

## 重粒子線治療の高度先進医療スタート！

関連リンク：[重粒子医科学センター病院](#)

ほぼ10年に及ぶ大規模な臨床試験の結果、その抗腫瘍効果や安全性が確認され、2003年11月1日から放医研の重粒子線がん治療が『高度先進医療』として厚生労働省から承認され、研究段階から一般医療へ普及のスタートを遂げた。

### 重粒子線治療が高度先進医療として承認 / 辻井 博彦

この度、昨年4月より厚生労働省に承認申請を行っていた重粒子線治療(註1)が、「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の承認を得ることが出来ました。これを受けて重粒子医科学センターでは、平成15年11月1日より重粒子線による高度先進医療を実施しています。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との主旨のもと「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す。

高度先進医療の実施にともない、その対象となった患者さんからは、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(自己負担314万円)を負担していただくことになっています。なお、放医研の高度先進医療に係る費用計算は、重粒子線加速装置(通称HIMAC)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行いました。

さて、これまで重粒子線治療はすべて臨床試験として施行され、副作用(註2)や抗腫瘍効果(註3)あるいは短期照射法(註4)などについて明らかにして来ましたが、実際に高度先進医療に移行するためには、所定の手順を踏む必要があります。そこで、重粒子線ネットワーク会議に諮った結果、個々の疾患を臨床試験の進行状況から下の表のごとく4グループに分け、この順で高度先進医療に移行することにしました。

まず、第1グループについて、各臨床研究班に諮って臨床試験としての患者登録終了の手続きを行い、11月より高度先進医療に移行しました。第2、3グループについては、来年2月または8月の各臨床研究班会議で、登録終了あるいは高度先進医療への移行につき検討してもらう予定です。第4グループの疾患については、治療成績のさらなる向上を目指して臨床試験を継続することにしてはいますが、これも放医研に課せられた大事な責務だと思っています。

高度先進医療の実施に当っては、これまでの臨床試験(註5)同様、倫理的にも科学的にも十分な体制のもとで行わなければなりません。このために、高度先進医療に係わる事項の審査や諸条件の整備など、適正かつ効果的な運用を図ることを目的として、高度先進医療内部審査専門委員会を置き、透明性を確保することとしています。

(重粒子医科学センター長)

## 高度先進医療移行に関する一覧 (平成15年10月)

グループ	概要	対象プロトコール	
1	線量増加試験を終了、第II相試験中のもの、および安全性が確認されたもの	頭頸部 III 頭頸部 V 前立腺 III 骨・軟部 II 肺V(局所進行肺癌)	総合I*(・身体各部の局所限局性の進行がん・転移又は再発がんで局所に限局しているもの)
2	今年度中に線量増加試験を終了可能なもの	頭蓋底 眼 涙腺 直腸術後	肺VII(縦隔リンパ節転移) 肺III(肺門近接)
3	第II相試験を既に終了あるいは終了可能だが、より短期間での治療を目指して線量増加試験中もの	肺IV(I期肺癌)9回照射 肺VI(I期肺癌)4回照射 肺VIII(I期肺癌)1回照射	肝III4回照射 肝IV2回照射
4	線量増加試験中で、試験を継続することが必要と判断されるもの	中枢II 腭II術前 腭III根治 頭頸部 IV骨軟部	子宮III 子宮腺癌 総合II(症例数がまだ不足しているもの)

\* 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

**(註1)**

放医研の重粒子線治療は炭素イオン線を用いていますが、その特徴は2つあります。第1は、一般のがん治療に用いられているX線に比べて、体内で高線量域(ブラックピークという)を形成する性質を有しているため、がん病巣にのみ狙いを定めて照射することが

可能なことです。第2は、ブラックピーク部の生物学的効果(細胞致死作用)がX線より2～3倍高いことです。陽子線との比較では、第1の線量集中性はほぼ同じですが、第2の生物学的効果は、重粒子線の方が2～3倍高くなります。都合の良いことに、がんの種類によってこの値は3倍以上であるとされています。これは、重粒子線の体内飛跡に沿って生じる電離密度、つまり単位長さあたりに与えるエネルギー量(LETという)が、陽子線よりも大きいからです。ちなみに、陽子線の生物学的効果はX線とほぼ同じです。従って、重粒子線の特徴は、陽子線のように単に物理的な線量集中性が優れているだけでなく、体内深部に行くほど生物効果が大きくなるという点で、そのぶん副作用が少なく、X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となります。

### (註2)

重粒子線臨床試験は、まず重粒子線の副作用または安全性をみるための線量増加試験を行いました。その結果、初期の試験において高線量で照射された患者の中から、消化管や膀胱・尿道に高度の狭窄・潰瘍または穿孔を生じて手術を要する患者が数名いました。消化管の有害反応については、その後、消化管の安全線量について検討し、照射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りました。

