

Title	兵庫県立粒子線医療センターでの臨床試験報告：陽子線治療
Author(s)	村上, 昌雄; 香川, 一史; 菱川, 良夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(2), p. 79-85
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17791">https://hdl.handle.net/11094/17791</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 兵庫県立粒子線医療センターでの臨床試験報告：陽子線治療

村上 昌雄<sup>1), 2)</sup> 香川 一史<sup>1)</sup> 菱川 良夫<sup>1), 2)</sup> 阿部 光幸<sup>1)</sup>

1) 兵庫県立粒子線医療センター放射線科  
2) 神戸大学大学院医学系研究科映像粒子線医学講座

## Report on Proton Therapy According to Good Clinical Practice at Hyogo Ion Beam Medical Center

Masao Murakami<sup>1)2)</sup>, Kazufumi Kagawa<sup>1)</sup>, Yoshio Hishikawa<sup>1)2)</sup>, and Mitsuyuki Abe<sup>1)</sup>

The Hyogo Ion Beam Medical Center (HIBMC) is a hospital-based charged particle treatment facility. Having two treatment ion beams (proton and carbon) and five treatment rooms, it is a pioneer among particle institutes worldwide. In May 2001, proton therapy was started as a clinical study for patients with localized cancer originating in the head and neck, lung, liver, and prostate. The aim of this study was to investigate the safety, effectiveness, and stability of the treatment units and systems based on the evaluation of acute toxicity, tumor response, and working ratio of the machine, respectively. Six patients, including liver cancer in three, prostate cancer in two, and lung cancer in one, were treated. There was no cessation of therapy owing to machine malfunction. Full courses of proton therapy consisting of 154 portals in all six patients were given exactly as scheduled. None of the patients experienced severe acute reactions of more than grade 3 according to NCI-CTC criteria. Tumor response one month post-treatment was evaluable in five of the six patients, and was CR in 1 (prostate cancer), PR in 2 (lung cancer: 1, liver cancer: 1), and NC in 2 (liver cancer: 2). These results indicate that our treatment units and systems are safe and reliable enough for proton irradiation to be used for several malignant tumors localized in the body.

Research Code No.: 600.9

Key words: Proton radiotherapy, GCP, Particle oncology

Received Dec. 7, 2001; revision accepted Jan. 14, 2002

1) Department of Radiology, Hyogo Ion Beam Medical Center (HIBMC)

2) Division of Medical Imaging & Ion Beam Therapy, Kobe University Graduate School of Medicine

別刷請求先  
〒679-5185 兵庫県揖保郡新宮町光都1-2-1  
兵庫県立粒子線医療センター放射線科  
村上 昌雄

## はじめに

電子より重い荷電粒子を用いた重粒子治療(ここでは粒子線治療という)は、病巣を限局性に破壊できることから、従来の放射線治療に比べると治療効果が高く副作用が少ないという特長を有している。Quality of life(QOL)を保ちつつがんを制圧できる治療法が望まれている今日、粒子線治療はこの要望に応える上でもっとも適した治療法のひとつである。

兵庫県では「ひょうご対がん戦略」のリーディングプロジェクトとして県立粒子線医療センターが計画され、9年を経て2001年5月に開院した。当センターは播磨科学公園都市内に位置し、施設はイオン源、加速装置、5室の照射室からなる照射治療棟(12,000m<sup>2</sup>)と病室50床、診察室、検査室、食堂等からなる病院棟(4,500m<sup>2</sup>)から構成されている。敷地には日本庭園があり、患者のアメニティーを考慮した設計になっている<sup>1)</sup>。

現在、薬事法に基づく粒子線治療装置の製造承認申請のための臨床試験(治験)を実施している。まず陽子線の治験から開始され、頭頸部がん、肺がん、肝がん、前立腺がんにおいて期待通りの成果が得られつつある。治験の対象となった6例の急性反応、一次効果からみた陽子線治療の初期成績を報告する。

## 対象および方法

治験開始までに粒子線治療装置に対して物理ならびに生物試験から成る前臨床試験が実施され、本装置の安全性、有効性が確認された<sup>2)</sup>。今回実施した治験は本装置の製造承認申請のための最終段階に必要な臨床試験であり、医療用具のgood clinical practice(GCP)<sup>3)</sup>に基づき作成された治験実施計画書に従い実施された。試験内容は単施設非無作為試験であり、治験の目的は固形がんを有する患者6症例を対象として、本粒子線治療装置を用いて陽子線治療を行った際の安全性、有効性、稼働性を検討することにある。プライマリエンドポイントは安全性で、治療開始90日以内の観察期間内に生じた急性反応(NCI-CTC Version 2.0)<sup>4)</sup>の程

