



Title	筑波大学陽子線医学研究利用センターにおける新陽子線施設での初期臨床経験
Author(s)	影井, 兼司; 徳植, 公一; 菅原, 信二 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2004, 64(4), p. 225-230
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15282
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

筑波大学陽子線医学研究利用センターにおける 新陽子線施設での初期臨床経験

影井 兼司^{1), 2)} 徳植 公一^{1), 2)} 菅原 信二²⁾ 幡多 政治^{1), 2)}
井垣 浩^{1), 2)} 橋本 孝之²⁾ 大原 潔²⁾ 秋根 康之^{1), 2)}

1) 筑波大学陽子線医学研究利用センター 2) 同附属病院放射線腫瘍科

Initial Experience of Proton Beam Therapy at the New Facility of the University of Tsukuba

Kenji Kagei^{1), 2)}, Koichi Tokuyue^{1), 2)},
Shinji Sugahara²⁾, Masaharu Hata^{1), 2)},
Hiroshi Igaki^{1), 2)}, Takayuki Hashimoto²⁾,
Kiyoshi Ohara²⁾ and Yasuyuki Akine^{1), 2)}

Purpose: To present the initial experience with proton beam therapy at the new Proton Medical Research Center (PMRC) of the University of Tsukuba.

Materials and Methods: The new facility has a synchrotron with maximum energy of 250MeV and two rotational gantries. We treated 105 patients with 120 lesions with proton beams in the first year, beginning in September 2001. The most common lesion treated was primary liver cancer (40 lesions) followed by lung cancer, head and neck cancers, and prostate cancer. Concurrent X-ray radiotherapy was given for 38 of the 120 lesions.

Results: The median follow-up period was 11 months (range, 1-19 months). Of the 105 patients, 97% had Grade 0-2 RTOG/EORTC acute morbidities, while the remaining 3% had Grade 3. Tumor response after irradiation was CR for 35% of the lesions, PR for 25%, SD for 22%, PD for 9%, and not evaluated for 9%.

Conclusion: The proton beam therapy conducted at the new facility of the University of Tsukuba was safe and effective.

Research Code No.: 600

Key words: Proton therapy, Respiratory gated irradiation

Received Oct. 16, 2003; revision accepted Feb. 26, 2004

1) Proton Medical Research Center, University of Tsukuba

2) Department of Radiation Oncology, University Hospital, University of Tsukuba

別刷請求先

〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

筑波大学陽子線医学研究利用センター附属病院放射線腫瘍科

影井 兼司

はじめに

陽子線治療は従来のX線より優れた線量分布が得られ、また施設建設費用が粒子線治療の中では比較的安価であるため、従来の放射線治療にかわりうる放射線治療法として期待されている¹⁾。本治療は1950年代に開始されて以来、世界各地の物理学研究所の加速器を用いて陽子線治療の臨床研究が行われてきた。PTCOG (Particle Therapy Cooperative Group)の2003年1月時点での集計では、28の施設の33,398例に陽子線治療が行われている²⁾。欧米からは眼の葡萄膜悪性黒色腫や頭蓋底脊索腫や軟骨肉腫などで良好な治療成績が報告されている。

筑波大学では文部科学省高エネルギー加速器研究機構(以下、高エネ研)のブースターシンクロトロンから得られる陽子線を用いて、1983年から陽子線治療を開始しているが³⁾、肝細胞癌等で良好な治療成績を得た³⁾。しかし、高エネ研では、500MeVのビームを230MeVまで減速して使用したため、散乱線の混在によりビームの質は低下していた。また、水平と垂直の固定ビームのみで照射を行っていたため、任意の角度からの照射や1日2門以上の照射は困難であった。さらに、物理学研究用の加速器を利用していたため、陽子線治療が可能な時間は著しく制限され、少分割照射を選択せざるを得ないこともあった。これらの問題を解決するため、2001年9月から医療用加速器を導入した新設での陽子線治療を開始した。1年間の臨床経験を短期間の腫瘍効果および急性期障害を中心に検討したので報告する。

対象および方法

1. 患者背景

2001年9月から2002年8月までに治療機器の医療用具としての治験の6例を含め105人に陽子線治療を行った。全例で患者本人ないし親権者(未成年者などの場合)の同意を得た。年齢は11~90歳(中央値67歳)で、男性70人、女性35人で、PSは0が19人、1が75人、2が11人であった。

