

Title	静岡がんセンター陽子線治療施設における初期臨床経験
Author(s)	村山, 重行; 藤, 浩; 山下, 晴男 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2005, 65(4), p. 424-431
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17983
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

静岡がんセンター陽子線治療施設における初期臨床経験

村山 重行^{1), 2)} 藤 浩^{1), 2)} 山下 晴男^{1), 2)} 二見 康之^{1), 2)}
沼野 真澄¹⁾ 原田 英幸³⁾ 鎌田 実³⁾ 西村 哲夫³⁾

1) 静岡県立静岡がんセンター陽子線治療科
2) 同陽子線治療研究部 3) 同放射線治療科

Initial Clinical Experience of Proton Therapy at Shizuoka Cancer Center

Shigeyuki Murayama^{1), 2)}, Hiroshi Fuji^{1), 2)},
Haruo Yamashita^{1), 2)}, Yasuyuki Futami^{1), 2)},
Masumi Numano¹⁾, Hideyuki Harada³⁾,
Minoru Kamata³⁾, and Tetsuo Nishimura³⁾

Purpose: To present the initial experience and preliminary clinical results of patients treated mainly with proton irradiation at the newly developed proton therapy facility at Shizuoka Cancer Center.

Materials and Methods: We reviewed 125 patients who underwent proton therapy between July 2003 and December 2004. Of these 125 patients, 11 had head and neck malignancies, 15 non-small cell lung cancers, 22 hepatocellular carcinomas, 62 prostate cancers, and 15 other malignant tumors.

Results: Most patients experienced Grade 0-1 acute morbidities (NCI-CTC) in skin or mucosa, while a temporary Grade 2-3 reaction was observed in a high dose area. Response rates were 73% for H & N malignancies, 100% for NSCLC, and 77% for HCC. PSA evaluation for patients with prostate cancer revealed a high rate of complete response.

Conclusion: The efficacy and safety of proton therapy at Shizuoka Cancer Center was demonstrated for patients with early-stage cancer or locally advanced disease.

Research Code No.: 600

Key words: Proton therapy, Clinical results, Acute Morbidity, Local Control

Received May 16, 2005; revision accepted Jun. 27, 2005

- 1) Proton Therapy Division, Shizuoka Cancer Center Hospital
2) Proton Therapy Division, Shizuoka Cancer Center Research Institute
3) Radiation Oncology Division, Shizuoka Cancer Center Hospital

別刷請求先
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007番地
静岡がんセンター陽子線治療科
村山 重行

はじめに

陽子線治療の線量分布は、入射エネルギーに応じた飛程を有しその終端付近に線量付与の急峻なピークをもつ荷電粒子線本来の特性(Bragg peak)と医療専用加速器の開発ならびに陽子線治療計画システム、照射野形成系装置など周辺技術の改善により大きく向上し、現在世界的にも陽子線治療施設数は増加を続けている¹⁾⁻⁴⁾。この背景には1983年以来わが国の筑波大学で続けられてきた陽子線治療研究、特に呼吸同期照射法による肝癌治療の成果があり、陽子線治療の適応が深部臓器腫瘍へと拡大される端緒となった^{5), 6)}。またこの際の実証された垂直ビームポートの有用性が、回転ガントリー照射システムの開発を促したと考えられる⁷⁾。

国内では2つの回転ガントリー照射室をもつ普及型陽子線治療施設が、1998年に国立がんセンター東病院で運用を開始し、2001年に筑波大学、兵庫県立粒子線医療センターがこれに続いた⁸⁾⁻¹¹⁾。静岡がんセンターでは、2003年7月から同様の照射室構成をもつ陽子線治療装置を使用した臨床試験を実施し、治療計画から照射に至る運用プロセスおよび急性期反応における臨床的安全性を確認した。次いで2003年10月から選択規準と適応判定に関して臨床専門員会で承認された症例を対象とする一般診療として陽子線治療を開始した。

本稿では2004年末までの初期臨床経験における装置運用、治療完遂度、急性有害反応(皮膚・粘膜)および抗腫瘍効果を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象患者

対象患者は、2003年7月から2004年12月までに放射線・陽子線治療部門患者情報システムに登録され陽子線治療が開始された125例である。疾患プロトコル別の症例数、男女比、年齢および病期をTable 1に示す。非小細胞肺癌、肝細胞癌および前立腺癌には2002年UICC-TNM分類によるT病期、前立腺癌ではさらにT病期・PSA初期値・グリソンス

