

がん治療における 重粒子線治療の現状と将来

放射線医学総合研究所

フェロー 辻井博彦(つじいひろひこ)

放射線治療の原則は、出来るだけ放射線をがん病巣に集中させ、かつ周辺正常組織への影響を軽く押えることである。1895年末に発見されたエックス線は、翌年にはがん治療に用いられるようになったが、それ以来放射線治療の役割は増大し、線量集中性の改善を目指して技術革新がなされてきた。20世紀後半には定位照射法(SRT, SBRT)や強度変調照射法(IMRT)といった革命的高精度照射法が開発され、その結果、適応疾患の拡大と治療成績の向上において眼を見張るような成果が得られるようになった。

一方、陽子線と炭素イオン線に代表される粒子線治療は、近代光子線治療と軌を一にして実施され、これまで着実に普及してきた。いずれの粒子線治療も米国で開始されたが、その成果は大変優れていたため、間もなく日本や欧米でも行われるようになった。1994年、放医研で炭素線による重粒子線治療が開始されたが、優れた線量集中性と高い生物効果を有していることから、治療成績の改善と適応疾患の拡大に大きく寄与している。

本稿では、世界における重粒子線治療の現状と将来展望について紹介する。

1. 重粒子線治療の特徴

重粒子線の特徴は、陽子線と同様、体内で高線量ピーク(Bragg peakという)を形成し、病巣の選択的照射が可能なことである(図1)。これに加えて重粒子線は、陽子より12倍重い炭素核を加速した粒子線なので、そのピーク部分の生物効果(細胞致死作用)は陽子線やX線よりも2~3倍高く(図2)、一旦損傷を受けた細胞は回復しにくく、また病巣内の酸素濃度や細胞周期による放射線感受性への影響が小さい、などの特徴を有し

ている。このように重粒子線のピーク部分は、平坦部よりも単に物理線量が高いだけでなく、生物学的に有利な性質を有しているため、エックス線に抵抗性を示すがんに対しても優れた効果が期待出来る。これが重粒子線の最大の魅力なのである。

重粒子線治療は、単に治療成績の向上が得られるだけに止まらず、治療期間を大幅に短縮させることが可能である。その分多くの患者を治療できることを意味しているため、施設の有効活用という面で非常に有利である。事実、放医研の重粒子線治療においては、一人当たりの治療回数は平均約12回であり、これは一般の放射線治療の3分の1以下の回数である。

2. 世界の粒子線治療施設

荷電粒子線治療の発祥の地は米国バークレー国立研究所(LBNL)である。1954年に陽子線治療が開始され、1977年には主にNeイオンを用いて重粒子線治療が行われた。一部の疾患で良好な成績が得られたが、残念ながら1990年に財政難を理由にすべての臨床研究が打ち切られた。これにとって替わるようにして重粒子線治療を開始したのが、日本の放射線医学総合研究所(放医研)である。1993年に医療用として世界初の重粒子加速装置(ハイマック)を完成し、翌年6月から炭素イオン線を用いた重粒子線治療を開始した(図3)。ハイマックは、臨床研究とともに物理・生物学的研究にも供されてきた装置であるが、その成果として今日の粒子線治療があるといっても過言ではない。