Table 1に原発臓器および病理組織診断の分布を示す。肺癌と食道癌に対して陽子線治療を行った患者が1人あり、

Table 1 Summary of primary organs and pathology

Primary organs	Number of organs	Histology	Number of organs
Liver	35	Hepatocellular carcinoma	34*
		Cholangiocellular carcinoma	1
Lung	18	Adenocarcinoma	10
		Squamous cell carcinoma	5
		Small cell carcinoma	2
		Non-small cell carcinoma, unspecified	1
Head & Neck	13	Squamous cell carcinoma	7
		Olfactory neuroblastoma	2
		Adenocarcinoma	1
		Papillary carcinoma	1
		Osteosarcoma	1
		Leiomyosarcoma	1
Prostate	8	Adenocarcinoma	8
Esophagus	5	Squamous cell carcinoma	5
Brain/Skull base	4	Glioblastoma	2
		Chordoma	1
		Adenoma	1
Others	23	Adenocarcinoma	11
		Others	12
Total	106**		106**

*Of the 34 patients with hepatocellular carcinoma, 27 were diagnosed based on clinical studies alone.

**One patient had two primary organs treated with proton therapy.

Table 2 Number of patients and lesions by organ of treatment

Treatment organs	Primary/metastatic/sites	Number of patients	Number of lesions
Liver	Primary	35	40
	Metastatic	7	12
Lung	Primary	15	15
	Metastatic	3	4
Head & Neck	Nasal/paranasal	5	5
	Oropharynx	3	3
	Oral cavity	1	1
	Orbit	1	1
	Maxilla	1	1
	Cheek	1	1
	Neck lymph node	1	1
Prostate		8	8
Esophagus		5	5
Brain/Skull base	Brain	2	2
	Skull base	2	2
	Pituitary gland	1	1
Others		18	18
Total		109*	120

*In four patients, proton therapy was given to two organs.

延べ総数は106人であった。28人は臨床診断のみで病理組織診断は得られていなかった。

Table 2 に治療臓器別の内訳を記す。4人で2つの臓器に11人で2つ以上の病変に陽子線治療を行った。

治療臓器が肝臓の42人(52病変)のうち、原発性が35人(40病変)、転移性が7人(12病変)で、原発性のうち肝細胞癌が34人、胆管細胞癌が1人であった。肝細胞癌34人の陽子線治療の直前のChild-Pugh分類はAが21人、Bが6人、Cが7

人で、15人でTAEを併用した。

治療臓器が肺の18人(19病変)のうち、原発性が15人(15病変)、転移性が3人(4病変)であった。原発性肺癌のうちの2人は化学療法後に陽子線治療を行った。

頭頸部扁平上皮癌7人の内訳は、鼻腔・副鼻腔癌が3人、中咽頭癌が3人、口腔癌1人であった。嗅神経芽腫の2人、乳頭癌(甲状腺癌の頸部リンパ節転移)および平滑筋肉腫(頬部)の1人は再発例であった。骨肉腫の症例は術前照射として陽子線治療を行った。

前立腺癌8人中7人は前治療として内分泌療法が実施され、うち5人は放射線治療開始後も継続されていた。照射前のPSA値は3人で高値を示し、残り5人は内分泌療法により照射前には正常化していた。グリソンスコアは6以下が2人、7以上が5人であった。

食道癌の内訳は、胸部中部食道が3人、胸部下部食道が1人、頸部食道が1人であった。4人は化学療法は併用せず、1人は他院で化学放射線治療が行われ、30Gy照射時点で当施設を受診し、陽子線治療を行った。

治療臓器が脳・頭蓋底の5人のうち、2人は多型性膠芽腫で、斜台原発の脊索腫、下垂体腺腫、乳癌の頭蓋底転移が各1人であった。

2. 陽子線治療装置

加速器系は前段加速器(3MeV-RFQ型ライナック、7MeV-ドリフトチューブライナック)、最大エネルギー250MeVのシンクロトロンからなる。加速された陽子は拡散共鳴取り出しにより、照射系に取り出され、その電流パルス(スビル)は0.1~0.5秒幅である。入射から出射までの標準の周期は2秒で、シンクロトロン内の陽子線ビームのエネルギーのフラットトップを維持する時間が可変で、最大5秒まで同期信号を待つことができる。

照射室は2室あり、同一の構造の回転ガントリーを有している。照射野形成装置は二重散乱体、SOBP(Spread Out Bragg Peak)を得るためのリッジフィルター、ビームの体内深度を調節するレンジシフター、30mm幅の電動多葉コリメータからなる粗コリメータ、照射野形状を決定する患者コリメータおよびボラスよりなり、二重散乱体からアイソセンターまでの距離は約3mである。SOBP幅は10mm間隔で10~100mmおよび120mmの範囲で、レンジシフターは水等価で1mm間隔で0~127mmの範囲で選択可能である。治療に使用したエネルギーは155MeV、200MeV、250MeVの3つである。幅5mm、厚み50mmの真鍮板を、照射野の形状に合わせて並べ、患者コリメータとした。ボラスの材料は木粉と樹脂の混合物で、原則として全例に作成した。照射野の大きさの上限は直径200mmである。