Table 1 Patient characteristics

Protocol	N	M:F	Age (median) (y.o.)	T-stage	Risk-group
Head & Neck	11	6:5	10-84 (45)		
Lung	15	11:4	63-86 (73)	T1 7*	
				T2 8	
Liver	22	17:5	46-83 (71)	T1 21	
				T2 1	
Prostate	62	-	54-81 (69)	T1 18	Low 15
				T2 34	Intermediate 28
				T3 10	High 19
Others	15	8:7	11-81 (59)		
Total	125	104:21	10-86 (70)		

*: including a patient with double primary T1 lesions

コアに基づくリスク群分類を示す。125例全体では、男性104例、女性21例、年齢は10～86歳(median 70歳)で、観察期間は照射開始日から3～20カ月(median 8カ月)である。

125例中6例(頭頸部悪性腫瘍1例、非小細胞肺癌2例、肝細胞癌1例、前立腺癌2例)は、当センターの陽子線治療装置が医療用具として薬事承認されたのち、最初の臨床使用にあたって実施した「静岡がんセンターの陽子線治療装置を用いた固形がん治療における安全性を評価するための臨床試験」(SPR0301)への登録症例である。この臨床試験の目的は、「静岡がんセンターに設置された陽子線治療装置を使用して、国立がんセンター東病院の高度先進医療「悪性腫瘍に対する粒子線治療」の適応症である「固形がん」を対象とし、既存の陽子線治療施設における標準的な治療に基づく陽子線治療を実施し、その安全性を確認すること」と規定された。プライマリ・エンドポイントは、「急性反応の程度からみた安全性」とし、①予想される早期有害反応の程度を超えた反応が認められた症例の割合(陽子線治療によって生じる正常組織反応と投与線量から予想される反応との同等性)、および②予想されない有害事象により治療中止となった症例の割合(想定外の有害事象発生の有無)の2項目によって評価するものである。

適応判定と適格規準

陽子線治療対象患者の適応判定は、新規高度先進的医療を自由診療で実施するための適応判定プロセスを整備し、適正な運用と臨床データ集積に資すること、ならびに複数診療科による適格規準の設定と見直しを可能にすることを目的として、当院独自の「クリニカル・プラクティス医療」として承認された手順で実施することとした。

対象となる頭頸部悪性腫瘍・非小細胞肺癌・肝細胞癌・前立腺癌およびその他の固形がんについて、それぞれの主診療科(複数可)と陽子線治療科との合同検討会で推奨治療を決定し、陽子線治療と他の治療法との比較を患者に提示することとした。以下に肝細胞癌患者に対する場合を例に適応判定から患者同意にいたる手順を示す。

(ア)陽子線治療の適応相談や治療希望で来院された患者さ

人は、紹介状のあて先や相談の内容に応じて、肝胆膵外科、画像診断科、消化器内科あるいは陽子線治療科を初診する。

(イ)カンファレンスまたは関係診療科医師間の討議を経て、上記肝胆膵外科等の主診療科医師は推奨すべき治療を決定する。「陽子線治療を受けた場合、推奨治療と同等かそれ以上の利益があると考えられること」を陽子線治療の適応判定の原則とする。

(ウ)肝胆膵外科等の主診療科医師が、推奨される治療法の説明を行う。陽子線治療の適応がある場合には、陽子線治療科医師が説明を行う。さらに他の治療の適応がある場合には、当該治療を担当する診療科の医師による説明を行う。

(エ)患者さんは医師の説明に基づいて自由意思により治療法を選択し担当する医師に伝える。

(オ)陽子線治療を選択された場合、陽子線治療科医師が所定の説明文書を用いて説明し同意を得る。

疾患プロトコル別の適格規準は以下の通りであり、主たる適格規準をTable 2に示す。前記の臨床試験(SPR0301)には、「その他の固形がん」は含まれないが、一般自由診療での適格性は同臨床試験の規準に準拠することとし、新たに「その他の固形がん」に対する規準を設けた。照射予定部位に対して過去に放射線治療歴がないことは、「その他の固形がん」以外のプロトコルに共通の規準である。

1) 頭頸部悪性腫瘍の規準

- ① 原発性の頭頸部悪性腫瘍(喉頭癌を除く)の病理診断。ただし組織型は問わない。
- ② T病期はT1-4(UICC 2002)。ただし頭蓋内進展によるT4を除く。
- ③ 頸部リンパ節転移陽性例では、頸部郭清術後で残存病変がない。
- ④ 遠隔転移がない。
- ⑤ 腫瘍がCTにより測定可能、または評価可能である。
- ⑥ 前治療に化学療法が施行された場合は、その終了後4週間以上が経過し、その影響が認められない。