度から評価した。セカンダリエンドポイントは抗腫瘍効果からみた有効性、および予定照射期間における実稼動日数からみた稼動性を評価する事とした。

抗腫瘍効果の判定は治療終了後4~6週時点のCT, またはMRI画像を用い, 計測可能病変ではWHOの基準<sup>5)</sup>に従ってcomplete response (CR), partial response (PR), no change (NC), progressive disease (PD)により判定した。前立腺がんでは画像診断による判定が困難な場合が多い。この場合, 治療前後のprostate specific antigen (PSA)値の変化が治療効果の判定<sup>6), 7)</sup>に有用であることが知られているため, 前立腺癌取扱い規約の腫瘍マーカーの評価法<sup>8)</sup>に従い, CR: 異常前値が正常値に復した場合, PR: 異常前値が50%以上の改善を呈するが正常値にまでは復さなかった場合, NC: 異常前値が50%未満の改善か, 25%未満の増悪を呈した場合, PD: 異常前値が25%以上増加するか, 正常前値が異常値になった場合, により判定した。

本治療の適応症として頭頸部がん, 肺がん, 肝がん, 前立腺がんを選択した。その理由は, 頭頸部がんは, (1)周囲の解剖学的構造が複雑である, (2)治療に伴う機能上・美容上の後遺症が患者のQOLを著しく損なう, (3)脳・脊髄・水晶体などの要注意臓器が3次元的に複雑に位置する, などの特徴を有する。また肺がんと肝がんはそれぞれ胸部および腹部に位置するため, 共に(1)呼吸性移動がある, (2)要注意臓器内に腫瘍が存在する, などの特徴がある。また, 前立腺がんは骨盤腔の中心に位置するため, (1)体表より最も深い部位に存在する, (2)周囲に直腸や膀胱が隣接する, (3)標的内に正常組織(尿道)が存在するといった特徴をもつ。従って, これらの頭頸部, 胸部, 腹部, 骨盤部の固形がんに対する陽子線治療の安全性および有効性を検証することにより, 胃, 腸などの腫瘍は当てはまらないが, 他のどの身体部位に生じた腫瘍を対象とする陽子線治療についても, この臨床試験の結果に基づいて適応の範囲を広げて実施し得るものと推定できるからである。

主な適格条件は, (1)全身状態が良好(PS = 0, 1, 2)である, (2)原発性のがん患者で組織学的確証が得られている, (3)原則として他の治療法が不能か重大な後遺症をきたすと予想される, (4)測定可能あるいは評価可能病変を有する(前立腺がんを除く), (5)活動性の重複がんがない, (6)12cm以下のSOBP(spread-out Bragg peak)幅の陽子線で治療可能である, (7)前治療(化学療法や放射線療法)との間隔が4週間以上ある, (8)同部位への以前の放射線治療の既往がない, (9)原則として年齢は20歳以上である, (10)自由意思に基づく文書による同意が得られていることである。

当施設の粒子線治療装置の加速器系は, 2つのイオン源, RFQ型直線加速器, アルバレ型直線加速器, シンクロトロンよりなる。加速可能なイオンは, 炭素, 陽子の各イオンで, RFQ型直線加速器とアルバレ型直線加速器で5MeV/uまで, そしてシンクロトロンで最大320MeV/uまで加速される。臨床には陽子線70~230MeV/uを使用し, 最大飛程は水中で40~300mmである。照射ビームは45°照射室(治療室A

室), 水平・垂直照射室(治療室B室), 水平照射室(治療室C室), 回転ガントリー2室(治療室G1, G2室)の計5室の患者治療室に輸送される(輸送系)。ガントリー装置は回転装置で, 人体の任意の方向からの照射が可能である。照射ビームは各照射室に備えられた照射野形成装置を通過して患者に照射される(照射系)。照射野形成装置はビームを至適なSOBPに拡大するリッジフィルター, ターゲット容積の形状にビームの側方向を絞り込むコリメータ, ビームの体内深度を決めるレンジシフター, 最大飛程距離の最適化を行うポラスなどの各種機器で構成され, これらを通過したビームはほぼターゲット容積に一致した照射容積に形成される<sup>9)</sup>。

