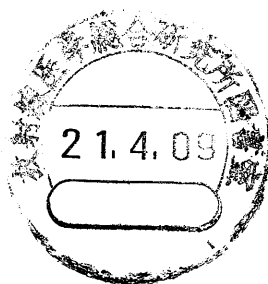


第8回重粒子医科学センターシンポジウム 炭素線治療の標準化と効率化



独立行政法人 放射線医学総合研究所

独立行政法人 放射線医学総合研究所
第8回重粒子医科学センターシンポジウム
「炭素線治療の標準化と効率化」



期 日 2009年1月16日（金） 9：00～17：00
会 場 独立行政法人 放射線医学総合研究所
重粒子線治療推進棟 大会議室
主 催 独立行政法人 放射線医学総合研究所
共 催 国立大学法人 千葉大学

はじめに

炭素線治療は1994年に放医研において世界に先駆けて開始されました。以来14年間にわたって症例を蓄積し、昨年6月には登録患者数が4,000例を超えました。その成果を踏まえて、平成21年1月16日（金）に放医研で「炭素線治療の標準化と効率化」をテーマに、第8回重粒子医科学センターシンポジウムを開催致しました。

まず始めに、辻井理事による重粒子（炭素）線治療の標準化に向けての総論が紹介されました。続いて、頭頸部、肺、肝、前立腺、直腸、骨軟部における炭素線治療の成果が各領域の担当医から報告されました。放医研の炭素線治療の特徴は臓器別診療にあります。本セッションでは、各臓器の専門家から炭素線を用いて行っている世界でも最高レベルの診療が紹介されました。

特別講演では千葉大学の花岡先生から、被験者保護の立場から最近改訂された臨床研究に関する倫理指針、疫学指針に基づいて炭素線治療の臨床研究の在り方を示して頂きました。森田先生には、放医研での速中性子線に始まって高LET放射線治療の歴史をお話しして頂き、炭素線治療に至った必然性とその有用性を述べて頂きました。

重粒子線治療の標準化および良好な成績を得るために必須である画像診断（PET、MRI）についての結果が、吉川先生と神宮先生から報告されました。

次世代重粒子線治療のセッションではスキャニング照射、回転ガントリーを含めた放医研の次期炭素線治療施設の進捗状況について養原先生と野田先生から、群馬大学の炭素線治療施設の進捗状況について山田聰先生から説明がなされました。

放射線生物学のセッションでは個別化のための遺伝子診断、がん幹細胞、iPS細胞の作成から応用、についての3題の報告がなされました。

昨年、放医研は千葉大学との共同研究でグローバルCOE（G-COE）に採用されたことを記念して、本シンポジウムを千葉大学との共催としました。そして、千葉大学の本橋先生から重粒子線治療との併用による治療成績の向上を目指して「NKT細胞を標的とした免疫細胞療法」についてのご講演をして頂きました。

炭素線治療は腫瘍治療効果が高く患者にやさしい治療法として認知されて来ています。今後、放医研の目指す放射線治療には個々の患者に対する「標準化と効率化」が最も重要であると考え、更なる研究を推進しなければなりません。本シンポジウムには所内外から201名の参加者があり非常に盛会でした。最後に紙面を借りて、参加者および準備をして頂いた方々に深く感謝致します。

平成21年3月

第8回重粒子医科学センターシンポジウム実行委員会
委員長 馬場 雅行

目 次

重粒子線治療の標準化に向けて

総論	辻井博彦（放医研）	1
頭頸部悪性腫瘍に対する炭素イオン線治療	長谷川安都佐（放医研）	7
末梢型 I 期非小細胞肺癌に対する炭素線治療	馬場雅行（放医研）	14
肝癌に対する重粒子線治療	加藤博敏（放医研）	22
前立腺癌：重粒子線治療の標準化と効率化	岡田 徹（放医研）	33
直腸癌術後骨盤内局所再発に対する重粒子線治療	山田 滋（放医研）	41
骨軟部肉腫に対する重粒子線（炭素イオン線）治療	鎌田 正（放医研）	49

特別講演：重粒子線治療の科学的評価

臨床試験のあり方について	花岡英紀（千葉大学）	52
高LET放射線治療の適応症例とは	森田皓三（愛知県がんセンター）	58

重粒子線治療標準化のための画像診断

PET	吉川京燦（放医研）	66
MRI	神宮啓一（放医研）	76

次世代重粒子線治療

HIMACにおける医学物理研究	蓑原伸一（放医研）	84
次世代重粒子線照射システムの構築に向けた取り組み	野田耕司（放医研）	88
群馬大学重粒子線照射施設の現状	山田 聡（群馬大学）	98

重粒子線治療標準化/個別化に向けた放射線生物学

多型マーカーによる放射線障害・治療感受性予測診断－遺伝子診断に基づく「個の医療」－	今井高志（放医研）	103
重粒子線照射によるヌードマウス移植ヒト大腸がんの病理組織学的変化とがん幹細胞への影響	崔 星（放医研）	113
iPS生成過程の観察－iPS研究の現状（その可能性と問題点）報告とともに－	荒木良子（放医研）	115

* 要旨を掲載しています。

免疫療法と重粒子線治療（千葉大G-COE）

NKT細胞を標的とした免疫細胞療法－重粒子線治療との併用による治療成績向上を目指して－	本橋新一郎（千葉大学）	116
---	-------------	-----

重粒子線治療の標準化に向けて：総論

放射線医学総合研究所 理事

辻井 博彦

1994年6月21日、放医研ではHIMACから発生される重粒子線（炭素イオン線を使用）を用いてがん治療臨床試験が開始された^{1,2}。今から14年前のことで、世界の関心を集めたものである。本装置は、1984年に始まった「対がん10カ年総合戦略」の一環として建設されたもので、1994年から臨床応用が開始された。医療を目的とした重粒子加速器としては世界初のものであるが、同時に国内外の生物・物理工学研究にも供される多目的共同利用施設としても稼働してきた。

炭素イオン線は、各種重粒子線の中でもがん治療を行うのに最も適していると思われる。その理由は、従来の放射線よりも線量集中性に優れ、かつ高い生物効果を有しているからである。そのため、これまで放射線抵抗性と言われてきた難治性がんに対して有効性が期待され、従来の治療よりも治療期間を大幅に短縮できる可能性があり、これが大きな魅力となっている。重粒子線がん治療は今年で10年の節目を迎えることになるが、これを記念するかのように、厚生労働省より「固形がんに対する重粒子線治療」という名称で高度先進医療の承認が得られ、平成15年11月1日より実施している。重粒子線治療はこれでようやく一般医療の仲間入りを果たしたことになるが、次の目標は保健医療として認められることである。

放医研ではこれまで、所内外の関係者の支援のもと多くの部位のがんに対して臨床試験を行い、本治療法の安全性と抗腫瘍効果を明らかにしてきた。本稿は、重粒子線がん治療14年間の概略である。

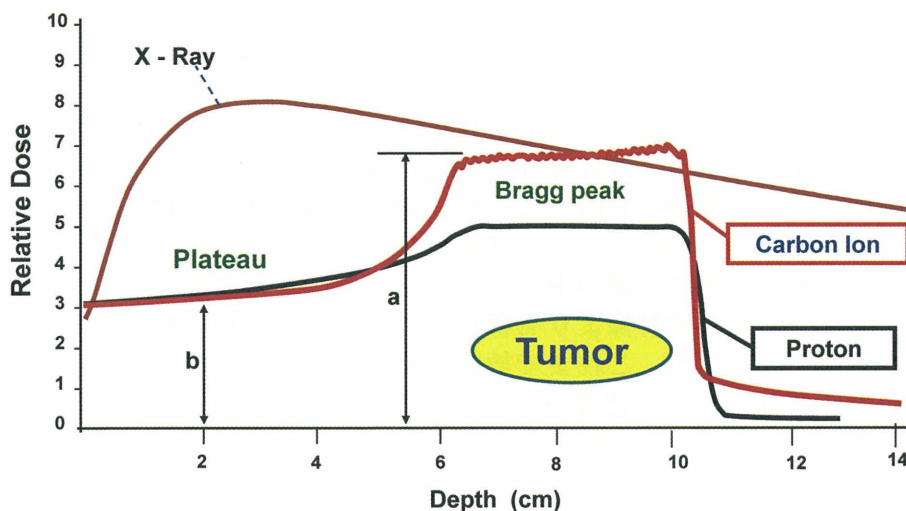
1. がん治療における炭素イオン線の魅力

陽子線や炭素イオン線などの荷電粒子線は、共通の性質として、体内でエネルギーが小さくなり止まる寸前で最大の電離を起こしブラッグピークを形成する。放射線治療においてはこの性質があるため、病巣の近くに重要器官があっても、比較的安全に高線量を照射出来ることになる。一方、電離放射線の生物作用はDNAに与える損傷によると考えられ、その程度は放射線の飛跡に沿って生じる電離密度に左右される。飛跡の単位長さあたりに付与される平均エネルギーのことを線エネルギー付与（LET）というが、これは粒子の比重が重くなるほど、また深部にいくほど大きくなる。炭素イオン線のブラッグピークは、このLETが光子線や陽子線より大きな値を有するため、生物効果（RBE）は2～3倍大きく、放射線損傷は回復しにくく、組織内酸素濃度の影響を受けにくく、また細胞周期内での放射線感受性差は小さいという、がん治療上都合の良い性質を有している。

ところで、重イオン線の線量分布において、ピーク部のRBEは粒子の質量が大きなもの程大きくなるが、これはプラトー部にも当てはまる。従って、生物学的線量分布という観点から、プラトー部のRBEに対するピーク部のRBEの比をとって比較してみると、炭素イオン線が各種イオン線のなかで最も大きな値をとり、最もバランスのと

れた粒子線ということになる（図 1）。これが、放医研でわれわれが炭素イオン線を選択した最大の理由である。

図 1. 炭素線の線量分布において、RBEのピーク対プラトー比 (a/b)は陽子線よりも大きく、その分良好な体内線量分布を形成する。



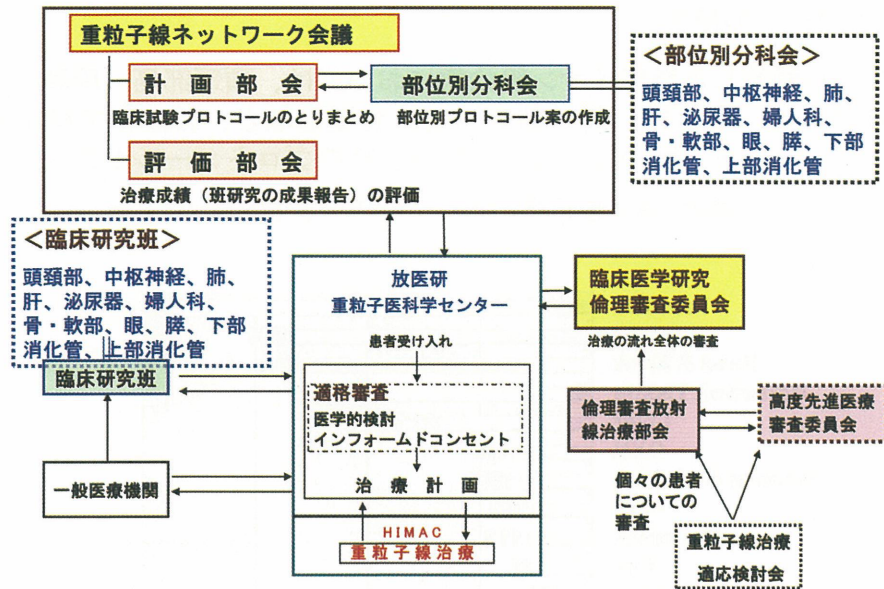
以上をまとめると、炭素イオン線は、単に物理的な線量集中性が優れている陽子線と異なり、体内深部に行くほど RBE が大きくなり、その生物学的線量分布は他のイオン線よりも優れ、そのぶん周辺正常組織の副作用が少なく、エックス線や陽子線に抵抗性を示す難治性がんにも高い効果が期待できることになる。炭素イオン線はまた、短期照射が可能であるという点も治療上有利な点である。これについては後述する。

2. 放医研における重粒子線治療実施体制

2-1. 臨床試験について

放医研の重粒子線治療は、開始以来一貫して「重粒子線治療ネットワーク会議」を頂点とする体制のもと、出来るだけ倫理的、科学的に実施するように努めてきた（図 2）。各種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、定

図2. 放医研における重粒子線がん治療実施体制



期開催が義務づけられている。臨床試験プロトコル（研究計画書）は、疾患別分科会を経て計画部会で作成され、臨床医学研究倫理審査委員会および同放射線治療部会で倫理面の審査を受けたものである。また、重粒子線治療の安全性（副作用）や抗腫瘍効果については、評価部会で評価を受けた後、重粒子線治療ネットワーク会議に報告されてきた。

2-2. 先進医療について

重粒子線治療はこれまですべて臨床試験として行われてきたが、平成15年11月より「固形がんに対する重粒子線治療」という名称で「高度先進医療」を行うことが承認された。高度先進医療とは、新しい医療技術の出現や医療に対するニーズの多様化に対応して、先進的な医療技術と一般の保険診療の調整を図る主旨のもと「特定承認保険医療機関」で実施することが許された医療のことであるが、現在は単に「先進医療」という名称になっている。対象患者から自己負担金として、通常の医療費（健康保険自己負担分）に加えて高度先進医療のための特別料金の徴収が可能となった。高度先進医療に係る費用計算は、HIMAC装置の建設費、人件費、消耗治療材料、加速器の運転費（水・光熱費など）や維持管理費などを勘案して算出した。

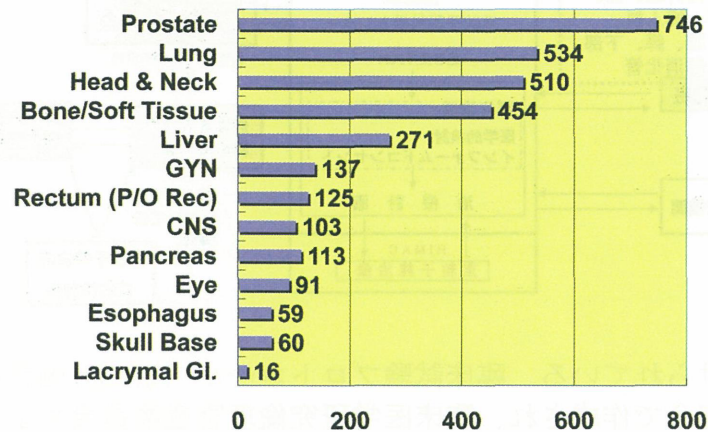
先進医療の承認により、重粒子線治療は一般医療の仲間入りを果たした訳であるが、疾患によっては、現時点で得られている治療成績では不十分である。例えば、脳腫瘍や膵癌などの超難治がんはさらなる成績向上を目指す必要があり、そのための臨床試験の継続は放医研に課せられた責務の一つである。従って、今後の重粒子線治療は、高度先進医療の実施とともに、一部の疾患については臨床試験も継続することになっている。

3. 疾患別治療成績とその評価

3-1. プロトコルの概要

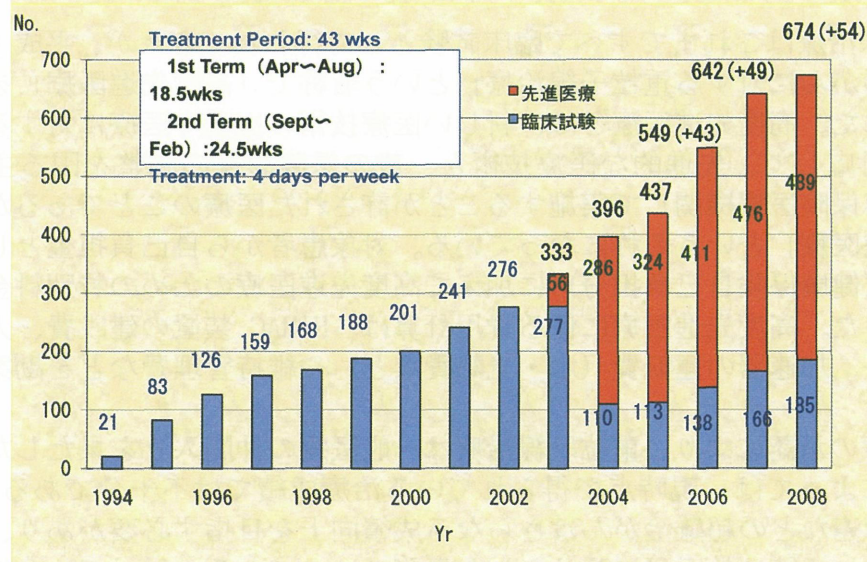
1994年6月から開始した炭素イオン線治療においては、頭頸部癌、脳腫瘍、肺癌、肝細胞癌、前立腺癌、子宮癌、骨・軟部腫瘍、食道癌など、従来法では治癒困難な疾患が対象となっている（図3）。これまでに約50のプロトコルが作成され、2009

図3. 炭素イオン線治療における疾患別分布 (6. 1994 ~ 1. 2009)



年2月までに登録された患者総数は4,494名である。毎年の治療患者は着実に増えている（図4）。

図4 治療患者数は毎年増加している。



いずれの疾患もまず第 I/II 相試験で治療を行った。目的は、炭素イオン線治療の安全性を確認し抗腫瘍効果の手がかりを得ることで、疾患毎に照射回数と照射期間を固定し、照射線量は5~10%ずつ段階的に増加させるという方法をとった。第 I/II 相試験により推奨線量が決まると第 II 相試験に移行したが、その時期は、頭頸部局

所進行癌は平成 9 年 4 月、肺癌（I 期の非小細胞肺癌）は平成 11 年 4 月、前立腺癌と骨・軟部腫瘍は平成 12 年 4 月、肝癌は平成 13 年 4 月であった。

前述したように、炭素イオン線は治療上最も有利な生物学的線量分布を有しているが、その利用により治療を短期間に終えることが可能である。事実、I 期肺癌や肝癌に対しては 1、2 回照射で済む治療が行われており、また照射回数が比較的長い前立腺癌や骨軟部腫瘍でも、X 線や陽子線治療の照射回数と比べると約半分の 16 回で済んでいる。現在、患者さん一人当りの照射回数は平均 13 回、約 3 週間で終了している。このことは、炭素イオン線治療が他の治療法よりも多くの患者さんを治療出来ることを意味している。図 4 で示すように、登録患者数は毎年右肩上がりに増加しているが、これは照射法が確立され円滑に実施可能になったことに加えて、一人当たりの治療回数・期間が大幅に短縮されたことによるものである。

3-2. 重粒子線治療成績

1994 年 6 月に開始された重粒子線治療においては、まず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 相試験を実施した。そこでは疾患毎に照射回数と照射期間を固定し、照射線量を 5～10% ずつ段階的に増加することにより、推奨線量を求めた。有害反応についてみると、初期の試験において高線量で照射された患者の中から、消化管や膀胱・尿道に高度の狭窄・潰瘍または穿孔を生じて手術を要する患者が若干名発生した。これらについては、消化管の安全線量について検討したり、照射法を改善したりした結果、同様の副作用は殆ど認められなくなった。

これまでの経験から、重粒子線が有効ながんは次の通りである。① 組織型では、光子線や陽子線が比較的効きにくいとされる腺癌系や肉腫系（悪性黒色腫、骨・軟部肉腫など）、② 原発部位は、頭頸部、肺、肝、前立腺、骨・軟部組織、骨盤内など、及び③ 周辺に重要器官（眼、脊髄、消化管など）があり、比較的大きくて、不規則な形をした腫瘍、などが挙げられる。但し、病巣が消化管そのもの、あるいは消化管に浸潤したものは、重粒子線単独では制御困難である。重粒子線は治療上有利な生物学的線量分布を有しているため、治療を短期間に終えることが可能である（表 1）。ちなみに、I

表 1. 重粒子線治療で用いられている線量分割法

Site		GyE / Fr./ Wk	GyE / fr	BED (α/β=10)	BED (α/β=2.5)
Head & Neck	Adenoca, ACC, MMM Sarcoma	57.6 / 16 / 4	3.6	78.3	140.5
		70.4 / 16 / 4	4.4	101.4	194.3
Skull base	Chordoma & Chondrosarcoma	57.6 / 16 / 4	3.6	78.3	140.5
Lung	Peripheral	60.0 / 4 / 1	15.0	150.0	420.0
		46.0 / 1 / 1dy	-	-	-
Lung	: Mediastinum	48.0 / 12 / 3	4.0	67.2	124.8
	Hilar : Superficial	54.0 / 9 / 3	6.0	86.4	183.6
	: Bulky	68.4 / 12 / 3	5.7	107.4	224.4
Liver	Hepatocellular ca	42.8 / 2 / 2dys	21.4	134.4	409.2
	Metastasis of Rectal ca	46.0 / 1 / 1dy	-	-	-
Bone & soft tissue	sarcoma	70.4 / 16 / 4	4.4	101.4	193.4
Prostate	Low/Medium/High risk	57.6 / 16 / 4	3.6	78.3	140.5
Pancreas	Pre-operative RT	35.2 / 8 / 2	4.4	50.7	97.2
	C-ion+ CDDP 1000mg/m ²	45.6 / 12 / 3	3.8	62.9	114.9
Rectum	Post-ope pelvic rec.	73.6 / 16 / 4	4.6	107.5	209.0

期肺癌や肝癌に対してはそれぞれ1、2回照射で済む治療が行われており、また照射回数が比較的長い前立腺癌や骨軟部腫瘍においても、光子線や陽子線治療の照射回数と比べると約半分の16～20回で済んでいる。このことは、重粒子線治療が他の治療法よりも多くの患者さんを治療出来ることを意味している。現在、患者さん一人当りの照射回数は平均13回、約3週間である。

4. おわりに

重粒子線は、従来の放射線よりも線量集中性に優れ、かつ高い生物効果を有しているため、がん治療に非常に適している。平成15年10月には高度先進医療（今の先進医療）としての承認が得られ、一般医療の仲間入りを果たしたわけであるが、次の目標は保健医療として認められることである。現在、放医研では高度先進医療を推進するとともに、一部の疾患ではさらなる成績向上を目指して臨床試験を継続している。安全性と高い抗腫瘍効果が確立されたこの治療が、広く世界に普及していくことが望まれる。

参考文献

1. Tsujii H, Kamada T, Baba M, et al: Clinical advantages of carbon-ion radiotherapy. New J Phys. 10: 1367-2630, 2008.
2. Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, et al: Clinical results of carbon ion radiotherapy at NIRS. J. Radiat. Res. 48 (Suppl A): A1-13, 2007

頭頸部悪性腫瘍に対する炭素イオン線治療

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院

長谷川安都佐，溝江 純悦，神宮 啓一，別所 央城，柿本 吉堂

1. はじめに

頭頸部悪性腫瘍では、第一選択として外科的切除が検討されるが、その存在部位や進展範囲から手術後の機能障害などが問題となり、手術不適応と判断されることも多く、また、審美的な問題から手術を希望しない場合もある。このような腫瘍に対して、一般的には放射線治療が選択されるが、従来のX線などの光子線による放射線治療では、特に非扁平上皮癌は放射線感受性が低いため、満足な局所制御率は得られなかった¹⁻⁶⁾。また、頭頸部領域では腫瘍と重要臓器（脳、脳幹部、脊髄、眼球、視神経、視交叉等）が近接しており、これら正常組織への照射は耐容線量内に抑える必要があるため、十分な治療線量を投与することが不可能となる。そのため、頭頸部領域の非扁平上皮癌では治療困難と判断されることが多く、炭素イオン線治療は有効な治療法の1つとして確立しつつある。