Table 2 Indication criteria for proton therapy

Protocol	Major criteria	Dosage
Head & Neck	Pathologically proved malignancy with any histology T1-T4N0M0, excluding T4 with intracranial involvement	65 GyE/26 Fr
Lung	Pathologically proved non-small cell lung cancer T1-T2N0M0, peripheral type	80 GyE/20 Fr
Liver	Hepato cellular carcinoma proved pathologically or diagnosed with clinical observations T1-T2N0M0, excluding invasion to main portal vein or IVC	76 GyE/20 Fr
Prostate	Pathologically proved prostatic adenocarcinoma T1-T3N0M0 In case of T3, Gleason score >7 or PSA >20ng/ml, preceding hormonal therapy is required.	74 GyE/37 Fr
Others	Primary, recurrent or metastatic tumor Localized target and technically acceptable size Anticipated clinical benefits by local treatment	65-80 GyE/20-37 Fr

2) 非小細胞肺癌の規準

- ① 原発性の非小細胞肺癌の病理診断.
- ② 肺野型肺癌である.
- ③ 臨床病期はT1-2N0M0 (UICC 2002) である.
- ④ 腫瘍がCTにより測定可能である.
- ⑤ 前治療の化学療法施行例は、終了後4週間以上が経過.
- ⑥ 手術非適応と判断されたか、または手術拒否例である.
- ⑦ 高度の間質性肺炎がない.

3) 肝細胞癌の規準

- ① 原発性の肝細胞癌の病理診断、または臨床経過(血清学的検査、腫瘍マーカー、および画像診断を含む)から肝細胞癌の診断.
- ② リンパ節転移、遠隔転移がない.
- ③ 標的病巣以外に治療を要する病巣がない.
- ④ 標的病巣への前治療後4週間以上経過.
- ⑤ 主門脈への浸潤、下大静脈への浸潤がない.
- ⑥ 治療困難な食道静脈瘤、胃静脈瘤がない.

4) 前立腺癌の規準

- ① 原発性の前立腺癌の病理診断.
- ② T病期はT1-3 (UICC 2002) である.
- ③ リンパ節転移、遠隔転移がない.
- ④ 治療開始前の診断で、次の(1)~(3)のいずれかに該当する場合は、前治療として内分泌療法が行われている症例.
 - (1) T3症例
 - (2) グリソンスコアが8~10
 - (3) PSA > 20ng/ml
- ⑤ 高度の糖尿病がない.

5) その他の固形がんの規準

- ① 原発性悪性腫瘍あるいはその局所再発病巣または遠隔転移病巣である.
- ② 陽子線治療の実施が技術的に可能である.

③ 患者さんに医学的利益がある.

治療部位と病理組織

Table 3 にプロトコル別の病理組織診断分布を示す.

頭頸部悪性腫瘍の扁平上皮癌2例の原発部位はそれぞれ上顎洞と鼻涙管、横紋筋肉腫2例と嗅神経芽腫1例の原発部位はいずれも篩骨洞であった. その他は、鼻腔悪性黒色腫、頸椎骨肉腫、斜台脊索腫、前頭洞紡錘形細胞肉腫(最終病理診断はHemangiopericytoma)、頸部軟部腫瘍(PNET)、上顎洞悪性筋上皮腫が各1例であった. 前治療は手術3例、化学療法4例、前治療なしが4例であった.

非小細胞肺癌15例は全例末梢型肺癌であり、経気管支鏡肺生検または細胞診で確定診断が得られた. この内1例は左肺の舌区と下葉に各1個の病変をもちそれぞれ別個の標的として治療計画が設定された. いずれの症例も前治療はなかった.

肝細胞癌22例は前医または当院において、画像診断と腫瘍マーカーにより診断され、このうちウイルス性肝炎を有するものは18例(HCV 16例、HBV 2例)であった. 肝細胞癌と診断されたのち、動脈塞栓術(TAE)、ラジオ波焼灼術(RFA)、肝切除術、経皮エタノール注入(PEI)のいずれかによる治療歴を有するものが15例あり、陽子線治療の標的病変がTAEまたはRFA施行後の残存または再発であった症例は6例であった. 腫瘍最大径は、14~50mm (median 27mm) であった.

前立腺癌62例は全例が生検により腺癌と診断され、29例でホルモン治療が先行実施されていた. T病期はT1が18例、T2が34例、T3が10例であった. T病期、PSA初期値、グリソンスコアを考慮したリスク群分類では、低リスク群に15例、中リスク群に28例、高リスク群に19例が該当した.

