



重粒子線がん治療 臨床試験報告書

— 2 —

肺 (9701)
食道 (9502, 9503)
PETによる食道悪性腫瘍診断
重粒子治療計画法
重粒子線治療装置
HIMAC重粒子線治療照射のデータベース
病理検査業務と重粒子プロジェクト
インフォームド・コンセント



放射線医学総合研究所
重粒子治療センター

2000年5月

「重粒子線がん治療臨床試験報告書－2」目次

緒言 重粒子治療センター治療・診断部長 … 辻井博彦 …

1. 重粒子線がん治療臨床試験の状況について
2. 非小細胞肺癌に対する
重粒子線治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9701）
山口 豊，宮本忠昭，他21名
3. 重粒子線による食道癌治療
 - ①食道癌に対する術前
重粒子線治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9502）
 - ②手術非適応食道癌に対する
重粒子線治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9503）
磯野 可一，鎌田 正，他21名
4. PETによる食道悪性腫瘍診断 吉川京燦，他11名
5. 重粒子治療計画法 遠藤真広，他 5名
6. 重粒子線治療装置 金井達明，他 6名
7. HIMAC重粒子線治療照射のデータベース 上田和宏，他 2名
8. 病理検査業務と重粒子プロジェクト 江沢英史，他 8名
9. インフォームド・コンセント
10. 重粒子線治療に関連する資料一覧表

緒 言

平成6年(1994年)6月にスタートした重粒子線(炭素イオン線)臨床試験は、今年で満6年を迎えた。10年を一つの節目と考え、すでに折り返し地点を過ぎたことになる。その間、頭頸部癌を皮切りに、脳腫瘍、肺癌、肝細胞癌、食道癌、前立腺癌、子宮癌、骨・軟部腫瘍などについて24の治療プロトコル(臨床試験計画書)が作成され、炭素イオン線治療が行われてきた。現在、このうちの13プロトコルに基づいて臨床試験が行われているが、残りの11プロトコルについてはすでに目的を達成して患者登録を終了している。われわれはいずれの疾患も、最初は第I/II相試験を行うことにより、安全性を確認し、抗腫瘍効果の手がかりを掴んだのち第II相試験に移行することになっているが、現時点で第II相試験を実施中の疾患は、頭頸部癌、肺癌(I期)、前立腺癌、骨・軟部腫瘍の4疾患である。後2者は今年4月に始まったばかりであり、今年度は新たに膀胱癌に対する重粒子線術前照射法も開始するなど、臨床試験はいよいよ佳境に入った感がある。

この度「報告書—2」を出版することになったが、最初の報告書が出されたのは平成10年(1998年)8月であるから、それから約2年経過したことになる。その間に、放医研は独立法人に移行することが本決まりとなり、また昨年9月には2名の死亡者を出したJCO臨界事故が起こるなど、重要な出来事が重なった。われわれの臨床試験はここ2年間に、7つものプロトコルが目的を達成して終了となったが、同時に、重粒子線治療の適応と目されていた疾患について第II相試験が開始されている。本報告書は、上記7プロトコルのうち昨年8月に終了した3プロトコルについての臨床成績をまとめたものである。1つ目は「非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の第I/II相臨床試行研究(9701)」で、他の2つは「食道癌に対する術前重粒子線治療の第I/II相臨床試行研究(9502)」及び「手術非適応食道癌に対する重粒子線治療の第I/II相臨床試行研究(9503)」である。末梢肺野型肺癌の治療はこの9回/3週照射法を用いた第I/II相試験終了後、同じ分割法を用いた第II相試験に引き継がれ、期待通りの成績が得られている。一方、食道癌に対する根治及び術前照射についてみると、いずれも線量増加に伴い比較的良好な抗腫瘍効果が得られたが、対象を進行癌に限っていたせいで治療後に遠隔転移を来すものが多く、また根治照射例では腫瘍消失後に難治性の潰瘍が出現するなど、問題点も明らかになった。このため、食道

癌については第 I/II 相試験の目的は達成されたものの、炭素イオン線治療の適応にはならないと判断し、臨床試行を終了することにした。

本報告書は、上記 3 つの臨床試験の成果をまとめたものであるが、冒頭に、平成 11 年 8 月迄に治療された全患者 639 名についての治療成績を掲載した。この資料は平成 12 年 3 月開催のネットワーク会議に提出されたもので、これを読んでいただければ臨床試験の全体像とともに、現時点での炭素イオン線治療に対する評価を知ることができる。ここではさらに、重粒子線治療に関連した PET 診断、治療計画法、重粒子治療装置、HIMAC 重粒子線治療照射のデータベース、病理検査業務、IC なども掲載し、内容の充実を計ることとした。本書が他の治療法、特に粒子線治療や高精度光子線治療の発展にもお役にたてれば幸いである。

重粒子治療センター治療診断部

辻井 博彦

2000 年 5 月 2 日

1. 重粒子線がん治療臨床試験の状況について

本概要はこれまでの重粒子線がん治療臨床試験のまとめとして第15回重粒子線治療ネットワーク会議に提出された報告書に一部修正を加えたもの。

重粒子線がん治療臨床試験の状況について

1. 概要

放医研では、平成6年6月から主に従来法では治癒が困難ながん症例に対して、重粒子線加速器（HIMAC;ハイマック）を用い、重粒子線（炭素イオン線）の安全性と有効性を知るための臨床試験を開始した。本試験は開始以来、所内外の専門家からなる各種委員会の協力を得て倫理的かつ科学的に実施されてきたが、これまで多くの疾患で重粒子線の安全性（または副作用）と抗腫瘍効果が明らかになった。本臨床試験の意義と成果については、できるだけ多くの方々に理解していただくため、臨床試験を実施する上での最高機関である「重粒子線治療ネットワーク会議」（委員長：海老原敏 国立がんセンター東病院長）に定期的（年2回）に報告している。（表1）本日、「第15回重粒子線治療ネットワーク会議」に平成11年8月までに登録された患者の治療結果が報告された。なお、この会議は平成11年3月から公開で開催されている。

2. 臨床試験の現状

- 1) 臨床試験プロトコール（治療計画書）は、重粒子線治療ネットワーク会議の下、重粒子線治療の疾患別分科会および計画部会（部会長：井上俊彦 大阪大学教授）で作成され、臨床医学研究倫理審査委員会（委員長：尾形悦郎 癌研究会附属病院長）及び同放射線治療部会で倫理面の審査を受け、さらに重粒子線治療ネットワーク会議で承認されたものである。これらの委員会はいずれも所内外の専門家および学識経験者から構成されていて、定期的に（原則として年2回以上）開催されている。また、重粒子線治療の安全性（または副作用）や抗腫瘍効果については、評価部会（部会長：磯野可一 千葉大学長）及び重粒子線治療ネットワーク会議において半年ごとに評価を受けている。
- 2) 本臨床試験においてはまず、炭素イオン線の線量を段階的に増加させることにより安全性を確認し、抗腫瘍効果の手がかりを得るための第I/II相試験が行われてきたが（表2）、今回その結果が評価の主な対象となっている。また、頭頸部癌（局所進行癌）と肺癌（肺野型早期癌）では、それぞれ平成9年4月及び平成11年4月に、第I/II相試験で決められた推奨線量の効果と安全性を確認するための第II相試験に移行しており、さらに来期（平成12年4月）からは前立腺癌と骨・軟部腫瘍がこれに続く予定である。

3. 臨床試験成績の評価

- 1) 平成12年2月までに臨床試験に登録された患者総数は745名（765病巣）である。このうち平成11年8月までの約5年間に登録され、半年以上経過観察が可能な639名について、本年3月17日に開催された評価部会で治療成績の評価が行われ、その結果がネットワーク

会議に報告された。(表 3, 4)

2) 主な部位の第 I/II 相炭素イオン線の抗腫瘍効果と生存率を次表に示す。

プロトコール ^{注1)}	頭頸部-1	頭頸部-2	頭頸部-3	肺-1	肺-2	肺-3	肺-4
病巣 照射法	進行癌 18 回照射	進行癌 16 回	進行癌 16 回	肺野型 18 回	肺野型 9 回	肺門型 9 回	肺野末梢型 9 回
患者数	17	19	68(+1)	47(+1)	34	2	12
奏効率 ^{注2)}	73%	68%	58%	54%	85%	100%	75%
2 年局所制御率 ^{注3)}	80%	71%	63%	61%	64%	-	-
3 年生存率	44%	44%	-	70%	-	--	

プロトコール	肝-1	肝-2	前立腺-1	前立腺-2	子宮-1	子宮-2	骨・軟部
病巣 照射法	進行癌 15 回照射	進行癌 4~12 回	進行癌 放+ ホルモン	中~進行癌 放+/- ホルモン	進行癌 均等分割	進行癌 原発部のみ 線量増加	進行癌 16 回
患者数	24(+1)	53(+3)	35	41	30	12	48(+7)
奏効率	75%	73%	11%*	15%*	100%	100%	36%
2 年局所制御率	78%	81%	100%	100%	48%	67%	68%
3 年生存率	54%	-	94%	-	40%	-	36%

* : 前立腺の奏効率は画像上腫瘍サイズの計測が困難なため腫瘍と前立腺全体のサイズの変化を計測したため小さな値となった。

- 以上の結果は、比較的進行癌が多く、当初は低線量で照射された患者のいたことも考えると、他の治療成績と比べても良好な結果であると考えられる。肺癌（肺-1）は手術非適応の早期癌が治療されたが、手術成績とほぼ互角の成績が得られている。
 - 上の表にはないが、悪性神経膠腫^{注4)}に対しては今も X 線照射併用のもと線量増加中であり、高線量群で生存率の向上が認められるようになってきている（患者数 25、奏効率 28%、2 年局所制御率 18%、2 年生存率 35%）。この疾患は、1~1.5 年後に炭素イオン線単独治療に移行する予定。また、頭蓋底腫瘍はまだ症例数は少ないが、有望である。
 - なお、食道進行癌（根治照射、術前照射）については、平成 11 年 3 月、重粒子線治療の適応から除外することが決定された。理由は、炭素イオン線照射の抗腫瘍効果は比較的良好であったが、対象を進行症例に限っていたため、治療後に遠隔転移が多く、また腫瘍が消失した後も難治性の潰瘍が出現するなど、問題点も明らかになったからである。
- 3) 照射後の副作用（有害反応）についてみると、皮膚、粘膜、肺などで強度の急性期反応を呈する患者がいたが、長期的にはいずれも問題なく回復していた。なお、主に初期の第 I/II 相試験において、段階的線量増加に伴い高線量で照射された患者の中から消化管の潰瘍また

は穿孔が見られ、手術を要する患者が一部（全解析対象例の2.2%）にいた。このことについては原因を詳細に検討し、適正線量を決定するとともに照射方法を改善するなどした。14名中2名は癌再発で死亡したが、12名は現在も無病生存中である。

4. 炭素イオン線の適応疾患について

これまでの臨床試験から判断して、炭素イオン線が低 LET 放射線（X線や陽子線）に比して有効であると思われる疾患または照射法をまとめると次の通り。

- 頭頸部癌：頭蓋底に浸潤または近接した進行癌、および組織型が腺癌^{注5)}、腺様嚢胞癌^{注6)}、悪性黒色腫^{注7)}など。但し、骨肉腫ではさらに線量増加が必要で、扁平上皮癌ではさらに経験を積む必要があり、また、悪性黒色腫では遠隔転移に対する対策が必要と思われる。
- 肺癌：手術非適応の早期肺癌に対する短期照射（9回/3週）が効果があり、さらに短期（1週以内）の照射も十分に可能性がある。局所進行癌に対しても有望である。
- 肝癌：他の治療法では制御困難な病巣に対する短期照射（4～8回/1～2週）。
- 骨・軟部腫瘍：骨盤および傍脊髄領域にあり、手術切除が困難な腫瘍（骨肉腫、脊索腫、軟部組織肉腫など）。
- 前立腺癌：早期癌では炭素イオン線単独、進行癌ではホルモンとの併用照射が有効。欧米では一般の放射線治療が盛んであるが、日本ではあまり行われていない。
- 子宮癌：扁平上皮癌^{注8)}は、従来法では制御困難な進行癌で良好な制御率が得られたが、消化管の副作用をどこまで軽減できるかが課題。子宮腺癌が有望。

炭素イオン線治療が非適応と考えられる疾患は次の通り。

- 食道癌のように消化管原発の腫瘍、あるいは消化管に浸潤している病巣。
- 他の治療法で高い治癒が見込める疾患。

5. 出版物

- (1) 第31回放医研シンポジウム「重粒子線治療の基礎と臨床」のプロシーディングをまもなく出版する予定。
- (2) 「重粒子線がん治療臨床試験報告書-2-」及び「重粒子線臨床試験プロトコール 第5集」を出版する予定。

6. 今後の予定

- (1) 前立腺癌と骨・軟部腫瘍の第II相臨床試験を開始する予定。
- (2) また、肺癌（局所進行型）、子宮頸癌（局所進行型）、食道癌（術後リンパ節再発）、及び膝癌（術前照射）のI/II相臨床試験を開始する予定。
- (3) さらに、肝癌の第II相臨床試験、及び大腸癌術後骨盤内再発に対する第I/II相試験を計画。
- (4) 引き続き、将来の高度先進医療としての承認に向けて準備を進める。

治療診断部長 辻井 博彦 記

注1) 各プロトコール

頭頸部1	: 18回/6週 (平成6年6月~8年2月)
頭頸部2	: 16回/4週 (平成8年4月~9年2月)
頭頸部3	: 16回/4週 (平成9年4月~) (第II相試験)
肺1	: 18回/6週 (平成6年10月~10年8月)
肺2	: 9回/3週 肺野型+局所進行癌 (平成9年9月~11年2月)
肺3	: 9回/3週 肺門近接型 (平成10年10月~)
肺4	: 9回/3週 肺野末梢型 (平成11年4月~) (第II相試験)
肝1	: 15回/5週 (平成7年4月~9年2月)
肝2	: 12回/3週→8回/2週→4回/週 (平成9年4月~)
前立腺1	: 重イオン (20回/5週) +ホルモン (平成7年4月~9年2月)
前立腺2	: 重イオン (20回/5週) 単独・及び重イオン+ホルモン (平成9年10月~12年2月)
子宮1	: 16回/4週+8回/2週のブースト照射 子宮頸癌 (平成7年4月~9年11月)
子宮2	: 16回/4週+8回/2週のブースト照射 子宮頸部扁平上皮癌 (平成9年10月~12年2月)
骨軟部	: 16回/4週 (平成8年4月~)

注2) 照射部位の病巣について照射開始後6ヶ月以内の腫瘍縮小率(4段階方式)を局所一次効果というが、適格症例に対する(CR+PR)の割合を奏効率という。

CR(著効): 腫瘍消失

PR(有効): 50%以上の縮小率

NC(不変): 50%未満の縮小率または25%以内の増大。

PD(進行): 25%以上の増大。

注3) 局所制御とは、放射線照射野内にがんの再発または再燃が見られない状態をいう。判定方法は照射部位や腫瘍の種類により異なるが、当臨床試行においては、平成9年、部位別に「重粒子線治療の評価指針」を作成、それで判定している。

注4) 悪性神経膠腫

脳腫瘍の中で最も悪性度の高い腫瘍であり、脳腫瘍の30~40%を占める。

注5) 腺癌

癌腺上皮細胞から発生する癌腫で、発生場所としては胃腸管、子宮、胆嚢、肺、乳腺、甲状腺などの腺性臓器である。

注6) 腺様嚢胞癌

この腫瘍の多くは唾液腺、とくに口蓋腺から発生する癌腫であり、内部に粘液を認めることが多い。40~60歳代の女性にやや多く発育は一般的に緩徐であり、経過は長い。

注7) 悪性黒色腫

色素細胞(メラニン色素産生細胞)の癌化によって生じる悪性腫瘍であり、多くは皮膚・頭頸部に生じる。転移を生じやすく、きわめて悪性度の高い腫瘍である。

注8) 扁平上皮癌

扁平上皮組織に構造の類似がみられる癌腫で、口唇、陰茎、皮膚などに発生する扁平上皮癌は悪性度が低いとされ、子宮頸部、鼻咽頭、食道、肺などに発生する扁平上皮癌は悪性度が高いとされている。

表1. 平成11年度 重粒子プロジェクト関連会議 実績表

会議名	平11年				平12年							
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
重粒子線治療ネットワーク会議						9/25						3/24
計 画 部 会						9/14						3/14
頭 頸 部 分 科 会												
中 枢 神 經 分 科 会												
胸 部 分 科 会		6/23				9/3					2/23	
肝 分 科 会												
泌 尿 器 分 科 会					8/27						2/25	
婦 人 科 分 科 会						9/7						3/7
骨・軟 部 分 科 会					8/24						2/22	
消 化 管 分 科 会				7/8	8/31						2/29	
膵 分 科 会				7/28		9/9			12/14		2/17	
眼 腫 瘍 分 科 会												
評 価 部 会						9/17						3/17
頭 頸 部 腫 瘍 臨 床 研 究 班					8/26						2/18	
中 枢 神 經 腫 瘍 臨 床 研 究 班					8/23						2/21	
肺 腫 瘍 臨 床 研 究 班						9/3					2/23	
肝 腫 瘍 臨 床 研 究 班						9/2					2/24	
泌 尿 器 腫 瘍 臨 床 研 究 班					8/27						2/25	
婦 人 科 腫 瘍 臨 床 研 究 班						9/7						3/7
骨 軟 部 腫 瘍 臨 床 研 究 班					8/24						2/22	
消 化 管 腫 瘍 臨 床 研 究 班					8/31						2/29	
膵 腫 瘍 臨 床 研 究 班									12/14		2/17	
眼 腫 瘍 臨 床 研 究 班							10/5					
臨 床 医 学 研 究 倫 理 審 査 委 員 会						9/22						3/22
放 射 線 治 療 部 会	4/5 /12 /19 /26	5/6 /19 /28	6/7 /15 /24	7/1 /9		9/3 /10 /27	10/5 /15 /21 /27	11/9 /15	12/7 /10 /16 /27	1/14 /20 /26		3/15
重 粒 子 線 が ん 治 療 装 置 等 共 同 利 用 運 営 委 員 会			6/11									
課 題 採 択 評 価 部 会		5/14								1/31		
研 究 班 別 会 議	4/12 /13											
重 粒 子 プ ロ ジ ェ ク ト 研 究 調 整 会 議												
臨 床 試 行 推 進 室 会 議	4/19	5/10 /17	6/7 /21	7/5 /19	8/2 /30	9/9 9/27	10/18	11/8 /22	12/6 /20	1/11 /24	2/7 /28	3/13 /27
共 同 利 用 推 進 室 会 議		5/13	6/3									
治 験 等 審 査 委 員 会			6/19	7/29								3/28

(上記以外に各研究班で、プロジェクト運用委員会が随時開催されている。)

表2. 重粒子線治療プロトコール一覽

プロトコール名	番号	Phase	回数/週	備考
頭頸部腫瘍	(9301)	Phase I / II	18回/6週	エントリ一終了(H6.6~H8.2)
頭頸部腫瘍 II	(9504)	"	16回/4週	エントリ一終了(H8.4~H9.2)
頭頸部腫瘍 III	(9602)	Phase II	16回/4週	(H9.4~)
T 3 / T 4 舌癌	(9304)	Phase I / II	重イオン+手術	エントリ一終了(H6.9~H7.2)
中枢神経腫瘍	(9302)	Phase I / II	X線+重イオン	(H6.9~)
非小細胞肺癌	(9303)	Phase I / II	肺野型+局所進行癌 18回/6週	エントリ一終了(H6.10~H10.8)
非小細胞肺癌 II	(9701)	"	肺野型+局所進行癌 9回/3週	エントリ一終了(H9.9~ H11.2)
非小細胞肺癌 III	(9801)	"	肺門近接型 9回/3週	(H10.10~)
非小細胞肺癌 IV	(9802)	Phase II	肺野未梢型 9回/3週	(H11.4~)
非小細胞肺癌 V	(9903)	Phase I / II	局所進行癌 16回/4週	(H12.4~)
肝細胞癌	(9401)	Phase I / II	15回/5週	エントリ一終了(H7.4~H9.2)
肝細胞癌 II	(9603)	"	12回/3週→8回/2週→4回/週	(H9.4~)
前立腺癌	(9402)	Phase I / II	重イオン+ホルモン	エントリ一終了(H7.4~H9.10)
前立腺癌 II	(9703)	"	重イオン単独・及び重イオン+ホルモン	エントリ一終了(H9.10~H12.2)
前立腺癌 III	(9904)	Phase II	20回/5週	(H12.4~)
子宮頸癌	(9403)	Phase I / II	均等分割	エントリ一終了(H7.4~H9.11)
子宮頸癌 II	(9702)	"	原発部のみ線量増加	エントリ一終了(H9.10~H12.2)
子宮頸癌 III	(9902)	"	20回/5週	(H12.4~)
子宮頸癌	(9704)	"	12回/3週+ブースト8回/2週	(H10.4~)
総合研究	(9404)	Phase I / II	プロトコール開発の基礎研究	(H7.4~)
骨・軟部腫瘍	(9501)	Phase I / II	16回/4週	エントリ一終了(H8.4~ H12.2)
骨・軟部腫瘍	(9901)	Phase II	16回/4週	(H12.4~)
食道癌(術前)	(9502)	Phase I / II	20回/5週	エントリ一終了(H8.4~ H11.2)
食道癌(根治)	(9503)	"	24回/6週	エントリ一終了(H8.4~ H11.2)
食道癌(術後)	(9905)	"	切除非適応 12回/3週	(H12.4~)
頭蓋底腫瘍	(9601)	Phase I / II	総合より独立 16回/4週	(H8.10~)
膝癌(術前)	(9906)	"	16回/4週	(H12.4~)
眼腫瘍	(P 9601)	Phase II	陽子線治療	(H8.9~)

表3. 重粒子線治療患者数

(1期 H6.6~8、2期 H6.10~H7.2、3期 H7.4~8、4期 H7.9~H8.2、5期 H8.4~8、6期 H8.9~H9.2、7期 H9.4~8、8期 H9.9~H10.2、9期 H10.4~8、10期 H10.9~H11.2、11期 H11.4~H11.8)

ブローチルNo.	部位	第1期	第2期	第3期	第4期	第5期	第6期	第7期	第8期	第9期	第10期	第11期	合計
9301	頭頸部	3名	4名	5名	5名	—	—	—	—	—	—	—	17名
9302	中枢神経	—	6名	4名	4名	1名	9名	4名	2名	2名	7名	3名	42名
9303	肺腫瘍	—	6名	7名	4名	11名+1	16名	4名	2名	4名	—	—	54名+1
9304	舌癌	—	2名	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2名
9401	肝細胞癌	—	—	5名	7名	6名	7名+1	—	—	—	—	—	25名+1
9402	前立腺癌	—	—	2名	7名	8名	10名	5名	3名	—	—	—	35名
9403	子宮頸癌	—	—	3名	6名	3名	10名	5名	4名	—	—	—	31名
9404	総合研究	—	—	8名	16名	7名	9名+1	15名	15名	8名	9名+2	16名+1	103名+4
9501	骨・軟部	—	—	—	—	2名	7名	6名	7名+1	10名+2	9名+4	9名	50名+7
9502	食道術前	—	—	—	—	—	1名	2名	3名	1名	—	—	7名
9503	食道根治	—	—	—	—	—	—	3名	8名	1名	2名	—	14名
9504	頭頸部Ⅱ	—	—	—	—	8名	11名	—	—	—	—	—	19名
9601	頭蓋底	—	—	—	—	—	—	3名	3名	1名	3名	—	10名
9602	頭頸部Ⅲ	—	—	—	—	—	—	17名	14名	10名+1	12名	15名	68名+1
9603	肝細胞癌Ⅱ	—	—	—	—	—	—	7名	12名	15名	10名+2	9名+1	53名+3
9701	肺腫瘍Ⅱ	—	—	—	—	—	—	—	11名	11名	13名	—	35名
9702	子宮頸癌Ⅱ	—	—	—	—	—	—	—	2名	3名	2名	6名	13名
9703	前立腺癌Ⅱ	—	—	—	—	—	—	—	2名	16名	14名	9名	41名
9704	子宮腺癌	—	—	—	—	—	—	—	—	2名	3名	1名	6名
9801	肺Ⅲ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2名	2名
9802	肺Ⅳ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12名	12名
合計		3名	18名	34名	49名	46名+1	80名+2	71名	88名+1	84名+3	84名+8	82名+2	639名+17

<注: + は、同一患者の2病巣治療。従って総治療病巣数は「656」>

表 4. 炭素イオン治療患者 (639 症例)
(治療期間:平成 6 年 6 月~平成 11 年 8 月、 集計:平成 12 年 2 月)

部 位 (プロトコール No)	登録例	不適 格例	不完 全例	解析対象例		死亡例
				正常組織	抗腫瘍効果	
頭頸部-I (9301)#	17	0	2	17	15	9
頭頸部-II (9504)#	19	0	0	19	19	12
頭頸部-III (9602)	68(+1)	0	0	68(+1)	68(+1)	25
舌 (9304)#	2	0	0	2	2	0
.....						
中枢神経 (9302)						
星細胞腫	11	0	1	10	10	6
悪性神経膠腫	27	0	2	25	25	19
転移性腫瘍	4	0	0	4	4	2
頭蓋底 (9601)	10	0	0	10	10	1
.....						
肺-I (9303)# I	48(+1)	0	1	47(+1)	47(+1)	18
IIIA	6	1	2	5	5	2
肺-II (9701)#	35	1	0	34	34	8
肺-III (9801)	2	0	0	2	2	0
肺-IV (9802)	12	0	0	12	12	0
.....						
肝-I (9401)#	25(+1)	0	1	24(+1)	24(+1)	12
肝-II (9603)	53(+3)	0	0	53(+3)	53(+3)	14
.....						
前立腺-I (9402)#	35	0	0	35	35	2
前立腺-II (9703)#	41	0	0	41	41	1
.....						
子宮頸部-I (9403)#	31	0	1	30	30	19
子宮頸部-II (9702)#	13	1	0	12	12	0
子宮腺癌 (9704)	6	0	1	6	5	4
.....						
骨・軟部 (9501)#	50(+7)	2	0	48(+7)	48(+7)	20
.....						
食道 術前 (9502)#	7	0	0	7	7	6
根治 (9503)#	14	0	0	14	14	14
.....						
総合 (9404)	103(+4)	2	2	99(+4)	99(+4)	46
.....						
合計 (病巣数)	639 (+17)	7 (1%)	13 (2%)	624 (+17)	621 (+17)	240

#: プロトコール終了

2. 非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の 第Ⅰ／Ⅱ相臨床試行研究（9701）

肺腫瘍臨床研究班

班長	： 山口 豊	千葉大学医学部肺癌研究施設肺外科名誉教授
班員及び 班協力者	： 宮本 忠昭	放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
	辻井 博彦	放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
	加藤 治文	東京医科大学病院外科学教室
	木村 秀樹	千葉県がんセンター呼吸器科
	栗山 喬之	千葉大学医学部呼吸器内科
	児玉 哲郎	国立がんセンター中央病院呼吸器科
	土屋 了介	国立がんセンター中央病院臨床検査室
	新部 英男	群馬大学医学部放射線医学科
	西脇 裕	国立がんセンター東病院臨床検査部
	東山 聖彦	大阪府立成人病センター外科
	藤沢 武彦	千葉大学医学部肺外科
	藤村 重文	東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野
	山下 孝	癌研究会附属病院放射線科
	大和田英美	千葉大学医学部肺癌研究施設病理研究部
	高木 啓吾	東邦大学医学部胸部心臓血管外科学教室
	寺島 正範	新潟県立がんセンター新潟病院臨床部
	中野 隆史	放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
	松岡 祥介	放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
	山本 直敬	放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
	池田 恢	国立がんセンター東病院放射線部
	佐藤 雅美	東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野
	西村 英輝	放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部

はじめに

平成8年に刊行された「重粒子線がん治療臨床試行報告書—1—」(1)の肺癌のセクションにおいて、平成6年10月より開始された第1次(9303)肺癌プロトコールが平成10年3月に終了したのを受けて中間解析の結果が報告された。

第1次とは、手術非適応の非小細胞肺癌、肺野型(肺野末梢型および肺門近接型)、病期I期の47名および術前照射として病期ⅢA期の6名を対象に行われた炭素線治療のフェイズI/II臨床研究である。平成9年9月より非小細胞肺癌・病期I期・肺野末梢型に限定し、線量分割法を第1次の18回/6週間から9回/3週間に短縮したフェイズI/II臨床研究を開始した。この第2次(9701)プロトコールは、平成11年3月までに35名の症例を登録して終了した。本プロトコールは、終了してからまだ6ヶ月と観察期間が短く単独の報告では、その意図を十分伝えることは困難である。一方、第1次プロトコールは、開始してから4年6ヶ月が経過し、前中間報告を十分に補足するデータが蓄積してきたので併せて報告することが適当と判断した。今回は、病期I期症例に限定して、第1次プロトコールの治療後のデータと比較しつつ第2次プロトコールの途中経過を報告する。

方法および対象

プロトコールの概要

1. 第1次プロトコールから第2次プロトコールへ

肺癌の重粒子線治療は「非小細胞肺癌に対する重粒子線治療を評価するフェイズI/II臨床試行研究」(通し番号9303)の第1次プロトコールにおける週3日の照射で6週間、計18回の分割法に基づき、平成6年10月より開始された。平成9年8月の終了時点で、病期I期は登録例48人、解析対象例47人に達した。この内、肺門近接型は10名で、肺野末梢型症例は37名であった。線量は、59.4GyE、64.8GyE、72.0GyE、79.6GyE、86.4GyE、95.4GyEと増加された。この線量内では皮膚の有害反応および肺の晩期有害傷害は軽微であったが、肺の早期反応はステロイド治療を要する放射線肺臓炎が発症し、これが線量規制因子となった。この結果、肺の最大安全線量は95.4GyEであり、この線量より低い86.5GyEで確実に腫瘍制御できることも明らかになった。

重粒子線の特徴の一つに線量分割の影響が少ないことが挙げられている。第2次プロトコールでは、対象を非小細胞肺癌・病期I期・肺野末梢型に限定して、9回/3週間の短期分割照射法を採用した新しいフェイズI/II臨床試行研究が平成10年3月より開始された。分割回数を減らし、照射期間を短縮すると放射線の効果は増強する。速中性子線および炭素線による頭頸部腫瘍の皮膚・粘膜反応の経験を参考に、肺の早期反応が約25%増強すると仮定して、18回/6週間の最大安全線量の95.4GyEより25%減じた72.0GyEを第2次プロトコールの開始線量に設定した。

2. 本プロトコールの適応、照射法および評価法

本プロトコールの対象患者は、手術非適応、肺門近傍を除く肺野型T1/2N0M0病期I期である。第1次プロトコールの年齢制限(原則として80歳以下)は適格条件より外されたが、他の適格、不適格条件は同じである。

炭素線の標的は原発腫瘍のみとし治療線量は、肺野条件で描出されるターゲット(GTV)の外方へ約5mm以上のマージン(CTV)を設定した。肺門・縦隔の照射は行っていない。週3日間の照射を3週間継続する9回/3週間の線量分割を採用した。研究方法は、線量増加による有害事象の発症を観察しつつ適正安全線量を定める第一段階の研究と、その線量を固定して抗腫瘍効果を観察する第二段階の研究からなるフェイズI/II臨床研究を採用した。第一段階では、初回線量として1回線量8GyEの9回照射、総線量で72.0GyEを選び、10%アップと20%アップ線量に当たる79.2GyEと86.4GyEを治療線量として設定した。全症例に呼吸同期照射装置を用いて呼気のみ照射を行った。照射体位は、背臥位あるいは腹臥位で左右に20~25度傾けて患者を固定した上、左右とも上方および側方の2方向から照射する計4方向照射を原則とした。有害事象および抗腫瘍効果に対する観察項目および評価方法は、第1次プロトコールに準じた。

対象患者

第1次プロトコールで登録された病期I期・肺野型肺癌は48症例であり、1例が脱落した結果、治療された患者は47名であり、照射された病巣は48箇所であった。第2次プロトコールも35症例が登録されたが、1例が骨転移を伴うVI期と

判定されて脱落した。その結果、34症例、34病巣に治療が行われた。両プロトコルで治療された患者の臨床的特徴を表1に示した。観察期間は、第1次プロトコルが12ヶ月から4年10ヶ月、第2次は6ヶ月から2年である。両プロトコルを併せた81名の症例の平均年齢は、72(47-85)才、男性60名と女性21名、組織型は腺癌45名、扁平上皮癌36名、大細胞癌1名であり、腫瘍サイズのT1は39名、T2は43名であった。手術非適応は58名、手術拒否例は23名であった。二つのプロトコル間で各背景因子の項目間の比率に大差はなかったが、腫瘍サイズにおいては、第2次プロトコルのT2症例の割合が多い傾向が見られた。

結果

有害反応

炭素線治療の安全性は、主として早期(3ヶ月まで)および晩期(3ヶ月以降)の皮膚反応と肺反応で評価された。皮膚反応では、二つのプロトコル間でグレード別の有害反応の発症率は早期も晩期も同程度に観察された。81名中、湿性皮膚炎を伴うグレードIIの早期皮膚反応症例が8名(9.8%)に見られた。この反応は、照射終了直後あるいは1週間後にピークとなった後、次第に消退して4週間以内に終了した。晩期の皮膚反応では軽度の色素沈着を残すのみであり、これも多くは1年以内に退色した。早期に湿性の強い反応を起こした症例では晩期には皮膚の一部に脱色あるいは軽度の萎縮が残った。これらの反応も含めて、晩期のグレードIと判定された。(表2)。

肺の晩期反応としては、両プロトコルの4例(5%)を除いて全症例に胸部写真上の照射野に一致して線維化像を認めたが、呼吸器に関連する臨床症状は認められず全例グレードIと判定された。また、肺機能検査上も照射前値に比べて照射1年後に経時的変化を認めた例はなかった(2)。

一方、早期肺反応では、軽度の息切れなどの症状を有し、臨床的観察を必要とするグレードIが2名、麻薬性の鎮咳剤や抗生物質等で対症療法を要したグレードIIが5名、ステロイド治療を要したグレードIIIが3名に見られた。この内、IIとIIIを併せた計8名(9.8%)が放射線肺臓炎として治療された。ステロイド治療が行われた3症例は、すべて完全に軽快したが、3-6ヶ月の治療期間を要した。この結果を踏まえて、グレードIIIの早期

肺反応を当治療法の線量増加時の規制因子(Dose Limiting Toxicity: DLT)とした。第1次プロトコルにおける頻度は3.7%(3/81)であった。第1次プロトコルでは安全性の高い照射技術を確立することも重要な目的の一つとされた。表3A(第1次プロトコル)に示すように線量増加過程の比較的早い段階の64.0GyEと72.0GyEで治療された症例にグレードIIIの肺臓炎が各1名発症した。これらの症例は、第1次に発生した肺癌とともに対側肺の上葉を切除したため肺機能が低下して第2次癌では手術非適応とされたため重粒子線治療に回された。しかし、このような症例を安全に治療することこそ重粒子線の使命と考え、照射技術の改良を試みた。因みに、呼吸同期照射装置を導入して照射容量をさらに減少させたことや、照射門数を増やして対向2門照射を避けて線量分布を改善する等の工夫をした結果、放射線肺臓炎の発症を防ぐことが可能となり、これ以降の線量増加も可能となった(3)。表3Aに示すように、結局95.4GyEの線量レベルまでアップしたところで3例の内2例にグレードIIの肺反応が発症した。この時点で、これ以上の線量アップした場合にグレードIIIの反応が生ずることが予測できたので当線量を最大安全線量とした。

第2次プロトコルでは、第1次プロトコルの最大安全線量より約25%低い72GyEに開始線量を設定して線量増加を行った。72GyEでは7症例の全てにおいて早期肺反応は見られなかったため、さらに10%アップの79.2GyEに上げたところ5症例の内3症例にグレードIIの肺反応が発症した。第1次プロトコルと同様に安全性を重視して、一旦この線量を最大安全線量と定めた。さらに細かく線量を詰めるため、この最大耐容線量より5%ダウンで、しかも72GyEより5%アップの75.6GyEを設定して7症例を追加した。当線量レベルでは有害な肺反応は見られなかったことより最終的に79.2GyEを第2次プロトコルにおける最大安全線量とした。安全線量を確定する第一段階の線量増加研究が終わった後、最大安全線量より10%低い72GyEを安全線量と定めて抗腫瘍効果を明らかにする第二段階の研究に進んだ。この段階で治療された12症例の内、1例にグレードIIIの放射線肺臓炎が発症したので、さらに5%線量をダウンした68.4GyEで3名を追加したが(表3B)、後にこの肺臓炎発症例は、基礎肺疾患として特発性間質性肺炎を合併していたことより特別

な症例として取り扱うこととなった。因みに、第1次プロトコールにおいても特発性間質性肺炎を合併していた2名の内1名(50%)に放射線肺臓炎の発症が見られた。第2次プロトコールでも2名の特発性間質性肺炎の一人が放射線肺臓炎を起こした。従って、特発性間質性肺炎症例に於ける放射線肺臓炎の発症率は50%(2/4)である。一方、特発性間質性肺炎以外の患者の放射線肺臓炎の発症率は、7.8%(6/77)であり、前者に比べて明らかに高い値を示した。特発性間質性肺炎は、従来の放射線にも感受性が高く、通常は放射線治療の適応はないとされている。肺腫瘍臨床研究班において検討した結果、当疾患を合併する肺癌症例は炭素線治療対象としては従来のフェイズ研究の対象とは別にして取り扱うこととなった。

抗腫瘍一次効果

一方、抗腫瘍効果(第1次効果)の結果は、表4に示すように、第1次プロトコールでは、CRが6(11.3%)例、PRが23(43.4%)例で併せて54.7%を示したが、第2次プロトコールでは、CRが4(11.8%)例、PRが25(73.5%)例で併せて85.3%と高値を示した。このことにより、9回/3週間の短期分割法は、18回/6週間の線量分割法に比べて有意に強い抗腫瘍効果を示していると思われる。

腫瘍制御率

長い観察期間が必要な腫瘍制御率の評価は、第1次プロトコールの症例で検討された。図4Aに示すように、腫瘍中心部からの再発は、12病巣で25%であり、腫瘍上下縁からの再発は、4病巣で8%となり、これらを併せた照射内再発は16例(33.3%)に認められた。また、局所再発を経時的にみると図1Aに示すように腫瘍中心部からは27ヶ月以内(平均再発期間:12.5±4.5ヶ月)にすべての再発が発症したのに対して腫瘍上下縁からの再発は、これよりかなり遅れて42ヶ月(平均再発期間:27.9±9.7ヶ月)まで見られた。この二つのタイプの再発は、一方が、腫瘍の上下縁(特に上縁)より発生し、他方は、腫瘍の中心部からの再発であり、異なった機序によって生じた線量不足が原因と判断して区別する事とした。このような理由により、線量増加と腫瘍の再発の関係を求めるための対象を腫瘍中心部からの再発例に限定して解析した。腫瘍中心部からの再発の12病

巣に対して線量別の再発率曲線を求めて図1Bに示した。59.4GyE、64.8GyE、72.0GyE、79.6GyEおよび86.4GyE以上に分けた5群間の局所再発率曲線間には、それぞれ統計的に有意差があることが明らかにされた。これにより、非小細胞肺癌、病期I期肺癌に対する炭素線による局所腫瘍再発率は明らかに線量依存性であることが証明された。また、腫瘍制御の視点より腫瘍制御率曲線を求めて、図3Aに示した。線量別の局所制御率を見ると、中心部再発12例の腫瘍制御率は、線量の増加に比例して高率となり86.4GyE以上では全ての腫瘍が確実に制御されることが明らかにされた。腫瘍制御に対する腫瘍サイズの影響を見るため、腫瘍をT1とT2に分けて線量増加と制御率の関係を調べて図3Bに示した。それぞれの腫瘍制御率は線量に依存して向上し、T1では79.2GyEで、T2では86.4GyEで100%の腫瘍制御が得られた。3cm以下のT1腫瘍は、それ以上のT2に比べて10%低い線量で制御されることが明らかになり、腫瘍制御率が炭素線の線量以外にも腫瘍のサイズに影響されることが明らかにされた。

一方、組織型別の腫瘍再発率を求めると、図2に示すように扁平上皮癌が腺癌に比べて高い再発を示す傾向が見られたが、有意の差は得られなかった。

第2次プロトコールの症例は、図5Aに示すように今までに局所再発が腫瘍辺縁部からの再発の1例のみであり、まだ観察期間が短いことより現時点で腫瘍制御の解析をすることは困難であった。参考までに現在までの線量別の成績を表3Bに示した。

転帰および生存率

第1次プロトコール患者の、現在までの転帰を図4Aに示した。局所再発は16名(33%)で、腫瘍中心部よりの再発が12名、腫瘍上下縁よりの再発が4名であった。転移は全部で31.5%(15/47)に見られ、それぞれ肺門・縦隔のリンパ節転移は6例、同一肺葉内転移は4例、他の遠隔転移は5例に見られた。死亡は16名で、原病死が9名、他病死が7名であった。生存率を見ると、図4Bに示すようにKaplan-Meier法によるover all survivalは56%となり、cause specific survivalは67%となった。第2次プロトコールの観察期間は短い、現在までの転帰を図5Aに示した。局所再発は腫瘍上縁の1例で中心部再発は未だ見られていない。

癌性胸膜炎 1 例も含めて転移は 10/34(29.4%)例に見られた。観察期間の違う点を考慮しても予後因子のパターンの頻度は第 1 次と大凡同じと考えられる。一方、生存率曲線(図 5 B)を見ると、1 4 ヶ月でプラトーを示し、over all survival は 78%となり、cause specific survival は 86%であった。さらに長期の予後を予測するため event free survival を求めると 62%となった。これらの数値から、第 2 次プロトコル症例の生存率は、第 1 次よりさらに改善されることが予測された。

考案

1993 年、肺癌が癌死亡数の第一位となった。今後、急速な人口の老齢化とともに 60%は 75 才以上の高齢者で占められると予測される(4)。現在、肺癌の根治療法は唯一手術である。しかし、合併症を伴い易い高齢者にとって手術は常に最良の手段とはなり得ない。一方、最近胸部 CT 検診の普及により沢山の小型肺癌が発見されている。治癒率において手術と遜色なく、しかも QOL の優れた治療法の出現が待たれているこの時期に重粒子線による肺癌治療の臨床研究が開始された。手術不適応、病期 1 期、非小細胞肺癌に対する従来の放射線療法での 5 生率は 6~42%に分布する。1980~1989 年の 10 年間に日本全国 10 施設において放射線治療を受けた 149 例を集計した Morita 等の報告によると 5 生率は 22%であり、この値を標準的な成績と考えて良いと思われる(5)。

炭素線による今回の治療成績は、このような放射線治療の成績を大幅に改善するとともに手術成績に迫ることが出来るであろうか。

第 1 次および第 2 次プロトコルで炭素線により治療された 81 名の肺癌患者の有害反応は、表 2 に示した通りである。炭素線による皮膚と肺の有害反応の内、皮膚反応の早期および晩期反応と肺の晩期反応は、すべて軽微であり臨床的には問題がないことが明らかにされた。しかし、肺の早期有害反応である放射線肺臓炎の発症については、分析と対応が必要と思われた。第 1 次プロトコルの 47 症例の内、同一症例で 2 病巣を照射した 1 例を除く 46 症例を対象にして、グレード II と III の早期反応を起こした 5 例とそれ以外の 41 症例の 2 群に分けて放射線肺臓炎の発症とそれに関係すると思われる要因を解析した。その結果、単変量解析では肺手術歴、照射方向に対向 2 門照射を含むか否かなどに有意の結果が得られたが、多

