

2 がんの陽子線治療

荻野 尚

国立がんセンター東病院粒子線医学開発部

Proton Beam Therapy for Cancer

Takashi OGINO

*Division of Radiation Oncology,
National Cancer Center Hospital East*

Abstract

Proton beam therapy (PBT) makes it possible to deliver a higher concentration of radiation to the tumor by its Bragg-peak, and is easy to utilize by its identical biological characteristics with X-rays. PBT has a half-century history, and more than 40,000 patients have been reported as having had treatments with proton beams worldwide. The historic change to this therapy occurred in the 1990s, when the Loma Linda University Medical Center began its clinical activity as the first hospital in the world to utilize medically dedicated proton therapy facility. Since then, similar hospital-based medically dedicated facilities have been constructed. Results from around the world have shown the therapeutic superiority of PBT over alternative treatment options for ocular melanoma, skull base sarcoma, head & neck cancer, lung cancer, esophageal cancer, hepatocellular carcinoma, and prostate cancer. PBT is expected to achieve advancement both clinically and technologically.

Key words: proton beam, radiotherapy, neoplasms, hospital-based facility

はじめに

がんの放射線治療において、治療成績を向上するための効果的な方法のひとつは、線量を病巣のみに集中させることである。これにより局所制御が向上するのみならず、病巣周囲の正常組織への線量も必然的に少なくなり、放射線による有害事象は減少して、QOLの高い治療が可能となる。粒子線（陽子・ヘリウム・炭素・ネオン・アルゴン・シリコンなどの電荷を帯びた重粒子を加速して得られる放射線）の物理的特性は体表面近くで

はあまり線量を出さずに、到達飛程終端で一挙に線量を放出することである。これを Bragg peak（ブラッグピーク）と呼ぶが、この優れた線量集中性を利用すれば上記の目的を達成することが可能である（図1）。1946年に Wilson は陽子線の治療への応用を提唱し、1954年にローレンスバークレー研究所（米国）で臨床使用が開始された。したがって、約半世紀の歴史を持つ治療となり、すでに約4万例の治療症例数を有する。しかし、医療という観点からみた場合、1990年にロマリнда大学メディカルセンター（LLUMC・米国）が世

Reprint requests to: Takashi OGINO
Division of Radiation Oncology
National Cancer Center Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha,
Kashiwa 277-8577 Japan