照射線量は他の陽子線治療施設で実績のある治療法を採用し, 頭頸部がん: 65GyE/26回/7週(2.5GyE/回)<sup>10)</sup>, 肺がん(非小細胞): 80GyE/20回/5週(4.0GyE/回)<sup>11)</sup>, 肝がん: 76GyE/20回/5週(3.8GyE/回)<sup>12)</sup>, 前立腺がん: 74GyE/37回/8週(2.0GyE/回)<sup>30)</sup>とした。

治療全体の流れは下記のとおりである。

- (1)適格性を評価する。
- (2)口頭および文書を用いて, 日を変え少なくとも2回インフォームドコンセントを行い, 最終説明を行った日の翌日以降に文書により同意を得る。
- (3)治療依頼者への連絡と治療依頼者の適格性を確認する。
- (4)陽子線治療計画をおこなう。
- (5)治療計画検討会で審議し, 承認された後, 陽子線治療を開始する。
- (6)観察期間終了まで経過を観察する。
- (7)生命の危険を伴う重篤な有害反応・有害事象が認められた場合は治療を中断ないし中止する。
- (8)粒子線治療装置の稼動に問題が生じた場合の中断が2週間以上つづく場合は治療を中止する。

次に, 陽子線治療計画について詳細に述べる。

- (1)患者ごとに適切な固定具を作成した後, その固定具を装着した状態で2mmスライス厚にて治療計画用の単純X線CT(東芝ASTEION CT Port)および同体位で撮影したMRI(フィリップスGyrosan Intera 1.5T Master)横断像を撮影する。頭頸部がんでは頭頂から下頸部まで, 肺がんは鎖骨上窩から下肺野末梢まで, 肝がんでは横隔膜頭側2cmから肝下縁まで, 前立腺がんでは第5腰椎上縁から会陰部までを撮影範囲とする。(2)肺がんや肝がんの治療においては呼吸性移動を考慮した治療計画を原則とし, CT撮影時にも呼吸同期撮影法を採用する。(3)治療計画装置(CMS社FOCUS-M)にCT, MRI画像をオンライン転送する。(4)肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV), 臨床標的体積(clinical target volume: CTV), 要注意臓器(organ at risk: OR)の輪郭入力の際には, 当該臓器の造影X線CTやMRIなどの診断画像も参照する。その際, CMS社FOCAL FUSION装置を利用して治療計画CTとMRIのイメージフュージョンが可能である。(5)標的体積の設定はCT画像による3次元治療計画に基づき, CTVの外側に当該疾患に応じた適切なマージン

Table 1 Cases of proton therapy

Case	Age	Sex	Cancer originated in Organ	TNM	Stage	Histology	PS	Pre-treatment	Operability	Reason of not performing surgery	Start of proton therapy
No.1	62	M	Prostate	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	0	None	+	Reject	2001/5/22
No.2	69	M	Liver	T2N0M0	2	HCC	0	None	+	Reject	2001/6/6
No.3	71	M	Prostate	T1cN0M0	2	Adenocarcinoma	0	AB	+	Reject	2001/6/13
No.4	61	M	Liver	T3N0M0	3A	HCC	0	TAE	-	Local advanced	2001/6/13
No.5	81	F	Liver	T2N0M0	2	HCC	1	None	-	Aging	2001/6/14
No.6	81	F	Lung	T1N0M0	1A	Adenocarcinoma	0	Chemotherapy	-	Aging	2001/6/15

PS: performance status, AB: androgen blockage, HCC: hepatocellular carcinoma, TAE: transarterial embolization

を含む計画標的体積(planning target volume: PTV)を設定する。(6)このCT画像を対象とした治療計画装置による3次元シミュレーションに基づき、腫瘍の解剖学的位置と腫瘍の進展範囲に応じて最適なビーム方向を設定し、ペナムブラ(5mm)を考慮したうえで線量分布を計算する。この際、水晶体・脳・脊髄、肺、肝、腎、腸管など正常組織への線量は耐容線量を超えない様に注意し、CTV、PTV、ORの容積線量関係を把握するためdose volume histogram(DVH)を作成しておく。(7)治療計画装置により各門ごとのワブラー半径、散乱体、リッジフィルター、レンジシフター、SOBPなどのパラメータが決定され、コリメータおよびボラスの製作データ、各門毎の照射線量、照射室で照合するdigitally reconstructed radiograph(DRR)画像が算出され、工作機あるいは照射系に転送される。