変量解析では、これらは消えて、DVH 表示に見られる照射線量と容積の変量のみ有意差が見られた。また、照射容積を減らす呼吸同期照射の有無でも有意傾向が認められた。特に DVH 解析の示すところによると、炭素線の線量の多寡に関わらず照射容量が全肺容量の 3.5%以下(全肺容量が 5 L であれば、175cc)以下であれば放射線肺臓炎の発症は見られないことが明らかにされた(6)。病期 I あるいは I + II に対する通常の放射線による肺傷害は、肺門あるいは縦隔を含めるかどうかにより異なる。Ono et al. は、病期 I の患者 38 名を対象に、腫瘍線量平均 70GyE 照射で 18%(7/38)に放射線肺臓炎の発症をみたが、その内、5 名は肺門が照射野に含まれていたと報告した(7)。また、Okamoto et al. は、病期 I + II の患者 31 名を対象に同じ平均 70GyE 照射でグレード III の肺臓炎を 10% (3/31)に発症した。但し当症例は、全て縦隔に 40-50GyE 照射されていたと報告した(8)。Miyamoto et al. は、病期 I の患者 21 名に対して、速中性子線の単独照射の平均 20GyE 照射で、グレード III 以上で肺臓炎を 9.5%(2/21)発症し、このうち 1 名は照射野に肺門が含まれていたと報告している(9)。炭素線の平均腫瘍線量は、第 1 次が 74.3GyE で第 2 次が 73.5GyE であった。現在、炭素線の正常組織に対する炭素線の RBE は、放医研の速中性子線と同じ 3.0 を想定している(10)。ヒト肺癌に対する炭素線の正確な RBE は、まだ結論に至っていないが、培養ヒト肺癌細胞に対する 1 回照射時の RBE が速中性子線と大差のないことよりほぼ同等と考えられる(11)。従って、今回の病期 I に照射された炭素線の照射線量は、上記 3 つの報告より 5%程度多い線量と想定される。しかし、放射線肺臓炎の発症頻度は、3.7%と明らかに低率であった。これは、第 1 に炭素線は非透過ビームであり、肺門に近接する腫瘍でも肺門を避けて照射可能であったことによると思われる。病期 I 肺癌に対する速中性子線照射時の DVH のデータから得られた肺野の照射容積(12)は、炭素線の照射容積(6)の 4 倍以上であった。同じ線量分布を示す光子線においても速中性子線と同量の照射容量となることは容易に推測される。このように、第 2 は、炭素線の肺組織に対する照射容量が著しく低減したことによるものと思われる。第 1 次と第 2 次の両プロトコルの 81 症例に対する炭素線照射によるグレード III の早期肺反応は 3 名(3.7%)に見られたが、このうち 2 症例は、呼吸

同期法の導入以前の症例であり、また、対向2門照射が行われた症例であった。また、第2次プロトコルで発症した1例は、特発性間質性肺炎という極めて素因に左右された例外的症例であった。現在は、このような内的因子以外に肺臓炎の発症に大きな影響がある照射容量因子の存在も明らかにされ、対策が立てられている。現在、これらの研究成果はフェイズII研究において確実に活かされており、肺の有害反応の減少に貢献している。

放射線治療の効果判定において、最重要項目は、照射局所の腫瘍制御の分析と評価である。炭素線治療による原発腫瘍の局所再発は、第1次プロトコルでは図4Aに示すように33.3%(16/48)であった。照射に関係する原発腫瘍からの再発は、通常、照射野内再発と辺縁再発がある。辺縁再発は、普通、治療計画時にマークした照射標的の外から再発が出現したものを指す。これは画像診断上で腫瘍陰影の領域を読み誤るか或いはその周囲の画像上見えない病理学的浸潤範囲に対してマージンが不十分であった事により生ずる。炭素線の場合は、これを5mm以上とした。第1次プロトコルで見られた局所再発は、腫瘍中心部からの12病巣であり、腫瘍辺縁からの再発は4病巣であった。辺縁再発を詳しく検討すると、腫瘍の上縁から3例、下縁から1名発症した。前3者は、呼吸同期照射導入後であり、後者は導入前の症例であった。各症例に対して再発が腫瘍のどの解剖学的部位から生じて進展したかをretrospectiveに詳細に検討した。その結果、4症例とも治療計画CT上の線量分布図より90%以上の線量が照射される予定線量域で、しかも画像上腫瘍の存在が明らかな部位から再発した。言い換えると、画像上読影不可能なマージンおよびその外周からの再発、いわゆるCTVの決定ミスからの辺縁再発ではないことが明らかにされた。炭素線照射を行った肺癌の上縁および下縁からの再発が腫瘍中心部再発と異なることは、前者の再発が後者のそれよりかなり遅れて発生することからも裏付けられる(図1A)。因みに、腫瘍中心部からの再発は、腫瘍に対する処方された線量が適切な線量でなかったことに起因しており、腫瘍上下縁からの再発は、炭素線はBragg Peakにより特徴づけられる非透過なビームであり、その深部到達距離はCT濃度により左右されること。肺癌はCT濃度の低い肺の中にCT濃度の高い腫瘍が有り、この腫瘍が呼吸運動により移動する。もし、肺野と想定して線量と

飛程距離を計算したところに腫瘍が移動してくると腫瘍の上下、特に腫瘍の上部に線量不足が生ずる事は十分起こりうると思われる。このような線量不足に対応するため、第2次プロトコルにおいては、CT画像上に描出された腫瘍陰影(GTV)を上下に最低5mm以上(1スライス)拡大した仮の標的を作成して腫瘍の上下縁にできる線量不足を解消する対策を立てた。第2次プロトコルで見られた1例の上縁の再発は、このようなターゲット設定を行う前の患者であり、設定後の患者からは局所の再発は生じていない(図5A)。因みに、第1次および第2次を併せた現在までの局所再発率は、21%(17/81)である。

また、図1Bおよび図3Aにおいて、炭素線による原発腫瘍の局所制御が、線量に依存して向上すること、また、18回/6週間の分割照射法では、86.5GyE以上で腫瘍制御が100%に達することを示した。また、表3では、肺の早期有害反応の最大耐容線量が95.4GyEであることも示した。この傷害発生と腫瘍制御に関係する二つの線量の比較により、安全線量域内で、全ての非小細胞肺癌の局所制御が可能になったということが判った。

一方、第2次プロトコルにおいて25%減の72GyEを初回線量に設定して開始した第2次プロトコルにおける早期肺反応の結果は、10%アップの79.6GyEにおいて、第1次プロトコルの95.4GyEと同等のグレードの肺反応を示したことより、17%減で等価になったと解釈できる。同プロトコルにおける抗腫瘍効果の研究は、安全性を重視してこれより10%低い線量に当たる72GyEを選択した。この線量で治療された患者は19名で、上縁よりの再発の1名を除いて現時点で18名の患者から再発は見られていない。表4に示すように、第2次プロトコルの腫瘍一次反応のレスポンス率は、第1次の54.7%から83.7%に上昇した。このことは、短期分割照射において明らかに抗腫瘍効果が増強していることを示している。まだ観察期間は短い、図5Aに示すように腫瘍中心部からの局所再発は生じていない。少なくとも第1次の100%腫瘍制御線量86.5GyE以上の効果があるものと思われる。フェイズI/IIの二つの臨床研究を通して、腫瘍の上下縁からの再発の原因も判明し、このタイプの再発を技術的に予防できることが明らかにされた。また、安全性を確保しつつ、肺原発腫瘍を完全にかつ確実に制御できる線量も明らかにされた。以上の結果に基づいて、

平成11年4月より72 GyEの線量の下でフェイズIIの臨床研究が開始された。

病期Iの肺癌に対する従来の放射線治療の局所再発は、最良と思われる成績でも約40%余りあるとされる(13)。しかし、炭素線治療では局所再発をなくして確実に腫瘍を制御できることが明らかになった。このような局所制御率の質的向上は、患者の予後にどのように影響するであろうか。

第1次および第2次プロトコールで治療した患者の現在までの臨床経過を図4Aおよび図5Bに示した。病期I肺癌の局所治療後の再発は、遠隔転移再発、肺門・縦隔リンパ節転移再発、癌性胸膜炎の胸膜播種および同一肺葉内転移(PM: pulmonary metastasis)である。局所の再発と関係のない遠隔転移を局所療法で防ぐことは出来ない。しかし、病期I肺癌の遠隔転移は20%とされる。また、肺門・縦隔リンパ節転移は、手術後の病理検索から25%とされる(14)。標準的外科療法では、原発腫瘍とPMおよび肺門・縦隔リンパ節転移で治療対象となる癌性胸膜炎は、手術では開胸時に発見できるのでこの時点で手術不能として対象から外される。放射線照射では、画像上診断が出来ない症例に対しては、治療後に胸水あるいはPMが出現して初めて診断ができる。PMおよび肺門・縦隔リンパ節転移の有無やこのような症例が有ることを考慮すると、両者の成績を比べる場合、術後の病期分類ではなく臨床病期分類こそ共通の基準とすべきである。炭素線による治療においても、遠隔転移の発症は12.3%(10/81)、癌性胸膜炎は0.1%(1/81)、PMは6.2%(5/81)に見られた。また、肺門・縦隔リンパ節転移は8.6%(7/81)に見られた。しかし、肺門・縦隔リンパ節転移は、手術時に見られる頻度の予測の半分以下である。第2次プロトコールの観察時間が短いことから考えて、この値はもう少し高くなるものと思われるが、手術所見が低いことは明らかである。放射線療法は、原発のみを対象とする場合と予防的に肺門・縦隔転移照射を併用する場合がある。肺門・縦隔リンパ節転移に対する予防的照射の有用性については、病期I肺癌に対する従来の放射線治療においても議論の分かれるところである(13)。当節の画像診断学の進歩により、原発腫瘍の照射後の肺門・リンパ節転移に対しても、経時的にCT等の検査を行い、疑わしいリンパ節の増大をPET診断で確認することにより早期のうちに同部の転移を発見することが可能となった(15)。当該の研究では、

肺門・縦隔リンパ節転移に対して、予防的照射をするのではなく、照射後の定期的チェックにより早期に発見して治療する監視的肺門・縦隔リンパ節転移照射法を採用した。しかも、安全性と腫瘍制御の確実性を旨として炭素線による縦隔照射を行ってきた。第1次プロトコールの6症例の結果は、すでに途中経過を報告書一記載した。さらに1年以上経過した現在も、この内、1例を除いて5例が生存している。また、原発腫瘍および肺門・縦隔リンパ節転移からの再発はなく、遠隔転移の出現も見られていない。

治療した患者の現在までの生存率曲線を図4Bと図5Bに示した。第1次プロトコール患者のover all survivalは56%であり、cause specific survivalの67%である。これは手術成績に比べてなんら遜色が見られない成績である(16)。局所再発が著しく減少した第2次プロトコールでは、図5Bの生存率曲線が示すようにさらに良い成績が期待される。

おわりに

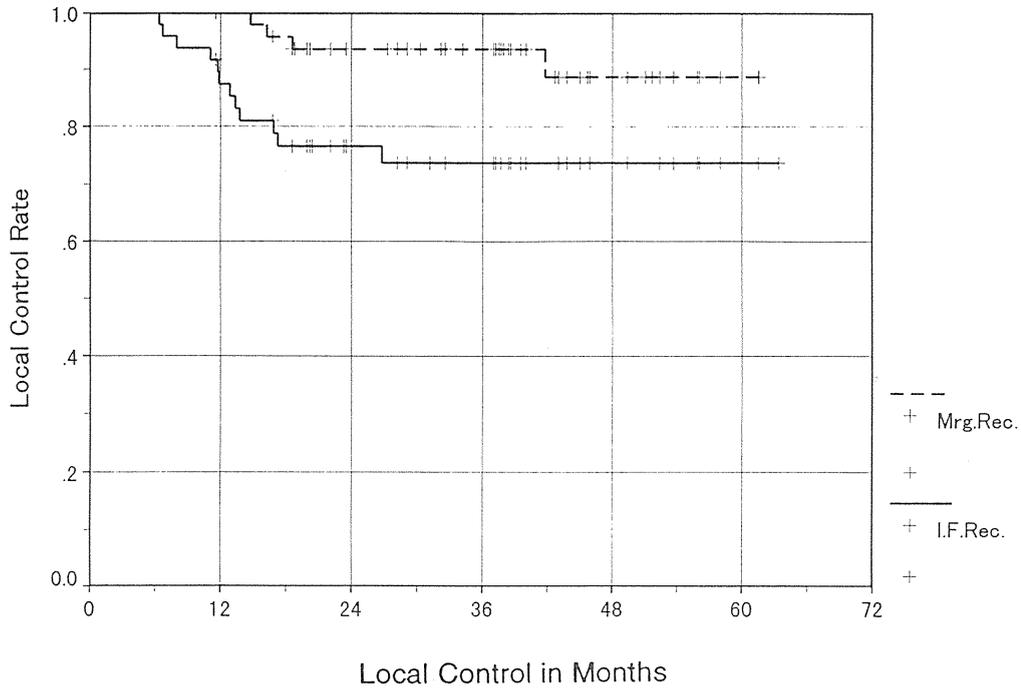
重粒子線治療により非小細胞肺癌、病期I期症例において手術に匹敵する局所治癒が得られることが明らかになった今、手術非適応例だけではなく手術が可能であっても高齢のため、あるいは合併症のため術後のQOLに問題のある患者に対しても適応(相対的適応)を広げることが妥当と思われる。一方、肺癌に対する炭素線の局所制御はサイズと線量に依存することが明らかにされた。小さい腫瘍はより少線量で制御が可能であろう。線量分割は当初の18回/6週間から9回/3週間の短期小分割法へと移行した。さらなる短期小分割照射も可能と思われる。究極の分割法は1日1回法である。千葉大学肺外科の手術成績の解析から15mm以下の腺癌の場合は95%、扁平上皮癌では100%の5年生存率が得られていることが判った(14)。臨床病期Iで15mm以下の非小細胞肺癌を局所治癒させれば、100%に近い生存率を望めることになる。このような小さな肺癌は1日1回法の重粒子線治療の最適な対象となるであろう。また、1日1回法は治療患者数を飛躍的に増やすことができることから一人当たりの重粒子線治療の費用を著しく下げることが可能となる。一方で、CTを肺癌検診に用いることにより小型肺癌の発見が飛躍的に向上してきている(17)。コストに合う重粒子線治療が可能となれば、CT検診で発

見された早期肺癌を重粒子線で治療する理想的な早期肺癌の診療システムが社会的に定着することも可能であろう。

文献

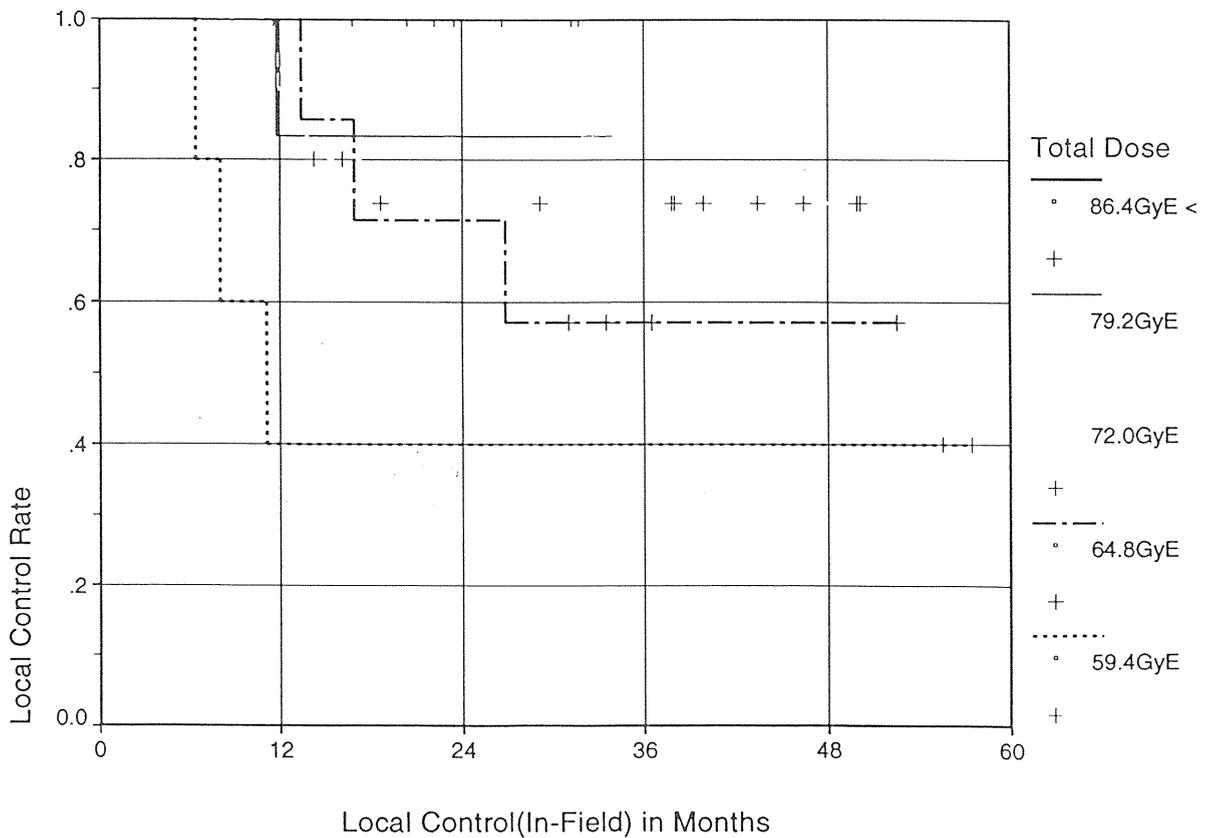
1. 重粒子線がん治療臨床試行報告書
19-40 NIRS-M-127 4-938987-04-X 1998
2. 本間敏明、富岡真一郎、大津格、井上雅樹、長谷川鎮雄、宮本忠昭 肺癌の重粒子線治療における肺障害の定量的解析についての検討 日本胸部疾患学会雑誌 37: 97-101 1999
3. 宮本忠昭、山本直敬、西村英輝、山口豊 病期 I 非小細胞肺癌に対する炭素線照射後の早期肺障害の発症と照射法の分析 厚生省がん助成金・辻井班 「荷電粒子線の適応選択の検討と照射技術開発に関する研究」 1998.
4. 祖父江友孝 肺癌の将来予測と対応、Pharma Media17(8):13-18 1999
5. Morita K Fuwa N Suzuki W et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage 1: a retrospective analysis of 149 patients. Radiotherapy and Oncology 42: 31-36, 1997
6. 本間敏明、森豊、宮本忠昭他 重粒子線治療による肺傷害の定量的・総合的評価に関する臨床的研究 27-31 平成10年度放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告 NIRS-M-133 HIMAC-023,1999, 4
7. Ono R Egawa S. Suematzu K et al. Radiotherapy inoperable stage I lung cancer J Clin Oncol 21:125-128,1991
8. Okamoto Y Murakami M Mizowaki T et al. Radiotherapy for stage I - II non-small cell lung cancer Int J Clin Oncol 4:372-377 1999
9. 宮本忠昭、高村大、青柳壽久他 肺癌に対する速中性子線療法、放医研における速中性子線療法 放医研出版物 NIRS-R-29,277-287 1996
10. Kanai.K.,Endo..M., Minohara S., et al. Biophysical characteristics of MIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. Int J Radiation oncology Biol Phys 44:201-210 1999
11. 滝口泰男、宮本忠昭他 ヒト肺癌培養細胞の重粒子線に対する放射線感受性の検討. 第38回日本肺癌学会総会:1997
12. 松岡祥介 私信
13. 宮本忠昭 肺癌放射線治療最前線と今後10年の展望 呼吸 17:887- 896 1998
14. 宮本忠昭:荷電粒子線による癌治療の研究(厚生省がん研究助成金による研究報告書 平成6年度 260-264 1994
15. 吉川京燦、田村克巳、古賀雅久他 11C-メチオニンを用いた診断 INNEVISION 14: 62-66 1999
16. 土屋了介 TNM分類と病期分類、プラクティカル内科シリーズ:肺癌 52-57、南江堂、東京,1998
17. 館野之男:C T検診 1995-現状と課題 胸部C T検診 2:1-10 1995

c.Stage-I Cases in Protocol:9303 at Jan. 31, 2000



☒ 1 A Local Control Rate (1)

c.Stage-I Cases in Protocol:9303 at Aug.04,1999



☒ 1 B Local Control Rate by Total Dose

c.Stage-I Cases in Protocol:9303 at Aug.04,1999

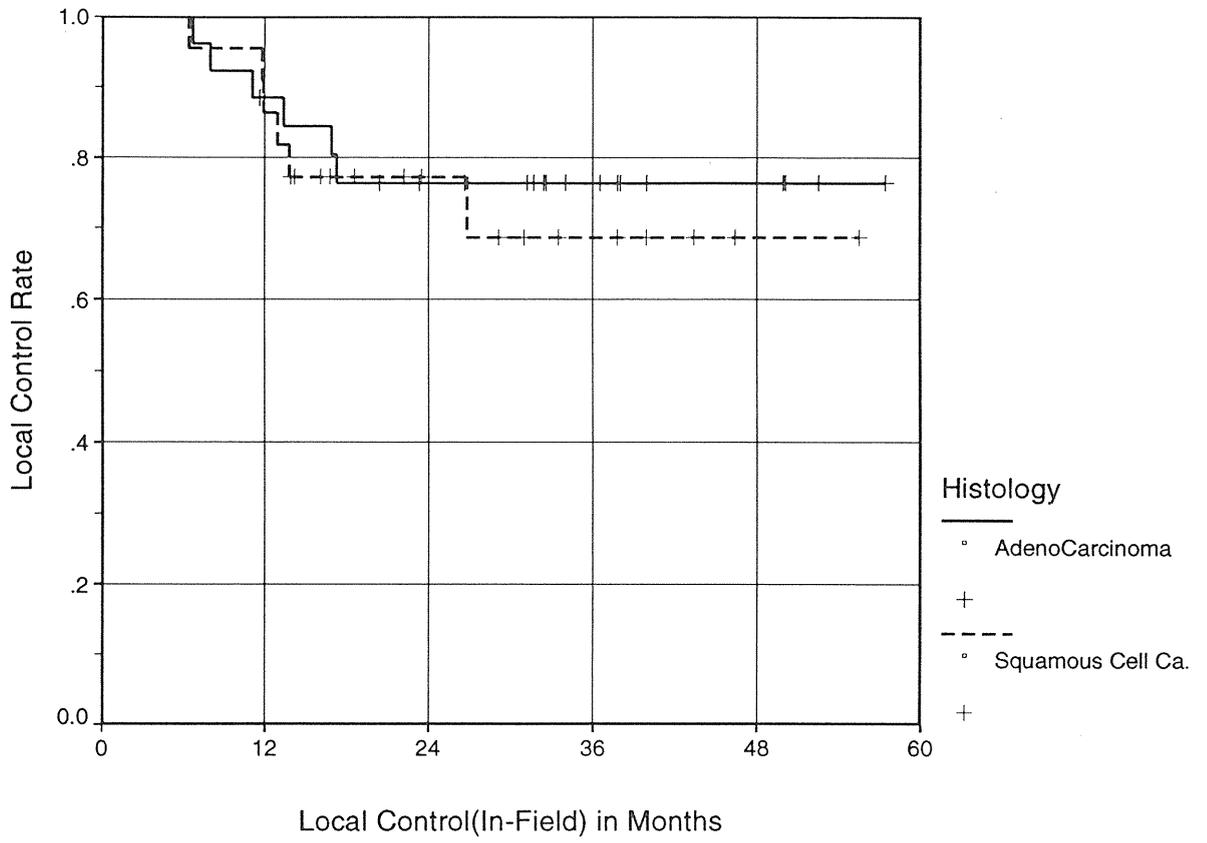
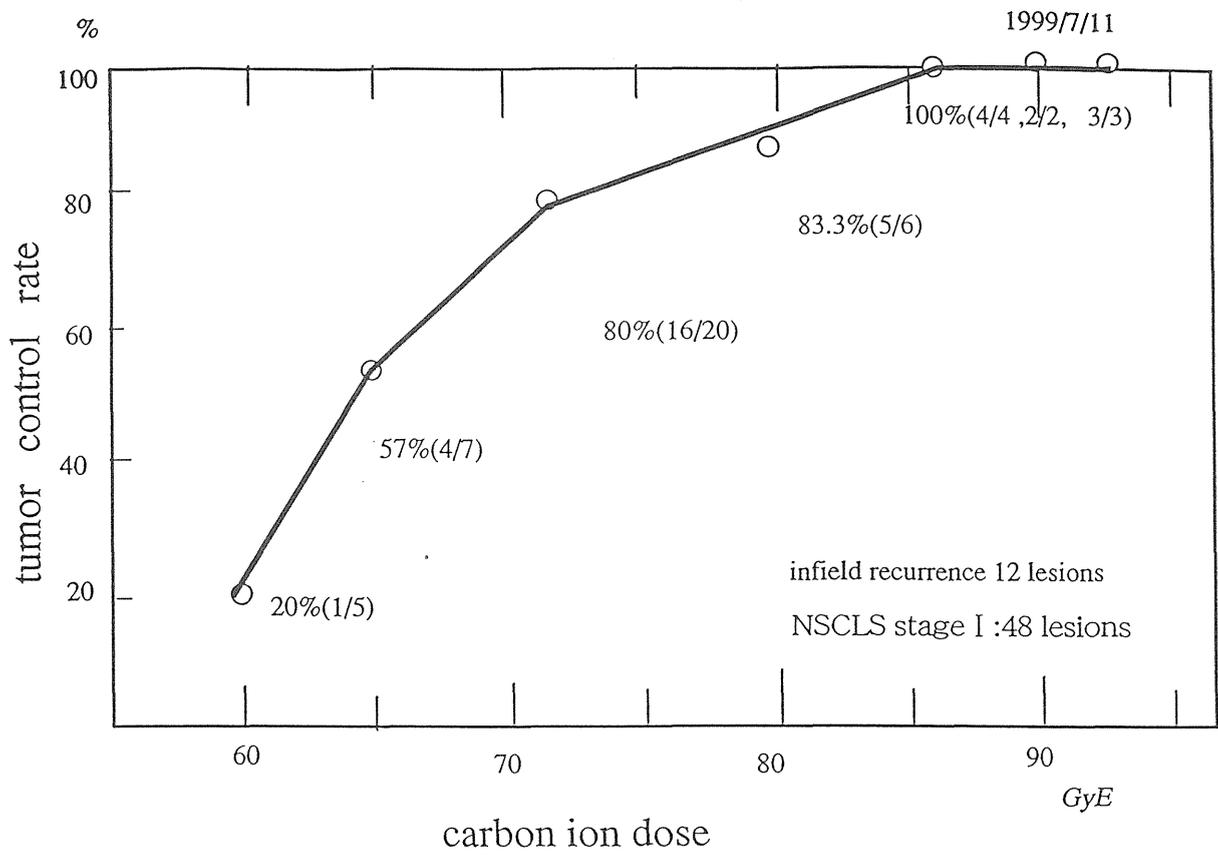
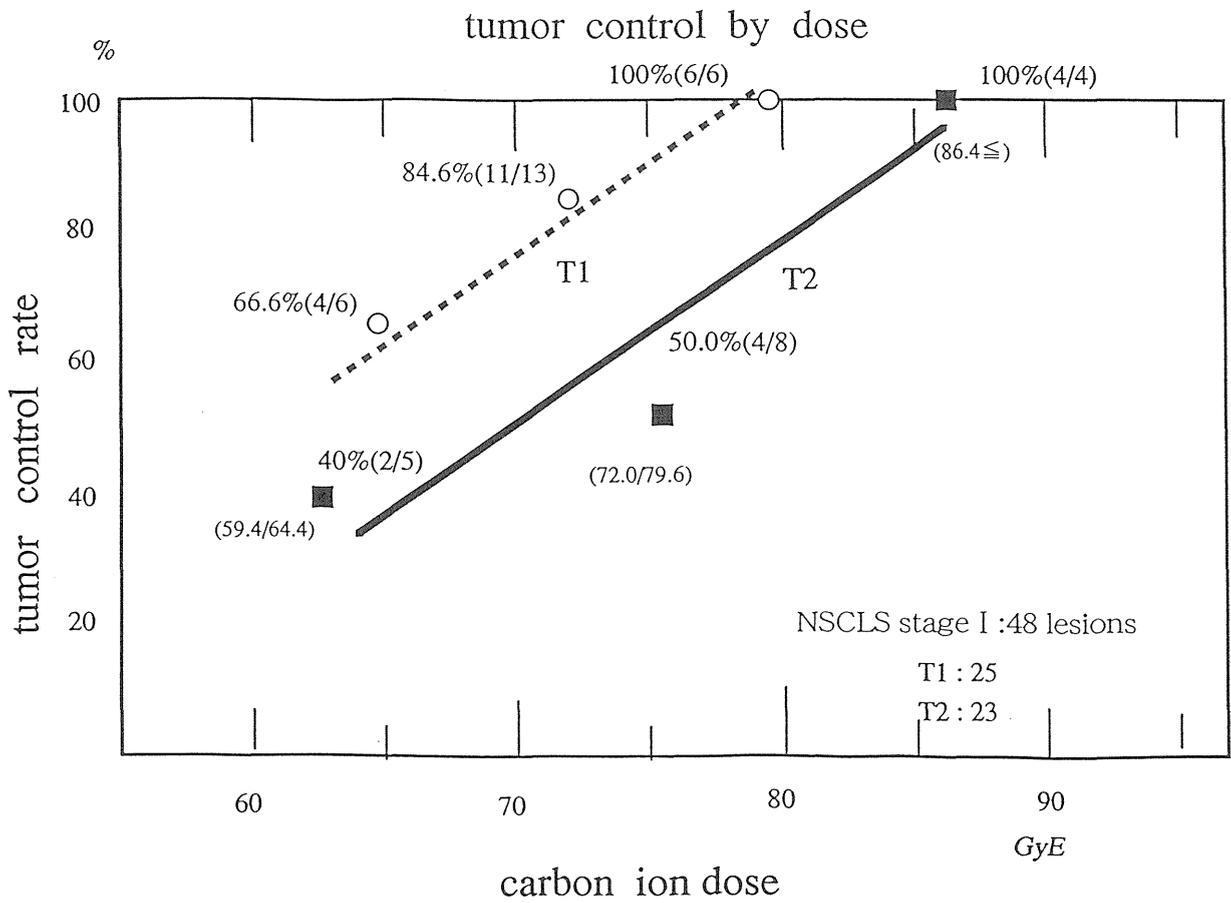


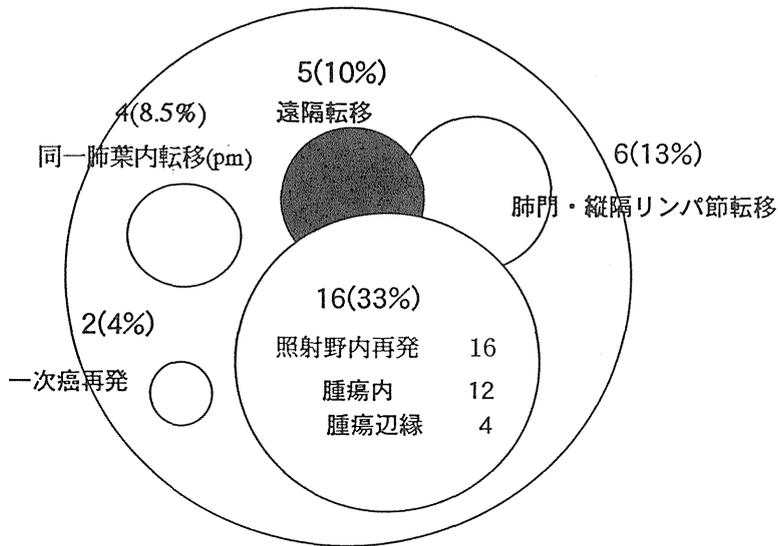
图2 Local Control Rate (2)



☒ 3 A tumor control by dose 18fr/6wk(9303)



☒ 3 B tumor control by dose



炭素イオン照射後の臨床経過

18fr/6wk (9303)

図4A NSCLC stage I 47例48病巣

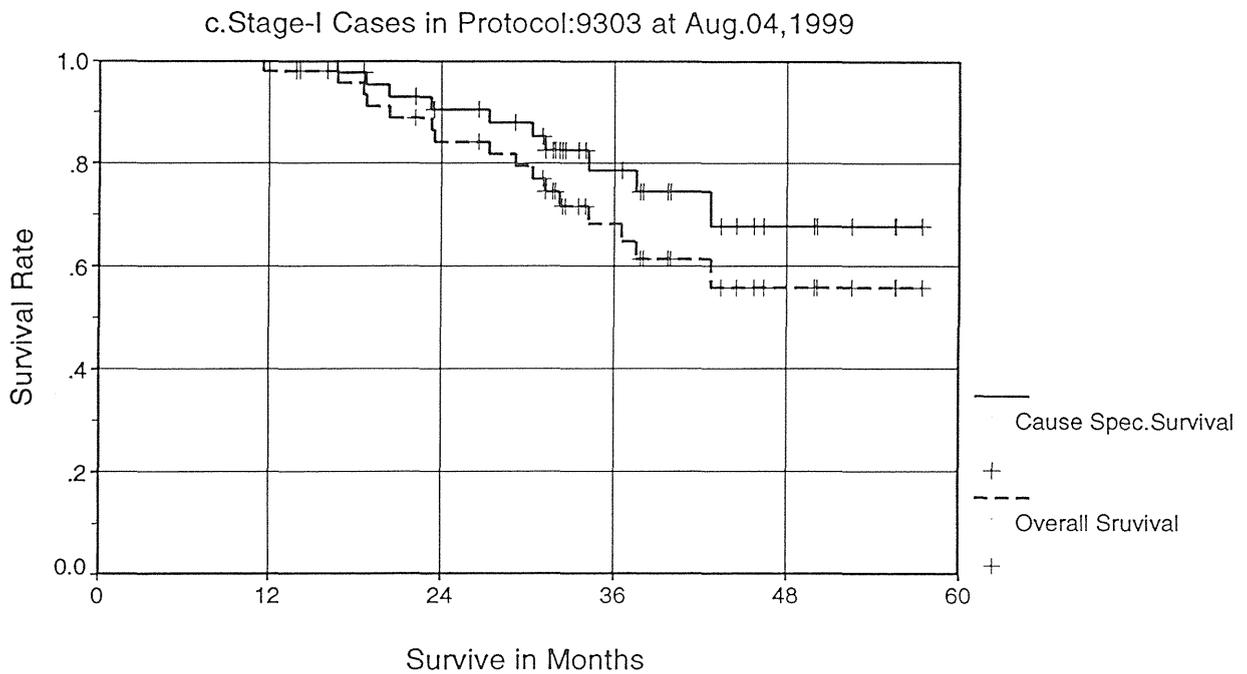
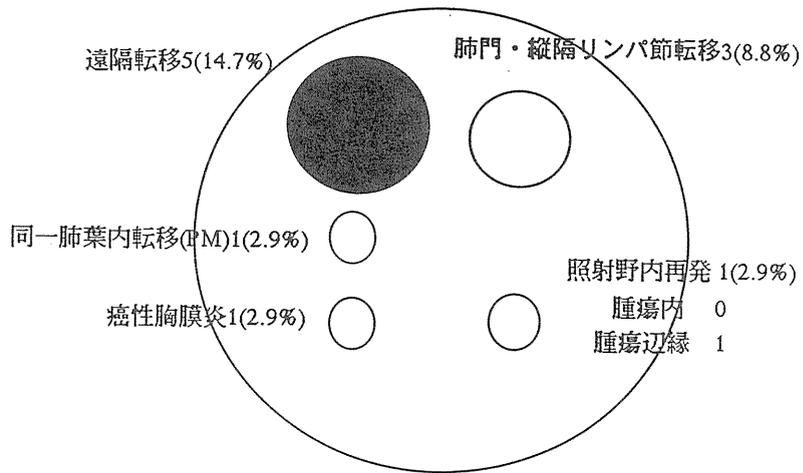


図4B Survival Rate (9303)



炭素イオン照射後の臨床経過

9fr/3wk (9701)

図5A NSCLC stage I 34例34病巣

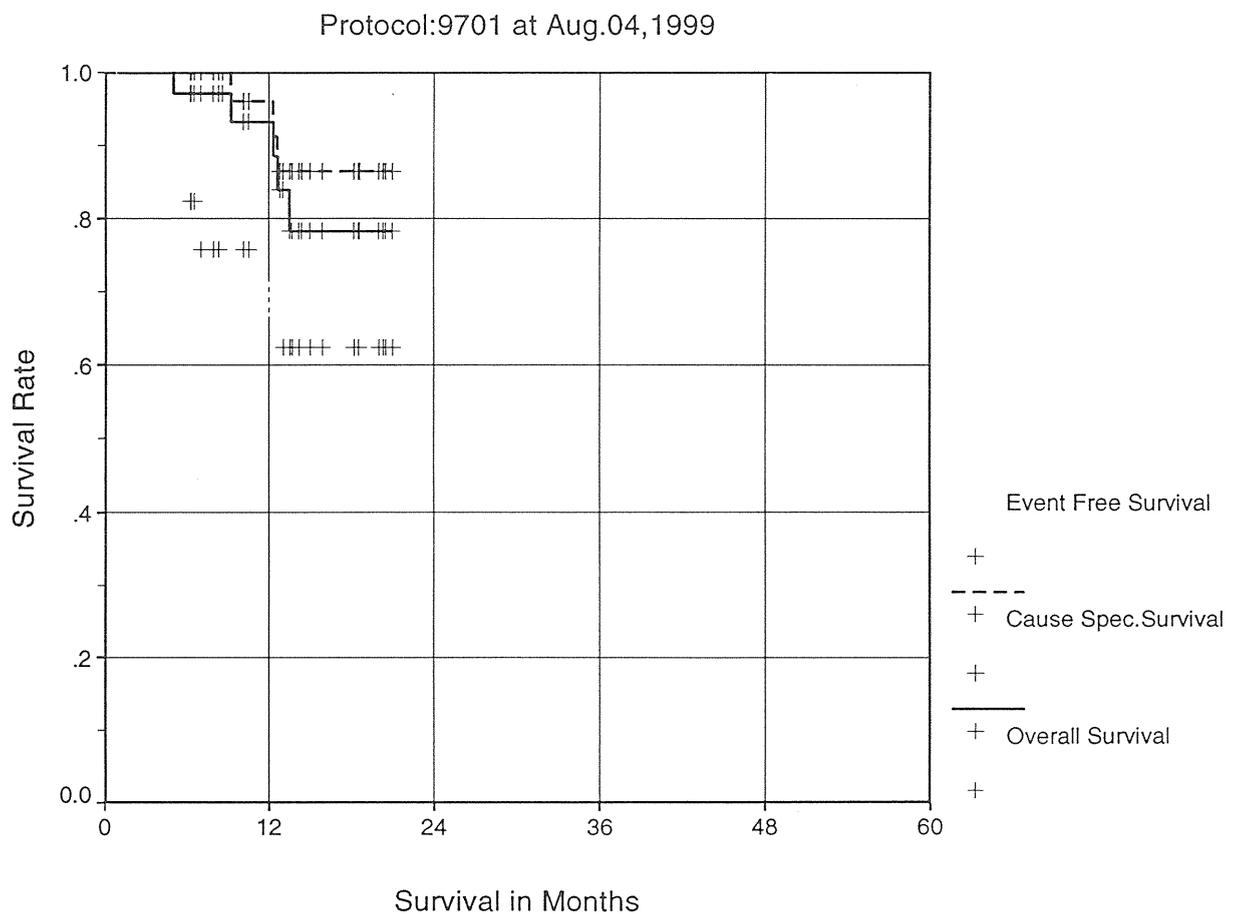


図5B Survival Rate (9701)

表1 非小細胞肺癌 病期 I 症例 患者背景

プロトコール	9303	9701	
症例数	47	34	81
年齢	49~82 (71)	47~85 (73)	47~85 (72)
男性	34	26	60
女性	13	8	21
組織型			
腺癌	27	18	45
扁平上皮癌	21	15	36
大細胞癌	0	1	1
T 因子			
T1	25	14	39
T2	23	20	43
PS			
0	10	4	14
1	38	30	68
2	4	0	4
手術非適応となった理由			
機能的	30	28	58
手術拒否	17	6	23

表2 重粒子線治療による肺癌患者の正常組織反応－1・2

(皮膚反応)

プロトコール 9303 9701

早期
(RTOG 分類)

grade I	43/48	31/34	74/81
II	5/48	3/34	8/81
III	0/48	0/34	0/81

晩期
(RTOG/EORTC 分類)

grade I	48/48	34/34	81/81
II			
III			

(肺反応)

プロトコール 9303 9701

早期
(RTOG 分類)

grade 0	41/47	30/34	71/81
I	1/47	1/34	2/81
II	3/47	2/34	5/81
III	2/47	1/34	3/81

晩期
(RTOG/EORTC 分類)

grade 0	4/47	0/33	4/81
I	42/47	33/33	81/81
II	1/47	0/33	1/81
III			

表3 早期肺反応（肺臓炎）と局所制御率

A (9303) 18f / 6 wk

線量	患者数	線量別早期肺反応 GRADE				備考	局所制御率 (腫瘍内)
		0	[I]	[II]	[III]		
59.4 GyE	5	4	1			20% (1/5)	
64.8 GyE	7	6			1	57% (4/7)	
72.0 GyE	19	17		1	1	80%(16/20)	
79.6 GyE	6	6				83.3%(5/6)	
86.4 GyE	5	5				100% (4/4)	
90.0GyE	2	2				100% (2/2)	
95.4 GyE	3	1		2	MTD	100% (3/3)	
	47	41	1	3	2	72.9%(35/48)	

B (9701) 9f / 3wk

線量	患者数	線量別早期肺反応 GRADE				備考	局所制御率 (腫瘍内)
		0	[I]	[II]	[III]		
第1段階(dose-searching)							
68.4 GyE	3	3				100% (3/3)	
72.0 GyE	7	7				100% (5/5)*	
75.6 GyE	7	7				100% (7/7)	
79.2 GyE	5	3		2	MTD	100% (5/5)	
第2段階(tumor control)							
72.0 GyE	12	11			1 (#)	100%(12/12)	
	31	28		2	1	100%(32/32)	

特発性間質性肺炎 MTD: Maximum Tolerance Dose

* 腫瘍片縁と癌性胸膜炎の2例を除いた

表4 重粒子線治療による肺癌患者の抗腫瘍反応

プロトコール	9303	9701	
対象病巣数	48	34	82
CR	12.5% (6/48)	11.8% (4/34)	12.2% (10/82)
PR	41.6% (20/48)	73.5% (25/34)	54.8% (45/82)
NC	45.8% (22/48)	14.7% (5/34)	32.9% (27/82)