### (註3)

これまでの経験から、重粒子線が有効ながんはほぼすべての種類の固形がんにも効くことが分かりましたが、今後治療対象とする疾患は、主に、病巣が局所にとどまっているもので、(1)組織型では、X線や陽子線が比較的効きにくいとされる腺癌系や肉腫系(悪性黒色腫、骨・軟部肉腫など)、(2)発生部位では、頭頸部、肺、肝、前立腺、骨・軟部組織など、及び(3)周辺に重要器官(眼、脊髄、消化管など)があり、比較的大きくて、不規則な形をした腫瘍、などです。但し、病巣が消化管そのもの、あるいは消化管に浸潤したものは他の治療法と組み合わせる必要があると考えています。

### (註4)

重粒子線を用いると、理論的に治療を短期間に終わることが可能です。事実、早期肺癌や肝がんは1、2回の照射で済みますし、また照射回数が16～20回と比較的長い前立腺がんでも、X線や陽子線治療の照射回数(約40回)と比べると約1/2で済んでいます。現在、患者さん一人当たりの治療回数は平均12回位で、約3週間で終了しています。このことは、重粒子線治療が他の治療法よりも多くの患者さんを治療出来ることを意味しています。

### (註5)

放医研は、1994年(平成6年)6月、重粒子線によるがん治療臨床試験を開始しましたが、それ以来終止一貫して、所内外の有識者からなる各種委員会のもとで実施する体制をとっています。重粒子線治療プロトコールはすべて、疾患別分科会と計画部会で作成された後、倫理委員会の審議を経て承認されたものです。治療結果は、定期的に疾患別臨床研究班と評価部会の審議を経て、本臨床試験の最高機関である「重粒子線治療ネットワーク会議」に報告、公開されてきました。これまでに作成されたプロトコールは全部で約40ありますが、現在、このうちの約半数のプロトコールに基づいた臨床試験が行われています。これまでに登録された患者さんは、2003年8月時点で1,600人に上ります。

---

## 重粒子線がん治療の高度先進医療開始に当たって / 佐々木 康人

対がん10ヶ年総合戦略(1984-1993年)の国家プロジェクトの一環として建設された加速器HIMAC(Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)は1993年に完成した。この装置は重粒子線がん治療を目的とした医療用大型加速器として世界初のものであった。

がん克服新10ヶ年戦略(1994-2003年)のもとで翌1994年6月より、加速した炭素イオンを用いるがん治療臨床試験が始められた。被験者の安全性に十二分に配慮し、説明と同意(IC)の上自主的に参加するという倫理性の高い臨床試験体制は、今日では当然といえ、当時としては極めて先進的であった。多数の所外の専門家の参画を得て、客観性、科学性の高いデータ集積を可能とする体制を整えての船出であった。その後の社会の動向や生命倫理の進展に従って改良を加えはしたが、本質的には頭初の方針が継続されてきた。ほぼ10年間に及ぶ大規模な臨床試験が無事円滑に進行したことに感謝したい。所内外の多数の方々のご努力、ご支援、ご協力の賜物である。

2002年4月までに登録された約1,200症例の成績に基づき、厚生労働省に申請していたところ、このたび高度先進医療「固形がんに対する重粒子線治療」が承認された。平成15年11月1日より重粒子線がん治療を高度先進医療として実施することになった。これによりわが国の重粒子線がん治療は新しい段階に移行することになる。臨床試験の枠組みの中で手続きを踏んで、臨床試験修了の了承を得つつ順次高度先進医療に移行する。移行後も適応決定、効果判定を組織的に実施し、多数例についての治療成績を公表していくつもりである。また、安全性、有効性の評価ができていない新しい対象疾患や新規技術の応用については臨床試験を存続させる。

314万円の患者負担を将来軽減するには、健保収載により3割負担を実現する必要がある。そのためには普及性が重要な要素となる。小型普及型の照射装置の開発研究に一層拍車をかける必要を痛感している。予算措置も含めて関係各界からのご推奨を期待している。設置計画の支援や人材の養成の推進にも努力を傾注する。

がん克服新10ヶ年戦略の最終年に医療の枠組みの中で重粒子線がん治療が実現できたことは大きな喜びである。協力された被験者の皆様に感謝し、臨床試験を推進された多数の方々のご尽力に御礼申し上げる。

次の10ヶ年計画の中で、治療技術の高度化と改善、治療の普及、重粒子線生物学の進展を期しているので引き続きご支援、ご協力をお願いしたい。

(放医研理事長)

---

### 放射線医学総合研究所・重粒子線がん治療の「高度先進医療」承認に際して / 平尾 泰男

10年目を迎えた重粒子線がん治療の臨床試験も、高度先進医療の承認が下り、ようやく重要なマイルストーンを越えたとの感慨一入です。確実に成果を積み上げつつ、この長丁場をよく耐え抜いて下さったことを、関係者ご一同に対して心から感謝申し上げます。

思い返しますと、私と放医研との関わりは35年も昔、速中性子線がん治療のためのサイクロトロン導入のときに始まります。やがて70年代末に始まった日米協同がん研究プログラムの高LET分科会で、梅垣洋一郎先生の主導された速中性子線治療の成果が日本の面子をようやく保ったと記憶しています。その一連の会合で私はがん治療用重イオン加速器の提案をしましたが、当時はそれを放医研でとは考えていませんでした。しかし、その優れた線量分布の故に、重イオン線こそ次世代治療線源と明快に断定されたのは梅垣先生でした。その実現の目処が立たないままに、せめて陽子線でも、と高エネルギー物理学研究所の陽子線の医学利用実現に努力をされたのも先生でした。やがて1983年「対がん10カ年総合戦略」の一環で、新治療法の開発として重粒子線がん治療装置の開発と名付けたプロジェクトが採り上げられ、放医研で実施する運びとなりました。3年間の設計