その他の固形がん15例の部位・病理組織・前治療の概要は、胸部6例(中枢型肺癌2例、肺芽腫肺転移(同側肺2部位)1例、縦隔滑膜肉腫術後再発1例、乳癌縦隔リンパ節転移1例、組織未確定の肺腫瘍1例)、骨盤腔3例(子宮肉腫

Table 3 Summary of pathological diagnoses

Protocol		Pathological diagnosis	
Head & Neck	11	Squamous cell carcinoma	2
		Rhabdomyosarcoma	2
		Olfactory neuroblastoma	1
		Malignant melanoma	1
		Osteosarcoma	1
		Chordoma	1
		Hemangiopericytoma	1
		Primitive neuroectodermal tumor (PNET)	1
		Malignant myoepithelioma	1
Lung	16	Adenocarcinoma	13
		Squamous cell carcinoma	3
Liver	22	Hepatocellular carcinoma	22
Prostate	62	Adenocarcinoma	62
Others	15	Adenocarcinoma	4
		Squamous cell carcinoma	3
		Osteosarcoma	2
		Synovial sarcoma	1
		Leiomyosarcoma	1
		Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)	1
		Pancreatoblastoma	1
		Glioblastoma	1
unknown	1		
Total	126		

術後再発1例，子宮頸癌放射線治療後再発1例，直腸癌術後再発1例，腹部2例（いずれも肺腺癌副腎転移），上顎癌リンパ節再発1例，神経膠芽腫術後1例，胸椎骨肉腫再発1例，大腿骨外性骨肉腫1例であった。

2. 治療装置

陽子線治療装置〔粒子線治療装置（陽子タイプ），三菱電機株式会社，東京〕は，加速器系とビーム輸送部および照射系装置からなる。当センターの陽子線加速器は，イオン源とRFQが一体型の線形加速器（3MeV）と小型シンクロトロン（周長：約20m，最大エネルギー：235MeV）により構成され，約2秒周期のパルス状ビームを照射系に供給する。ビーム強度は2Gy/min（最大体積）を満たし，呼吸同期信号による加速器運転が可能である。加速器本体から取り出された陽子は，高エネルギービーム輸送系の直線ラインでビーム位置を自動調整され，各コースの振分け電磁石の励磁切替えによって，治療室の照射系装置に到達する。

治療照射室の構成は，回転ガントリー照射室2室，水平固定ビーム照射室1室の計3室である。2つの回転ガントリーには，同一の照射系機器を搭載しているので，一方の回転ガントリー照射室で機器やシステムに不具合が生じた場合，他方での代替治療への移行が容易である。

照射野の拡大には散乱体とワブラー法の組み合わせを採

用し，回転ガントリー照射室の場合，最大深度25cm以上，最大照射野直径20cmの治療が可能である。拡大ブラッグピーク（Spread-Out Bragg Peak: SOBP）の形成は，バリッジ型リッジフィルタにより2～12cmの標的厚まで治療可能である。3照射室とも照射筒最前面にMulti-leaf collimator (MLC)をもつ。回転ガントリー照射室の治療台は，天板駆動部を2段構造としてノンコプラナー照射が可能な臥位治療台であり，水平固定照射室には椅子型治療台を備える。

3. 治療方法

治療計画

熱可塑性樹脂のシェルおよび吸引式ビーズバッグ製固定具を作製した後，治療計画CTを撮影した。呼吸性移動がある臓器内に標的を設定する疾患では，腹壁移動量をレーザー位相に換算し曲線表示するとともにCT撮影のトリガー信号を発生する呼吸同期システムを使用して呼吸相に同期した撮像を行った。肝細胞癌治療例には，治療計画CT撮影に先立って超音波ガイド下に18G-PTCD針を使用して金属マーカーを標的の近傍に刺入留置した。

治療計画CT画像は放射線・陽子線治療部門システムの画像サーバーに一旦保存された後，患者情報と統合されて陽子線治療計画装置（FOCUS-M：三菱電機）に転送された。この治療計画装置はベースとなる汎用放射線治療計画装置

に、ペンシルビーム法による陽子線治療用線量計算アルゴリズムを追加搭載したもので、光子線治療併用治療計画が実施できる。

MRI、造影CT、PET画像などを治療計画で参照するときには画像融合法を利用し、治療計画CT画像上に臨床標的体積(Clinical Target Volume: CTV)と危険臓器(Organ at Risk: OAR)の輪郭を入力した。さらに標的の生理的移動と固定精度を考慮したマージンをCTVに付加して計画標的体積(Planning Target Volume: PTV)を設定した。このPTVに対して処方線量の95%以上が投与されるようにビーム方向、SOBP幅、ボラス形状、患者コリメータまたはMLCの形状を規定するパラメータが選択および計算された。