2. 頭頸部悪性腫瘍に対する炭素イオン線治療

頭頸部悪性腫瘍に対しては、1994年6月から1997年2月まで、異なる分割方法で2つの第I/II相臨床試験が行われた。この2つの臨床試験における正常組織への有害事象や抗腫瘍効果について比較した結果⁷⁾をもとに、1997年4月から16回/4週間の分割方法で第II相臨床試験（プロトコール9602）が開始し、2003年12月からは先進医療として治療が行われている。また、悪性黒色腫や頭頸部領域の骨軟部腫瘍に対しては、この第II相臨床試験の途中解析の結果を受け、2001年4月から別のプロトコールで治療が行われている（図1）。

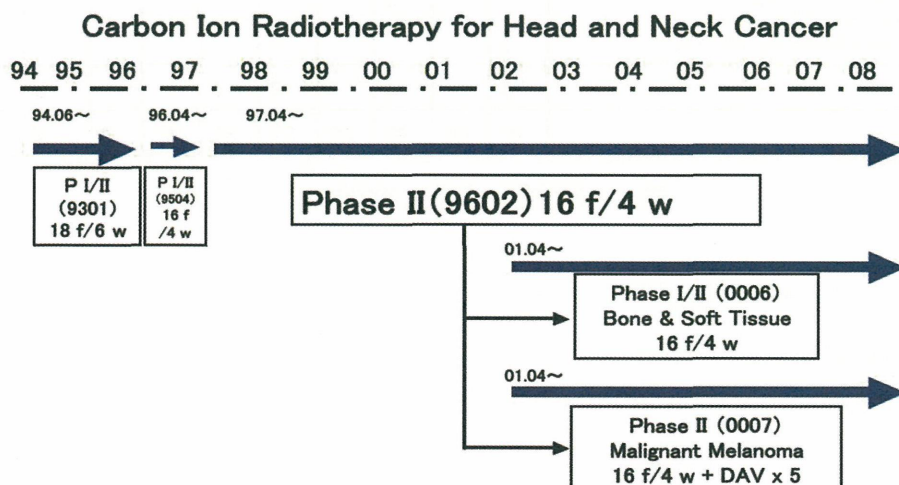


図1：頭頸部悪性腫瘍に対する炭素イオン線治療

第Ⅱ相試験（プロトコール 9602）の主な適格条件は、唾液腺、鼻・副鼻腔、咽頭、口腔など頭頸部領域の測定可能な、組織学的に証明された悪性腫瘍、または、その他の部位の非扁平上皮癌系悪性腫瘍で、原則として所属リンパ節や遠隔転移のない症例である。1997 年 4 月から 2008 年 8 月まで、本プロトコールで炭素イオン線治療が行われたのは 325 例 328 部位（3 例が 2 部位を治療）であり、症例の内訳は、男性 165 例、女性 163 例、年齢は 16～80 歳（平均 57 歳）、初診時 KPI は 60～100%（中央値 90%）であった。発生部位別では、副鼻腔、鼻腔、唾液腺、口腔に多く、病理組織学的分類別では、腺様嚢胞癌、悪性黒色腫、腺癌の順で多く見られた（図 2）。初回治療例は 218 例であり、これを T 分類別でみると、T1 が 5 例、T2 が 24 例、T3 が 47 例、T4 が 141 例、Tx が 1 例であった。その他は、術後再発 74 例、化療後再発 27 例、術後・化療後再発 9 例であった。炭素イオン線の総線量は 57.6GyE が 241 例、64GyE が 87 例であった。

なお、炭素イオン線治療後、すべての症例において、明らかな再燃、再発、転移と診断されない限り、いかなる補助的治療も行われていない。

Histology/ Site	Paranasal Sinuses	Nasal Cavity	Salivary Gland	Oral Cavity	Orbita	Pharynx	Thyroid	Ears	Others	Total
Adenoid Cystic Carcinoma	30	9	17	20	15	14		2		107
Malignant Melanoma	25	51	2	12	7	3				100
Adenocarcinoma	12	6	6	1	7	4		2		38
Squamous Cell Carcinoma	6	1		3	1	4		4		19
Papillary Adenocarcinoma	1		1				11			13
Mucoepidermoid Ca.	2	1	5			3				11
Osteosarcoma	3					1			2	6
Acinic Cell Carcinoma			5							5
Undifferentiated Carcinoma	1				4					5
Others	5		4	3	3	4			5	24
Total	85	68	40	39	37	33	11	8	7	328

図 2：部位別・病理組織別内訳

治療に伴う正常組織への影響については、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の早期放射線反応評価基準および Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) の遅発性放射線反応評価基準を用いて評価した。正常組織反応を表 1 および 2 に示す。早期粘膜反応では、64.0GyE の群で Grade 3 の粘膜炎が 25% に発生し、57.6 GyE 群と比較して高率であったが、遅発粘膜反応では 64.0GyE の群で 5% に Grade 2 の粘膜反応を認めるのみで、大半が Grad1 以下に改善しており、現時点では、それ以外の重要

臓器（脳幹・脳神経・眼球など）も含め、予期せぬ重篤な副作用は発生していない。

表1 早期有害事象（治療3ヵ月未満）

線量 (GyE)	早期皮膚反応(RTOG)				
	例	G0 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)
3.6	241	19 (8)	123 (51)	85 (35)	14 (6)
4.0	87	2 (2)	66 (76)	18 (21)	1 (1)
計	328	21 (6)	189 (58)	103 (31)	15 (5)

線量 (GyE)	早期粘膜反応(RTOG)				
	例	G0 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)
3.6	232	27 (12)	98 (42)	83 (36)	24 (10)
4.0	82	6 (7)	31 (38)	24 (29)	21 (26)
計	314	33 (11)	129 (41)	107 (34)	45 (14)

表2 遅発有害事象（治療3ヵ月以降）

線量 (GyE)	遅発皮膚反応(RTOG/EORTC)				
	例	G0 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)
3.6	234	126 (54)	101 (43)	7 (3)	0 (0)
4.0	86	61 (71)	25 (29)	0 (0)	0 (0)
計	320	187 (58)	126 (39)	7 (2)	0 (0)

線量 (GyE)	遅発粘膜反応(RTOG/EORTC)				
	例	G0 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)
3.6	226	162 (72)	60 (27)	4 (2)	0 (0)
4.0	81	39 (48)	38 (47)	4 (5)	0 (0)
計	307	201 (65)	98 (32)	8 (3)	0 (0)

病理組織型別にみた5年局所制御率（図3）は、腺癌81%、腺様嚢胞癌79%、悪性黒色腫77%であり、5年累積生存率（図4）は、腺癌60%、腺様嚢胞癌69%、悪性黒色腫37%であった。

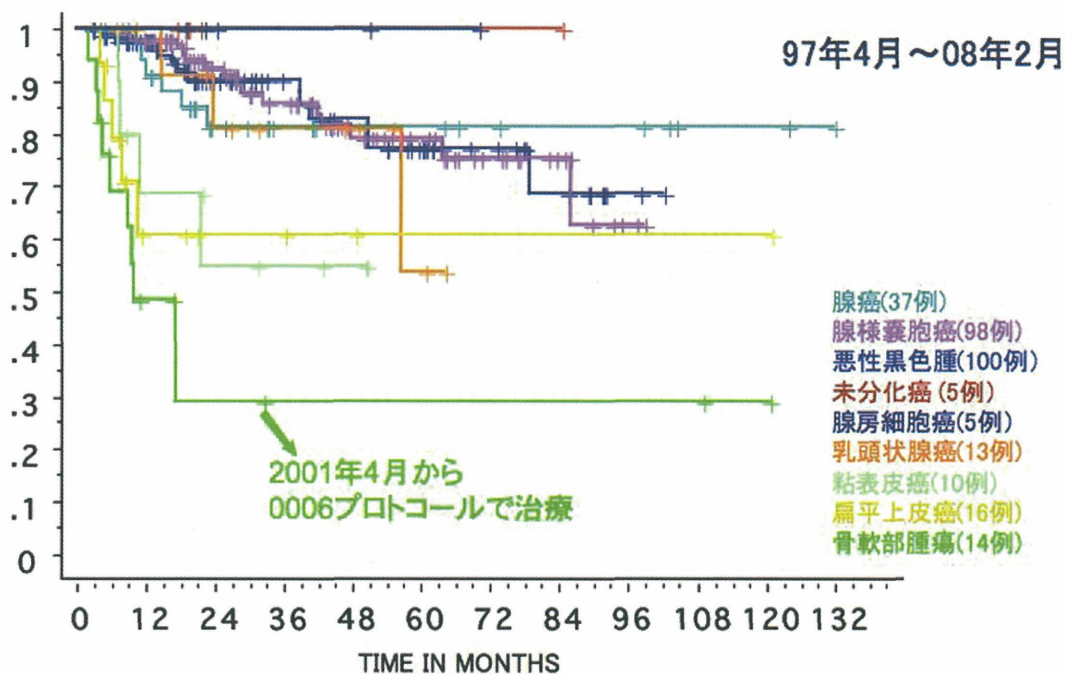


図3：頭頸部悪性腫瘍（9602）病理組織別局所制御率

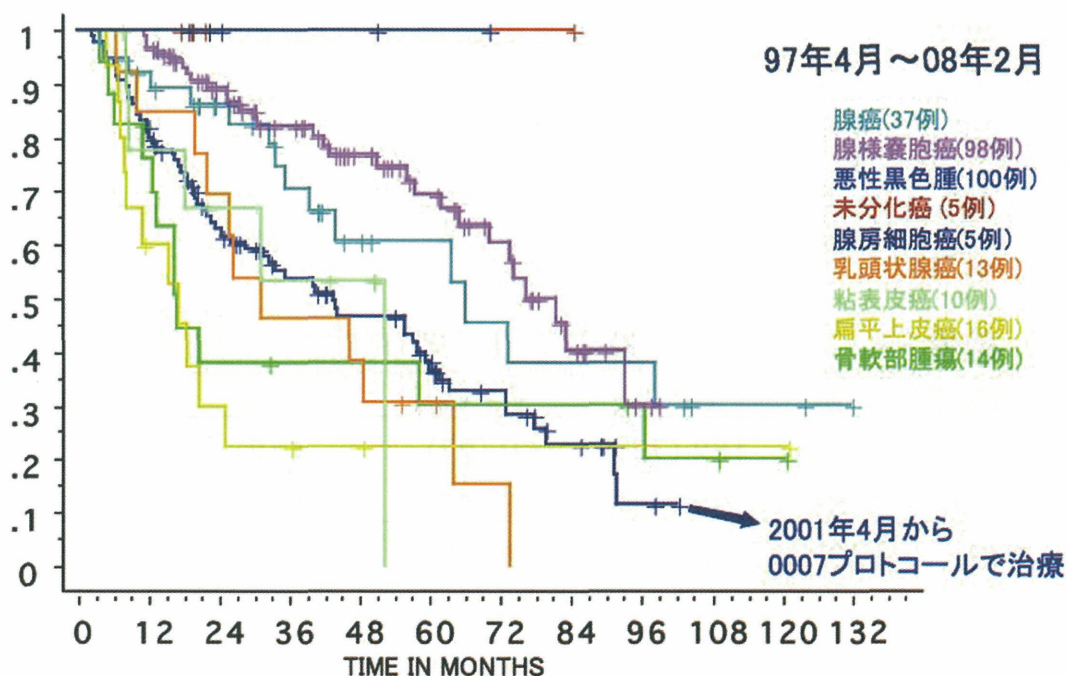


図4：頭頸部悪性腫瘍（9602）病理組織別累積生存率

頭頸部領域の骨軟部腫瘍の局所制御率は、2001年2月までに14例登録され、そのうち11例が64GyEで治療されたにもかかわらず、5年で29%と満足いく成績は得られなかった。この結果から、体幹部の骨軟部腫瘍同様に高い治療線量が必要と判断され、2001年4月から16回/4週間

の分割方法で、第Ⅰ/Ⅱ相線量増加試験（プロトコール0006）が開始した。第一段階目の線量70.4GyEで3年局所制御率が92%と良好な局所制御率が得られたため、線量増加は行わず、2008年2月以降は先進医療に移行している。

また、これまで治療線量の選択は、照射範囲内に皮膚や粘膜が広範囲に含まれ重篤な副作用が予測される症例では57.6GyEの治療線量を使用していたため、大半が57.6GyEで治療されていたが、その後、皮膚や粘膜に対する安全線量の解明と、治療門数の増加や照射野の設定方法など治療計画に関する工夫がなされるようになり、2006年4月以降の症例では、脳や視交叉など重要臓器に対する重篤な副作用が回避できる症例では局所制御の向上をめざし64GyEの治療線量を優先的に使用している。現在は症例を蓄積中であるが、腺癌・腺様嚢胞癌では3年局所制御率が94%と上昇を認めている。

悪性黒色腫では局所制御率に反して、後発する転移により累積生存率の著明な低下がみられた。この結果をもとに、生存率を改善させるため、2001年4月から抗がん剤治療併用第Ⅱ相試験（プロトコール0007）が開始された。16回/4週間の分割方法で57.6GyEまたは64GyEの線量を使用し、さらに皮膚科領域の悪性黒色腫でよく用いられるDAV療法（DTIC・ACNU・VCR）を炭素イオン線治療と併行して行っている。このプロトコールの5年累積生存率は55%であり、炭素イオン線単独治療時と比較して改善の傾向がみられている。

3. 考察

放医研では、1994年6月から炭素イオン線を使用した固形がんに対する臨床試験を開始し、2009年1月までに4,493例（うち先進医療2,042例）の治療が行われた。当初は第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験として実施され、多くの疾患で安全性や有効性が明らかとなり、第Ⅱ相臨床試験が進行している⁸⁻¹⁰。頭頸部領域の悪性腫瘍に対しても、唾液腺・鼻副鼻腔・咽頭・口腔などの非扁平上皮癌を対象に臨床試験が行われ、良好な治療成績が評価されている。組織型別に治療成績を検討すると、腺癌・腺様嚢胞癌などの腺癌系では、それぞれ81%、79%の5年局所制御率が得られている。腺癌系では手術以外の放射線治療や抗がん剤治療がほとんど無効なことが多く、光子線による放射線治療における腺様嚢胞癌や唾液腺原発癌の5年局所制御率は56%である^{3,4}。炭素イオン線治療の対象となったほとんどの症例は、複数臓器に進展しているか頭蓋底浸潤を示すような手術不能例であったことを考慮すると、他の治療方法と比較して良好な成績と言える。

また、粘膜悪性黒色腫に対する手術単独または手術と放射線治療の併用療法の3年および5年局所制御率は30～70%^{1,2,5,6}、3年および5年累積生存率は20～50%である^{2,5,11-14}。炭素イオン線治療の5年局所制御率は77%であり、粘膜悪性黒色腫も腺癌系と同様に手術不能症例が大半であることを考慮すれば、良好な局所制御率と考える。しかしNOMO症例を対象に治療が行われたにも関わらず、5年累積生存率は37%と、後発する所属リンパ節転移や遠隔転移により、局所制御率に見合った生存率が得られなかった。しかし、この問題点を改善すべく、2001年4月から抗がん剤併用炭素イオン線治療が開始され、生存率の改善を図っている。

骨肉腫を主体とする頭頸部領域の骨軟部腫瘍についても、症例数が少ないものの、64GyE/16回/4週間の治療線量では、局所制御がほとんど得られないことが判明し、2001年4月からは、70.4GyE16回/4週間の治療方法で第I/II相試験が開始し、まだ登録症例は少ないが、高い局所制御率が得られており、その効果が期待されている。

4. おわりに

炭素イオン線治療では、荷電粒子線特有の良好な線量分布に加え、照射方向や照射門数を増やすなど、治療技術の工夫により、正常組織への重篤な有害事象の発生をさらに抑えることが可能となった。特に、頭頸部領域では、治療計画CT上にMRIやPETなどの診断画像を重ね合わせて治療計画を行っており、正確な治療範囲の特定や重要臓器（脳幹・脳・視神経など）に対する線量計算が可能である。そのため、頭頸部領域の治療で問題となる視機能の温存に関しては、これまで行われた視神経や眼球に対する炭素イオン線の耐容線量の解析結果^{15,16)}をもとに治療計画が行われ、より不要な障害を起こさない努力がなされている。

頭頸部領域の非扁平上皮癌や骨軟部腫瘍に対する炭素イオン線治療の局所制御は、手術療法など他のモダリティに匹敵するか、それを上回る成績が得られていると思われる。今後は生存率の上昇を考慮した治療方法を検討していく必要があると考えている。

引用文献

- 1) Manolidis S, Donald PJ: Malignant mucosal melanoma of the head and neck; Review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 80: 1373-1386 (1997)
- 2) Lengyel E, Gilde K, *et al*: Malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Pathol Oncol Res* 9(1): 7-12 (2003)
- 3) Mendenhall WM, Morris CG, *et al*: Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 26(2): 154-162 (2004)
- 4) Mendenhall WM, Morris CG, *et al*: Radiotherapy alone or combined with surgery for salivary gland carcinoma. *Cancer* 103(12): 2544-2550 (2005)
- 5) Krengli M, Masini L, *et al*: Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract; analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(3): 751-759 (2006)
- 6) Cheng YF, Lai CC, *et al*: Toward a better understanding of sinonasal mucosal melanoma; Clinical review of 23 cases. *J Chin Med Assoc* 70(1): 24-29 (2007)
- 7) Mizoe JE, Tsujii H, *et al*: Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 358-364 (2004)
- 8) Tsujii H, Morita S, *et al*: Preliminary results of phase I/II carbon-ion therapy at the National Institute of Radiological Sciences. *J Brachytherapy Int* 13: 1-8 (1997)

- 9) Tsujii H, Mizoe J, *et al*: Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS. *Radiother Oncol* 73: 41-49 (2004)
- 10) Tsujii H, Mizoe J, *et al*: Clinical results of carbon ion radiotherapy at NIRS. *J Radiat Res* 48A: A1-13 (2007)
- 11) Loree TR, Mullins AP, *et al*: Head and neck mucosal melanoma; A 32-year review. *Ear Nose Throat J* 78(5): 372-375 (1999)
- 12) Lund VJ, Howard DJ, *et al*: Management options and survival in malignant melanoma of the sinonasal mucosa. *Laryngoscope* 109: 208-211 (1999)
- 13) Mendenhall WM, Amdur RJ, *et al*: Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 28(6): 626-630 (2005)
- 14) Bridger AG, Smee D, *et al*: Experience with mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses. *ANZ J Surg* 75(4): 192-197 (2005)
- 15) Hasegawa A, Mizoe J, *et al*: Outcomes of visual acuity in carbon ion radiotherapy: analysis of dose-volume histograms and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 396-401 (2006)
- 16) Hirasawa N, Tsuji H, *et al*: Risk factors for neovascular glaucoma after carbon ion radiotherapy of choroidal melanoma using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 538-543 (2007)

重粒子線治療の標準化に向けて：肺
「末梢型 I 期非小細胞肺癌に対する炭素線治療」

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院
馬場 雅行, 山本 直敬, 中嶋 美緒

[はじめに]

放射線療法は長い歴史があるが近年、従来の放射線（X 線）の照射精度を高めるために照射方法を工夫した定位放射線治療（定位照射）や、線量集中性に優れた放射線である重粒子線を用いる新しい放射線療法が開発され、その有効性が報告されつつある。本稿では重粒子線治療のなかでも独立行政法人放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター病院（以下、放医研）において行っている炭素線治療の成績を示し、効率的・標準的な炭素線治療の発展の道を探る。

[炭素線の特徴]

従来から用いられている X 線と陽子線、炭素線の特徴を簡単に述べる。X 線を基準とすると陽子線は線量集中性がよく、炭素線は線量集中性が高いうえに細胞致死作用が大きい。X 線では体内の浅いところで線量が最大になり、徐々に減衰していくという性質があるが、これに対して陽子線や炭素線では腫瘍の存在する深部で最大線量（ブラッグピーク Bragg peak）が照射され、それより深部には殆んど照射されない。従って、このピークを病変部にあわせて照射すれば周囲の正常組織にあまり影響を与えず、病変部のみに線量を集中させることが出来る。またこの物理学的特徴に加えて生物学的特徴として深部に行くほど電離密度が高くなるため、ピーク部分の細胞致死効果が大きいことがあげられる。

[炭素線治療照射システム]

炭素線は線量集中性の優れた放射線であるが、その長所を生かした放射線治療を行うためには、照射精度を高く保つことが不可欠である。照射精度を高めるためにわれわれは多岐にわたる工夫をしているのでその要点を述べる。

1) 加速器

放医研では 1994 年世界で初めて、医療目的に建設された重粒子加速器（Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba: HIMAC）を用いて炭素線治療が開始された。[1]

2) 金属マーカー留置と固定具作製

照射を正確に行うために体位の設定と維持が重要であり、患者体躯の型取りをして固定具（immobilizing brace）を作製している。さらに照射ごとの正確な（許容誤差 1 mm 以下）体位設定を可能にするため金属マーカーを 2 個、腫瘍を挟むような位置に留置している。金属マーカー（イリジウム製）は直径 0.5mm 長さ 3mm であるが、特製の注入針（19G）を用いて気管支鏡のチャンネルを通して末梢肺に留置している（図 1）。

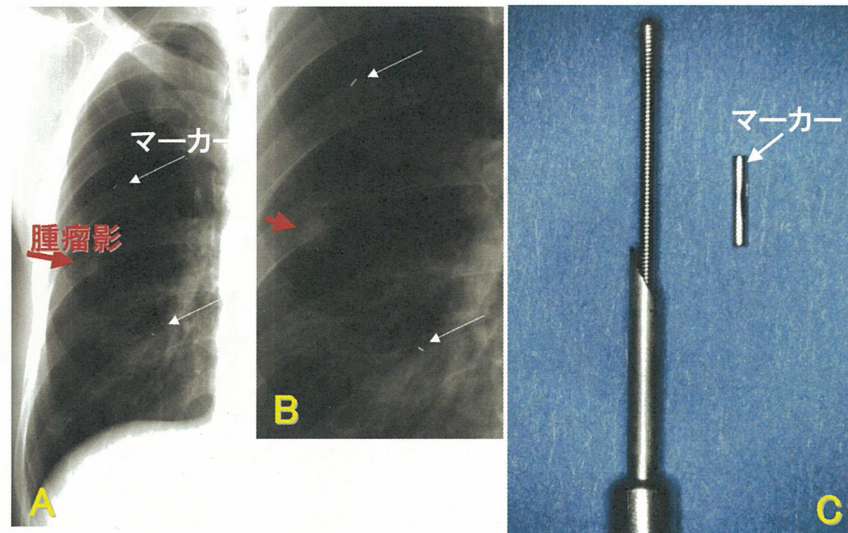


図1：金属マーカー（イリジウム製）

直径0.5mm長さ3mmの金属マーカーを2個程度、腫瘍影の両側の肺実質内に気管支鏡を用いて留置する（図1A、図1B（Aの拡大））。留置には、特製の注入針（19G）（C）を用いる。図1Cの左側は留置針のマンドリンを突出させた状態であり、マーカーが押し出されて肺実質内に留置される。