別刷請求先：〒277-8577 柏市柏の葉6-5-1
国立がんセンター東病院粒子線医学開発部
荻野 尚

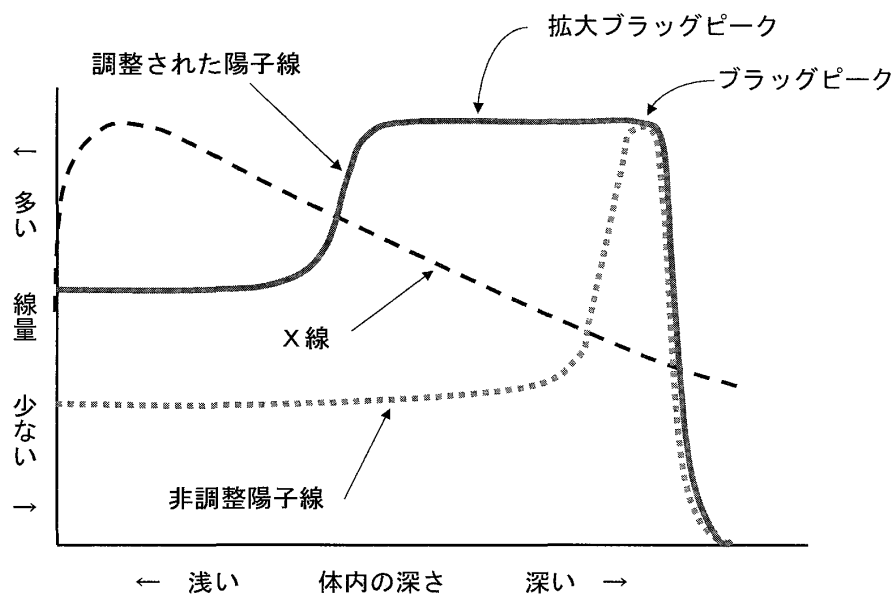


図1 陽子線とX線の深部線量分布の比較

ある大きさの病巣を治療する時には、病巣の深さと大きさに合わせ陽子線を調整し、拡大ブラッグピークを作って治療する。

界初の医療専用陽子線治療装置を導入したのを端緒に、1998年には国立がんセンター東病院の陽子線治療施設が国内初の医療専用施設として治療を開始した¹⁾。現在では国内で4、海外でも3の医療専用施設が開設され、さらに世界の多くの施設で建設中である。尚、粒子線のうち、最も軽い陽子線の放射線としての生物学的効果はX線やコバルト γ 線と同等であるのに対して、炭素より重い、いわゆる重粒子線（正確には重イオン線）は生物効果が高い点が異なる。これらは相反する特徴を有する。すなわち、陽子線のように生物学的効果がX線と同等である点は、従来の放射線治療の生物学的知見をそのまま利用できるという利点になる。一方で、炭素イオン線のように生物学的効果が高い放射線は、独自の研究を要することになる。

医療専用装置と治療の実際

医療専用施設では効率よく装置を利用するため、ひとつの加速器に対して複数の照射室を設置することと、患者さんの治療体位（通常のリニア

ック同様寝台に寝かせる）を変えずに任意方向からの照射を行うための回転ガントリーとよばれる照射部回転機構を備えることが一般化し、最適方向からの照射が容易となった。陽子線エネルギーは深部臓器がんの治療も可能な230 MeV（体内飛程で約30cm）以上が一般的である。

実際の治療は基本的にはリニアック等のX線治療と変わりはない。CT画像をもとに治療計画を立て、それにもとづいて治療を実施するが、X線治療との違いは患者固有のコリメータ、ボラスといった器具を作製することである。これは陽子線を病巣の形や大きさに一致させて照射するための器具で、この製作に1-2日要する。また、毎回治療の直前に照射位置の確認のためにX線撮影を行い、位置ズレがある場合は補正を行う。これは陽子線治療がピンポイント照射であるために必須である。また、肺や肝臓のように病巣の呼吸性移動がある部位への照射の際には呼吸同期装置を用いて、一定呼吸相の時のみビームが出射されるように工夫が施されている。1回の治療に要する時間は15-30分であり、そのうち正味の照射時間はたかだか1分程度である。



図2 頭頸部がん（篩骨洞癌）症例

- 左 治療前 CT：腫瘍は右眼窩へ浸潤し、右眼球突出をきたしている。
 中 陽子線の線量分布図：眼球や脳へはほとんど照射されない。
 右 治療後 CT：腫瘍は消失し、両眼の視力は保たれた。

陽子線治療の臨床成績

代表的ないくつかの疾患について治療成績をレビューする。

1. 頭頸部腫瘍

頭頸部腫瘍は手術と放射線が治療法の主体となる。治療成績は腫瘍の存在部位や進行度により左右され、一般論は言いがたい。しかし通常の放射線による進行がんの治療においてはしばしば正常組織障害が問題となる。即ち、脳・眼球・唾液腺・粘膜などの障害を来し、著しく QOL を低下させることがある。

国立がんセンター東病院では 1998-2003 年の間に頭頸部がん 77 例を陽子線で治療したが、そのうち鼻・副鼻腔原発で 3 ヶ月以上の経過観察が可能であった 33 例を解析した。男/女比は 19/14、年齢中央値 56 歳 (30-84)、原発部位は、上顎洞 13、鼻腔 12、篩骨洞 4、蝶形骨洞 2、前頭洞 1、その他 1 で、総線量は中央値 65Gy (60-70) であった。観察期間中央値 25 月で、2 年粗生存率 72%、2 年局所制御率 74% であった。視力障害の発生はなかったが、白内障が 4 例に認められた。図 2 に示すように眼球に近接した腫瘍でも視力を

