

がん治療の新たな展開

10. 重粒子線治療・陽子線治療

北海道大学大学院 医学研究科 病態情報学講座
放射線医学分野 教授

白土博樹

1. はじめに

日本人の2人に1人が罹り、3人に1人が命を落とす癌の克服は国民的な課題である。癌治療の3本柱のひとつである放射線治療には、1) 患部の形態・機能を温存できる、2) 高齢者にも対応できる、3) 体のどの部分の癌にも適用できる、という大きな利点があり、この10年間で癌患者への使用頻度は15%から25%に急増している。平成27年には40%の患者(36万人)が放射線治療を受けると推定されているが、世界の先進国では60%の患者が放射線治療を受けている現状を鑑みれば、切らずに治し、高齢者に優しい放射線治療は、わが国で健康長寿を実現するために推進すべき必要不可欠な治療手段であると言える(図1)。

現在の放射線治療はほとんどがX線による治療であるが、今後は、特に大きな腫瘍や多くの線量を要する癌に対して、さらに優れた成績が期待できる粒子線治療が期待されている。最近、質量の大きな炭素原子を加速する炭素線治療が重粒子線としてよく報道され、質量が電子よりは大きく炭素よりは小さな陽子を加速している陽子線治療の成績も報道され、患者からの問い合わせも増えている(図2)。一

放射線治療を受ける患者数は急増

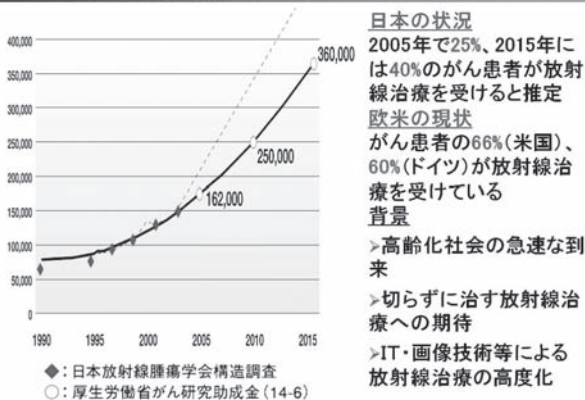


図1 放射線治療の需要の時間的変化と欧米との比較

粒子線のいろいろ

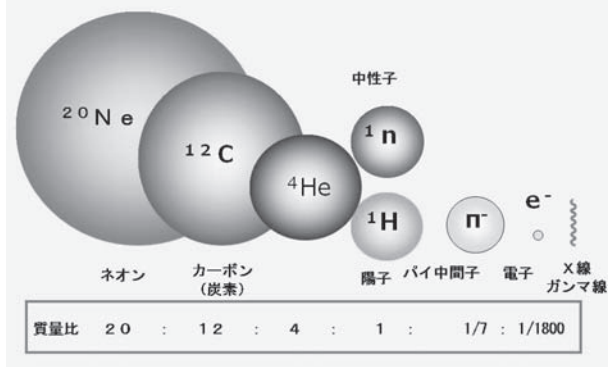


図2 放射線治療に利用される粒子の質量の比較

般マスコミだけではなく、良質な医学雑誌において科学的な成績の報告も増えてきたため、これらについて、そろそろ医師として正確な情報を知っておく必要がある。

2. 重粒子線治療・陽子線治療とは何か

癌の放射線治療は、素粒子やイオンを、光速に近いスピードで加速し、体内深くの癌組織にまで到達させ、そこに電離現象を起こさせ、それによって癌細胞のDNAなどに損傷を与え、予定外の化学反応を起こした癌細胞を死に至らしめる治療法である。放射線治療の究極の課題は、正常組織を避けていかに癌を選択的に根絶するか、個々の癌に合わせた最適化をいかに行うかである。

放射線治療の中で、炭素イオン線や陽子線を用いると、体をすり抜けることなく、体表面からある一定の深さで止まる。イメージとしては、図3にある砂場の上で砲丸投げをしている図を見ていただくとわかりやすい。入射ビームのエネルギー(上に向かって投げて位置エネルギーを与えているのは、陽子にエネルギーを与えていることの比喻で、実際に