放医研の照射法は拡幅ピーク法(ブロードビーム照射法)といわれるものであったが、2010年に完成した新治療棟では、スキャニング照射法が用いられている。

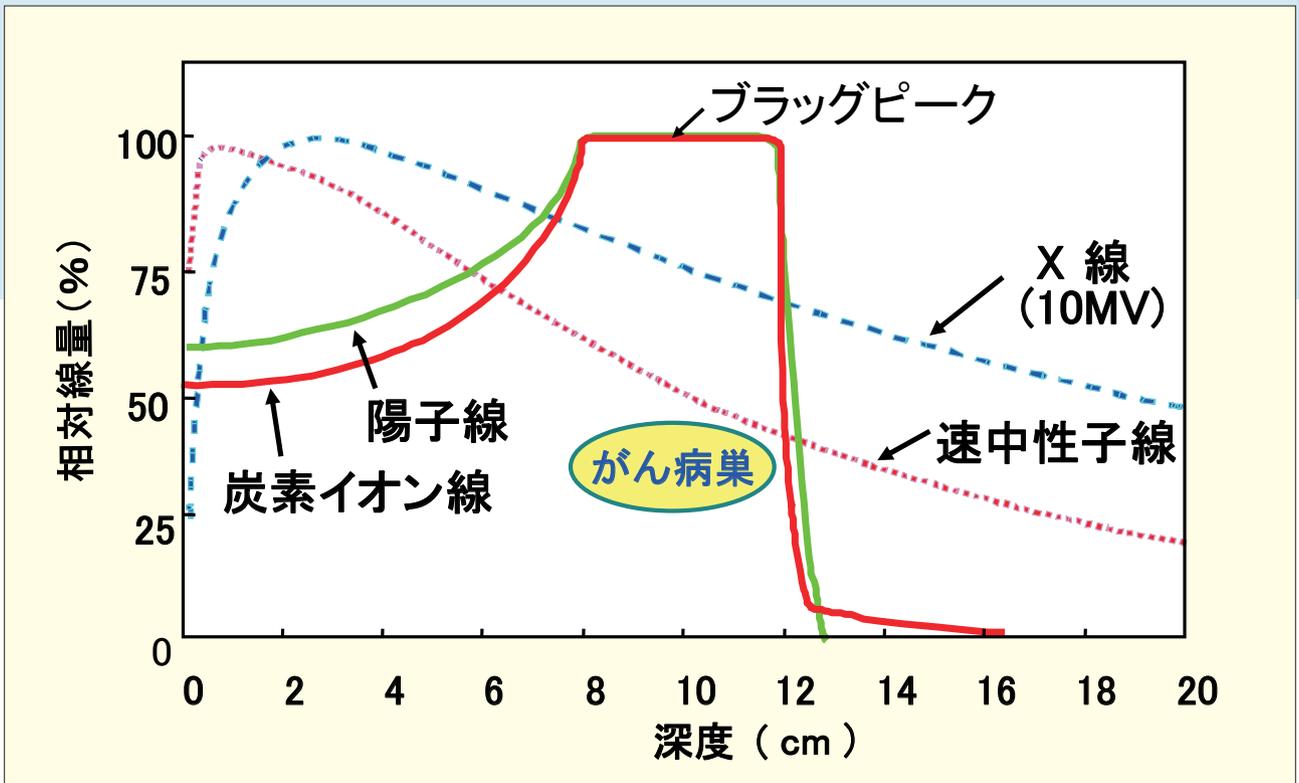


図1 各種放射線の線量分布
陽子線と炭素イオン線は体内で高線領域(ブラッグピーク)を形成し、病巣の選択的照射が可能。

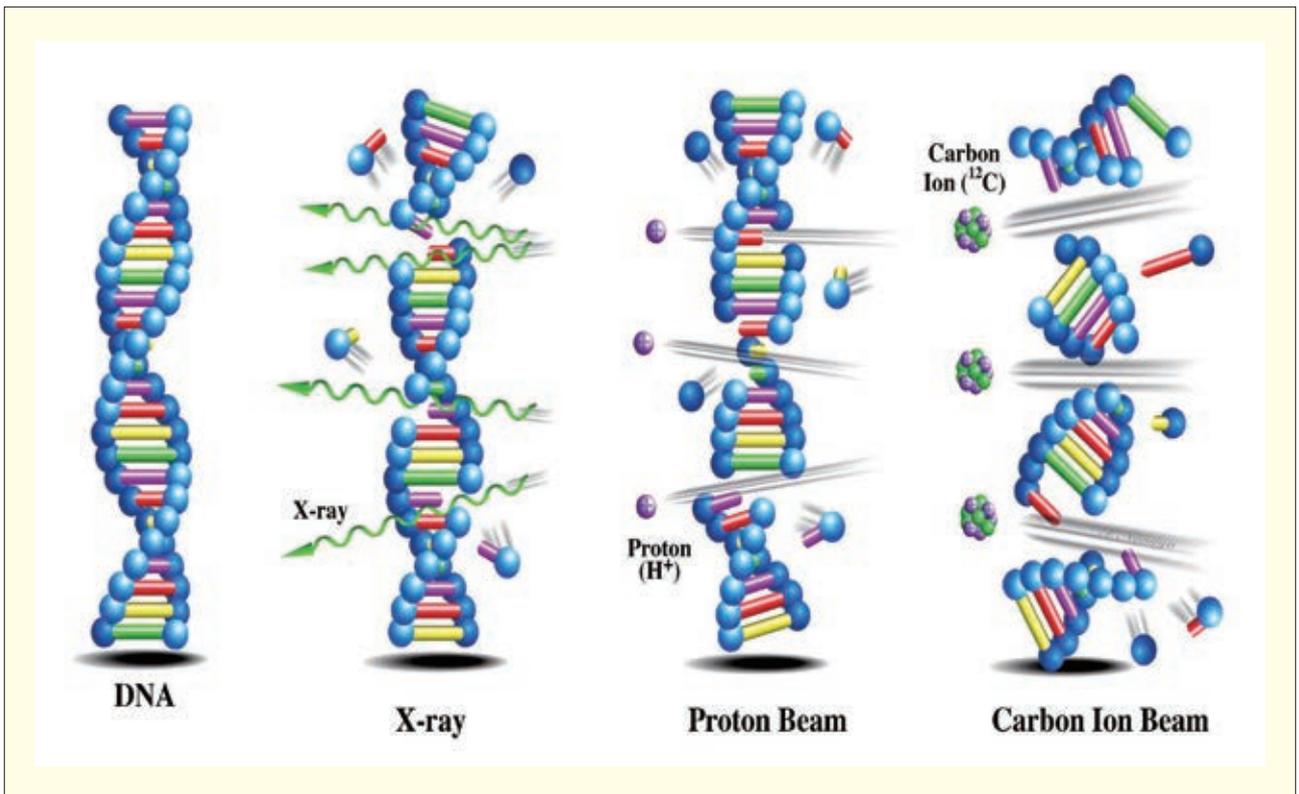


図2 各種放射線のDNA損傷
X線や陽子線は単鎖切断が主であるが、炭素イオン線では2重鎖切断が多いので、その分だけ生物学的効果比(RBE)が高く、局所進行がんに対しても高い局所制御が可能である (Courtesy of NIRS: Nature 508, 133-138 (03) April 2014)。