3）呼吸同期

炭素線照射は自然呼吸のままで呼吸のタイミングに合わせて照射する方法[2]を行っている。体幹部（胸壁）に赤外LEDを置き、センサーで赤外LEDの動きを追って呼吸曲線を得て、呼吸に伴う臓器の動きは呼気相に緩徐となるので、このタイミングに合わせてビームを照射している。呼吸同期は治療計画用CT撮影および患者位置決めの際にも行っている。放医研HIMACのビーム強度（線量率）は高いので呼吸同期を行っても炭素線照射は約2分間で終了する。

4）4門（方向）照射とCTによる治療計画

炭素線照射は垂直・水平の2方向固定であるため、治療台をカプセル型ベッドとし4方向の照射を可能にするために患者様をプラス20度およびマイナス20度傾斜した体位とし照射を行っている（図2）。治療計画用に、治療体位と同一の体位で呼吸同期をしつつ撮

影した 5mm スライス CT を用いて 3 次元治療計画）を行っているが、GTV（Gross Tumor Volume）+10mm を CTV（Clinical target volume）としている。[3]ブラッグピークを利用し、4 門照射としていることで炭素線治療では優れた線量分布となっている（図 3 A）。

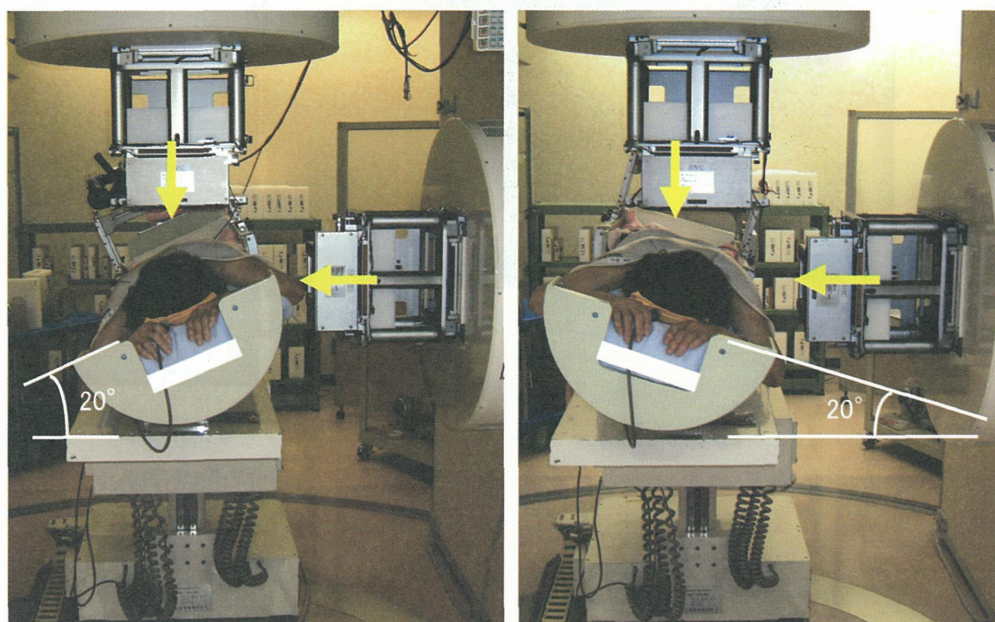


図 2：炭素線治療室

放医研では垂直・水平の 2 方向からの照射（矢印）を行うことができる。回転ベッド上で患者は±20 度傾斜した体位とし、合計 4 方向の照射を行っている。（文献[2]より引用し一部変更）

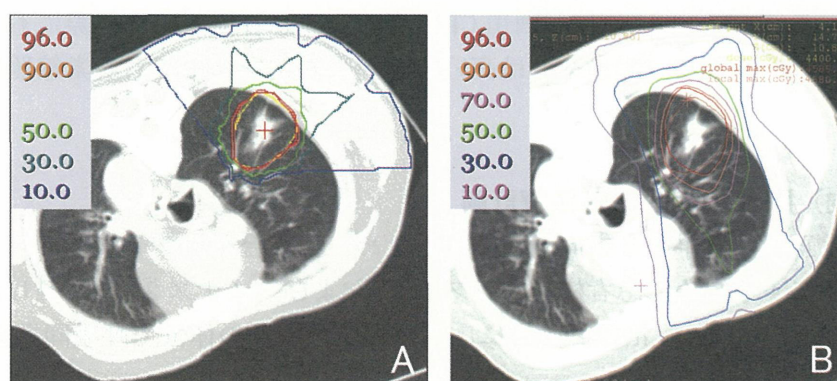


図 3：炭素線治療と定位照射の線量分布の比較

線量分布図内の数値は同色の等線量曲線の線量パーセントを表す。炭素線治療（A）では専用治療計画機 HIPLAN にて 44.0GyE／1 回の同軸 4 門照射を計画した。同一症例で定位照射をシミュレーションした照射治療計画（B）を示す。この症例のシミュレーションによる比較では炭素線治療（A）が定位照射（B）を比較して線量集中性がより良好であり、線量分布が良好であることが示された。（文献[2]より引用、一部変更）

[末梢型 I 期非小細胞肺癌に対する炭素線治療]

炭素線治療は局所療法であるのでその最も良い適応は I 期非小細胞肺癌である。なかでも照射部位が亜区域気管支かあるいはより末梢領域に限られる場合は、重篤な障害の可能性がなく、とくに良い適応である。われわれはこのような肺癌を末梢型肺癌として区域気管支より中枢の気管支が照射野に含まれる肺門近接型・肺門部肺癌と区別し炭素線治療を行っている。

炭素線の特長として、その生物学的効果が細胞周期や酸素濃度にあまり依存しないことや、組織回復が非常に少ないことなどがあるが、これらの特徴を生かし、①全治療時間の短縮、②セットアップ・エラーの低減、③全照射線量および 1 門あたりの線量の低減を目指して、放医研では多門照射を用いながら、照射回数、一回線量ともに減少させる照射法の改良を続けてきている。肺野末梢領域の I 期非小細胞肺癌に対する炭素線治療の臨床試験は 18 回分割（6 週間）照射[4]から始まり 9 回分割（3 週間）照射[5]、4 回分割（1 週間）照射[6]へと少分割照射の臨床試験が進み、現在では一回（1 日）照射に至っている。9 回分割照射法[4, 7]、4 回分割照射法[5, 7]は臨床試験が終了して成果を誌上報告するに至っているが、1 回（1 日）照射法は現在、線量増加試験中である。したがって本稿では 9 回分割照射と 4 回分割照射の臨床試験を合わせて炭素線治療の治療効果として提示し、1 回照射については症例を提示する。

1) 照射線量と分割回数

照射総線量は 9 回分割照射では 72.0GyE（グレイ相当）とし、4 回分割照射では腫瘍サイズによって設定したが T1 腫瘍に対しては 52.8GyE, T2 腫瘍に対しては 60.0GyE を用いた。1 回（1 日）照射は 4 方向の照射を連続して行い、体位固定に要する時間を含めて治療時間は約 60 分である。総線量は 28.0GyE から開始し、2009 年 1 月現在 T1 は 44.0GyE, T2 は 46.0GyE で線量増加試験中である。照射スケジュールの設定や照射方法が安定しており、炭素線照射後に重篤な障害も認められないため、2007 年 6 月より外来照射も行っている。

2) 炭素線治療の結果

4 回分割照射と 9 回分割照射をあわせて結果を示すが、症例数は 129 例、年齢の平均は 74.5 歳で男女比は 37 : 92。外科医により手術不適と判断された症例は 75%であり、25%が手術拒否例であった。病巣数は 131, T1 : T2 は 72 : 59, 組織型は腺癌 85, 扁平上皮癌 43, その他 3 であり、腫瘍径の平均は 31.5mmであった。炭素線治療の障害についてみると、臨床的に問題となる症状を呈するグレード 3 以上の障害は皮膚、肺ともに認められず、安全に治療を行うことが可能であった。抗腫瘍効果についてみると、131 病巣に対して 9 回分割照射あるいは 4 回分割照射を行った結果、局所制御率は 3 年で 93.0%, 5 年で 91.7%であった。T 因子別にみると 3 年/5 年の局所制御率は T1 では 98.6%/96.6%, T2 では 84.7%/84.7%であった。組織型別の局所制御率についてみると、腺癌では局所制御率 95.7% (n=85) であり腫瘍径による局所制御率の低下は認められなかったが、扁平上皮癌では局所制御率 87.0% (n=43) であり T2 : 78.0%と腫瘍径による局所制御率の低下が認められた。

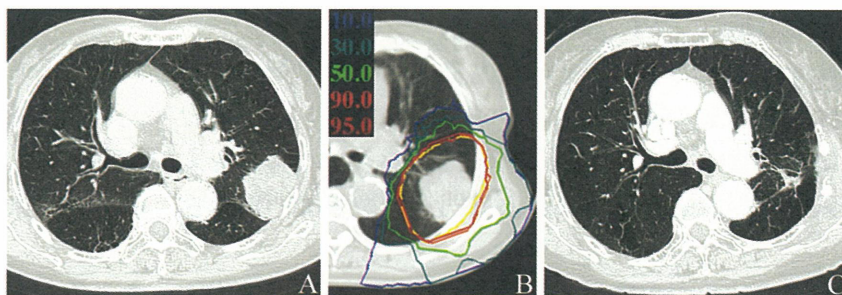


図4：炭素線治療後の経過

71 歳女性（左下葉扁平上皮癌 cT2N0M0，炭素線 40.0GyE/4 方向/1 回照射）の炭素線治療前の胸部 CT（A），線量分布（B，ラインと同色の数字が線量パーセントを示す）および炭素線治療 18 ヶ月後の胸部 CT（C）を示す。炭素線治療後の CT では腫瘍は著しく縮小しており，周囲肺には軽度の線維化が認められるが胸水の貯留は認められない。炭素線治療前後の肺機能の低下もごく軽度であり， PaO_2 は room air で治療前が 69.7mmHg，治療後 18 ヶ月で 69.5mmHg であった。（文献[2]より引用，一部変更）

生存率を検討すると累積 3 年粗生存率は T1：75.6%，T2：49.9%，累積 5 年粗生存率は T1：54.7%，T2：46.1% であった。比較のために外科療法の結果を検討すると，1999 年 1 年間の肺癌切除例の成績（日本肺癌学会と日本呼吸器学会の合同調査[8]による）では累積 3 年粗生存率は臨床病期 IA 期：84.4%，IB 期：70.3%，累積 5 年粗生存率は IA 期：77.0%，IB 期：60.1% であった。われわれの炭素線治療群は平均年齢が 10 歳上であり，またその 75% が手術不適症例であったことを考慮すると，IA 期では治療後 3 年までは手術例と大きな差がないことは注目に値する。IB 期で生存率の低下がみられるのは，炭素線治療が術式としては外科療法の肺部分切除に相当するものであることもその一因ではないだろうか。ちなみに炭素線治療後の原病 5 年生存率は IA 期 87.3%，IB 期 59.2% であり，炭素線治療の成績は外科療法の成績に匹敵すると言っても過言ではない。また 80 歳以上の高齢者においても，この 9 回分割照射法，4 回分割照射法による炭素線治療は 79 歳以下の症例に比較して成績の低下は認められておらず，高齢者に対しても安全で根治性の高い局所療法である[9]ことを強調したい。

1 回照射法は患者の身体的・精神的負担の少ない炭素線療法である。臨床試験の結果はいまだ報告するに至らないが，高い抗腫瘍効果と安全性が期待される。図 4 に炭素線治療 1 回照射前後の CT と線量分布を示すが，腫瘍の著明な縮小が得られており周囲肺には線維化が軽度にとめられるのみであった。また皮膚反応[10]も軽度であり（図 5）安全な治療法である。

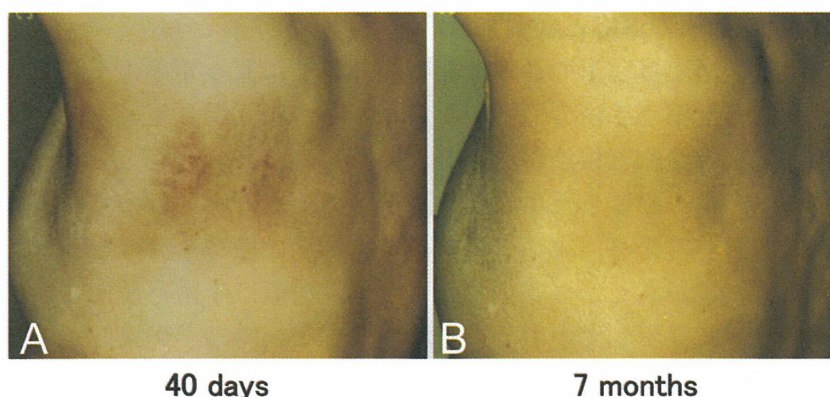


図5：図4と同一症例の皮膚反応

炭素線 40.0GyE/4 方向/1 回照射) 照射後 40 日 (A), 7 ヶ月 (B) の左背側胸部であり反応の程度はグレード 1。7 か月にはごく軽度の色素沈着を残すのみであった。(文献[10]より引用, 一部変更)

[X 線による定位放射線治療, 陽子線治療, 炭素線治療の成績]

X 線による定位放射治療[11-14], 陽子線治療[15-17], 炭素線治療[5, 6]の成績の報告の一部を表 1 に示す。いずれの方法も従来の多分割照射に比較して良好な局所制御率が報告

報告者	施設	Case (IA:IB)	粗生存率	局所制御率
定位放射線療法				
Uematsu [11] (IJROBP 2001)	防衛医大	50 (24:26)	66 (3yr)	94* (22-66mo)
Timmerman [12] (CHEST 2003)	インディアナ 大学	37 (19:18)	64 (median 15.2m)	84* (median 15.2m)
Onishi [14] (JTO 2007)	多施設共同	257 (164:93)	30.2/70.8**	86.0 (57.1/91.6)** (median 38m)
陽子線治療				
Bush [16] (CHEST 2004)	ロマリンダ 大学	68 (29:39)	44 (3yr)	T1:87 (3-5yr) T2:49 (3-5yr)
Nihei [17] (IJROBP 2006)	国立がん センター東	37 (17:20)	T1:83/83 (3/5yr) T2:82/--- (3/4yr)	T1: 82/82 (3/5yr) T2: 62/--- (3/4yr)
炭素線治療				
Miyamoto [5, 6] (IJROBP 2007, JTO 2007)	放医研	131 (72:59)	T1:76/55 (3/5yr) T2:50/46 (3/5yr)	T1: 99/97 (3/5yr) T2: 85/85 (3/5yr)

*non-censored study

**BED<100/≥100

表 1：I 期非小細胞肺癌に対する定位照射, 陽子線および炭素線治療の成績のまとめ

されているが, 炭素線は T2 肺癌に対しても良好な局所制御が得られていることが特徴である。また, 定位放射線治療は低線量ながら広く正常肺が照射される (図 3 B) ことが適応の制限となる場合があることが報告[18]されており, この点は注意を要する。

[肺癌に対する炭素線治療の適応と展望]

現在の炭素線治療の適応は以下の通りである。外科医によって手術不適と判断された場合はもちろんであるが、縮小手術の適応であると判断された場合も絶対的適応と考える。縮小手術の場合は炭素線治療と根治性に差がないばかりか、サージカルマージンに関しては肺を虚脱させることなく膨張したまま CT 画像上で治療計画を行って照射する炭素線治療のほうが有利であると言える。末梢 I 期非小細胞肺癌の標準治療はこれまでは外科療法であったが、局所制御率が高くかつ安全である炭素線治療は手術と並んでファーストラインの根治局所療法として提示して患者の選択に任せてよい時期が到来したと言えるのではないだろうか。

I 期非小細胞肺癌に対する炭素線治療は安全で根治性が高いことが示されてきており、今後は不顕性転移をコントロールするアジュヴァント療法の併用が望まれる。治療適応は I 期肺癌から局所進行癌へ広がるものと期待されるが、局所進行肺癌に対する炭素線治療には化学療法（抗癌剤）や分子標的治療薬の併用が望まれる。低侵襲かつ有効な全身療法の発展と相まって局所進行肺癌に対する炭素線治療の意義は益々高まるものと期待する。

[終りに]

炭素線治療には大型の加速器を含めた高額の治療設備が必要なことが改善すべき点であるが、放医研、兵庫県立粒子線医療センターについて群馬大学に国内第 3 の治療施設が建設中である。シンクロトロン径の直径は 1/2 に小型化され建設費も低減されている。現在は先進医療が適応されて、臨床試験以外は 314 万円（一治療）が請求されるが、すでに保険収載も検討されており一般的な医療として認知される日も近いものと考ええる。

《文献》

- 1) 馬場雅行, 須金紀雄, 他: M00K 肺癌の臨床 2008-2009: 303-311, 2008
- 2) 馬場雅行, 須金紀雄, 他: 臨床放射線 53: 142-150, 2008
- 3) Minohara S, Endo M, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:121-125, 2003
- 4) Miyamoto T, Yamamoto N, et al.: Radiother Oncol 66:127-140, 2003
- 5) Miyamoto T, Baba M, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:750-8, 2007
- 6) Miyamoto T, Baba, et al.: J Thorac Oncol 2:916-26, 2007
- 7) Baba M, Miyamoto T, et al.: Proceedings of 10th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine (HCPBM):29-30, 2005
- 8) 下方 薫, 蘇原泰則, 他: 肺癌 47: 299-311, 2007
- 9) Sugane T, Baba, et al.: Lung Cancer (2008),
doi:10.1016/j.lungcan.2008.07.007
- 10) 馬場雅行, 山本直敬, 他: 医学のあゆみ 227: 746-751, 2008
- 11) Uematsu M, Shioda A, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 51:666-670, 2001
- 12) Timmerman R, Papiez L, et al.: Chest 124:1946-55, 2003
- 13) Nagata Y, Katayama K, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:1427-31, 2005

- 1 4) Onishi H, Shirato H, et al.: J Thorac Oncol 2 (7 Suppl 3):S94-100, 2007
- 1 5) Shioyama Y, Tokuuye, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 56:7-13, 2003
- 1 6) Bush DA, Slater JD, et al.: Chest 126:1198-203, 2004
- 1 7) Nihei K, Ogino T, et al.: Int J Radiation Oncology Biol Phys 65:107-111, 2006
- 1 8) Timmerman R, McGaary et al.: J Clin Oncol 24 : 4833-4839, 2006

肝癌に対する重粒子線治療

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

加藤博敏、安田茂雄、柳 剛、今田浩史、山田 滋、溝江純悦、鎌田 正、辻井博彦

1. はじめに

肝細胞癌に対する重粒子線治療の臨床研究は放射線医学総合研究所において 1995 年より開始され、2005 年からは高度先進医療に昇格し、現在、先進医療として 2 回／2 日間照射法による治療を行っている。治療に伴う侵襲は極めて低く、ほぼ全例が 1 日 1 回、計 2 日間の治療を終えた当日に退院する。最近、外来治療も開始した。

2. 肝細胞癌に対するこれまでの治療方法

わが国の肝細胞癌の 85% はそれ自体が高度の肝障害である肝硬変に発生するため、癌を治すことだけにとらわれると、肝機能を低下させ、結果的に生命を脅かす危険を常に伴っている。また、一旦治療が成功した場合でも、肝細胞癌の発生母地である肝硬変を合併する限り、新たな発癌の機会にみまわれることになる。したがって、狙った腫瘍は必ず治せること（高い根治性）と、侵襲が低く、次の治療に耐え得る肝機能を温存できること（低侵襲性）が、肝細胞癌の治療法に課せられた必須条件だと言える。

これまで実際に行われてきた代表的な治療法は、肝切除療法：癌そのものを除去する、肝動脈化学塞栓療法（TACE）：癌の栄養血管を塞栓する、エタノール注入療法（PEI）：エタノールを注入して凝固壊死させる、ラジオ波熱凝固療法（RFA）：ラジオ波で熱凝固させる、である。それぞれの利点と欠点をあげると、肝切除療法は、癌細胞を取り除く最も確実な方法だが、肝、全身への負担が大きい(1)。TACE は安全で比較的侵襲が低く有用な治療法だが(2, 3)、根治性に限界がある(4, 5)。PEI や RFA は簡便で根治性の高い治療法だが、比較的小さい癌（3cm 以下）に効果が限られる(6, 7)。つまり、根治性が高く、低侵襲でかつ大きな癌にも有効な治療法はこれまで存在しなかったと言っても過言ではない。

3. 放射線治療

肝細胞癌の治療として放射線治療を行うことは、放射性肝障害の問題からこれまでは困難であると考えられていた(8, 9)が、最近では照射機器の進歩に伴い局所に限った照射が可能となったことから、肝臓に対する放射線治療の研究が進んでいる(6) (10)。高エネルギー X 線は、単独療法から始まり、他治療と併用して根治性を高める研究が行わ

れている(11-13)。

近年、陽子線治療の高い治療効果が報告され(14-17)この優れた線量分布の有用性が明らかとなった。わが国は肝細胞癌に対する陽子線治療で世界の先駆的役割を担っており、筑波大学陽子線医学利用研究センター(16)と国立がんセンター東病院(17)から優れた治療成績が報告されているので、その内容について概説する。前者は162例192病変についてのretrospectiveなまとめで、最大腫瘍径中央値3.8cm、分割回数10-24回(中央値16回)、総線量50.0-88.0Gy(中央値72.0Gy)、5年局所制御率87%(陽子線単独治療例45例で81%、他治療との併用例117例で91%)と報告されている。後者は陽子線単独治療の第II相臨床試験の報告で、最大腫瘍径中央値4.5cm、分割回数20回、総線量76.0Gy、1年および2年局所制御率96%と報告されている。両者とも、重篤な有害事象の報告はなかった。

4. 肝癌に対する重粒子線治療の概要

重粒子線は、非常に優れた線量集中性に加えて、陽子線やX線よりも高い生物効果(細胞致死作用)を有するため、格別に高い治療効果が期待でき、根治性と低侵襲性とを兼ね備えた新しい治療法として期待されている(18-20)(21-24)。

これまでに放医研で治療を行った全症例約4000例のうち13%が消化器癌(肝細胞癌、膵癌、食道癌、直腸癌術後骨盤内再発)だった(25)。肝癌に対しては、肝細胞癌に対する臨床試験が1995年6月から2005年8月まで行われ、安全性と有効性が確認された後、現在、1日1回、2日間で治療を終了する2回法による先進医療が行われている。一方、臨床試験としては、転移性肝癌(大腸癌肝転移)を対象に、1日で治療を終える1回法の第I/II相試験が進行中である。

肝細胞癌に対する重粒子線治療臨床試験は1995年6月より開始された。第一次および第二次の第I/II相試験では至適線量を求めるため、1回線量を10%ずつ増加させる線量増加試験を行った(21)。これらの結果を踏まえて、第三次プロトコルでは、1回線量13.2GyE、4回照射、総線量52.8GyEに固定した第II相試験を行った(23)。次いで、第四次プロトコルではさらに短期の2回/2日間照射法に関する第I/II相試験を、1回線量16.0GyEから19.4GyE(総線量32.0GyE-38.8GyE)まで行った(24)。全てのプロトコルにおいて大部分の症例が、他の治療後の無効例もしくは再発例か、既存の治療法では十分な治療効果が期待できないと判断された症例だった。