肺がんや肝がんなど呼吸性移動を伴う標的に照射する場合、放射線医学総合研究所(放医研)で開発された呼吸同期照射ユニットを用いた照射法<sup>14)</sup>を採用した。このユニットは患者の前胸壁に固定した素子を照射治療台の端に取り付けたTVカメラで捉え、呼吸によって上下する素子の動きを呼吸曲線としてモニタリングし閾値を可変させ、任意のタイミングをシンクロトロンに伝送させ、呼吸相にシンクロナイズしたビームを取り出すことが可能である。治療計画CT撮影時にも照射系と同じ呼吸同期ユニットを用いて撮影する。CT撮影時には最大呼気時に閾値を設定し、呼吸同期ユニットからのパルス信号をCT装置に伝送することで最大呼気に一致した治療計画CT像が撮影できる。使用したCT装置はmulti-detector CTであるため、一度の撮影で4スライスが撮像される。治療計画時には、安静呼吸下のX線透視で腫瘍の呼吸性移動距離を予め計測しておき、CTV-PTV間のマージンに呼吸性移動分を加算することとした。我々は呼吸性移動分として暫定的に最大吸気時から最大呼気時までの距離の1/3の距離を用いた。

照射前日には照射室でリハーサルを行う。患者の緊張感の緩和、固定の確認、各種パラメータ伝達の確認、および参照画像の作成の目的で行われる。参照画像とは治療室で撮影した正側2方向DRR X線写真、およびX線BEV画像のことで、すでに治療計画装置から伝送された同画像と比較

し、同等性を確認した上で作成、照射系サーバーに保存する。参照画像は、日々の照射時の患者位置確認のための基準画像となる。

治験の対象となった患者は6名である(Table 1)。このうち手術不能は3例あり、手術可能であったが手術を拒否した症例が3例あった。すべての患者に対して、当治験の説明が行われ、文書で同意を得たのち登録された。疾患の内訳は肺がん1名、肝がん3名、前立腺がん2名であり、男性4名、女性2名、年齢は61~81歳(平均71歳)であった。PSは0または1であり、6症例全例が組織学的な悪性病変が確定されており適格と判定された。肝がんの1例(症例No.4)は前治療として肝動脈塞栓術が行われ、前立腺がんの1例(症例No.3)はホルモン療法が施行されていた。急性反応から見た安全性および装置の稼働性に関しては6例全例で評価可能であったが、抗腫瘍効果に関しては、症例No.3が前立腺癌ホルモン療法後の患者であり、画像上も腫瘍マーカー上も評価不能であったため、この症例を除いた5症例で評価した。

## 結 果

陽子線治療の総線量・分割回数は各々の疾患に応じたガイドライン通り投与された。使用した陽子線エネルギーは肺がん:150MeV、肝がん:150または190MeV、前立腺がん:230MeVであった。照射門数は1門(肺がん)ないし2門照射(肝がん、前立腺がん)で行われた。肺がんに対しては高齢者で肺機能低下があったため、1門照射とした。肝がんに対しては直交2門照射または前後対向2門照射とした。肺がん、肝がん共に呼吸同期下で治療計画し呼吸同期下照射を行った。6症例のべ154回の陽子線治療において装置が起因となる照射期間の延長はなく、全例において予定通りの治療が実施できた。

陽子線治療に由来する急性反応を全身および局所の自他覚所見・臨床検査・画像所見からNCI-CTCを用いて評価し、最大Gradeの結果をTable 2, Table 3に示した。

Grade 3以上の反応を示した症例は無かった。Grade 2の白血球減少は2例(症例No.2, 症例No.4)に認められたが、

Table 2 Acute whole-body reactions

Case	Fever	Weight loss	Appetite loss	Hb	WBC	Plt
No.1	G0	G0	G0	G1	G0	G0
No.2	G0	G0	G0	G1	G2	G1
No.3	G0	G0	G0	G0	G0	G1
No.4	G0	G0	G0	G1	G2	G1
No.5	G0	G0	G1	G0	G1	G1
No.6	G1	G0	G0	G2	G1	G0

Table 3 Acute local reactions

Case	Lung			Liver						Urological region, Lower intestine						Skin
	Cough	Dyspnea	RT pneumonitis	Clinical liver failure	ALP	Bil	ALB	GOT	GPT	Dysuria	Hematuria	Urinary frequency	Rectal mucositis	Proctitis	Diarrhea	RT dermatitis
No.1										G0	G0	G0	G0	G0	G0	G1
No.2	G0	G0	G0	G0	G1	G0	G0	G1	G1							G1
No.3										G0	G0	G0	G0	G0	G0	G1
No.4	G0	G0	G0	G0	G1	G0	G0	G1	G1							G1
No.5	G0	G0	G0	G0	G1	G0	G0	G1	G2							G2
No.6	G0	G0	G0													G2