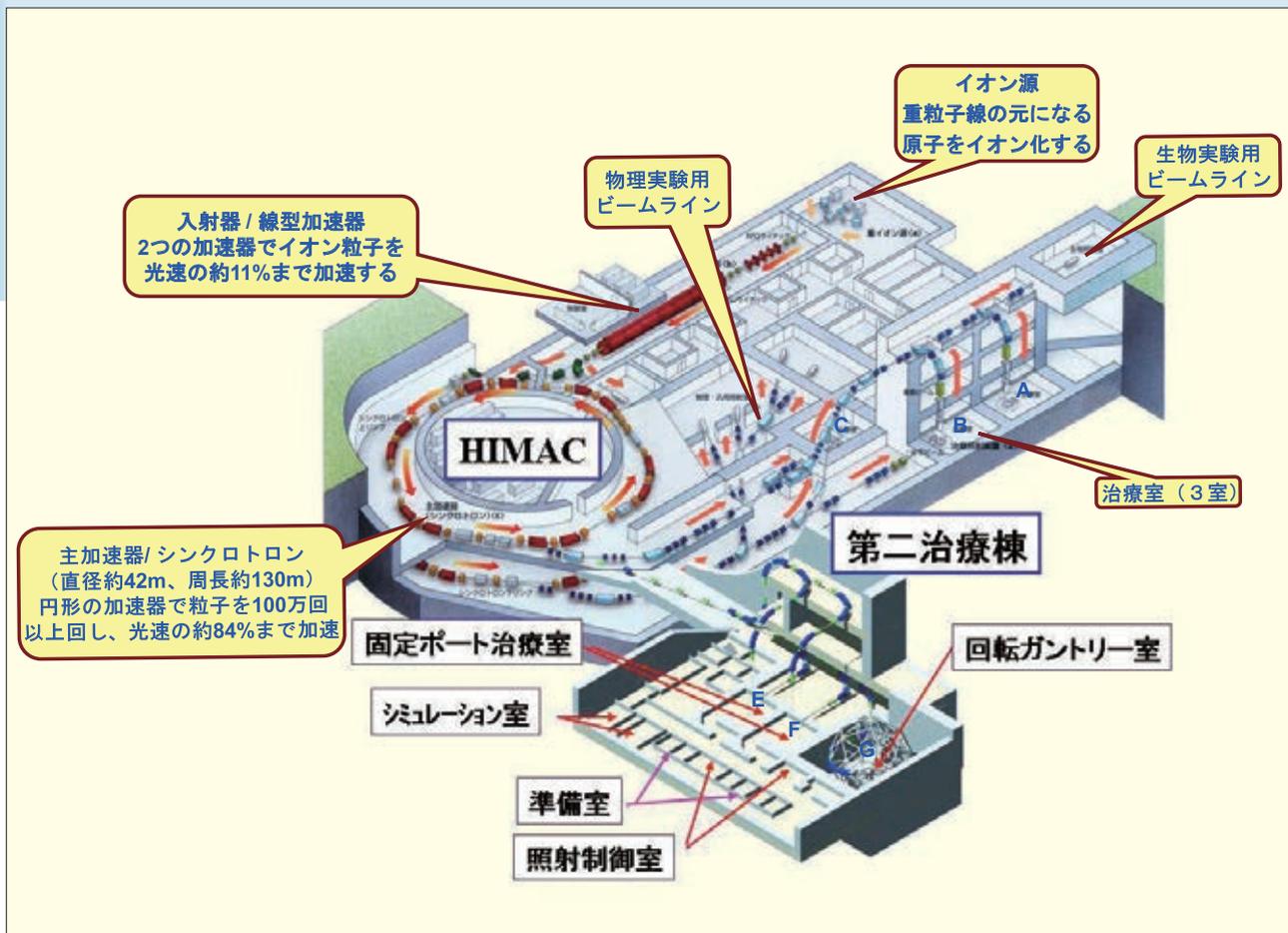


図3 HIMAC棟の全景 (120m×65m)

本棟では1994年からブロードビーム照射法、第2治療棟では2011年からスキャンニング照射法が行われている。現在、小型ガントリーの研究開発が進行中。

表1 世界の荷電粒子線治療施設 (PTCOG Secretary, March 2014)

	国	陽子線	重粒子線	陽子線 +重粒子線	合計	
					国別	地域別
北・中部 欧州	英国	1			1	12 (23.5%)
	フランス	2			2	
	ドイツ	3		1	4	
	イタリア	2		1	3	
	スウェーデン	1			1	
	スイス	1			1	
東欧	チェコ	1			1	2 (3.9%)
	ポーランド	1			1	
ロシア	ロシア	3			3	3 (5.9%)
アフリカ	南アフリカ	1			1	1 (2.0%)
アジア	日本	8	3	1	12	16 (31.4%)
	中国	1	1	1	3	
	韓国	1			1	
北米	カナダ	1			1	17 (33.3%)
	米国	16			16	
	合計	43	4	4	51	100%

新治療棟では同時に、世界初の超伝導技術を用いた超小型回転ガントリーの開発も進行中である。

現在、陽子線と重粒子線治療は世界の50施設以上で実施され(表1)、さらに多くの施設が建設中あるいは計画中である。世界で治療患者数は年々増加しており、陽子線治療は9万5000人以上、重粒子線治療は1万2000人以上が治療されている(表2)。国別にみると、陽子線治療は米国が4万4000人以上と圧倒的に多く、次いで日本、フランス、スイス、ロシアが続いている。重粒子線治療は日本が世界の85%以上の患者数を治療しているが、その殆どは放医研の実績である。