3. 重粒子線による食道癌治療

①—食道癌に対する術前重粒子線治療の
第 I / II 相臨床試行研究 (9502)

②—手術非適応食道癌に対する重粒子線治療の
第 I / II 相臨床試行研究 (9503)

消化管腫瘍臨床研究班

班 長 : 磯野 可一 千葉大学長

班員及び

班協力者 : 鎌田 正 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
辻井 博彦 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
安藤 暢敏 慶応義塾大学医学部一般消化器外科
井出 博子 東京女子医科大学附属消化器病センター
宇田川晴司 虎ノ門病院消化器外科
大川 智彦 東京女子医科大学放射線科
落合 武徳 千葉大学医学部第2外科学教室
鶴丸 昌彦 順天堂大学医学部第1外科
土器屋卓志 国立病院東京医療センター
幕内 博康 東海大学医学部第2外科学
吉田 操 東京都立駒込病院外科
渡辺 一男 千葉県がんセンター消化器外科
大津 敦 国立がんセンター東病院
奥山 和明 公立長生病院
神津 照雄 千葉大学医学部光学医療診断部
小出 義男 鎗田病院消化器外科
坂本 昭雄 国保成東病院
佐藤 裕俊 船橋市立医療センター
菱川 良夫 兵庫県健康福祉部
森田 皓三 土岐市立総合病院
山田 滋 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
辻 比呂志 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部

1.はじめに

食道癌の重粒子線臨床試験は、平成8年4月から消化器腫瘍臨床研究班により進行食道癌を対象に「術前照射プロトコール(9502)」および「手術非適応症例に対するプロトコール(9503)」の2つが施行された。

これらはいずれも臨床第 I/II 相試験で重粒子線の

- ①食道および食道周囲の正常組織への影響
- ②食道癌に対する抗腫瘍効果を明らかにするとともに
- ③食道癌に対する重粒子線照射技術を確立することが主な目的とされた。

本報告書は、これらの臨床試験の概要とともにその結果をまとめたものである。

2.食道癌臨床試験の背景

近年、食道癌の治療成績は、急速に改善している。その要因の第一として内視鏡をはじめ、CT、MR、超音波など診断技術の進歩による早期症例の増加、精度の高い術前診断などが考えられる。さらに、3領域廓清を初めとする切除術式の確立、あるいは放射線化学療法などの併用療法の発展などの各種治療法の向上もある。しかしながら、進行食道癌の治療成績は、これらによっても必ずしも満足できるものではない。手術の切除例の5年生存率は、3領域郭清で34.3%、2領域郭清では26.7%であり、深達度a1では33.7%、a2では23%である(文献1)。従来の放射線療法の食道癌症例に対する局所制御率は35.2%で、5年生存率は13.1%である(文献2)。さらに、人口の急速な高齢化に伴い切除の適応が困難であったり、化学療法など併用療法の施行が容易ではない高齢者を治療する機会も増加している。したがって進行食道癌では、なお、従来の治療とは異なる、より低侵襲で局所効果の優れた治療への期待が高い。高い生物効果と腫瘍局所に線量を集中して照射を行うことができる重粒子線を進行食道癌症例の治療に応用することは、このような期待に沿ったものであり、局所制御率や生存率の向上のみならず QOL の改善の点においても期待される。

3.対象および方法

3-1 対象症例

本臨床試験の対象患者については、術前症例においては表1、手術非適応症例においては表2に示す条件を満たす進行食道癌症例とした。

試験実施にあたって、対象患者に対しては、説

明文書を用いて口頭で十分な説明を行い、患者自身の自由意志に基づき同意を得た。適格条件を満たし、かつ不適格条件に該当しない患者は、本同意を得た後、臨床医学研究倫理審査放射線治療部会で承認を受け、本試験の対象患者として登録を行った。

3-2 治療

3-2-1 重粒子線治療

重粒子線治療は、放射線医学総合研究所重粒子線治療センターに設置された医療用重粒子線がん治療装置(Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba: HIMAC)の290-350MeV炭素イオン線によって行った。炭素イオン線のRBE(relative biological effectiveness)は、SOBP内の線量平均LETが80keV/ μ mになる点(SOBPの遠位点から8mm近位の点)で3.0となるように基準化した。炭素イオン線の線量は、物理線量にRBEをかけた線量を光子等価線量(photon equivalent dose)と定義し、GyEの単位を用いた。

肉眼的腫瘍体積(GTV; gross tumor volume)は、食道造影X線写真、内視鏡に加えてCT(造影および非造影)MRI(造影および非造影)、PETなどにより設定した。内視鏡施行時には、原発腫瘍については腫瘍の最近位および最遠位部付近の正常食道粘膜に金属マーカー刺入を行うことを原則とした。計画標的体積(PTV: planning target volume)は原発腫瘍の辺縁から近位、遠位ともに少なくとも3cmの食道を含むことを原則とした。また、総線量が40GyEを超えた時点でGTVに安全域5mmを加えた領域にPTVを縮小した。脊髄については、炭素イオン線のRBEを4-5として計算し、原則として総線量40GyE以下とした。

治療計画は5mmスライス厚CT画像(非造影)を用い、当センターで開発した3次元重粒子線治療計画プログラムによる線量計算を行なった。治療体位は、最も良好な線量分布と再現性が得られる体位を症例ごとに選択した。また、垂直・水平固定ポートにおいても任意の角度での照射を可能にするため、回転可能な患者固定用ベッドを用いた。照射位置の正確な再現のために熱可塑性樹脂等により作成された患者固定具を用いて治療計画CT撮像時から照射領域の固定を行なった。毎回の照射時には、治療線錘にあわせたX線透視を行い、治療室位置決めコンピューター上にて位置決め基準画像をもとにずれが2mm以内となるよう照射野確認・位置決めを行った。

3-2-2 適正線量の研究

線量分割は、1日1回週4回を原則とし、術前症例では計20回、手術非適応症例では計24回とした。開始線量は、術前症例については1回2.4GyE（総線量48GyE）とし、手術非適応症例では1回2.2GyE（総線量52.8GyE）とした。線量の増減は、少なくとも3症例における安全性と照射効果の観察を待ってから行う事を原則とし、線量増加は、原則として1回線量の10%増とした。1回線量の増減に関する判断はプロトコール運用委員会において行った。

3-2-3 手術

術前症例においては、重粒子線治療終了後、2～4週以内に食道切除術あるいは食道抜去術を行うことを原則とした。

3-2-4 他の併用療法について

重粒子線治療前、治療期間中に腫瘍に対する他療法との併用は行わなかった。また、重粒子線治療後あるいは術前症例の手術後も、腫瘍の残存、再発あるいは再燃が明らかとなるまで腫瘍に対する他療法との併用は行わなかった。

3-3 診断および検査

3-3-1 治療前検査

治療前に、画像診断として食道造影、胸腹部X線CT、MR、PET、骨シンチグラム、胸部単純X線撮影を行った。内視鏡検査にあたっては、ヨード染色を行い、病変の範囲の確定を行った。確定診断は、内視鏡施行時に採取した組織の病理組織診により行った。その他、血液生化学検査、腫瘍マーカー（SCC,CEA）測定、呼吸機能検査、心電図検査等を行った。

3-3-2 治療中および治療後検査

治療中および治療後も、自覚症状のチェック、身体所見の検査、皮膚反応の検査、血液一般、生化学検査を定期的に行い、食道造影、内視鏡、CTについては、治療開始4週前後、終了時、終了4週後、それ以後は所見に変化のない場合には少なくとも3ヶ月に1度程度行うことを原則とした。

3-4 症例の取り扱い

解析対象例については、「日本癌治療学会・癌規約総論」に準拠し、「重粒子線治療の評価指針第1版」に従った。

3-5 正常組織反応の評価

3-5-1 早期反応

正常組織反応については、治療開始後、3カ月までの間に観察された重粒子線治療に伴う正常臓器（組織）あるいは全身の反応の最大のものを早期反応とした。早期反応の評価基準はRTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Systemを用いた。

3-5-2 晩期反応

3ヶ月以降の正常組織反応については、晩期反応として、治療開始後6ヶ月の時点で第1回目の評価を行い、それ以降、6ヶ月ごとに評価を行った。晩期反応の評価基準はRTOG / EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Systemを用いた。晩期反応についてはRTOG / EORTC Late Effects Normal Tissues (LENT) Scoring System, Subjective, Objective, Management, and Analytic (SOMA) Scaleについても補助的に用いた。

3-6 抗腫瘍効果の評価

抗腫瘍効果の評価は、「重粒子線治療の評価指針第1版」で述べられている通り、照射開始後、6ヶ月までの期間に観察された最大の効果（切除標本における組織学的効果判定あるいは腫瘍縮小効果など）を一次効果とした。また、一次効果いわゆる直接効果については、照射野内局所だけでなく全身効果として照射野外の腫瘍の状況についても評価することとした。一方、一次効果を指標とした抗腫瘍効果は、必ずしも長期の腫瘍制御につながるものではないので、6ヶ月以降の抗腫瘍効果の評価は、局所制御期間、局所制御率（local control rate）、生存期間などで行った。

3-6-1 局所一次効果

照射野内（治療体積内）測定可能病変における一次効果を局所一次効果とした。術前症例における局所一次効果の判定は、照射終了時の食道造影、内視鏡による腫瘍の縮小の程度と切除標本における組織学的効果判定により行った。手術非適応例における局所一次効果の判定は、照射開始から6ヶ月経過した時点までに食道造影、内視鏡により観察された最大の腫瘍の縮小の程度により行った。腫瘍の縮小については、食道疾患研究会の食道癌取り扱い規約第8版「第3部食道癌化学療法および放射線治療直接効果判定基準」に準拠することを原則としたが、CTあるいはMR等を補助的に用いた。また、組織学的効果判定には、同様に食道疾患研究会の食

道癌取り扱い規約第8版「3・放射線照射ならびに制癌剤の治療効果の組織学的効果判定基準」を用いた。

3-6-2 全身一次効果

照射野内外を問わず全身についての一次効果は、全身一次効果とし、日本癌治療学会「固形がん放射線療法直接効果判定基準」に準拠したが、照射野外に新病変が出現した場合をPDとし、それ以外の場合は局所一次効果と同じとした。

3-6-3 局所制御および生存期間

照射開始後6ヶ月以降の抗腫瘍効果は、解析対象例において照射野内の再発の有無および生死に関して照射開始日を起点とするKaplan-Meierによる生存率、生存中央値で示した。

4. 結果

4-1 登録症例

平成8年4月に症例登録を開始し、平成11年2月に登録を終了した。その間の症例登録の状況を表3に示したが、「術前照射プロトコル(9502)」においては7名、「手術非適応症例に対するプロトコル(9503)」では14名の計21名の登録が行われた。登録症例の概要を表4に示す。術前症例の平均年齢は61歳であったが、手術非適応例の平均年齢は70才と手術非適応例では高齢者が多い傾向にあった。組織型はいずれも扁平上皮癌でその分化度は、術前7症例ではいずれも中分化と判定され、手術非適応例では、高分化2例、中分化6例、低分化6例であった。腫瘍長径については、術前、手術非適応のいずれの症例においても長径5cmより小さい症例を認めず、大半の症例は6cm以上であった。肉眼的進行度は、術前症例ではA3症例は5例(気管浸潤4、大動脈浸潤1)、手術非適応例では6例(気管浸潤6、大動脈浸潤1)であった。特に気管浸潤については、気管支鏡にて気道面に腫瘍を認めた症例が大半を占めた。リンパ節転移については治療前、N(-)と判断された症例が術前症例で多い傾向にあった。なお手術非適応例14名中切除拒否は3名であった。いずれの試験においても平成10年9月期より気管支鏡にて気道面に腫瘍浸潤を認める症例の新たな登録は行わないことが班会議にて了承された。なお、不適格症例、不完全治療例、解析除外例は認めなかった。

4-2 線量増減の経過

重粒子線の線量増減の経過を表5に示した。

術前症例については、平成9年9月の班会議において、48GyEで切除標本の組織学的効果が良好であること、また、54GyEから更に線量増加を行った場合、総線量がほぼ60GyEとなり術前照射線量としては高すぎるとの判断がなされ、54GyE以上の線量増加は行わないことが決定された。

一方、手術非適応例については、開始線量の52.8GyEで治療を行った2症例において食道粘膜を含めて正常組織の早期反応が殆ど認められず、いずれも腫瘍は一部縮小したものの残存、治療後、早期に再増殖を示し追加治療が必要となった。この結果をプロトコル運用委員会にて検討した結果、この2例について線量不足と判断されたことから、3例目については線量を10%増加して57.6GyEで治療を行うことが了承された。しかし、この症例についても腫瘍制御が得られず、強い早期反応も認められなかった。これら3例の治療経過から平成9年8月の班会議において検討の結果、6週間24回分割の照射においては60GyE以下での腫瘍制御は困難と判断されたため、平成9年9月期から線量を10%増加し、64.8GyEで治療を行うこととなった。その後、72GyEまで線量が増加されたが、平成10年8月の班会議において72GyEで強い早期食道反応のため69GyEで照射を終了とした症例を認めたことや腫瘍の局所制御は良好であるが腫瘍の存在した部分の食道に潰瘍が出来やすい傾向が確認されたことから平成10年9月期より総線量を5%下げて68.4GyEで治療を行うこととなった。

4-3 正常組織反応

4-3-1 早期反応

皮膚、肺の早期反応を表6、食道の早期反応を表7に示した。皮膚、肺においては皮膚で弱い放射線皮膚炎(Grade1)を認めたが、肺には特に反応の出現を認めなかった。一方、食道の早期反応については線量依存性が認められ、1回線量2.4GyE以下では早期反応の出現は観察されなかったが、線量の増加とともに反応出現の頻度が増加し、その程度も強くなる傾向を認めた。1回3.0GyEで治療行った72GyE群では強い反応(Grade3)のために治療を1回中止せざるを得なかった症例を認め、炭素イオン線治療における6週間24回照射における食道耐容線量は72GyE付近にあり、これ以上の線量増加は困難と判断された。一方、食道周囲の臓器の早期反応は72GyEでも軽微であったことから重粒子線の優れた線量集中性も示された。

4-3-2 晩期反応

皮膚、肺、脊髄の晩期反応を表8に示した。皮膚については、全例で軽い色素沈着が認められた他、肺についてもCTにて照射野に一致する軽いX線吸収値の上昇を一部の症例で認めたが臨床的に問題となるような症例を認めなかった。また、脊髄についても重粒子線治療に伴う症状の出現を認めなかった。食道の晩期反応を表9に示した。術前症例の晩期反応については、食道切除あるいは追加放射線治療が行われたため観察不能であった。また、手術非適応例においては、総線量70GyE以下の症例では食道局所の腫瘍制御が得られなかったため、食道の晩期反応の観察はできなかった。一方、72GyE群で腫瘍の局所制御が得られた3例で晩期反応の観察可能と判断された。その結果、いずれも腫瘍の存在した部分の食道部にGrade2の反応（潰瘍）が認められた。以上から食道の晩期反応においても6週間24回照射では72GyE付近が最大耐容線量と推定された。また、早期反応と同様に晩期反応の点でも食道周囲の臓器への影響は少なく、重粒子線の優れた線量集中性が示された。

4-4 抗腫瘍効果

4-4-1 局所一次効果

術前照射では、7例中5例は他臓器への浸潤のあるA3症例であったが、6例で切除可能（切除不能となったのは気管に高度の浸潤を示したA3症例の1例）であった。A3症例が多数を占めたことを考慮すると切除率86%と良好な切除率と判断された。術前照射の局所一次効果を表10に示す。照射終了時、PR（食道造影、内視鏡等で50%以上癌が縮小）と判定された症例は7例中4例で、CR（完全消失）症例は認めず、奏効率（CR+PR）は57%であった。一方、切除6例の切除標本の組織学的検査では4例でGrade2（生き残ると判断される癌細胞の割合は癌全体の1/3以下）と判定され、残り2名ではGrade3（切除標本中に生き残ると判断される癌細胞はまったく認められない）と判定され、優れた抗腫瘍効果が確認された。図1には組織学的効果Grade2と判定された症例の組織像、図2にはGrade3判定された組織像を示した。組織学的な奏効率をGrade2以上とすると7例中6例、86%、また消失率（Grade3以上）は7例中2例、29%であった。この他、照射野内の郭清リンパ節にも組織学的検索で転移を認めていない。術前照射では、腫瘍の縮小による効果判定を照射終了から切除までの短期間（2-4週間）で行うため、組織学的効果判定に比べると腫瘍の縮小による効果は、低く出

る傾向にあると思われた。図3、図4には術前照射後、気管合併切除を行ったA3気管浸潤症例の照射前および照射後のCT、気管支鏡を示す。

手術非適応の14症例の局所一次効果を表11に示す。照射終了後、PR（食道造影、内視鏡等で癌が50%以上縮小）と判定された症例は14例中8例で、またCR（完全消失）症例は72GyEで治療を行った4名で奏効率（CR+PR）は86%であった。これらの腫瘍縮小効果については線量効果関係が存在しており、線量の増加とともにPRあるいはCRとなる症例の増加が観察された。図5、図6には、72GyEで治療を行った中部食道癌症例の照射前、照射後のバリウム食道造影、内視鏡を示す。

4-4-2 全身一次効果

術前照射では、照射野外のリンパ節転移が切除にて確認された症例が4例、切除不能となった1例では皮膚転移、また切除後頸部転移の出現したものが1例でPDと判断された。1例では、切除所見でもリンパ節転移を認めず、CRと判断され、24ヶ月経過したが無病生存中である。手術非適応例では、原発巣の制御ができた3例も6ヶ月以内に照射野外リンパ節転移あるいは遠隔転移が出現しPDとなった。また、それ以外の症例ではいずれも局所制御ができずPDと判断された。

4-4-3 局所制御および生存期間

術前照射では、切除食道再建が行われたため評価が困難であるが、縦隔再発を認めたものを局所再発とすると切除不能1例を含め3例で再発を認めた。局所再発と線量との間には関連は認められなかった。

手術非適応症例では70GyE以下の9症例ではいずれも原発巣が制御できず局所制御を得られた症例はいなかった。一方、72GyEの照射が行われた5例中3例（60%）で原発巣の制御が得られた（剖検により制御を確認）。進行食道癌において局所制御を得るためには少なくとも70GyE程度が必要と判断された。

術前照射例の平成12年2月における累積生存率を図7に示したが、1年43%、2年14%（生存中央値12.1ヶ月）であった。また、手術非適応症例における平成12年2月における累積生存率を図8に示したが、1年14%、2年7%であった（生存中央値6.5ヶ月）。術前照射、手術非適応症例ともに進行症例を対象としたため、局所効果は比較的良好であったが多くの症例で照射野外リンパ節転移あるいは遠隔転移が

治療後早期に出現し、十分な延命効果を得るにはいたらなかった。

5. 考察およびまとめ

5-1 術前照射プロトコール (9502)

重粒子線第 I/II 相臨床試験として進行度 A2～3、手術適応、新鮮例、長径 8 cm 以下、扁平上皮癌（除外・遠隔転移、瘻孔形成等）を対象症例として平成 8 年 4 月から平成 10 年 4 月までに 20 例の登録を予定したが、実際には平成 8 年 4 月から平成 11 年 4 月までの間の 7 症例を登録するにとどまった。結果的に 5 週間 20 回照射で炭素イオン線総 48GyE で 3 症例、同じく 54GyE で 4 症例の治療を行うこととなった。早期食道反応はすべて grade1 以下、晚期食道反応は切除あるいは追加 X 線照射にて観察不能であったがその他の臓器等の反応は軽微であった。また、切除時に重粒子線照射が障害となることは経験されず、術後合併症が問題となるような症例を認めなかった。

抗腫瘍効果については

切除率	: 6 / 7 (86%)
画像奏効率 (CR+PR)	: 4 / 7 (57%)
組織効果 (grade2 以上)	: 6 / 6 (100%)
(grade 3)	: 2 / 6 (33%)

であった。特に切除標本の評価では、奏効率 (Grade2 以上) は 100%、消失率 (Grade3 以上) は 33% と良好な局所効果が得られた。

食道癌の術前重粒子線照射により軽微な副作用と良好な局所効果が得られたが、切除 6 例中 3 例で遠隔転移が出現したほか、照射野外のリンパ節転移も 6 例中 5 例 (83%) と高率に認められた。遠隔転移あるいは照射野外のリンパ節転移の出現は、進行症例を対象としたことによるものと考えられた。

以上から食道癌に対して重粒子線治療を術前に行い、食道および周囲正常組織の反応を観察すると同時に、局所効果を病理組織学的あるいは臨床的に評価するという本臨床試験の主目的は達成された判断された。早期症例を対象としての臨床試験の継続も考慮されたが、現在、術前放射線化学療法による臨床試験が進行中であり、その結果を待つべきと判断された。

5-2 手術非適応症例プロトコール (9503)

重粒子線第 I/II 相臨床試験として進行度 A2～3、手術非適応、新鮮例、長径 8 cm 以下、扁平上皮癌（除外・遠隔転移、瘻孔形成等）の症例を対象として平成 8 年 4 月から平成 10 年 4 月までに 20 例の登録を予定したが、平成 8 年 9 月から平成 11 年 4 月までの間に 14 症例を登録した。

手術非適応例では 6 週間 24 回照射で炭素イオン線総線量 52.8GyE から開始し 72GyE までの線量増加を行った。

早期食道反応としては、1 回 3GyE (総線量 72 GyE) で治療を行った 1 例で照射中 grade3 の反応が観察された (本症例では 1 回照射を中止、総線量を 69 GyE とした)。また 晚期食道反応として 72 GyE で局所制御ができた 3 例で grade2 の反応が観察された。以上から食道については 72 GyE 付近に最大耐容線量が存在すると考えられた。食道以外の周辺臓器の反応はいずれも軽微であった。

抗腫瘍効果については

奏効率 (CR+PR)	: 12 / 14 (83%)
消失率 (CR)	: 4 / 14 (33%)
局所制御 70GyE>	: 0 / 9
70GyE<	: 3 / 5 (60%)

であった。特に線量 70GyE<では高い局所制御率得られたが、やはり照射野外のリンパ節あるいは遠隔転移のために生存期間の延長をえるまでにはいたらなかった。

本試験の結果、進行食道癌においては標的体積そのものがリスク臓器 (organ at risk) で局所制御線量と臓器耐容線量との間にほとんど差がないこと、また局所療法の限界という問題点も明らかとなった。

以上から食道癌に対して重粒子線治療を行い、食道および周囲正常組織の反応を観察すると同時に、局所効果を評価するという本臨床試験の主目的は達成された判断された。早期症例を対象としての臨床試験の継続も考慮されたが、術前症例と同様に、現在、手術非適応例においても放射線化学療法による臨床試験が進行中であり、その結果を待つべきと判断された。

参考文献

- 1 Kaichi Isono, Hiroshi Soto, Komei Nakayama : Result of Nation wide study on the Three-field Lymph Node dissection of Esophageal Cancer. Oncology 48 : 411-420, 1991.
- 2 西尾正道、森田皓三、山田章吾、菱川良夫、他 : 食道癌 M0 症例の放射線治療成績の全国集計。日癌治 27(5):912-924,1992.

表 1. 「術前照射プロトコール (9502)」における適格条件および不適格条件

適格条件

1. 手術によって切除可能と判断されていること。
2. 生検で証明された食道癌であって、I uからE iまでの扁平上皮癌であること。
3. 深達度A 2～3症例であること。
4. 計測可能病変であること。
5. 治療体積の長径が14cm（陰影欠損の長さ8cm）以下であること。
6. PS（Performance Status）が0～2の症例。

不適格条項

1. 食道癌に対する既往治療がある。
 2. 予後が6カ月に満たないと推定される。
 3. 遠隔転移を有する。
 4. 瘻孔形成がある。
 5. 原発巣と同一の照射野で照射が不可能なリンパ節転移を有する。
 6. 照射部位に活動性の結核、真菌症などの難治性感染症がある。
 7. 同時性の進行性重複癌がある。
 8. その他の医学的、心理学的または他の要因により不適応と判断される。
-

表 2. 「手術非適応症例に対するプロトコール (9503)」における適格条件および不適格条件

適格条件

1. 手術によって切除可能と判断されていること。
2. 生検で証明された食道癌であって、I uからE iまでの扁平上皮癌であること。
3. 深達度A 2～3症例であること。
4. 計測可能病変であること。
5. 治療体積の長径が14cm（陰影欠損の長さ8cm）以下であること。
6. P S（Performance Status）が0～2の症例。

不適格条項

1. 食道癌に対する既往治療がある。
2. 予後が6カ月に満たないと推定される。
3. 遠隔転移を有する。
4. 瘻孔形成がある。
5. 原発巣と同一の照射野で照射が不可能なリンパ節転移を有する。
6. 照射部位に活動性の結核、真菌症などの難治性感染症がある。
7. 同時性の進行性重複癌がある。
8. その他の医学的、心理学的または他の要因により不適応と判断される。

表 3 症例の集積状況

	96年度		97年度		98年度		計
	後期	前期	後期	前期	後期		
術前照射 (9502)	1	2	3	1	0	7	
手術非適応 (9503)	0	3	8	1	2	14	
計	1	5	11	2	2	21	

表4 登録症例の概要

	術前照射 (9502)	手術非適応症例 (9503)
<u>総数</u>	7	14
<u>年齢</u>	54 ~ 75 (平均61.3)	48 ~ 80 (平均69.8)
<u>男/女</u>	6 / 1	9 / 5
<u>PS</u>		
0	0	0
1	1	3
2	6	11
<u>組織分化度</u>		
高分化	0	2
中分化	7	6
低分化	0	6
<u>占拠部位</u>		
上部	4	5
中部	2	8
下部	1	1
<u>長径 (cm)</u>		
< 5	0	0
5 ~ < 7	3	7
7 ~ 8	4	7
<u>肉眼的進行度</u>		
<u>原発部</u>		
A2	2	7
A3	5	7
	(気管浸潤4 大動脈浸潤1)	(気管浸潤6、大動脈浸潤1)
<u>リンパ節</u>		
N(-)	5	5
N1(+)	1	3
N2(+)	1	5
N3(+)	0	1
<u>進行度(St)</u>		
III	2	7
IV	5	7

表5 線量増減の状況

		総線量				
		4 8 GyE	5 4			
「術前照射プロトコール (9502) 」						
週4回・5週間・20回						
症例数	3	4				
「手術非適応プロトコール (9503) 」						
週4回・6週間・24回						
		総線量				
		5 2.8	5 7.6	6 4.8	7 2.0	6 8.4
症例数	2	1	3	6*	2	

(*1例6.9 GyE で終了)

表6 皮膚、肺—早期反応

		症例	早期スコア (RTOG)			
			0	1	2	3 ≤
「術前照射プロトコール (9502) 」						
皮膚	7	0	7	0	0	
肺	7	7	0	0	0	
「手術非適応プロトコール (9503) 」						
皮膚	14	0	14	0	0	
肺	14	14	0	0	0	

表7 食道早期（3ヶ月以内）

総線量（1回）	症例数	早期スコア（RTOG）			
		0	1	2	3
「術前照射プロトコール（9502）」					
4 8.0（2.4）	3	3	0	0	0
5 4.0（2.7）	4	1	3	0	0
「手術非適応プロトコール（9503）」					
5 2.8（2.2）	2	2	0	0	0
5 7.6（2.4）	1	1	0	0	0
6 4.8（2.7）	3	1	2	0	0
6 8.4（2.8 5）	2	0	2	0	0
7 2.0*（3.0）	5	0	4	0	1**

*72GyE 群 6 例中 A3 気管浸潤 1 例で観察不能だった

**69GyE で終了

表8 皮膚、肺、脊髄—晩期反応

症例	晩期スコア（EORTC/RTOG）				
	0	1	2	3 ≤	
「術前照射プロトコール（9502）」					
皮膚	7	0	7	0	0
肺	7	7	0	0	0
脊髄	7	7	0	0	0
「手術非適応プロトコール（9503）」					
皮膚	1 1*	0	1 1	0	0
肺	1 1*	0	1 1	0	0
脊髄	1 1*	1 1	0	0	0

*早期再発死亡 3 例

表9 食道—晚期反応「手術非適応プロトコール (9503)」

線量	症例数	晚期スコア (EORTC/RTOG)			
		0	1	2	3 ≤
52.8	0	0	0	0	0
57.6	0	0	0	0	0
64.8	0	0	0	0	0
68.4	0	0	0	0	0
72.0	3	0	0	3	0
	3	0	0	3	0

表10 「術前照射プロトコール (9502)」・局所一次効果

a) 照射終了時奏効度 (1ヶ月以内)

線量	症例数	効果*			
		CR	PR	NC	PD
48.0	3	0	2	1	0
54.0	4	0	2	2	0
		0	4	3	0
奏効率 57%					

b) 切除標本における組織学的効果*

線量	症例数	切除	組織学的効果			
			3	2	1	0
48.0	3	2	2	0	0	0
54.0	4	4	0	4	0	0
	7	6	2	4	0	0
		切除率	奏効率			
		86%	86%			

*:放射線ならびに制癌剤の治療効果の組織学的効果基準 (食道癌取り扱い規約第8版) による

表11 「手術非適応プロトコール(9503)」 局所一次効果
照射終了後6ヶ月までの間に観察された最大の効果

線量	症例数	効果*			
		CR	PR	NC	PD
52.8	2	0	1	1	0
57.6	1	0	1	0	0
64.8	3	0	2	1	0
68.4	2	0	2	0	0
72.0	6	4	2	0	0
	14	4	8	2	0

