曜日の8時～14時まで勤務していました。

これからの季節は、そのまま買い物に出かけることもありますが、気温が45度を越える時期は、パキスタン人の真似をして、一度家に帰り、シャワーを浴びて昼寝をしていました。

夜は、テレビを見たり、メールや電話をしたりして、家で過ごすことが多かったです。

女性1人の夜間の外出は、危険なので、男性と一緒に送迎があるときには外出もしていました。不便と思われるかもしれませんが、お姫様気分が味わえていいものです。

これを読んで、イスラム教国家が難しく、怖い訳ではないと感じてもらえれば、幸せです。どの国の人々にも日々の生活はあるのですから・・・

(看護課：神谷ひろみ)