日本の粒子線治療は、陽子線および重粒子線治療とも、放医研でそれぞれ1979年と1994年に始められたが、いまでは13施設(陽子線9、重粒子線3、陽子線+重粒子線1)が稼働中で、1カ所が建設中である(図4)。日本の重粒子線治療は世界で最も盛んである。放医研以外に、兵庫県立粒子線医療センター(兵庫県)、群馬大学重粒子線医学研究センター(群馬県)、および九州国際重粒子線がん治療センター(佐賀県)で行われ、さらに神奈川県がんセンターで建設中である。世界の重粒子線治療は日本4施設以外に、中国(2施設)、ドイツ、イタリアで行われている。いずれの施設に対しても放医研から技術支援がなされ、研究交流が継続している。

3. 重粒子線治療の臨床成績

現在、世界で最も臨床データが豊富なのは放医研の重粒子線治療である。放医研では、1994年6月に炭素イオン線を用いた重粒子線治療が開始され、それ以来各種のがんについて臨床試験が行われてきた(図5)。2003年には、厚生労働省より「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(今の先進医療)の承認が得られた。先進医療費は一括で314万円である。これまでの治療患者数は8,500例以上で、そのうち60%以上の患者が先進医療で治療されている。毎年右肩上がりで増加してきた治療患者数は、2011年に福島第一原発事故の影響で減少したが、その後は回復の傾向にある(図6)。

重粒子線治療は放射線抵抗性難治がんである骨・軟部腫瘍に有効である。特に骨盤や脊椎骨とその近傍、あるいは後腹膜腔から発生した肉腫は、根治手術が困難でエックス線に抵抗性のものが多いが、重粒子線治療により外科療法と同等以上の成績が得られている(図7)。また直腸がんの手術後の局所再発率は5~20%にみられる。これらは一般に切除困難であるが、重粒子線により外科療法に匹敵する成績(5年生存率51%)が得られている(図8)。

表2 世界の治療患者数(PTCOG Secretary, March 2014)

世界地域	国	陽子線	重粒子線	合計	
				国別	世界地域
北・中部 欧州	英国	2,446		2,446	28,772 (26.6%)
	フランス	11,368		11,368	
	ドイツ	4,658	1,368	6,026	
	イタリア	426	105	531	
	スウェーデン	1,356		1,356	
	スイス	7,045		7,045	
東欧	チェコ	140		140	179 (0.2%)
	ポーランド	39		39	
ロシア	ロシア	6,701		6,701	6,701 (6.2%)
アフリカ	南アフリカ	521		521	521 (0.5%)
アジア	日本	13,858	11,056	24,914	27,399 (25.3%)
	中国	1,078	249	1,327	
	韓国	1,158		1,158	
北米	カナダ	175		175	44,630 (41.2%)
	米国	44,455		44,455	
	合計	95,424	12,778	108,202	108,202 (100%)

