



展 TENBO 望

重粒子線がん治療の 20 年 —成果と展望—



鎌田 正

Kamada Tadashi

(放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター センター長)

1 はじめに

放射線医学総合研究所（放医研）では、国の第一次対がん 10 か年総合戦略において高速の炭素イオン線をがん細胞に照射する重粒子線治療に着目して、世界で初めて医療用の重粒子線加速器を開発し、1994 年に炭素イオン線によるがん治療の臨床研究を開始した。以来、全国の専門家の協力を得て臨床研究のネットワークを構築し、20 年間に 9,000 名を超えるがん患者に重粒子線治療を行ってきた。その結果、ほかの治療法では治療が困難な難治がんに対して高い治療効果が認められるなど、最先端の放射線治療技術として世界から注目される成果が得られている¹⁾。一方、これらの臨床研究の成果に基づいて、重粒子線治療の一般医療への普及を目指す取組みについても積極的に進めてきた。2003 年には固形がんに対する重粒子線治療が高度先進医療として承認され、その後先進医療として多くの悪性腫瘍への治療が行われている。また 2004 年から開始した普及型炭素線がん治療装置の開発は、大きさ・費用ともに従来型装置の約 3 分の 1 となる小型装置の開発に成功し、その実証機が群馬大学に設置され、2010 年から順調に稼働しており、その後継機とも言

える装置が佐賀県鳥栖市に建設され 2013 年に稼働を開始している。さらに 2011 年には放医研で次世代の照射技術として開発を進めていたスキャンニング照射が完成し、既に 700 名以上に治療が行われている。現在、このスキャンニング照射が可能な重粒子線治療装置を神奈川県が建設中であり、2015 年末の治療開始が計画されている。スキャンニング治療では呼吸移動を伴う臓器への適応が難しいとされてきたが、放医研では自然呼吸下で呼吸同期を行い、高速リスキャンを行う照射技術の開発に成功し、2015 年 3 月臨床試験を開始している。またスキャンニング照射では従来の散乱体を用いたパッシブ照射に比べて照射野形成装置を最小にすることが可能となり、これらを背景に放医研では超伝導磁石を用いた小型軽量の回転ガントリー照射装置の研究開発を終了し、2015 年度中の完成を目指して装置を設置中である（図 1）。本稿では、放医研におけるこれまでの重粒子線がん治療の成果と将来展望、更に今後の装置開発について紹介する。

2 重粒子線治療臨床研究の現状

重粒子線は、体内深部に行くほど RBE（生物

学的効果比)が高くなり、また飛程終端で高線量ピークを形成するという、治療上有利な性質を有している。放医研ではこれら重粒子線の特長を有効に利用して、治療の短期化及び放射線抵抗性の難治がんを治療するための研究を実施してきた。1994年6月に開始された重粒子線治療は当初、第Ⅰ/Ⅱ相試験(線量増加試験を行い、安全性と効果を確認)として開始され、その後、疾患によっては第Ⅱ相試験へと移行し、2003年11月高度先進医療として承認され、



図1 重粒子線治療用超電導小型回転ガントリー (約13m×5.5m)

2015年3月までに登録された患者総数は9,021名となっている。その部位別の内訳を図2に示す。現在、最も多数を占めるのは前立腺癌で、次いで骨・軟部肉腫、頭頸部癌、肺癌、肝癌、膵臓癌、直腸癌術後骨盤内再発、などである。重粒子線治療の安全性を確認し抗腫瘍効果の手掛かりを得るための第Ⅰ/Ⅱ相試験では、疾患毎に照射回数と照射期間を固定し、照射線量は5~10%ずつ段階的に増加した。第Ⅰ/Ⅱ相試験により推奨線量が決まると第Ⅱ相試験に移行した。さらに、疾患によっては照射期間の短縮を図るために照射回数を少なくして第Ⅰ/Ⅱ相試験を継続した。これまで図3に示すとおり、登録患者数はほぼ毎年右肩上がりに増加してきた。これは照射法が確立され円滑に実施可能になったことに加えて、1人当たりの治療回数・期間が大幅に短縮されたことによる。2013年の延べ治療数は1,000件近くに達している。現在、患者1人当たりの照射回数は平均12回、治療期間約3週間である。このような治療期間(回数)短縮の取組みは、高額な重粒子線治療装置の効率的な運用において重要であり、海外