奏効率86%

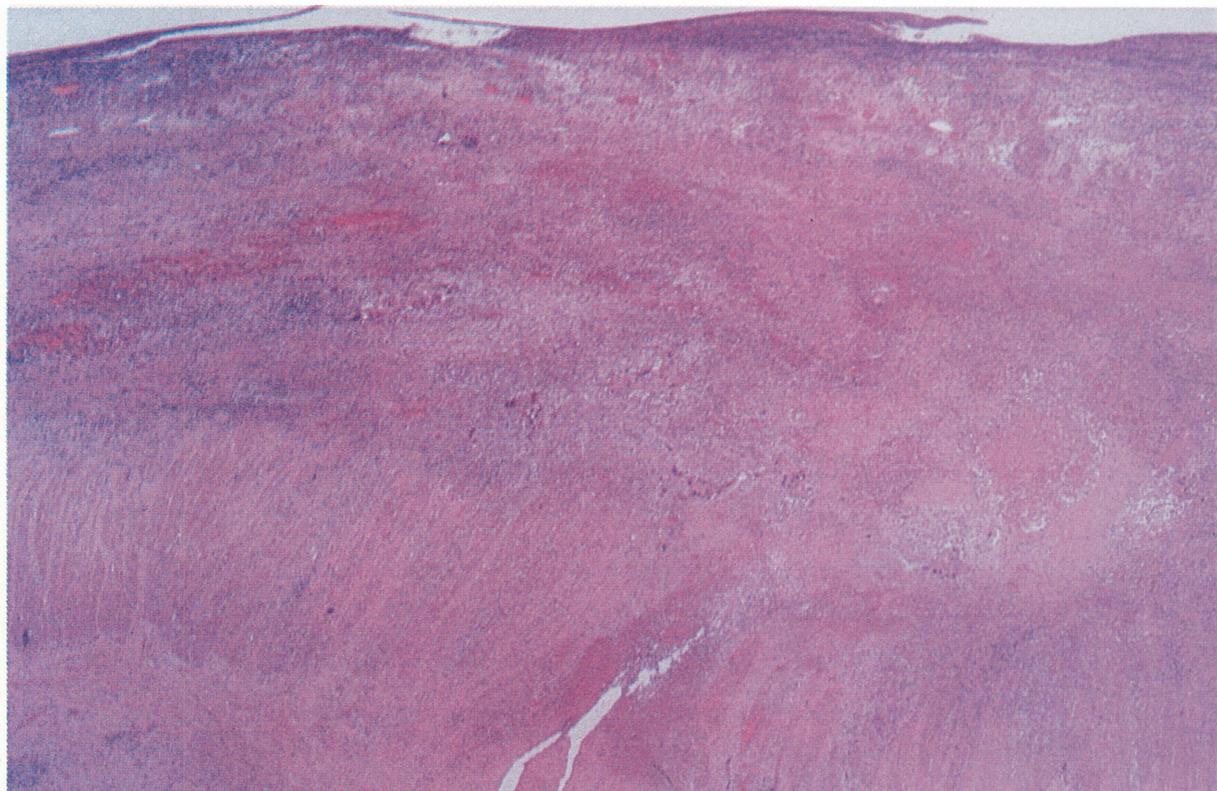


图 1

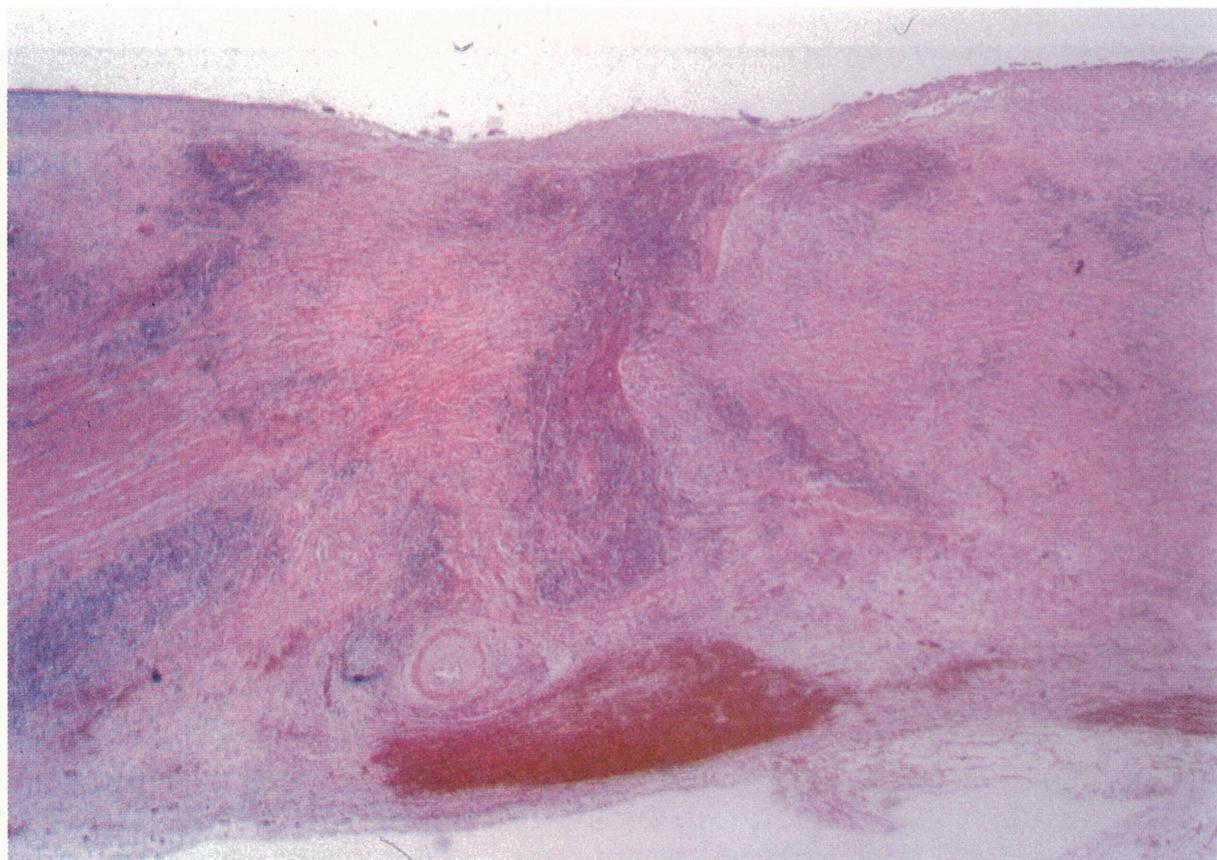


图 2

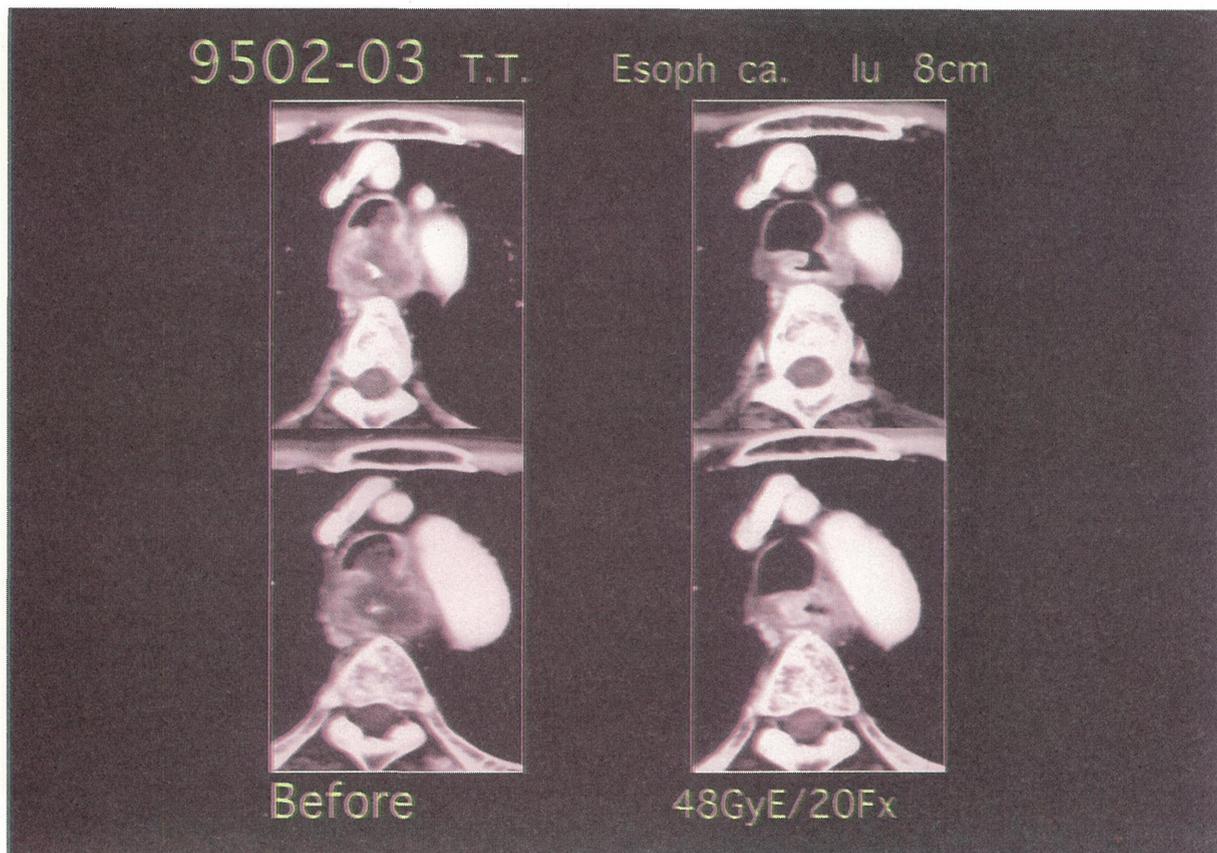


图 3

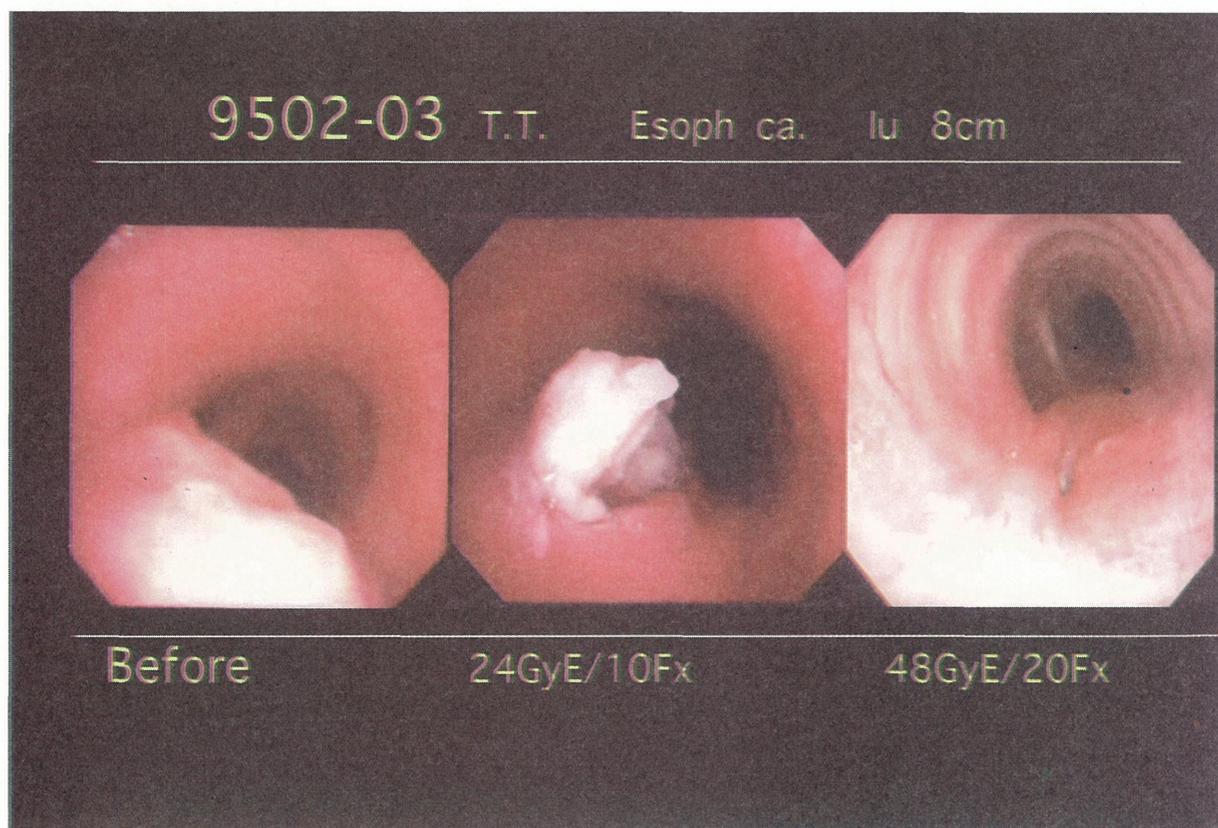


图 4

9503-09 S.T. 80M Esoph ca. Im type 3 A₂ 6cm



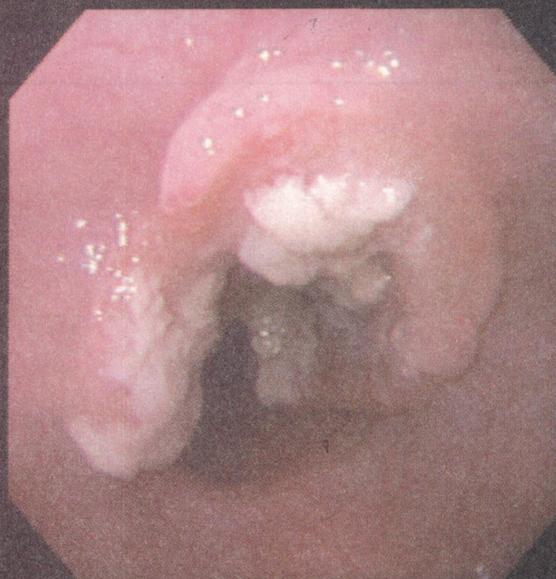
before



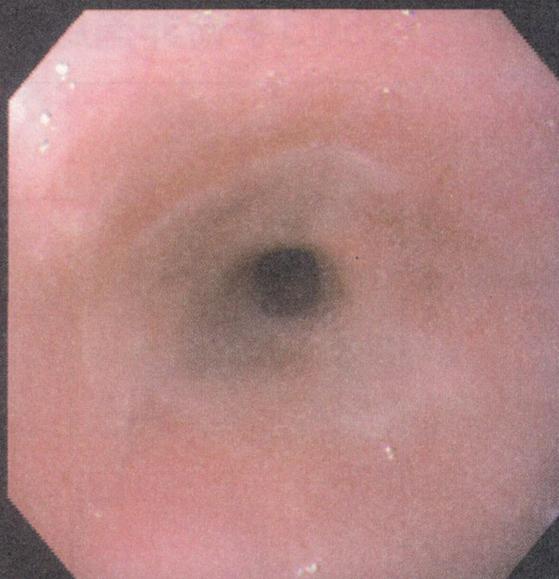
after 72GyE

图 5

9503-09 S.T. Im6cm A₂



BEFORE

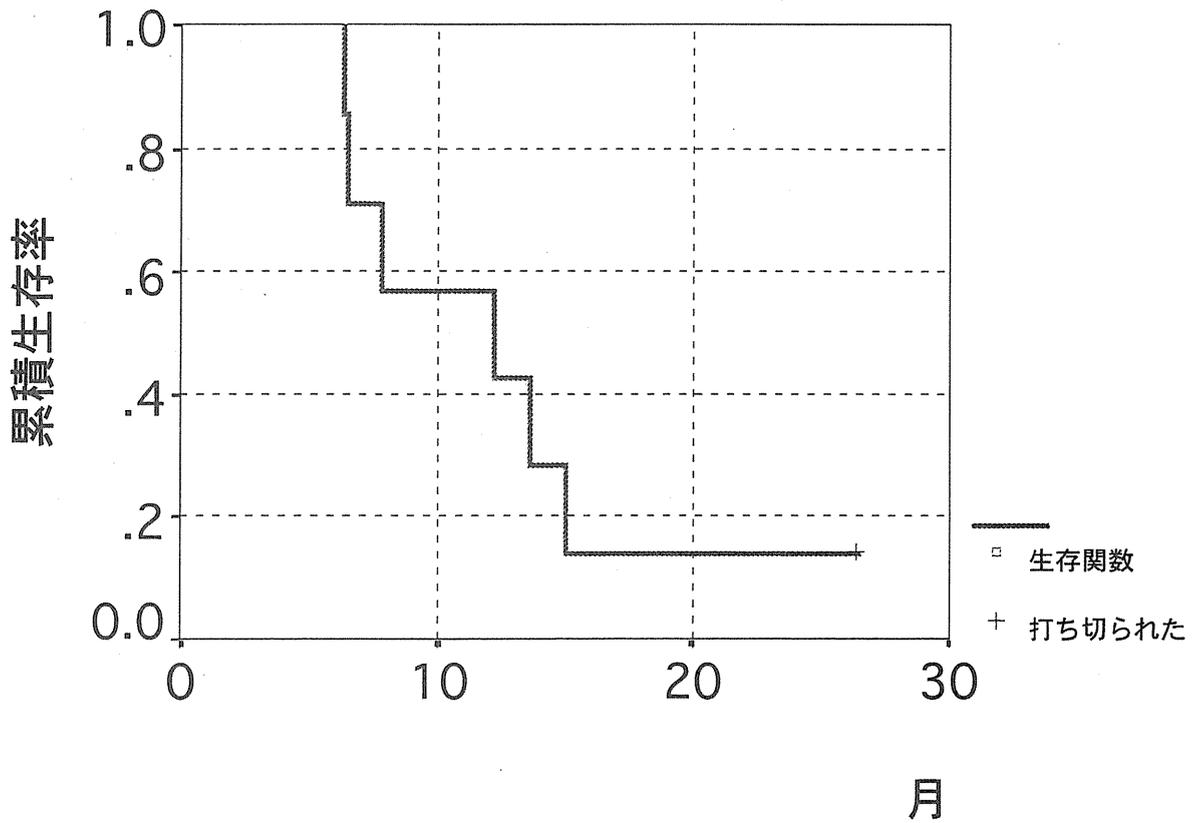


AFTER 72GyE

图 6

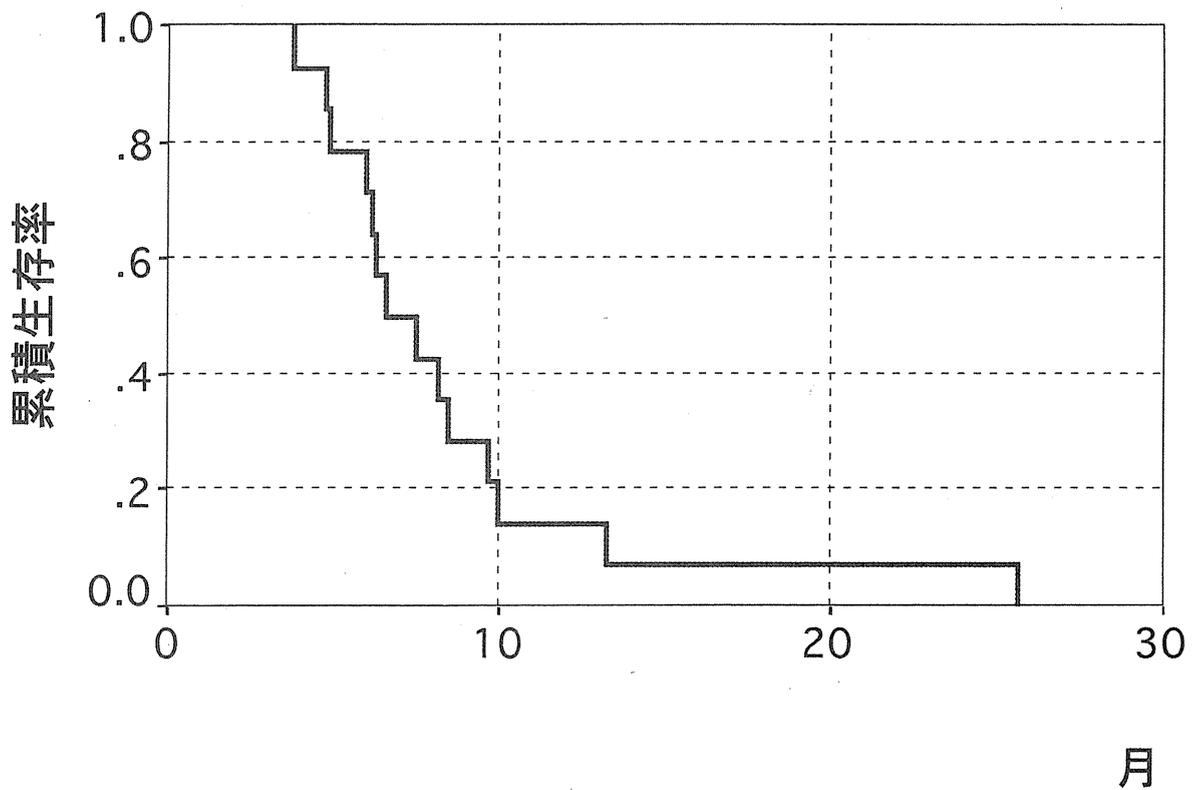
炭素イオン線治療

9502術前食道癌症例



炭素イオン線治療

9503手術非適応食道癌症例



4. PETによる食道悪性腫瘍診断

田村克巳	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	治療・診断部
吉川京燦	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	治療・診断部
古賀雅久	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	治療・診断部
松野典代	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	治療・診断部
小島隆行	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	治療・診断部
神立 進	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	治療・診断部
鎌田 正	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	治療・診断部
辻井博彦	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	治療・診断部
村田 啓	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	
須原哲也	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	高度診断機能研究ステーション
鈴木和年	放射線医学総合研究所重粒子治療センター	高度診断機能研究ステーション
今井康則	成田赤十字病院放射線科	

PETによる食道悪性腫瘍診断

田村克己、吉川京燦、古賀雅久、今井康則、松野典代、小島隆行、神立 進、
鎌田 正、辻井博彦、須原哲也、鈴木和年、村田 啓

(はじめに)

^{18}F -fluorodeoxyglucose(FDG)や ^{11}C -methionine (MET) をトレーサーとした Positron emission tomography (PET) による悪性腫瘍診断の有用性に関しては特に肺癌・脳腫瘍・膵癌・リンパ節転移等で報告されている^{(1)~(6)}。

今回、我々は報告が極めて少ない食道悪性腫瘍に対する MET-PET の有用性を検討した。検討項目は

- (1) 未治療食道悪性腫瘍への MET 集積評価
- (2) 重粒子治療前後の MET 集積変化による治療効果判定の可能性
- (3) 治療前の MET 集積と経過観察中の遠隔転移発生の関係 (予後予測)

の3項目である。

(対象)

放医研重粒子治療センターにて 1996 年 1 月から 1999 年 3 月の間に放医研にて MET-PET 検査を受けた症例のうち、以下を対象に検討した。

未治療食道悪性腫瘍への MET 集積評価および重粒子治療効果判定に関しては放医研重粒子治療センターにて重粒子線治療を受けた食道悪性腫瘍症例の内、治療直前及び治療終了直後 1 ヶ月以内に MET-PET を施行し得た計 16 例 (男性 13 人、女性 3 人、平均年齢 69.3 歳) を対象とした。組織型は扁平上皮癌 12 例、悪性黒色腫 4 例である。

治療前の MET 集積と経過観察中の遠隔転移発生の関係に関しては重粒子線あるいは Linac 照射

目的で放医研を受診し治療前 PET 検査を施行した食道扁平上皮癌症例 18 例を対象とした。

(方法)

1. PET

PET 装置はシーメンス社製 ECAT EXACT HR+ と ECAT EXACT 47 を用いて行った (表 1)。PET 検査は MET 約 555~740MBq (約 15~20mCi) 静注 5 分後から whole body scan を行い、引き続き静注後 23 分より病変局所 emission scan を 15~30 分間施行した。Whole body scan は EXACT47 では 2D 収集モードで 2 分/1bed × 7~8bed、HR+ は 3D 収集モードで 70 秒/1bed × 10bed 施行した。腫瘍への MET 集積評価は病変局所 emission scan を用いて評価した。

表 1 PET 装置仕様

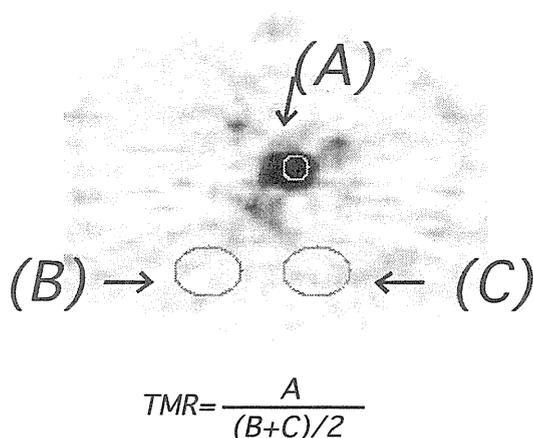
	ECAT EXACT HR+	ECAT EXACT 47
リング	32	24
スライス	63	47
断層面内半値幅	4.6mm	6.7mm
軸方向半値幅	4.2mm	4.6mm
体軸方向半値幅	15.5cm	16.2cm

2. 腫瘍への MET 集積評価 (TMR)

病変局所 emission scan 画像上に関心領域 (ROI) を設定し MET 集積評価を行った。腫瘍部 ROI の計測は最大放射能強度を示すスライスに直径約 10.5mm (直径 4 ピクセル) の円形 ROI を設定。また腫瘍部 ROI を計測した同一スライスにおいて、両側の脊椎背側筋群に出来るだけ大きな楕円形 ROI を左右に設定し、両側を平均して軟部組織平

均ROIを求めた。腫瘍部ROI値と軟部組織平均ROI値から TMR (tumor muscle ratio) を計算し MET 集積評価に用いた (図1)。

図1 TMR の計算



3. 重粒子治療効果の判定

重粒子治療ネットワーク会議に報告された、治療6ヶ月後以降の局所治療効果を PD、NC、PR、CR に区分し治療効果判定とした。なお、判定については CT、内視鏡等を用いて総合的に判定された。

(結果)

1. 未治療食道悪性腫瘍原発巣への MET 集積測定結果 (表2)

治療前の TMR は 11.7~1.93、平均 5.99 であった。

2. 食道悪性腫瘍原発巣への MET 集積と腫瘍 size との関係 (表2、図2)

腫瘍の大きさと TMR との間に明らかな相関は認めなかった (相関計数 0.47)。

表2 食道癌測定結果

症例 No	組織	腫瘍長径 (mm)	治療前 TMR	治療後 TMR	治療効果
1	SCC	50	8.827	3.173	CR
2	SCC	70	6.591	2.665	CR
3	SCC	70	4.216	4.601	CR
4	SCC	40	3.862	2.850	CR
5	SCC	30	1.936	1.323	CR
6	SCC	50	9.194	3.527	PR
7	SCC	80	6.222	2.000	PR
8	SCC	80	9.302	3.789	PR
9	SCC	80	3.685	3.528	PR
10	SCC	60	6.64	4.599	PR
11	SCC	55	11.715	5.875	NC
12	SCC	60	5.859	4.169	PR
13	MM	50	4.373	3.573	CR
14	MM	20	3.326	3.995	PR
15	MM	10	1.931	3.038	NC
16	MM	65	8.219	5.793	NC

3. 重粒子治療前後の TMR と局所治療効果との関係 (図3、4)

(1) 治療前の集積が中等度以下 (治療前 TMR<5)

の症例： 治療による TMR の減少がわずかで、局所治療効果との明らかな傾向は認められない。

(2) 治療前の集積が高度以上 (治療前 TMR>5)

の症例： 治療により MET 集積の低下が大きく更に治療後の集積により

A：高度残存群 (治療後 TMR>5)：

2/2 (100%) が NC

B：中等度減少群 (5>治療後 TMR>3.5)：

4/4 (100%) が PR

C：高度減少群 (3.5>治療後 TMR)：

2/3 (66.7%) が CR

の3群に分けられた。

図2 腫瘍径と治療前 TMR

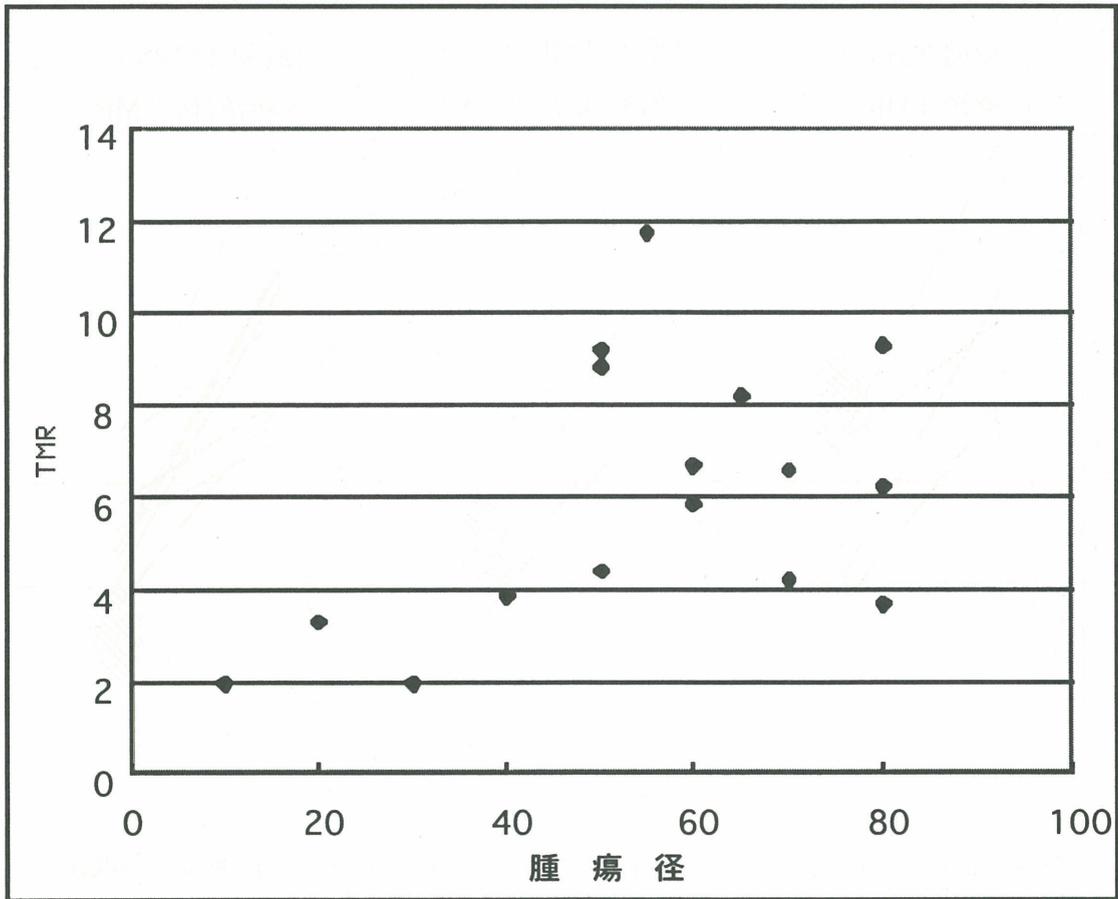


図3 治療前後腫瘍 TMR と局所治療効果 (1)

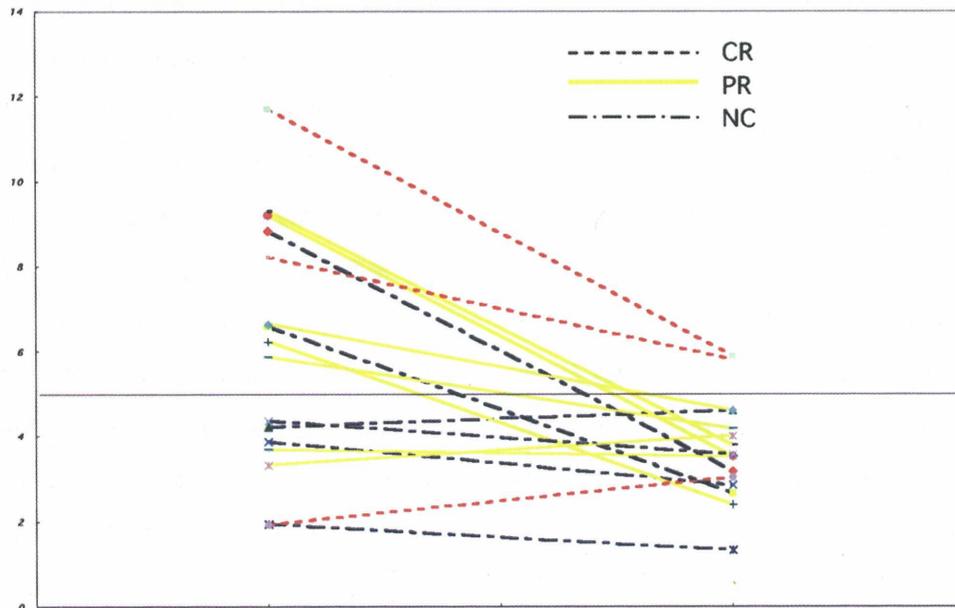
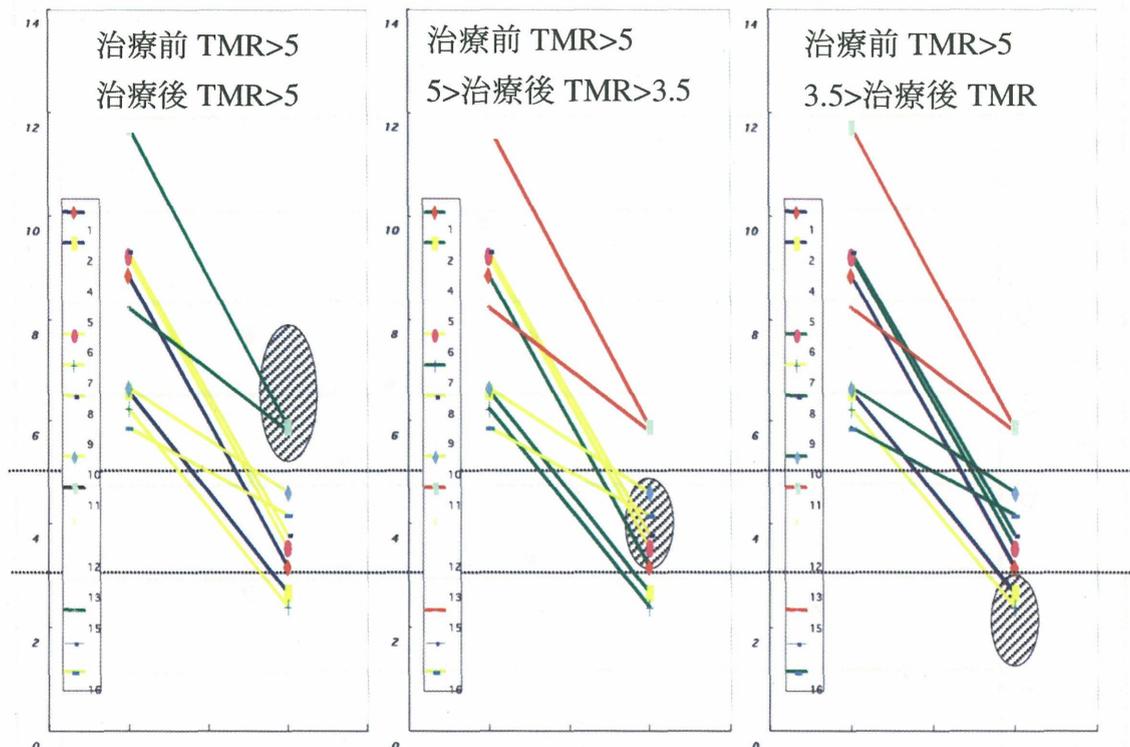


図4 治療前後腫瘍 TMR と局所治療効果 (2)



4. 遠隔転移と治療前 TMR との関係 (表 3, 図 5)
 対象症例 18 例中、遠隔転移の生じた症例は計 11 例である。転移有り症例の治療前 TMR 平均は 7.59、転移無しが 5.52 であった。

(考察)

1. 食道悪性腫瘍原発巣への MET 集積

治療前の原発巣への集積は TMR 11.7~1.93、TMR 平均で 5.99 と良好な集積を認めた。また、腫瘍 size との明らかな相関は認められず、MET の腫瘍集積に関しては大きさ以外にも他の因子が関係しているものと思われた。今後は、分化度・組織型等の集積に対する関与を検討する必要があると思われる。

2. 治療前後の TMR と局所治療効果との関係

PET において治療後の MET の集積度から治療効果を予測する際、治療前の集積がある程度高い (TMR>5) 必要があると考えられた。そして、その症例に対して治療後に PET を施行することによって 6 ヶ月後以降の局所治療効果がある程度予測可能であると思われた。本結果からは治療後の高度残存群 (TMR>5) の症例は局所コントロール不良、高度減少群 (3.5>治療後 TMR) は局所コントロール良好である可能性が高いと考えられた。症例 1、2 を提示する。図 6、症例 1 は治療前 TMR=6.591、治療後 TMR=2.665、6 ヶ月後局所治療効果 CR であった。図 7、症例 2 は治療前 TMR=8.219、治療後 TMR=5.793、6 ヶ月後局所治療効果 NC であった。

図6 症例1

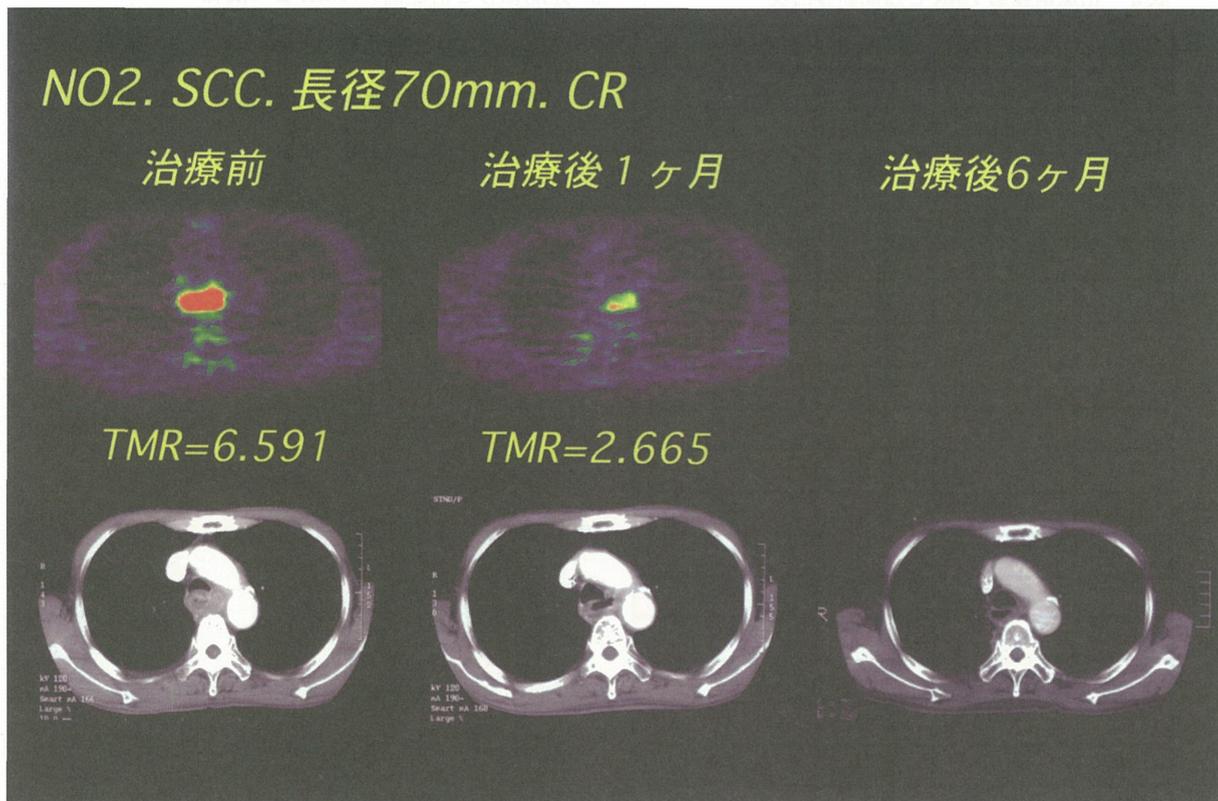


図7 症例2

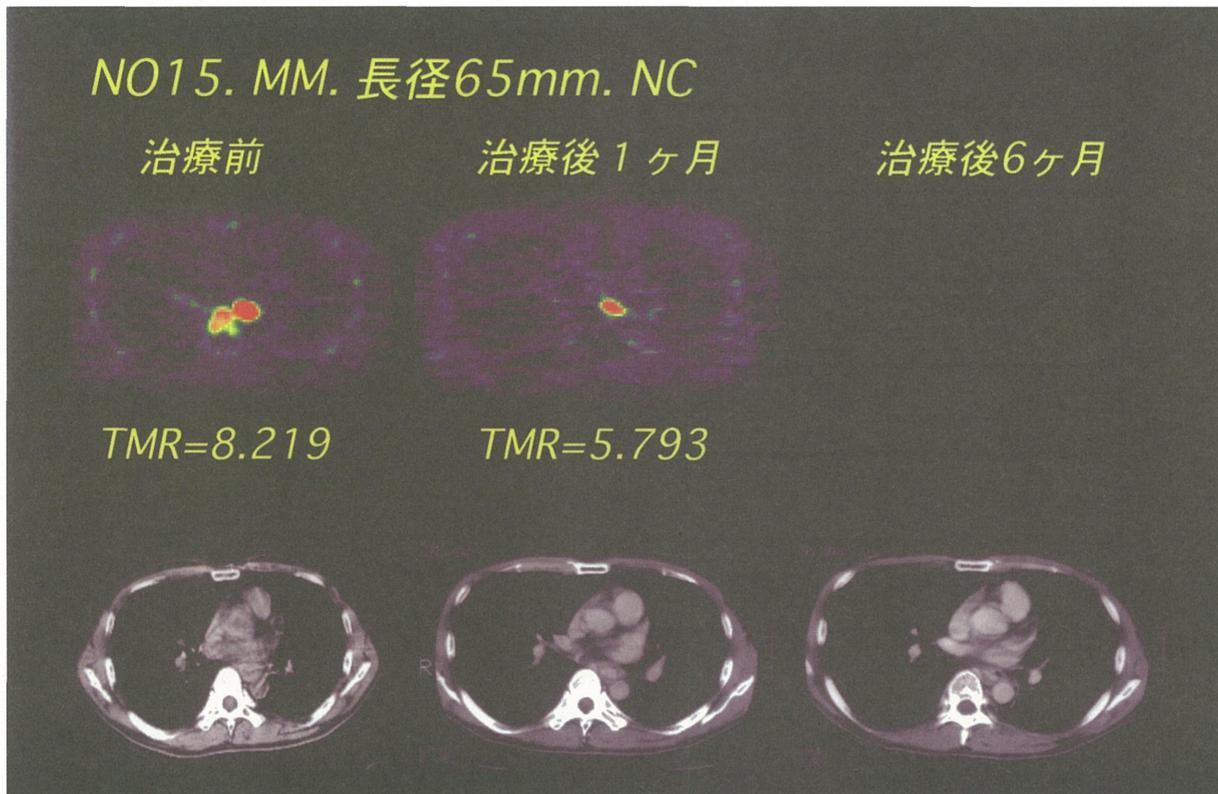


図8 症例3 (遠隔転移有り)

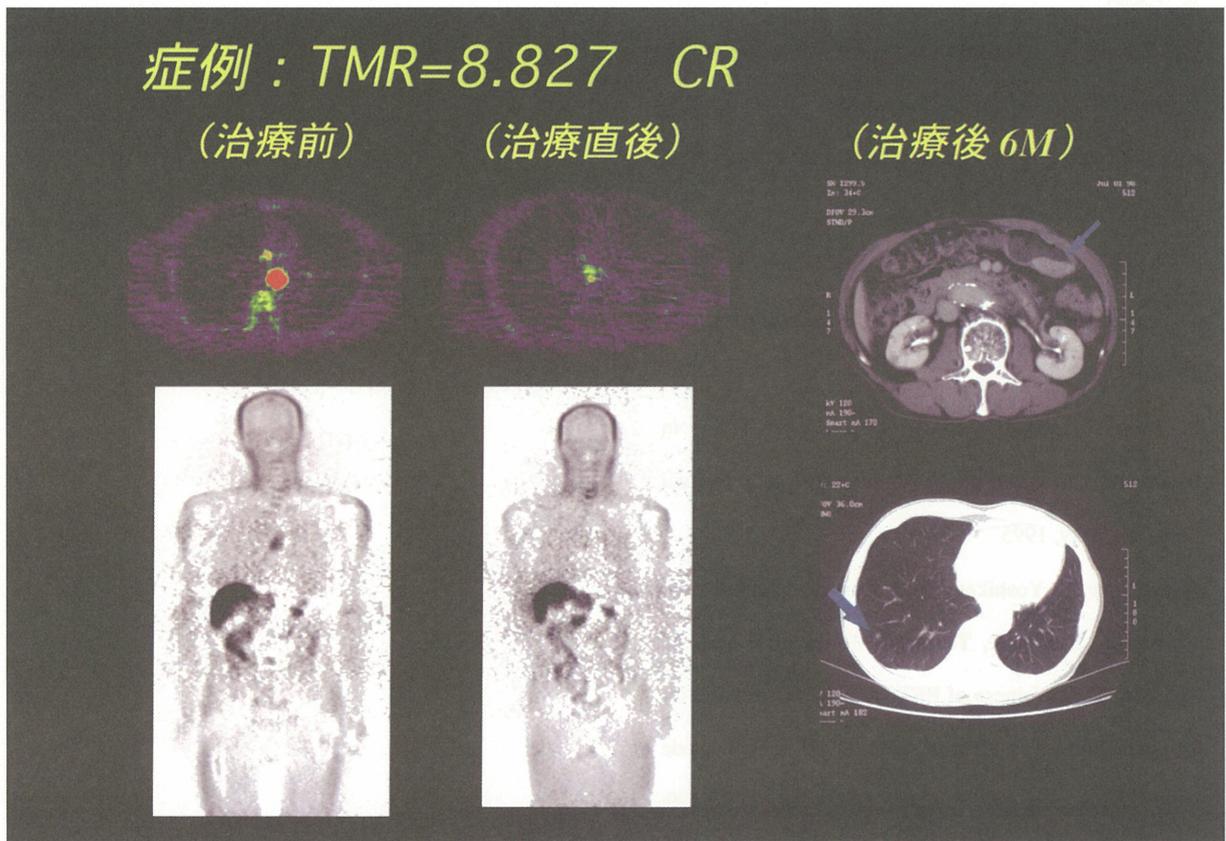
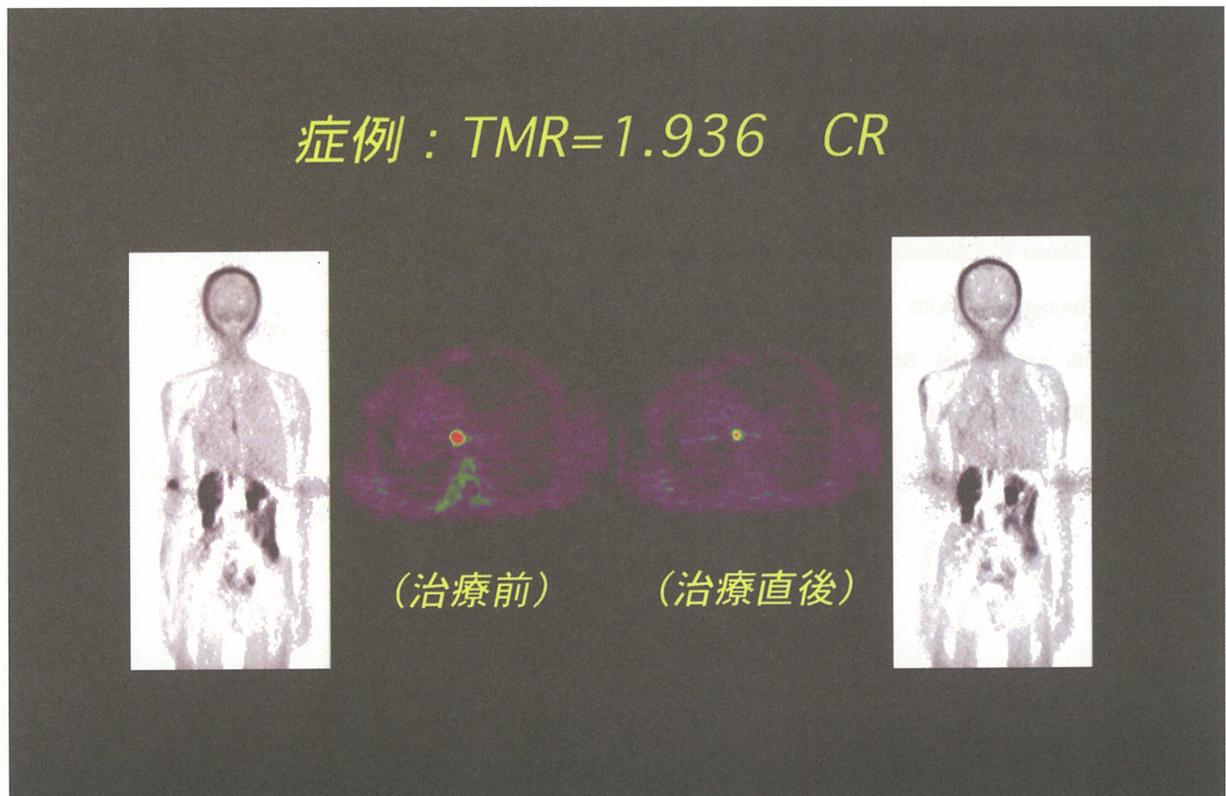


図9 症例4 (遠隔転移無し)



参考文献

- 1) Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, et al: Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. J Nucl Med 31: 1927-1933, 1990.
- 2) Ogawa T, Shishido F, et al: Cerebral Glioma: Evaluation with Methionine PET. Radiology 186: 45-53, 1993.
- 3) Kato T, Fukatsu H et al: F-18-FDG-PET in Pancreatic cancer: an unsolved problem. Eur J Nucl Med 22: 32-39, 1995
- 4) Yasukawa T, Yoshikawa K, Aoyagi H, Yamamoto N, Tamura K, Suzuki K, Tsujii H, Murata H, Sasaki Y, Fujisawa T: Usefulness of PET with ^{11}C -methionine for the detection of hilar and mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. J Nucl Med 41 (2): 283-290, 2000.
- 5) 青柳壽幸、山口 豊、安川朋久、吉川京燦、戸川貴史、油井信春、木村秀樹、鈴木和年、宮本忠昭、辻井博彦： ^{11}C -Methionine PET および ^{201}Tl SPECT による肺癌リンパ節転移診断能の比較検討。肺癌、37, 169-177, 1997.
- 6) Rege S, Maass A, Chaiken S, et al: Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. Cancer 73: 3047-3058, 1994

5. 重粒子治療計画法

重粒子治療センター照射系グループ

遠藤真広	重粒子治療センター治療システム開発室
古山浩子	重粒子治療センター治療システム開発室
宮原信幸	重粒子治療センター治療システム開発室
蓑原伸一	重粒子治療センター医用重粒子物理工学研究部
金井達明	重粒子治療センタービーム測定・開発室
二見康之	重粒子治療センタービーム測定・開発室

I. はじめに

重粒子線は、①飛程の末端に Bragg ピークを持ち、②体内での散乱が少ないため、ターゲットに合わせてシャープな線量分布を形成できるという特色を有する。また、高 LET 放射線であるため、通常の放射線に抵抗性を示す腫瘍に対しても効果が大きい。しかし、これらの特色を十全に活かすためには、通常の放射線治療にもまして高度の治療システムと運用に際しての細心の注意とが要求される。

重粒子治療を行うためには、粒子を所定のエネルギーにまで加速する加速器が必要なことは言うまでもないが、それ以外にもビームをターゲットの形状に合わせて形成かつ整形するための照射野形成装置、患者を精密に位置決めするための患者位置決め装置および治療計画を行うための治療計画装置などが必要である。これらは相互に関連するのであるが、ここでは重粒子治療計画装置を対象を絞り、その現状および運用に際しての留意点を述べることにする。

II. 重粒子治療計画装置の現状と運用に際しての留意点

放医研では、1987 年に開始された HIMAC(Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)の建設に合わせて、1990 年頃より治療計画装置の開発が開始された。本装置は汎用の医用画像処理装置 Dr. View をプラットフォームとして、治療計画に必要な機能(ターゲットや重要臓器輪郭の入力、線量分布の表示と解析など)を追加し、さらに粒子線特有な部分(ビーム設計や線量分布計算)については LBL の設計思想を継承して開発された [1]。この装置 HIPLAN(Heavy Ion Plan)は本格的な粒子線治療計画装置としては、初めて Unix ワークステーション上に製作され 3 次元画像表示に優れる

などいくつかの特色を有している。また、6 年間の臨床使用により上記 Dr. View の制限の範囲内では、かなり使い易いものとなっている。ここでは、この装置の現状について述べ、今後の展望についても示す。

II-1. ハードウェア

本装置はハードウェアとしては、シリコングラフィックス社製の Unix ワークステーションを用いている。本ワークステーションはグラフィックスを強化した Unix ワークステーションとしては、業界標準(デファクトスタンダード)のものである。導入時期が 1994 年から 6 年間にわたるため、Indigo2、Indy、O2、Octane などいくつかの機種が使用されている。これらは処理速度などのパフォーマンス(使用性能)に差はあるが、処理結果は同じである。搭載されている治療計画のソフトウェアは、先にも述べたように Dr. View を基本として、放医研で開発したものである。

II-2. CT 画像の取得

図 1 は重粒子治療計画の処理の流れを示したものである。以下、この図によって説明したい。

重粒子治療は、治療体位を決め、その体位を維持するための固定具を製作することから始まる。重粒子治療は全例、固定具を装着して照射を行う。この固定具の大部分は患者毎に製作されるものである。固定具が製作されると、その固定具を装着し治療体位で CT 画像を撮影する。

CT の撮影は、島津製作所製の CT シミュレーター(SCT-7000TX)を用いて行われる。ヘリカルスキャンの撮影モードではスライスプロフィールが重なり、CT 値の積算の際、誤差を招く恐れがある。したがって、スライスプロフィール

が矩形波に近く重なりが少ないスライス・パイ・スライスの撮影モードを使用している。

なお、造影剤の使用はビーム飛程の計算結果に影響を与えることがあるので、慎重にすべきである。特に大血管が造影剤で濃染されていて CT 値の平均が 200 を越える時は、ビーム経路に含めてはならない。

撮影された CT 画像は、現状では放医研統一フォーマット (ACR/NEMA V2 をもとに放医研で作成) に変換され画像サーバーへ送信される。治療計画側ではデータベース検索により本画像をダウンロードして、さらに Dr. View 形式の 3 次元画像に変換して用いている。また、CT に付属する DICOM サーバーを経由して、DICOM 通信により画像を取得することも可能である。なお、撮影装置から治療計画装置へのデータ経路は医用画像管理システムの更新 (2000 年 3 月) に伴い、変更される予定である。

II-3. CT 画像の編集

撮影された CT 画像が、そのままでは治療計画に適さない場合、CT 画像の編集が行われる。これには、大きく分けて次の 2 種類がある。

(1) 関心領域 (ROI) の内部の CT 値を一定値に置き換える。

治療計画 CT 画像上で消化管ガスがビーム経路にあると、ガスが抜けたとき他臓器の入り込みによりビーム飛程が足りなく恐れがある。これを避けるため、この機能を用いて消化管ガスを ROI で囲み、その CT 値を水の値 (0) で置き換える。この場合、ビームはターゲットの後縁を越えて到達する可能性がある。したがって、そのような分布になっても問題がないことを確認する必要がある。また、この場合、ガスとともに ROI に含まれる軟部組織の CT 値は水の値より

大きいことが多い。これに対応して、水の値を越える場合は CT 値を変化させないというオプションも使用できる。なお、ビーム経路の固定具が邪魔な場合、CT を再撮影することなく、この機能により画像から固定具をカットできる。

(2) ROI 内の CT 値分布を指定スライスにコピーする。

肺や肝など横隔膜上下の腫瘍を治療する場合、呼吸同期照射が採用される。しかし、呼吸同期照射においても腫瘍は完全には止まっていない。呼吸同期 CT は呼気時に 1 秒のスキャン時間をかけて行われ、この間の臓器の動き (多くの場合 $\pm 5\text{mm}$ 以下) は治療計画の誤差となる。これに対処するため、頭尾方向にターゲットをそれぞれ 1 スライス増やす必要がある。呼吸移動では肺中に密度の大きい軟組織が照射野中を出入することがあるので、単に ROI をコピーするだけでは不十分である。そこで、(2) の機能により軟組織の動きを補償する。ただし、(1) と同様、軟組織が無い呼吸位相においてビームはターゲット後縁を越えて肺組織を照射する可能性があることを注意すべきである。肺組織の水等価厚は 0.1 程度のことも往々あるので、意外と深く照射されることになる。