温存して治癒を得ることが可能であった。MGH では感覚神経芽細胞腫・神経内分泌系腫瘍 19 例に対して化学療法 (CDDP + ETOP) と陽子線 (69.2Gy) などを組み合わせて治療し、5 年局所制御率 88%、5 年生存率 74% と報告し、この腫瘍に対して化学療法と陽子線治療の組み合わせは手術や従来の放射線治療に比べるとはるかに有害事象の少ない優れた治療法であると考察している²⁾。LLUMC では上咽頭癌 X 線照射後の局所再発に対して陽子線による再照射が行なわれ、2 年生存率 50% を報告し、救済治療としての有効性を示した³⁾。

2. 頭蓋底腫瘍

脳や脊髄に隣接する部位に生じた骨軟部腫瘍は、根治的手術が困難な上に従来の放射線治療では中枢神経系への重篤な晩期障害を恐れて十分な線量が投与できず多くが治癒困難な腫瘍と考えられてきた。線量集中性に優れた陽子線をこれら腫瘍の治療に用いる試みは早くから行われている。

MGH では 1975-1998 年までの間に頭蓋底・頸椎の脊索腫また軟骨骨肉腫患者 621 例に陽子線治療が施行された。66-83 Gy (中央値約 69 Gy) が照射され、10 年局所無病生存率は、頭蓋底腫瘍

の軟骨肉腫で94%, 脊索腫54%であった。これらの陽子線治療症例では、高線量が投与されたにも関わらず障害発生頻度は比較的low、頭蓋底腫瘍治療例の重篤な脳障害は約6%、視力障害は約4%にとどまった。また本治療法の成績は、従来の放射線治療成績のいずれの報告と比較しても著明な向上を示すものである⁴⁾。

3. 肺癌

肺癌の病期I-III A期患者の標準的治療は外科手術であるが、年齢の高齢化に伴い手術不応の患者が増大している。それら手術不応患者に対しては放射線治療が行われてきたが、T1-2に対する従来の放射線治療成績は5年生存率で10-42%である。

筑波大学で2000年までに51例の非小細胞肺癌が陽子線で治療され、5年生存率はI-II期41%⁵⁾、特にIA期では62.5%であり、この治療成績は外科治療成績と遜色のないものである。LLUMCでも51-60GyE/10回/2週のプロトコルで68例が治療され、3年局所制御率は74%、3年粗生存率ならびに原病生存率はそれぞれ44%、72%であった⁶⁾。国立がんセンター東病院ではT1-2N0M0のI期非小細胞肺癌に対する線量増量試験を実施し、さらにプラクティスとして80-88Gyの高線量照射を行い2003年10月までに治療された36例を解析した。男/女比は29/7、年齢中央値75歳(63-87)で、IA/IB期は17/19であった。観察期間中央値18月(3-48)において、局所再発は2例のみで、2年局所制御率は93%、2年生存率は81%であった⁷⁾。

4. 肝細胞癌

筑波大学で多数例の治療が行なわれており、2000年までに治療された162症例192病変の分析が報告されている。陽子線単独治療あるいは肝動脈塞栓術併用動注療法との併用治療が行われ、陽子線の平均総線量は72Gyであった。5年局所制御率は87%と良好な成績が得られ、しかも照射中および照射後のQOLはきわめて良好であった。生存率も5年23.5%で外科治療と同等であ

る。これまでの治療経験を踏まえて、びまん型や多発例および著しく肝機能の悪い症例を除く多くの症例は陽子線治療の対象となると考えられる⁸⁾。

国立がんセンター東病院では早期第II相試験を実施し、30例が登録された。76Gy/20回の陽子線照射を行い、治療終了4週後の時点でCR1例、PR1例、NC28例であった。PR、NCの29例中28例でその後徐々に腫瘍は縮小し、2年局所制御率は96%であった。観察期間中央値31月で2年生存率は63%であり、筑波大学の成績が追認できたと考えられた⁹⁾。