特に感染症など併発せず経過観察のみで自然軽快した。Grade 2 のGPT上昇が肝がん患者 1 例(症例No.5)に照射終了後認められたが、経過観察のみで自然軽快した。すべての症例に皮膚反応は見られたが、湿性皮膚炎(Grade 2)まで至った症例は 2 例(症例No.5, 症例No.6)であった。症例No.5 は肝表面近くにある肝がんで直交 2 門照射が行われ、皮膚面で照射ビームの重なりで見られた部位(68.4GyE)に一致して湿性皮膚炎が認められた(Fig. 1a, b)。症例No.6 は肺野末梢肺がんに対して 1 門照射を行い、55~64GyE線量域の皮膚に湿性皮膚炎が見られた。しかし、両者ともステロイド軟膏塗布で 2 週間以内に軽快した。肺野に照射された肺がん(症例No.6)、肝がん(症例No.2, 症例No.4, 症例No.5)の 4 症例は観察期間内に放射線肺臓炎は認められず、経過は良好であった。全体を通じて、陽子線治療に伴う急性反応は極めて軽微であり、急性反応に伴う治療中断例はなく、治療前の日常生活と変わらぬ全身状態を維持できた。

画像評価できた 5 例の一次効果は PR 3 例, NC 2 例, 奏効率 60% であった。前立腺癌の 1 例(症例No.1)の PSA は治療終了後正常値に復しており、腫瘍マーカーから見た判定で CR と判定された。これを含めた総合評価では CR 1 例, PR 2 例, NC 2 例, 奏効率 60% であった(Table 4)。PR の 2 例は肺がん(症例No.6)、肝がん(症例No.5: Fig. 1 c~f)であり、NC の 2 例(症例No.2, 症例No.4)はともに肝がんであ

った。これら 2 例の腫瘍マーカーの値は共に正常化(症例No.2: PIVKA-II 227mAU/ml→35mAU/ml)または著減(症例No.4: PIVKA-II 784 mAU/ml→59 mAU/ml)しており、腫瘍径に関しても今後の遅発効果が期待できる。

## 考 察

陽子線治療は、Wilson(1946)<sup>15)</sup>にはじまる。その後、米国ローレンスバークレイ研究所(1954)、ボストン(1954)、スウェーデン・ウプサラ(1957)、旧ソ連・モスクワ(1967)などで開始された。米国のマサチューセッツ総合病院では、1961年から2001年までに8,700余名が治療されている<sup>16),17)</sup>。1990年、医療専用の装置として初めて米国ロマリダ大学医療センターに導入された装置は、回転ガントリーを有し、前立腺がんなど深部臓器のがん治療が可能となっている<sup>18)</sup>。陽子線治療は世界中で現在まで23施設、延べ28,000名以上の患者に治療が行われている<sup>16)</sup>。適応疾患は頭蓋内の小病巣、頭蓋底腫瘍、頭頸部がん、前立腺がんが多く、7~8割を占める。最近、肝、食道、肺なども適応されるようになってきた。

わが国の陽子線治療は放医研において1979年より開始された。これは速中性子線治療のために建設されたサイクロトロンを転用された治療装置であり、エネルギーは70MeV(体内飛程3.6cm)のため、適応疾患は皮膚がん、眼球メラノ