今回は、全症例の経過観察期間が3年以上となった4回照射法までの臨床試験成績を述べる。2回照射法は観察期間が短いため、今回の解析には含めなかった。

5. 有害事象

治療に関連した死亡、および治療が直接引き起こした肝不全は一例も見られなかった。重粒子線治療の肝機能への影響を評価するために、肝障害度の国際標準である Child-Pugh スコアを用いて、治療開始後のスコアの変化の程度を検討した。Child-Pugh スコアを用いることにより肝障害度を 5 点から 15 点の間で評価でき、肝機能の悪化に伴い点数の上昇が見られるが、重粒子線治療に伴う点数の上昇は、早期（治療開始後 3 ヶ月以内）、晚期（治療開始後 3 ヶ月以降）とも多くの症例において 1 点以下に留まり（図 1）、肝機能の変化は軽微であることが明らかになった。特に臨床的に意義の高い

Child-Pugh score の治療開始後の変化

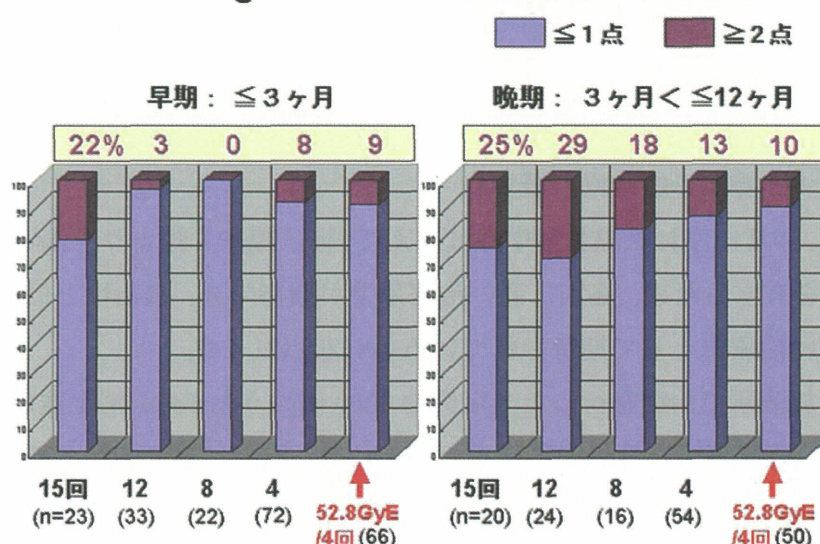


図 1：治療開始前後の Child-Pugh score の変化

肝障害度の指標として国際標準である Child-Pugh score の治療開始前後の変化を検討した。Child-Pugh score により肝障害度を 5 点から 15 点の間で評価できる。肝障害度の増悪に伴い点数の上昇が見られるが、治療による点数の上昇は、早期（治療開始後 3 ヶ月以内）、晚期（治療開始後 3 ヶ月以降）とも、多くの症例において 1 点以下に留まった。特に 8 回、4 回の短期照射においてその傾向が強かった。

晚期において 2 点以上上昇した症例の割合は、分割回数が少なくなるほど（照射期間が短くなるほど）小さくなる傾向が見られた。ただし、重粒子線治療そのものの影響を評価できるよう、観察期間内に、肝機能に影響を与える可能性のある他疾患（胆管胆石嵌頓など）を罹患した症例や肝内病変（局所再発や他部位再発）に対して追加治療が施行された症例は解析対象から除外した。

その他、皮膚および消化管においても重篤な有害事象は見られず、いずれも許容範囲内と判断された。

6. 治療成績

肝細胞癌は肝硬変を母地とするため次々と発生してくる。このため、症例の生存はそれら再発病変に対する治療や、肝機能が低下した際の肝不全の治療も含めた全体の成果により決定し、生存率は特定の治療法だけの成果を反映しない。よって、肝細胞癌の治療成績を治療法別に比較する場合、生存率ではなく局所制御率による方が判りやすいといえる。本臨床試験の場合、全体の 57%が他治療後の無効もしくは再発例であり、かつ、第 I/II 相試験では有効治療線量を求めるための線量増加試験を行ったため、適正線量よりも低い線量による治療が混在している可能性がある。このため、本臨床試験における生存率を単純に他の治療法と比較することはできない。

本稿では、解析対象を重粒子線治療開始からの経過観察期間が 3 年以上の症例とし、全解析対象病変の局所制御率を、プロトコル・分割回数別に示した。分割回数間で有意差は無かったが、短期照射ほど局所制御率が高い傾向がみられた（表）。

表 肝細胞癌に対する重粒子線単独治療（分割回数別の局所制御率）

試験内容	第 I/II 相	第 I/II 相				第 II 相
分割回数	15	12	8	4		4
総線量 (GyE)	49.5-79.5	54.0-69.6	48.0-58.0	48.0-52.8		52.8
病変数	24	34	24	28		47
最大腫瘍径 (cm)						
中央値	5.0	3.7	3.1	4.6		3.7
範囲	2.1-8.5	1.5-7.2	1.2-12.0	2.2-12.0		1.2-7.5
1 年局所制御率 (%)	92	97	91	89		96
3 年局所制御率 (%)	81	86	86	89		96
5 年局所制御率 (%)	81	86	86	89		96

7. 重粒子線治療の実際－準備と日程、外来治療も可能－

重粒子線の優れた線量集中性を十分に生かす目的で、固定具の作製と金属マーカの肝内刺入を行っている。マーカは、長さ 3mm、直径 0.5mm の放射性活性を持たないイリジウム針で、腫瘍周辺部に 1 ないし 2 本を超音波ガイド下で刺入する。この後、固定具を装着して治療計画用 CT を撮像し、コンピューターを用いて 3 次元治療計画を行う。治療計画通りの照射を実現するため、予めリハーサルを行い、マーカ、脊椎、肋骨、横隔膜などを指標として X 線透視による位置合わせを行い照射位置を確定しておく。毎回の照射直前にも X 線透視下で位置の確認を行い、誤差 2 mm 以内(平均 1 mm 以下)の精密照射を行っている (図 2)。

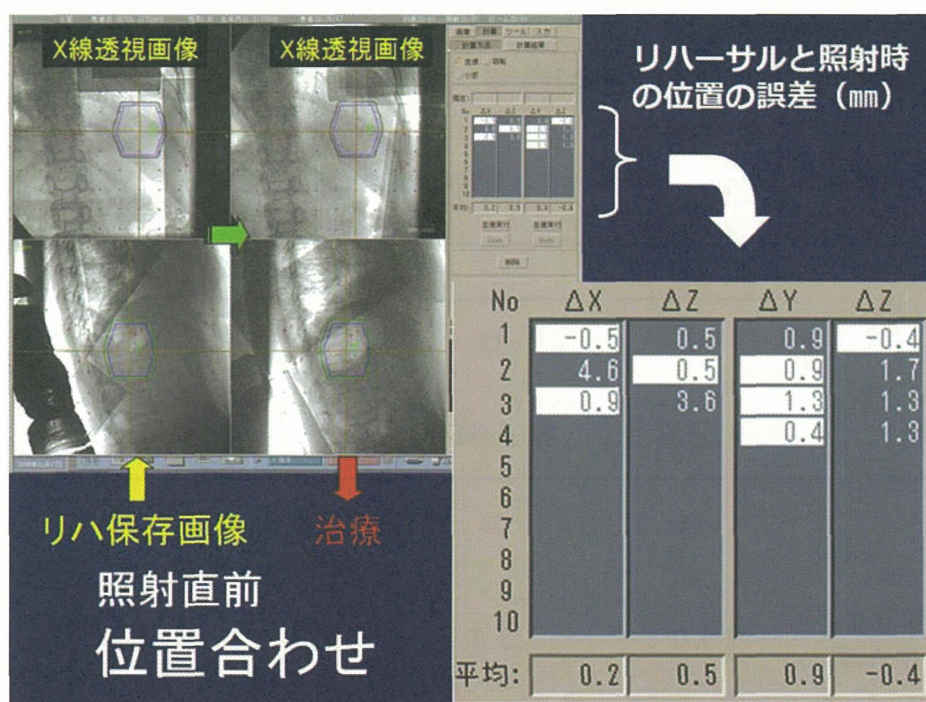


図 2：誤差 2 mm 以内の精密照射

治療計画通りの照射を実現するため、予めリハーサルを行い、マーカ、脊椎、肋骨、横隔膜などを指標として X 線透視による位置合わせを行い照射位置を確定しておく。毎回の照射直前にも X 線透視下で位置の確認を行い、誤差 2 mm 以内(平均 1 mm 以下)の精密照射を行っている。

肝細胞癌に対する 2 回法による先進医療の日程は、準備のための第一次入院(固定具作製、マーカ刺入、治療計画 CT)が 1 泊 2 日、治療のための第二次入院(リハーサル、治療)が 3 泊 4 日の、計 4 泊 6 日が標準である。ただし、リハーサルと治療は外来でも可能であり、この場合の入院は準備のための 1 泊 2 日のみとなる (図 3)。最近、外来治療も開始した。

肝細胞癌の重粒子線治療の実際

1. 準備：入院(1泊2日)

固定具作製、マーカー刺入、治療計画CT

2. 治療：入院(3泊4日)

リハーサル(前日)

治療(1日1回×2日間)

→ 外来で

図3：2回法による先進医療の標準日程

2回法による先進医療の日程は、準備のための第一次入院（固定具作製、マーカー刺入、治療計画CT）が1泊2日、治療のための第二次入院（リハーサル、治療）が3泊4日の、計4泊6日が標準である。ただし、リハーサルと治療は外来でも可能であり、この場合の入院は準備のための1泊2日のみとなる。最近、外来治療も開始した。

8. 重粒子線治療が最も適している症例とは

広範囲に浸潤している例、多発例は重粒子線単独での根治は困難である。肝機能による制約は少なく、中等度以上の肝機能を有すれば（Child-Pugh grade A もしくは B）適応となる。3cm以下の病変は、PEI、RFAといった低侵襲、高い局所制御率、低コストの治療法が存在するので、何らかの理由で、PEI、RFAが受けられない例が重粒子線治療の適応と考えられる。3cmを超える病変は、PEI、RFAのみでコントロールする事は困難であり、重粒子線治療の良い適応である。

病変が一箇所を集まっていて一緒に照射できる場合、52.8GyE/4回で治療した最大腫瘍径が3cmを超え5cm以下の症例の治療成績は、局所制御率で1～5年以降90%、累積生存率で1年95%、3年71%、5年67%と良好であり、さらに、手術可能と思われる単発で肝機能良好例（Child-Pugh grade A）では、1年累積生存率94%、3年81%、5年75%と大変良好だった。この成績は、肝切除の治療成績、例えば、単発・最大腫瘍径2～5cm・肝障害度Aの累積生存率1年95%、3年80%、5年66%（26）と比べて、優るとも劣らない可能性が明らかになった（図4）。

手術可能な条件での累積粗生存率 ：単発、3-5 cm、Child-Pugh A

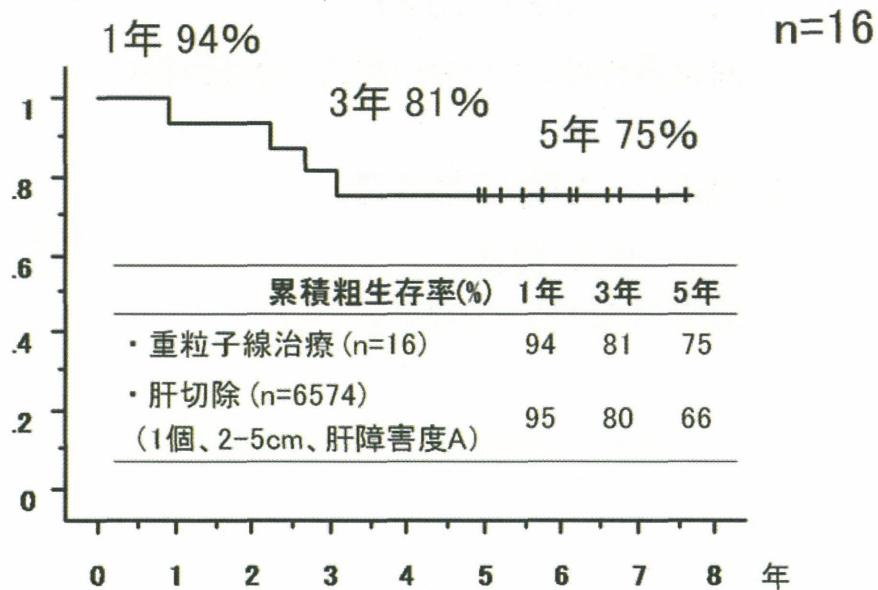


図4：手術可能症例の累積生存率（52.8GyE/4回による治療）

手術可能と思われた症例、単発で腫瘍径3～5cm、肝機能良好例（Child-Pugh grade A）では、1年累積生存率94%、3年81%、5年75%と、大変良好な生存率が得られた。この成績は、肝切除の治療成績、例えば、単発・最大腫瘍径2～5cm・肝障害度Aの累積生存率1年95%、3年80%、5年66%（26）と比べて、優るとも劣らない可能性が明らかになった。

以上より、中等度以上の肝機能を有し、局所に病変が集まっている症例で、最大腫瘍径が3cmを超えるような症例（5cm以下が理想）は、重粒子線治療の最も良い適応例と考えられる。ただし、病変が消化管に接している場合は、放射線障害の観点から見て、原則として治療は禁忌である（次項6．参照）。

症例 1

76才，女性，8.5cm，無再発

66.0GyE/15回

治療前

1年後

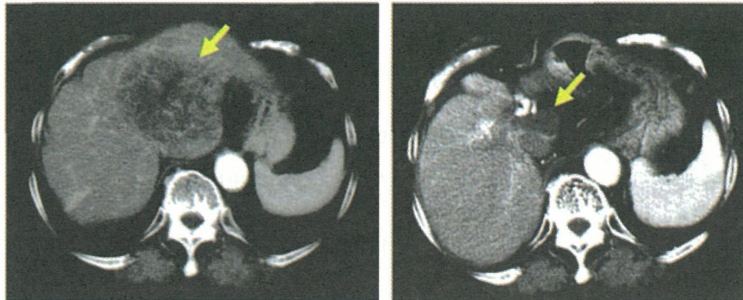


図 5 : 症例 1

症例 2

72才，男性，4.6cm，無再発

52.8GyE/4回

治療前

1年後

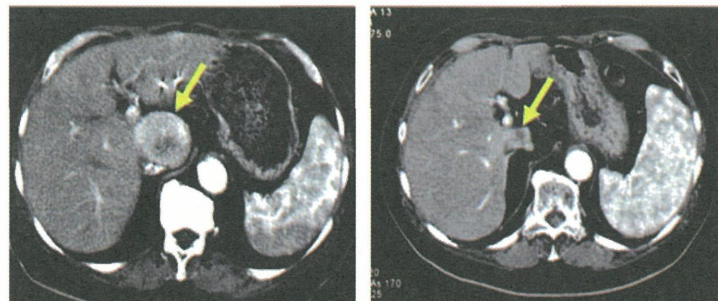


図 6 : 症例 2

症例 3

77才，男性，10.5×7.7cm，無再発

38.8GyE/2回

治療前

1年後

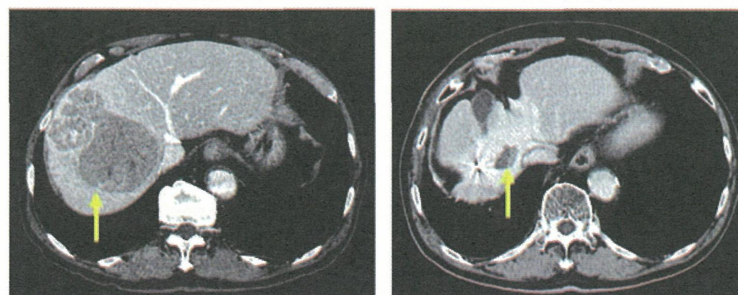


図 7 : 症例 3

9. 適応拡大に向けて、消化管近接例に対する最近のアプローチ

消化管近接例は、高度の放射線障害の危険性があることから、これまでは重粒子線治療の非適応例とされてきた。しかしながら、10 年以上にわたる臨床研究の結果、肝細胞癌に対する重粒子線治療の局所制御率が 95%であることが明らかになった今、消化管が近接することだけが理由で治療ができない症例を減らす目的で、腫瘍と消化管の間に腹腔鏡下にスペーサーを挿入し、根治照射のための十分な安全域を確保して重粒子線治療を行なう方法を開発した。既に 10 例を経験し、今のところ特に問題なく通常の重粒子線治療と同様の経過をたどっている。今後、長期間の安全性が確認できれば、重粒子線治療の適応の拡大につながることが期待される。

10. おわりに

腫瘍径に係わらず、安全で高い治療効果を発揮できる重粒子線治療は、高コストであることを除けば、肝癌治療の最良の選択肢の一つである。同時性、異時性の多発をきたす肝細胞癌の特性を考えると、今後は、他治療との連携を一層深め、重粒子線治療施設の全国普及を含めた環境整備を行い、集学的治療の一角を担える治療法として認知されることが目標である。

文献

1. Ribeiro A, Nagorney DM, Gores GJ. Localized Hepatocellular Carcinoma: Therapeutic Options. Current Gastroenterology Reports 2000;2:72-81.
2. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:1164-1171.
3. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Lancet 2002;359:1734-1739.
4. Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M. Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial embolization. Cancer 1994;73:2259-2267.
5. Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T, et al. Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cancer 1993;72:3593-3598.
6. Ohto M, Ebara M, Yoshikawa M, et al. Radiation therapy and percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG,

- editors. Neoplasm of the Liver. Tokyo: Springer-Verlag; 1987. p. 335-341.
7. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000;232: 381-391.
 8. Ingold DK, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol* 1965;93:200-208.
 9. Phillips R, Murikami K. Primary neoplasms of the liver, Results of radiation therapy. *Cancer* 1960;13:714-720.
 10. Robertson JM, Lawrence TS, Dworzanin LM, et al. Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1286-1293.
 11. Yasuda S, Ito H, Yoshikawa M, et al. Radiotherapy for large hepatocellular carcinoma combined with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection therapy. *Int J Oncol* 1999;15:467-473.
 12. Cheng J C-H, Chuang VP, Cheng SH, et al. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:435-442.
 13. Guo W-J, Yu E-X. Evaluation of combined therapy with chemoembolization and irradiation for large hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2000;73:1091-1097.
 14. Tsujii H, Tsuji H, Inada T, et al. Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:49-60.
 15. Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, et al. A New, Effective, and Safe Therapeutic Option Using Proton Irradiation for Hepatocellular Carcinoma. *GASTROENTEROLOGY* 1994;106:1032-1041.
 16. Chiba T, Tokuue K, Matsuzaki Y, et al. Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Review of 162 Patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:3799-3805.
 17. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al. Phase II Study of Radiotherapy Employing Proton Beam for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23: 1839-1846.
 18. Blakely EA, Ngo FQH, Curtis SB, et al. Heavy ion radiobiology: Cellular studies. *Adv Radiat Biol* 1984;11:295-378.
 19. Hall EJ. Radiobiology for the Radiologist. Fourth Edition. Philadelphia: Lippincott Company; 1994.
 20. Castro JR. Future research strategy for heavy ion radiotherapy. In: Kogelnih

- HD. editor. Progress in Radio-Oncology. Italy: Monduzzi Editore; 1995. pp. 643-648.
21. Kato H, Tsujii H, Ohto M. Clinical Study of Carbon Ion Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma. Hepatocellular Carcinoma: Screening, Diagnosis, and Management NIH 2004; 195-196.
 22. Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, *et al.* Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 1468-1476.
 23. Kato H, Yamada S, Yasuda S, *et al.* Phase II study of short-course carbon ion radiotherapy (52.8GyE/4-fraction/1-week) for hepatocellular carcinoma. HEPATOLOGY 2005;42, Suppl. 1:381A.
 24. Kato H, Yamada S, Yasuda S, *et al.* Two-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Preliminary results of a phase I/II clinical trial. J Clin Oncol 2005;23, Suppl. :338s.
 25. Tokuuye K, Kato H, Yamada S, *et al.* Chapter 19: Gastrointestinal Malignancies. PROTON and CHARGED PARTICLE RADIOTHERAPY 2008; 229-241.
 26. 日本肝癌研究会 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003) 2006.