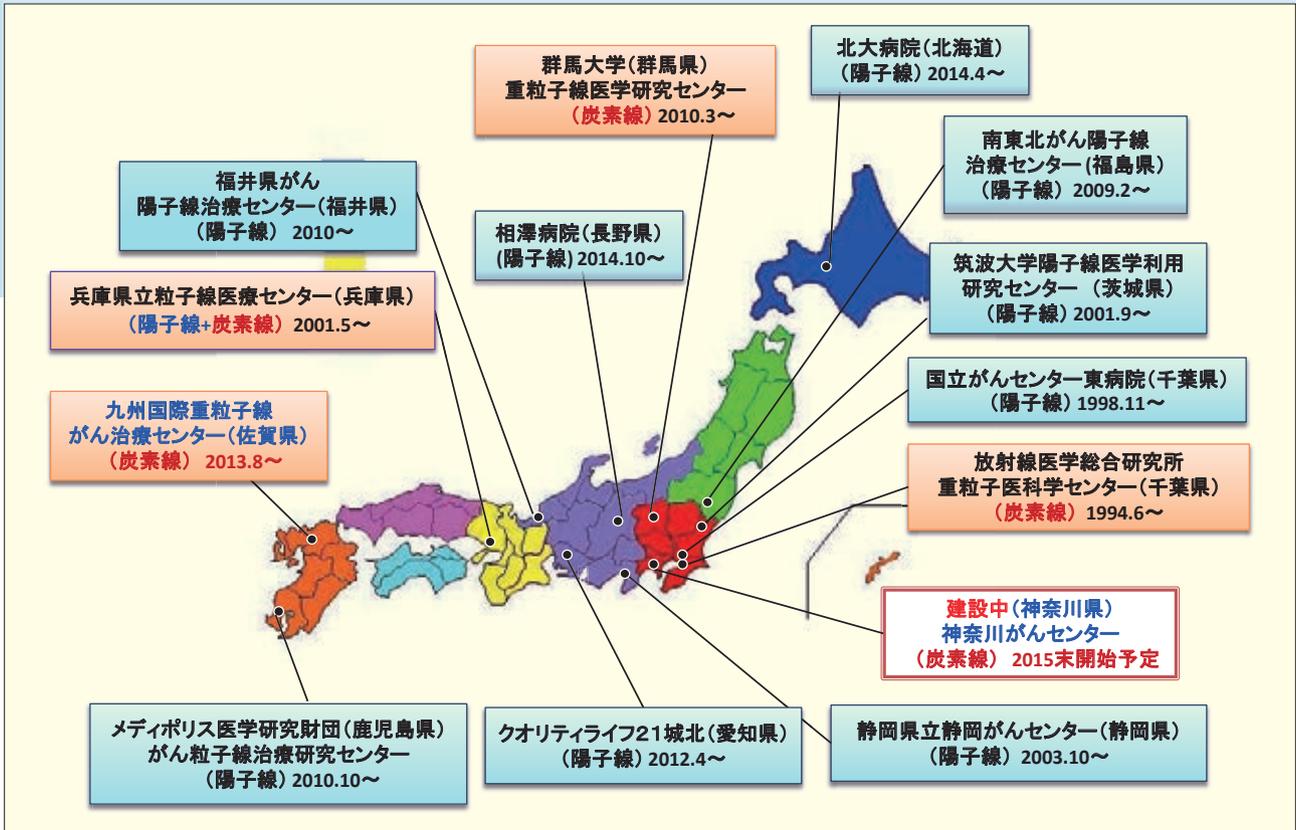


図4 わが国の粒子線治療施設
ここに載せた施設以外にも数施設の計画が進行中。

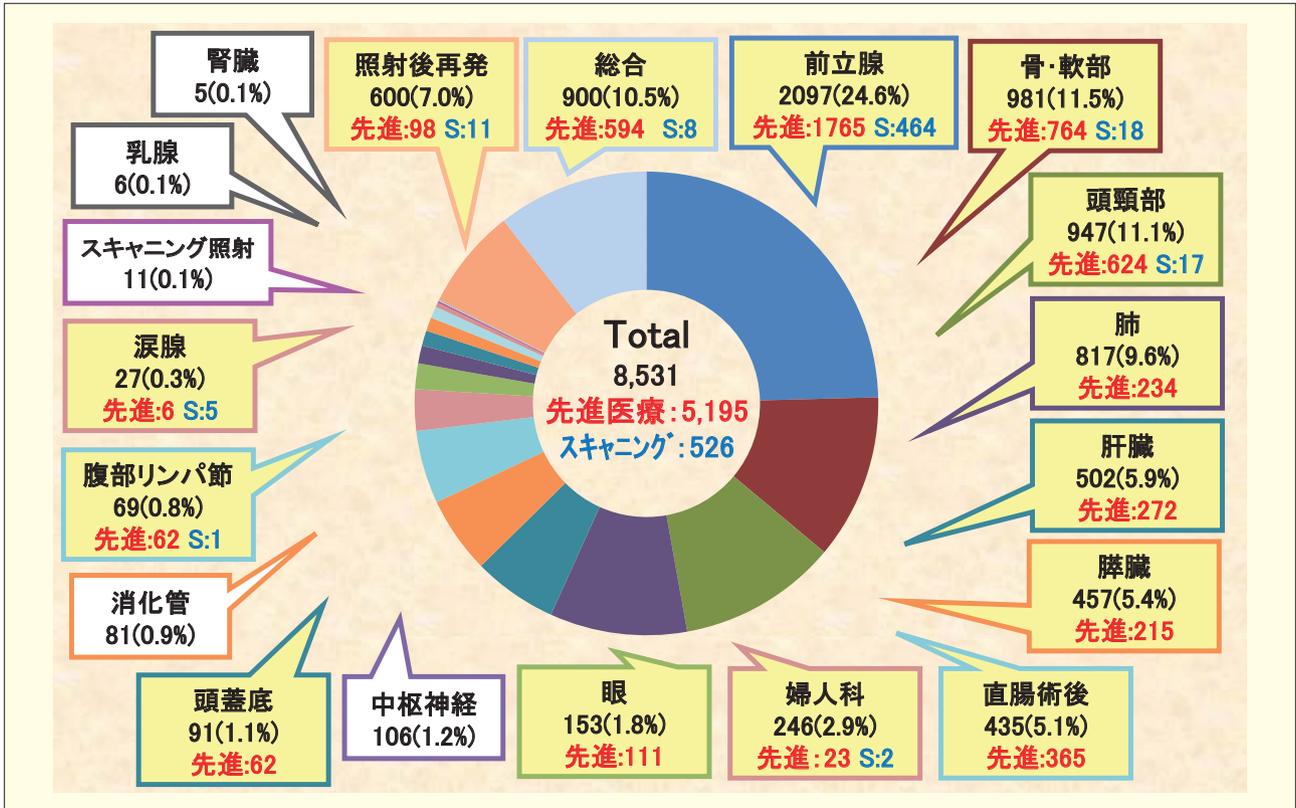


図5 放医研における重粒子線治療の登録患者数(1994年6月~2014年7月22日)