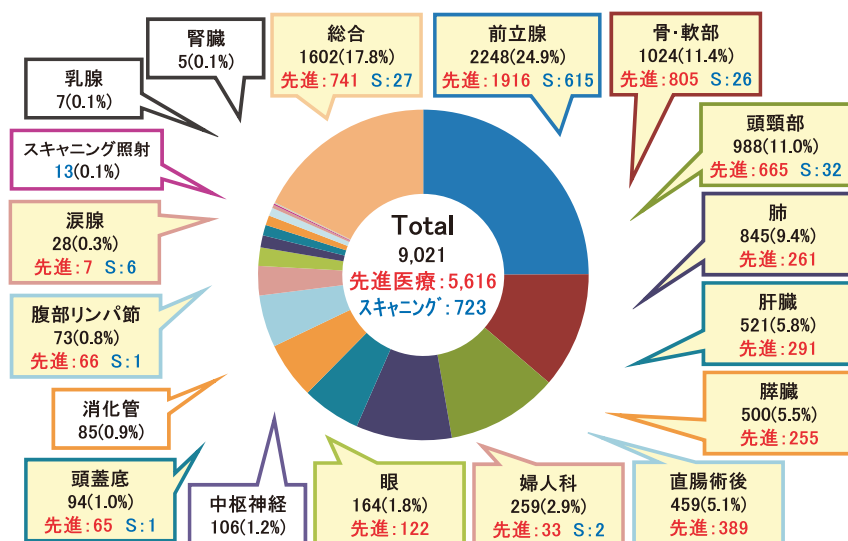


図2 放医研における重粒子線治療の登録患者数
1994年6月~2015年3月12日

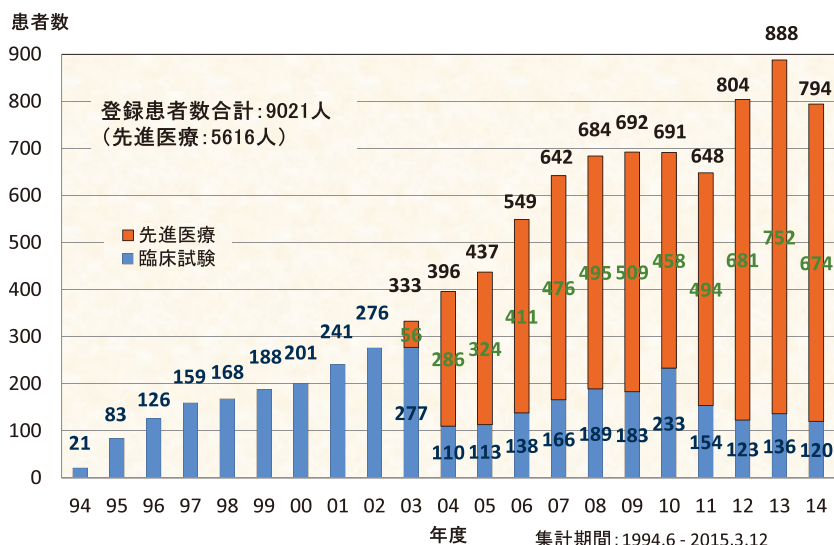


図3 重粒子線登録患者数の推移

からも高く評価されている。重粒子線治療は1994年6月の開始から全て臨床試験として行われていたが、2003年11月より“固形癌に対する重粒子線治療”という名称で“(高度)先進医療”を行うことが承認された。先進医療の承認により、重粒子線治療は一般医療の仲間入りを果たしたといえるが、適応の拡大、疾患によっては更なる成績向上を目指す必要があり、そのため臨床試験としても継続している。したがって、放医研の重粒子線治療は、先進医療の実施とともに一部の疾患（全体の20%程度）については臨床試験としても継続している。