前立腺癌：重粒子線治療の標準化と効率化

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院・第3治療室

岡田 徹(otohru@nirs.go.jp), 辻 比呂志(h_tsuji@nirs.go.jp)

1. はじめに

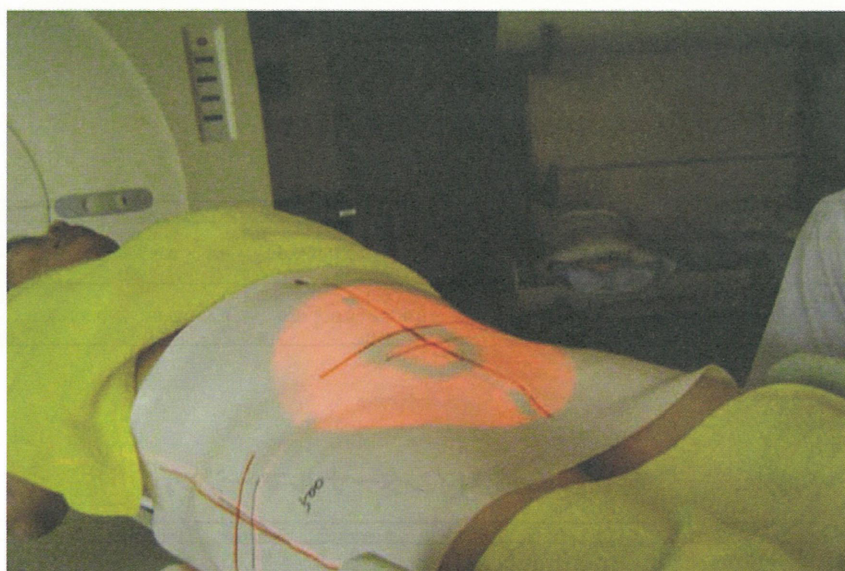
前立腺癌に対する外部放射線療法としては、通常のX線治療を用いた治療と、重粒子線や陽子線などの荷電粒子線を用いたものがある。その指向する方向性は、放射線の種類によらず、必要な領域にできるだけ限局した照射を行って、周囲正常組織へのダメージによる副作用をなるべく少なくすると同時に、病巣により確実な効果を与えるだけの線量を照射することである。放射線医学研究所（以下放医研）で行っている前立腺癌の重粒子線治療は、現状では非常に少ない副作用と極めて良好な抗腫瘍効果が同時に達成されている¹⁾²⁾。さらに重粒子線治療の適応疾患の中でも症例ごとのvariationが少なく、標準化や効率化を推進しやすいと考えられる。これまでに進めてきた標準化、効率化の経緯と今後の展望について紹介する。

2. 前立腺癌・重粒子線治療の標準化

2-1. 患者固定法と4次元CT

患者固定法については、仰臥位にて頭部と患者個別に作成したFoot-restにより足を固定し、下腹部も個別に作成したshell(図1)で固定することにより、直腸バルーンや呼吸同期を用いる必要の無い高精度の固定法を確立できた。その信頼性は実際の臨床結

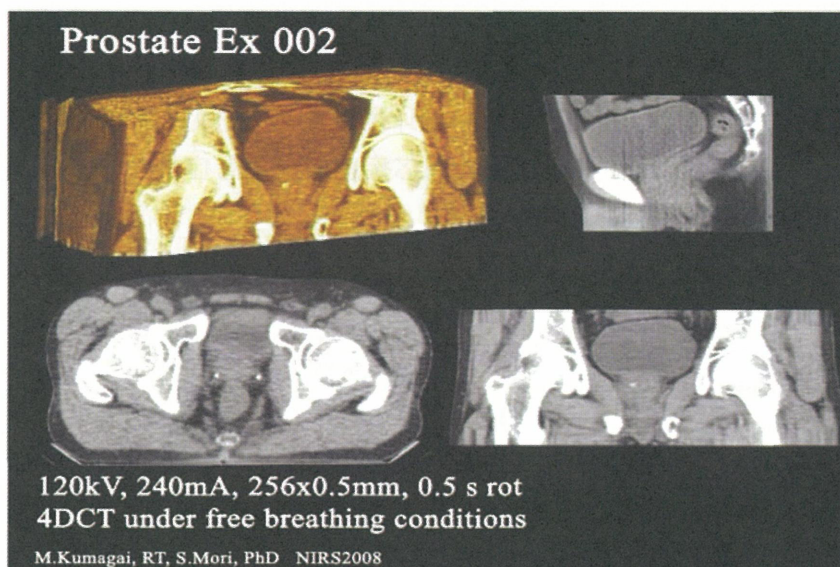
図1



果として低率の直腸障害と良好な局所制御率が物語っている。

さらにこの固定法について、256 列の 4 次元 CT を用いて、当センターの物理工学部とともに検証を行った。256 列 CT とは、検出器が 256 列あることで、1 回転で約 10 cm 厚さのボリュームを同時に撮像可能（通常の CT に換算すると 200 断面を同時に取得することが可能）であり、自由呼吸下で連続撮像することにより、臓器の呼吸性移動まで把握することができるものである。このため 256 列以上の CT は、4 次元 CT と呼ばれている。図 2 が実際に固定具を装着した患者の 4 次元 CT 画像の一例である。この画像

図 2



は、呼吸の特定の位相における静止画像であるが、連続撮像した画像を動画としても、肉眼的にはほとんど前立腺は動いていない。前立腺癌固定具装着時 20 症例の 4 次元 CT のデータが表 1、2 である。表 1 が重心から見た前立腺の動きで、表 2 がインター

前立腺の動き(重心)

Strategy		Left	Right	Anterior	Posterior	Superior	Inferior
Ungate	Mean (mm)	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1	0.1
	Min-Max (mm)	0.0 - 0.1	0.0 - 0.2	0.0 - 0.1	0.0 - 0.5	0.0 - 0.7	0.0 - 0.5
	S.D. (mm)	0.1	0.1	0.0	0.2	0.2	0.2
Gate	Mean (mm)	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
	Min-Max (mm)	0.0 - 0.1	0.0 - 0.2	0.0 - 0.0	0.0 - 0.5	0.0 - 0.5	0.0 - 0.2
	S.D. (mm)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

前立腺の動き(インターナルマージン)

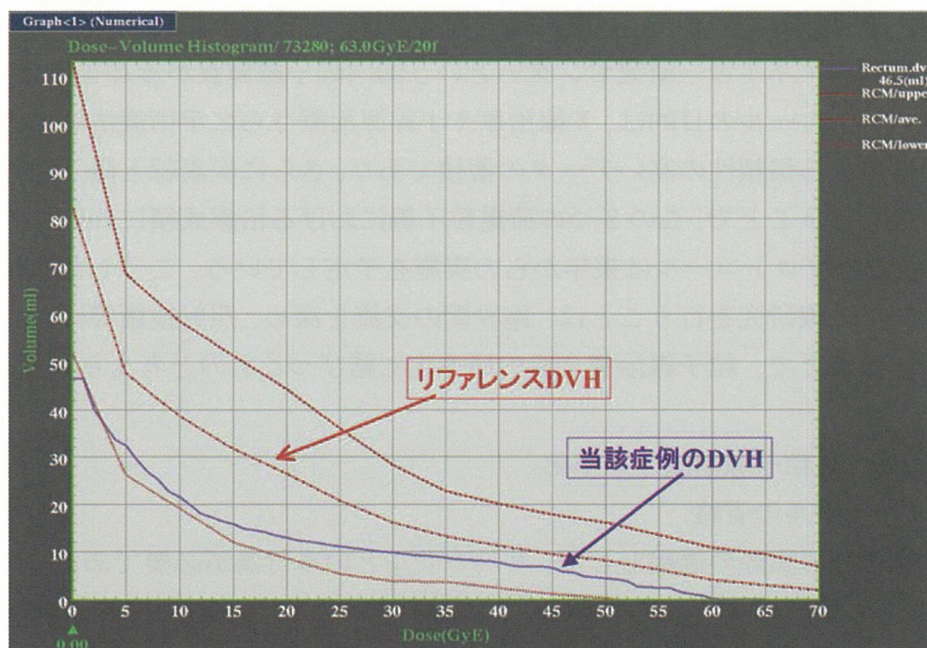
		Left	Rigth	Anterior	Posterior	Inferior	Superior
Ungated	Mean	0.1	0.0	0.0	0.3	0.1	0.4
	Max	0.8	0.0	0.0	1.6	1.0	1.0
	S.D.	0.2	0.0	0.0	0.6	0.2	0.5
Gated	Mean	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
	Max	0.0	0.0	0.0	1.6	0.0	1.0
	S.D.	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.2

ナルマージンからみた前立腺の動き（辺縁から見た前立腺の動き）である。重心の動きは最大 0.7 mm で、平均 0.2 mm の移動のみであり、辺縁の動きは最大 1.6 mm で、平均 1.0 mm 以下である。つまりこの固定法による前立腺の intra-fractional change が非常に小さいというデータであり、固定法を含めた現行の照射法が妥当であることを保証するものとする。

2-2. DVH の利用による有害事象の事前評価

治療計画については、ターゲットの設定法、特に治療後半で直腸前壁の位置まで照射野を縮小し、直腸の照射体積を縮小する方法を確立した。新たに作成された治療計画の評価として、直腸の dose-volume histogram（以下 DVH）を作成し、過去に直腸障害 1 度以下だった症例の平均 DVH（リファレンス DVH）と比較（図 3）することで、個別に

図 3



評価することを標準的方法として用いている。個々の症例の DVH がすべての線量レベルで、このリファレンス DVH より下方になるように計画することにより、照射前の計画段階で、事前に有害反応のリスクを低減できている。

2-3. 共通プロトコールによる多施設共同研究

近年、第Ⅲ相試験の多くは、無作為化臨床試験（Randomized controlled trial: 以下 RCT）のデザインである。RCT においては、系統誤差（バイアス）及び偶然の影響を減少させ、治療群間の比較可能性を上げるために、①無作為化（ランダム化）、②二重盲検が行われる³⁾。放射線治療における RCT では、従来、同一線種による異なる照射線量・回数にランダム割付を行い、効果を比較した少数の先行研究がある。しかしながら、線種が異なる治療間、すなわち重粒子線と光子線治療との間における RCT はいまだ行わ

れていない。その理由は、対象者がすでにある程度効果があることが推測されている特殊な治療を「希望」してきた患者であり、治療費が一般の放射線治療とは異なっているために、倫理的に問題が大きいためである。また放射線治療における二重盲検は先行研究同様に、システムの的に不可能であると考えられる。RCT が不可能な場合、代替として「観察研究」のスタイルをとる（よくデザインされた臨床観察研究）とされている⁴⁾。

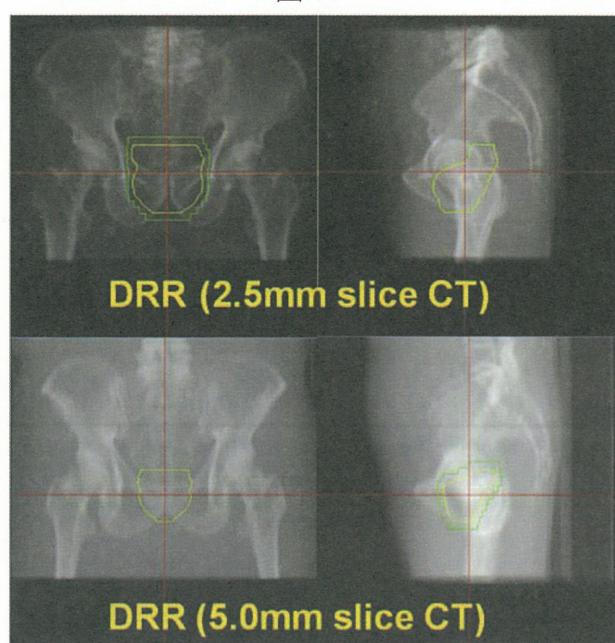
現在、この無対照試験のデザインを用いて、日本国内の陽子線治療施設と多施設共同第2相臨床試験の実施を準備中である。主要評価指標（プライマリエンドポイント）は、非再発生存率（生化学的及び臨床的）および粗生存率であり、副次的評価指標（セカンダリエンドポイント）は、有害反応発生率と QOL である。その中で普及を前提とした標準化のため固定法、治療計画法、位置決め法などについても情報交換を進めていく予定である。国内の粒子線治療施設で、共通の治療方針、治療方法を用いて治療を行うことにより粒子線治療の有用性を評価することが目的で、放医研をはじめ、国立がんセンター東、静岡がんセンター、兵庫県粒子線センター、筑波大学陽子線医学利用研究センター、若狭湾エネルギー研究センターという国内陽子線施設が参加を予定している。この共通プロトコルの目的は、X線治療や小線源治療さらに手術療法等の他治療との比較に対応できる信頼性の高いデータの蓄積であり、さらに炭素線と陽子線の同時期にデータ収集を行うことで、この2つの荷電粒子線における治療成績についての比較も可能とする。このプロトコルは来年からの実施を予定している。こうした他粒子線治療施設を共同で治療研究を行うことは、施設間の交流を深め、照射技術等についても情報を共有することで、粒子線治療全般の標準化に結びつくものと考えられる。

3. 前立腺癌・重粒子線治療の効率化

3-1. リハーサル省略

重粒子線治療の実際の過程として、リハーサルという行為が必要である。リハーサルの目的は、治療計画 CT から照射野ごとに再構成される digitally reconstructed radiography (以下 DRR) と同じ状態の X 線写真を撮像し、この X 線写真を重粒子線照射時に参照することで、照射時の位置決め時間の短縮を図ることである。以前は前立腺癌治療においても、このリハーサルを行っていた。しかし治療計画 CT 撮像の際、従来の 5 mm スライス CT から 2.5 mm の thin slice CT に変更したことにより、骨構造が明瞭に描出され照射時の位置決め耐え得る DRR を再構成することが可能になった。図 4 の上

図 4



段が 2.5 mm スライスの DRR で、下段が 5 mm の DRR である。2.5 mm の DRR では、5 mm のものと比較して股関節をはじめとする骨構造が明瞭に描出され、DRR の質が向上していることがわかる。この 2.5 mm スライスの CT を治療計画 CT に用いることにより、実際の過程にてリハーサルが省略可能となり、効率化に貢献していると考ええる。

3-2. 短期小分割化の推進

効率の向上を目的に、特に重要視しているのが治療期間の短期化である。前立腺癌は比較的増殖速度の遅い放射線抵抗性の癌であるため、通常の放射線治療と比べ 1 回に投与する線量を増加させることによって成績が向上する可能性がある。放医研における前立腺癌の重粒子線治療（表 3）は、1995 年 6 月に臨床試験と開始され、2000 年 2 月ま

表 3

プロトコール	期間	分割法 (GyE)	線量	症例数
線量増加	95.6~00.2	5週20回	54.0~72.0	96
第II相試験	00.4~03.11	5週20回	66.0	175
先進医療(1)	03.11~07.8	5週20回	63.0~66.0	291
先進医療(2)	03.11~08.7	4週16回	57.6	275
計	95.6~08.7			837

でに 2 つの第 I/II 相臨床試験を施行した⁵⁾。これらの臨床試験開始当初から比較的短期（5 週間 20 回分割）での照射に取り組み、これらのデータから適正線量は 66GyE も

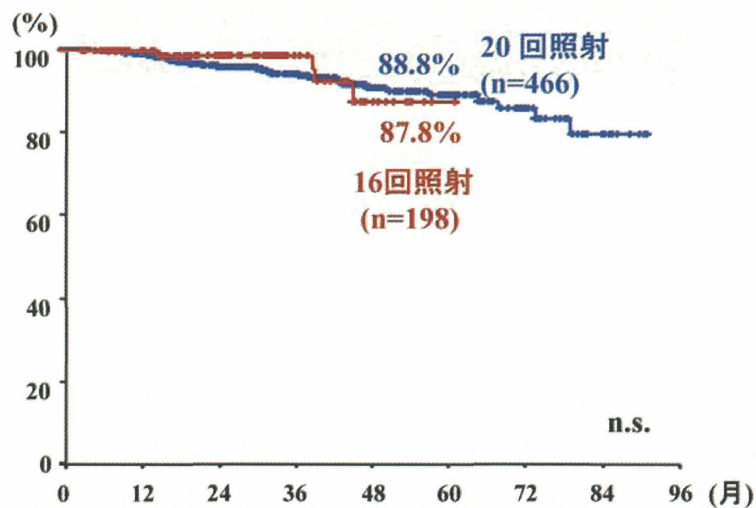
しくは63GyEであると考えられた。2000年4月からは第II相臨床試験が開始され、66GyEの5週間20回分割で、有効性、安全性の検証を行った。さらに、短期化を目指して5年前から4週間16分割の治療を実施し、5週間20回分割の治療と比較して副作用発生率は低下(表4)し、非再発率では遜色無い(図5)という期待通りの成績が得られた。

表4

線量分割 (GyE/f/週)	症例数	直腸 (%)				膀胱/尿道 (%)			
		G0	G1	G2	G3	G0	G1	G2	G3
66.0/20f/5週	250	79.6	17.2	3.2	0	30.0	61.6	8.4	0
63.0/20f/5週	216	89.4	8.8	1.9	0	58.8	38.4	2.8	0
57.6/16f/4週	97	87.6	10.3	2.1	0	61.9	37.1	1.0	0

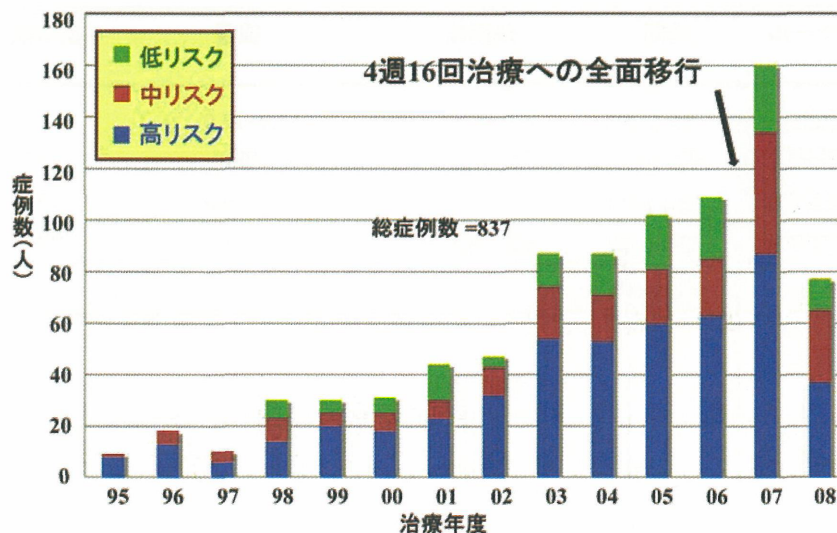
追跡期間中央値 66.0/20f/5週;54.2カ月, 63.0/20f/5週;24.6カ月, 57.6/16f/4週;31.3か月

図5



そこで2007年度後期からは全例で4週間16分割の治療を実施し、その結果として年間症例数も25%ほど増加した(図6)。

図6



さらに最近、将来に向けて 51.6GyE の 3 週間 12 回照射の治療を確立すべくトライアルを開始した。適応症例は、16 回照射の適応外のもので、膀胱頸部浸潤である局所高度進行癌である T4 や、ホルモン抵抗性の癌としている。まだ少数例であるが、早期反応に見る限り副作用の増強は見られておらず、今後の成果が期待される。

4. 今後の展望

既に推進している短期化のゴールとして、前立腺癌の重粒子線治療の目指すべき最終型は、1 回照射による局所再発 0%、有害反応 0%の達成である。この最終型に向けての検討課題は下記の 3 つと考える。

1 つ目は、短期化の段階的推進である。現状より短期の治療であれば、前立腺癌の病態生理にも合い、さらに外照射の欠点の克服にも繋がり、より多くの患者を効率よく治療することができる。しかし問題となるのは、有害事象の克服である。表 5⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ のよ

表 5

治療法	施設名	線量分割	BED		症例数	有害事象 ≥ G2	
			1.5	3.0		直腸	膀胱/尿道
IMRT	Christie H. ⁶⁾	50Gy/16f	154.2	102.1	705	5.0%	9.0%
IMRT	Princess Margaret H. ⁷⁾	60Gy/20f	180.0	120.0	92	6.3%	10.0%
IMRT	Cleveland CF. ⁸⁾	70Gy/28f	186.7	128.3	770	4.4%	5.2%
SRT	Virginia Mason MC. ⁹⁾	33.5Gy/5f	183.1	108.3	40	7.5%	20.0%
SRT	Stanford U. ¹⁰⁾	36.25Gy/5f	211.5	123.9	41	15.0%	29.0%
Carbon	NIRS	63.0GyE/20f	195.3	129.2	216	1.9%	2.8%
		57.6GyE/16f	195.8	126.7	97	2.1%	1.0%

IMRT(intensity-modulated radiation therapy:強度変調放射線治療)
SRT (stereotactic radiotherapy:定位放射線治療)
BED(biological effective dose:生物学的実効線量)

うに、通常放射線を用いた 5 回照射の SRT(stereotactic radiotherapy:定位放射線治療)では、BED(biological effective dose:生物学的実効線量)はそれほど高くないのにも関わらず、有害事象が高い。このように短期化は遅発性有害反応を見ながら慎重に進める必要がある。線量集中性が高く、生物学的効果の高い特徴を持つ重粒子線ならば有害事象を減らせる可能性があると考ええる。

次に照射精度の推進である。十分な短期化が実現後、さらなる照射精度が必要とされる。具体的には、照射室で CT を撮影し、事前に作成した照射データと照合し、必要に応じてデータを修正するシステムの構築が不可欠と考える。またデータを修正するまでの時間を効率化することも必要と考え、物理工学部とのさらなる連携が必要である。

3 つ目は、照射精度にも関連するが、Dose Painting が可能かどうかである。現在は前立腺全摘術と同じく、前立腺全体および精嚢に照射しているが、腫瘍だけを照射するのが理想である。治療前の腫瘍自体を同定することは経直腸エコーや MRI などを駆使しても、ようやく腫瘍の存在（正確な範囲ではなく）が検出できるのが現状で、しかもそ

れすら困難な症例も少なくない。現在では MRI の拡散強調像、拡散係数画像が最も有望であると言われており、さらなる診断精度の向上が望まれる。そして腫瘍自体を指摘可能であるならば、尿道への線量を減少させ、かつ腫瘍の部分に線量を増加させる不均一照射を、臨床試験を通して、確立したい。

5. おわりに

前立腺癌における重粒子線治療は、現状でも非常に少ない副作用と極めて良好な抗腫瘍効果が同時に達成されている。しかし重粒子線の特徴を考えれば、まだまだ線量分割についても、照射技術についても、改良の余地はあると考えられる。現状に満足することなく、標準化と効率化を念頭において、治療法の改良を進め、理想の治療に近づけていきたい。

引用文献

- ¹⁾ H. Tsuji, H. Ishikawa, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys., 63(4):1153-1160 (2005)
- ²⁾ H. Ishikawa, H. Tsuji, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys., 66:1084-1091 (2006)
- ³⁾ 名郷直樹:「EBM 実践ワークブックよりよい治療をめざして」、南江堂、(1999)
- ⁴⁾ S. Hulley, et al: Designing clinical research. Lippincott Williams & Wilkins, (2001)
- ⁵⁾ K. Akakura, H. Tsuji, et al: Prostate, 58:252-258 (2004)
- ⁶⁾ JE Livsey, RA Cowanet, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 57(5):1254-1259, (2003)
- ⁷⁾ JM Martin, T Rosewall, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 69(4):1084-1089, (2007)
- ⁸⁾ PA Kupelian, TR Willoughby, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 68(5):1424-1430, (2007)
- ⁹⁾ BL Madsen, RA His, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 67(4):1099-1105, (2007)
- ¹⁰⁾ CR King, JD Brooks, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys., in press

直腸癌術後骨盤内局所再発に対する 重粒子線治療

(Current status and Perspective of Heavy ion beam therapy for patients
with pelvic recurrence after primarily resected rectal cancer)

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院

山田 滋、柳 剛、安田 茂雄、今田 浩司、
加藤 博敏、鎌田 正、辻井 博彦

(＊本論文では、重粒子線とは、重イオン線なかでも炭素イオン線のことを意味します。Key Words:直腸癌,局所再発,重粒子)

1. 直腸癌術後再発について

大腸は小腸に連続する結腸と、その続きで仙骨上端から肛門までの直腸とで構成される。2004年の死亡数では大腸癌は男性で4位、女性では1位、男女計では肺・胃について3位となっている。一方、2000年の罹患数では男性で2位、女性では1位で、男女計では9.4万人と胃について2位であった。

大腸癌の術後再発率を検討すると、結腸癌と比較して直腸癌の方が再発率は高いことがわかる。再発部位を検討すると肝臓（肝転移）はほぼ同等であったが、肺・局所再発は直腸癌が結腸癌に比べて3倍以上と高率であった（表1）。再発に対する治癒切除例の5年生存率は

	例数	局所	肝臓	肺
結腸癌	2,746	1.9%	6.8%	3.2%
直腸癌	1,323	7.6%	7.3%	6.7%

表1 大腸癌術後再発率と再発部位
大腸癌研究会・プロジェクト研究 1991～1996年

肝転移の35～55%、肺転移40～50%に比較し局所再発では20～40%と低く、しかも、切除率は肝転移40～50%、肺転移20～40%に対し局所再発の切除率は10～40%と低いのが特徴であった（表2）^{1,2)}。これらの結果から、直腸癌の局所再発は、切除