期間を経てHIMACと名付けた装置の建設が1987年から開始され、10カ年総合戦略の最終年度1993年11月に予定通り完成、施設安全審査を経て1994年6月から臨床試験開始となりました。

続いて立てられた「がん克服新10カ年総合戦略」の中で、HIMACの炭素線を用いた臨床試験は今日まで約10年に亘って行われています。その間、殆ど故障なく安定に炭素線を医療に提供し続け、世界的にも稀な高い安定性を示したことが、先ず特筆されるべきです。この点では装置の運転、維持、改良に努力し続けられた関係諸氏に深く感謝しています。

臨床試験開始に先立って1991年3月より設置し、全国の専門家諸先生を集めた重粒子線治療ネットワーク会議、その下に置いた計画部会、倫理委員会等に於いて、慎重を極めた討議が重ねられました。今日の臨床成果の基礎はこの組織体制に負うところが大きいと思います。所内の医療関係諸氏にとっては、この組織の要請に応えるには想像を超えるご苦労があったと拝察しています。しかし、そのご苦労の甲斐あって、今日素晴らしい成果でこの10年間で締め括られようとしています。PETを含む高度診断に支えられて、一度の医療事故もなく今般の承認に到達することができて本当に良かったと今更ながら感激しています。

さて、この長丁場のプロジェクトも、新しいフェーズに入ろうとしています。安全性と有効性を確立して医療に移行させる部位別対象症例を順次拡張するのは当然でしょうが、放医研としては何をなすべきか今一度考える重要なマイルストーンに立っています。そこにはなすべき課題が山積していると思われれます。その第一は、この治療法の普及展開でしょう。それには先ず装置の小型化が必須の命題です。またこの治療法の情報提供にも一層の努力、工夫が必要と感じられます。一方、放医研自身の現施設の機能は、その一部が臨床に活用されたに過ぎません。残された課題には、水平・垂直二門同時照射、陽電子放出核ビーム・スポットスキヤニング、炭素線以外の重イオン線等々の多岐に亘る臨床試験があります。また、臨床試験を通して示唆されている生物学的実験研究も多々あると思います。

このプロジェクトの第一段階を成功とするなら、その最大の要因は治療、診断、情報処理、生物、物理工学と極めて多岐に亘る分野が所の内外の枠を越えて、一つの目標に向かって協力したことに尽きると思います。放医研にして初めて成し得た快挙ではなかったかと思えます。この経験を活かして、放医研の更なる発展を期待しております。

あらためて、ご参加いただいた被験患者の皆様、ご指導ご協力いただいた内外の関係諸氏に、そして様々の要請に応じて下さった産業界に、今一度心からの感謝を申し上げます。

(前放医研所長)

---

### 放医研重粒子線治療の「高度先進医療」承認に寄せて / 梅垣 洋一郎

2003年11月から放医研重粒子線治療が「高度先進医療」として承認されましたことに、1975年の速中性子線治療の開始から、重粒子線治療の実現に至るまで、ひたすら努力を続けてきたチームの一員として心からお祝いを申し上げます。

私は1950年から半世紀の間がん治療医として働きましたが、その間常に求め続けたのは、確実にがんを治せること、患者の負担を軽くし治療による後遺症を極小に抑えること、そして医療事故を起こさないことでした。

放医研の速中性子線治療は、難治のがんを高LET放射線で死滅させようという発想で開始されましたが、副作用が強いため十分な効果が挙げられず、より線量分布のよい重粒子線治療による精密治療でないと効果が期待できないという結論に到達しました。

1991年3月13日に開催された第一回の重粒子線治療ネットワーク会議で私は挨拶しましたが、その中で、その年の1月に始まった湾岸戦争で見せられたハイテク誘導ピンポイント爆撃の状況はまさに重粒子線治療が目指している目標であると申しました。1994年に開始された10年にわたる臨床試験の結果として、重粒子線治療はこの目標に到達し、その治療成績のすばらしさから理想的な治療法であることが確認されました。

確実にがんを治し、副作用を防止するためには、先ず標的となるがん細胞の性質とその所在を確認しなくてはなりません。この面でも放医研はX線CT、MRI、PET等の画像診断の進歩に多大の貢献をしました。中でもPETは治療効果の確認と、治療後の再発・転移の早期発見に絶大な貢献をして、治療医と患者の心理を和らげ、信頼を高めました。

がん細胞の所在を確認した上で、必要な部位だけに放射線を集中する技術は、加速器による純度の高いビーム形成、画像診断との連携、生きている身体の動きへの対応、さらには実際にビームが到達した位置の確認等の高度の技術の集積で達成されました。中でもビーム到達位置つまり照射された領域の確認は、行われた治療の確実な証拠を残すもので、治療成績の解析に最重要のデータになりますが、実用化の可能性のあるのは重粒子線治療だけです。この技術が完成すれば重粒子線治療はもっとも良心的ながん治療になることでしょう。