II-4. ターゲットおよび重要臓器輪郭入力

CT 画像の編集が終わると、次にターゲットと重要臓器の輪郭を CT 画像上に入力する。ターゲットには ICRU-50 [2]によると Gross target volume (GTV)、Clinical target volume (CTV)、Planning target volume (PTV)の区別があるが、本システムでは PTV を入力する。システムの誤差を補償するため CTV にマージンを付加して PTV とするが、本システムではマージンの値として、頭頸部および胸部で 3-5mm 程度、腹部および骨

盤部で 5-10mm 程度の使用を推奨している。この値は主にリハーサル時の位置決め誤差 (CT スライス厚 (3mm/5mm) の 1/2 程度) とビーム飛程推定の誤差 (3% 程度) が合成されたものから決まり、他の要因の寄与は小さい。

CTV に上記のマージンを付加した場合、ターゲットに重要臓器 (制限臓器) を含む場合がある。この場合、ターゲットに含めるかどうか線量分布などから慎重に判断しなければならない。また、呼吸移動を補償する処理は、前節 II-3 で述べたようにこのマージン付加とは別に必要である。なお、PTV の辺縁で処方線量の 90% 以上が投入されるように、コリメータ形状や照射ビームパラメータを決めている。これは後でもう少し詳しく述べる。

ターゲットや重要臓器輪郭入力は CT 画像を表示し、その上に輪郭点をマウスでクリックすることにより行われる。これらの輪郭点は滑らかな曲線 (スプライン曲線) により結ばれるので、適当な間隔で入力すれば良い。体軸方向の連続性を確保するため、参照用として上下スライスで入力された輪郭線を同時に表示できる。肺や体輪郭などは、しきい値を用いて自動的に入力できる。一度、入力した輪郭は様々な方法により修正できる。

重粒子治療ではビーム方向が水平と垂直に限られるので、照射門数を増加させる場合には異なる体位で同一のターゲットを照射する必要がある。この場合、それぞれの体位で CT 撮影を行いターゲットを入力する。

パッチ照射においてはターゲットを分割する。分割線は一般にホットスポットとなる。実際には余り過照射にならないよう複数の分割線を用いたり、分割されたターゲット間に少しのギャップを設けたりする。

関心領域の他、患者位置決め用のマ

ーカー (ランドマーク) を CT 画像上に指定することもできる。ランドマークは位置決め用 DRR (Digital Reconstruction Radiograph) 上に投影位置が表示され、位置決めの際に有用である。

II-5. ターゲットと重要臓器の 3 次元表示

ターゲットと重要臓器の位置関係は、3 次元モデルを作成し表示することにより全体的に把握できる。3 次元モデルはソリッド (サーフェイス) モデルおよびワイヤフレームモデルの表示が可能である。通常は体輪郭等、他の臓器を囲む輪郭をワイヤフレームにより表示する。3 次元表示はビーム照射方向を決めたり、パッチ照射の際の分割線を決めるのに有用である。

II-6. ビーム設計

重粒子治療では、ターゲットと線量が最大となる領域を一致させるために照射野形成装置を使用する。個々の患者について、そのパラメータを決めることをビーム設計という。放医研の重粒子治療計画装置 HIPLAN においては、照射方向を決めるとほぼ自動的にビーム設計が行われる。

1) コリメータの設計

コリメータによりビームの横方向の拡がり (照射野) が決められる。HIMAC では、多葉コリメータと患者コリメータの 2 種類のコリメータが用いられる。多葉コリメータは 23 対で幅 6.5mm のリーフが開閉して照射野を形成する。一方、患者コリメータは 50mm 厚の真鍮ブロックを切り抜いたものである。表 1 に示すように、患者コリメータは多葉コリメータに比べて、半影の大きさが約半分である。これは線量が最大値の 80% から 20% に変化する距離であり、患者

表 1. コリメータの種類

種 類	照射野径	エネルギー	半影
患者コリメータ	10cm φ 以下	290MeV/u	3mm
多葉コリメータ	10cm φ 以上	350, 400	6mm

コリメータの作る照射野は多葉コリメータに比べて2倍シャープであるといえる。しかし、患者コリメータは原則として直径10cm以下の照射野で、かつ290MeV/u（ビーム飛程15cm）のエネルギーにしか使用できない。

コリメータの設計は、ターゲットの3次元形状をビーム方向に投影したもの（ターゲット形状）に横方向マージンを付加したもの（ビーム必要形状）を基本とする。患者コリメータ輪郭はビーム必要形状そのものであるし、多葉コリメータはビーム必要形状に外接するように、リーフ開度を定める。このように自動的に決められた多葉コリメータを画面を操作して開閉（通常は閉）することもできる。

横方向マージンは通常、半影の大きさ（患者コリメータで3mm、多葉コリメータで6mm）とする。このような場合、ターゲットの境界で90%の線量が保証される。しかし、これは原則であり、重要臓器と近接したターゲットやパッチ照射の場合は別の考慮が必要である。

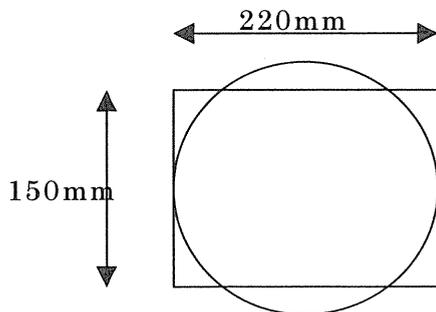


図 2. 最大照射野

多葉コリメータを使用した場合の最大照射野は15cmx22cmの矩形（実際には図2に示すように22cm直径の円内）である。体軸方向に長いターゲットに対しては、多葉コリメータを適当に回転させて用いる。90°回転が自然であるが、自動的に長軸方向を選択することもできる。

2) ビーム軸方向のパラメータ

ビーム軸方向の照射部位の制御には、リッジフィルタ、レンジシフタ、補償フィルタなどがある。これらの設計は以下に述べるように相互に関連している。最初、図3に示すようにビームの進行方向に沿って、ターゲットの前縁と後縁までの水等価厚 $w1$ 、 $w2$ を計算する。ここで、水等価厚とビームを減速する能力を水に換算したものである。ピクセル当たりの水等価厚は校正曲線を用いてCT値から求められる。しかし、実際には校正曲線から外れる組織があり、誤差となる。この誤差はII-4で述べたように約3%と推定されている。

$w1$ 、 $w2$ を用いて、体内飛程 R 、ターゲットの最大厚 W 、補償フィルタの厚さ $T(y,z)$ は以下のように決められる。

$$R = \max\{w2(y,z)\}$$

$$W = \max\{w2(y,z) - w1(y,z)\}$$

$$T(y,z) = R - w2(y,z)$$

リッジフィルタの種類は、その拡大ピーク（SOBP）幅がちょうど W を越えるように選ばれる。実際にはSOBP幅の下流側は線量が最大値の50%となる点として定義されるので、ターゲットの後縁（下流側）に2-3mmのマージンを付加する。

レンジシフタの厚さはエネルギー毎に決まっているビーム飛程（水中の到達

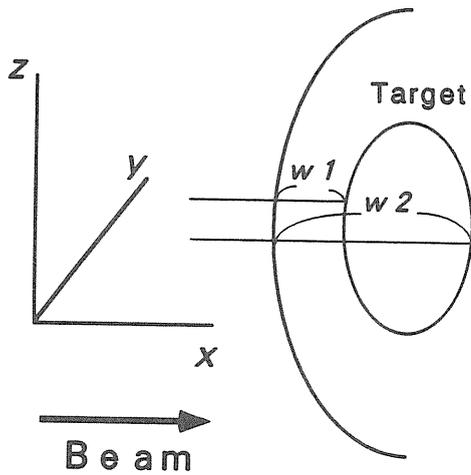


図 3. 水等価厚 w_1 , w_2 の計算

距離で、290MeV/u に対して約 15cm、350MeV/u に対して約 20cm、400MeV/u に対して約 25cm) から体内飛程 R を減ずることにより与えられる。

II-7. 線量分布計算

HIPLAN においては、線量分布計算はブロードビーム法 (ray tracing 法ともいう) により行われている。本方法においてはビームの散乱の影響はコリメータ辺縁以外では考慮されないが、散乱の少ない炭素イオン線においては十分に良い近似となっている。

本方法においては、線量計算点からビーム経路に沿った水等価厚 $W_p(x,y)$ を次式により求める (図 4)。

$$W_p(x,y) = T(y,z_0) + W_p'(x,y)$$

ここで、 $T(y,z_0)$ はビーム経路に沿った補償フィルタの厚さであり、 $W_p'(x,y)$ は患者組織の水等価厚である。

点 P における線量 D_p は

$$D_p = D_r \times P(W_p - R + R_0) \times S(yd)$$

で与えられる。ここで、 D_r は処方線量 (GyE) であり、また P は SOBP 部を

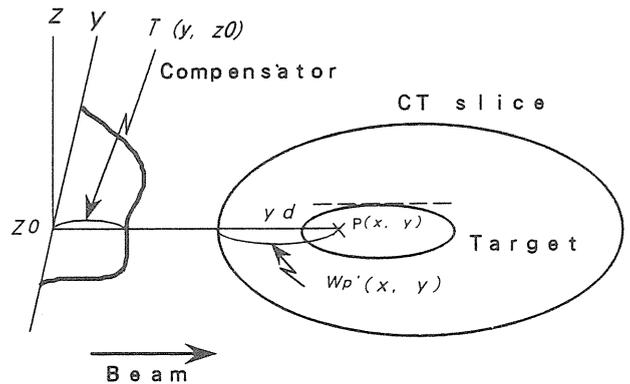


図 4. 線量分布計算の原理

100%とする深部線量百分率である。 R は先に述べたようにレンジシフト厚であり、 R_0 はエネルギーや照射野サイズで決まるそのビームの最大飛程である。

$S(yd)$ は半影の影響を示す因子で 0 から 1 の値を持つ。 yd はコリメータ輪郭からビーム経路までの距離であり、関数 S は

$$S(y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{y/\sigma} e^{-t^2} dt$$

で与えられる。ここで、 σ は半影の大きさをあらわすパラメータである。

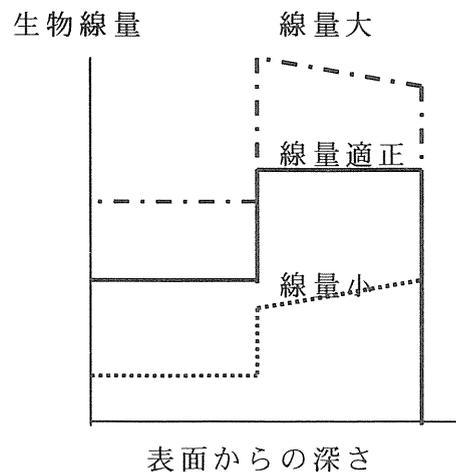


図 5. 生物線量分布と絶対値の関係

深部線量百分率 P は生物等価線量で与えられ、SOBP 部ではほぼ一定 (98-100%) となる。しかし、この線量分布 (リッジフィルタ) を作成するための生物実験は 3-4GyE 程度で行われ、これから大きく離れた 1 回線量では SOBP 部での生物線量の平坦度は必ずしも保証されない。図 5 に示すように、大きい線量では下流側が低く、小さい線量では上流側が低くなるのが推定される。したがって、10GyE 以上の 1 回線量を用いるときは対向照射など、分布の不均一を補償する措置を取るべきであろう。

多門照射の場合は、各門毎に上記の計算を行い分布を求め、それぞれの分布に分割数で決まる重みを乗じて加算する。これにより合成分布が得られる。

体位を変更して多門照射を行う場合、異なる体位の線量分布の合成を行うことは原理的には不可能である。そのような合成分布が必要な場合は、便宜的に適当な体位において、その体位で照射しない門も含めて全門の線量分布計算を行い、それより合成分布を求めている。

生物線量分布の他、そのもとになる物理線量分布や LET 分布の計算も可能である。これらは障害や再発の原因解析に有用である。また、皮膚線量分布を求め、それを体表面のサーフェイス画像上に表示することもできる。

II-8. 線量分布の表示と解析

線量分布の表示法には、①CT 画像上に等線量分布を等高線により重畳表示する方法 (図 6 参照) と、②3 次元モデル上に等線量面を表示する方法とがある。

2つの方法のうち、通常は①が用いられる。等線量線のレベルは、通常は最大値の 97%、90%、50%、30%、10% が用いられるが、必要に応じて他のレベルを用いることもできる。

線量分布の解析用として、線量-容積ヒストグラム (Dose-volume histogram 略称 DVH) の計算ツールが用意されている。このツールにより DVH を計算し、また表示できる。より進んだ解析のため DVH のテキストファイルを出力することも可能である。また CT 画像に重畳された線量分布も画像として切り出し、JPEG 等パソコンで扱うのが便利な形に変換できる。

II-9. DRR の計算

HIMAC においては、照射の際の患者位置決めは X 線 TV により撮影される平面画像で行われる。一方、治療計画は 3 次元 CT 画像により行われる。両者をつなぐものが、Digital Reconstruction Radiograph (DRR) である [3]。DRR は 3 次元 CT 画像に X 線のビーム経路を模擬する直線を通過させ、それと交わるピ

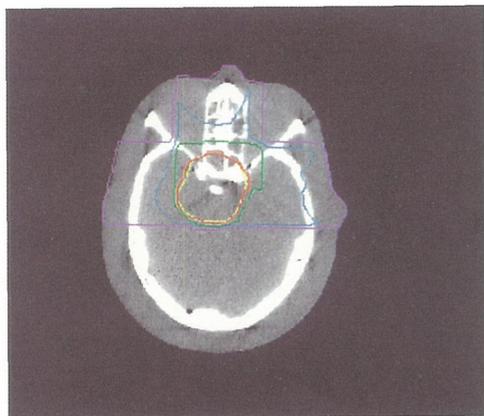


図 6. 線量分布の表示例

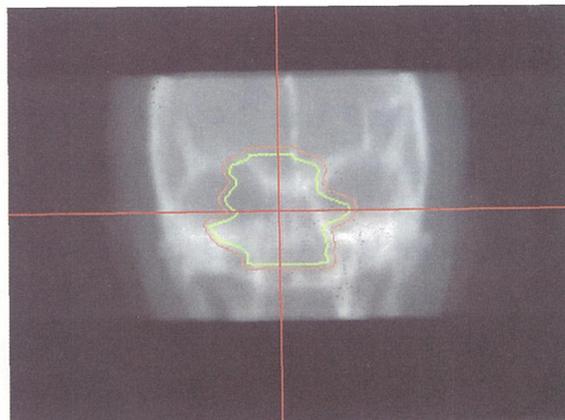


図 7. DRR の表示例

クセルの CT 値を積算することにより得られる。DRR 上に別に計算されるコリメータ輪郭を重畳表示させ（図 7 参照）、リハーサル時に撮影される X 線 TV 画像と比較して患者位置決めを行う。この位置決め精度は、DRR 画像の解像力で決まり、元の CT スライス厚の 1/2 と考えられている。

II-10. データ転送

治療計画が終わり、治療討議において承認が得られるとビーム形成装置の制御パラメータ、位置決め用の DRR 画像などが HIMAC 照射装置に送信され、治療に用いられる。また、補償フィルタや患者コリメータを作成するデータも所定の形式で、CAD/M 装置に送信され、それらの製作に使用される [4]。

III. 重粒子治療計画装置の将来

以上述べたように、重粒子治療計画装置は 6 年間の使用により、臨床に即したかなりの機能を実現しているといえる。まだ、臨床には使用されていないが、3 次元ブロードビーム照射や non coplanar 照射（治療台の水平回転）に対応する機能も装備している。

しかし、一般の放射線治療計画装置の進歩も著しく、それに歩調を合わせて最新のソフトウェアを取り入れていくことは困難になっている。粒子線治療と言っても放射線治療の一種であり、治療計画に必要な操作も通常の放射線治療のそれと大きくは変わらない。すなわち、ターゲットの入力や、線量分布の表示と解析、DRR の計算と表示などは光子治療計画と共通の機能といえる。一方、ビーム設計や線量分布計算は光子とは別に必要である。したがって、state-of-the-art の光子治療計画装置をプラットフォームとして、その上に粒子線特有の機能を作り込むことがプログラム作成のコ

スト削減の点などで有利であることが容易に想像される。

放医研においても Dr.View ベースのプログラム開発の限界が以前より意識され、光子治療計画装置をプラットフォームとする計画が進められてきた。近い将来には、そのような装置に変更され、現在実現していない諸機能や新しい照射法（スポット・スキヤニング）への対応などが可能となると考えられる。

IV. 参考文献

- 1) Endo, M., Koyama-Ito H., Minohara S., et al.: HIPLAN-A heavy ion treatment system at HIMAC. *Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, 8:231-238, 1996
- 2) ICRU-50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy., 1993
- 3) 古山浩子、遠藤真広：Digitally reconstructed radiograph の開発．放射線医学物理、14:198-200, 1994
- 4) 宮原信幸、遠藤真広、中村 謙、古川重夫、放射線医学物理、15:9-13, 1995

6. 重粒子線治療装置

重粒子治療センター 照射系グループ

金井達明	重粒子治療センター	ビーム測定開発室
遠藤真広	重粒子治療センター	治療システム開発室
蓑原伸一	重粒子治療センター	医用重粒子物理・工学研究部
二見康之	重粒子治療センター	ビーム測定開発室
松藤成弘	重粒子治療センター	医用重粒子物理・工学研究部
宮原信幸	重粒子治療センター	治療システム開発室
古山浩子	重粒子治療センター	治療システム開発室

I. はじめに

重粒子線治療のための照射装置の役割は、次のとおりである。1) 加速器で加速された荷電粒子線は一般に1cm内外の比較的細いビームである。これを、治療する部位の大きさまで拡大する必要がある。したがって、一様な直径20cm程度またはそれ以上の大きさの照射野を作ることが照射装置の第1の役割になる。2) 次に、荷電粒子線は体内の線量分布をみると鋭いピーク(Braggピークと呼ぶ)が停止する寸前に存在する。体内のターゲットの厚さに対応してこのBraggピークを広げる必要がある。3) 次に、ビームの体内での飛程を調節したり、ターゲットの形状にあわせてボラスやコリメータで必要な線量分布を作ったりする必要がある。4) 最後に、体内に照射する線量を正確に制御する機能が必要となる。本報告では、これらの機能を兼ね備えているHIMACでの照射装置を詳細に述べる。

II. 照射装置

粒子線治療装置は、現在でも発展途上にありまだ成熟していない。したがって、照射法においても様々の方法があり、統一化することは出来ない。

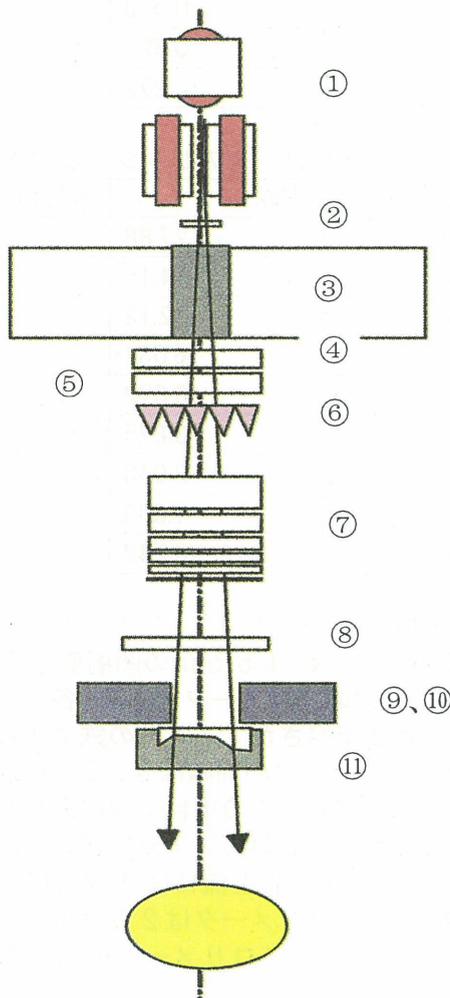


図1 HIMAC照射装置の模式図

表1 照射装置の名称

①	Wobblers Magnets	ワブラー電磁石
②	Scatterer	散乱体
③	Neutron Shutter	中性子シャッター
④	Main Dose Monitor	正線量モニター (主線量モニター)
⑤	Secondary Emission Monitor	2次電子モニター
⑥	Ridge Filter	リッジ・フィルター
⑦	Range Shifter	レンジ・シフター
⑧	Flatness Monitor	平坦度モニター
⑨	Multileaf Collimator	多葉コリメータ (多分割絞りコリメータ)
⑩	Patient Collimator	患者コリメータ
⑪	Bolus (Compensator)	ボラス

II-1 照射装置の名称

現在、世界で行われている方法は、

粒子線照射法

- ┌ スポットビーム走査法
- └ ブロードビーム照射法
 - ┌ ワブラー法
 - └ 2重散乱体法

以上のように大別して分類することができる。わが国においては、ブロードビーム照射法が主に行われていて、ワブラー法・2重散乱体法のどちらも実現されている。放医研 HIMAC においてはワブラー法を採用している。[1]

図1には照射装置の模式図を示し、表1にその名称を記す。

II-2. ワブラー法による平坦な照射野

ワブラー法では、対のワブラー電磁石でアイソセンターに収束したビームを円形に走査しさらに散乱体で散乱させることによって平坦な照射野を作る。円形走査の半径と散乱の半径は大体同じ大きさのところで平坦な照射野が実現される。実際の治療では、拡大Braggピークを作るためにリッジ・フィルターを挿入したり、体内飛程を調節するためにレンジ・シフターをビームコースに挿入する。これらの挿入によりビームは散乱を受け散乱半径が照射条件によって異なってくる。

装置では、リッジ・フィルター、レンジ・シフター、および必要とする照射野半径により散乱体、ワブラー半径の条件を経験的に決め、テーブルにして使用している。

II-3. 散乱体

散乱体は 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mm のタンタルと 1.6, 3.2, 6.4 mm の鉛を組み合わせてさまざまな厚さの散乱体を実現できるようになっている。それぞれのシートの水等価厚は以下の表に示している。厚さの精度は 0.05 mm である。

表 2 散乱体の厚さ (水等価厚)

実厚 mm	水等価厚 mm
0.1 (タンタル)	1.0
0.2 (タンタル)	2.05
0.4 (タンタル)	3.95
0.8 (タンタル)	7.4
1.6 (鉛)	9.6
3.2 (鉛)	19.0
6.4 (鉛)	38.0

II-4. 中性子シャッター

中性子シャッターによって、治療室とビーム輸送系は分離されている。治療時間帯でのコース切り替え時などの場合のビームの調整は中性子シャッター直前までビームを導入して行われる。この時、位置きめ作業などを安全に行うために発生する中性子をブロックするために中性子シャッターが使われる。鉄の 90 cm ブロックをビームコースに挿入する装置になっている。

II-5. レンジ・シフター

照射重粒子線の体内飛程を約 0.5 mm 程度の精度で調節するためのアクリル板である。0.5 mm から最大 128 mm までの倍々の厚さの板から成り立っている。各アクリル板の水等価厚はビームで実測して表にして使用している。

表 3-1 AVC コースのレンジ・シフター

通称厚	実厚	水等価厚
128mm	128.20	148.1479
64mm	64.35	74.3678
32mm	32.13	37.1314
16mm	16.133	18.6427
8mm	7.853	9.0749
4mm	3.971	4.5885
2mm	2.040	2.3568
1mm	1.077	1.2442
0.5mm	0.532	0.6152

表 3-2 BVC コースのレンジ・シフター

通称厚	実厚	水等価厚
128mm	128.01	147.9226
64mm	64.17	74.1549
32mm	32.13	37.1256
16mm	16.028	18.5216
8mm	7.913	9.1437
4mm	3.858	4.4581
2mm	2.099	2.4258
1mm	1.010	1.1672
0.5mm	0.520	0.6013

表 3-3 BHC コースのレンジ・シフター

通称厚	実厚	水等価厚
128mm	128.20	148.1441
64mm	64.16	74.1489
32mm	31.95	36.9187
16mm	16.057	18.5551
8mm	7.855	9.0770
4mm	3.871	4.4727
2mm	2.048	2.3665
1mm	0.970	1.1211
0.5mm	0.526	0.6077
0.25 mm	0.272	0.3141

表 3-4 CHC コースのレンジ・シフター

通称厚	実厚	水等価厚
128mm	127.88	147.775
64mm	64.15	74.130
32mm	32.12	37.116
16mm	16.034	18.529
8mm	8.072	9.328
4mm	3.875	4.478
2mm	2.043	2.360
1mm	1.009	1.166
0.5mm	0.542	0.627

II-6. 多葉コリメータ

最大 15 cm x 15 cm の照射野を形成するために 23 対のコリメータである。各リーフは、幅 6.5 mm で厚さが 14 cm の鉄で作られている。リーフとリーフの間隙は 0.2 mm 以下に保たれていて、間隙からの重粒子線の漏れを防ぐために 0.6 mm の 2 段のステップが切られている。多葉コリメータの直上流には 4 枚羽根コリメータがある。このコリメータは 20 cm 厚のアルミニウムできていてコリメータの放射化を防いでいる。

II-7. 患者コリメータ

比較的小さい照射野に対しては、真鍮を切削した精密なコリメータを使用する。患者コリメータは次に述べるボーラスとともに多葉コリメータに装着して使用する。

II-8. ボーラス

体内線量分布においてターゲットの深部側の形状を作るためにターゲット輪郭上で重粒子線が停止するようにポリエチレンを切削して作る。ポリエチレンの水等価厚変換係数は1.0である。

II-9. モニター

重粒子線の照射線量を監視し、制御するために独立した3種類の線量モニターを設置している。主線量モニターはギャップ1cmの平行平板電離箱で最上流に設置されている。電離箱の出力はIFコンバータに接続され1000pC/パルスで電流をパルスに変換される。照射線量はパルス数で制御されている。副線量モニターとしては、2次電子モニターが使用されている。最下流には平坦度モニターが設置されている。平坦度モニターは24個の島状の平行平板電離箱からなっていて照射野の平坦度が常にモニターすることができる。

II-10. 患者位置きめ装置

正確な患者位置きめのために直行する2組のX線管とイメージ・インテンシファイヤ(II管)の受像管を設置している。アイソセンターとX線管、アイソセンターとII管の距離はそれぞれ250cmおよび50cmになっている。治療計画でCT画像から作られたX線透視画像のシミュレーション画像(DRR画像と呼んでいる)と、位置きめ時に撮影された患者位置きめ画像とを比較して正確に患者のターゲットを照射位置に位置きめする。

II-11. リッジ・フィルター

体内ターゲットの細胞を一様に殺傷するために鋭い重粒子線のBragg曲線を拡大するために使用される。屋根状のアルミニウム棒が5mmステップで並んだものを使用する。アルミニウムの厚い部分を通過した重粒子はターゲットの手前で停止し、薄い部分を通過した重粒子はターゲットの奥の部分まで到達することになる。重粒子線は停止する直前のエネルギーの低いところでは生物効果が高くなる。したがって、後に示すように奥になるほど線量が低くなる線量分布を作る。

HIMACでは回転台上に8枚のリッジ・フィル

ターが装着できるようになっている。

III. 重粒子線の物理的性質

III-1. 単色エネルギーの線量分布

治療には290MeV/n、350MeV/nおよび400MeV/nの3種類のエネルギーが使用されている。Braggピークから80%の線量が飛程であるとして各コースの散乱体やリッジ・フィルター、レンジ・シフターが存在しないときの飛程を一覧表にして表4にまとめた。

エネルギー	飛程 (mm)
水平	152.60
垂直	155.34
垂直	213.66
水平	264.62

Depth Dose Distribution

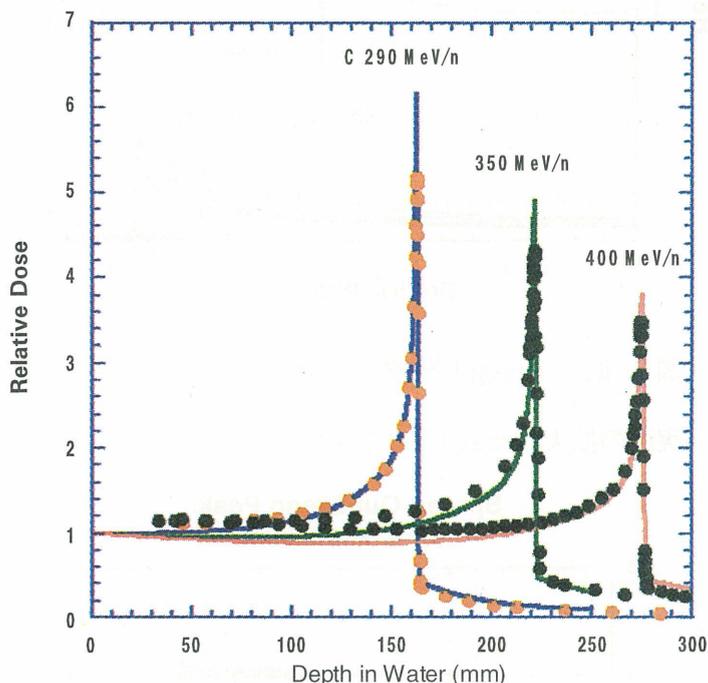


図2 治療で使用されている単色炭素線290、350及び400 MeV/n の水中での深部線量分布。図中、実線は計算値で黒丸が実測値を示す。計算値と測定値は、一番良くお互いに合致するように横軸、縦軸の大きさを調節した。

III-2. 治療ビームの線量分布

III-1 で述べた線量分布を様々のリッジ・フィルターを使って拡大している。Braggピークは拡大したターゲット領域内での細胞(がん細胞)が一様に殺傷されるように拡大する必要がある。生物線量分布が一定になるように設計しなければならない。重粒子線の場合、生物学的効果は体内の

深くに入っていくほど、すなわち Bragg ピークに近くなるほど大きくなる性質を持っている。従って、ターゲット領域で細胞（がん細胞）が一様に殺傷されるようにするには、図3に示すように拡大した Bragg ピークの深部では線量を低く、浅い方では線量高くする必要がある。実際には、細胞生残率の予想をたてて設計を行っている。
[2]

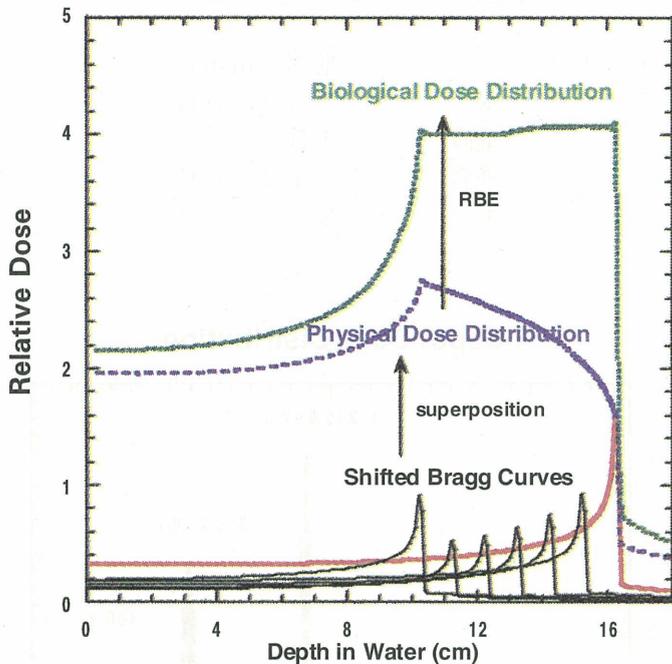


図3 拡大 Bragg ピークの作成

実際の拡大 Bragg ピークの測定値を示す。

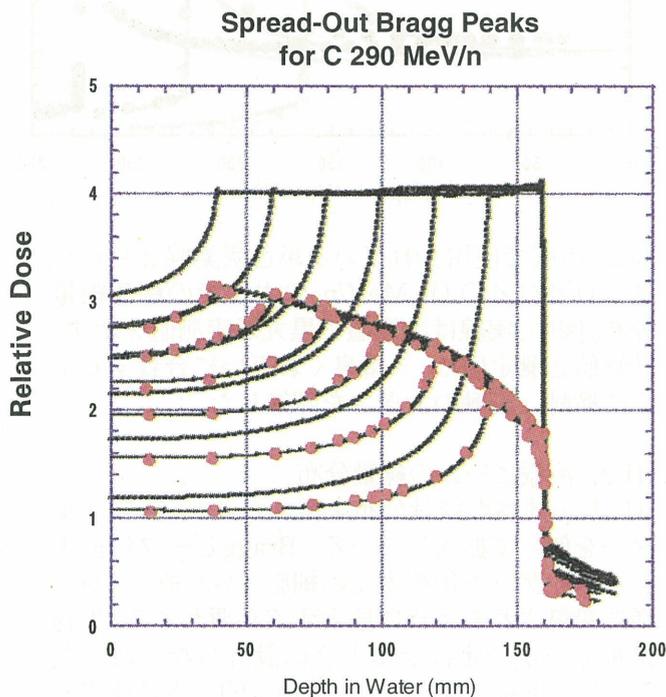


図4 290 MeV/n 炭素線に対する拡大 Bragg ピーク

図4では、実線は治療計画で採用されている各拡大 Bragg ピークに対する物理線量分布を示し、破線は生物学的線量分布を示している。黒丸は各拡大 Bragg ピークの物理線量分布に対する実測値を示している。

図2で示したように単色エネルギーの線量分布はエネルギーの大きさによって大きく変わるが、リッジ・フィルターはエネルギー毎に作り替える必要がないことが分かった。したがって、現在の治療ではエネルギーによらずリッジ・フィルターは1種類のみを使っている。

III-3. 重粒子線の水中における物理的線質

重粒子線は生物効果と直接関係する物理量として図3で示すように線量のほかに粒子のエネルギーに関与した量が想定される。人体中を進行するとエネルギー損失してエネルギーを落としある決まった飛程で停止する。ここで、生物効果に関する重粒子線の線質の一つとして単位長さ当たりに粒子線から人体にエネルギーが吸収する大きさを LET (Linear Energy Transfer) と定義して通常使っている。炭素線の場合、入射部で LET は10数 $\text{keV}/\mu\text{m}$ で、ピークでは100 $\text{keV}/\mu\text{m}$ 以上となっている。生物効果は通常150 $\text{keV}/\mu\text{m}$ 付近で最大値を示す。

さらに、重粒子線の場合は人体を通過している際に核破砕反応を起こし、より軽い核に変換してしまう現象が煩雑におこる。その結果、たとえば、拡大 Bragg ピークの中では炭素のほかに、非常に多くの陽子、ヘリウム粒子が含まれ、数は少ないがリチウム、ベリリウム、ポロンなどが含まれている。従って、線質の計算はいまだに正確には求められていない。リッジ・フィルターの設計などには多くの仮定を含む計算値を使用しており350、400 MeV/n といった高エネルギーのビームに対しては誤差がおおきい。

IV 線量測定

毎日の治療においては、照射装置の動作確認を兼ねた標準状態での線量測定を行っている。線量測定の日毎の変動を監視することによって装置全体の動作確認を行っている。

IV-1. 標準線量測定

加速器のエネルギー切り替え毎に標準測定を行っている。HIMACでの標準状態は次の通りである。

- 照射野の大きさ： 10 cm 直径
- 拡大 Bragg ピークの幅： 6 cm
- レンジ・シフト： 設定なし (0 cm)

コリメータ： 全開

標準測定は上記標準状態で照射位置にルサイトの厚さをリモートで変えられる装置(バイナリ・フィルターと呼んでいる)を置き、その直下流に線量計を置いて、ある決まったモニター値毎の線量を測定する。このようにして得られたルサイト中の深部線量分布を水中線量分布に変換して、計算の線量分布と比較する。この比較において、測定値を深さ方向にシフトし縦軸には何倍かして計算値とあわせる作業を行う。この時の深さ方向へのシフト量と縦軸の倍率を毎日記録してモニターや装置全体の動作確認および加速粒子の確認とエネルギー確認を行っている。

IV-2. 患者線量測定

患者毎の線量制御は X 線などの治療とは大きく異なる。粒子線治療では、患者毎に照射野または照射形状を細かく制御して照射することが可能である。したがって、患者毎に装置の配置が異なることになるので X 線治療などのように一律にモニターの線量換算率を計算してモニター値を設定することができない。

粒子線治療では、実際に患者を照射する状態に照射機器を設定し、線量を測定してモニターの設定カウントを求めることが基本になっています。

重粒子線治療では前節に述べたように、拡大 Bragg ピーク内では線量は一定ではなく体内深い方が線量が低くなっています。従って、線量を計測する深さが重要になってきます。HIMAC では拡大 Bragg ピークの中央を線量測定深として取り決めてあります。治療計画装置から、拡大 Bragg ピークの中央に対応する深さを照射装置に知らされています。HIMAC での患者線量測定の手順は以下のように行っています。

標準測定を行った後にポーラス・コリメータを除いてすべての照射機器を患者治療の設定にして、拡大 Bragg ピークの中央に線量計が置かれるようにバイナリ・フィルターを設置します。このバイナリ・フィルターの設置する厚さは治療計画装置から知らされます。バイナリ・フィルタ直下流には線量計を置いて、ある決まったモニター値だけ繰り返し照射をしモニター値当たりの線量を測定します。実際の照射では、コリメータやポーラスが装着されますが、重粒子線はポーラス・体内を直進するという仮定のもとにこのようにして測定した線量は実際の照射条件での線量に一致するとしています。この仮定は±3%程度で成立しているものと考えられています。

以上のように決められたモニター値で患者治療が行われますが、照射中は、照射野の平坦度などを目視で確認しながら監視しています。

V 将来の目標

現状の照射装置を簡単に述べてきましたが、将来は更に照射精度を向上させていく努力を払っていくように研究を進めています。

最も重点的に緊急に必要なのは患者毎に線量分布を3次元的に確認する作業を行っていくことにあります。この作業は単純に線量計を水中走査して測定するのでは非常に時間がかかりすぎます。短時間に測定できるように多チャンネルの電離箱を開発していくことが必要になります。

また、測定した水中線量分布を CT 画像上に変換して治療計画の線量分布と比較していくことが必要になってきます。重粒子線の場合ほとくに、生物線量分布への変換も必要になってきます。

このような患者毎の線量分布の測定を通じてより正確な線量分布計算法を開発していく必要があります。

参考文献

- [1] T.Kanai, M. Endo, S. Minohara, N. Miyahara, H. Koyama-Ito, H. Tomura, N. Matsufuji, Y. Futami, A. Fukumura, T. Hiraoka, Y. Furusawa, K. Ando, M. Suzuki, F. Soga and K. Kawachi: Biophysical Characteristics of HIMAC Clinical Irradiation System for Heavy-ion Radiation Therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 44, 201-210, (1999).
- [2] T.Kanai, Y. Furusawa, K. Fukutsu, H. Itsukaichi, K. Eguchi-Kasai, and H. Ohara: Irradiation of Mixed Beam and Design of Spread-Out Bragg Peak for Heavy-ion Radiotherapy. *Radiat. Res.* 147, 78 - 85 (1997).
- [3] T. Kanai, H. Tomura, N. Matsufuji, Y. Futami, A. Higashi, N. Miyahara, S. Minohara, S. Akagi, H. Yamashita, H. Itoh-Koyama, M. Endo and K. Kawachi. Dosimetric characteristics of the irradiation system at HIMAC, *Physica Medica* XIV, supplement 1, 63-69, (1998)

7. HIMAC重粒子線治療照射のデータベース

上田 和宏	加速器エンジニアリング株式会社
若勇 充司	加速器エンジニアリング株式会社
辻井 博彦	放射線医学総合研究所重粒子治療センター 治療・診断部

HIMAC重粒子線治療照射のデータベース

加速器エンジニアリング株式会社

上田和宏、若勇充司

放射線医学総合研究所 重粒子治療センター

辻井博彦

1. まえがき

HIMACでの重粒子線照射によるがん治療試行は、平成11年2月までに合計10期、患者総数557名(+15病巣)を数える。⁽¹⁾ ターゲット面積などのデータ項目が不足している第3期までの患者を除外し、平成7年9月(第4期)～平成11年2月(第10期)の全患者数505名、照射ポート数(ターゲット数)1,782について、治療計画データをもとに照射データベースを作成した。治療計画・線量分布計算は、放医研が独自に開発した重粒子治療計画システム(HIPLAN)⁽²⁾を用い、医学物理士の指導のもとに加速器エンジニアリング(株)技術員が実行、担当医の承認を得て確定したものである。これに基づき、患者個別のボウラスや患者コリメータの製作加工を行い、治療用照射機器の動作パラメータの設定や、所要のリッジフィルタなどの選択がなされて治療照射が行われる。本報告は、既報「重イオン治療における照射パラメータ」⁽³⁾に最近のデータを加えて装置使用の観点から補った形になっており、主に次の三点をデータベース化したものである。⁽⁴⁾

(1) 照射ターゲット形状分布について

部位別(骨軟部、脳、食道、頭頸部、肝、肺、前立腺、子宮、その他)、かつ照射方向別(水平、垂直、水平坐位)にターゲットの最大厚分布、最大直径分布、最大深さ分布を作成した。