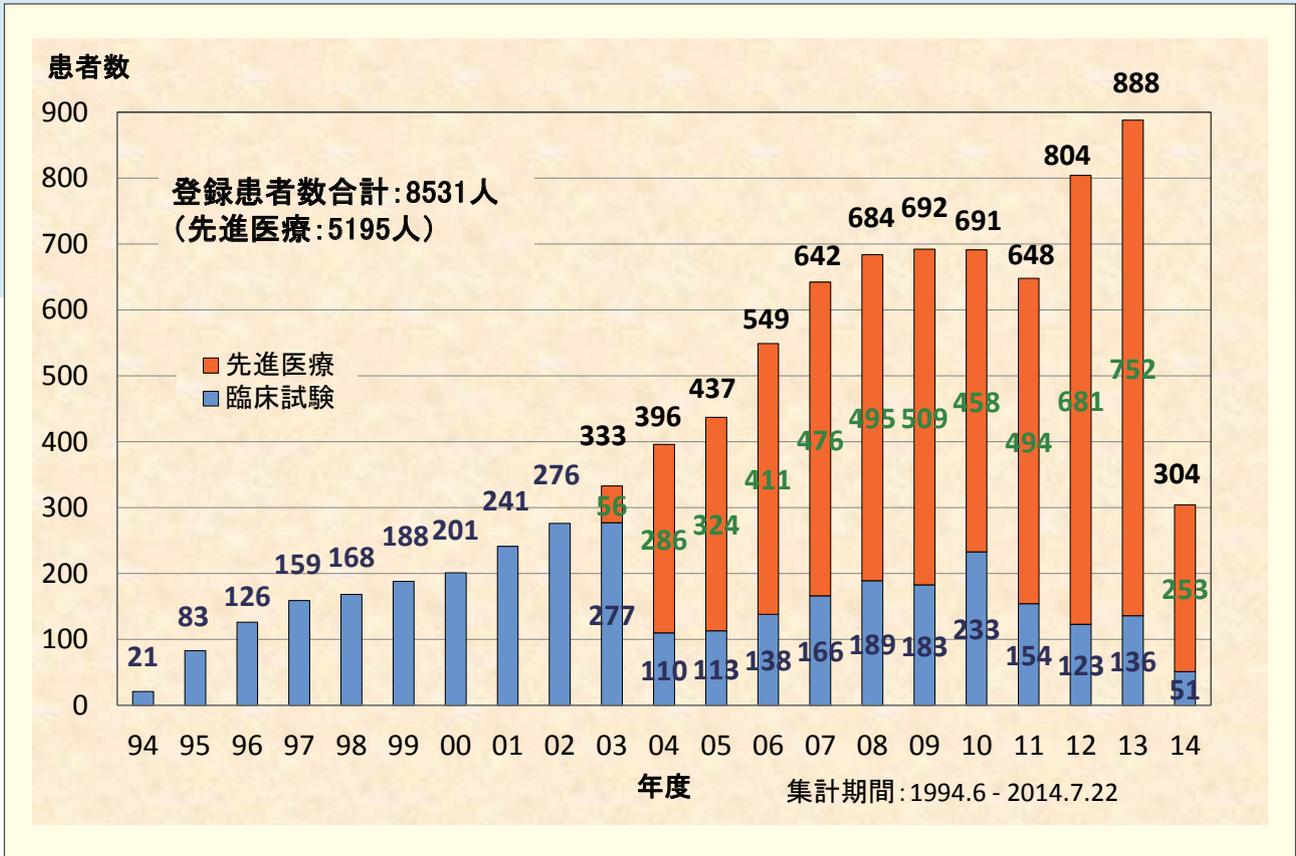


図6 放医研における年度別治療患者(1994年6月~2014年7月)