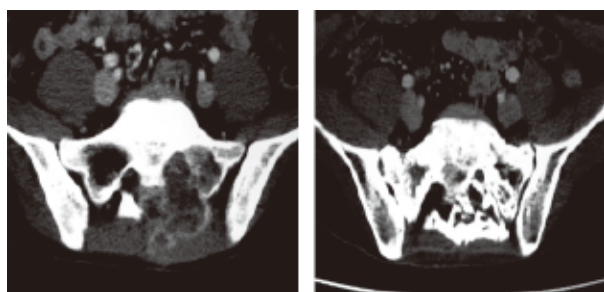
3 治療成績

これまでの治療経験をまとめると、重粒子線治療は特に、①疾患部位としては、頭頸部（眼を含む）、頭蓋底、肺、肝臓、膵臓、前立腺、骨・軟部組織、直腸癌術後骨盤内再発に対して、②組織型では通常のX線が効きにくいとされる腺癌系（腺癌、腺様嚢胞癌、肝細胞癌）や肉腫系腫瘍（悪性黒色腫、骨・軟部肉腫など）に対して有効であり、さらに、生物学的効

果と線量分布の利点を生かすことにより、いろいろな疾患で短期小分割照射法が有効であった。肺や肝などでは1、2回で治療を終えることのできる超短期照射が可能となり、前立腺でも12回/3週照射、頭頸部や骨・軟部、直腸癌術後の骨盤内再発等では16回/4週照射と、一般の放射線治療に比べてほぼ2分の1以下の短期照射が可能となった。一方、頭頸部粘膜原発悪性黒色腫、膵臓癌、子宮頸部癌など一部のがんでは、今後更に生存率を向上させるため遠隔転移対策が重要で、重粒子線と抗がん剤の併用治療を実施している。なお、有害反応（副作用）についてみると、初期の頃、線量増加に伴い皮膚潰瘍、消化管潰瘍・穿孔を生じ手術を要するものがいたが、照射方法を改善することにより同種の副作用はほぼ認めなくなった。図4には1996年に重粒子線治療を行い、現在、再発なく生存中の切除不能骨盤部骨肉腫の治療前後のCT画像を示した。

4 装置開発と将来展望

これまで放医研で得られた重粒子線治療結果



治療前 治療後
図4 仙骨骨肉腫（1996年治療、2015年無再発生存中）

から重粒子線の優位性が多いのがんで明らかになってきた。そこで、重粒子線がん治療を国内外へ普及するために、普及小型の重粒子線治療装置の開発研究を放医研では実施し、サイズ、費用ともに HIMAC の約 3 分の 1 が実現され、その実証器が 2010 年 3 月群馬大学で完成し、既に 1,500 名を超える症例に治療が実施され順調に運転を続けている。さらに 2013 年 8 月には佐賀国際重粒子治療センターが治療を開始し、こちらも既に 600 名を超える症例を治療し順調に稼働している。一方、現在の重粒子線治療装置は、第 1 世代ともいえるものであり、単なる装置小型化の追求ではなく、さらに第 2、第 3 世代ともいべき次世代の先進的な重粒子線治療装置開発を進めてきた。次世代の重粒子線照射の実現を目指して呼吸移動に対応したスキャンニングによる照射装置あるいは回転ガントリー照射のための装置開発・要素研究が実施され、2011 年 5 月スキャンニングビームでの呼吸移動を伴わない腫瘍を対象とした臨床試験を開始し 11 月に終了することができた。本臨床試験においては、最大 20 cm 程度のレンジシフターを採用したがビームの利用効率と線質の低下とが問題であったため、2012 年 9 月から 3 cm 程度のレンジシフターとエネルギー変更による飛程制御を組み合わせたハイブリッドスキャンを実現し、既に 700 名以上に治療を実施した。このスキャンニング治療では呼吸移動を伴う臓器への適応が最大の課題であったが、放医研では自