又、最大厚—最大直径の直交分布、最大厚—最大深さの直交分布も部位別、照射方向別に作成した。

水平、垂直両方向の照射をするターゲットはそれぞれにカウントされている。また同一患部で、分割パッチで照射する場合は複数のターゲットとして扱っている。

(2) 適用照射野の形状について

照射野別(100mmφ、150mmφ、200mmφ)、照射方向別(水平、垂直)に実際に適用した均一照射領域の最大照射深さ分布、SOBP分布を作成した。

また、これらの均一照射領域内(患者コリメータ等で限定された領域)でのターゲット容積比率を照射利用効率と定義し、SOBPとの直交分布として作成した。

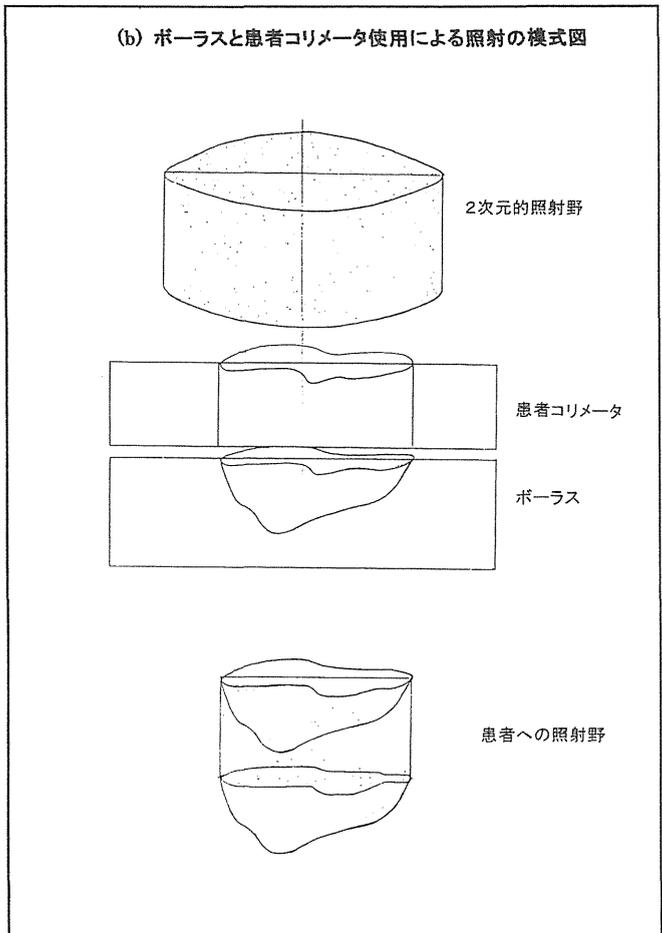
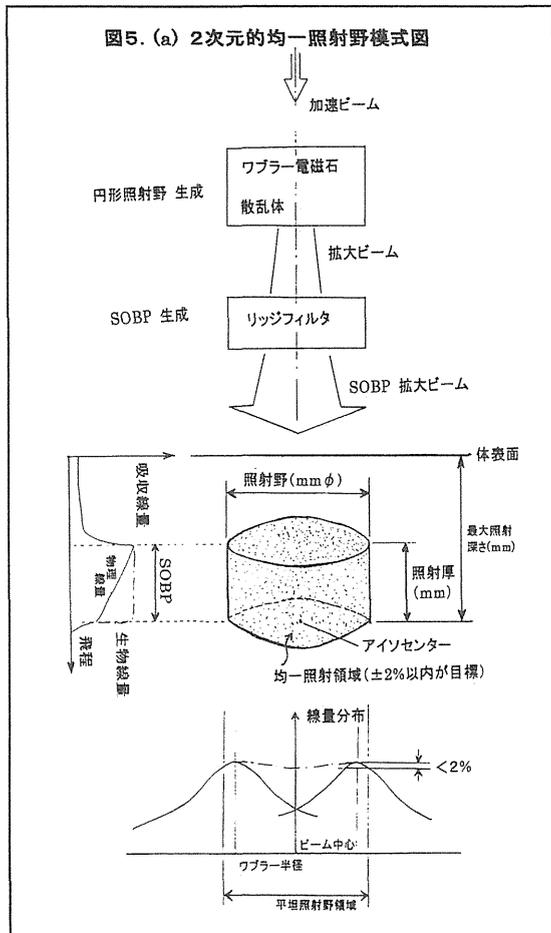
(3) 患者体位について

ターゲット部位とローテーション、ローリング(水平、垂直)の数、仰位、伏位の数(水平、垂直)のデータを作成した。

2. HIMACでの治療照射方法

詳しい記述⁽⁵⁾を避け、実際の治療照射に関係することのみを記す。

表1に、治療中心(アイソセンター)での治療照射ビームの性能、図1は、シンクロトロン出射部でのシンチレーションモニタによるビームのスピル波形(常時測定)と、治療照射系内



HIMACでは、照射方向が水平方向又は垂直方向に限定されており、且つ、現在まで実際に行われている治療照射は、単一円ワプリング・散乱体方式の最もコンベンショナルな、2次元照射のみであるが、均一線量分布の円柱形照射野の形状の種類を順次充実して来て、いろいろな形状のターゲットに最適な照射野を選択出来るようになって来た。これを表2(a)~(d)に示す。

表2. (a) 使用可能な平坦照射領域 (水平 C290MeV/N)

照射野 (mm φ)	SOBP (mm)	RBE	最大照射深さ MAX (mm)	適用照射厚 (mm)	適用最大照射深さ 範囲(mm)	散乱体厚(mm) (レンジシフト厚増とともに減少)	ワブラー電磁石 電流 A(rms)	使用開始時期			
								当初	H9.4	H11.5 (予定)	
110	20	2.98	146.88	0~20	20~MAX	0.5~0.8	X=268.1 Y=294.7 (r= 8.2cm)	○	→		
	25	2.89		20~25	25~MAX			○	→		
	30	2.78		25~30	30~MAX			○	→		
	40	2.62	30~40	40~MAX	○	→					
	50	2.51	40~50	50~MAX	○	→					
	60	2.41	147.33	50~60	60~MAX	0.4~0.7		又は X=261.4 Y=287.4 (r= 8.0cm)	○	→	
	70	2.34		60~70	70~MAX		○		→		
	80	2.28		70~80	80~MAX		○		→		
	90	2.23	80~90	90~MAX	○	→					
	100	2.18	90~100	100~MAX	○	→					
	110	2.14	100~110	110~MAX	○	→					
	120	2.10	110~120	120~MAX	○	→					
160	60	2.41	140.93	0~60	60~MAX	1.8~2.0	X=387.1 Y=425.5 (r= 11.8cm)	○	→		
	70	2.34		60~70	70~MAX			○	→		
	80	2.28	70~80	80~MAX	○	→					
	90	2.23	80~90	90~MAX	○	→					
	100	2.18	90~100	100~MAX	○	→					
	110	2.14	100~110	110~MAX	○	→					
200	120	2.10	142.00	110~120	120~MAX	1.8~1.9	X=377.2 Y=414.6 (r= 11.5cm)	○	→		
	60	2.41		0~60	60~MAX					○	
	70	2.34		60~70	70~MAX					○	
	80	2.28		70~80	80~MAX					○	
	90	2.23		80~90	90~MAX					○	
	100	2.18		90~100	100~MAX					○	
210	110	2.14	142.09	100~110	110~MAX	1.0~1.3	X=526.0 Y=578.0 (r= 16.0cm)			○	
	120	2.10		110~120	120~MAX					○	
	80	2.28		0~80	80~MAX			2.3~2.9			○
	90	2.23		80~90	90~MAX			2.2~2.7			○
	100	2.18		90~100	100~MAX			2.3~2.8			○
	110	2.14		100~110	110~MAX			2.2~2.7			○
120	2.10	110~120	120~MAX	2.2~2.6			○				

表2. (b) 使用可能な平坦照射領域 (水平 C400MeV/N)

照射野 (mm φ)	SOBP (mm)	RBE	最大照射深さ MAX(mm)	適用照射厚 (mm)	適用最大照射深さ 範囲(mm)	散乱体厚(mm) (レンジシフト増 とともに減少)	ワブラー電磁石 電流 A(rms)	使用開始時期		
								当初	H9.4	H11.5 (予定)
110	20		259.22	0~20	20~MAX	0.7~1.0	X=315.4 Y=346.7 (r= 8.0cm)			○
	25		258.28	20~25	25~MAX	0.7~1.1				○
	30			25~30	30~MAX					○
	40	2.56	256.85	30~40	40~MAX	1.0~1.8			○	
	50	2.44		40~50	50~MAX				○	
	60	2.36		50~60	60~MAX				○	→
	70	2.30		60~70	70~MAX				○	
	80	2.23		70~80	80~MAX				○	→
	90	2.19		80~90	90~MAX				○	
	100	2.14	254.89	90~100	100~MAX	1.0~2.0		X=347.3 Y=381.7 (r= 11.4)	○	→
110	2.11	100~110		110~MAX			○			
120	2.07	110~120		120~MAX			○		→	
160	60	2.36	244.87	0~60	60~MAX	2.7~3.1	X=450.8 Y=495.4 (r= 11.4cm)	○	→	
	70	2.30		60~70	70~MAX				○	
	80	2.23		70~80	80~MAX				○	→
	90	2.19		80~90	90~MAX				○	
	100	2.14		90~100	100~MAX				○	→
	110	2.11	245.8	100~110	110~MAX	2.6~3.0			○	
	120	2.07		110~120	120~MAX				○	→
150		249.6	120~150	150~MAX	2.2~2.6		○			
200	60	2.36	248.96	0~60	60~MAX	2.1~2.7	X=454.8~470.7 Y=500.0~517.3 (r= 11.5~11.9cm)			○
	70	2.30		60~70	70~MAX					○
	80	2.23		70~80	80~MAX					○
	90	2.19		80~90	90~MAX					○
	100	2.14		90~100	100~MAX					○
	110	2.11		100~110	110~MAX					○
	120	2.07		110~120	120~MAX					○
150		250.88	120~150	150~MAX	2.2~2.5			○		
210	80	2.23	237.43	0~80	80~MAX	4.1~4.5	X=534.4 Y=587.2 (r= 13.5cm)		○	
	90	2.19		80~90	90~MAX				○	
	100	2.14		90~100	100~MAX				○	
	110	2.11	238.37	100~110	110~MAX	4.1~4.4			○	
	120	2.07		110~120	120~MAX				○	→
	150		236.2	120~150	150~MAX	5.1~5.2				○

表2. (c) 使用可能な平坦照射領域 (垂直 C290MeV/N)

照射野 (mm φ)	SOBP (mm)	RBE	最大照射深さ MAX(mm)	適用照射厚 (mm)	適用最大照射深さ 範囲(mm)	散乱体厚(mm) (レンジシフト増 とともに減少)	ワブラー電磁石 電流 A(rms)	使用開始時期		
								当初	H9.4	H11.5 (予定)
110	20	2.98	144.94	0~20	20~MAX	0.8~1.1	X=310.1 Y=347.0 (r= 8.0cm)	○	→	
	25	2.89		20~25	25~MAX				○	→
	30	2.78		25~30	30~MAX				○	→
	40	2.62		30~40	40~MAX				○	→
	50	2.51	145.90	40~50	50~MAX	0.9~1.0			○	→
	60	2.41		50~60	60~MAX				○	→
	70	2.34		60~70	70~MAX				○	→
	80	2.28		70~80	80~MAX				○	→
	90	2.23		80~90	90~MAX				○	→
	100	2.18		90~100	100~MAX				○	→
	110	2.14		100~110	110~MAX				○	→
	120	2.10		110~120	120~MAX				○	→
160	60	2.41	137.33	0~60	60~MAX	2.4~2.6	X=451.6 Y=504.5 (r= 11.6cm)	○	→	
	70	2.34		60~70	70~MAX				○	→
	80	2.28		70~80	80~MAX				○	→
	90	2.23		80~90	90~MAX				○	→
	100	2.18	138.30	90~100	100~MAX	2.4~2.5			○	→
	110	2.14		100~110	110~MAX				○	→
120	2.10	139.07	110~120	120~MAX	2.3~2.4		○	→		
200	60	2.41	137.61	0~60	60~MAX	2.1~2.5	X=447.1 Y=500.2 (r= 11.5cm)			○
	70	2.34		60~70	70~MAX					○
	80	2.28		70~80	80~MAX					○
	90	2.23	138.55	80~90	90~MAX	2.1~2.4				○
	100	2.18		90~100	100~MAX					○
	110	2.14		100~110	110~MAX					○
120	2.10	110~120	120~MAX			○				
210	80	2.28	125.39	0~80	80~MAX	3.7~4.4	X=623.3 Y=697.1 (r= 16.0cm)		○	
	90	2.23		80~90	90~MAX				○	
	100	2.18		90~100	100~MAX				○	
	110	2.14		100~110	110~MAX				○	
	120	2.10		126.39	110~120			120~MAX	3.7~4.3	

表2. (d) 使用可能な平坦照射領域 (垂直 C350MeV/N)

照射野 (mmφ)	SOBP (mm)	RBE	最大照射深さ MAX(mm)	適用照射厚 (mm)	適用最大照射深さ 範囲(mm)	散乱体厚(mm) (レンジシフト増 とともに減少)	ワブラー電磁石 電流 A(rms)	使用開始時期		
								当初	H9.4	H11.5 (予定)
110	20		200.86	0~20	20~MAX	0.9~1.4	X=332.7 Y=372.2 (r=7.7cm)			○
	25			20~25	25~MAX					○
	30			25~30	30~MAX					○
	40	2.60	199.93	30~40	40~MAX	1.2~1.5	X=345.7 Y=386.8 (r=8.0)		○	
	50	2.50		40~50	50~MAX					○
	60	2.41		50~60	60~MAX					○
	70	2.34		60~70	70~MAX					○
	80	2.28		70~80	80~MAX					○
	90	2.23		80~90	90~MAX					○
	100	2.18	200.86	90~100	100~MAX	1.1~1.4			○	
	110	2.14		100~110	110~MAX					○
	120	2.10		110~120	120~MAX					○
160	60	2.41	188.09	0~60	60~MAX	3.6~3.9	X=485.3 Y=542.8 (r=11.2cm)		○	
	70	2.34		60~70	70~MAX					○
	80	2.28		70~80	80~MAX					○
	90	2.23		80~90	90~MAX					○
	100	2.18	189.02	90~100	100~MAX	3.5~3.8	X=494.0 Y=552.6 (r=11.4cm)		○	
	110	2.14		100~110	110~MAX					○
	120	2.10		110~120	120~MAX					○
	150	2.02	194.80	120~150	150~MAX	3.2			○	
200	60	2.41	190.45	0~60	60~MAX	2.7~3.1	X=498.4~520.2 Y=557.4~581.8 (r=11.5~12.0cm)			○
	70	2.34		60~70	70~MAX					○
	80	2.28		70~80	80~MAX					○
	90	2.23		80~90	90~MAX					○
	100	2.18		90~100	100~MAX					○
	110	2.14		100~110	110~MAX					○
	120	2.10		110~120	120~MAX					○
	150	2.02		192.37	120~150			150~MAX	2.8~2.9	
210	80	2.28	167.47	0~80	80~MAX	7.2~7.4	X=534.4 Y=587.2 (r=13.5cm)		○	
	90	2.23		80~90	90~MAX					○
	100	2.18	167.91	90~100	100~MAX	7.1~7.3			○	
	110	2.14		100~110	110~MAX					○
	120	2.10	185.57	110~120	120~MAX	4.1~4.2			○	
150	2.02	187.64	120~150	150~MAX	3.7~4.0	X=563.8 Y=630.6 (r=13.0cm)			○	

3. 照射ターゲット

治療計画の原データは、固定具を装着した患者の患部 CT スライス像に、担当医が治療方法の具体的な指針として患部輪郭と基本的な照射方向を記入したものである。照射方向を複数化した多門照射や、患部を分割してそれぞれを独立したターゲットとして扱うパッチ照射も多い。もともと担当医が治療内容や治療方針を決めてから固定具作製にかかるので、治療計画を基本的に指導しているのは担当医であることはもとよりである。この輪郭にあらかじめ決められたマージン（患者コリメータ使用の場合 +3mm、多葉コリメータのみ使用の場合 +6mm）をつけ、ビーム照射方向やターゲットの分割の要否、ターゲット形状、ボラス・患者コリメータ形状を最適化し、照射系機器パラメータを決めてゆく。

データベースの対象とした全患者数は 505 名、照射ポート数（ターゲット数）は 1,782 である。部位別、照射方向別の区分を表 3 (a)(b) に示す。

全患者のターゲット全体の最大深さ、最大直径、最大厚さの分布を図 6 (a)(b)(c) に示した。各部位はハッチング分けをして表示している。最大厚さ—最大深さ、最大厚さ—最大直径の直交分布を図 6 (d)(e) に示した。最大深さは、30~250mm に分布し、平均値±標準偏差は 145.6±45.7mm となっている。同様に最大直径は 35~205mm に分布し、115.4±34.9mm である。最大厚さは 15~155mm に分布し、77.4±29.1mm となっている。

表3(a) 部位別の患者数・照射ポート数(H11年2月現在)

照射部位	患者数			照射ポート数		
	全体	水平 (うち坐位)	垂直	全体	水平 (うち坐位)	垂直
骨軟部	46	40	46	133	61	72
脳	27	27(2)	25	81	55(9)	26
食道	27	0	27	94	0	94
頭頸部	108	98(5)	97	366	198(19)	168
肝	79	79	77	210	106	104
肺	98	86	98	333	145	188
前立腺	65	65	65	324	218	106
子宮	47	46	45	209	110	99
その他	8	8	8	32	17	15
合計	505	449(7)	488	1782	910(28)	872

○ 坐位と臥位の両方実施の患者(1名)は両方でカウント。

○ 「その他」は膀胱、腎臓、膵臓。

表3(b) 同一ターゲットに対する照射ポートの関係

<臥位>

	水平 (0又は180)	垂直	水平 (0又は180) + 垂直	水平(0) + 水平(180)	垂直 + 水平(180)	水平(0) + 垂直 + 水平(180) + 水平(270、頭頂)
骨軟部	28	41	29	0	2	0
脳	1	0	11	1	13	2
食道	0	94	0	0	0	0
頭頸部	72	100	47	12	18	0
肝	14	25	68	1	11	0
肺	1	44	144	0	0	0
前立腺	1	8	1	11	97	0
子宮	99	92	7	2	0	0
膀胱	0	100	68	0	0	0
腎臓	1	0	3	0	0	0
膵臓	0	1	1	0	3	0

<座位>

	水平(90)	水平(90) + 水平(270)	水平(90) + 水平(270) + 水平(0)
脳	0	0	3
頭頸部	10	3	1

表4. 水平照射/垂直照射/全体のターゲット形状

		全体	水平照射	垂直照射
照射ポート数		1782	910	872
ターゲット 最大深さ (mm)	分布	20~260	40~260	20~200
	最頻位置	110~150/230	110~130/230	130
	平均値	145.6	163.8	126.5
	標準偏差(σ)	45.7	57.6	35.6
ターゲット 最大直径 (mmφ)	分布	30~210	30~210	30~210
	最頻位置	105~125	105~125	95~125
	平均値	115.4	110.1	121.0
	標準偏差(σ)	34.9	32.2	42.3
ターゲット 厚さ (mm)	分布	10~160	10~160	10~160
	最頻位置	65~75	75~85	55~65
	平均値	77.4	80.4	74.2
	標準偏差(σ)	29.1	28.9	28.8

最大照射野 210mm φ × 最大深さ 250mm の照射能力で全てのターゲットを照射しているが、最大深さ 190mm の照射で、前立腺、子宮の水平照射を除いては殆ど全ての照射が可能である。また 210mm φ の照射野があれば水平照射全てと垂直照射の 78%が可能である。そして、除外したのも照射不可能を意味するものではなく、門数、照射方向等の変更で対応可能となるのではないと思われる。全患者数 505 名に対して、水平照射患者は 449 名(うち坐位患者 7 名)、垂直照射患者 448 名で、大多数の患者は水平・垂直の両方向の照射を受けている。水平照射の全ポート数は 910 (うち坐位ポート 28)、垂直照射の全ポート数は 872 で、水平・垂直の比はほぼ 1:1 である。患者 1 人あたりの平均ポート数は 3.5(水平 2.0、垂直 1.8) である。部位別には、肝が 2.7 で最小、前立腺が 5.0 で最多であった。

次に水平方向の最大深さ、最大直径、最大厚さの分布、さらに最大厚さ-最大深さ、最大厚さ-最大直径の直交分布を図 7(a)~(e)に示し、同様に垂直方向分布を図 8(a)~(e)に示す。全体分布と共に、これらの平均値と標準偏差を表 4 にまとめた。また図 7(f1,2)、(g1,2)、(h1,2)、(i1,2)、(j1,2)に、代表部位として肝、肺、前立腺、子宮、骨軟部の水平方向の最大深さ、最大直径分布を示し、図 8(f1,2)、(g1,2)、(h1,2)、(i1,2)、(j1,2)に同じく垂直方向の最大深さ、最大直径分布を示す。肝、肺、前立腺は全てが非分割ターゲットである。

子宮は約 10%が分割ターゲットである。骨軟部は約 25%が分割ターゲットと、かなり多い。例えば前立腺垂直方向の最大深さは 120mm~160mm と集中していることが分かる。

ターゲットの位置、形状、大きさはビームの照射方向から見たものであり、従って上記の最大深さ、最大厚さ、最大照射野も、ビームの照射方向を軸として計測したものである。この意味で照射時の患者体位もパラメータとして必要である。現状までの所、仰位・伏位、治療台の

表5(a) 部位と仰位/伏位
(水平)照射ポート数

部位	仰位	伏位	合計
骨軟部	10	51	61
脳	43	3	46
食道	0	0	0
頭頸部	177	2	179
肝	78	28	106
肺	74	71	145
前立腺	198	20	218
子宮	104	6	110
その他	13	4	17
合計	697	185	882

表5(b) 部位と仰位/伏位
(垂直)照射ポート数

部位	仰位	伏位	合計
骨軟部	19	53	72
脳	24	2	26
食道	51	43	94
頭頸部	164	4	168
肝	63	41	104
肺	99	89	188
前立腺	104	2	106
子宮	50	49	99
その他	10	5	15
合計	584	288	872

傾斜とカプセル台の傾斜によるローリング角度、ターンテーブル回転（現在までは、0°、180°のみ使用）で、照射方向と体位を選択している。部位と仰位/伏位と水平・垂直方向照射との関係を表5(a)(b)に示す。水平照射では仰位：伏位は

79%：21%、垂直照射では 67%：33%でいずれも仰位が多い。部位とローリング角度との関係を表6(a)(b)に示す。大部分のローリング角度は0°だが、最大ローリング角度は40°、ローリング角度±20°のポート数が0°に次いで多く、水平照射 12%、垂直照射 13%となっている。

表6(a) 部位とローリング(水平)照射ポート数(坐位を除く)

ローリング角度	骨軟部	脳	食道	頭頸部	肝	肺	前立腺	子宮	その他	合計
-45	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
-40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-35	1	0	0	2	0	1	0	0	0	4
-30	2	1	0	2	0	2	0	0	0	7
-25	1	1	1	5	0	5	0	1	1	13
-23	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
-20	2	0	0	7	6	38	0	0	0	53
-18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-15	2	0	0	4	1	0	0	0	0	7
-13	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
-10	0	1	0	12	3	6	0	0	1	23
-7.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-5	0	0	0	4	1	1	0	0	0	6
0	43	42	0	109	75	39	218	110	15	651
5	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6
10	2	1	0	7	1	4	0	0	0	15
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	7	0	0	8	2	0	0	0	0	17
20	1	0	0	6	11	37	0	0	0	55
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
25	0	0	0	2	1	4	0	0	0	7
30	0	0	0	4	0	5	0	0	0	9
35	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	61	46	0	179	106	145	218	110	17	882

(b) 部位とローリング(垂直)照射ポート数

ローリング角度	骨軟部	脳	食道	頭頸部	肝	肺	前立腺	子宮	その他	合計
-45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-40	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
-35	1	0	0	1	0	1	0	0	0	3
-30	1	1	1	1	1	2	0	0	0	7
-25	2	1	2	8	0	5	0	0	1	19
-23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-20	4	0	0	6	7	42	0	0	0	59
-18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-15	5	1	0	4	1	0	0	0	0	11
-13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-10	7	0	0	8	3	3	0	0	0	21
-7.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-7	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
-5	0	0	0	5	4	1	0	1	0	11
0	39	22	80	101	72	79	106	98	14	611
5	0	0	0	3	1	0	0	0	0	4
10	2	1	0	8	2	1	0	0	0	13
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	8	0	0	10	1	1	0	0	0	20
20	3	1	0	4	10	40	0	0	0	58
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	4	6	0	4	0	0	0	14
30	0	0	4	2	1	5	0	0	0	12
35	0	0	3	0	1	2	0	0	0	6
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	72	26	94	168	104	188	106	99	15	872

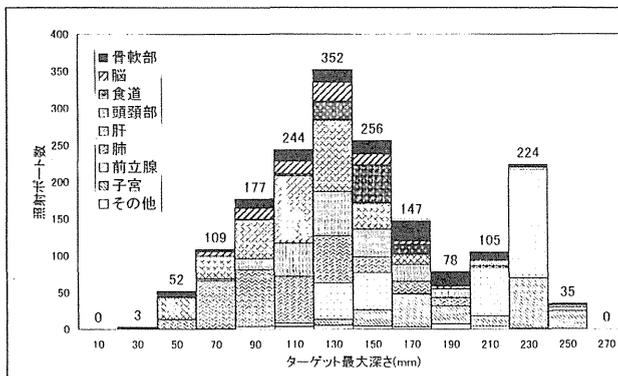


図 6(a) 最大深さ分布(全ターゲット)

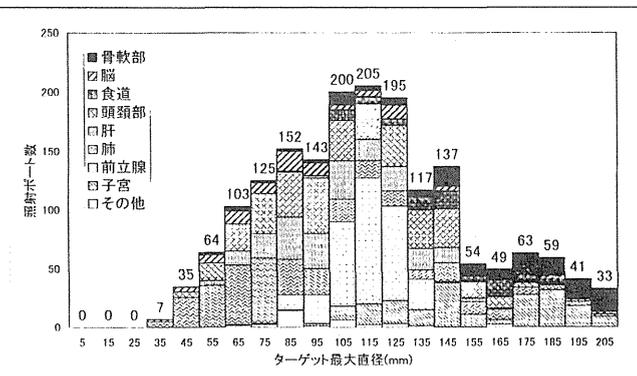


図 6(b) 最大直径分布(全ターゲット)

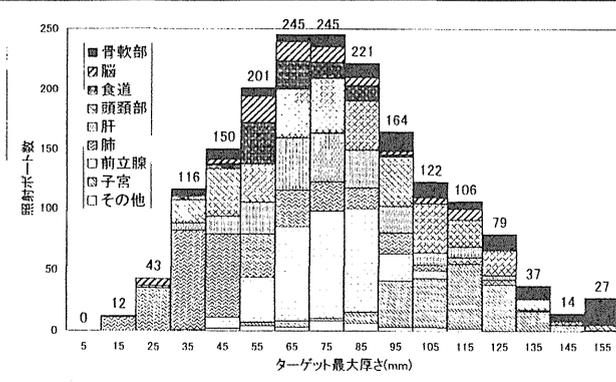


図 6(c) 最大厚さ分布(全ターゲット)

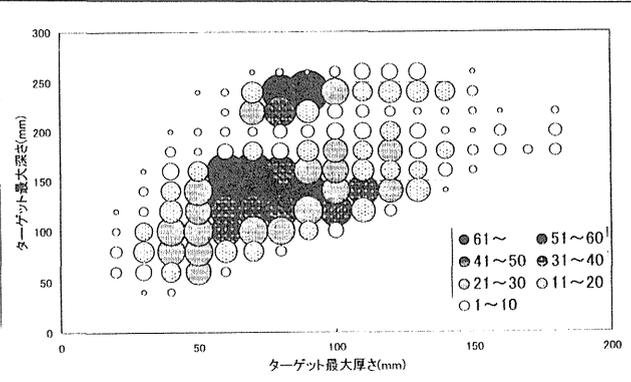


図 6(d) 最大厚さvs最大深さ分布(全ターゲット)

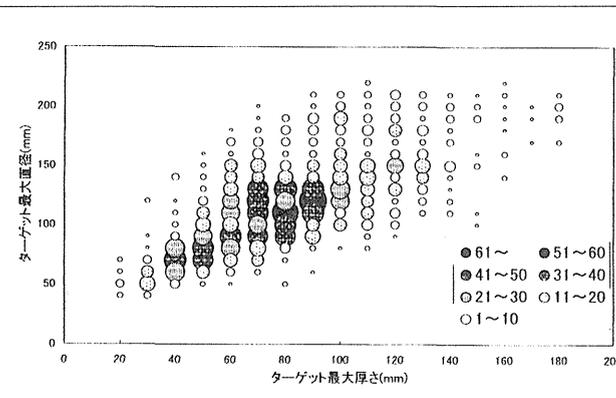


図 6(e) 最大厚さvs最大直径分布(全ターゲット)

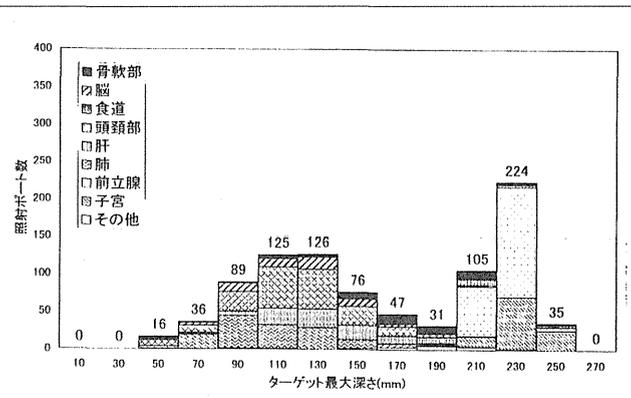


図 7(a) 最大深さ分布(水平ターゲット)

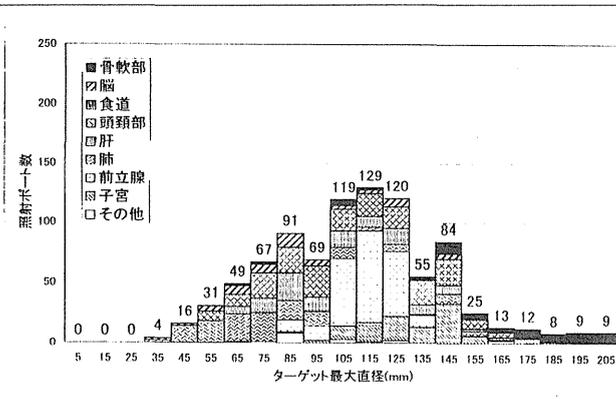


図 7(b) 最大直径分布(水平ターゲット)

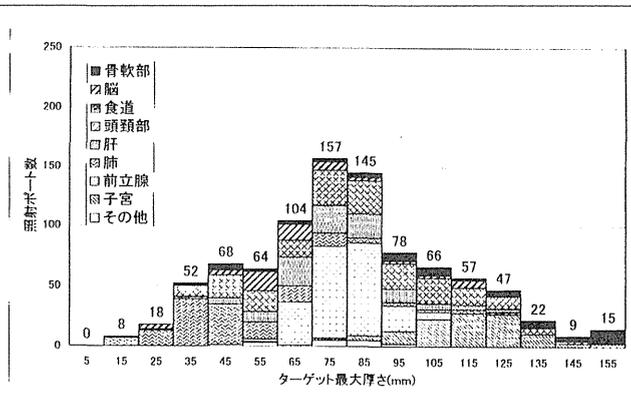


図 7(c) 最大厚さ分布(水平ターゲット)

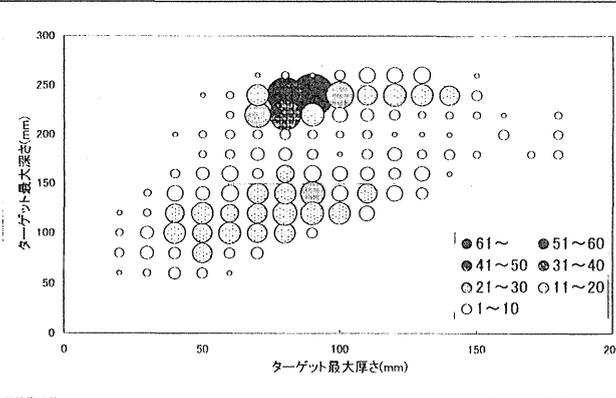


図 7(d) 最大厚さvs最大深さ分布(水平ターゲット)

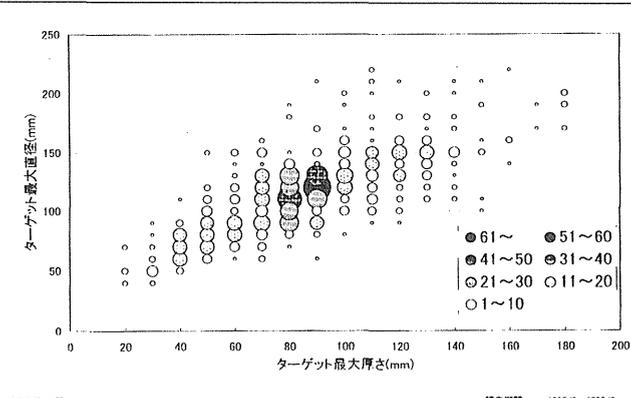


図 7(e) 最大厚さvs最大直径分布(水平ターゲット)

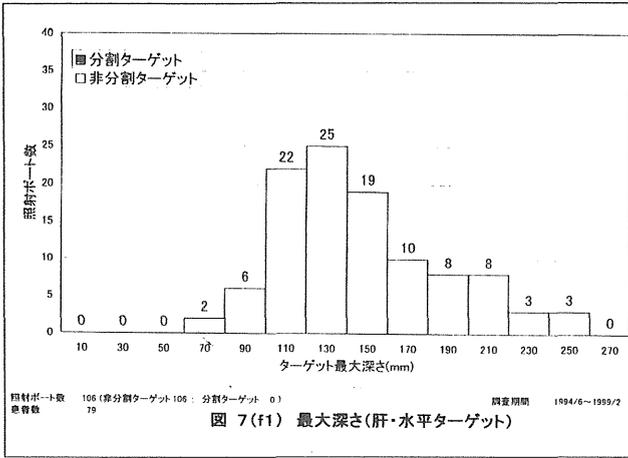


図 7(f1) 最大深さ(肝・水平ターゲット)

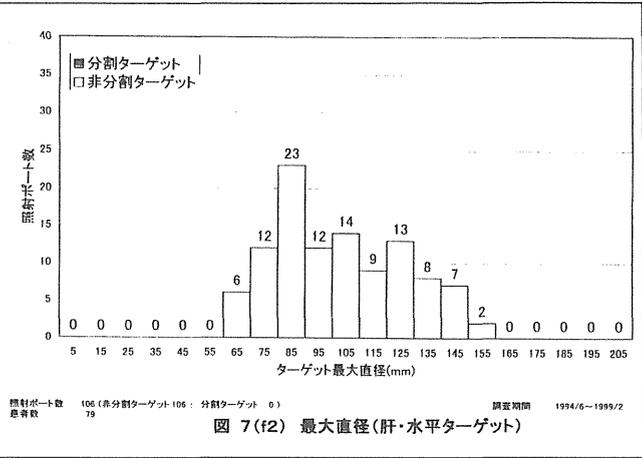


図 7(f2) 最大直径(肝・水平ターゲット)

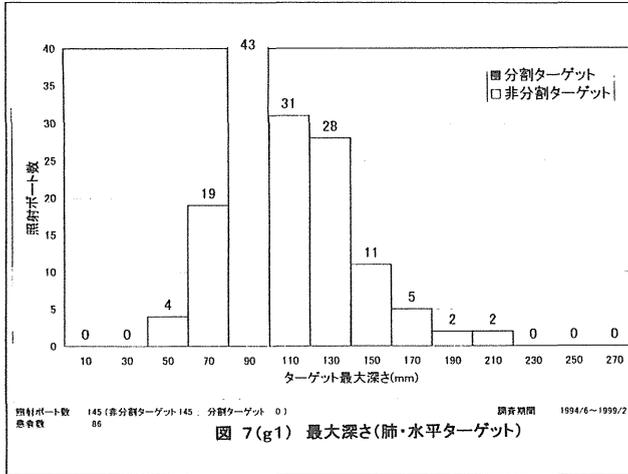


図 7(g1) 最大深さ(肺・水平ターゲット)

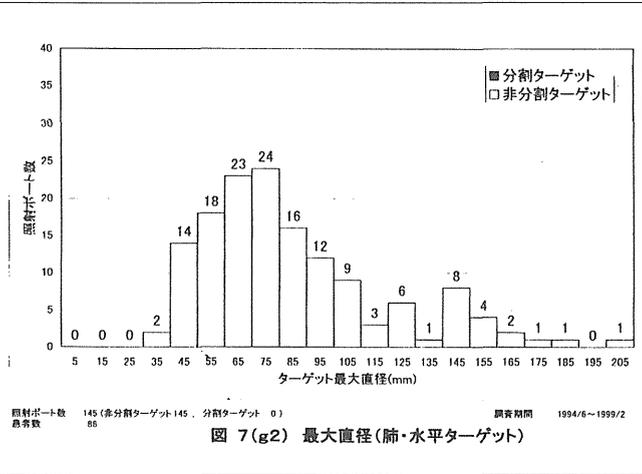


図 7(g2) 最大直径(肺・水平ターゲット)

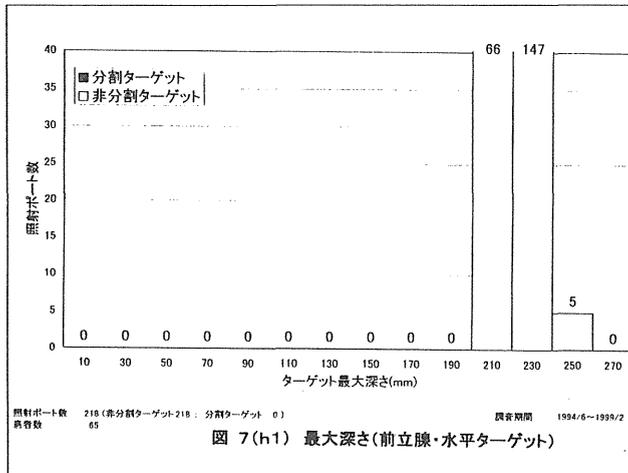


図 7(h1) 最大深さ(前立腺・水平ターゲット)

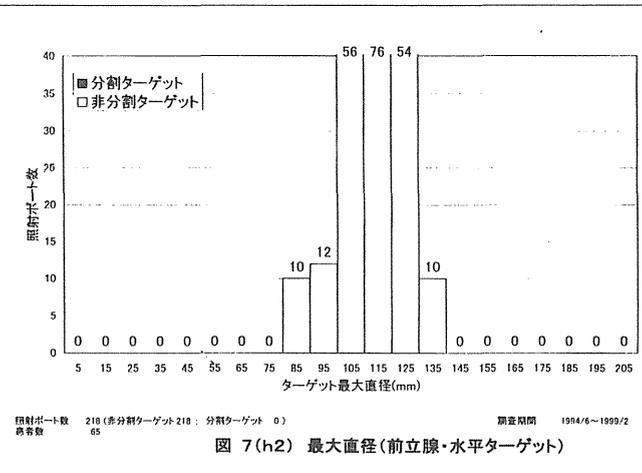


図 7(h2) 最大直径(前立腺・水平ターゲット)

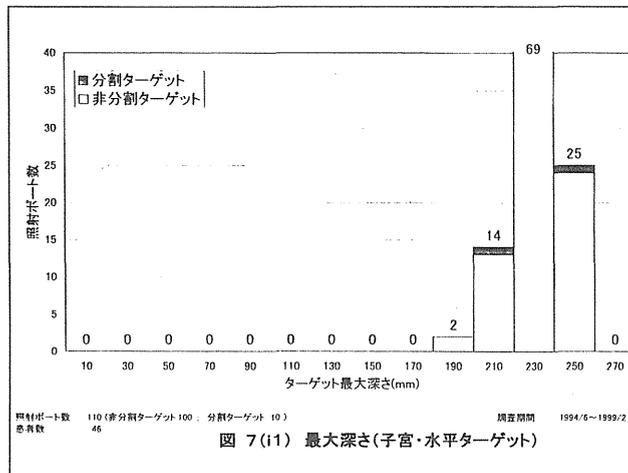


図 7(i1) 最大深さ(子宮・水平ターゲット)

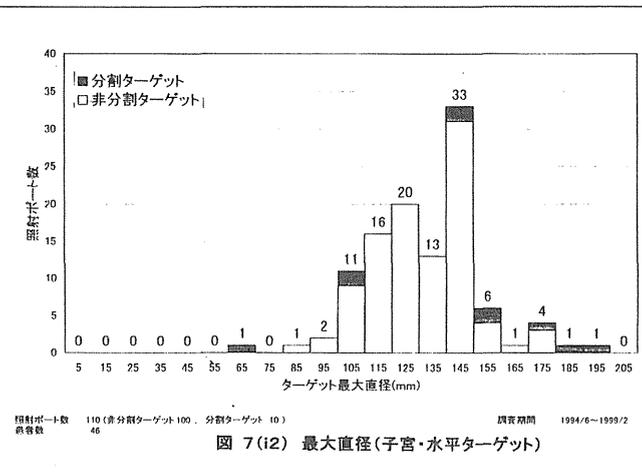


図 7(i2) 最大直径(子宮・水平ターゲット)

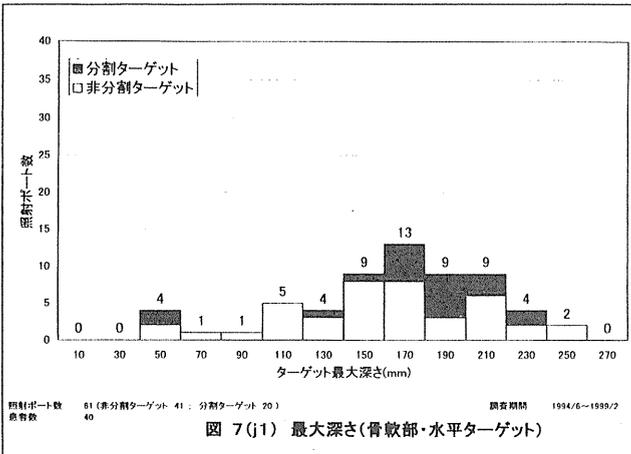


図 7(j1) 最大深さ(骨軟部・水平ターゲット)

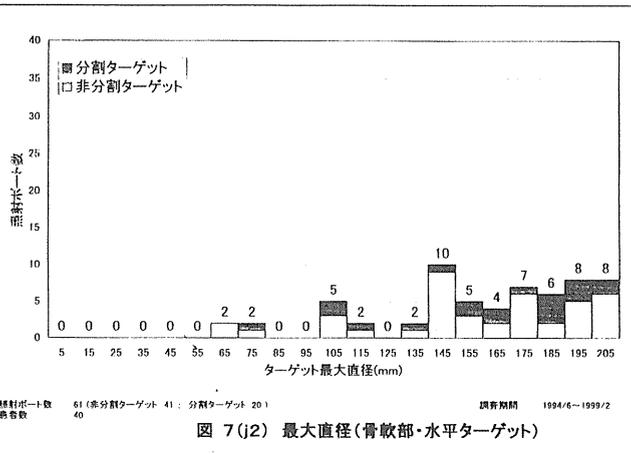


図 7(j2) 最大直径(骨軟部・水平ターゲット)

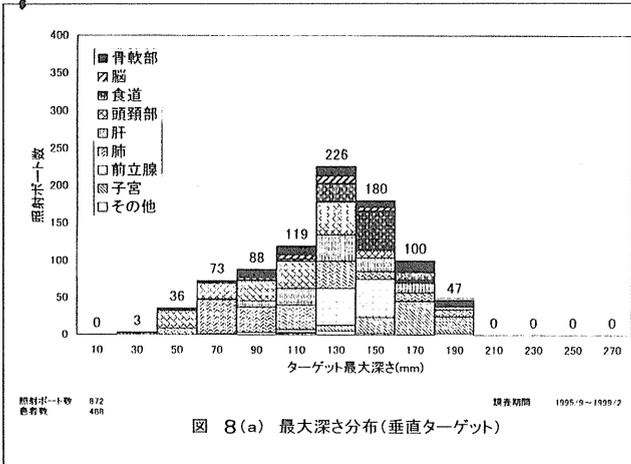


図 8(a) 最大深さ分布(垂直ターゲット)