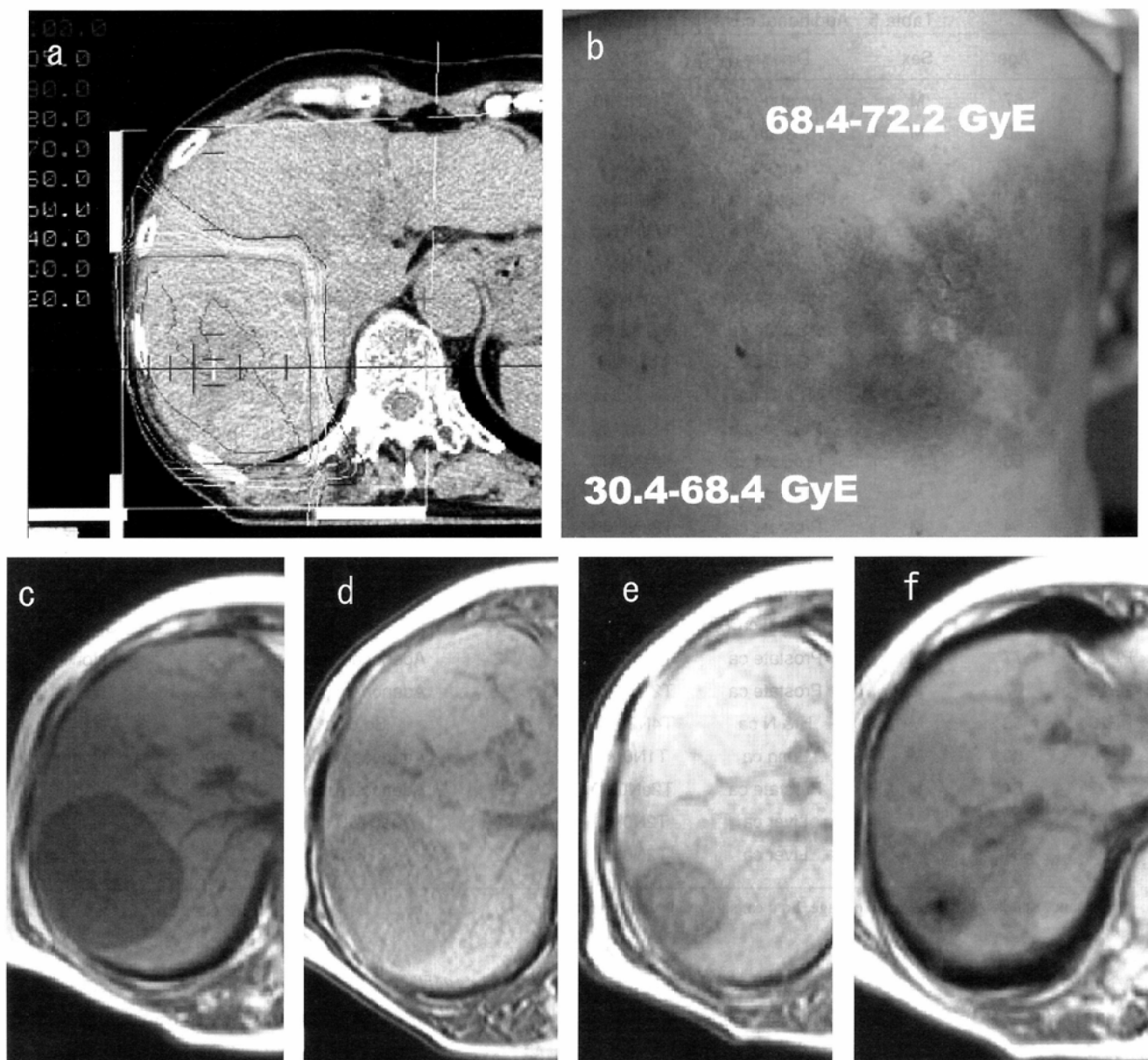


Fig. 1 Case No. 5 (81-year-old female) We planned a total tumor dose of 76 GyE per 20 fractions using 2 portals of 150 MeV proton irradiation in the posterior-to-anterior and right-to-left directions (a). One month after treatment, patchy moist desquamation (Grade 2) is noted in the area receiving skin doses of 68.4 GyE to 72.2 GyE, and dry desquamation (Grade 1) in the area receiving 30.4 GyE to 68.4 GyE (b). Before treatment, hepatocellular carcinoma measuring 61 × 50 mm was present in liver segment 5 (c). At a tumor dose of 57 GyE, tumor size remained unchanged (d). One month after the completion of proton irradiation, the tumor decreased to 38 × 33 mm in size, which was evaluated as partial response (e). Three months after treatment, the tumor is reduced and hepatic fibrosis is detected outside the tumor. Sharp cut-off lines, which correspond to the distal end of proton beams, indicate both the characteristics of proton irradiation and the treatment positioning accuracy of the daily setting (f).