照射門数と方向は、ビーム入射部の皮膚線量を減らしかつ標的内線量分布の均一性を高める目的で、部位に応じた最適化を行い総門数で1~6門に設定し、肺・肝への呼吸同期照射法使用時も含めて適宜ノンコプラナー照射を用いた。

治療計画装置により算出された加速器および照射系機器のパラメータを検証するため、全ての治療ビームに対してコリメータ、ボラス設置状態で線量較正を行った。

位置決めと呼吸同期照射

初回治療の前に実施する治療計画シミュレーション室でのリハーサル時に、患者体位を再現した上でDigital Radiography (DR)撮影画像を取得し、毎回の治療時に使用する参照基準画像とした。

毎回治療時の患者位置確認は、バイプレーン撮影機能搭載のDR装置を使用し、治療直前に撮影する正側X線画像とリハーサル時の参照基準画像との差分演算を行う位置決め照合システムによって1mm以下の精度を確保した。

体幹部標的の呼吸同期照射は、呼吸同期システムを使用して加速器運転を制御することにより治療計画CT撮影時と同じ呼吸相における標的位置を再現して照射を実施した。このため呼吸同期照射では1門あたり平均約30分の治療時間を要した。

線量

プロトコル別に予定された総線量と分割回数をTable 2に示す。

頭頸部悪腫瘍症例では、陽子線治療単独の2例が65GyE/26fr/5.5~6.5wks(2.5GyE/fr)で治療され、他の9例では先行治療または同時併用治療の有無、先行治療後の残存腫瘍の大きさ、治療計画から推定される危険臓器線量、病理組織型などを勘案して線量が増減されたため、総線量50~85GyE (median 64.8GyE)が用いられた。

非小細胞肺癌では、78.4GyE/28fr(2.8GyE/fr)で同側の2部位を治療対象とした1例を除き、他の14例では80GyE/20fr/4~5週(4.0GyE/fr)の治療を行った。

肝細胞癌と前立腺癌では全例が予定の線量配分、すなわちそれぞれ76GyE/20fr/4~5wks(3.8GyE/fr)と74GyE/37fr/7.5~8wks(2.0GyE/fr)により治療された。

その他の固形がん症例には、放射線治療あるいは化学療

法との併用治療例(2例)と既照射近傍の再発例(3例)では25~58.4GyE (median 44GyE)、陽子線単独治療例(8例)または術後照射例(1例)では40~84GyE (median 70GyE)の総線量が用いられた。肺癌副腎転移への治療を行った1例は、多発肝転移が途中出現したため33.6GyE/12frで治療中止となった。

臨床試験の開始に先立って実施した培養細胞およびマウス腸管の照射実験から、RBE(Relative Biological Effectiveness) 1.1を採用し、物理線量にRBEをかけた線量をGyE (Gray equivalent)単位で表示した¹²⁾。

照射法

部位別の照射総門数は、頭頸部には1~5門 (median 4門)、肺には2~4門 (median 3門)、肝には2~4門 (median 3門)、前立腺には2門または4門(低リスク群の一部と中・高リスク群で精嚢照射野の途中縮小ありの場合)、その他の固形がんでは2~6門 (median 3門)であった。

1日1回照射、1標的1回あたりの門数は1門または2門で、前立腺癌は全例1日1門、肺は大部分が1日2門、その他の部位は約半数で1日2門照射を行った。

4. 検討方法

装置運用は一般診療治療の開始日からの2005年2月末までの期間について検討した。

治療完遂度および急性有害反応(治療開始日から90日目までの照射部局所に対する有害反応)は125例全例を対象とし、2005年3月末までの診療記録の記述に基づきNCI-CTCにより評価した¹³⁾。

抗腫瘍効果の評価は、前立腺癌を除く部位では計測可能標的病変を対象とし、頭頸部は11例11病変、肺は13例14病変、肝は22例22病変、その他の固形がんは10例11病変であった。計測病変の最大長を1病変の大きさとしてすべての評価対象病変の消失をCR(complete response)、base-lineと比して少なくとも30%減少をPR(partial response)、少なくとも20%の増加あるいは新病変の出現をPD(progressive disease)、PRでもPDでもない場合をSD(stable disease)とするRECIST評価法で判定した¹⁴⁾。