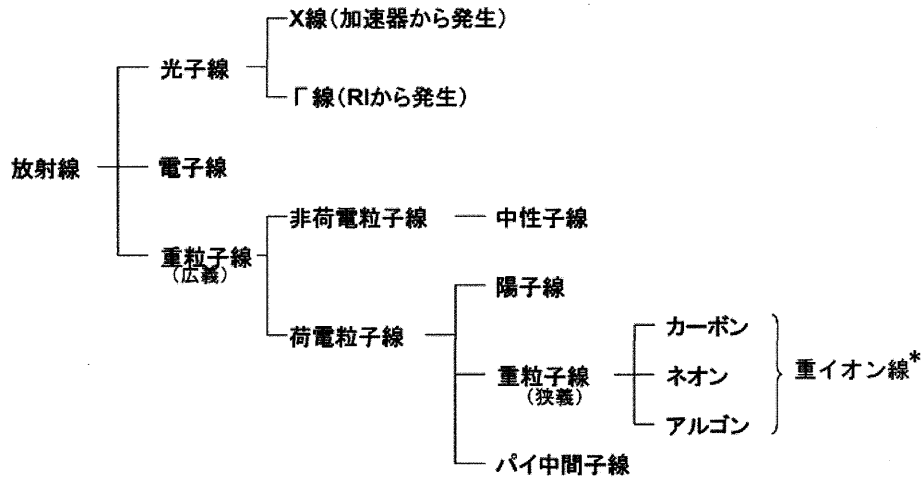
	切除施行率	治癒切除例の5年生存率
局所再発	10-40%	20-40%
肝転移	40-50%	35-55%
肺転移	20-40%	40-50%

表 2 再発部位別の切除施行率と生存率

の対象となるものが少なく、また切除となっても予後が悪いことより治療困難なことが臨床上大きな問題であった。

2. 重粒子線が期待される理由

重粒子線は①線量分布が優れている、②生物学的効果が高いという2つの大きな特徴を有する³⁾。線量分布が優れていることより腫瘍のみに選択的に線量を集中させることが可能である。直腸癌の局所再発では腫瘍の周囲に放射線感受性の高い消化管や膀胱などの臓器が近接することが多く、これらの臓器を避けながら腫瘍にのみ選択的に照射が可能となる。従来放射線抵抗性であった細胞にも高い殺細胞効果を有する。直腸癌の大部分は腺癌で、また術後再発は低酸素細胞の割合が多いと考えられている⁴⁾。腺癌および低酸素細胞は放射線抵抗性とされてきた。今までの臨床試験や基礎研究から従来放射線抵抗性であるこれらの細胞に対しても重粒子線治療は高い殺細胞作用を示すことが示されてきた(図1)⁵⁻⁸⁾。これらのことから直腸癌術後再発に対する重粒子線治療に期待がもたれた。



* 重イオン線(ICRU report 30より): 原子番号2より重い加速された原子核を高速で加速したもの

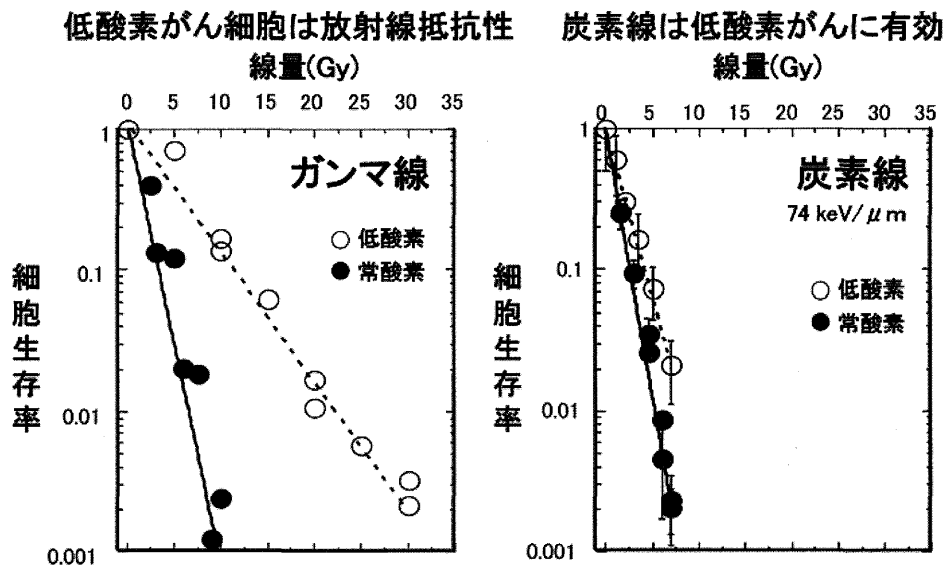


図1 マウス線維肉腫における常酸素下(○)および低酸素下(●)でのγ線と炭素線照射の細胞生存率 低 LET 線であるγ線では低酸素下では常酸素下に比べて約3倍抵抗性となっている。(文献4より引用)

3. 重粒子線治療の現状

I) 背景

再発腫瘍は消化管など放射線感受性の高い重要臓器に隣接していることが多く、従来の放射線治療では小腸などの耐用線量(約45Gy)

が低いことを考慮すると、再発病巣に根治線量を照射することは困難であった。さらに最近では 5FU などを中心とする放射線化学療法が行われるようになってきたが、それでも満足すべき数字ではなかった。

そこで線量分布に優れ、殺細胞作用の高い重粒子線に期待がもたれた。

II) 直腸癌術後再発に対する炭素イオン線治療の第 I/II 相試験および第 II 相試験の概要

直腸癌術後再発に対する炭素イオン線治療は、2001 年 4 月から第 I/II 相臨床試験(直腸術後 0003)が開始された。目的は、重イオン線治療に対する正常組織反応と腫瘍に対する局所反応の評価ならびに治療技術の確立であり、適正線量の決定のため線量を増加させる形式を採っている。本試験は 2004 年 2 月まで試験が行われ 38 例が治療された。この結果を受けて 2004 年 4 月から重粒子線の治療線量を 73.6GyE に固定し先進医療として第 II 相試験が開始され現在も継続中である。

III) 試験治療の内容

治療の対象は、直腸癌切除後の骨盤内(ただし初回時の手術野に近接した骨盤周囲の軟部組織もこれに含める)に限局する再発病変のみを有し、その再発腫瘍と消化管などの放射線感受性の高い臓器が 5mm 以上離れていること、および先行する直腸癌切除術で組織学的に完全に切除されていることが大きな条件である。さらには当該重粒子線治療部位に放射線治療の既往があったり、他に外科的治療の困難な合併疾患を有していたり、活動性の重複癌を有する患者さんは除かれた。炭素イオン線の線量はグレイ等価線量(GyE)で 67.2GyE/16 回/4 週間(1 回線量 4.2GyE)から開始し、照射効果と安全性を確認しながら 5% ずつの線量を増加し 70.4GyE, 73.6GyE で治療を行った。また第 II 臨床試験は第 I/II 臨床試験の最大線量である 73.6GyE を用いて治療を行った。

2001/04-2004/02 2004/04-2008/02

第 I/II 相臨床試験 38(+3)人

先進医療(第 II 相)

65(+2)

IV) 解析結果

(1) 第 I/II 相試験 (38 人)

(A) 正常組織反応

現在までのところ、消化管・尿路に grade 3 以上の重篤な副作用は認められていない。しかし、皮膚では遅発反応として、腫瘍の壊死層が皮膚経由で外と交通し膿瘍を形成した患者さんが 1 人認められた。

(B) 抗腫瘍効果と生存率

抗腫瘍効果として局所制御率（一定期間後の重粒子線照射野局所の腫瘍の再発あるいは再燃を認めない症例の割合）を検討した。3 年局所制御率で、67.2GyE で 70.0%、70.4GyE で 86.1%、73.6GyE で 81.8% と 70GyE 以上では良好な結果であった。また、3 年生存率は 67.2GyE で 36.0%、70.4GyE で 60.0%、73.6GyE では 75.0% と線量が高くなるにつれて生存率の上昇が認められた。

(2) 第 I/II 相試験の 73.6GyE 治療症例 + 第 II 相試験 (61 人)

現在重粒子線治療の治療線量で用いている 73.6GyE の線量で治療を受けた患者さんを解析した。内訳は第 I 相試験の 73.6GyE 治療患者さん + 6 ヶ月以上治療から経った第 II 相試験の患者さん計 61 人であった。

(A) 正常組織反応

現在までのところ、消化管・尿路に grade 3 以上の重篤な副作用は認められていません。皮膚では、腫瘍の壊死層が皮膚経由で外と交通し膿瘍を形成し皮膚の grade 3 となった患者さんが 2 例および吻合部再発にて腸管に潰瘍が見られた 1 例が認められた。

(B) 抗腫瘍効果と生存率

局所制御率は、1 年で 98%、2 年で 93%、3 年で 93%、5 年で 93% であった。これは重粒子線治療後 5 年の間に再発が起こる症例は 7% と極めて低い値であることを意味している。生存率は 1 年で 95%、2 年で 81%、3 年で 68%、5 年で 57% であった。

(C) 治療成績の比較

以上の成績を他の施設からの報告例と比較した。表 1 は直腸癌局所再発に対する一般の放射線治療での成績である。我々の重粒子線治療の成績は他の放射線治療の成績に比較して極めて高く良好な成績と思われる。

表3. 直腸癌局所再発に対する放射線療法の成績

報告者	患者数	治療線量(Gy)	2年生存率	5年生存率	局所制御率
Ciatto S 1982	108	35-50	5%(3y)	3%	
O'Connell 1982	17	50	45%	0%	24%(2y)
Wong CS, 1991	22	45-50	27%	16%	9%(5y)
Lybert MLM 1992	76	44(6-66)	61%(1y)	13%(3y)	28%(3y)
Knol HP, 1995	50	60(12-80)	27%	8%	
Murata, 1997	17	44.8(24-69)	32.9%(1y)		53%
	18	44.2(12-60)	44.4%(1y)		46%
山田2008	61	73.6	81%	57%	93%(1y)

次に我々の治療成績を他の施設からの手術治療の報告例と比較してみた(表5)。重粒子線治療を受けた症例の多くは手術の対象にはなかったが、重粒子線治療の成績は、手術治療の成績に比較して同等かあるいは高く、極めて良好な成績であることが示された。これらの結果から外科的治療を受けなくても外科的治療以上の良好な成績が得られることがわかった。

表4. 直腸癌局所再発に対する手術療法の成績

報告者	報告年	患者数	1年生存率	2年生存率	5年生存率
Katou	1994	32	93%	82%	46%
Garcia-Aguilar J	1999	42	88%	62%	35%
Wanebo	1999	53	91%	62%	31%
Salo JC	1999	71	88%	75%	31%
Saitou	2003	43	91%	78%	39%
Moriya	2004	48	95%	76%	36%
山田2008	2008	61	81%	57%	57%

4. 適応拡大への試み

高度先進医療に移行し、ニーズに応えるため適応拡大にもつとめてきた。骨盤内の再発病巣は、消化管や膀胱と近接していることが多く、重粒子線治療といえども消化管や膀胱が照射野から避けられないことで治療できない症例が少なくなかった。これらの症例に対しては外科医の協力を得て、腫瘍と消化管とに一定の距離を保つためにスパーサーを置くことで対応した。重粒子線治療の場合、消化管と腫瘍の距離が 5mm あれば消化管を安全に照射野からはずすことが可能である。このためスパーサーとして、ゴアテックスシート等を千葉大学・千葉県がんセンター・都立駒込病院・帝京大学・大阪大学・横浜市立大学の協力にて40例に施行し良好な結果が得られている。

1) 小林宏寿、橋口陽二郎、上野秀樹

大腸癌術後再発に関するフォローアップ

日本大腸肛門病会誌 59: 851-856, 2006

2) 杉原健一：再発大腸癌治療ガイドブック、南江堂、東京、2003、P89-149

3) 辻井博彦：重粒子線治療 放射線科学 46: 295-314, 2003

- 4) Wendling P, Manz R., Thews G, et al Heterogeneous oxygenation of rectal carcinomas in humans. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 180: 293-300, 1984
- 5) Ando K, Koike S., Nojima K: Mouse skin reactions following fractionated irradiation with carbon ions. *Int J Radiat Biol* 74: 129-138, 1998)
- 6) T. Kamada, H. Tsujii, H. Tsuji Efficacy and Safety of Carbon Ion Radiotherapy in bone and soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 20:4466-4471, 2002
- 7) Mizoe J, Tsujii H, Kamada T Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer *Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys.* 60:358-364, 2004
- 8) T. Miyamoto, N. Yamamoto, H. Nishimura Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* (in press)

骨軟部肉腫に対する重粒子線（炭素イオン線）治療

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター長

鎌田 正

骨や筋肉などから発生するがんは、一般に骨・軟部肉腫とよばれている。このような肉腫は、発生は少なく全身のどこにでもできる。そのため、正確な診断が難しく、椎間板ヘルニアや良性の“はれもの”として不完全な治療を受けていることも多い。このような骨・軟部肉腫治療の第一は外科手術であるが、その他に補助的に化学療法、放射線療法が行われている。近年、切除方法の進歩、MR、CTなどの新しい画像診断、手術に化学療法や放射線療法を組み合わせる集学治療の開発などにより、骨・軟部肉腫の治療は、大きく進歩している。なかでも骨から発生する肉腫の大半を占める手や足に発生する骨肉腫では、化学療法併用により、手や足を切断しない患肢温存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年生存率で10～20%であったものが最近では50～80%と著明に改善している。同様に筋肉などにできる軟部肉腫においても化学療法や放射線療法に加えて患肢温存手術が行われ、その5年生存率は70%以上となっている。しかし、脊椎やその周辺、あるいは骨盤付近などに肉腫ができた場合や、四肢でも進行した肉腫、術後再発肉腫などでは、化学療法の効果が不十分であったり手術も難しいことが少なくない。また、骨・軟部肉腫の多くは通常の放射線だけでは十分な効果が得られにくい放射線抵抗性腫瘍であることも知られている。近年、大きく進歩している骨・軟部肉腫の治療であるが、手術が難しいと判断された場合、有効な治療法が少ない。

放射線医学総合研究所では、医用重粒子加速装置（HIMAC）の炭素イオン線を用いて切除非適応となった骨軟部肉腫症例を対象に1996年に第I/II相臨床試験（線量増加試験）を開始、その後、第II相臨床試験（線量固定）を終了し、現在、主に先進医療として炭素イオン線治療を実施中である。これまで年間治療数は年を追うごとに増加し、最近では年間延べ100名前後に治療を行っており、総数では約500名の骨・軟部肉腫の症例に炭素イオン線治療を行ったが、その大半は、切除が難しいと判断された躯幹部（背骨や骨盤付近）に発生したものである。（表1）

炭素線治療骨・軟部肉腫登録数

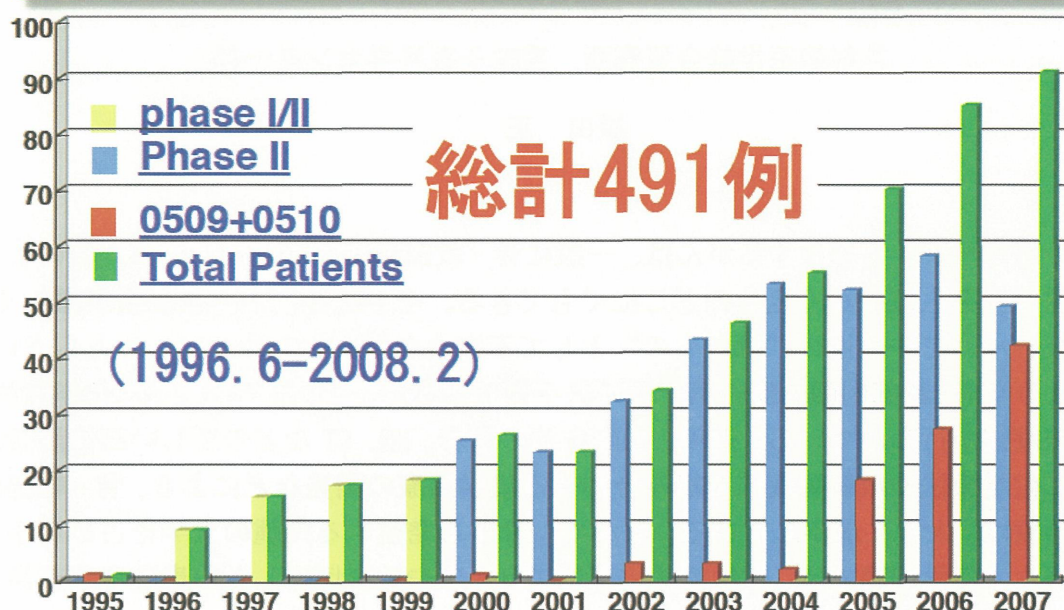


表 1. 骨・軟部肉腫治療の年度別総数

2000 年 4 月から 2008 年 2 月まで線量を固定した第Ⅱ相試験(先進医療で治療した症例を含む)で治療を行った 331 例(350 病巣)における累積 5 年局所制御率は 79%、5 年生存率は 57%であり、躯幹部に発生する骨・軟部肉腫で広範切除が困難な症例では、本治療が第一選択の治療となりつつある。特に切除が困難な躯幹部の骨肉腫でも 62%の 5 年局所制御率が得られ、5 年生存率は 28%となっている(但し、病巣のサイズが 10cm 程度までの小さなものでは 5 年局所制御率 96%、5 年生存率 45%)。特に脊椎やその近傍に存在する肉腫においても炭素イオン線の線量の集中性を利用した治療が可能であり、まだ症例数はすくないものの脊髄への影響を最小限にした良好な治療結果が得られている。(図 1)

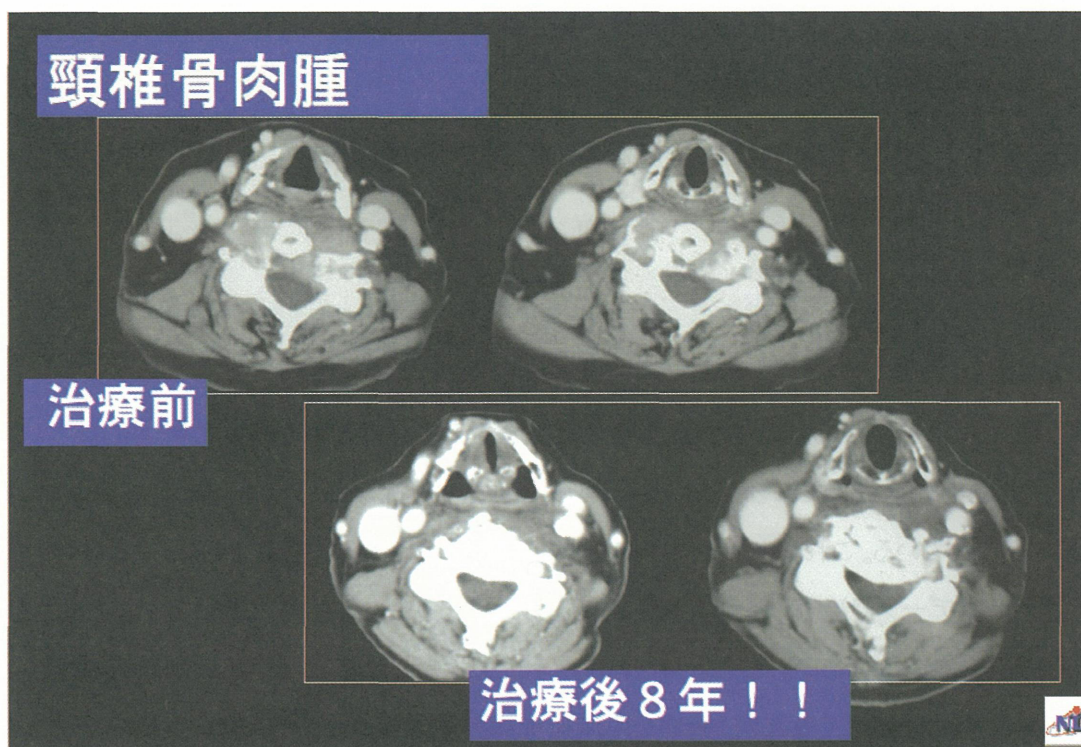


図1. 頸椎に発生した骨肉腫。治療前（上段）と炭素イオン線治療後8年（下段）

同様に脊索腫では切除が困難な仙骨／脊椎に発生した126症例において89%の5年局所制御率が得られている等、優れた成績が得られている。これまでのところ、四肢への照射経験は限られたものだが、患肢温存が困難な症例にたいしても切除や化学療法等との併用による患肢温存の適応拡大の可能性も考えられる。副作用としては線量増加とともに局所制御率の改善を認めたが、一方、最大線量を照射した群においては、一部に皮膚・軟部等の障害の発生を認めている。これも線量や照射方法を工夫することにより解決されている。ただ病巣の中に含まれてしまっている正常の神経や骨などについてはある程度の合併症は避けられず、これからの課題となっている。

骨・軟部肉腫に対する炭素イオン線による治療が開始されてからまだ10年程度であり、より長期の観察を続ける必要があるものの、切除非適応の症例のみならず、高齢者や切除にともなう機能損失が大きい症例では、炭素イオン線治療が今後、切除に替わる治療のひとつになりうるものと思われる。

現時点では、骨・軟部肉腫に対する炭素イオン線治療が可能な施設は、国内では2カ所であるが、既に新たな炭素イオン線治療が群馬大学に建設中であり、今後、より多くの骨・軟部肉腫治療を受け入れることが可能となると期待される。

臨床試験のあり方について

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長

花岡 英紀

1 はじめに

医師、研究者にとって臨床試験は、新しい治療方法を発見するための非常に魅力的な手段であり、医学の進歩に不可欠である。このため、本邦では疫学研究から、介入試験までさまざまな臨床試験が行われている。これによって、従来は経験に基づいた治療が主流であったが、科学的データに基づいたデータで治療方法の比較も可能となった。しかし、一方で、過去に必ずしも適切な試験が実施された訳ではない。そこで、本稿では、私たち医師、研究者がどのように臨床試験を実施すべきかについて述べてみたい。適切な臨床研究の計画立案から実施まで、さらに、被験者保護の立場から、社会から求められている事項についても触れてみることにする。

2 最近の報道について

最近の新聞報道によると、東京大学医科学研究所などで倫理指針違反があり甚大な人権侵害があったかのような報道が某新聞の第一面に報じられた。果たして、このような重大な違反があったか否かは不明であるが、報道にあるような「臨床研究に関する倫理指針」の施行は本年4月と目前にあり、私たち研究者は今後よりいっそう被験者の保護の立場から臨床データを取り扱う必要に迫られている。これは、ヒステリックな医療不信に基づく報道との側面も否定できないが、一方で、基本的な匿名化のルールが研究現場で必ずしも守られていない現実もあり、研究者の不勉強と無理解が状況を悪化させていることも事実である。多くの規制が研究の妨げになると主張する研究者はまずは自らの襟を正して、果たして己が被験者となった時に、その情報が自らを満足されるだけ適切に保護されているか見直す必要がある。昨今の臨床研究を取り巻く現状を見ると、最低限の義務を果たした上で、研究推進のための方策を考えるべきであると言わざるを得ない。