Table 4 Response

Case	Tumor size before treatment (mm)	Rate of tumor reduction (%)	Response in tumor size	PSA before treatment (ng/ml)	PSA after treatment (ng/ml)	Response in PSA	Response in tumor size and PSA
No.1	11 × 9	71.7	PR	12	3.5	CR	CR
No.2	41 × 31	17.9	NC				NC
No.3	immeasurable		NE	0.7	1.0	NE	NE
No.4	52 × 42	22.2	NC				NC
No.5	61 × 51	59.7	PR				PR
No.6	23 × 23	54.6	PR				PR

CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, NE: not evaluable

Table 5 Additional cases in a clinical study applying the particle treatment unit

Case	Age	Sex	Disease	TNM	Stage	Histology	PS	Pre-treatment
PP01	67	M	Prostate ca	T1cN0M0	2	Adenocarcinoma	1	None
PP02	70	M	Prostate ca	T1cN0M0	2	Adenocarcinoma	0	None
PP03	77	M	Lung ca	T1N0M0	1A	Sq c ca	2	None
PP04	67	M	Prostate ca	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	1	AB
PP05	60	M	Prostate ca	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	0	None
PP06	69	M	Prostate ca	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	1	None
PP07	82	M	Prostate ca	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	0	None
PP08	79	M	Prostate ca	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	1	None
PP09	76	M	Lung ca	T1N0M0	1A	Adenocarcinoma	0	None
PP10	39	F	H & N ca	Unclassified		chondroid chordoma	1	Surgery
PP11	66	M	Prostate ca	T1cN0M0	2	Adenocarcinoma	0	AB
PP12	66	M	Prostate ca	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	0	None
PP13	66	M	Prostate ca	T1cN0M0	2	Adenocarcinoma	0	None
PP14	54	M	Prostate ca	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	0	None
PP15	54	M	H & N ca	T4N1M0	4A	Sq c ca	2	None
PP16	76	M	Lung ca	T2N0M0	1B	Sq c ca	1	None
PP17	59	F	H & N ca	T4N0M0	4A	Sq c ca	1	Surgery
PP18	77	M	Prostate ca	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	0	None
PP19	67	M	Prostate ca	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	2	None
PP20	68	M	H & N ca	T4N2bM0	4	Sq c ca	1	None
PP21	80	M	Lung ca	T1N0M0	1A	Adenocarcinoma	0	None
PP22	64	M	Prostate ca	T2aN0M0	2	Adenocarcinoma	0	AB
PP23	73	M	Liver ca	T2N0M0	2	HCC	0	None
PP24	81	M	Liver ca	T2N0M0	2	HCC	0	None

PS: performance status, AB: androgen blockage, Sq c ca: squamous cell carcinoma

ーマなどの表在腫瘍に限定された<sup>19)</sup>。筑波大学は、1983年、近隣の高エネルギー加速器研究機構の敷地内に粒子線医科学センターを建設し、ブースターシンクロトロンから供給される500MeVの陽子線を250MeV以下(体内飛程30cm以上)に減弱して治療を開始した。世界で初めて鉛直下向きのビームを実用化したこと、多葉コリメータを利用したこと、加速器と連動する呼吸同期装置の開発<sup>20)</sup>などの先駆的な研究により、膀胱がん、子宮がん、食道がんなど体幹部の固形がん、さらに肺がんや肝がんなど呼吸性移動のある臓器がんも陽子線治療の対象とし得ることを示した<sup>21)</sup>。1998年、国立がんセンター東病院にわが国初めての医療専用陽子線治療システムが導入された<sup>22)</sup>。病院設置型ではロマリダ大学医療センター<sup>23)</sup>に次いで世界第2番で、2001年6月時点で75名に陽子線治療が施行されている<sup>16)</sup>。現在、わが国では当施設をはじめ2002年までに新たに静岡県立がんセンター、財団法人若狭湾エネルギー研究センターの3施設が建設される予定である<sup>24)</sup>。

光速近くに加速された荷電粒子線はブラッグピーク(Bragg peak)という物理学的特徴を有するため、がんに集中した線量分布を与えることができる。とくに陽子線はビームの破碎が少ない利点があり、ビーム終端部において正

常組織への照射を低減化させる。また陽子線は従来のX線・γ線と同様に低LET(linear energy transfer)放射線に分類され、その生物学的特徴が従来のX線・γ線とほぼ同一と考えられている。即ち、相対的生物学的効果比(RBE: relative biological effectiveness)は1.0~1.2と見積もられている。このため陽子線の生物学的効果に関しては過去のX線・γ線による治療の膨大な知識や経験をそのまま用いることができるという長所がある<sup>15),25),26)</sup>。

今回報告した6例の対象疾患は胸部、腹部、骨盤領域の深部腫瘍であり、頭頸部がんの登録例はなかった。頭頸部がんに対する陽子線治療は、引き続き行っている24例の治療追加症例の中で実施している(Table 5)。