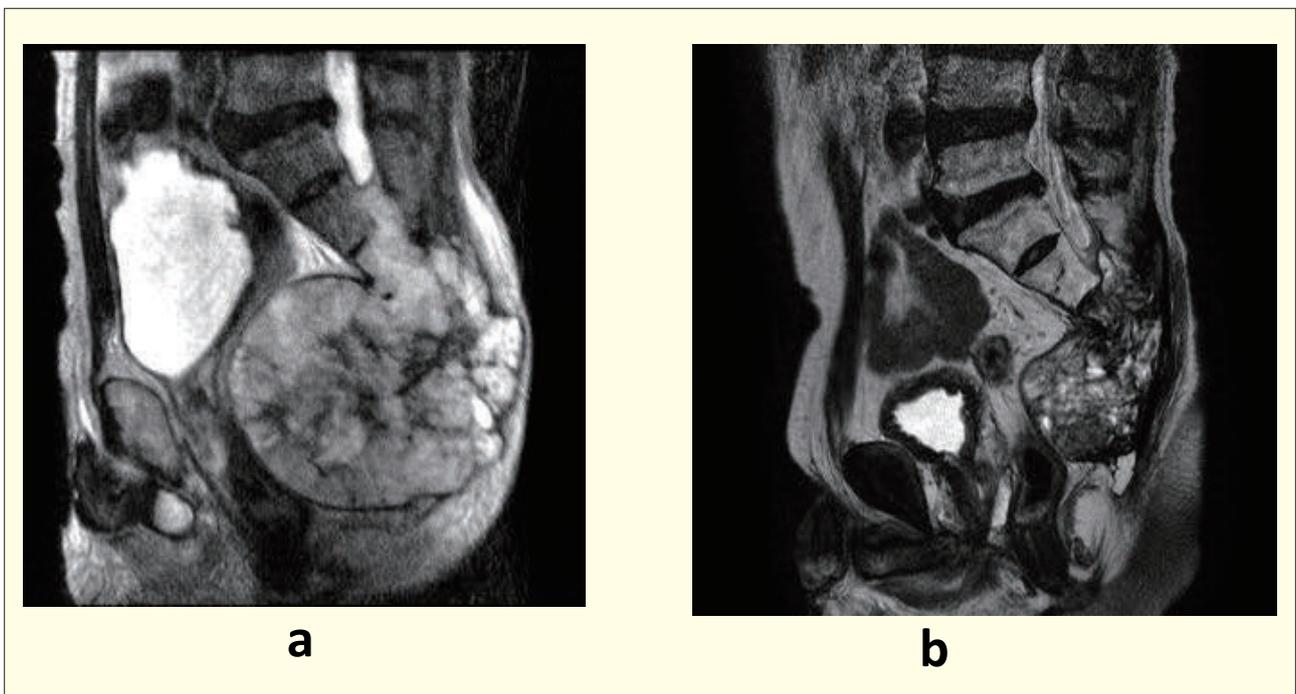


図7 巨大な仙骨脊索腫症例(a)。重粒子線治療4年後のMRI(b)
腫瘍は著明に縮小している。

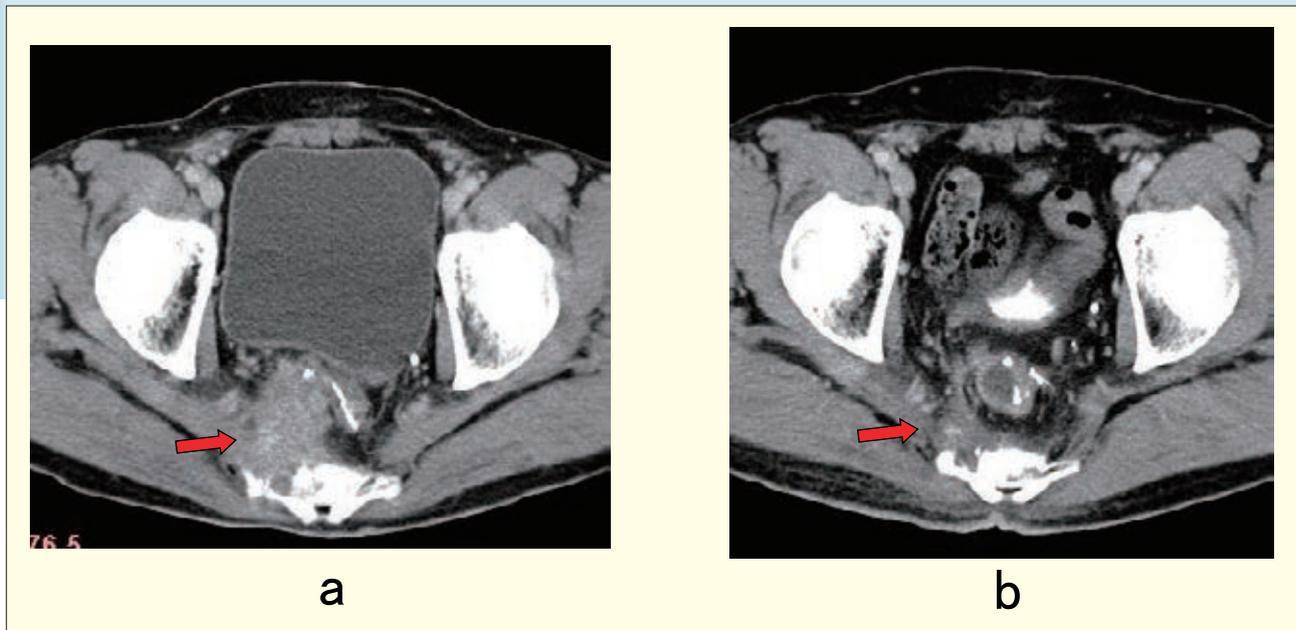


図8 直腸がんの手術後再発症例 (a)。重粒子線治療1年後、腫瘍は著しく縮小していた (b)。

さらに、頭頸部がん、頭蓋底腫瘍、肝がん、肺がん (I期がん、局所進行がん)、食道がん (I期がん)、前立腺がん、子宮頸部腺がん、膀胱がん (局所限局性)、および脈絡膜悪性黒色腫等が良い適応で、従来の治療法と同等あるいは勝る成績が得られている。なお、膀胱がんや頭頸部原発悪性黒色腫は遠隔転移が特に多い疾患であるが、重粒子線と抗がん剤を併用することにより、明らかに生存率の向上が得られた (図9)。放医研ではこれ以外にも、進行性食道がんや子宮頸部扁平上皮がんなどに対して、抗がん剤を併用した臨床試験を行っている。最近、乳がんに対して形態温存を目指して、重粒子線治療の臨床試験を開始した。

重粒子線として手術と同様に局所療法の一つなので、万能ではない。悪性リンパ腫や小細胞肺がんなど全身性の疾患、および既に広範囲に転移したものは適応外であり、胃や腸など管腔臓器原発腫瘍も不向きである。神経膠芽腫という超難治がんに対しては、従来の治療成績を超えることが出来ず、捲土重来を期しているところである。

重粒子線治療は、エックス線や陽子線治療よりも短期間での治療が可能である。放医研では、患者1人当りの照射回数は平均12回 (治療期間は平均3週間) であるが、これは一般の放射線治療の半分以下である。I期肺がんや肝がんに対してはそれぞれ1、2回の照射で済み、前立腺がんは1,000例以上が16回/4週照射法が行われ、

現在は全例に対してスキヤニング照射法を用いて12回/3週治療法を行っている。

4. 今後の課題

粒子線治療の存在意義を考えると、まず適応疾患についての検討が重要である。粒子線治療が絶対的に有利な腫瘍は、組織学的に骨軟部肉腫や腺がん系の腫瘍、および他の組織型であっても局所進行がんがあげられる。比較的患者数の多いがんについては、肺がん、肝がん、前立腺がん、膀胱がんなどに対して短期照射法が実施され、QOLおよび医療経済的に有利であることが示されている。これらcommon cancerに対しては、陽子線はもとよりSBRTやIMRTで比較的良い成績も報告されているので、これらとの比較検討が求められている。第3相試験が殆どなされていない現実に鑑み、今後、JASTROや臨床試験グループ等において、適応疾患についてコンセンサスを得る努力が大事である。