前立腺癌症例では、先行ホルモン治療がない33例のうち治療開始から6カ月以上経過した25例を対象として、前立腺癌取扱い規約収載のPSA評価による治療効果判定基準、すなわちCR(異常前値が基準値に復した場合)、PR(異常前値が50%以上の改善を呈するが、基準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、基準前値が異常値になった場合)により評価した¹⁵⁾。

結 果

1. 装置運用

一般診療開始から2005年2月末までの444日間における治療日数は327日で、このうち平日治療日318日、臨時の休

Table 4 Initial response according to treatment protocol

Protocol	Number of evaluable lesions	CR	PR	SD	PD
Head & Neck	11	5	3	3	0
Lung	14	10	4	0	0
Liver	22	3	14	5	0
Others	11	3	4	4	0
		CR	PR	NC	PD
Prostate*	25	24	1	0	0

*: PSA evaluation after 6 months follow-up for patients without neoadjuvant hormone therapy

日照射は9日であった。治療日以外における保守点検日数は33日であり、ビーム試験や障害改修などに56日があてられた。装置不具合による終日の治療中断は発生しなかった。

2. 治療完遂度

陽子線治療に関連する有害事象による中断や中止はなく、全例治療開始日から3カ月以上観察された。肺癌の副腎転移治療例で治療途中で肝転移が出現し急増大した1例の治療中止を除く124例では予定治療が実施され完遂度は99.2% (124/125)であった。

評価時の生存数、死亡数、不明数は、それぞれ119例、5例、1例であった。死亡例は疾患プロトコル別では非小細胞肺癌1例、肝細胞癌2例、その他の固形がん2例で、頭頸部悪性腫瘍症例と前立腺癌症例は全例生存中であった。

3. 急性有害反応

急性有害反応は治療開始日から90日目までの照射体積内の皮膚または粘膜における有害反応を評価した。頭頸部症例および肝細胞癌症例のうち比較的表在性の病変を有し皮膚・粘膜に高線量域の形成が予定された症例における急性期皮膚反応は一過性に最大Grade 2-3が観察されたが、その他の症例ではGrade 1以内にとどまった。

なお臨床試験(SPRO301)登録6症例は全例途中中断なく予定治療を完遂し、治療計画で予め推定された程度と範囲をこえる急性期有害反応は認められず、また想定外の有害事象の発生もみられなかった。

4. 抗腫瘍効果

治療後の局所一次効果をTable 4に疾患プロトコル別に示す。

前立腺癌以外の計測可能病変におけるCR率は、頭頸部悪性腫瘍45%、非小細胞肺癌71%、肝細胞癌14%、その他の固形がん27%、CRとPRを合わせた奏効率はそれぞれ73%、100%、77%、64%であり、全体の58病変における奏効率は79%であった。

6カ月以上経過した前立腺癌陽子線単独治療症例25例におけるPSA評価は基準値未満に低下したCR例が24例(96%)

であった。

考 察

放射線治療における陽子線利用の有用性を予見したWilson¹⁶⁾によって照射系機器の基本原理が提案されて以来、今日まで陽子線治療の装置とその周辺技術は着実に進歩を遂げてきた。病院内に設置され回転ガントリーをもつ医療専用装置の運用が1990年代の初頭に始まると陽子線治療患者数は急速に増加し、適応疾患も拡大しつつある⁷⁾。静岡がんセンターの陽子線治療は、2002年に新規開院した総合がん診療施設の中で、がんを上手に治ししかも患者さんに優しい治療法と位置付けられて、2003年7月から臨床使用が開始された。本稿の目的は当施設におけるこれまでの陽子線治療の実績を分析して、その安全性と有用性を評価することである。

週末等を含んだ比較的短期間(最大連続5日)の機器点検を年4回実施する保守点検計画を構築し、これによる点検休止日を補うように休日照射を実施したので、検討期間の総日数に対する治療日数の割合は73.6%と通常の放射線治療施設の場合と同じ稼働率で装置運用がなされた。この手法は年間を通じて継続した治療を実施できる利点がある反面、偶発的な機器故障頻度の増加とそれに伴う治療の中断が懸念されたが、今回の検討期間中の機器故障による治療中断ないし開始遅延は数10分程度が大部分(1時間以内が約98%)であり、極めて安定した治療を実施できた。主な不具合の原因は制御系トラブル(約80%)であり、その多くはシステムの再立上げ操作により復旧した。