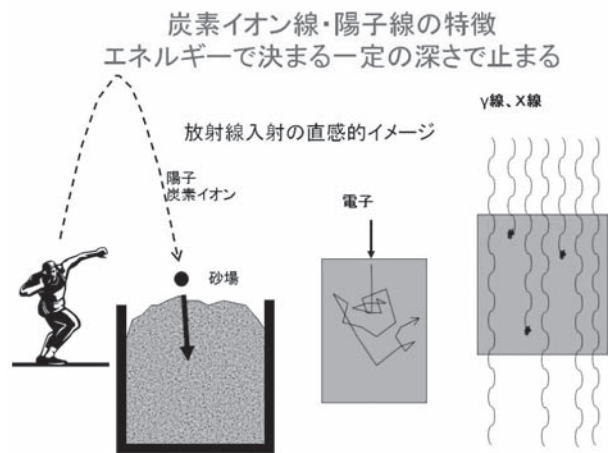


図3 炭素イオン線・陽子線・電子・γ線・X線が体内に入射したあとの挙動の直感的イメージ(筑波大学・医・放 櫻井教授より)

は同じ方向に陽子を加速する)により止まる深さを調節することで、腫瘍の位置だけに多くの放射線を集めることができるため、従来のコバルト γ 線やX線治療よりも優れた放射線の分布を作ることができる。しかも、止まった場所では、一段と周りの電離を多く起こし、ブラッグ・ピーク(Bragg Peak)と呼ばれる線量分布を形成する(図4)。このブラッグ・ピーク形成は、なかなか原因の説明が難しいのであるが、上記の図3の比喻でいえば、砲丸自体が電気を帯びていて、止まったところの周りだけに電離をたくさん起こすイメージである。

各放射線の吸収線量深部率

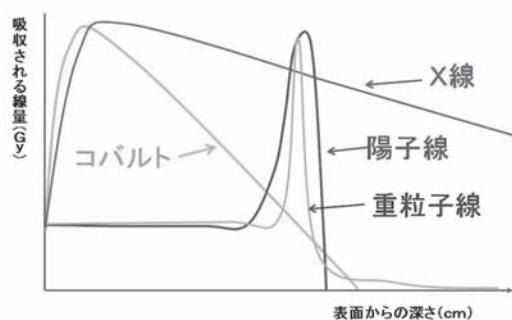


図4 コバルト γ 線、X線、重粒子線(炭素イオン)、陽子線の体の表面からの吸収線量深部率の比較

あまりにピークの幅が短い場合には、深さ方向に意図的にピークの幅を広げる必要がある。その方法には大きく分けて2種類あり、①ビームの中間に金属やプラスチックを入れて、治療領域にブラッグピークを拡大して平坦部分を形成する方法と、②ビームのエネルギーそのものを調節して、治療領域の深さをカバーするスポットスキャン法である。いずれにしても、X線と比べて深部だけに高い線量を与えることができるのであるが、注意が必要なのは、一方向ばかりから照射すると、皮膚表面の線量はX線治療法よりもかえって高くなってしまう点である。このため、炭素イオン線や陽子線治療でも、2方向以上から照射して、皮膚表面の線量を少なくすることが重要である。

3. 重粒子線治療と陽子線治療の比較

陽子線は治療装として、この10年でかなり進歩し、X線治療と同じく、ガントリーという部分を有し、患者の周りを360度どの方向からでも照射できるため、自由に2方向以上を使った照射が可能であり、実臨床の場での制約は少ない。このため、世界最大のがん治療センターであるM.D.Anderson病院でも4年前に日立製作所の陽子線治療装置を導入し、その後、世界的に陽子線治療の普及が始まりつつあり、平成23年1月現在で27施設がある。

陽子線よりも質量の大きな粒子を加速する炭素線

治療が、日本の放射線医学総合研究所を中心に、世界の3つの施設で実施されている。陽子線治療に比べて、炭素粒子が陽子よりもさらに重たいために、横方法の散乱がさらに少なく、ビームのシャープさが良いことが特徴である。ただし、進行方向のブラッグピークより深い部分の線量は陽子線治療よりもやや高くなる(図4)。

炭素線治療装置の問題は、①粒子が大きすぎて、その加速装置には膨大な建設費用と維持費が必要であること、②装置が大掛かりすぎて360度の任意の方向から照射することがまだできず、固定された垂直ビームと水平ビームと、斜め45度の2~3方向からの照射になることである。そのため、患者体内の線量分布を良くすることにかけては、重粒子線治療にはまだ限界があり、現在、さらに装置を小型化する開発がなされつつある。