3. 治療計画

脳・頭頸部領域では熱可塑性樹脂の簡易型頭部固定用マスクを、体幹部領域では吸引式ビーズ固定バックを用いた。治療計画CTの撮像は撮像時間1秒のノーマルスキャン

で、呼吸同期照射を行う症例では呼吸同期装置で呼吸位相をモニターして、安静時呼吸の呼気相に撮像する呼吸同期撮像を行った⁴⁾。治療計画装置は当施設で開発したもので、ブロードビーム法およびペンシルビーム法での三次元の線量計算が可能で、2002年3月以降は全例ペンシルビーム法で線量計算を行った。臨床所見および画像診断をもとにCTVを入力し、原則として、線量分布の95~100%ラインが約5mmのマージンをもってCTVを囲むようにした。呼吸同期照射の場合は尾側方向に5mmのマージンを追加した。

治療条件で固体ファントムに照射し、照射野形成系の正副の透過型線量計と固体ファントム中の標的深さに置かれた基準線量計で線量を測定することにより患者較正を行い、さらにイメージングプレートを使用した分布測定を行う⁵⁾。正側のデジタル透視撮像装置で毎回位置決めを行った。

4. 呼吸同期照射

61人(73病変)で呼吸同期照射が行われた。照射病変の内訳は、肝臓41人(52病変)、肺16人(17病変)、食道2人、腎盂1人、膵臓1人であった。レーザー距離計を使って腹部の体表の動き検出し、呼吸信号を得、呼気終末時にのみ照射可能となるよう設定されている⁴⁾。

5. 線量分割

38病変ではX線を併用し、82病変では陽子線のみの放射線治療を行った。X線の併用は、照射の日程、照射野サイズなどを勘案して決定した。X線照射は原則として6ないし10MVのリニアックを使用した。

原則として、肝臓や末梢肺などは小分割照射、それ以外は標準的分割照射ないし1日2回照射を併用した。1日2回照射の対象は膠芽腫、頭頸部腫瘍、肺、食道腫瘍などであった。Table 3に総線量、照射回数、治療日数等を記す。尚、治験および臨床試験の開始に先立って行った細胞の照射実験から、Relative Biological Effectiveness (RBE)は1.0を採用した⁷⁾。

6. 検討方法

有害事象はEORTC/RTOG morbidity scoring criteriaに従い、照射開始日から90日までの放射線治療に起因した急性期有害事象とGrade 3以上の晩期有害事象について検討した⁸⁾。

標的病変の腫瘍縮小効果をResponse Criteria in Solid Tumor (RECIST)の基準に準拠して、最終観察日に局所一次効果を判定した⁹⁾。肝臓ないしは肺野の2個以上の病変に対して別々に照射野を設定した場合は、それぞれについて局所一次効果を判定した。前立腺癌は前立腺癌取扱い規約の腫瘍マーカーの評価法に従い、PSA値の変化を局所一次効果とした¹⁰⁾。

照射終了後は当院ないし当該病院で経過観察を行った。当院通院が困難な場合は当該病院で経過観察が行われた症例は、主治医ないし患者・家族との連絡により状態を確認した。

Table 3 Total tumor dose and fractions according to organ of treatment

Treatment organs	Primary/metastatic	Number of lesions	Total dose (Gy)			Fraction			Equivalent dose* ($\alpha/\beta=10$) (Gy)			Equivalent dose* ($\alpha/\beta=3$) (Gy)		
			Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max
Liver	Primary	40	60.0	50.0	72.0	10.0	10.0	22.0	78.1	62.5	87.0	101.3	79.2	108.0
	Metastatic	12	58.0	43.5	66.0	12.0	8.0	22.0	67.7	56.0	80.0	80.0	73.3	108.0
Lung	Primary, Stage I	8	50.0	50.0	80.0	10.0	5.0	40.0	80.0	62.5	83.3	108.0	80.0	130.0
	Primary, Stage II-IV	7	75.5	60.0	81.0	41.0	16.0	56.0	80.0	70.4	111.5	83.3	66.2	119.2
	Metastatic	4	50.0	48.0	80.0	8.0	5.0	40.0	80.0	64.0	83.3	108.0	80.0	130.0
Head & Neck		13	74.0	46.0	87.0	38.0	23.0	47.0	72.4	46.0	86.3	70.2	46.0	85.2
Prostate		8	76.0	61.6	76.0	39.0	32.0	45.0	74.2	61.2	76.0	72.4	60.0	76.0
Esophagus		5	76.0	57.9	80.0	38.0	30.0	40.0	76.0	56.7	80.0	76.0	55.1	80.0
Brain/Skull base		5	68.4	50.4	92.4	38.0	18.0	60.0	67.3	53.1	89.8	65.7	51.8	86.2
Others		18	68.0	30.0	82.0	19.5	10.0	44.0	70.0	32.5	95.7	74.7	36.0	114.8
Total		120	65.0	30.0	92.4	20.0	5.0	60.0	74.5	32.5	111.5	80.0	36.0	130.0