然呼吸下で透視装置を用いて呼吸周期を確認して呼吸同期を行い、マーカーレスで高速リスキャンを行う照射技術の開発に成功し、2015 年 3 月臨床試験を開始したところである。さらにレンジシフターを使用せずエネルギー変更のみで全て照射を行うフルエネルギースキャンについても 2015 年度中の開始を予定している。重粒子線用の回転ガントリーについては、当初、常伝導マグネットで設計を実施したが、超伝導マグネットの使用を検討した結果、重量を 300 t 程度に軽量化することが可能となった。既に超伝導マグネットは制作を終了し、2015 年末の完成を目指して回転体の搬入とその組み立てを実施中である。新しい照射技術の実現により、より強力で体に優しい重粒子線治療が実現できると期待されている。また超伝導技術の加速器そのものへの応用についても基礎的な検討が開始されており、今後、10 年程度で加速器本体から照射装置まで超伝導化し、その全てを 20 m 程度で納めてしまう超小型の重粒子線治療装置（super MINIMAC）についても実現可能と予想している。

現在、新たな重粒子線治療施設として 2015 年末には神奈川 i-ROCK が治療を開始の予定である。さらに山形大学、大阪府、沖縄県等、複数の施設で重粒子線治療施設の建設計画が進行中である。海外では、オーストリアで重粒子線治療施設も 2016 年の開始が予定され、これら以外に韓国、台湾、中国等で複数の建設計画がある。放医研ではこれら建設中あるいは計画中の多くの施設と重粒子線治療に関わる MOC（memorandum of collaboration）を締結し、積極的に建設（計画）に協力しているところである。米国 NIH（National Institutes of Health）においても重粒子線治療研究（Planning for a National Center for Particle Beam Radiation Therapy Research, P20）の公募が行われていたが、UTSW（University of Texas, South Western）及び UCSF（University of California, San Francisco）を中心

とする NAPTA (North American Particle Therapy Alliance) の 2 つのグループの計画が採用され、放医研はいずれの計画にも参加協力している。現在、2 国間の協力による国際的な臨床試験の実施に向けて具体的な検討に入っている。関連して米国 NCI (National Cancer Institute) が重粒子線を用いた進行肺癌に対する臨床試験の募集を開始したところである。

5 最後に

重粒子線治療は情報処理技術の近年の目覚ましい進歩とその応用により、過去 20 年程度の間に飛躍的な進歩を遂げて来た。同時に高齢化に伴うがん罹患率の増加と患者自身による治療法の選択という流れは低侵襲で機能と形態温存が可能ながん治療への社会の期待は極めて高く、重粒子線治療はこれまで以上に重要ながん治療として更に注目を集めるものと考えられる。現在、重粒子線治療は先進医療として実施され、高額の自己負担にも関わらず患者数は増加し続けている。すなわち、体に優しくかつ効果の高いがん治療として粒子線治療が多くのがん患者に受け入れられつつあるといえよう。一方、重粒子線治療装置の建設には極めて高額な建設費と運用費が必要であり治療費も高額なものとなっていることは否定できない。一方、重粒子線治療について保険収載が検討されており、その第一の目的は誰に対しても最も適切な医療の提供を実現することにある。限られた医療費の中で重粒子線治療の保険収載は決して

容易ではないが、治療適応を明確にして関係者の間で十分な議論を重ねることにより、近い将来、所期の目的が達成できるものと期待している。

放医研の重粒子線治療の臨床研究の歴史もようやく 20 年を超えたところであり、これからが次世代にむけた本格的な臨床研究の始まりと言える。重粒子線治療施設の建設費については大幅なコストダウンが可能となったが、施設維持費や運用に関わる費用などまだ高額と言わざるを得ない。様々な治療法について治療経費や施設維持費について比較検討を行い、医療経済学的な面からの重粒子線の有用性について検討することも必要と考えている。

重粒子線治療を実施している施設はまだ少数であり、その経験者も限られている。これから重粒子線治療を実施しようとしている施設では、その人材の育成・教育が大きな問題となっている。これは国内だけの問題でなく、海外でも同様であり、重粒子線治療に関する人材教育・育成に対する要望が強い。放医研は重粒子線治療について臨床から基礎まで豊富な知識と経験を持っており、これらの要望についても IAEA の重粒子線治療のコラボレーションセンターとして活動するなど積極的に応えている。

参考文献

- 1) Kamada, T, Tsujii, H, Brakely, E, *et al*, Carbon ion radiotherapy in Japan: an assesment of 20 years of clinical experience, *Lancet Oncol*, **16**, 93-100 (2015)