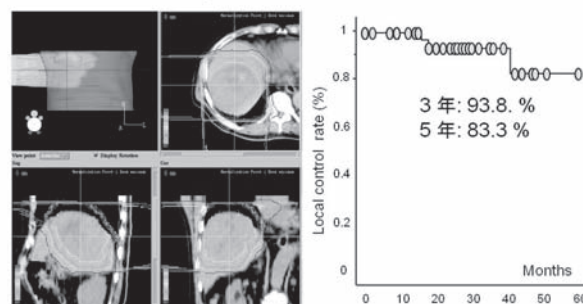
ガントリー型の炭素線治療装置は20年後には実用的なサイズになるかもしれないが、その効果が陽子線治療に比べて優れている疾患はまだ不明で、さらなる研究的開発が必要である。

実用的な粒子線治療装置としては、陽子線治療がX線治療装置に代わって放射線治療装置の最先端医療機器となる可能性が高まっており、米国を中心に急激な施設の建設ラッシュが始まっている。そうは言っても、多くの陽子線治療施設では、装置+施設で初期投資が70~100億円近くが必要であり、医学物理士などの人件費を加えた維持費も年間5~10億円がかかっている。さらなるコストダウンが求められているが、安易な開発プロジェクトは話題先行で投機的なものもあり、途中で資金繰りが困難となり挫折するリスクもあるので、加速装置の専門家たちは、病院経営者たちに冷静な対応を呼びかけている。

4. 陽子線治療の臨床成績

① 肝がん

肝臓がんは、放射線治療に対して感受性の高い腫瘍であるが、いままでの放射線治療では、肝臓の正常組織への照射範囲が広すぎて、高い線量を腫瘍に集中することができなかった。陽子線治療では、深



(Fukumitsu N et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 74: 831-836, 2009)

図5 肝がんの陽子線治療の線量分布と治療成績(筑波大学)

部方法への線量を格段に減らせることができるため、高い線量を短期間で照射することが可能になっている。肝がんに対して世界で最も経験のある筑波大学では、図5のような巨大な肝がんに対しても66GyE/10回/2週間(Eはequivalentを示し、X線治療と同等の線量とした場合の線量を示す)を照射しており、3年で93.8%、5年で83.3%の制御率であることを発表している。

陽子線治療の素晴らしいところは、肝がんの腫瘍体積が大きいからといって腫瘍への線量を下げる必要が少ないことであり、この点で従来のX線治療の常識を根本から覆した。図6は、直径10cm以上の巨大肝がんに対する筑波大学の局所制御率を示し、3年以降も87%を維持しており、小さな腫瘍とそん色ない。これは、投与できた放射線線量が高いことを考えると当然であるが、そのような治療をX線で行うことは不可能である。

10cm以上の巨大肝細胞がんの成績

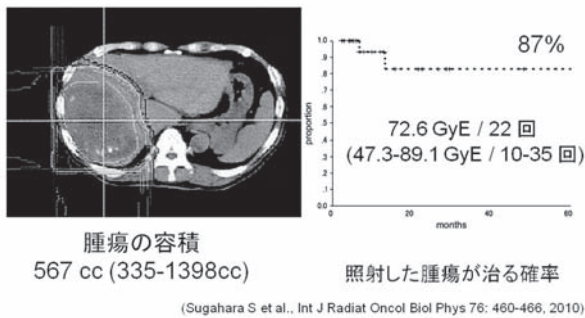


図6 10cm以上の巨大肝がんの陽子線治療の線量分布と治療成績 (筑波大学)

また、従来は根治的治療を行うことが難しかった門脈腫瘍塞栓がある肝がんに対する治療成績も優れており、しかも有害反応も極めて少ないことが報告されている (図7)。

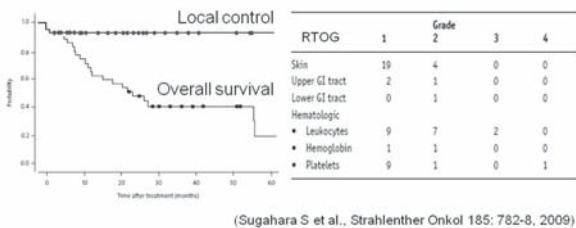


図7 門脈腫瘍塞栓 (V3, 4) を有する肝がん35例に対する陽子線治療の局所制御率、総生存率、と有害反応 (筑波大学)

これらの治療成績は生存率にも反映されつつあり、筑波大学の陽子線治療成績と、肝癌研究会の追跡調査では、手術との比較で陽子線治療と生存率に差を認めていない (図8)。randomized trialではないので確定的なことは言えないが、いずれも局所治療であるため、生存率にあまり差がでないことには