重粒子線治療ではがんが治癒する確率だけでなく、起こり得る後遺症の発生確率も計算できて、治療後の管理に役立っています。このようなデータはすべて病歴に記録され、医療スタッフだけでなく、必要な部分は患者と共有されています。情報の完全な記録と共有は医療事故の防止にとってもっとも大切なことですが、放射線治療以外の治療ではきわめて難しい問題であります。10年間の重粒子線治療臨床試験を通じて、医療事故が一度もなかったことは、臨床試験としては驚くべきことで、放医研の医療情報管理の水準が高かったことが事故防止に役立っていると私は思います。

重粒子線治療の費用は一見高価なように見えますが、高い効果と安全性そして後遺症がきわめて少ないことを考慮すれば費用経済効果の面でも、将来もっとも優れたがん治療法になると私は確信しています。放医研がさらに努力を重ねて世界の重粒子線治療センターとして貢献されることを期待します。

(重粒子線ネットワーク治療会議委員)

## お知らせ

## 新刊案内

### 平成15年度 財団法人土屋文化振興財団から助成金が交付される 寄付金の募集について

#### ■ [ 新刊案内 ] 放射線と地球環境 -生態系への影響を考える-

昨年度の放医研・放射線安全研究センターシンポジウムの報文集が上記の表題の本になりました。出版社及び内容は以下の通りです。



- 出版 研成社(定価:3,800円+税)B5判 242ページ;  
社: ISBN4-87639-626-4C1040
- 編者: 放医研:村松 康行、土居 雅広、吉田 聡
- 内容: 第1部 なぜ生態系への影響が問題なのか  
第2部 生態系における物質の動態  
第3部 地球環境の変化と生命  
第4部 種々の環境ストレスと生物・生態系  
第5部 影響評価研究の新しい展開

#### ■ 平成15年度 財団法人土屋文化振興財団から助成金が交付される

小澤俊彦 理事(研究担当)は、永年、千葉県文化振興に貢献したとして、このたび財団法人 土屋文化振興財団から助成金が贈呈されました。助成対象研究は「放射線により誘発される酸化ストレスとその防御に関する研究」で、生物が放射線など酸化ストレスを受けたとき、酸化ストレスにより誘発される活性酸素・フリーラジカルに対する種々の生体防御機構を、分子、細胞から個体レベルに至るまで総合的に解明し、活性酸素・フリーラジカルに起因する種々の疾患の予防や治療薬のための新しい防御物質を探るもので、今後の研究の進展が期待されます。

#### ■ 寄付金の募集について

放射線医学の発展のために御協力をお願いいたします

(独)放射線医学総合研究所では、皆さまからの寄附を受けております。皆様からいただいた寄附金は、重粒子線がん治療をはじめとした様々な研究に役立てさせていただきます。なお、独立行政法人放射線医学総合研究所は、所得税法および法人税法上の特定公益増進法人ですので寄附金控除などの税法上の特典が受けられます。

#### 【連絡先】

独立行政法人 放射線医学総合研究所  
企画室企画課寄附金担当  
tel: 043-251-2111(代表) 内線(232) 043-206-3022(直通)

## 重粒子線治療の高精度化に向けて威力を発揮するスポットスキャンニング照射

### ■はじめに

従来HIMACで用いられてきた拡大照射法では、まず、がん領域を覆うように重粒子線の線量集中部分(ブラッグピーク)を円筒形に拡大します。次に、がん形状にあわせて照射野円をコリメートし、円筒高さ部分をがんの深さに調整して照射します。拡大照射法は、シンプルな照射法であるゆえの安定性という大きなメリットがあります。一方、スポットスキャンニング照射では、重粒子線は1cm弱の小さい線量集中領域(スポット)を拡大することなく、縦・横・深さの3次元方向にスキャンし、がん領域を塗りつぶすように照射していきます。この照射法は、3次的にがん形状にぴったり合わせた照射ができるため、重要臓器に隣接したがん等に大きな威力を発揮すると考えられています。また、いったん広げた照射領域を削るわけではないので、ビームの無駄もなく余計な被ばくもありません。さらに、個々の患者に合わせたオーダーメイドのコリメータ・補償ボラスを使わず、コンピュータ制御するので、放射性廃棄物の減少に貢献しますし、治療中に患部が縮小してきた場合でも新たに工作することなく治療計画を立て直すことができます。

### ■HIMACでのスポットスキャンニング照射

さらに高精度な重粒子線治療にむけて、HIMACでは照射領域を患者外部からモニタ可能な二次ビームの研究が行われていますが、強度の低い二次ビームを用いるためには、効率のよい照射法が必要となります。そのため、HIMAC二次ビーム照射室にスポットスキャンニング照射システムが設置されました。HIMACスポットスキャンニングシステムでは、図1のようにスポットの位置をレンジシフタと2台のスキャンニング電磁石により制御します。レンジシフタはスポットの深さを制御しますが、その仕組みは、アクリル板を挿入することでビームエネルギーを減衰させるというものです。アクリル板での散乱によるスポットサイズの変動を抑制するために、レンジシフタは照射時には患者近くまで移動できる構造となっています。スキャンニング電磁石は、ビーム軌道を曲げることで、等深面(スライス)内の水平・垂直の位置を決定します。スキャンニング電磁石には、照射時間短縮のための高速応答と位置決定精度が求められます。