手術が困難な頭頸部悪性腫瘍がもつ複雑な解剖学的構造内への局所進展や形態・機能温存の要求、さらには放射線高感受性臓器との近接などの諸条件は、これらに陽子線治療を適用することの利点とよく対応する。高精度かつ高線量照射が可能な陽子線治療は、治療後のQOL維持の観点からも期待される¹⁷⁾。筑波大学の旧施設における頭頸部腫瘍陽子線治療の成績として、33例の先行手術のない対象にX線併用例を含む陽子線治療が総線量中央値76Gy、陽子線の1回線量1.5~6.0Gy (median 2.8Gy)で治療され、5年生存率と局所制御率は44%と74%であった¹⁸⁾。今回の検討は種

々の部位と組織型の病巣を含む評価であるが、頭頸部悪性腫瘍の奏効率は73%と良好であった。

早期非小細胞肺癌の標準的治療は手術であり、I期切除例の5年生存率は70%を超える成績が得られている。しかし合併症、高齢などにより手術非適応または手術拒否の症例には放射線治療が実施されることが多いが、I期肺癌に対する放射線治療の5年生存率は10~30%と手術成績に比べて不良とされる。陽子線治療単独による早期肺癌の治療成績は、筑波大学からIA期の5年生存率88%、米国ロマリダ大学からI期症例の2年無病生存率86%などの報告があり、従来の放射線治療の成績を上回る局所制御率と生存率が期待されている^{19), 20)}。今回の検討でも非小細胞肺癌治療でのCR率は71%、奏効率は100%と良好であった。

放射線により肝細胞癌を制御するためには、腫瘍周囲の正常肝が照射される体積をできるだけ小さくして腫瘍のみ高線量を投与することが必要とされ、陽子線治療の線量分布を有効に活用できる²¹⁾。筑波大学からの報告では50~87Gy(平均76.5Gy)の高線量投与によっても、障害は一過性の軽微な血液検査の異常のみで1年局所制御率92%とされた⁵⁾。

肝細胞癌の患者は肝内多発病変を生じ易いウイルス性肝炎・肝硬変の合併例が多くを占め、より低侵襲性の治療法として他の非手術療法との併用も含めた陽子線治療成績の検討が重要である。今回の肝細胞癌22病変における奏効率は77%と良好であり、今後長期に経過を観察する。

前立腺全摘術は局所制御に優れた治療法であるが、尿失禁や性機能障害などの術後後遺症が問題となる。放射線治療は高齢者にも相対的に安全に施行でき今後治療患者の増加が見込まれている²²⁾。米国ロマリダ大学ではT1-3N0M0前立腺癌のうち骨盤内リンパ節転移の可能性が低い場合は、陽子線治療単独(74GyE/37fr)で、その可能性が否定できない場合は全骨盤X線照射との併用(18~23MVX線:45Gy/25fr, 陽子線30CGE/15fr)で治療され、643例の5年無病生存率は89%、5年生化学無病生存率も79%と良好で、直腸に対する放射線障害も軽症21%、高度障害1%未満と低い発症率であった²³⁾。同施設からのT1-2aN0M0前立腺癌に限定した報告²⁴⁾では、治療前PSA値が5年生化学無病生存率の重要な予後因子であり、PSA前値が4.0ng/ml以下の場合、5年生化学無病生存率100%、4.1~10.0ng/mlの場合92%、10.1~15.0ng/mlの場合73%であった。この結果はジョンスホプキンス大学のT1-2前立腺癌の根治切除成績と同等以上の成績であったという。今回の検討では前立腺癌治療症例にPSA再発の兆候はなく、ほとんどの症例で尿道粘膜の急性反応は軽度の排尿困難のみで経過した。

陽子線治療に関連した急性有害反応による中断や中止はなく治療完遂度は99.2%であった。皮膚・粘膜にみられた急性有害反応は、計画上予定された局所総線量と用いられた1回線量から想定される範囲と程度のもので観察されたことは、光子線と同じ低LET放射線である陽子線の照射による正常組織反応の予測可能性を示すものであり治療計画時点から安全性の確認がし易い陽子線治療の特性を示唆するものと考えられる。

筑波大学の新施設からの報告では、陽子線の線量分布の有用性を発揮できる可能性がある場合、肝転移や肺転移など姑息的適応でも対象とされた¹¹⁾。今回の検討期間における死亡症例5例の死因は、肺癌の1例における治療後の同側肺門リンパ節転移の急増大、肝細胞癌の2例における背景の肝硬変の増悪あるいは肝内新病変の増悪、「その他の固形がん」の2例における合併した透析を要する腎不全の悪化あるいは多臓器転移の出現であった。この内1例は治療途中に新たな転移巣が出現し、その急増悪のために治療中断となった。局所治療である陽子線治療の成否を分ける主要な要素の一つは治療前の臨床病期評価であり、とくに転移病巣の治療ではその精度を最大限に高める努力が必要である。