5. 前立腺癌

前立腺癌に対する陽子線治療は米国で積極的に行われている。MGHでは1981-1992年の間、III/IV期症例を対象にX線による標準的治療群(67.2Gy; arm 2 (99例))と陽子線照射を追加することで総線量を12.5%増加させた高線量群(75.6Gy; arm 1 (103例))を比較した第III相試験が行なわれた¹⁰⁾。解析の時点では両治療群の間で、粗生存率、局所制御率などに有意差は認められなかった。ただし、前層別された低分化型腺癌57例に限ると、8年局所制御率はそれぞれ、84%(arm 1)と19%(arm 2)で、陽子線追加による高線量治療群の成績が有意に良好であった。

LLUMCからは1255例の解析が報告されている¹¹⁾。臨床的に骨盤内リンパ節転移のリスクが高いと思われるものにはX線による骨盤照射45Gy/25回を行い、前立腺局所への陽子線照射30Gy/15回が追加され(前立腺総線量75Gy)、リンパ節転移リスクの低いものには陽子線単独74Gy/37回の照射が行われた。5年生存率は89%で、5年の遠隔転移出現率8%、局所再発率5%であり、生化学的無病生存率についても手術(前立腺全摘術)と同等以上であった。有害事象については、直腸障害grade 2は3年で21%に認められたがgrade 3以上は生じなかった。膀胱障害に関しては、grade 2が3年で5.4%、grade 3は2例で出現したが尿道狭窄例は生じなかった。全体のgrade 3発生率は3年0.3%と極めて低値であ

った。

将来展望

国立がんセンター東病院の陽子線治療は2001年7月に高度先進医療の認可を受けた。費用は288万3千円である。費用が高額であることが難点であるが、切らずに治すという点では極めて優れた治療法である。今後は多施設共同臨床試験によるエビデンスの確立、局所進行がん（特に肺癌・食道癌）などに対する治療戦略を構築する必要がある。保険診療への移行のためには治療施設がもう少し増え、施設の国内適正配置を図る必要があると考えられる。

参考文献

- 1) 荻野 尚：陽子線治療. 血液・腫瘍科 36: 453 - 459, 1998.
- 2) Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, Ancukiewicz M, McIntyre J, Adams J, Rosenthal S, Joseph M and Amrein P: Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton - photon radiotherapy. *Cancer* 94: 2623 - 2634, 2002.
- 3) Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, Grove RI, Teichman SL, Watt DK and Slater JM: Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy - dose - volume histogram analysis. *Radiology* 213: 489 - 494, 1999.
- 4) Munzenrider JE and Liebsch NJ: Proton therapy for tumors of skull base. *Strahlenther Onkol* 175 (Suppl. 2): 57 - 63, 1999.
- 5) Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Akine Y, Ishikawa S, Satoh H and Sekigawa K: Clinical evaluation of proton radiotherapy for non - small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 7 - 13, 2003.
- 6) Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW and Slater JM: Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 126: 1198 - 1203, 2004.
- 7) Nihei K, Ogino T, Ishikura S and Nishimura H: High dose proton beam therapy (PBT) for stage I non - small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (in press).
- 8) Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chunganji Y, Kagei K, Shoda J, Hata M, Abei M, Igaki H, Tanaka N and Akine Y: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 11: 3799 - 3805, 2005.
- 9) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, Nagase M, Nihei K and Ogino T: Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 1839 - 1846, 2005.
- 10) Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, Young RH, Shipley JW, Zeitman AL and Biggs PJ: Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 32: 3 - 12, 1995.
- 11) Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT, Bush DA, Jaboa BR, Levy RP, Grove RI, Preston W and Slater JM: Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 348 - 352, 2004.