3 倫理指針の改訂について

昨年公布された倫理指針¹⁾の改訂の主な点を以下に示す。(表1) 第1は、疫学研究と

表 1

「臨床研究に関する倫理指針」改正のポイント（平成21年4月1日施行）

-
1. 観察研究のインフォームド・コンセント、検体の保存、提供、利用について、「疫学研究に関する倫理指針」と同等の規定を整備。
 2. 臨床研究実施に際しての研究者等への研修受講の義務づけ。
 3. 医薬品、医療機器による予防、診断、治療方法に関する臨床研究においては、健康被害発生時の補償のために事前に保険等手段を講ずること
 4. 侵襲性を有する介入研究については、臨床研究の公表を目的とするデータベースへの登録を求める。
 5. 侵襲性を有する介入研究で発生した予期しない重篤な有害事象、不具合等については、対処内容の公開、厚生労働大臣等への報告を求める。
 6. 全ての臨床研究において、重大な指針違反が判明した場合には、対処内容の公表及び厚生労働大臣等への報告を求める。
 7. 倫理審査委員会については、定められた事項について、年一回、厚生労働大臣等への報告を求める。
-

の整合性として検体の取り扱いを統一した点である。匿名化して保存するだけでなく、計画書に基づいて検体を保管し、解析をすることが求められている。計画外の解析については再度計画書を提出の上、同意等を得る必要がある。第2は、研究者に対して研修を受けることが義務づけられたことである。本年度は「ヘルシンキ宣言」、「本指針」、「GCP」の3つの臨床研究に関する法律や指針の改正があり、研究者は自らにどのようなことが新たに課せられたかを知る必要がある。このためにも研究者には研修は必要不可欠と言わざるを得ない。

第3は被験者保護のための無過失補償に関してである。今回の改訂において必ずしも金銭的な補償が義務づけられた訳ではないが、今後保険会社による補償制度が発表され、より被験者保護の体制を取ることが研究者に求められることになる。今回の改正では保険等の手段とあるため保険以外に適切な医療提供、自己負担費用の減免などの方策も対象となると考えられる。いずれにしろ、臨床研究に参加する患者さんが不利な立場とならない方を策を研究者は自ら準備をする必要がある。

第4は情報公開に関してである。すでに海外一流雑誌においては、試験前に公的な登録機関で情報公開をした臨床試験のみ掲載するとしており、これに追随する動きである。しかしながら、どこまで情報公開をすべきは特許や開発競争もあり、すべての情報を必ずしも

公開しなければならない訳ではない。あくまでも negative data について雑誌に掲載されないことについての医療資源の無駄を防ぐためである。つまり、否定的な結果が導きだされる臨床試験が繰り返し実施されないようにするための情報の共有化を目的としているのである。もっとも、素晴らしい有効性を示したデータのみでなく否定的なデータについても雑誌上で公開される機会が十分提供される必要があるが、このような機会は十分ではないと考えられる。

第5は有害事象の適切な公開と厚生労働大臣への報告である。有害事象に関しては治験の場合かなり厳密な取り扱いが求められるがこれに近い運用を医師が自ら行う臨床研究にも求めるというものである。治験と比較し市販薬を使用した試験がほとんどのため、これに該当する予期しない重篤な有害事象は決して多いとは言えないが、これも情報の共有化を目的として報告を義務づけたと言える。

第6は、指針違反についての報告、第7は、倫理審査委員会について報告を課しており、より適切な役割を果たすことを求めている。

4 倫理審査委員会について

次に倫理審査委員会の位置づけについて示す。本邦では IRB (Institutional Review Board) は治験審査委員会とされているがこれは決して正しくはない。IRB とは施設の審査委員会にすぎず、治験とは全く関係がない。すなわち IEC (Independent Review Board) と IRB は基本的に同義語としてとらえられてよく、ともに臨床試験の審議を行う委員会である。また、もう一つ重要な点は、これらの委員会は施設の長である病院長の諮問を受けて審議を行う点である。すなわち、病院長自ら実施について検討をするのではなく、第三者の委員会である IRB/IEC²⁾ に審議を依頼するのである。

本邦では IEC すなわち倫理審査委員会は先に示した臨床研究に関する倫理指針に基づいて臨床研究の審議を行わなければならない。また同時に疫学研究に関しては、疫学研究に関する倫理指針に基づいた審議が必要となる。従って、倫理審査委員会は倫理指針や疫学指針³⁾ に記載された人員構成に基づいて構成されていることとなる。

5 審議の目的について

次に IRB/IEC における審議の目的について3点示す。第一は、被験者の福祉は科学知識の進歩に先行するという点である。どんなに素晴らしい発想であっても、被験者の安全性

なくしては試験は成立しない。第二は、研究活動の客観的な審査が最も被験者を保護しやすく、倫理的に妥当な研究を推進しやすいという点である。私たち研究者は、時として研究と診療との紙一重の位置にいるため、研究という行為を外から客観的に観察されることは非常に重要であり、適切に計画書を作成し審査を受けることは重要である。第三は研究を前もって審査をすることは、人の権利と福祉が厳重に考慮されていることの重要な証明であるという点である。つまり適切な臨床試験の実施には IRB/IEC は不可欠である。

さて、研究者はしばしば「本試験の倫理的な問題のみを委員会で審議をしてほしい。試験のデザインなどは適切に計画したので心配はないので・・・」という発言をすることがある。これは IRB/IEC の審議の目的を十分に理解をしていないと言わざるを得ない。すなわち、倫理的に妥当な試験とは第一に科学的に計画をされた試験である必要がある。全く結果が期待されないような試験に被験者を組み入れることは、その患者さんにとって非倫理的であることに加え、試験に関わる多くの人の努力と時間がむだになるため、実施をすることが許されるものではない。「科学性のない試験に倫理性はない」という認識を研究者や審査に関わる人は強く認識をすべきである。

表 2

IRB/IEC 審議についてについて

1. IRB/IEC 審査の目的

- ◆ 被験者の権利と福祉は科学知識の進歩に先行する
- ◆ 研究活動の客観的な審査が最も被験者を保護しやすく、倫理的に妥当な研究を推進しやすい
- ◆ 研究を前もって審査をすることは、ヒトの権利と福祉が厳重に考慮されていることの重要な証明である

2. 継続審議の目的

- ◆ IRB では、承認した研究を少なくとも 1 年毎に継続審査をする
 - ◆ 被験者の権利と福祉を保護する基準が適切に実施されていることを保証するため
 - ◆ IRB は、同意説明文書、進捗状況の要約、継続の理由、被験者のおよぶ危険や負担、利益等にかかわるものを要求する
-

6 臨床研究の計画立案について

臨床研究の計画立案に関しては、最近さまざまな作成ガイドラインが公開されている。これには JCOG⁴⁾ のような非常にレベルの高いものから、初めて臨床研究を計画立案するも

のが使用可能な千葉大学の計画立案のためのガイドライン⁵⁾なども存在する。研究者はこのようなガイドラインに従って計画書と同説明文書を作成する必要がある。また同時に症例報告書の作成も必要である。これは特に匿名化の観点から、研究者はかならず連結表を別に保存して適切に管理する必要がある。また計画にあたってはさまざまな点がディスカッションの対象となりうるが、特に、試験デザインや主要評価項目、用法用量、症例数の設定など適切に議論し検討をする必要がある。研究者に対してこのようなディスカッションをできるところは決して多くないため、専門家に相談をすることも必要である。

7 試験実施中のフォローアップについて

次に試験実施中に研究者が取り組むべき課題について示す。第一に、臨床試験の実施には、特に適切な被験者選択と同意を得る必要がある。これには、被験者に対する十分な配慮に加え、試験の参加の可否に対して適切に判断するだけの情報を研究者は提供する必要がある。第二は、不幸にして試験実施中に有害事象が発生したときに適切な対応をすることである。薬物との関連が疑われるような事例は、多くの場合回復するが、時として不幸な転機をたどることもある。いずれの場合においてもこのような事例は貴重な経過であり、他の症例において同じような転機をとらないためにも有害事象の報告は重要である。第三は、実施状況の報告である。これは臨床試験が適切に実施されていることを1年に1回IRB/IECに報告をすることである。これにより被験者の権利を保護する基準が適切に実施されていることを保証することが可能となる。また、このためにIRB/IECは同意説明文書、進捗状況の要約、継続の理由、被験者におよぼ危険や負担、利益などに関することも要求することとなる。

8 臨床研究に関する利益相反について

臨床研究に関する利益相反は、一般的な利益相反と一部異なるものである。そこで以下に千葉大学の利益相反ポリシーの抜粋を示す。

大学の使命は、教育、研究とともに社会に貢献することである。研究成果の知的財産化と積極的な活用により、これを社会へ還元することはまさに大学の使命と言えよう。しかし、大学発のベンチャー企業の事例のように、産学連携を通じた活動の中で個人の利益と大学職員としての本来の責務との間に責務や利益の衝突が生ずる場合がある。このため大学は、社会一般からその活動の妥当性に疑念を抱かれることのないように、自ら利益相反

に関する適切な管理運用を行うことが求められている。

臨床研究に関する取り組みの中では研究者は単に研究者と企業との関係だけでなく、臨床研究の対象となる被験者との関係においてより高度の倫理的判断が要求されると言わざるを得ない。特に被験者の安全性確保や保護は最優先されるものである。ヘルシンキ宣言、臨床研究の倫理指針において、研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織とのかかわり、その他起こりうる利益の衝突、被験者に対する報奨について利益相反に係る委員会に報告するとともに、被験者に対し説明をする義務がある。さらに、利益相反にかかる委員会は、研究者の報告内容に対し、研究を行うことの可否を審議し、許可を与えることにより、被験者の利益と研究の信頼性を担保する必要がある。

本ポリシーは、臨床研究を行う研究者と関係者、被験者、大学などを取り巻く利益相反の存在を明らかにすることによって、被験者の保護を最優先としつつ、大学や研究者などの正当な権利を認め社会の理解と信頼を得て、大学の社会的信頼を守り、臨床研究の適正な推進を図るものである。

9 おわりにー研究者が求められるものー

研究者は、臨床研究を行う上で多くの事項が要求される。特に、臨床医としての高い能力と経験は不可欠である。ここには物事を客観的に判断する科学者としての視点が必要である。また、研究が科学的に妥当なものであることが求められることとなる。そして、これを守ることができないと法的な罰則と社会的な批判を浴びることとなる。つまり私たち研究者はより高い能力を臨床研究に求められており、魅力的な臨床試験を実施するだけの十分な能力を身につける必要がある。これによって新しい治療法に確立につながることを望むものである。

引用文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針
- 2) ICH-GCP
- 3) 疫学研究に関する倫理指針
- 4) JCOG プロトコールマニュアル
- 5) 花岡英紀、丸祐一：千葉大学医学部附属病院 IRB テキスト

高LET放射線治療の適応症例とは

愛知県がんセンター名誉病院長

森田 皓三

1. はじめに—高 LET 放射線治療の先駆としての速中性子線治療の限界

放医研における「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」に対する高LET放射線治療の取り組みは、速中性子線治療によって開始された。速中性子線治療は1939年に Stone によって開始されたが、数年もたたないうちに病巣周囲正常組織への障害が大きいという理由で中止され、一時は全くかえりみられなかった。しかし放射線抵抗性がんの理由のひとつに低酸素腫瘍細胞の存在があげられると共に、速中性子線治療は、英国ハーマスミス病院において1966年に再開された。1971年に Catterall が局所進行頭頸部がんに対する優れた治療成績を報告するに及んで、1970年代には速中性子線治療は全世界の流行となった。放医研でも梅垣・恒元らによって、1975年からサイクロトンを用いた 30MeV 速中性子線による臨床試験が開始された¹⁾。一時は全世界で20以上の速中性子線治療施設が、精力的に20に剩る第3相無作為臨床試験(Randomized Clinical Trial= 以下 RCT)を実施したが、残念ながら有意に局所制御率 (Tumor Control Probability= 以下 TCP)の向上が得られたのは、そのうちの1/3の臨床試験にとどまった。1987年に Withers は、その理由をいくつか挙げているが、その中で彼は速中性子線治療の適応症例の選択が的確ではなかったことが最も重要であったと指摘している²⁾。早くからヨーロッパで最も精力的に速中性子線治療に取り組んだ Wambersie は、彼の臨床経験から、速中性子線治療の適応症例は全照射症例の10%程度であろうと推測しているが³⁾、Withersはこの推測値を用いて表1のように、全症例中の10%が速中性子線治療の適応症例で、その際速中性子線

表1. 速中性子線治療適応症例の選択の

有無と有意差を得るに必要な症例数

(Withers, JR: IJROBP 13:1967, 1987)

「ある種類のがん」で、その中の10%が、X線治療よりも速中性子線の方が有意に有効である(残りの90%はどちらの治療法でも同じ効果が得られる)と仮定すると、無作為第3相試験(RCT)で速中性子線治療の有効性を得るために必要な症例数は、

	何らかの手段で選択可能		無選択
	完全に選択	25%混在	
X線治療による局所制御率	25%	36%	40%
速中性子線治療による局所制御率	50%の差 75%	差は16% 52%	差は僅か5% 45%
有意差を得るために必要な症例数	36	(約10倍) 350	(約90倍) 3146

では TCP が75%であるに対して、従来のX線による TCP では25%(両者の差は50%)と仮定したとき、RCTで有意差を得るに必要な症例数は、適応症例の選択が完全であれば、1群が僅か36例にすぎないが、もし治療症例の1/4に非適応症例が混入すると、両者の TCP の差は16%に低下し、その結果有意差を得るに必要な症例数は約10倍の350例に急増することを示した。すなわち、実際の RCT で有意差の得られなかった最大の理由は、非適応症例の混入のために、有意差を得るに必要な症例数を集積できなかったことに因ると結論づけている。新しい治療手段が開発された際、その治療手段の有用性を判断するためには、適応症例の選択が非常に重要であることを示したものといえよう。

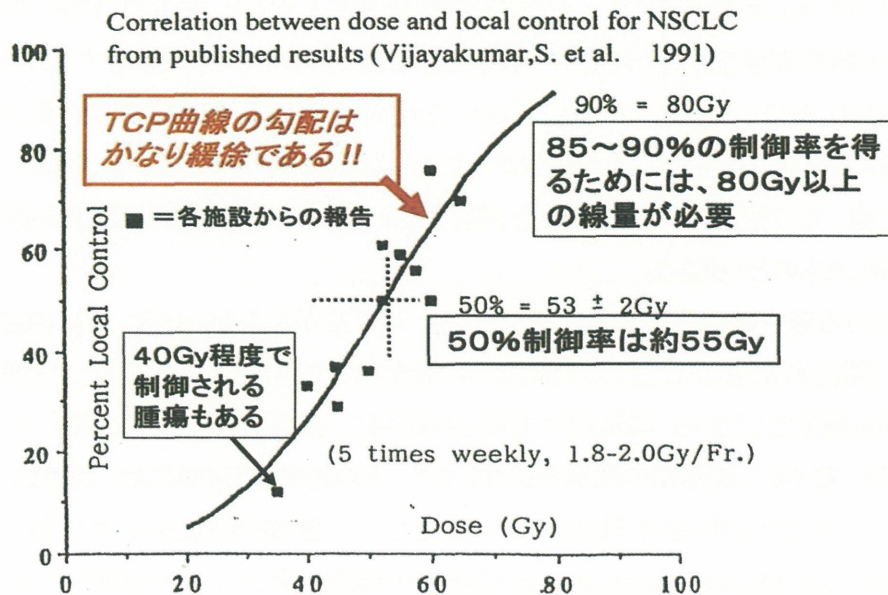
放医研における速中性子線による臨床試験でも、耳下腺がんあるいは骨・軟部肉腫などには優れた TCP が得られたものの、主として病巣への線量集中性が悪かったために、治療後に発生する晩期障害も増えたことから、梅垣はすでに1978年に、速中性子線よりも病巣への線量集中性が格段に良い重イオン線治療の開発を提言した⁴⁾。その結果1984年には、国家的プロジェクトである「対がん10ヵ年総合戦略」の一環として、医療専用重イオン線治療装置(HIMAC=Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba)の建設が決まり、10年後の1994年6月から、炭素イオン線による重イオン線治療の臨床試験が開始されるに至った。本報告では、速中性子線治療から重イオン線治療に移行した現在、重イオン線治療の対象である「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」をどのようにして的確に選択できるかという問題を考えてみたい。

2. 「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」とは？

速中性子線あるいは重イオン線などの高LET放射線は、その大きな RBE (=生物学的効果比(Relative Biological Effectiveness))を利用した、「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」を治療適応の対象として開発されたものである。従って適応症例の選択に当たっては、先ず「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」とはどのようながんであるかを明確にすることが重要となる。放射線治療に関する教科書では、放射線抵抗性がんの定義として、病理組織の種類による放射線感受性の順番が示されているのが一般的である。最も放射線感受性が高いのが、骨髄・リンパ組織などの造血組織と睾丸などの生殖腺由来のがんで、それに続いて小細胞肺癌などの未分化細胞がん、そして喉頭がん・子宮頸がんなどの扁平上皮がんが挙げられている。X 線のような低 LET 放射線ではこのあたりまでは治療照射の対象となるが、胃／大腸・肝・膵がんなどの腺がんあるいは骨／軟部組織の肉腫となると、TCP が大きく低下し、これらのがんが「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」であると考えられてきている。

病理組織所見が同じで、ほぼ同じ大きさのがんの、低 LET 放射線による TCP と投与線量との関係を示した TCP 曲線の形がこれまでにいくつか報告されているが、その中で米国のいくつかの施設からの報告に基づいた非小細胞肺癌の TCP 曲線を図1に示す⁵⁾。がんの50%制御率

図1. 治癒目的で照射された**非小細胞肺がん**の線量・腫瘍制御率(TCP)曲線の形状 (Vijayakumar,S. et al. 1991)

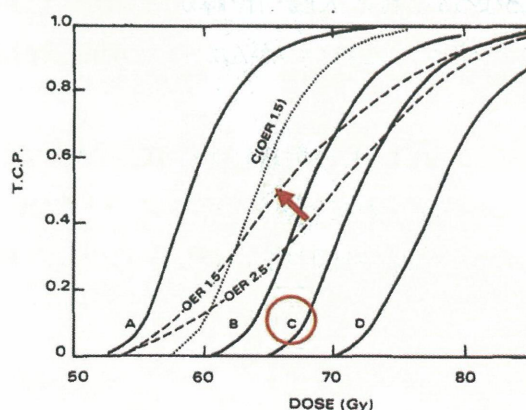


は約 55Gy であるが、施設によっては、40-50Gy の照射で 30%程度の TCP が得られたと報告しており、逆にこの図から、80%以上の TCP を得ようとするれば 80Gy 程度の照射が必要であろうと推測される。事実現在 X 線による IMRT 法で、80-85Gy が投与された末梢型早期非小細胞肺がんの TCP は、ほぼこの成績を裏付けるものとなっている。いずれにしても、TCP 曲線の勾配はかなり緩徐(緩やか)であると推測できる。この理由を Peters はすでに1981年に、自己の低酸素細胞増感剤の臨床研究の結果から推論している⁶⁾。すなわち、彼は TCP 曲線の勾配が緩徐となる理由として、図2のように、同じ位の大きさで、同じ病理組織所見の腫瘍を集めて、これに放射線治

図2. 「いわゆる放射線抵抗性がん」のTCP曲線の形状

L.S.Peters, H.R.Withers, et al.: Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys. 8:101,1981

臨床的に経験する「いわゆる放射線抵抗性がん」では、腫瘍制御に関係している原因は多様なので (heterogenous with respect to their cure-limiting characteristics)、腫瘍制御率(TCP)曲線全体としての勾配は緩徐(ゆるやか)となる。そして、「がんの放射線抵抗性」には種々の理由があるので、腫瘍ごとにそれに応じて、**適切な治療手段を選択**しなければならない。



たとえば、**低酸素細胞増感剤**の使用

では、C群のみに有効なので、

A= Clinically radiosensitive,

B= Rapidly regenerating,

C= Poorly reoxygenating,

D= Intrinsically radioresistant

何らかの手段でC群を選び出さなければ、赤の矢印のように、腫瘍全体としてのTCP曲線の勾配には、ほとんど変化がなく、局所制御率の向上は僅か。

療を実施したとき、「いわゆる放射線抵抗性(難治性)」の理由には、病理組織所見のほかにさらにいくつかの理由があるので、個々の subgroup の TCP 曲線の勾配は急峻であっても、腫瘍群全体としての TCP 曲線の勾配は緩徐(緩やか)になると推測した。そのような状況下で、低酸素細胞増感剤の有用性を臨床的に確かめようとした際、低酸素腫瘍細胞の存在がその腫瘍の放射線抵抗性の理由となっているような subgroup (C) は、全体 (A~D) の一部に過ぎないので、うまく subgroup (C) を選択できれば、その TCP 曲線の勾配は急峻なままで大きく左方向に移動(OER(=酸素増感比 Oxygen Enhancement Ratio) 2.5→1.5) して、薬剤の効果を簡単に実証できよう。しかし反対に、もし適応症例の選択の手段に欠けていると、低酸素細胞増感剤の有無に無関係な subgroup (A,B & D) が混在するので、全体としての TCP 曲線の形状と勾配に大きな変化はなく(点線の OER 2.5→1.5)、低酸素細胞増感剤の有用性を有意に証明するためには、多数の症例を必要とすることになる。だから、低酸素細胞増感剤の有用性を可及的少数例で証明するためには、前提条件としてその臨床試験に適合した subgroup (C) の選択が重要な意味を有することを示した。そしてそれと同時に、彼は同じ報告の中で、「残念なことに現時点では、目の前にいる患者さんにできている腫瘍の放射線抵抗性の理由(A~D 群のいずれか)を判断できる「予知因子(predictive factor)」はまだ見出されていないので、この臨床試験では症例数の不足から低酸素細胞増感剤の臨床的有用性を有意差をもって証明できなかった」と報告している。同様の悩みは、速中性子線治療を精力的に実施した Wambersie もこの問題に触れ、1994年に速中性子線治療の適応症例の選択が難しい課題であると報告している³⁾。残念ながら現在もなお、病理組織所見あるいは腫瘍の大きさのほかに、「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」を予知できる手段が不足していると言わざるを得ない状況が続いていると思われるので、実際に目の前にいる患者さんのがんの「いわゆる放射線抵抗性(難治性)の理由とその程度」をもっと的確に予知できる手段の開発が、切に求められるところであろう。この問題に関連して、正常組織の放射線感受性の程度を、遺伝子多型の組み合わせから予知しようとする研究が、放医研の今井・岩川らのグループで始められているが⁷⁾、がんに対する治療効果の予知に関しては、遺伝子診断の有用性を証明しようとする研究が抗がん剤による化学療法の領域でも精力的に実施されているので⁸⁾、遺伝子診断領域の研究は放射線治療医にとっても、大変に興味のあるテーマのひとつである。

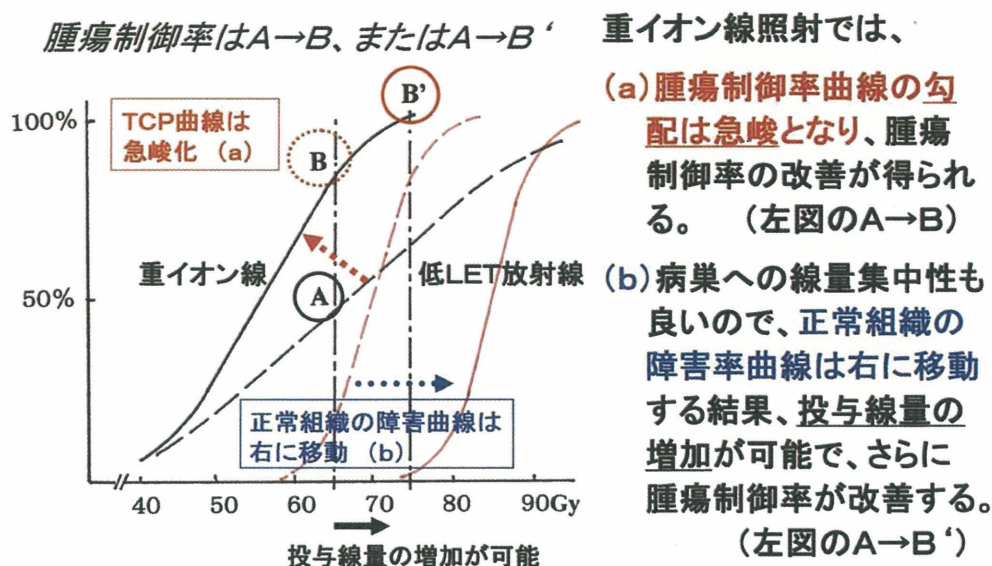
3. 「いわゆる放射線抵抗性がん」に対する重イオン線治療の適用

「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」の放射線抵抗性の理由に関する、遺伝子診断などの新しい予知手段(predictive techniques)の開発が切に望まれる所であるが、それが見つからない現状にあっては、RBE の大きい重イオン線が「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」の治療には有利となるに違いない。なぜなら重イオン線治療は、①OER が小さく、低酸素腫瘍細胞に対する効果が大きい、②細胞周期による放射線感受性の差が小さく、G0~1 期あるいは S 期の腫瘍細胞に対する治療効果が高い、③腫瘍細胞の亜致死障害からの回復が小さいなどの利点を有している。従って臨床的には、TCP 曲線の勾配が急峻になり、投与線量を従来の低 LET 放射線と同

様に抑えても、図3のように TCP はA点からB点に向上することが期待できる。さらに重イオン線

図3. ピーク部分に高いRBE値を有する重イオン線は、 腫瘍制御率(TCP)曲線の勾配を急峻にする !!