陽子線治療は照射技術上の制約が緩和されて適応拡大に向かうと予想されるが、院内承認医療の枠組の中で対象の適格規準を評価し改訂することは、複数の診療科がかかわる一般自由診療を円滑に実施する上で重要な要素である。今回の検討症例は全てクリニカル・プラクティス医療のルールに則った適応判定が実施された。

結 論

陽子線治療を行った125例127病変中、頭頸部悪性腫瘍が11病変、肺癌16病変、肝細胞癌22病変、前立腺癌62病変、その他の固形がん16病変、観察期間は3~20カ月(median 8カ月)であった。

計測可能病変58病変の局所一次効果は、CR 36%、PR 43%、SD 21%、PD 0%、奏効率79%であり、前立腺癌陽子線単独治療症例のPSA評価は6カ月時点でCR率96%であった。

静岡がんセンターの新しい陽子線治療施設では、高い稼働率と安定した装置運用の下、安全かつ有効性の高い陽子線治療を開始できた。

本研究の一部は厚生労働省がん研究助成金(菱川班)の助成を受けた。

文 献

- 1) Slater JM, Miller DW, Archambeau JO: Development of a hospital-based proton beam treatment center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 761-775, 1988
- 2) 辻井博彦: 陽子線治療の進歩と展望. *日放腫会誌* 6: 63-76, 1994
- 3) Suit H: The Gray Lecture 2001: Coming technical advances in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 798-809, 2002
- 4) Jones B, Price P: Proton therapy: Expanding clinical indication. *Clinical Oncology* 16: 324-325, 2004
- 5) Tanaka N, Matsuzaki Y, Chuganji Y, et al: Proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Lancet* 340(8831): 1358, 1992
- 6) Tsujii H, Tsuji H, Inada T, et al: Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 49-60, 1993
- 7) 辻比呂志, 辻井博彦, 奥村敏之, 他: 筑波大学における陽子線治療の初期治療成績. *日放腫会誌* 7: 303-313, 1995
- 8) Ogino T: National Cancer Center has started proton therapy. *Jpn J Clin Oncol* 29: 179, 1999
- 9) 徳植公一, 秋根康之, 塩山善之, 他: 筑波大学陽子線医学利用研究センターにおける陽子線治療の臨床経験報告. *日放腫会誌* 15: 277-283, 2003
- 10) 村上昌雄, 香川一史, 菱川良夫, 他: 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. *日本医放会誌* 62: 79-85, 2002
- 11) 影井兼司, 徳植公一, 菅原信二, 他: 筑波大学陽子線医学利用研究センターにおける新陽子線施設での初期臨床経験. *日本医放会誌* 62: 225-230, 2004
- 12) 藤 浩, 二見康之, 沼野真澄, 他: 陽子線照射によるIL-6誘導の照射対象臓器依存性. *日放腫会誌* 16: 219-224, 2004
- 13) Trotti A, Byhardt R, Sietz J, et al: Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 13-47, 2000
- 14) Therese P, Arbuuck 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
- 15) 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, 71-93, 2001, 金原出版, 東京
- 16) Wilson RR: Radiological use of fast protons. *Radiology* 47: 487-491, 1946
- 17) Lomax AJ, Goitein M, Adams J: Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiotherapy and Oncology* 66: 11-18, 2003
- 18) Tokuyue K, Akine Y, Kagei K, et al: Proton therapy for head and neck malignancies at Tsukuba. *Strahlenther Onkol* 180: 96-101, 2004
- 19) Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, et al: Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 7-13, 2003
- 20) Bush DA, Slater JD, Bonnet R, et al: Proton-beam radiotherapy for early stage lung cancer. *Chest* 116: 1313-1319, 1999
- 21) 松崎靖司: 肝細胞癌に対する放射線療法—新しい陽子線照射療法の有効性とその適応—. *癌の臨床* 47: 1107-1114, 2001
- 22) 前田 修: 早期がんの治療選択と適応—前立腺癌をめぐるコンセンサスと論点. *癌と化学療法* 30: 26-31, 2003
- 23) Slater JD, Yonemoto LT, Rossi CJ Jr, et al: Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 299-304, 1998
- 24) Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, et al: Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. *Urology* 53: 978-984, 1999