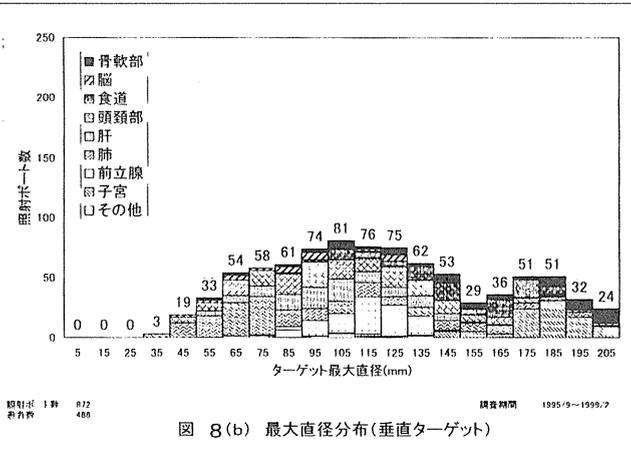


図 8(b) 最大直径分布(垂直ターゲット)

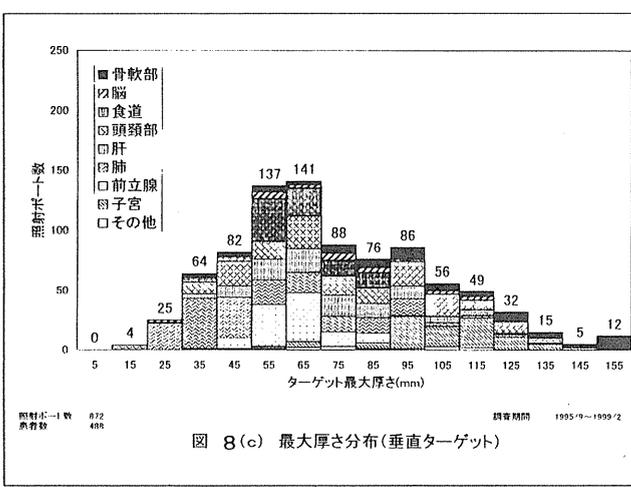


図 8(c) 最大厚さ分布(垂直ターゲット)

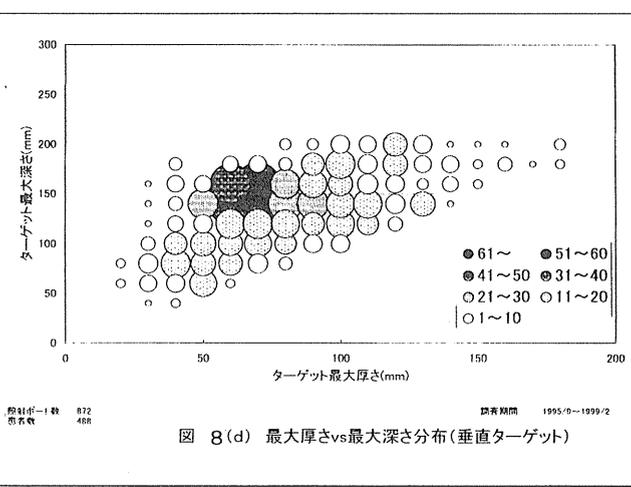


図 8(d) 最大厚さvs最大深さ分布(垂直ターゲット)

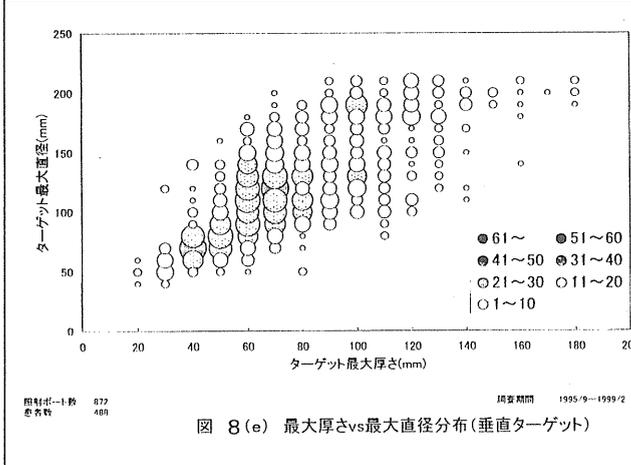


図 8(e) 最大厚さvs最大直径分布(垂直ターゲット)

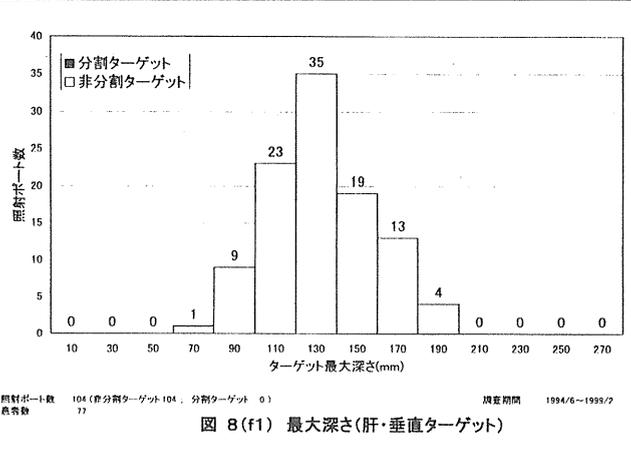


図 8(f1) 最大深さ(肝・垂直ターゲット)

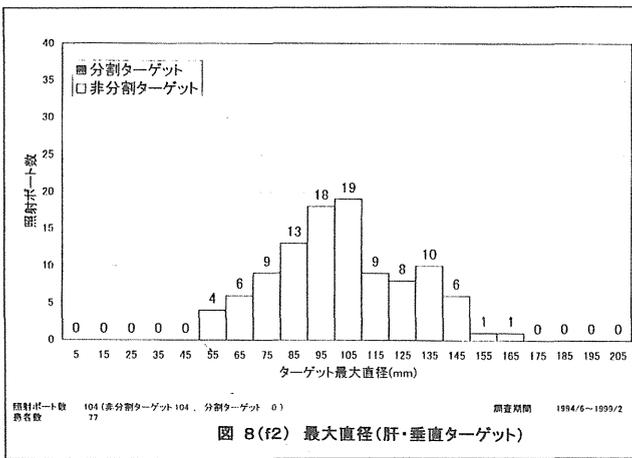


図 8(f2) 最大直径(肝・垂直ターゲット)

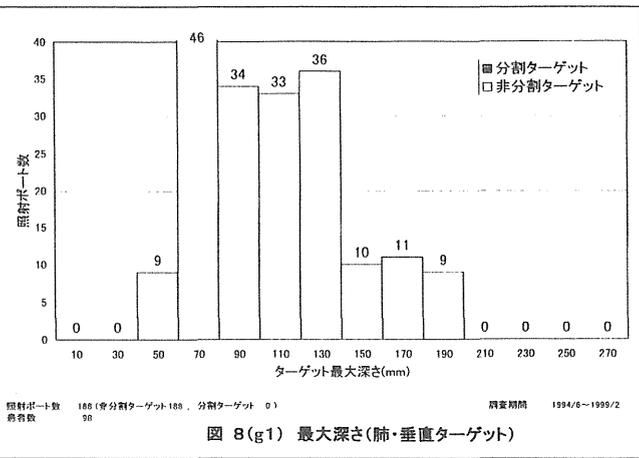


図 8(g1) 最大深さ(肺・垂直ターゲット)

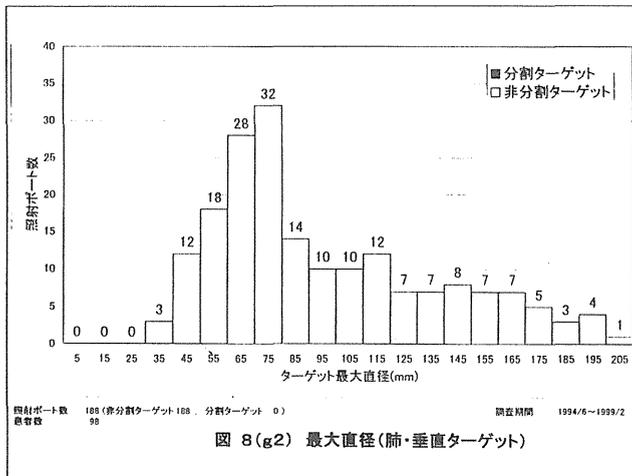


図 8(g2) 最大直径(肺・垂直ターゲット)

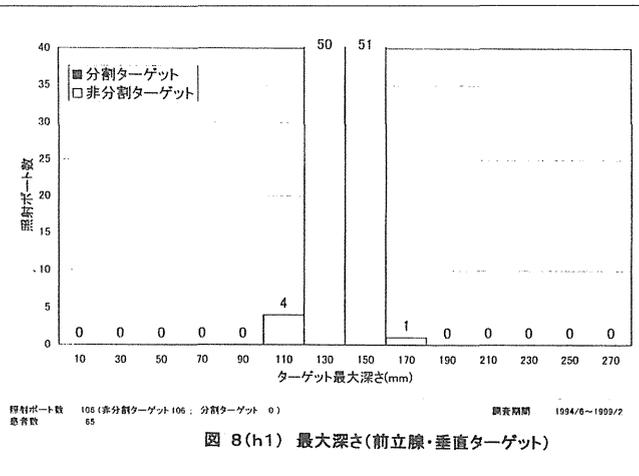


図 8(h1) 最大深さ(前立腺・垂直ターゲット)

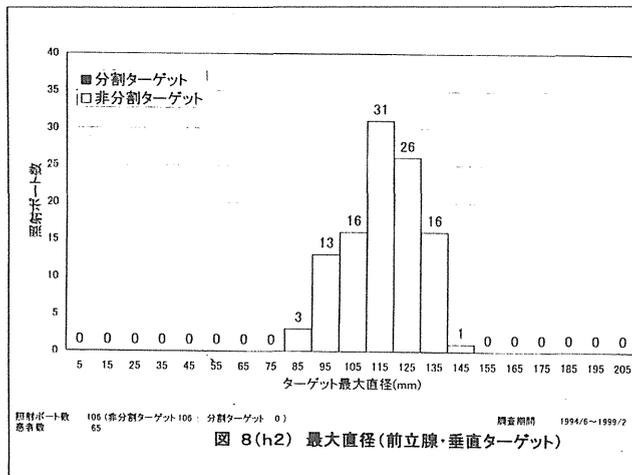


図 8(h2) 最大直径(前立腺・垂直ターゲット)

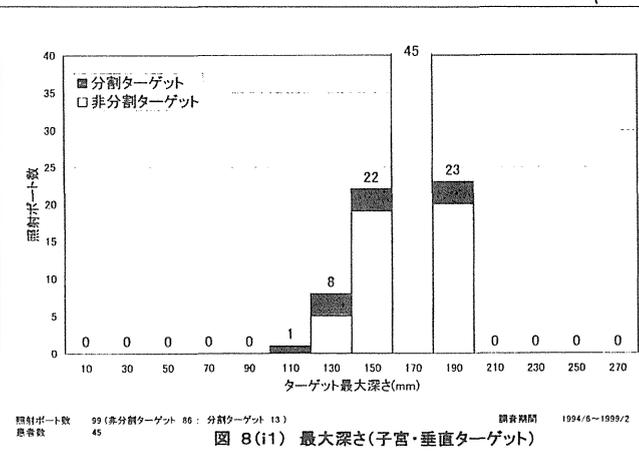


図 8(i1) 最大深さ(子宮・垂直ターゲット)

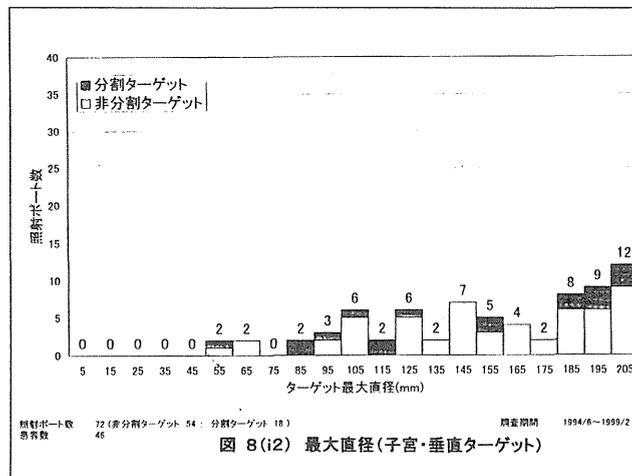


図 8(i2) 最大直径(子宮・垂直ターゲット)

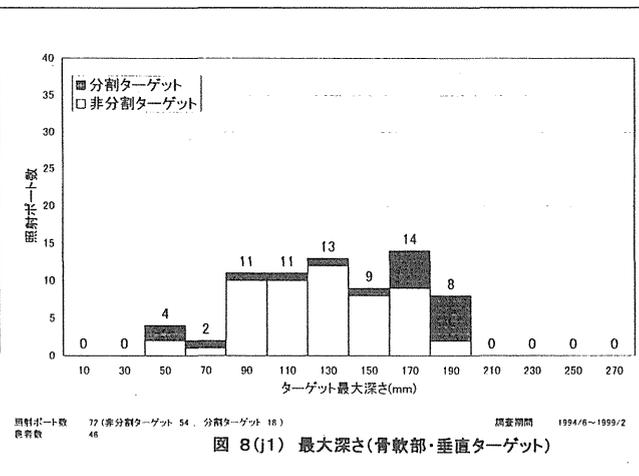


図 8(j1) 最大深さ(骨軟部・垂直ターゲット)

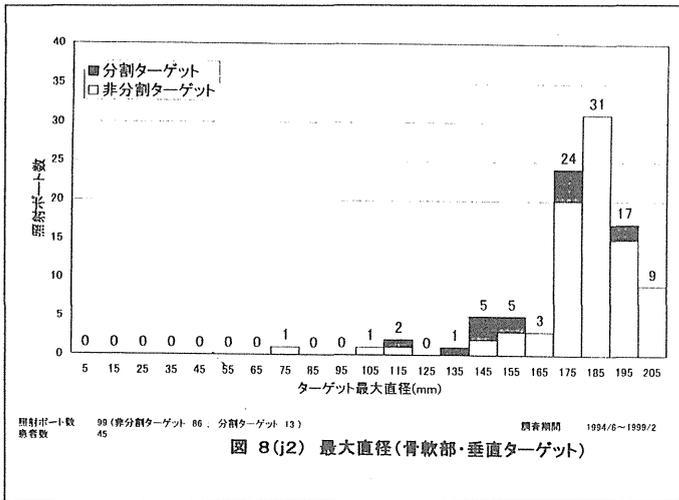


図 8(j2) 最大直径(骨軟部・垂直ターゲット)

4. 照射野とビーム利用効率

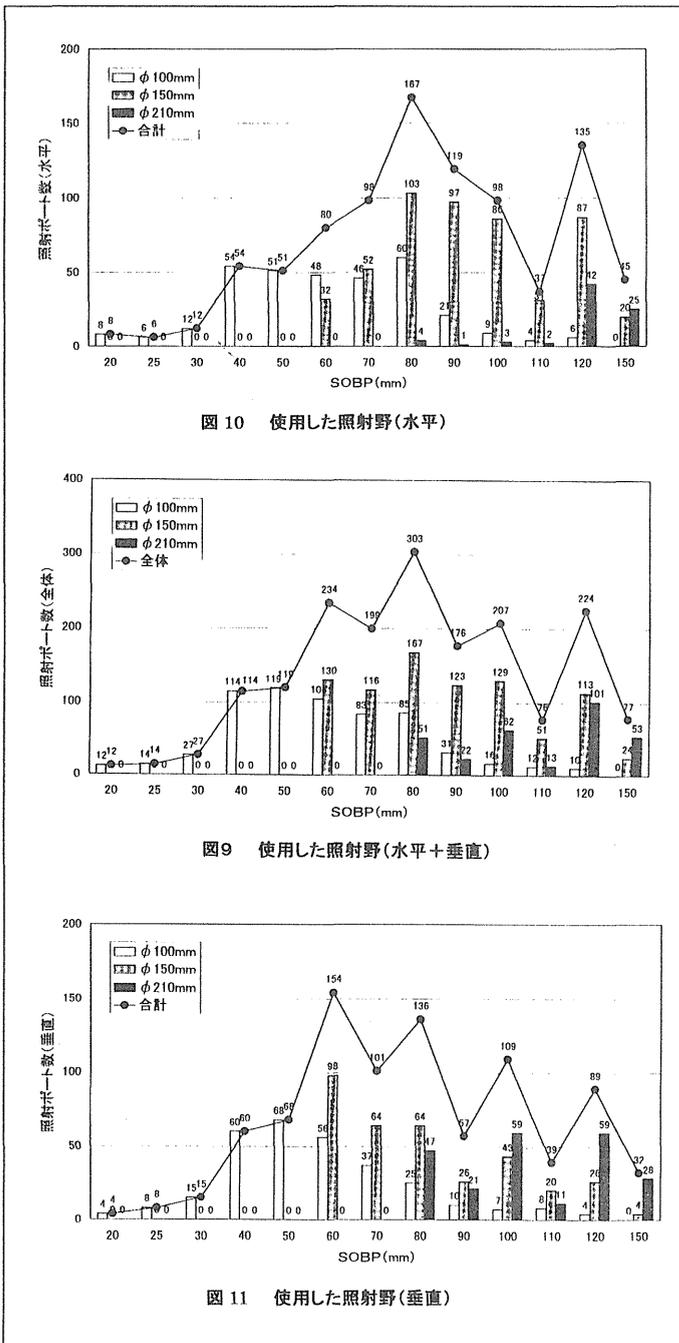
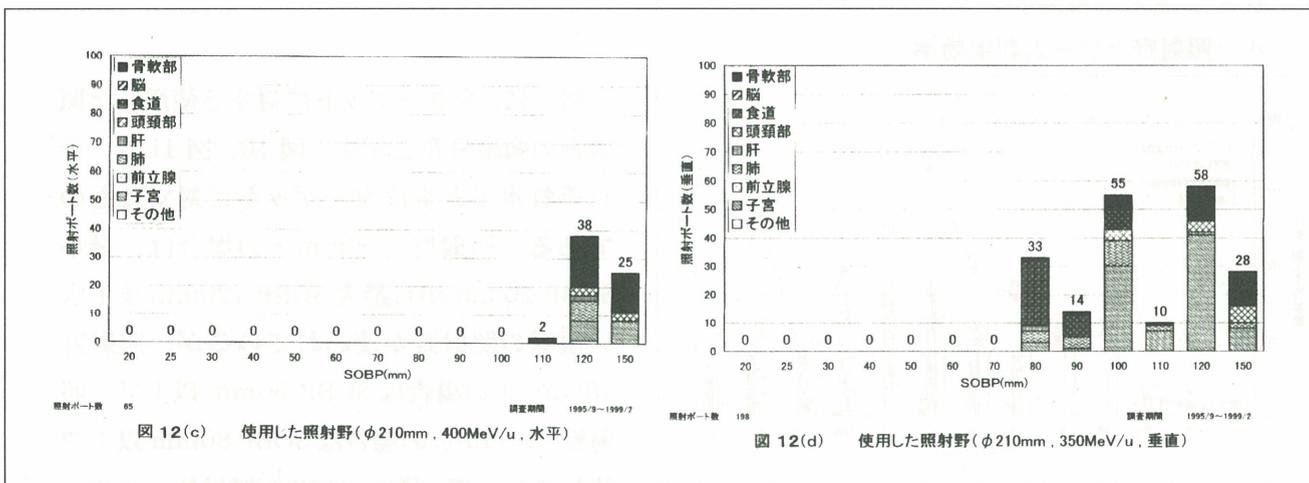
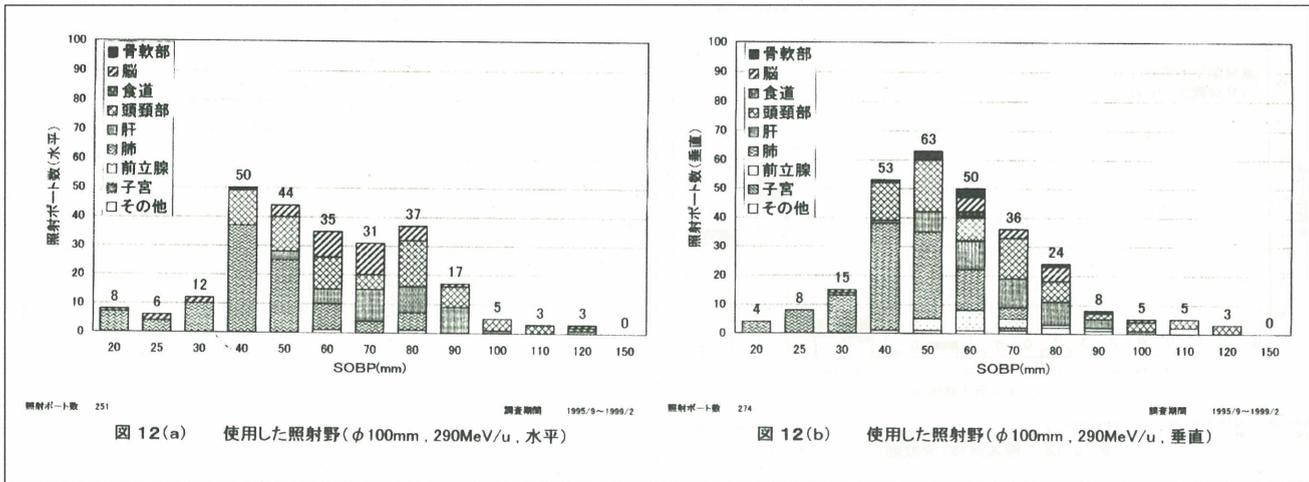


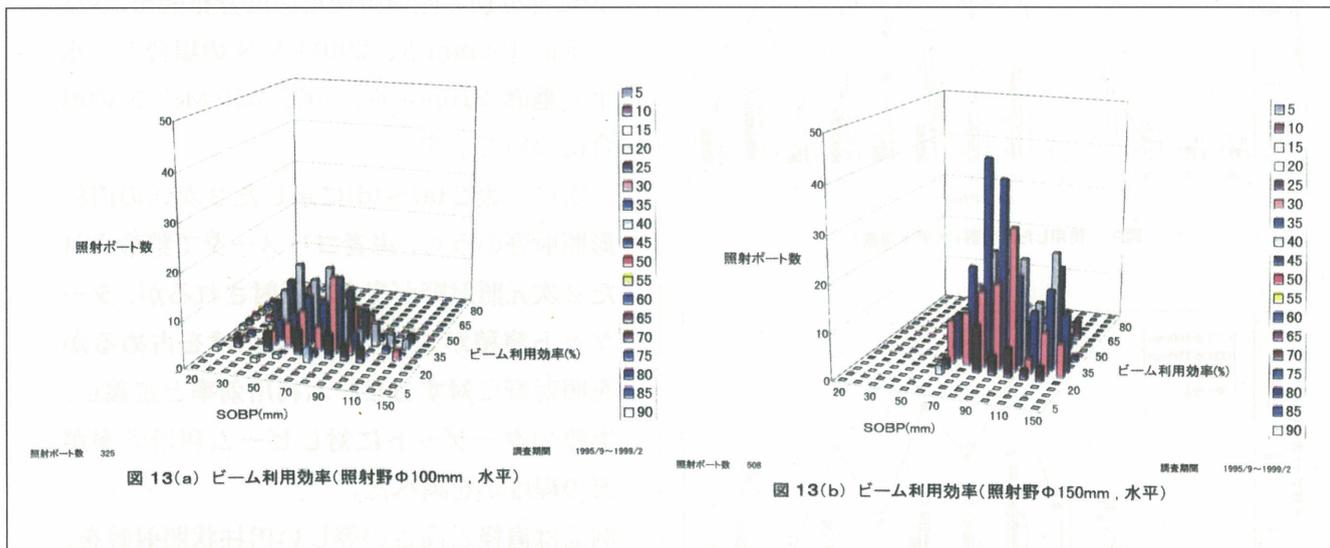
図9に、全ターゲットに対する使用した照射野の頻度分布を示す。図10、図11は、それぞれ水平と垂直ターゲットに対するものである。照射野100mmφの場合は、最小SOBP20mmから最大SOBP120mmまで広い領域の照射野が使われているが、照射野150mmφの場合はSOBP60mm以上で、照射野210mmφの場合はSOBP80mm以上で使われていて、薄いSOBP領域は使われていない。また210mmφの場合、大半が高いエネルギーで使用されており、深い位置のターゲットが多いことを示している。図12(a)~(d)に部位別の照射野使用頻度分布例を、水平/垂直100mmφ、290MeV/Nの場合と、水平/垂直210mmφ、400/350MeV/Nの場合について示す。

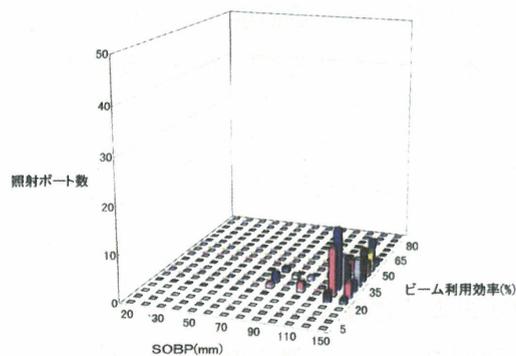
次に、表2(a)~(d)に示した2次元の円柱形照射野のうち、患者コリメータで整形された2次元照射野が患者に照射されるが、ターゲット容積がこのうちどれだけを占めるかを照射野に対するビーム利用効率と定義し、実際のターゲットに対しビーム利用効率がどの程度かを調べた。

例えば直径と高さの等しい円柱状照射野を、内接する球状のターゲットに照射すると、ビームの利用効率は $2/3$ ($\approx 67\%$)となる。この数値は、円柱状照射野をボラスの使用で形状が変形しても変わらないとして計算した。



照射野 100, 150, 210mm φ、水平/垂直別に SOBP とビーム利用効率の対応でまとめた図が、図 13(a)~(f)である。



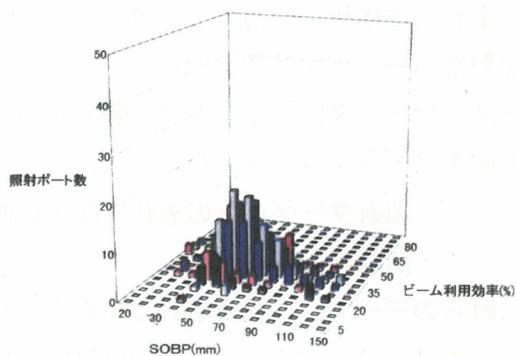


照射ポート数 77

調査期間 1995/9~1999/2

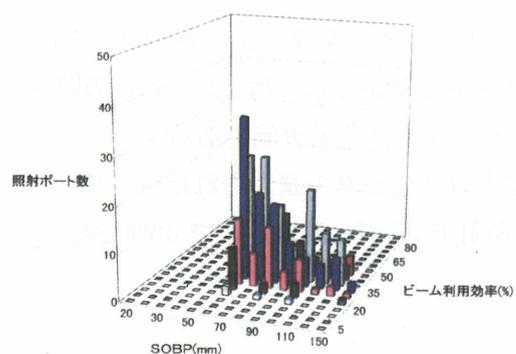
照射ポート数 302

図 13(c) ビーム利用効率(照射野Φ210mm, 水平)



調査期間 1995/9~1999/2

図 13(d) ビーム利用効率(照射野Φ100mm, 垂直)

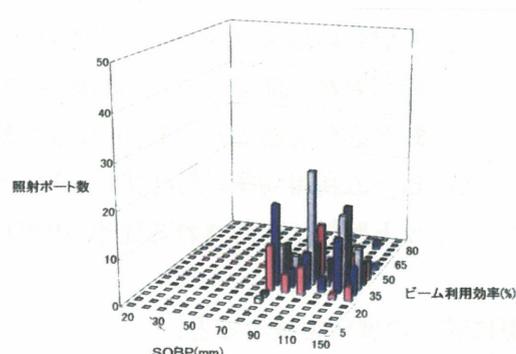


照射ポート数 345

調査期間 1995/9~1999/2

照射ポート数 225

図 13(e) ビーム利用効率(照射野Φ150mm, 垂直)



調査期間 1995/9~1999/2

図 13(f) ビーム利用効率(照射野Φ210mm, 垂直)

ビーム利用効率のまとめを表 7 に示す。

ビーム利用効率の平均値、標準偏差は照射野の順に水平照射の場合 $37.4 \pm 17.1\%$, $37.0 \pm 7.7\%$, $40.6 \pm 10.7\%$, 垂直照射の場合 $42.2 \pm 9.9\%$, $37.6 \pm 6.5\%$, $40.8 \pm 7.3\%$ のようになっている。

表 7. ビーム利用効率

照射野 (mmφ)	水平照射			垂直照射		
	100	150	210	100	150	210
照射ポート数	325	508	77	302	345	225
最大(%)	75	90	75	75	60	80
最小(%)	15	20	25	10	20	20
平均値(%)	37.4	37	40.6	42.2	37.6	40.8
標準偏差(%)	17.1	7.7	10.7	9.9	6.5	7.3
全平均値(%)	37.4			40.0		
全標準偏差(%)	12.2			8.4		

5. まとめ

本資料は臨床の視点をやゝ離れて、“HIMACでの重粒子線治療照射とはどのような照射なのか”を統計数値的にデータベース化することを重点としたものである。データベースの原データは全て個々の治療計画値である。

今回主にデータベース化した項目は次の二点である。

- ・照射ターゲットの形状、深部位置
- ・照射野、利用効率

これらのデータから読み取れる所をまとめると大要次のようになる。

- ① 最大深さ 250mm×最大照射野 210mmφの照射能力で、全部位の全ターゲットを照射可能である。
- ② 水平方向で、最大深さ 250mm 必要であるが、190mm の照射深さがあれば前立腺、子宮を除いて殆ど全ターゲット（95%以上）の照射が可能である。垂直方向では190mm の照射深さで全ターゲットの照射が可能である。
- ③ 照射野の最大直径は、水平照射では 160mmφあれば殆ど全ターゲット（95%以上）の照射が可能である。垂直照射では全ターゲットに対応するには 210mmφの照射野が必要であるが、160mmφで約 78%のターゲットに照射可能である。
- ④ ビーム利用効率（円柱状の2次元照射野が患者コリメータで整形された後、ターゲット照射に利用される比率）の平均値は水平照射で 37.4%、垂直照射で 40%である。

更に若干の展望を試みると、

- ⑤ 照射深さ 190mm、照射野 210mmφでは照射出来ないとした例も、ターゲットの分割や照射門数、照射方向の工夫や変更で対応出来そうである。
- ⑥ ビーム利用効率の向上が望ましいのは論を待たないので、スポットスキヤニング等の開発が進めば、例えばターゲット分割方法や照射方向の選択技が増えて⑤を助けることにつながると考えられる。
- ⑦ 上記の相乗があれば、全ターゲットを視野に入れながら照射深さと照射野に更に小さくする方向の検討が可能になると思われる。

このデータベースは臨床統計にリンクしたものであるが、これ以外に装置の日常の運転・保守業務の中で、例えばチェック項目の選択と集中や、個々の機器の精度管理などに活用して、業務時間の短縮や業務の充実につなげてゆくことにも有効と考えている。

また装置の研究開発や設計の立場で、目標仕様を決めてゆく視点からも参考になる所があると思われる。

最後になりましたが、放医研前所長の平尾泰男先生に貴重な時間を割いて頂いて、たくさんの具体的な示唆やご指導を頂きました。謹んで謝意を表します。

参考文献

- (1) 放射線医学総合研究所 第13回重粒子線治療ネットワーク会議(平成11年3月19日)
- (2) HIPLAN-A HEAVY ION TREATMENT PLANNING SYSTEM AT HIMAC
M. Endoh et al.
(J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. **8**, 231-238(1996))
- (3) 重イオン治療における照射パラメータ
松岡祥介(厚生省がん研究助成金・辻井班 平成9・10年度研究成果報告書)
- (4) 重粒子線治療照射機器使用データベース報告書(平成10年度版)
加速器エンジニアリング(株) E-98009A(非公開)
- (5) 例えば
HIMAC ACCELERATOR S. Yamada et al.
(PTCOG 21, NIRS-M-103, 13-18(1994))
STATUS REPORT of HIMAC ACCELERATOR FACILITY E. Takada et al.
(EPAC '96 2659-2661(1996))
PROGRESS IN THE OPERATION OF HIMAC THERAPEUTIC BEAM DELIVERY
AND IRRADIATION. K. Ueda et al.
(PTCOG '27. J. JASTRO 8-13 (1997))
HIMAC beam delivery system – Physical characteristics.
T. Kanai et al.
(PTCOG 21, NIRS-M-103, 26-31(1994))

など

8. 病理検査業務と重粒子プロジェクト

江沢 英史 放射線医学総合研究所重粒子治療センター 治療・診断部
張ヶ谷 健一 千葉大学医学部第一病理学教室

病理検査室業務と重粒子プロジェクト

放射線医学総合研究所重粒子治療センター 治療診断部 病理検査室 江沢英史

当院は主要業務として重粒子プロジェクトに基づく治療研究を行っているという特殊事情を抱えた病院であり、一般病院とは異なった側面を持つ。一般に病理部門は診断の正確性に比重をおく傾向があるが、当院病理検査室では、更に加えて診断の迅速性、臨床サイドからの研究依頼に対する柔軟な可塑性のある対応という点にも同様に比重をおいている。

病理検査室は通常の病理業務を形成している。その業務は概念的に以下のように考えている。

1) 病理診断 2) 病理外来 3) 治療関連研究におけるテクニカルサポート 4) 被曝患者対応
以下に順次詳細を述べる

1) 病理診断

病理検査室では、通常外来患者・入院患者の臨床検体の病理学的診断を主な業務としている。その大多数が重粒子治療に関連した患者であるため、病理業務自体が重粒子プロジェクトと密接な関連をもつ。

臨床業務における病理検索は、患者治療に直結する情報である。このため、治療開始における診断の確定、治療中・治療終了時における治療効果の最終決定、患者の状態に対する緊急診断（胸水・腹水細胞診等）等につき、迅速・正確に臨床サイドに供給できるよう、通常検査過程を検討し、常に合理的な変革を心がけている。

重粒子プロジェクトに伴う高度医療を施行している性格上、当院の患者はほぼ全員紹介患者である。従って病理検査室では他院借用標本を扱うことが多い。当院でも初診時病理診断は独自に行ってい

るが、紹介患者の情報を極力収集し、積極的に紹介病院初診時検体・若しくは治療後検体を借用しダブルチェック体制を徹底している。また、診断の正確性・統一性を期すために各分野の専門病理医へのコンサルトを日常業務の一環として多用させていただいている。

千葉大第一病理学教室	張ヶ谷教授
千葉大肺研病理学教室	大和田教授
廣島助教授	
帝京大学市原病院病理学教室	長尾教授
菅野助教授	
杏林大学病理学教室	坂本教授
水戸済生会病院病理検査室	岡 部長
船橋中央病院病理検査室	近藤先生

の諸先生方に診断困難症例等につき、定期的にご教示いただいている。

当院病理の特徴の2番目としては、重粒子照射効果の病理学的検討が行われている点が挙げられる。検体採取の比較的容易な臓器である子宮・肺・肝臓では、臨床医の尽力により治療中・治療後の検体も多く、系統立てられた照射後病理検体は学術的検討に価する。必要に応じ、病理から臨床サイドに検体採取を依頼することも心がけている。病理検査室からの要請に対し臨床医の積極的協力が得られた結果、従来施行されていなかった肝臓の照射後検体採取が新たに行われるようになり、照射効果判定の病理学的検体は充実しつつある。

また、照射効果を一貫性をもって判断するためには、病理所見を単一・一定の基準で診断することが必要となる。照射等により惹起された病理組織変性像の組織変性度については診断医によって判定

に多少の差が生じることが一般的である。このため、同一の病理医による統一された病理学的照射効果判定が行われることが必須と思われる。この観点から、当院病理検査室の存在意義は高い。

多くの病院で剖検率が低下傾向にある中、当院の剖検率は高い傾向にある。大きな理由として、重粒子患者に対するインフォームドコンセント等、臨床サイドの献身的な医療行為により得られた医療スタッフと患者・家族との強い信頼関係が根底にあると思われる。また、剖検が重粒子プロトコールに明記された検索であるという点も重要で、実際剖検症例に於ける重粒子治療患者の占有比率は高率である。(表3) 患者・医療スタッフ間の信頼関係の賜である剖検を円滑に施行するため、病理部門としても時間外剖検に積極的に対応する等、柔軟な対応を心がけている。また剖検の意義を最大限獲得するために、死亡直前画像診断の詳細な検討との対応を行っている。最終的には、臨床病理カンファレンス(CPC)にて主治医・臨床医とのディスカッションを経て治療効果を判定している。また、画像診断と病理像の比較検討することにより画像診断能の向上をめざし、現在<Autopsy imaging system>の設立にむけて、活動中である。臨床医と提携し細密な切り出しを行い、照射野マップと対応した切り出しマップを作成、照射効果・副作用の病理学的検討を可能とし、診断分野に情報を提供している。それと同時に対応臓器の系統的保管システムを確立、データベース化を行い、臨床検索への情報提供・研究協力の一助としている。

紹介病院から供与していただいた病理検体・剖検材料等はライブラリーとして保存、データベース化も行っている。借用標本で供与標本以外については、デジタルデータとして画像保存している。これらのデータは、患者の治療方針決定から治療効果判定に至るまでの臨床医療に大きく寄与する基礎資料として、活用が可能なように整備されている。

病理検体については当院の性格上、研究に対する供与という側面をもっている。このため、診断検体としての最低ラインの保存と研究に対する最大の協力を一致させるために、研究検体の診断検体からの分離を含めた方策を検討・決定し対応している。重粒子プロジェクトの成否の検討には一定時間後の再検討が必要と考えられる。一方現在の医学の加速度的進歩はこれまでの常識を大きく超えている。未来に於ける新たな技術開発時に再検討を可能にするためにも、統一性のある検体保存を行うことは、地味であるが病理検査室として重要な職務であると考えている。

2) 病理外来システム

当院ではインフォームド・コンセントが厳格に施行されており、当院患者においては特に自分の疾患の客観的情報に対しての欲求が強い傾向がある。また患者自身の身体情報について、患者自身に公開・説明する必要性は今後当然の潮流になると考えられる。

このため、病理検体を顕微鏡・画像提示システムを用い、実際に患者に提示し、説明を加える試みを99年1月より臨床の諸先生方、及び看護婦サイドの賛同・協力を得て開始した。99年度は4症例に対して病理情報開示を行った。実施した患者には非常に好意的に受けとめられている。臨床医とは違う視点からの情報を患者に提供した点が、患者に評価されているものと考えている。今後要求があれば、患者に対し直接的に高度の病理情報開示することは即時可能である。しかしながら臨床サイドには賛否を含めた議論もあり、適応症例の減少傾向が見られるなど、問題点も多い。このため病理外来システムの成否は今後の検討課題と思われる。

3) 治療関連研究におけるサポート <Study Support System>

当院においては、臨床研究も盛んに行われている。病理学的な検討・あるいは、標本作製が必要な折に、病理検査室として保持しているテクニカル機能を<study support system>として、臨床医に開放している。いずれは免疫染色等、より高度な機能を供与したいと考えている。97年5月より開始し、98年度には40件 248検体の研究サポートシステムに対する依頼があり、迅速に対応した。

4) 被曝患者対応

過日、JCOに於ける臨界事故が発生したが、病理検査室としては骨髓組織の迅速な検索など、緊急被曝事故に対しても一般検査に準じて対応した。また不幸にして亡くなられた際の剖検検索などに

ついても、通常業務に準じて病理解剖・法医解剖両方に対応するシステムが準備されている。被曝患者用の特別剖検室が放医研本部棟地下に整備され、万一の際に備えている。

5) 今後の展望

病理検査関連業務は基本的に受動的な業務であり、依頼があってはじめて行動開始できる業務である。これらの検査件数等は、当院の医師の医療レベル・問題意識を反映したものであると思われる。病理検査室としては臨床医の医療に対する高い意識レベル・患者主体の医療モラルの確立を図る姿勢に共鳴し、可能な限り柔軟な対応をしていきたいと考えている。

表1 病理検査検体件数

年度	生検	細胞診	剖検数	死亡者数	剖検率
1996	428	170	5	7	71%
1997	428	155	6	9	67%
1998	401	210	16	29	59%
1999	495	219	17	25	64%

表2 借用検体数

年度	借用生検数		借用細胞診	
	件数	(%)	件数	(%)
1997	88	(21%)	16	(10%)
1998	116	(29%)	17	(8%)
1999	142	(29%)	41	(19%)

表3 剖検数及び重粒子患者占有比率

	剖検数 (重粒子/しめる割合)		死亡者数 (重粒子/しめる割合)		剖検率
1996	5	(1 = 20%)	7	(3 = 43%)	71%
1997	6	(6 = 100%)	9	(7 = 78%)	67%
1998	16	(16 = 100%)	29	(22 = 76%)	59%
1999	17	(14 = 68%)	25	(20 = 80%)	64%
合計		(37)		(52)	

* 98年度より、日本病理学会登録施設 (384号) に認定 (平成10年12月11日)

重粒子照射患者剖検症例

重粒子照射患者剖検症例

剖検番号：氏名：ID番号：重粒子番号：年齢：性：死亡日時：臨床診断：病理診断
：病理学的局所治療効果

593	W・Y	63285-6	9504-08	51	男	1996.12.23	耳下腺腫瘍	腺癌	判定不能
594	S・E	62917-1		60	男	1997.02.11	右上顎癌	腺様嚢胞癌	判定不能
595	N・T	63279-1	9401-16	65	女	1997.04.03	肝癌	原発性肝癌	Grade 2
596	T・R	62889-1	9404-09	65	女	1997.04.14	頭蓋底腫瘍	脊索腫	Grade 2
597	U・M	63567-7	9504-18	70	女	1997.07.12	右中耳癌	扁平上皮癌	Grade 1 b
598	Y・S	63918-4	9404-61	82	男	1997.11.27	両側肺癌	腺癌	Grade 1 b
599	E・M	63398-4	9401-19	64	女	1998.01.08	肝癌	原発性肝癌	Grade 3
600	F・R	63791-2	9602-10	52	女	1998.01.24	右中耳癌	扁平上皮癌	Grade 3
601	O・N	63930-3	9503-06	61	男	1998.01.27	食道癌	扁平上皮癌	Grade 1 b
602	Y・S	62950-2	9403-06	74	女	1998.02.07	子宮癌再発	扁平上皮癌	判定不能
603	U・Y	63209-1	9403-10	47	女	1998.03.13	子宮癌再発	扁平上皮癌	判定不能
604	K・K	63254-6	9404-26	63	女	1997.11.02	上顎腫瘍	悪性黒色腫	判定不能
605	O・N	63967-2	9503-07	77	女	1998.03.25	食道癌	扁平上皮癌	Grade 3
606	S・T	63992-3	9503-09	81	男	1998.05.13	食道癌	扁平上皮癌	Grade 2
607	A・S	63915-0	9503-05	49	女	1998.05.26	食道癌	扁平上皮癌	Grade 2 R
608	T・T	63555-3	9504-16	50	男	1998.06.02	鼻腔癌	扁平上皮癌	Grade 1 b
609	F・I	63948-6	9602-22	60	男	1998.07.14	左耳下腺癌	粘表皮癌	Grade 1 b
610	M・F	63955-9	9403-30	50	女	1998.09.03	子宮頸癌	腺癌	判定不能
611	U・K	63970-2	9404-65	57	男	1998.09.03	右肺癌	大細胞癌	Grade 3