矛盾はない。陽子線治療は、前回の肝がんのガイドラインが改定されたのちにこれらの成績が公表されたので、まだ標準的治療には至っていないが、少なくとも、非手術的な治療選択肢として、医師が知っておくべき内容になってきている。

治療法別の生存率 新鮮(無治療)例、肝癌研究会追跡調査

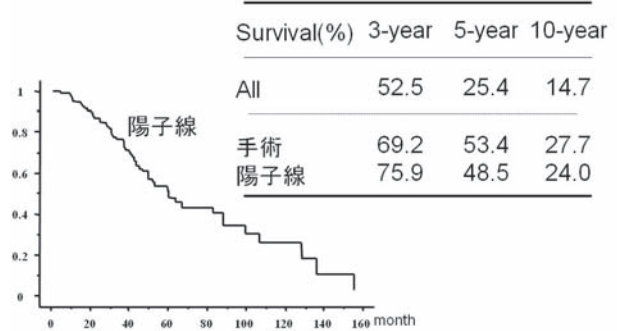


図8 肝がんに対する陽子線治療と手術成績の文献学的な比較 (資料提供：筑波大学・医・放 櫻井教授)

② 肺癌

非小細胞肺癌 (腺癌、扁平上皮癌) は、3 cm以下の小さな腫瘍には、大量の放射線を短期間で照射する定位X線治療でも、十分優れた成績が達成されている。しかし、X線では腫瘍体積が大きくなると、まわりの正常組織への線量を減らすことができないため、大きな腫瘍には満足な高線量の治療ができなかった。

そんな中、陽子線治療の体積の大きな肝がんでの成功に刺激されて、II-III期の非小細胞肺癌 (腺癌、扁平上皮癌) での陽子線治療による治療成績向上が期待され、M.D.Anderson病院を中心に臨床研究が進んでいる。もちろん、リンパ節転移や遠隔転移への治療は、集学的な治療が必要であり、そういった意味では、単なる「陽子線治療センター」とではなく、呼吸器科や腫瘍内科の整った総合病院の中に陽子線治療装置が備わっていることがふさわしい時代になっている。

また、肺は肝臓よりもさらに呼吸性移動の影響が大きいので、呼吸による腫瘍位置の移動をいかに制御するかが重要な研究課題になっている。従来の陽子線治療装置も、体表面の動きをもとに、呼吸同期照射を行ってきたが、今後、動体追跡放射線治療技術など、新しい呼吸制御システムとの融合が期待されている。動体追跡装置は、腫瘍近傍に留置した1.5mmの金マーカーを追跡しながら、予定した部位±2 mmの精度で照射を可能とする方法で、X線治療ではすでに多くの実績を挙げてきている (図9)。