陽子線治療の特性を生かし実施するためには、適切な患者固定から始まり、CTやMRIを用いた治療計画、特に肺がんや肝がんの治療においては呼吸同期装置を用いた治療計画、そして再現性の良い治療の実施が要求される。これら6例のいずれの腫瘍に対しても急性反応は少なく、予定通りの照射線量を投与できた。このことは計画どおり線量集中性のよい陽子線治療が実施できた結果であり、粒子線治療装置とそれをサポートするシステム全体の安全性を保証したことを意味する。

抗腫瘍効果に関しては5例の評価にとどまったが、CR 1例、PR 2例、NC 2例と良好な効果を確認した。NCと判定された2例も治療終了早期の大きさの変化が少ない肝がんであり、腫瘍マーカーはともに著明に低下していることを考慮すると、すべての症例に有効な効果が得られていると

考えられる。特に80歳以上の患者が2例を占めていたにもかかわらず、QOLの低下なく治療を終了しえたことは陽子線治療の最大の特徴である社会復帰を目指したがん治療が本粒子線治療装置を用いて行えることを証明しえたものと考えられる。

## 文 献

- 1) 菱川良夫：粒子線治療への道。新医療 12：103-106, 1998
- 2) Kagawa K, Murakami M, Hishikawa Y, et al: Preclinical biological assessment of proton and carbon ion beams at Hyogo Ion Beam Medical Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 239, 2001
- 3) 医療用具GCPハンドブック-医療用具の臨床試験の実施に関する基準。厚生省薬務局医療機器開発課監修。財団法人医療機器センター編集, 1999, 薬事日報社, 東京
- 4) JCOG運営委員会：NCI-CTCの日本語訳JCOG版について。癌と化学療法 26：1084-1144, 1999
- 5) WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication No. 48: 1979
- 6) American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel: Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 1035-1041, 1997
- 7) Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al: Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 17: 3461-3467, 1999
- 8) 泌尿器科・病理前立腺癌取扱い規約。日本泌尿器科学会, 日本病理学会編：治療効果判定基準, 99-104, 1992, 金原出版, 東京
- 9) 村上昌雄, 香川一史, 菱川良夫, 他：放射線治療技術の革新-粒子線治療からみた治療技術の進歩-。日本放射線技術学会近畿部会雑誌 7: 40-46, 2001
- 10) 村山重行, 荻野 尚, 石倉 聡, 他：頭頸部悪性腫瘍の陽子線治療。日本放射線腫瘍学会誌 13(suppl)：89, 2001
- 11) 二瓶圭二, 石倉 聡, 荻野 尚, 他：非小細胞肺癌に対する陽子線治療の臨床第 I 相試験。日本放射線腫瘍学会誌 13 (suppl)：90, 2001
- 12) Kawashima M, Ogino T, Furuse J, et al: Preliminary results of a phase II study of proton therapy for hepatocellular carcinoma. *PTCOG XXXV abstr* 3, 2001
- 13) Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT, et al: Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. *Urology* 53: 978-984, 1999
- 14) Minohara S, Kanai T, Endo M, et al: Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1097-1103, 2000
- 15) Wilson RR: Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47: 487-491, 1946
- 16) 香川一史, 村上昌雄, 菱川良夫, 他：粒子線治療60年の歴史の向こうに。日本放射線腫瘍学会誌 12：205-220, 2000
- 17) Sisterson J: World wide charged particle patient totals. *Particles* 28: 12, 2001
- 18) Slater JM, Archambeau JO, Miller DW, et al: The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: Rationale for and description of its development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 383-389, 1992
- 19) Tsunemoto H, Morita S, Ishikawa T, et al. Proton therapy in Japan. *Radiat Res* 104S: 235-243, 1985
- 20) 辻比呂志, 奥村敏之, 早川吉則, 他：呼吸同調照射法の開発とその臨床評価。映像情報 25：1071-1077, 1993
- 21) Tsujii H, Tsuji H, Inada T, et al: Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 49-60, 1993
- 22) Ogino T: National Cancer Center has started proton therapy [news]. *Jpn J Clin Oncol* 29: 179,1999
- 23) Slater JM, Miller DW, Archambeau JO: Development of a hospital-based proton beam treatment center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 761-75,1988
- 24) 村上昌雄, 香川一史, 菱川良夫, 他：日本における重粒子線治療の現況。医学のあゆみ 196：787-789, 2001
- 25) 辻井博彦：陽子線治療の進歩と展望。日放腫会誌 6：63-76, 1994
- 26) Suit H and Urie, M: Proton beams in radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 84: 155-159, 1992