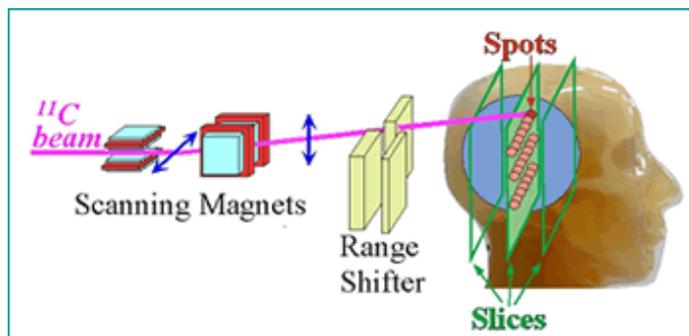


図-1 HIMACのスポットスキャンニング照射概念図

スポットスキャンニング照射では、X線CTによる検査を元に、照射領域の線量を一様とするように、各スポット位置での照射量があらかじめ計画されます。各スポットの照

射量が予定量に達すると、ビームをとめて次のスポット位置にレンジシフタやスキャニング電磁石が設定変更されます。このようにして何千スポットもの照射が次々と行われるわけですが、照射量のオンラインモニタは万一のバックアップを兼ねて正副2台が用意されていますし、スポット位置や形状も常に監視下におかれており、安全に照射が行われるようになっていきます。

## ■現状と今後

治療用二次ビームとしての最有力候補である $^{11}\text{C}$ ビームを用いたスポットスキャニング照射試験について図2に示します。従来照射法では難しかった「厚みの変化する凹型」をターゲットとして照射野を設計しました。スポットスキャニング照射法により各厚みに対応し、余分な照射がほとんど無いことがわかります。そして実際に $^{11}\text{C}$ ビームを用いたスポットスキャニング照射を行い、水カラムと線量計により線量分布を測定しました。シンボルで表された測定点は計算予想線とよい一致を示すことから、スキャニング照射が成功していることが確認できます。今後、実際の症例にあわせた照射野づくり、動物実験等を経て臨床への適用を目指します。

(医学物理部 浦壁恵理子)

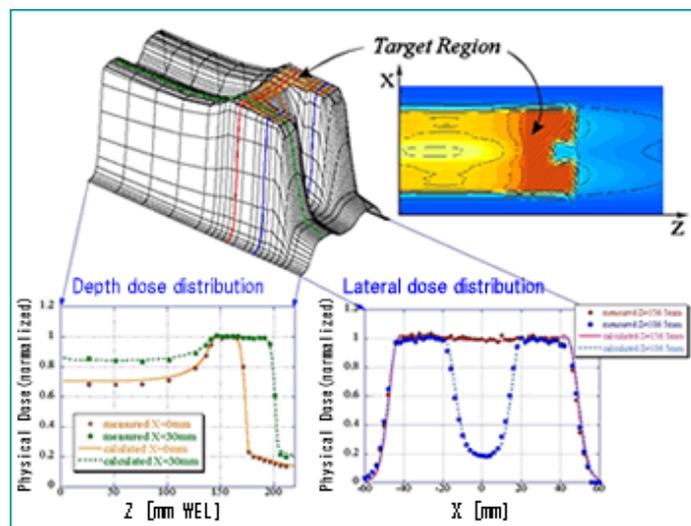


図-2  $^{11}\text{C}$ ビームを用いた円型照射野の線量分布

## ■第9回 HCPBM(Heavy Charged Particles in Biology and Medicine)国際会議でポスター賞を受賞

浦壁恵理子さん(重粒子医科学センター・医学物理部博士号取得研究員)が第9回 HCPBM(Heavy Charged Particles in Biology and Medicine)国際会議でポスター賞を受賞されました。この会議は、各国の研究者が集まり、重粒子線の生物効果、治療方法、治療結果、またそのための加速器等に関する議論を行う場として、ヨーロッパ内で持ちまわり開催されています。

今回は、GSIや重粒子関係の将来計画を持つ研究所などから134人(登録名簿)の参加がありました。日本からも8人が参加し、HIMACでの治療結果等が発表され、大きな関心を集めました。今回受賞した浦壁さんは、現在HIMACで開発中の $^{11}\text{C}$ ビームを使ったスポットスキャニング照射法に関して、ポスター発表(Spot scanning using  $^{11}\text{C}$  beams for heavy-ion radiotherapy)を行い、その研究実績がポスター賞の受賞対象となりました。