北海道大学は、最先端研究開発支援プログラムにて、動体追跡装置+陽子線治療装置の開発を行って

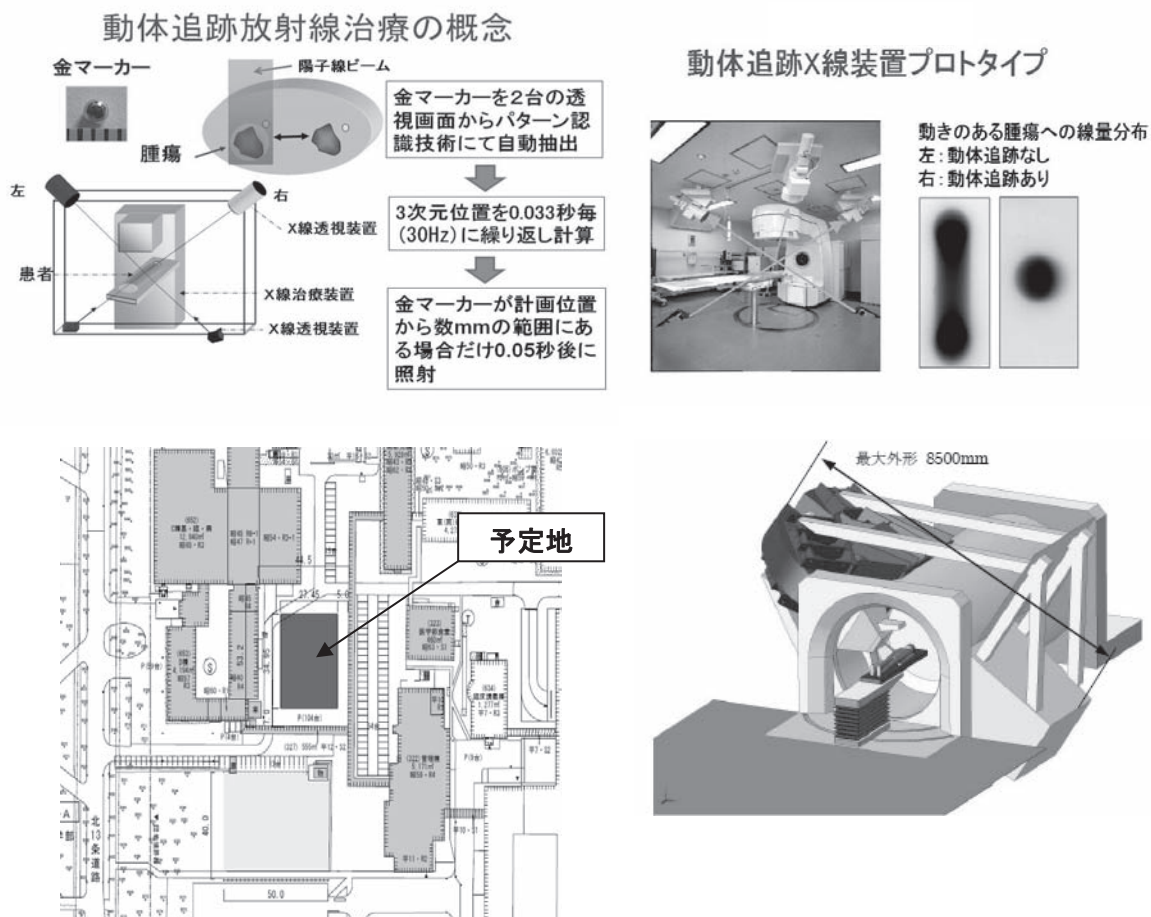


図9 (左上) 動体追跡照射の概念 (右上) 動体追跡X線治療装置プロトタイプ (左下) 北海道大学病院内陽子線治療施設予定地 (右下) 開発予定の小型陽子線治療装置外観

いる(図9)。同装置は、従来の陽子線治療装置よりかなりコンパクトな設計となっており(それでもガントリーの最大外径は8.5mあるが)、今後、北海道大学病院への導入が予定されている。実際には、図9に示すように、現北大病院本館と歯科センターと医学研究科の2階をつなぐ渡り廊下が囲む駐車スペースに、平成23年度中に施設の着工が始まる。装置が患者治療に利用可能となる時期は、平成25年度末を予定している。根本的に考え方を変え、スポットスキャンに特化した装置で、初期費用・予想

維持費とも大幅に軽減されている(図10)。

③ その他の腫瘍

その他、陽子線治療の効果が期待できる腫瘍として、小児腫瘍、前立腺癌、頭頸部癌(悪性黒色腫、腺様う胞癌など)、頭蓋底腫瘍(脊索腫・髄膜腫など)、軟部組織の肉腫(横紋筋肉腫など)などが挙げられている。

小児の腫瘍に関しては、通常のX線治療では骨の成長障害が認められるため、腫瘍が治癒したあとも、骨の成長障害で悩む患児が少なくない。陽子線治療では、照射する範囲を狭くできるために、この問題をより良い方向に解決できる。

前立腺癌では、X線による強度変調放射線治療でも優れた成績が得られているが、陽子線ではさらに周囲への不必要な照射が減り、良い成績が得られることは間違いない。

頭頸部では、X線治療よりも深部の脳組織などへの不必要な照射部分を減らすことができるため、鼻・副鼻腔のX線抵抗癌などで優れた成績を挙げている。兵庫粒子線医療センターでは、炭素線と陽子線を、それぞれの線量分布を作ってみて、分布のよい方の治療をしている(図11)。その成績によると、陽子線治療と炭素線治療の間に、治療成績上、有意な差を認めていない。