最近われわれは、重粒子線治療5施設参加のもとJ-CROS (Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group) を立ち上げた。目的は、多施設共同の臨床研究を通して、より多くの患者についての再現可能な治療成績をベンチマーク値として得ることにある。

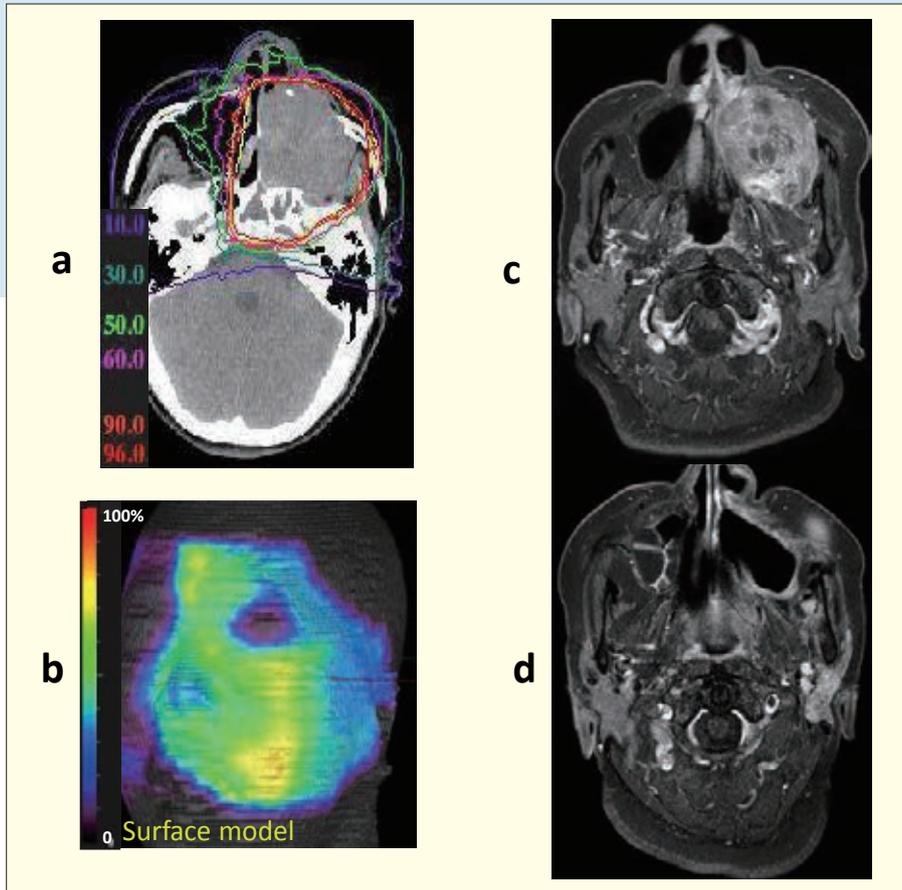


図9 左上顎洞粘膜の悪性黒色腫症例
線量分布の断面図(a)。皮膚表面の線量分布(b)。上顎洞を占拠していた腫瘍(c)は、抗がん剤併用重粒子線治療後消失した(d)。

これにより、将来比較試験が行われた場合、このベンチマーク値を比較指標とすることが可能となるのである。

粒子線治療は高度技術を要する治療法であるため、どこでも簡単にできるものではない。実施するためには、放射線腫瘍医や医学物理士などを中心とした体制整備が求められる。施設内および周辺医療機関の支援体制の構築が重要である。これは高精度X線治療でも同様で、人材育成、基盤整備の推進が、日本で放射線治療が本来の役割を担えるかどうか課題となっている。

5. まとめ

重粒子線治療は、これまで世界で1万数千人の患者が治療され、他の放射線治療(陽子線や高精度エックス線治療)では難治性のがんに対して有効であることが示されている。このため、重粒子線治療の導入を目指す施設が増加しており、最も臨床経験の豊富な放医研に対して技術支援および研究交流の要望が高まっている。

この傾向は、これまで陽子線治療しか行ってこなかった米国においても同様である。米国のNCIは最近、重粒子線治療を推進するためのグラント(P20)の募集を始め、数施設がそれに応募中である。このように、現在陽子線治療しか行われていない米国でも、数年後には2、3施設が重粒子線治療が開始されるのは間違いのないところである。

文献

- 1) Tsujii H and Kamada T: A review of update clinical results of carbon ion radiotherapy. Jpn J Clin Oncol 42: 670-685, 2012.
- 2) Tsujii, H.; Kamada, T.; Shirai, T.; Noda, K.; Tsuji, H.; Karasawa, K. (Eds.): Carbon-Ion Radiotherapy. Springer Japan 2014.
- 3) Vivien Marx: Cancer treatment: Sharp shooters. Nature 508, 133-138 (03 April 2014) doi:10.1038/508133a.
- 4) 辻井博彦、遠藤真広: 切らずに治す-がん重粒子線治療が良く分かる本- コモンズ, 2004.
- 5) 海堂尊: 日本の医療-この人を見よ- PHP新書, 2012.