## お知らせ

## ジャーナルに紹介された放医研・研究者の発表論文(共著も含む)

発表原著論文のうち10月14日～11月11日までにジャーナルに掲載された論文は以下のとおりです。

タイトル	発表者	ジャーナル	巻	頁	年
Validation and Verification of the ICRP Biokinetic Model of 32P:The Criticality Accident in Tokai-mura, Japan	Kiriko Miyamoto、 Hiroshi Takeda、 Yoshikazu Nishimura、Masae Yukawa、Yoshito Watanabe、 Nobuhito Ishigure、 Fuyuki Kouno、 Noriko Kuroda、 Makoto Akashi	Radiation Protection Dosimetry	105	199-208	2003
Microbial participation in iodine volatilization from soils	Seigo Amachi、 Mizuyo Kasahara、 Satoshi Hanada、 Yoichi Kamagata、 Hirofumi Shinoyama、Takaaki Fujii、Yasuyuki Muramatsu	Environmental Science & Technology	37	3885-3890	2003
Transfer of carbon-14 to prenatal and neonatal rats from their mothers exposed to <sup>14</sup> C compounds by ingestion	Hiroshi Takeda、 Shoichi Fuma、 Kiriko Miyamoto、 Noriko Kuroda、Jiro Inaba	Radiation Protection Dosimetry	105	291-296	2003
Induction of Radiation Resistance by Chitosan	Yoshikazu Nishimura、Heesun Kim、Shino Takeda、Shunji Ueno、Yoshito Watanabe	Chitin and Chitosan Research	9・3	233-240	2003
Biokinetics of radiotellurium in rats	Yoshikazu Nishimura、Sahoo Sarata Kumar、Heesun Kim、Shino	Radiation Protection Dosimetry	105	285-290	2003

	Takeda, Yoshito Watanabe, Jiro Inaba				
Radioprotective effect of chitosan in sub-lethally X-ray irradiated mice	Yoshikazu Nishimura, Heesun Kim, Nobuo Ikota, Hiromi Arima, Hee Seung Bom, Young-ho Kim, Yoshito Watanabe, Masae Yukawa, Toshihiko Ozawa	Journal of Radiation Research	44	53-58	2003
Dispersive electron cooling experiments at the heavy ion storage ring TSR	M.Beutelspacher, M.Grieser, K.Noda, D.Schwalm, A.Wolf	Nuclear Instruments & Methods in Physics Research A	512	459-469	2003
Insolubilization of Technetium by Microorganisms in Waterlogged Soils	Nobuyoshi Ishii, Keiko Tagami	RADIOISOTOPES	52	475-482	2003
Loss of positive ion beam by interaction with residual gases during acceleration	V.P.Shevelko, K.Noda, Y.Sato, H.Tawara, I..Yu.Tolstikhina	Nuclear Instruments & Methods in Physics Research B	211	460-464	2003
A genetic mouse model carrying the nonfunctional xeroderma pigmentosum group G gene	Sun Xue Zhi, Yoshinobu Harada, Rui Zhang, Chun Cui, Sentaro Takahashi, Yoshihiro Fukui	Congenital Anomalies	43	133-139	2003
Expression of neural cell adhesion molecule L1 in the brain of rats exposed to X-irradiation in utero	Sun Xue Zhi, Rui Zhang, Chun Cui, Sentaro Takahashi, Yoshihisa Kubota, Kazuhiko Sawada, Yoshihiro Fukui	The Journal of Medical Investigation	50	187-191	2003
Genetic susceptibility to thymic lymphomas and K-ras gene mutation in mice	Yoshiya Shimada, Mayumi Nishimura, Shizuko Kakinuma, Toshiaki Ogiu, Hirokazu Fujimoto, Ayumi Kubo, Junya	International Journal of Radiation Biology	79	423-430	2003

after exposure to X-rays and N-ethyl-N-nitrosourea	Nagai、Keizou Tano、Shinji Yoshinaga				
Preferential reduction of dicentrics in reciprocal exchanges due to the combination of the size of broken chromosome segments by radiation	Wei Zhang、Isamu Hayata	Journal of Human Genetics	48	531-534	2003
Imperceptible Effect of Radiation Based on Stable Type Chromosome Aberrations Accumulated in the Lymphocytes of Residents in the High Background Radiation Area in China	Wei Zhang、Chun Wang yan、Deqing Chen、Masako Minamihisamatsu、 Hiroshige Morishima、Yongling Yuan、Luxin Wei、 Tsutomu Sugahara、 Isamu Hayata	Journal of Radiation Research	44	69-74	2003
Technetium-99 Behavior in the Terrestrial Environment - Field Observations and Radiotracer Experiments-	Keiko Tagami	Journal of Nuclear and Radiochemical Sciences	4	A1-A8	2003

# がん治療最前線

## シリーズ29 期待される肝臓がんの新しい治療法 根治性と低侵襲性を兼ね備える重粒子線治療

肝臓がんは、肝臓原発の原発性肝臓がん、他臓器悪性腫瘍が肝臓に転移した転移性肝臓がんに大きく分けられる。原発性肝臓がんはさらに、肝細胞がん化した肝細胞がん(95%を占める)と胆管上皮がん化した胆管細胞がん(3%)に大別される。重粒子線治療の臨床試験は原発性肝臓がんの大半を占める肝細胞がんを対象としている。