*Equivalent dose was calculated by converting the dose given to that of standard fractionation with 2 Gy fractions using linear quadratic mode.⁶⁾

Table 4 Tumor response according to organ of treatment

Treatment sites	Primary/metastatic	Number of lesions	CR	PR	SD	PD	Not evaluable
Liver	Primary	40	18	9	7	1	5
	Metastatic	12	2	6	4	0	0
Lung	Primary	15	5	7	2	1	0
	Metastatic	4	1	1	1	1	0
Head & Neck		13	3	3	1	4	2
Prostate		8	8	0	0	0	0
Esophagus		5	2	1	0	1	1
Brain/Skull base		5	0	0	4	1	0
Others		18	4	2	7	2	3
Total		120	43	29	26	11	11

結 果

陽子線治療を行った105人のうち103人が予定した治療を完遂した。中咽頭癌で照射中に照射野外の頭蓋底に腫瘍の急速な浸潤を来し治療の続行が困難となった1人、食道癌への陽子線治療中に放射線肺臓炎が出現し治療中断となった1人が治療を完遂できなかった。観察期間は1~19ヵ月、中央値11ヵ月で、4人を除き、最終観察日まで観察し得た。最終観察の時点で生存が73人、死亡が32人であった。

1. 一次効果

照射後の局所一次効果をTable 4に治療臓器別に記した。治療効果の判定のために必要な画像診断等の検査が照射後に実施されなかった8病変、治療を中断した2人(2病変)および術前照射の1人(1病変)の計11病変はNot evaluableとした。頭頸部腫瘍の患者でPDが4人と多かった。このう

ち3人は病期IVの扁平上皮癌で術前照射としてX線放射線治療を行ったが、手術が中止となった症例で、X線放射線治療終了から陽子線治療開始までに、それぞれ33, 16, 14日の照射休止期間があった。

2. 急性期障害

Table 5に急性期障害を治療臓器ごとに記した。97%はGrade 2以下で、Grade 4および5の急性期障害はなかった。Grade 3は頭頸部2人(障害病変は皮膚と咽頭)と食道1人(障害病変は食道)の計3人に認めた。

3. 晩期障害

3人にGrade 3以上の晩期障害を認めた。障害部位は皮膚および皮下組織が2例、肺が1人であった。肝腫瘍に対して60Gy/10分割の陽子線治療を行い、照射部位に一致して皮膚の著明な萎縮と皮下組織の疼痛性の重度の硬結が生じた

Table 5 RTOG/EORTC acute morbidity scoring according to organ of treatment

Treatment organs	Number of patients	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Liver	42	22	19	1	0	0	0
Lung	18	4	12	2	0	0	0
Head and Neck	13	0	6	5	2	0	0
Prostate	8	0	5	3	0	0	0
Esophagus	5	0	2	2	1	0	0
Brain/Skull base	5	1	4	0	0	0	0
Others	18	2	12	4	0	0	0
Total	109*	29	60	17	3	0	0

*In four patients, proton therapy was given to two organs.