研究開発の成果:達成される具体的内容

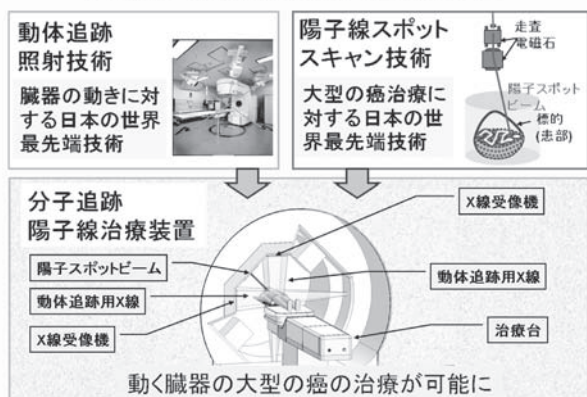


図10 分子追跡陽子線治療装置の開発

兵庫粒子線医療センター 頭頸部癌治療成績

粒子種による比較: 陽子線 vs 炭素線

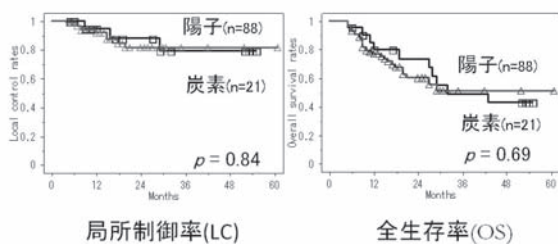


図11 頭頸部癌に対する陽子線治療と重粒子線治療(炭素線)の成績の比較(兵庫粒子線医療センター 村上先生より)

骨肉腫や直腸癌の骨盤内再発に関しては、放射線医学総合研究所の炭素線治療が多くの症例で優れた臨床研究成績を報告している。陽子線治療での成績はほとんどなく、重粒子線が陽子線よりも成績がよいかどうかは、はっきりしていない。

4. まとめ

陽子線治療は、平成23年1月時点では保険適応もないため、患者負担が一連の治療で、250万～300万円程度必要である。ただし、先進医療の適応を受けており、生命保険の種類によっては、全額カバーされる場合もある。社会的な意義・効果が高いことが分かっている小児腫瘍への治療、手術困難な頭蓋底腫瘍、肝がんの非手術的治療などで、近いうちに保険適応となる可能性もあり、一般診療の中での重要な位置づけがされつつある。

また、非小細胞肺癌に対しては、小型の癌でももちろんのこと、動体追跡装置との組み合わせなどで、従来のX線治療では治療困難であった腫瘍体積の大きな第Ⅱ-Ⅲ期の病態においても治療効果が期待でき、北海道大学病院を中心とした最先端医療研究が始まりつつあり、国内外の注目を浴びている。炭素線治療も優れた成績を出しているが、陽子線治療と同等という報告もある。装置自体の小型化など、開発研究を続けるべき時期にあると考える。

一方、いまだに世界の放射線治療患者の99%は、コストパフォーマンスの優れたX線治療を受けており、これからも、X線治療の重要性には急激な変化はないと思われる。放射線治療において、安易な“最先端医療”＝“最高医療”という図式は当然ながら当てはまらず、“最先端医療”＝“最危険医療”であったり、単に“最高額医療”だったりする場合もあり、粒子線治療では、適応疾患をしっかり見極める必要がある。また、放射線治療装置を有するがん治療病院では、医学物理士や品質管理士を雇用し、装置や技術の品質管理に十分な注意を払うことで、多くの腫瘍で陽子線治療に匹敵する治療成績を挙げることが可能であり、今後10～20年間、地域放射線医療としては、陽子線治療と従来の放射線治療の共存が極めて重要である。

参考文献

1. 荻野 尚、「陽子線治療」がん・放射線療法2010、529-535、2010、篠原出版新社
2. 辻 比呂志、鎌田 正、「重粒子線治療」がん・放射線療法2010、536-549、2010、篠原出版新社

北海道医師会サポートセンターのご利用について

◇情報広報部◇

北海道医師会サポートセンターでは、本会提供のメールアドレスに関するご相談だけでなく、パソコン操作やインターネット利用に関する質問対応も承っております。日頃のパソコン利用におけるちょっとした疑問点やトラブル対応の第一相談窓口として、お気軽にご利用ください。

お問い合わせ例

パソコンをMacに変えたら使い方がよくわからない・・・ご利用方法をご案内
 プロジェクターでパソコンの映像を映したい・・・ご利用方法をご案内
 光電話ってどうしたら使えるの・・・光電話についてご案内、取次ぎも可能
 エクセルの使い方がよくわからない・・・一般的な使い方であればご案内可能
 サポートに来てほしい・・・駆けつけ業者を手配します(有料となります)

お問い合わせ先：北海道医師会サポートセンター（平日 9:00～12:00、13:00～18:00）

○TEL： 011-738-3401

○E-mail： support@hokkaido.med.or.jp