612 : N · K : 64004-2 : 9503-11 : 8 0 : 男 : 1998. 09. 16 : 食道癌	: 扁平上皮癌	: Grade 2
613 : H · M : 64026-3 : 9503-10 : 7 6 : 女 : 1998. 09. 22 : 食道癌	: 扁平上皮癌	: Grade 3
614 : N · K : 63255-4 : 9504-05 : 7 1 : 女 : 1998. 11. 04 : 副鼻腔癌	: 扁平上皮癌	: Grade 2
615 : I · S : 63566-9 : 9303-45 : 6 5 : 女 : 1998. 12. 19 : 左肺癌	: 腺癌	: Grade 2
616 : K · T : 63326-7 : 9501-02 : 1 8 : 男 : 1999. 01. 12 : 後腹膜肉腫	: 悪性神経鞘腫	: Grade 2
619 : A · T : 63864-1 : 9303-49 : 7 8 : 男 : 1999. 02. 19 : 右肺癌	: 扁平上皮癌	: Grade 3
620 : W · T : 63797-1 : 9501-15 : 5 2 : 男 : 1999. 03. 08 : 左腸骨腫瘍	: 軟骨肉腫	: Grade 1 b
621 : M · Y : 63221-0 : 9504-02 : 4 7 : 女 : 1999. 03. 11 : 頭蓋底腫瘍	: 扁平上皮癌	: Grade 1 b
623 : I · Y : 63671-1 : 9303-46 : 5 8 : 男 : 1999. 04. 08 : 左肺癌	: 扁平上皮癌	: Grade 3
624 : Y · Y : 64463-3 : 9602- : 7 8 : 女 : 1999. 05. 16 : 甲状腺癌	: 乳頭癌+未分化癌	: Grade 1 b ?
625 : I · T : 63667-3 : 9502- : 7 9 : 女 : 1999. 05. 19 : 食道癌再発	: 扁平上皮癌	: Grade 1 b
626 : Y · H : 64071-9 : 9603-18 : 4 5 : 男 : 1999. 06. 28 : 肝癌	: 原発性肝癌	: Grade 1 b
627 : A · Y : 63685-1 : 9501-11 : 6 6 : 男 : 1999. 07. 01 : 右腸骨腫瘍	: 悪性神経鞘腫	: Grade 1 a
628 : K · H : 64552-4 : 9602- : 5 2 : 女 : 1999. 07. 14 : 右外耳道癌	: 扁平上皮癌	: Grade 3
629 : M · Y : 63665-7 : 9603-01 : 4 7 : 男 : 1999. 08. 09 : 肝癌	: 原発性肝癌	: Grade 1 b
630 : A · F : 64442-1 : 9404- : 7 8 : 男 : 1999. 09. 16 : 右肺癌	: 当院未確認	: Grade 3
631 : M · K : 64310-6 : 9701- : 6 7 : 男 : 1999. 10. 14 : 左肺癌	: 扁平上皮癌	: Grade 2
632 : K · Y : 63894-3 : 9404-57 : 4 7 : 女 : 1999. 11. 24 : 子宮癌	: 腺癌	: Grade 3

病理検査室業務と重粒子プロジェクト

放射線医学総合研究所重粒子治療センター 治療診断部 病理検査室 江沢英史

当院は主要業務として重粒子プロジェクトに基づく治療研究を行っているという特殊事情を抱えた病院であり、一般病院とは異なった側面を持つ。一般に病理部門は診断の正確性に比重をおく傾向があるが、当院病理検査室では、更に加えて診断の迅速性、臨床サイドからの研究依頼に対する柔軟な可塑性のある対応という点にも同様に比重をおいている。

病理検査室は通常の病理業務を形成している。その業務は概念的に以下のように考えている。

- 1) 病理診断
- 2) 病理外来
- 3) 治療関連研究におけるテクニカルサポート
- 4) 被曝患者対応

以下に順次詳細を述べる

1) 病理診断

病理検査室では、通常外来患者・入院患者の臨床検体の病理学的診断を主な業務としている。その大多数が重粒子治療に関連した患者であるため、病理業務自体が重粒子プロジェクトと密接な関連をもつ。

臨床業務における病理検索は、患者治療に直結する情報である。このため、治療開始における診断の確定、治療中・治療終了時における治療効果の最終決定、患者の状態に対する緊急診断（胸水・腹水細胞診等）等につき、迅速・正確に臨床サイドに供給できるよう、通常検査過程を検討し、常に合理的変革を心がけている。

重粒子プロジェクトに伴う高度医療を施行している性格上、当院の患者はほぼ全員紹介患者である。従って病理検査室では他院借用標本を扱うことが多い。当院でも初診時病理診断は独自に行っているが、紹介患者の情報を極力収集し、積極的に紹介病院初診時検体・若しくは治療後検体を借用しダブルチェック体制を徹底している。また、診断の正確性・統一性を期すために各分野の専門病理医へのコンサルトを日常業務の一環として多用させていただいている。

千葉大第一病理学教室

張ヶ谷教授

千葉大肺研病理学教室

大和田教授

廣島助教授

帝京大学市原病院病理学教室

長尾教授

菅野助教授

杏林大学病理学教室

坂本教授

水戸済生会病院病理検査室

岡 部長

船橋中央病院病理検査室

近藤先生

の諸先生方に診断困難症例等につき、定期的にご教示いただいている。

当院病理の特徴の2番目としては、重粒子照射効果の病理学的検討が行われている点が挙げられる。検体採取の比較的容易な臓器である子宮・肺・肝臓では、臨床医の尽力により治療中・治療後の検体も多く、系統立てられた照射後病理検体は学術的検討に値する。必要に応じ、病理から臨床サイドに検体採取を依頼することも心がけている。病理検査室からの要請に対し臨床医の積極的協力が得られた結果、従来施行されていなかった肝癌の照射後検体採取が新たに行われるようになり、照射効果判定の病理学的検体は充実しつつある。

また、照射効果を一貫性をもって判断するためには、病理所見を単一・一定の基準で診断することが必要となる。照射等により惹起された病理組織変性像の組織変性度については診断医によって判定に多少の差が生じることが一般的である。このため、同一の病理医による統一された病理学的照射効果判定が行われることが必須と思われる。この観点から、当院病理検査室の存在意義は高い。

多くの病院で剖検率が低下傾向にある中、当院の剖検率は高い傾向にある。大きな理由として、重粒子患者に対するインフォームドコンセント等、臨床サイドの献身的な医療行為により得られた医療スタッフと患者・家族との強い信頼関係が根底

にあると思われる。また、剖検が重粒子プロトコールに明記された検索であるという点も重要で、実際剖検症例に於ける重粒子治療患者の占有比率は高率である。

(表3) 患者・医療スタッフ間の信頼関係の賜である剖検を円滑に施行するため、病理部門としても時間外剖検に積極的に対応する等、柔軟な対応を心がけている。また剖検の意義を最大限獲得するために、死亡直前画像診断の詳細な検討との対応を行っている。最終的には、臨床病理カンファレンス(CPC)にて主治医・臨床医とのディスカッションを経て治療効果を判定している。また、画像診断と病理像の比較検討することにより画像診断能の向上をめざし、現在〈Autopsy imaging system〉の設立にむけて、活動中である。臨床医と提携し細密な切り出しを行い、照射野マップと対応した切り出しマップを作成、照射効果・副作用の病理学的検討を可能とし、診断分野に情報を提供している。それと同時に対応臓器の系統的保管システムを確立、データベース化を行い、臨床検索への情報提供・研究協力の一助としている。

紹介病院から供与していただいた病理検体・剖検材料等はライブラリーとして保存、データベース化も行っている。借用標本で供与標本以外については、デジタルデータとして画像保存している。これらのデータは、患者の治療方針決定から治療効果判定に至るまでの臨床医療に大きく寄与する基礎資料として、活用が可能なように整備されている。

病理検体については当院の性格上、研究に対する供与という側面をもっている。このため、診断検体としての最低ラインの保存と研究に対する最大の協力を一致させるために、研究検体の診断検体からの分離を含めた方策を検討・決定し対応している。重粒子プロジェクトの成否の検討には一定時間後の再検討が必要と考えられる。一方現在の医学の加速度的進歩はこれまでの常識を大きく超えている。未来に於ける新たな技術開発時に再検討を可能にするためにも、統一性のある検体保存を行うことは、地味であるが病理検査室として重要な職務であると考えている。

2) 病理外来システム

当院ではインフォームド・コンセントが厳格に施行されており、当院患者においては特に自分の疾患の客観的情報に対しての欲求が強い傾向がある。また患者自身の身体情報について、患者自身に公開・説明する必要性は今後当然の潮流になると考えられる。

このため、病理検体を顕微鏡・画像提示システムを用い、実際に患者に提示し、説明を加える試みを99年1月より臨床の諸先生方、及び看護婦サイドの賛同・協力を得て開始した。99年度は4症例に対して病理情報開示を行った。実施した患者には非常に好意的に受けとめられている。臨床医とは違う視点からの情報を患者に提供した点が、患者に評価されているものと考えている。今後要求があれば、患者に対し直接的に高度の病理情報開示することは即時可能である。しかしながら臨床サイドには賛否を含めた議論もあり、適応症例の減少傾向が見られるなど、問題点も多い。このため病理外来システムの成否は今後の検討課題と思われる。

3) 治療関連研究におけるサポート 〈Study Support System〉

当院においては、臨床研究も盛んに行われている。病理学的な検討・あるいは、標本作製が必要な折に、病理検査室として保持しているテクニカル機能を〈study support system〉として、臨床医に開放している。いずれは免疫染色等、より高度な機能を供与したいと考えている。97年5月より開始し、98年度には40件248検体の研究サポートシステムに対する依頼があり、迅速に対応した。

4) 被曝患者対応

過日、JCOに於ける臨界事故が発生したが、病理検査室としては骨髄組織の迅速な検索など、緊急被曝事故に対しても一般検査に準じて対応した。また不幸にして亡くなられた際の剖検検索などについても、通常業務に準じて病理解剖・法医解剖両方に対応するシステムが準備されている。被曝患者用の特別剖検室が放医研本部棟地下に整備され、万一の際に備えている。

5) 今後の展望

病理検査関連業務は基本的に受動的な業務であり、依頼があってはじめて行動開始できる業務である。これらの検査件数等は、当院の医師の医療レベル・問題意識を反映したものであると思われる。病理検査室としては臨床医の医療に対する高い意識レベル・患者主体の医療モラルの確立を図る姿勢に共鳴し、可能な限り柔軟な対応をしていきたいと考えている。

<資料>

表1 病理検査検体件数

年度	生検	細胞診	剖検数	死亡者数	剖検率
1996	428	170	5	7	71%
1997	428	155	6	9	67%
1998	401	210	16	29	59%
1999	495	219	17	25	64%

表2 借用検体数

年度	借用生検数	借用細胞診
1997	88 (21%)	16 (10%)
1998	116 (29%)	17 (8%)
1999	142 (29%)	41 (19%)

表3 剖検数及び重粒子患者占有比率

年度	剖検数	重粒子患者占有比率 (重粒子/しめる割合)	死亡者数	重粒子/しめる割合 (重粒子/しめる割合)	剖検率
1996	5	(1 = 20%)	7	(3 = 43%)	71%
1997	6	(6 = 100%)	9	(7 = 78%)	67%
1998	16	(16 = 100%)	29	(22 = 76%)	59%
1999	17	(14 = 68%)	25	(20 = 80%)	64%
合計		(37)		(52)	

* 98年度より、日本病理学会登録施設 (384号) に認定 (平成10年12月11日)

表4 重粒子照射患者剖検症例

剖検番号	氏名	ID番号	重粒子番号	年齢	性	死亡日時	臨床診断	病理診断	病理学的局所治療効果
593	W・Y	63285-6	9504-08	51	男	1996.12.23	耳下腺腫瘍	腺癌	判定不能
594	S・E	62917-1		60	男	1997.02.11	右上顎癌	腺様嚢胞癌	判定不能
595	N・T	63279-1	9401-16	65	女	1997.04.03	肝癌	原発性肝癌	Grade 2
596	T・R	62889-1	9404-09	65	女	1997.04.14	頭蓋底腫瘍	脊索腫	Grade 2
597	U・M	63567-7	9504-18	70	女	1997.07.12	右中耳癌	扁平上皮癌	Grade 1 b
598	Y・S	63918-4	9404-61	82	男	1997.11.27	両側肺癌	腺癌	Grade 1 b
599	E・M	63398-4	9401-19	64	女	1998.01.08	肝癌	原発性肝癌	Grade 3
600	F・R	63791-2	9602-10	52	女	1998.01.24	右中耳癌	扁平上皮癌	Grade 3
601	O・N	63930-3	9503-06	61	男	1998.01.27	食道癌	扁平上皮癌	Grade 1 b
602	Y・S	62950-2	9403-06	74	女	1998.02.07	子宮癌再発	扁平上皮癌	判定不能
603	U・Y	63209-1	9403-10	47	女	1998.03.13	子宮癌再発	扁平上皮癌	判定不能
604	K・K	63254-6	9404-26	63	女	1997.11.02	上顎腫瘍	悪性黒色腫	判定不能
605	O・N	63967-2	9503-07	77	女	1998.03.25	食道癌	扁平上皮癌	Grade 3
606	S・T	63992-3	9503-09	81	男	1998.05.13	食道癌	扁平上皮癌	Grade 2
607	A・S	63915-0	9503-05	49	女	1998.05.26	食道癌	扁平上皮癌	Grade 2 R
608	T・T	63555-3	9504-16	50	男	1998.06.02	鼻腔癌	扁平上皮癌	Grade 1 b
609	F・I	63948-6	9602-22	60	男	1998.07.14	左耳下腺癌	粘表皮癌	Grade 1 b
610	M・F	63955-9	9403-30	50	女	1998.09.03	子宮頸癌	腺癌	判定不能
611	U・K	63970-2	9404-65	57	男	1998.09.03	右肺癌	大細胞癌	Grade 3
612	N・K	64004-2	9503-11	80	男	1998.09.16	食道癌	扁平上皮癌	Grade 2
613	H・M	64026-3	9503-10	76	女	1998.09.22	食道癌	扁平上皮癌	Grade 3
614	N・K	63255-4	9504-05	71	女	1998.11.04	副鼻腔癌	扁平上皮癌	Grade 2
615	I・S	63566-9	9303-45	65	女	1998.12.19	左肺癌	腺癌	Grade 2
616	K・T	63326-7	9501-02	18	男	1999.01.12	後腹膜肉腫	悪性神経鞘腫	Grade 2
619	A・T	63864-1	9303-49	78	男	1999.02.19	右肺癌	扁平上皮癌	Grade 3

重粒子治療・剖検症例 (6)

620	W・T	: 63797-1	: 9501-15	: 52	: 男	: 1999.03.08	: 左腸骨腫瘍	: 軟骨肉腫	: Grade 1 b
621	M・Y	: 63221-0	: 9504-02	: 47	: 女	: 1999.03.11	: 頭蓋底腫瘍	: 扁平上皮癌	: Grade 1 b
623	I・Y	: 63671-1	: 9303-46	: 58	: 男	: 1999.04.08	: 左肺癌	: 扁平上皮癌	: Grade 3
624	Y・Y	: 64463-3	: 9602-	: 78	: 女	: 1999.05.16	: 甲状腺癌	: 乳頭癌+未分化癌	: Grade 1 b?
625	I・T	: 63667-3	: 9502-	: 79	: 女	: 1999.05.19	: 食道癌再発	: 扁平上皮癌	: Grade 1 b
626	Y・H	: 64071-9	: 9603-18	: 45	: 男	: 1999.06.28	: 肝癌	: 原発性肝癌	: Grade 1 b
627	A・Y	: 63685-1	: 9501-11	: 66	: 男	: 1999.07.01	: 右腸骨腫瘍	: 悪性神経鞘腫	: Grade 1 a
628	K・H	: 64552-4	: 9602-	: 52	: 女	: 1999.07.14	: 右外耳道癌	: 扁平上皮癌	: Grade 3
629	M・Y	: 63665-7	: 9603-01	: 47	: 男	: 1999.08.09	: 肝癌	: 原発性肝癌	: Grade 1 b
630	A・F	: 64442-1	: 9404-	: 78	: 男	: 1999.09.16	: 右肺癌	: 当院未確認	: Grade 3
631	M・K	: 64310-6	: 9701-	: 67	: 男	: 1999.10.14	: 左肺癌	: 扁平上皮癌	: Grade 2
632	K・Y	: 63894-3	: 9404-57	: 47	: 女	: 1999.11.24	: 子宮癌	: 腺癌	: Grade 3

9. インフォームドコンセント

平成11年4月～平成12年3月までに以下のプロトコルが新たに作成され、それに伴ってインフォームド・コンセントも改訂された。

- ①「切除非適応骨・軟部腫瘍に対する炭素イオン線治療の第Ⅱ相試験計画書（9901）」
- ②「進行子宮頸部扁平上皮癌に対する炭素イオン線治療の第Ⅰ/Ⅱ相試験計画書（9902）」
- ③「局所進行型非小細胞肺癌に対する炭素イオン線治療の第Ⅰ/Ⅱ相試験計画書（9903）」
- ④「前立腺癌に対する炭素イオン線治療の第Ⅱ相試験計画書（9904）」
- ⑤「食道癌切除後再発に対する炭素イオン線治療の第Ⅰ/Ⅱ相試験計画書（9905）」
- ⑥「膀胱癌に対する術前炭素イオン線治療の第Ⅰ/Ⅱ相試験計画書（9906）」

例として、骨・軟部第Ⅱ相臨床試験（9901）を示します。

プロトコール名：「切除非適応骨・軟部腫瘍に対する炭素
イオン線治療の第Ⅱ相試験計画書（9901）」

所 長	センター長	治療・診断 部 長

患者さんへの説明文書

「重粒子（炭素イオン）線による臨床試験」参加のお願い

フリガナ

氏 名 _____ 殿 年 月 日生

放射線医学総合研究所（放医研）では、がんの患者さんに対して有益な新しい治療法を提供できるようにする目的で、「重粒子（炭素イオン）線」と呼ばれる新しい放射線を使った臨床試験を試みております。臨床試験とは、患者さんを対象として新しい治療法の効果（ききめ）と安全性（副作用などの有無）を科学的に評価するための研究のことで、放医研ではこれを臨床試行ともいっています。

私達は、あなたの病状が「重粒子（炭素イオン）線による臨床試験」に適していると判断をいたしましたので、参加をお願いするものです。まずご理解いただきたいのは、参加はあなたの自由意思によって決めていただくものであり、強要するものではないということです。参加を断ったからといって何ら不利益を被ることはなく、途中で断ることも自由です。参加を断った場合でも、あなたは現在ある治療法のうち最も適した治療を受けられることが保証されています。この重粒子線による臨床試験は、1964年に世界医師会で採択された（その後4回修正）、「ヒトを対象とする生物医学的研究に携わる医師のための勧告（通称：ヘルシンキ宣言）」に基づいて実施されます。この勧告では、医学の発展には患者さんの協力による臨床試験が必要とされながらも、患者さん個人の利益への配慮は科学や社会の利益よりも優先されねばならないとしています。

この重粒子（炭素イオン）線の臨床試験に参加していただけるかどうかを決めていただくために、あなたの病気の状態、臨床試験とは何か、重粒子線照射法の特徴や内容および予想される効果と副作用、従来の標準的治療法の効果と副作用、あなた自身に守っていただきたいことなど、順を追って説明いたします。分からないことがあればその都度お聞きください。この説明文書をお持ち帰りになり、じっくりと読み返したり、ご家族と相談なさってください。

1. あなたの病気と治療法について

骨・軟部腫瘍の一般的な治療について

骨や筋肉などから発生する悪性腫瘍（がん）は、骨・軟部腫瘍とよばれています。この腫瘍は、発生そのものが非常に少ないのですが、全身のどこにでもできるという特徴を持っています。そのため、発見が遅れたり、正確な診断が難しく、良性のはれものとして不完全な治療を受けていることも少なくありません。

このような骨・軟部腫瘍の治療として最も一般的なものは腫瘍を切除する手術です。その他に抗がん剤等を投与する化学療法、腫瘍細胞や周辺組織に放射線を照射して腫瘍細胞を死滅させたり、腫瘍のひろがりを抑えたりする放射線療法があります。近年、切除方法の進歩、MR、CTなどの新しい画像診断、手術と化学療法や放射線療法を組み合わせる治療法の開発などにより、骨・軟部腫瘍の治療は、大きく進歩しています。なかでも悪性の骨腫瘍の大半を占める手や足に発生する骨肉腫では、化学療法との組み合わせにより、手や足を切断しない手術が可能となっただけでなく、治療成績も1970年代には5年生存率（治療後5年たって生きている人の割合）が10～20%だったものが、最近では50～80%と著明に改善しています。同様に筋肉などにできる軟部腫瘍においても化学療法や放射線療法に加えて形態や機能を保つ手術が行われ、その場合の5年生存率は70%以上となっています。しかし、脊椎（背骨）やその周辺、あるいは骨盤（腰から股関節にかけての骨）などに腫瘍ができた場合や、手や足でも進行した腫瘍、手術後に再発した腫瘍などでは、化学療法が効きづらかったり、手術が難しいことが少なくありません。また、骨・軟部腫瘍の多くは、これまで使われてきた放射線が効きにくいことも知られています。近年、大きく進歩している骨・軟部腫瘍の治療ですが、手術が難しいと判断された患者さんの場合には、有効な治療法が少ないというのが現状です。

以下、特にあなたの病状について説明します。

あなたの病気の診断名 _____

病期 _____ 組織型 _____

あなたの病気の進行状態とその他の治療法：

2. 臨床試験について

がんの診断や治療は近年目覚ましい進歩をとげています。しかし、現在の治療法では決して十分とは言えません。今も新しい治療を望む声が強くなり、新しい薬、新たな放射線療法、遺伝子治療などが研究されています。新しい治療法を開発するときは、「効果」だけでなく、好ましくない作用（副作用）にも十分な注意が払われなければなりません。がんの治療は一夜にして完成されるものではありません。さまざまな人の研究や協力、とりわけ患者さんの協力によって成し遂げられるものなのです。新しい治療法が発見または発明されると、まず動物によって副作用やその効果が試されます。しかし動物で得られた知識だけでは人のがんにどの程度の効果があるのか、副作用の程度や種類は同じなのかなど不明な点が多くあり、すべての患者さんの治療に使うことはできません。そのため、新しい治療法がこれまでの治療法より効果が期待できると考えられる患者さん、これまでの治療法では効果が不十分とされた患者さんにご協力いただき、新しい治療法の効果や副作用を調べて、最も適した治療方法についての研究を行います。これを臨床試験といい、ここで得られた知識は科学的に評価され、新しい治療法が確立されることとなります。

このように臨床試験には研究的側面がありますが、これはご協力いただく患者さんのみならず、将来の患者さんの治療に役立てるためにどうしても必要な過程となっています。現在広く行われている治療法もこのような過去の患者さんの貴重なご協力の賜物と言えるのです。放医研ではがんに対する新しい放射線治療として期待されている重粒子（炭素イオン）線による臨床試験研究を続けています。

3. 重粒子線治療について

重粒子線とは

重粒子線とは、一般に、電子よりも重い粒子（重粒子）を加速器で高速に加速したものをいいます。重粒子線はさらに速中性子線、陽子線、重イオン（炭素イオン、ネオンイオン、アルゴンイオンなど）線などに分けられ、それぞれに特徴を持っています。放医研では、この重粒子線のがん治療に利用するため、世界で初めて医療を目的とした重粒子加速装置（略称ハイマック）を開発・建設しました。ハイマック装置はこれまで順調に稼働しており、期待どおりの安定性と信頼性を示しております。

臨床試験を行うにあたって私たちは、ハイマックで得られるいろいろな重粒子線の性質を比較検討しました。その結果、総合的にみて最も優れていると判断した炭素イオン（炭素原子から電子を剥ぎとったもの）線を選び、1994年（平成6年）6月より、その安全性と有効性を調べるための臨床試験を開始しました。

その特徴

ところで、現在一般にがん治療に使われている放射線（エックス線、ガンマ線、電子線）は、その量（放射線の量）を増やしていくと、よほど工夫しない限りがん周囲の正常組織まで痛めつけてしまい、その割にがんには十分量の放射線を照射できないという問題があります。その点、この臨床試験で用いられている炭素イオン線は、一般に使われている放

射線に比べて、体内のがん病巣を狙い撃ちしやすく、周囲の正常組織への影響が少なく、しかもがん細胞の増殖をおさえる作用がより大きいという、がん治療において大変都合のよい性質を持っています。このため炭素イオン線は、一般の放射線治療では治癒しにくい種類のがんにも効果が期待されますが、この臨床試験でそれを具体的に明らかにしたいと思っています。なお、この文書では特に断わらない限り、重粒子線という場合は炭素イオン線のことを指します。

4. 臨床試験計画書（プロトコール）について

がんの臨床試験にはいくつかの段階（相）があります。第Ⅰ相試験は、ヒト（有効性が期待できるがん患者さん）に対して初めて行われるもので、新しい治療法の安全性を中心に検討するものです。例えば、副作用の種類や程度をみながら治療として最も適した照射量（推奨線量）を決めたり、これ以上照射すると副作用が強すぎると予想される照射量（許容線量）を予測したりすることを目的とします。第Ⅱ相試験では、推奨線量を用いて有効性が期待できる少数のがん患者さんを対象に、新しい治療法が効果的か、安全性はどうかを客観的方法で確認します。例えば、客観的な指標を使って推奨線量の効果を確認し、必要であれば安全性を見ながら線量を増減したり、その治療期間を確認するものです。この第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験を組み合わせたものは、第Ⅰ／Ⅱ相（フェイズⅠ／Ⅱ）試験と言われ、新しい治療法の安全性と有効性の両方を見ながら、最適な照射量や照射期間などを検討します。第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相試験までで確認された安全性と有効性を踏まえ、対象患者さんを多くして、従来の方法との比較を行い、より優れた標準的治療法を確立するために行われるものです。

重粒子線による臨床試験では、まずこの第Ⅰ／Ⅱ相試験を実施し、その結果を受けて、疾患によっては第Ⅱ相試験を行っています。臨床試験を倫理的かつ科学的に実施するためには、試験開始前に臨床試験計画書（プロトコール）を作成しなければなりません。放医研で行われる臨床試験のプロトコールは、重粒子線治療の疾患別分科会および計画部会で作成され、臨床医学研究倫理審査委員会で倫理面の審査を受け、さらに重粒子線治療ネットワーク会議で承認されたものです。これらの委員会はいずれも、所内外の専門家および学識経験者から構成されています。

あなたの場合は、第Ⅱ相試験「**切除非適応骨・軟部に対する炭素イオン線治療の第Ⅱ相臨床試験（）**」というプロトコールに従って治療されます（ご希望の方には、プロトコールのコピーを差し上げますので、遠慮なくおっしゃってください）。

5. あなたに対する重粒子線治療の方法と線量

この治療においては、重粒子線をできるだけ正確に病巣部に集中させる必要があります。そうしないとがん細胞ではなく正常な組織を傷つけることになるからです。実際の照射のときあなたには、硬いベッドか椅子の上でしばらくの間動かないようにしていただきますが、そのとき体を固定するための鋳型のようなものに入ってくださいことになります。固定具などがうまく合っていないため痛みを感じる場合は、我慢しないでお知らせください。実際の照射は、専用の治療室でおこなわれます。放射線が照射される時間は数分間ですが、

あなたが治療室内にいる時間は、照射前後の準備や処置などに要する時間もいれると合計20～30分以上になることがあります。照射中とその前後何回かは、部屋の中にあなた1人が残されますが、私たちが部屋の外から、テレビカメラで見守っていますから心配ありません。照射中に放射線による痛みや熱さを感じることはありません。

重粒子線は、1日1回、 週に 回で、合計 回、総線量 GyE
 (注) (1回線量 GyE)を約 週間で照射する予定です。ただしこの予定は、あなたの体調や病気の状態、照射の準備状況、あるいは照射装置の運転スケジュールなどによって変更されることもあり、場合によっては照射そのものを中止することもあります。

(注) GyE (グレイ等価線量) : 重粒子線の照射量をエックス線に換算して表した単位。

重粒子線照射に関連してなされる処置・検査：

6. 予想される効果と副作用

予想される効果

すでに説明しましたように、重粒子線は従来の放射線に比べると、病巣に正確に高線量を集中でき、かつがん細胞に対しては従来の放射線よりも高い致死作用が期待できるという利点があります。さらに腫瘍の形が複雑ながんにも優れた照射手法により高い治療効果が期待されます。

私たちはあなたの病気に対して、こういった優れた性質を持つ重粒子線が有効であると判断しましたが、本法はまだ臨床試験の段階ですので、がんを十分に制御（増殖を抑えたり、消滅させること）できない場合もあります。もし、治療した患部が再発したり、他の部位に転移した場合には、私たちは紹介して下さった医師と連携を密にして、その時点で最善と思われる方法で対処いたします。

これまでの臨床試験の経緯

放医研の重粒子（炭素イオン）線治療はまだ研究の段階ですが、骨・軟部腫瘍では、手術ができないかあるいは難しいと考えられる骨・軟部腫瘍に炭素イオン線治療を行う臨床試験が行われ、1996年6月から1999年2月までに39名の患者さんの46ヶ所の病巣に治療が行われました。この試験では、線量を計画的に増やす方法で、52.8GyEから73.6GyEまで線量が増加されました。その結果、これまでのところ46病巣のうち36病巣では照射した場所に腫瘍の再発を認めていません。また、副作用としては、73.6GyEで治療を受けた患者さん達のなかで、病巣が体の表面に近く、広い範囲の皮膚に高い線量の照射が避けられなかった場合にびらんなど強い皮膚の炎症が出現しました。この皮膚の炎症はその後、軟こう等の処置により改善しています。これ以外には強い副作用は認められませんでした。

以上の結果から、手術の難しい骨・軟部腫瘍において炭素イオン線治療を行う際の線量として総線量73.6GyE(1回4.6GyE)が明らかとなりました(但し、皮膚が広範に含まれる場合には皮膚への副作用を避けるために70.4GyE(1回4.4GyE)を予定しています)。

この臨床試験は、これらの結果をふまえて炭素イオン線治療の骨・軟部腫瘍に対する有効性をより明確にするために計画されました。

予想される有害反応（副作用）

既に行われた骨・軟部腫瘍における炭素イオン線治療の臨床試験や他の臨床試験の結果からいろいろな臓器や組織が照射された際の安全と思われる線量が明らかになって来ています。あなたが参加されるこの臨床試験においても、それぞれの臓器ごとに照射される線量に制限を設けるなどできるだけ副作用を出さないように工夫して治療を行う予定です。しかし、放射線治療には、照射後早い時期にでる副作用（早期反応）とともに時間がたってからでる副作用（晚期反応）もあります。また、副作用のでかたには、病巣のある場所、照射を受ける範囲などにより、個人差もあり、症状がなく治療の必要がないものから、非常にまれではありますが生命をおびやかすような重症のものまでさまざまです。

骨・軟部の腫瘍は、患者さんごとに病巣がある場所、範囲などがことなっていますが、この臨床試験において炭素イオン線照射を行う際、副作用（有害反応）が予想される部位（臓器）あるいは症状として、

共通するものには、

* 皮膚

皮膚に種々の程度の放射線皮膚炎が出現します。多くの場合、軽い日焼けのような症状（発赤、軽い痛み、かゆみなど）で済むのですが、病巣が比較的浅い場合などには、皮膚の線量が増えるため、びらん、潰瘍、色素沈着、色素脱失などが生じることがあります。これまで軟こう等での処置が必要となるかたがいましたがいずれもその後、症状は改善しています。また、非常にまれに皮膚移植など外科的な処置が必要となる場合がありますが、これまでのところ、そのような副作用は生じていません。

* 筋肉

照射された筋肉がかたくなり、まれですが十分な動きができなくなる可能性があります。これまでのところ、強い筋肉への副作用は生じていません。

* 骨・関節

照射された骨がもろくなり、まれですが骨折をおこす可能性があります。また関節も動きが悪くなる可能性があります。これまでのところ骨折や強い関節への副作用は生じていません。

* 血管など

照射された血管やリンパ管などが細くなったり、つまったりする可能性があります。このため、血液やリンパ液の流れが悪くなり、まれに照射された手や足に痛みや腫れがでることがあります。これまでのところ、このような副作用は生じていません。

* 2次発がん

治療後 10 年以上経過した場合に、従来の放射線治療ではまれに放射線照射による新たながんが発生（2次発がん）することがありますが、炭素イオン線治療でも同様の可能性があります。

また、あなたの場合には、{背骨付近・骨盤付近・手足等}に病巣がありますので

* 脊髄

照射後、数ヶ月以上たってから脊髄に放射線脊髄炎とよばれる副作用が、生じる可能性があります。症状の軽いもの（背中から腰、足にかけての軽いしびれ）は脊髄の放射線による軽い炎症によるものです。多くの場合、一時的なものですが、もっと高い線量が脊髄の広い範囲に照射された場合には、強い脊髄の炎症のために脊髄の麻痺がおきることがあ

ります。脊髄が障害を受けた場所により、手や足が動かなくなったり、尿や便などの感覚もなくなったりします。麻痺がおきた場合には、回復することはないと言われています。しかし、このような副作用の発生はきわめてまれなもので、これまでのところ、このような副作用は生じていません。

* いん頭（のど）・消化管（食道、胃、小腸、大腸、直腸など）

いん頭や消化管も炭素イオン線照射により種々の程度の炎症が生じる可能性があります。その程度は、嚥下時（飲み込む時）の軽い違和感程度から潰瘍、出血、狭窄（食道など管が炎症のため狭くなり、ものが通らなくなってしまうこと）、穿孔（穴があくこと）等までさまざまです。症状の軽い場合には、時間とともに軽快回復することが多いのですが、なかには痛み止めや抗炎症剤など薬による治療が必要になったり、また、まれには食事を取れなくなり点滴をしたり経管栄養（鼻からチューブを直接、胃や腸まで入れて食事や水分を送り込む）のような処置が必要となる場合があります。さらにごくまれですが外科的な処置が必要となる場合もあります。しかし、これまでのところ、点滴が必要となるなどの強い副作用は生じていません。

* 上気道・肺

喉頭（声帯のある付近）、気管（支）、あるいは肺にも種々の程度の炎症が生じる可能性があります。軽い風邪症状から呼吸困難となるような喉頭の腫れ（喉頭浮腫）、気管の潰瘍、狭窄、肺臓炎などが生じることがあります。ほとんどの場合には、何もなくても時間とともに軽快回復しますが、なかにはまれにステロイドホルモンなどの抗炎症剤による治療が必要になったり、さらにまれですが酸素吸入や気管切開のような処置が必要となる場合もあります。これまでのところ、上記のような副作用は生じていません。

これ以外に副作用・症状として考えられるものは以下の通りです：

炭素イオン線治療は線量の集中性に優れていますが、主病巣とともにそれに接する組織や、目に見えないがんの広がりも含めて照射する必要がありますので、周囲の正常な臓器を全く外してがんのみを照射することは、現在の照射技術でも困難です。従って、照射された部分の正常組織が弱くなるために予期せぬ副作用がおこる可能性もあります。

あなたには以上のような副作用の可能性があることを十分ご納得のうえ、臨床試験への参加を了承して頂きたいのです。もし、このような症状が出てきた場合にはその病状に応じて最善と考えられる処置を行います。

7. 臨床試験後の診察、治療

あなたの病気は、治療後も慎重に経過をみてゆく必要があります。また臨床試験ですので、治療効果や安全性を判断するためにも、長期にわたって定期的に（照射後、___カ月間は___カ月に1回、その後は___カ月に1回程度）私たちの病院やあなたを紹介してくださった医師の病院で診察を受けてください。遠隔地に転居される場合は、前もって私たちにご連絡ください。新しい土地で引き続いて診察を受けられるようにするため、紹介状や必要なアドバイスを差し上げます。

8. 診察後・臨床試験記録の点検・公表と個人情報（プライバシー）の保護

この臨床試験で得られた臨床データ（検査資料、治療の経過、治療結果など）は、がんの治療精度の向上を目的として医学的研究に用いられたいり、研究発表・討議、教育、出版物などに公表されることがあります。その際、年齢、性別などが公になることがあります。が、あなたを特定できるような名前などの個人情報は、一切判らないように配慮いたします。また、臨床試験が適切に実施されているかどうか、倫理的に問題がないかなどを確認するために、本研究所の臨床試験従事者と共に所内外の専門家や学識経験者からなる委員会（注）の委員などが、あなたの診療録や臨床データをみることがあります。

上記の関係者は、いずれも自分が知った個人情報を理由なく他にもらしてはならないという、秘密保持の責務を負っています。

（注）ここでいう委員会とは、重粒子線治療ネットワーク会議、臨床医学研究倫理審査委員会、重粒子線治療ネットワーク会議評価部会、重粒子線治療ネットワーク会議計画部会、部位別分科会、部位別研究班などをいう。

9. 重粒子線治療に係わる費用および健康障害に対する処置について

この重粒子線照射は研究段階のもので、まだ健康保険の適用になっていません。従って、今回の重粒子線治療に要する費用のうち、重粒子線照射開始日から照射終了日までの費用はすべて放医研が負担します。ただし、これ以外のものについては、あなたの健康保険の負担になります。

また、重粒子線治療に関連してあなたに健康障害が生じたときは、誠意を持って適切な治療および措置を講じます。

10. 同意及びその撤回について

この臨床試験への参加は、あなたの同意を文書で得ることが前提になっています。本試験に参加するかどうかはあなた自身の判断によって決まります。ご家族や友人、他のお医者さんなどと相談するなどしてお決め下さい。同意があなたの意思にもとづき適正に行われているかどうか、あなたがこの臨床試験に参加することが妥当かどうかを、臨床医学研究倫理審査放射線治療部会が判断し、了承しなければ実施できないことになっています。

あなたが書面により同意した後も、いつでもあなたの自由意思に基づいてそれを撤回することができます。もしあなたが参加されなかったり、途中で参加をとりやめたとしても、そのために不利益を被ったりすることはありません。その時点で最善と思われる他の治療法を受けられるように保証します。

11. 臨床試験の中止と参加辞退について

あなたの体の状態によって臨床試験への参加が適さないと判断された場合には、臨床試験への参加をお断りすることがあります。臨床試験中であっても、あなたが臨床試験で安全を損なう恐れがあると医師が判断した場合、あるいは偶発的事故（機械の故障を含む）、予想外のがんの進行、副作用が見られた場合には試験を中止することがあります。このような場合には、あなたにその理由を具体的に説明いたします。

また、あなたが臨床試験への参加を辞めたいと思ったときには、理由のいかんを問わず、いつでも参加を辞めることができます。

12. 重要情報の継続的提供について

この治療は、まだ臨床試験であり、確立されたものではありません。そのため予期しない副作用が起こる可能性は否定できません。あなたの他にも現在この施設で臨床試験が実施されていますが、あなた以外の患者さんについて、新たな情報（これまでに経験したことのない副作用の発生や予測よりも高い頻度で副作用が起きた場合など）が得られた場合には、できるだけ速やかにお知らせして、あなたに臨床試験を続けるかどうかを確認いたします。

13. あなたに守っていただきたいこと

これまで申し上げた通り、重粒子線治療はまだ確立された方法とはいえないため、照射にあたってはあなたの安全性に細心の注意を払いながら進めていきます。また、科学的に有効性や安全性を判断するために、あなたの安全性に重大な影響が考えられる場合を除いて、先にのべた臨床試験計画書を遵守して照射を行います。そのため、以下にお示しした事項をお守りいただくとともに、入院中は医師、薬剤師、看護婦、放射線技師など病院のスタッフの指示に従ってください。

(1) 治療前、治療中、治療後に異常な症状または著しい体調の変化などがあった場合は、医師または看護婦などに直ちにご連絡ください。

(2) 治療後の経過観察にはご協力ください。もし何らかの理由で医療機関にかかることができない場合は、担当医師や下記の事務取扱窓口にご連絡ください。

14. その他

この臨床試験について分からないことがあればいつでも担当医師にお尋ね下さい。また、担当医師に尋ねにくいことや、この臨床試験の他の関係者に直接尋ねたいことがある場合は、下記の研究事務局または治療診断部長の連絡先にご連絡いただいても構いません。

研究事務局（この臨床試験の事務取扱窓口）

企画室・重粒子線臨床試験担当者

直通電話 043-206-3368
(または内線 7352)

病院責任者

辻井博彦 治療診断部長

直通電話 043-206-3301
(または内線 7010)

以上、患者さんに説明したことを確認します。

200 年 月 日

主治医 : 印

同席者：医師 : 印

同席者：医師 : 印

同席者：看護婦（士） : 印

同席者：看護婦（士） : 印

放射線医学総合研究所
重粒子治療センター治療・診断部
〒263-8555
千葉県稲毛区穴川4-9-1
電話（代表）043-251-2111

同 意 書

放射線医学総合研究所

所長 佐々木康人 殿

私は、このたび「重粒子（炭素イオン）線による臨床試験」に参加するにあたり、別紙「患者さんへの説明文書」を受け取り、そこに記載された、

1. あなたの病気と治療法について
2. 臨床試験について
3. 重粒子線治療について
4. 臨床試験計画書（プロトコール）について
5. あなたに対する重粒子線治療の方法と線量
6. 予想される効果と副作用
7. 臨床試験後の診察、治療
8. 診療録・臨床試験記録の点検・公表と、個人情報（プライバシー）の保護
9. 重粒子線治療に係わる費用および健康障害に対する処置について
10. 同意及びその撤回について
11. 臨床試験の中止と参加辞退について
12. 重要情報の継続的提供について
13. あなたに守っていただきたいこと
14. その他

について、担当医師から詳細な説明を受け、十分理解・納得しましたので、そこに記載された上記の条件で臨床試験に参加することに同意します。

200 年 月 日

本人氏名： 印

住所：

同席者： 印

〔本人との続柄： 〕

住所：

患者さんへの説明文書」とともに「同意書」のコピー1部を受け取りました。

氏名 印

10. 重粒子線治療に関連する資料一覧表

目 次

- 重粒子線臨床試行プロトコール（第1集）
- 重粒子線臨床試行プロトコール（第2集）
- 重粒子線臨床試行プロトコール（第3集）
- 重粒子線臨床試行プロトコール（第4集）
- Protocols for Heavy Ion Therapy
- 重粒子線治療の評価指針（第1版）
- 重粒子線がん治療臨床試行報告書（1）
- 重粒子治療センター〈新病院〉のごあんない（パンフレット）
- 重粒子線がん治療装置「HIMAC」（パンフレット）
- 重イオン治療プロトコールにおける適応疾患について
(パンフレット)
- 重粒子治療治療をお受けになる方のために（パンフレット）
- 入院のご案内～重粒子治療センター（ビデオ）
- 臨床検査と放射線治療（ビデオ）
- 重粒子線がん治療（ビデオ）

重粒子線がん治療臨床試験報告書－ 2 －

放射線医学総合研究所

重粒子線治療センター

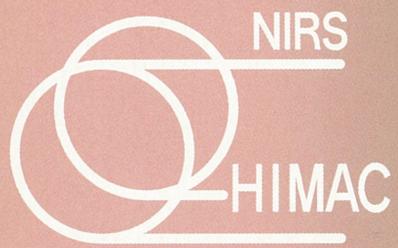
〒 263-8555

千葉県稲毛区穴川 4-9-1

TEL043-251-2111（代表）

編集：治療診断部 辻井博彦

2000年5月



NIRS

HIMAC