### ■ 肝臓がんの特徴

肝細胞がんは胃、肺に次いで我が国の悪性新生物による死亡原因の第三位を占め、死亡実数は約3万4千人である。日本で肝臓がんの95%を占める肝細胞がんの特徴は、85%がC型肝炎ウイルス感染者、85%が肝硬変症を合併していることである。肝細胞がん発生の予備群であるC型肝炎ウイルス感染者は全国に200万人以上と推定され、毎年3万人に肝細胞がんが発生している。今後も増加し続け、2010年には4万5千人と予想されている。肝細胞がんの85%は、それ自体が高度の肝障害である肝硬変に発生するため、がんを治すことだけにとらわれると、肝機能を低下させ、結果的に生命を脅かす危険を常に伴っている。肝硬変が肝細胞がんの発生源地であるということは、また、一旦治療が成功した場合でも、多くの症例は生涯に何度も発がんの機会にみまわれ、何度も治療を受けなければならないことを意味する。したがって、狙った腫瘍は必ず治せること(根治性)と、侵襲性が低く、次の治療に耐え得る肝機能を温存できること(低侵襲性)が、肝細胞がんの治療法に課せられた必須条件となる。

### ■ 肝細胞がんの治療法

肝細胞がんの代表的な治療法は、肝切除療法:がんそのものを除去する、肝動脈塞栓療法(TAE):がんの栄養血管を塞栓する、エタノール注入療法(PEI):エタノールを注入して凝固壊死させる、ラジオ波熱凝固療法(RFA):ラジオ波で熱凝固させる、である。それぞれの利点と欠点をあげると、肝切除療法は、がん細胞を取り除く最も確実な方法であるが、肝、全身状態への負担が大きい。TAEは安全で比較的侵襲の低い治療法であるが、根治性に限界がある。PEIやRFAは簡便で根治性の高い治療法だが、比較的小さいがん(3cm以下)に効果が限られる。ということになる。つまり、根治性が高く、低侵襲で、かつ大きながんにも有効な治療法はこれまで無かったと言っても過言ではない。一方、重粒子線治療は、重粒子線の持つ生物、物理学的特徴から、根治性と低侵襲性を兼ね備えた新しい治療法として期待されている。

### ■ 重粒子線治療臨床試験のこれまでの経緯

肝細胞がんに対する重粒子線治療臨床試験は1995年6月より開始された。まず、重粒子線治療の安全性を明らかにし、かつ有効性を確認するための第一次I/II相試験を1997年3月までに行い、5週間15回照射法により24例24病変を治療した。次いで、1997年4月から2001年3月までに、短期照射法の安全性と有効性を確認するための第二次I/II相試験を行い、82例86病変を治療した(3週間12回照射法:33例、2週間8回照射法:22例、1週間4回照射法:27例)。2001年4月から2003年2月までの2年間に1週間4回照射法の有効性を確認するための第II相臨床試験を行い、44例47病変を治療した。大部分が他の治療

後の無効例もしくは再発例か、既存の治療法では十分な治療効果が期待できないと判断された症例だった。

## ■ 治療成績

特徴の項で述べた通り、肝細胞がんは肝硬変を母地とするため次々と発生してくる。このため、症例の生存はそれらに対する治療全体の成果により決定し、生存率は特定の治療法だけの成果ではないのが普通である。よって、肝細胞がんの治療成績を治療法別に比較する場合、生存率ではなく局所制御率による方が分かりやすい。本臨床試験の場合、大半の症例が他治療後の無効例もしくは再発例であり、かつ、第I/II相臨床試験では有効治療線量を求めるための線量増加試験を行ったため、適正線量よりも低い線量による治療が混在している可能性がある。このため、重粒子線治療後の生存率を単純に他の治療法と比較できない。本稿では、解析対象を重粒子線治療開始からの経過観察期間が1年以上の症例とし、全解析対象病変の局所制御率を、プロトコル別と分割回数別に示した。また、他治療の治療成績と比較可能なデータとして、有効性を確認するために行った第II相臨床試験で用いた照射方法(総線量52.8GyE/4回照射)により治療を行った58症例(第二次I/II相試験:22例、第II相試験:36例)の局所制御率と累積生存率を別に示した。計算はKaplan-Meier法によった。

### ● プロトコル別の局所制御率

プロトコル間に有意差は無かった。第一次第I/II相試験(5週間15回照射法:24例24病変)では、1年92%、2年、3年、4年、5年はいずれも81%だった。第二次I/II相試験(3週間12回照射法:34病変、2週間8回照射法:24病変、1週間4回照射法:28病変)では、1年93%、2年、3年、4年、5年はいずれも87%だった。第II相臨床試験(1週間4回照射法:36病変)では、1年97%、2年89%だった。

### ● 分割回数別の局所制御率

分割回数間に有意差は無かったが、短期照射ほど局所制御率が高い傾向がみられた。5週間15回照射法(24病変)では、1年92%、2年、3年、4年、5年はいずれも81%だった。3週間12回照射法(34病変)では、1年97%、2年、3年、4年、5年はいずれも86%だった。2週間8回照射法(24病変)では、1年91%、2年、3年、4年、5年はいずれも86%だった。1週間4回照射法(64病変)では、1年94%、2年、3年はいずれも90%だった。