症例が2例あったが、肝表面に腫瘍があり、一門照射で治療した症例であった。右S6原発、T2N0の原発性肺癌に対して陽子線治療を行い、治療終了5カ月後に頸部食道癌が発見され、食道癌への陽子線治療中に放射線肺臓炎が出現し、死亡した例が1人あった。

考 察

筑波大学では体幹部の深部臓器の腫瘍を主な対象として陽子線治療を行ってきた。肝臓や肺などの呼吸性移動のある腫瘍に対しても陽子線のもつ物理学的線量分布の特性を最大限に生かせるよう、呼吸同期照射システムを開発し、臨床応用を行ってきた^{11), 12)}。2000年までの高エネ研での700例の治療患者のうち33%は肝腫瘍で、肝細胞癌236例の解析では3年局所制御率が93%で、良好な治療成績を得た³⁾。

今回の症例では肝転移、肺転移などの姑息的治療の症例も対象としたが、陽子線の線量分布の有効性を発揮できる可能性がある症例では姑息目的でも陽子線治療を行った。

急性期障害は殆どの症例でGrade 2以下であり、急性期障害に関しては満足すべき結果であった。晩期障害は、Grade 3以上が3例で、うち皮膚障害が2例であったが、いずれも腹壁近傍の肝臓腫瘍で、60Gy/10分割の照射を一門照射で行ったために皮膚線量が腫瘍線量と同程度になってしまった症例であった。門数を増加させることで、この問題を避けることが可能であり、現在は二門以上の照射を用いている。

放射線肺臓炎で死亡した1例は、照射野の重なりがなく

照射可能であったので、食道癌に対して陽子線治療を行った。肺癌に対する照射の肺への影響を考慮し、頸部食道および食道近傍のリンパ節領域を標的としたが、照射途中に両肺全体にわたる間質性肺炎が急速に進行し、呼吸不全で死亡に至った。食道癌の照射は肺への照射は殆どなされておらず、肺癌に対する照射に関連した肺臓炎と判断した。

治療計画のアルゴリズムはブロードビーム法とペンシルビーム法が使用可能であったが、当初は計算に時間がかかりすぎていたため前者を用いていた。一般的に、体内の密度変化が大きい場合は後者の方が計算の精度が高く、現在は全例ペンシルビーム法を用いている¹³⁾。

現在、当施設では陽子線治療は臨床研究として行っているが、治療機器の医療用具の承認を得た後、高度先進医療の申請を行う予定である。今回の結果から、当施設の陽子線治療は安全性および短期間の腫瘍効果に関して特に問題は認められなかった。また、治療機器の故障による臨床上の問題は発生しなかった。今後は、三次元放射線治療、定位照射などのX線放射線治療と比較した陽子線治療の有用性を明らかにしていく予定である。

結 語

陽子線治療を行った105人、120病変中、原発性肝癌が40病変(35人)、肺が19病変、頭頸部が13病変、前立腺が8病変であった。観察期間は1~19カ月、中央値11カ月、急性期障害は97%がRTOG/EORTC Grade 2以下で、局所一次効果はCR 35%、PR 25%、SD 22%、PD 9%、Not evaluable 9%でほぼ満足すべき結果であった。

文 献

- 1) Suit H: The Gray lecture 2001: Coming technical advances in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 798–809, 2002
- 2) Sisterson J: Particle Therapy Cooperative Group Newsletter, No. 31. Massachusetts General Hospital, Boston, 2003 (<http://ptcog.mgh.harvard.edu>)
- 3) Tokuyue K, Matsui R, Akine Y, et al: Results of proton therapy for hepatocellular carcinoma at University of Tsukuba. *PTCOG XXXV abstract* 15: 3, 2001
- 4) 網島義一, 榮 武二, 影井兼司, 他: 呼吸誘導による放射線治療計画用呼吸同期CT撮影. *医学物理* 23: 93–100, 2003
- 5) Nohtomi K, Sakae T, Terunuma T, et al: Measurement of depth-dose distribution of protons by an image plate. *Nucl Instr Mech* 511: 382–387, 2003
- 6) Withers HR, Thames HD, Peters LJ: A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* 1: 187–191, 1983
- 7) Maruhashi A, Tsuboi K, Kubota N, et al: Experimental in vitro proton therapy RBE values (relative to ^{137}Cs gamma-ray) at PMRC (Preliminary report). *PTCOG XXXV* 15: 9–10, 2001
- 8) Cox JD, Stetz J, Pajak TF: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology group (RTOG) and the Evaluation Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1341–1346, 1995
- 9) Therese P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92: 205–216, 2000
- 10) 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約. 日本泌尿器学会, 日本病理学会/編: 治療効果判定基準, 72–89, 2001 金原出版, 東京
- 11) Ohara K, Okumura T, Akisada M, et al: Irradiation synchronized with respiration gate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 853–857, 1989
- 12) 辻比呂志, 奥村敏之, 早川吉則, 他: 呼吸同期照射法の開発とその臨床評価. *映像情報* 25: 1071–1076, 2000
- 13) Hong L, Goitein M, Bucciolini M, et al: A pencil beam algorithm for proton. *Phys Med Biol* 41: 1305–30, 1996