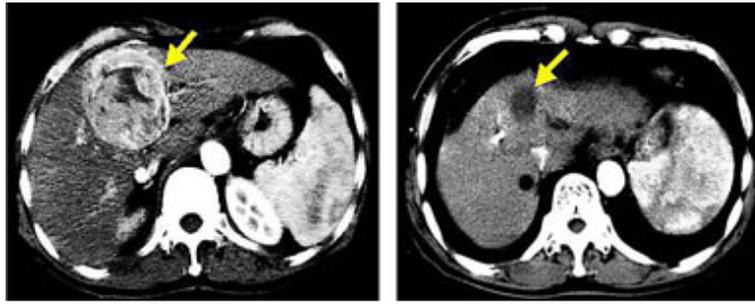
### ● 総線量52.8GyE、4回照射法における治療成績

第II相臨床試験を行った総線量52.8GyE、1週間4回照射法の治療成績は、第二次I/II相試験の22例22病変と第II相臨床試験の36例36病変を合わせた58例58病変において、局所制御率1年95%、2年90%、3年90%、累積生存率1年93%、2年83%、3年61%だった。肝硬変例に対する肝切除療法の累積生存率は、1年93%、2年83%、3年61%(第15回全国原発性肝癌追跡調査報告書、2002年、日本肝癌研究会編)であることから、重粒子線治療は肝切除に匹敵する治療効果を有する可能性が明らかになった。

## ■ 現在進行中の臨床試験、および今後の展望

このような治療成績を踏まえて、患者さんの負担をさらに軽減することと、一人でも多くの患者さんに治療を提供できる方法を確立することを目的として、2003年4月から、原則として2日間で治療を終了できる2回照射法の臨床試験を行っている。今後は、固定具作製、治療計画、リハーサル等を外来で3日間で済ませ、治療は前日入院、治療2日間、翌日退院の3泊4日で行うことを当面の目標とする。全行程を外来で行うことが最終目標であるが、これまでのところ外来で行えないような事態は発生しておらず、そう遠くない将来に実現できると思われる。

(重粒子医科学センター病院 加藤 博敏、山口 和也)



治療前

1年後

肝細胞がん 7.5cm

## ぱるす

### エッセイ・ぱるす NO.25 「自分の時間」



2年4か月間文部科学省へ出向していました。この原稿の依頼を受けた時、文部科学省在籍時のことでも書こうかなとも思いましたが……当時のことは余り思い出したくないので止めにして、代わりに在り来りですが趣味について書いていこうと思います。

今年5月に放医研に戻ってきた際、独法になった放医研は、前の国研の頃とはだいぶ変わったなあという印象を受けました。昔のクソ忙し……激務だった頃は、平時自分の時間など持つことはできませんでした。しかし現在は、仕事の進め方次第で比較的自分の時間を得ることが可能となり、あの頃実行不可能だった様々なことに手を出しています。

まずはバイクでのツーリングと車でのドライブ。私はバイクには速さ(早さ)と自由さを、車には優雅な移動をと役付けしており、それぞれ用途に応じた使い分けをしています。連休になると、ツーリングの場合は気の赴くまま行き当たりばったりの旅を、ドライブの場合は「る〇ぶ」等の情報を基に綿密なスケジュールを組んでの旅行を楽しんでいます。ツーリング&ドライブは、バイクや車で走ること自体の他に、その土地の食材を活かした美味しい物を食し、地酒を飲み、温泉に浸かる等の楽しみもあります。まさに至福の時ですねえ。

次に最近特に力を注いでいるもの、それは剣術の稽古です。毎週木曜日に道場での稽古がありますが、週に1度の稽古では早々身に付くようなものではありません。毎日2~3時間以上、時間の許す限り自主的に稽古をしています。現在はまだ刃の無い模造刀と木刀を用いていますが、いずれは真剣による稽古へ移行したいと思っています。そのためにも更に稽古に励み、高段位を取得し、真剣を携えるに値する技量を持ち得たいものです。剣術は長い期間、現役で続けることが可能な武術だと思っていますし、実際私が通っている道場でも高齢の方がいます。私も刀が握れなくなるまで、これからの人生数十年を賭けて剣術に励んでいき、高みを目指したいと思っています。既にこのレベルを目指すとなると、単なる趣味を超越するかもしれません。

その他にも、昔からジョギング&自主トレ、CG作成、ゲーム、DVD鑑賞、日曜大工、カラオケ等々の趣味を持っていますが、中には中途半端になっているものもあります。多くの趣味を持つことは良いことだと思いますが、それらを実行して行くにはどうしても必要なものがあります。それは自分のための時間とお金です。もっともっと自分の時間とお金、欲しいですねえ。

それから最近周りからよく言われます。「いっぱい趣味を持つのもいいけどさあ、もっと大切なことがあるだろう」と……。いやいや、ソレに関してはホント、心の底から重々承知しています。でも10年以上経てやっと手に入れることができた自分の時間。後もうほんのちょっとだけ、自分のために使っていきたいと……。イヤな落ちを付けてしまいました。

(研究交流・情報室 佐藤 博信)