森田:文部科学時報 1541号(2004年8月)pp38)



の持つ優れた病巣への線量集中性から、正常組織の障害曲線 (NTCP=Normal Tissue Complication Probability Curve)が右方向に移動するので、病巣に対して従来よりも大線量を投与することが可能となり、TCPはさらにB点からB'点に向上することとなり、全体としてTCPはA点からB'点へと大きく改善することが期待できる⁹⁾。この推測はすでに手術不適応の骨・軟部肉腫に対する炭素イオン線治療成績によって、確認されているところである。

「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」の中にも、図4のように従来の低LET放射線で十分に治癒可能な症例と、RBEの大きな重イオン線でないと治癒が困難な症例が混在していることは明らかであるが、それを予知し、選別する手段が不足している現状にあつては、RCTの実施は慎重でなければならない。炭素イオン線治療の臨床試験の最初から、「臨床試験(=RTC)に必要以上に拘束されるべきではない」と主張している梅垣は、その理由として、「トライアルにあまりに拘束されると、結論が出るのに時間がかかり、場合によっては犠牲者が出る」と述べており⁴⁾、放医研における炭素イオン線臨床試験も、第2相試験で良好な治療成績が得られた部位から、順次「先進医療」に移行した。

将来、もし図4のように、何らかの予知因子(群)の発見によって「いわゆる放射線抵抗性(難治

腫瘍制御率 (TCP)

100%

90%

80%

炭素イオン線による TCP 曲線

低LET放射線による「いわゆる放射線抵抗性がん」の TCP 曲線 (A+B)

(A) 低LET放射線でも治癒しやすい腫瘍群の TCP 曲線

50%

25%

20%

(B) 低LET放射線では、とても治癒困難な腫瘍群の TCP 曲線

正常組織の障害発生率

50 60 70 80 90Gy

線量

4. 「炭素イオン線治療が必要な放射線抵抗性(難治性)がん」の予知因子(群)をとらえるための努力

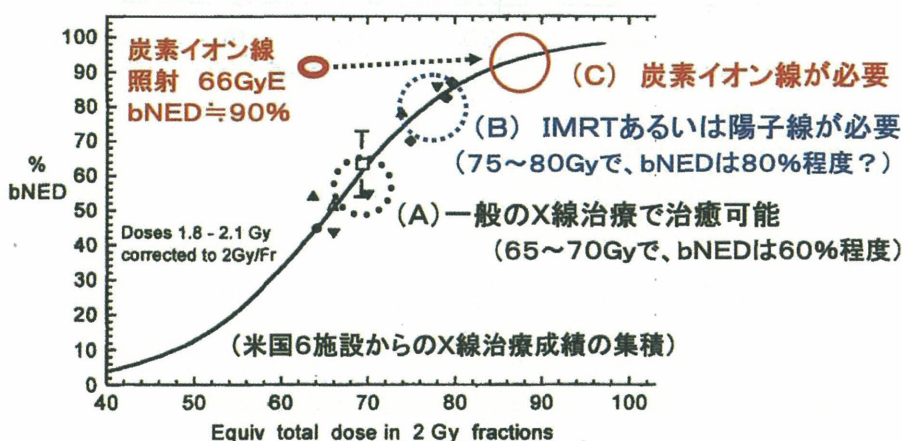
— 63 —

る。すでに国内で稼働しているいくつかの陽子線治療施設では、対象症例の第1に肝細胞がんをあげている施設も多いが、陽子線治療と炭素イオン線治療とで、対象症例の分類を同一にした多数症例の比較による第2相試験の結果によって、肝細胞がんに対する「重イオン線治療までが必要な放射線抵抗性(難治性)がん症例」の把握に努力してほしい。

2003年に Fowler は米国の6施設から集めた「前立腺がん・中等度危険群(approximately intermediate risk group, PSA=10~20ng/mL)の TCP 曲線を示しているが(図5)¹¹⁾、この曲線の勾配

図5. 中等度危険群(PSA値=10-20ng/mL)の前立腺がんの線量・局所制御率(bNED) 曲線
(J.F.Fowler et al.: Int.J. Rad.Oncol.Biol.Phys.56/4: 1093,2003)

今から治療しようとする患者さんが、(A)在来方法のX線でも治癒するか、(B)IMRT／陽子線が必要か、(C)炭素イオン線まで必要かを、どうして予知するか？



も緩やかで、「いわゆる放射線抵抗性(難治性)」に関して種々の因子が関係していることを推測させる。この TCP 曲線に属している症例中では、65-70Gy で治癒(bNED)が期待できる(A)群は一般のX線治療で十分に治癒が可能であり、また治癒のために 75~80Gy の照射を必要とする(B)群に対しては IMRT あるいは陽子線の使用が必要であろう。さらにそれでも放射線抵抗性の(C)腫瘍群には、高 LET 放射線である炭素イオン線による治癒(bNED)を狙いたいところである。残念ながらこの TCP 曲線に見られるように、初診時の PSA 値のみでは、症例の区分けは不可能で、さらにいくつかの予知因子の併用が重要となろう。辻は米国の RTOG グループによる報告を用いて、X 線治療と炭素イオン線治療との治療成績を比較し、Gleason score (=GS)=7 & T3 又は GS=8~10 & T1-2 群の5年粗生存率では、両者間の差は13%であったが、T3 & GS=8~10 では、5年粗生存率の差が26%に開いたと報告し、前立腺がんの予後因子群といわれる、進行期・PSA 値・グリーソン値(がん細胞の悪性度)などの組み合わせを用いて、炭素イオン線治療の適応症例の割り出しを図っている。今後陽子線あるいはX線によるIMRTでも、同様の予後因子群の組

み合わせによる多数症例の報告によって、「重イオン線治療までが必要な放射線抵抗性(難治性)がん」の予知因子(群)の開発に取り組んでいただきたい。

5. おわりに

低 LET 放射線では TCP が低い「いわゆる放射線抵抗性(難治性)がん」に対して、重イオン線治療を有効に使用するためには、治療に先だって、重イオン線治療の適応症例を選択することが重要である。そのためには、

1. 「いわゆる放射線抵抗性がん」の理由に関して、従来から考えられてきた(1)病理組織所見、(2)原発腫瘍の大きさ(進行度)、(3)腫瘍の発育速度、(4)腫瘍の低酸素状態の程度などの種々の条件のほか、遺伝子診断などの新しい診断手法の開発が望まれる。

2. 各腫瘍部位で、「重イオン線治療の適応症例を選択するための条件」を、できる限り多く、かつ的確に見つけ出すことによって、RCT を可及的少数例で済ますか、倫理的な観点から実行を中止あるいは不可能にすることが望ましい。

文献:

- 1) 恒元博:放医研における速中性子線治療、 NIRS-R-29 7-25,(1996).
- 2) Withers, HR.: Int.J.Radiat. Oncol.Biol.Phys., 13: 1967-1970, (1987)
- 3) Wambersie, W.; Acta Oncol. 33: 261-274, (1994)
- 4) 梅垣洋一郎:放射線科学、 38: 325-329,(1995)。
- 5) Vijayakumar, S., LC. Myrianthopoulos, I. et al.: Int.J.Radiat.Oncol. Biol.Phys. 21: 779-788, (1991)
- 6) Peters, L.J., Withers, HR. et al.: Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 8: 101-108, (1981)
- 7) 一瀬幸人:日経メディカル Cancer Review 特別編集版 pp4-5, (2008)
- 8) Suga, T., Iwakawa, M. et al.: Int.J.Radiat.Oncol. Biol. Phys. 72: 808-813, (2008)
- 9) 森田皓三:文部科学時報、1541:38-39、(2004)
- 10) Griffin, T.W.: Critical Review in Oncology/Hematology 13: 17-31, (1992)
- 11) Fowler, J.F., Ritter, M.A. Et al.: Int.J. Radiat.Oncol. Biol. Phys. 56: 1093-1104,(2003)

重粒子線治療標準化のための画像診断 PET

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院 診断課

吉川 京燦

1. はじめに

PET 検査は癌の診断に近年広く応用されるようになったが、重粒子線治療では臨床施行の初期から臨床応用研究が行われている。癌の放射線治療におけるPET診断の役割は、治療前においては癌の検出や広がりを精査し臨床病期診断の正確性を向上させることにある。治療直後には放射線が癌細胞の代謝に与えた影響の評価、すなわち治療効果判定を行うことにある。治療後の経過観察においてはより早期の再発や転移の検出および予後評価が期待される役割である。特に重粒子線治療は通常のX線と比較して線量集中性が高く、また細胞に傷害をあたえる生物効果が強いという特徴があるため、照射領域の設定にはより高い精度が要求されるが、この観点からも治療前の正確な病巣評価は重要で、PETが貢献している。

癌診断目的のPET検査では糖代謝を評価するFDGが広く用いられているが、アミノ酸代謝を評価する ^{11}C -メチオニンも癌診断に応用されている。特に放射線治療後の変化はFDGよりも ^{11}C -メチオニンがより早期に変化する可能性があり、また炎症巣への集積もFDGよりは少ない傾向で、我々は重粒子線治療の効果判定診断に ^{11}C -メチオニンを用いたPET診断の検討を行っている¹⁻⁴⁾。

またFDGや ^{11}C -メチオニン以外の薬剤として、放医研では現在 ^{62}Cu -ATSMによる腫瘍の低酸素領域の画像化の臨床研究も施行しており、臨床データが蓄積されつつある。

2. FDG-PET/CTによる膵臓癌の重粒子線治療予後評価の検討

膵癌は近年増加傾向で、1950年ごろと比べると男女ともに20倍を越える増加を示し、この35年間でも男性で9.1倍、女性で8.8倍となっている。膵癌による死因は、肺癌、胃癌、肝癌、大腸癌に次いで第5位を占めている。膵臓癌の早期発見はなかなか難しく、発見時点で約半数が進行癌となっていることが多いといわれ、きわめて難治性の癌であることが特徴である。切除可能な症例は4割程度で、切除症例の5年生存率は10～20%に過ぎない。放射線治療は通常60～80Gyで行われるが2年生存率は10%前後、平均生存月数は4～12ヶ月程度である。現在放医研では、手術不能な局所進行膵癌に対して2003年よりphase I/II 臨床試験が行われ成果を認めているが、FDG-PET/CTによる膵癌における重粒子線治療の効果判定、予後評価の可能性を検討した。

【対象と方法】

2003年5月から2006年11月の間に膵臓癌で重粒子線治療を施行した患者でFDG

PET/CTを施行し得た18症例を検討対象とした。男性11名、女性7名、平均64.4歳(48～77歳)で、重粒子線治療後の経過観察期間は3.5～38.4ヶ月(平均11.7ヶ月)であった。PET検査はSiemens社製PET/CT装置Biograph Duo(BGO検出器、2列MDCT)を用いて施行された。 ^{18}F -FDGは平均370MBq(141～444MBq)投与し、投与後60分より頭部から大腿部までの撮像を行った。治療後のFDG検査は14症例で施行された。重粒子治療終了後約4週間後に治療後PETは施行された。腫瘍部のFDG集積は半定量的指標SUV(standardized uptake value)を用いて評価した。腫瘍部の集積の検討および、治療前・後のSUVおよび治療前後の集積変化率の各指標と局所再発・転移・予後との間の関連の有無をKaplan-Meier methodを用いて検討した。

【結果と考察】

膵癌病巣部のFDG集積は淡くから非常に亢進までの広い範囲で認められた【図1】。

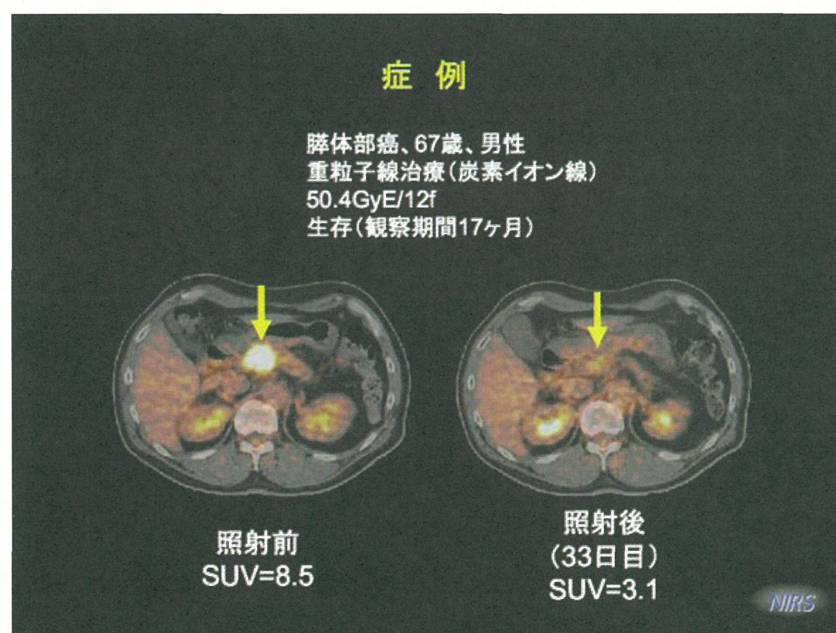


図1 膵癌のFDG PET/CT 症例

膵体部に認める腫瘍部に重粒子前には高集積を認めたが、治療後33日目のPETでは良く集積低下していた。

腫瘍部SUVは治療前平均6.4、治療後平均4.7で、重粒子線治療により統計的に有意な集積低下が認められた($p=0.0036$)【図2】。しかし、平均SUV4.7という治療後の値は比較的まだ高く集積残存傾向があると考えられ、照射による腫瘍局所の炎症の影響関与が推定された。

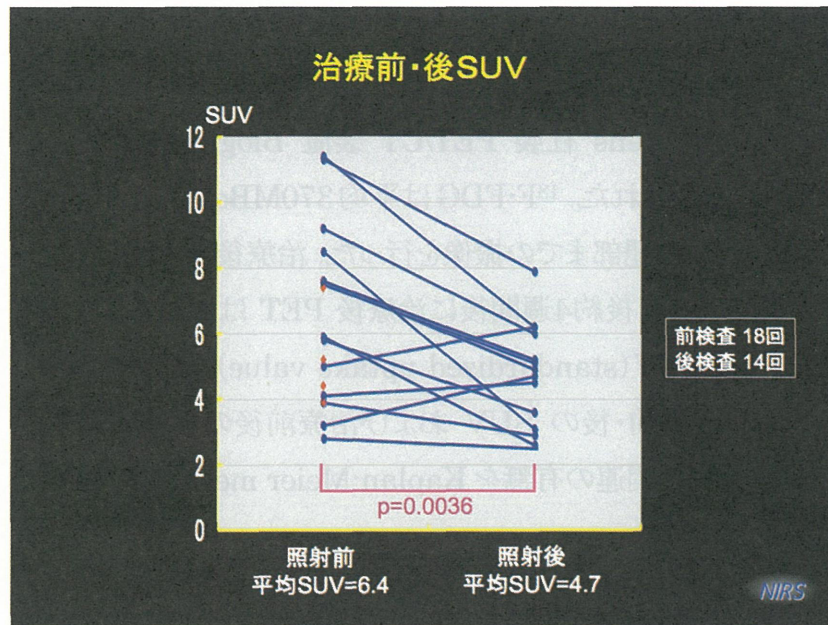


図2 重粒子線治療前後の FDG 集積変化

腫瘍部の SUV は重粒子線治療によって有意に低下した($p=0.0036$)。

重粒子線治療後4週間での FDG 集積評価は炎症のバイアスがまだあり、時期的に早い可能性が示唆された。

今回の症例群では局所再発は 28%に、転移は 67%に認められた。死亡の主な原因は転移であった。治療前・後の SUV および治療前後の集積変化率の各3指標と、局所再発・転移・予後との間の全9種類の関係を Kaplan-Meier method を用いて検討した。その結果、治療前 SUV と局所再発・転移・予後の各臨床結果との間に有意な関連が認められた(cutoff 値と確率はそれぞれ 7.4と0.0057、9.2と0.0022、9.2と0.0053)が、治療後 SUV および集積変化率と各臨床指標間には有意な関連が認められなかった【図3】。このことは治療後4週間の PET 検査時期では炎症の影響関与がかなり高い傾向が示唆されたことに関連していると考えられ、今後の治療効果判定時期は治療終了後3ヶ月など、より時間が経過した時点での評価が望ましい可能性が示唆された。

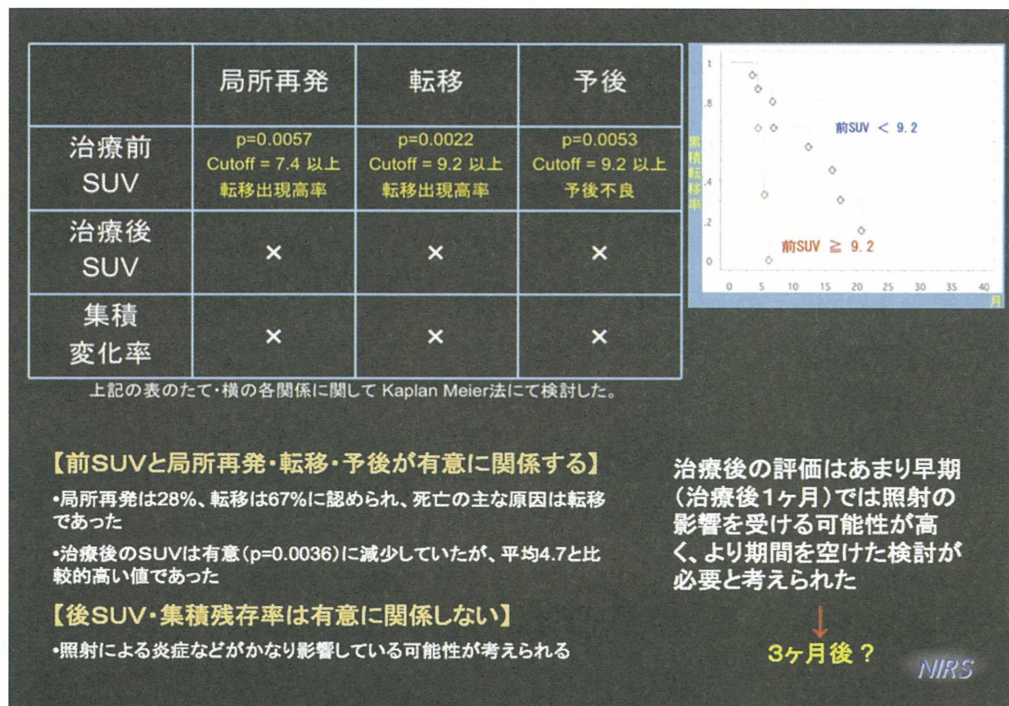


図3 腭癌の FDG 集積と局所再発・転移・予後との関係

Kaplan-Meier 法による解析で治療前 SUV と局所再発・転移・予後の各臨床結果との間に有意な関連が認められた。治療後 SUV および集積変化率と各臨床指標間には有意な関連は認められなかった。

以上の結果より、治療前腭癌の FDG 集積は重粒子線治療後の局所再発・転移・予後に有意に関連していることが示唆された。

3. ^{11}C -メチオニン PET/CT による頭頸部リンパ節転移検出の検討

^{11}C -メチオニン PET/CT 検査では様々な生理的集積が認められるが、炎症巣へも FDG 程ではないが集積を認める。頭頸部にも時として結節状集積が検出され、転移リンパ節や炎症性のリンパ節、筋肉や軟部組織の炎症、血管内 RI の描出など診断上判定に注意を要する。そこで、 ^{11}C -メチオニン PET/CT 検査で検出された頸部の結節状集積が転移であるか否かの PET による診断能を検討した。

【対象と方法】

2002 年6月から 2007 年2月の間に放医研の2台の PET/CT 装置にて ^{11}C -メチオニン PET/CT 検査を施行した 1749 症例を retrospective に再検討し、頸部に結節状集積が認められる症例を検出した。さらにこのうち、病理的診断が行われて転移か否かの評価が確定した症例あるいは、1年以上の経過観察によって転移か否かの臨床判定が可能であった 84 症例(91 部位)を検討対象とした。男性 45 名、女性 39 名、平均年齢 61.1 歳(34

～87 歳)であった。PET 検査は Siemens 社製 PET/CT 装置 Biograph Duo (BGO 検出器、2列 MDCT)と東芝製 Aquiduo (LSO 検出器、16 列 MDCT)の2台を用いて施行された。¹¹C-メチオニン は平均 710MBq (559～832MBq) 投与し、投与後 23 分より頭部から大腿部までの撮像を行った。

検出された 91 部位の原発疾患は、頭頸部原発癌が 47 部位、頸部以外のその他の部位原発が 44 部位であった。組織型の詳細を図4に示した。PET 診断は ROC 解析によって cutoff 値を推定し、それぞれの診断パラメータを算出した。

【結果と考察】

頭頸部原発癌での頸部リンパ節転移陽性部位は 26/47 部位 (53.2%)、その他の部位原発癌での転移陽性部位は 3/44 部位 (6.8%) で、頸部リンパ節転移検出の割合は頭頸部原発癌の方がその他の部位原発癌より多かった【図4】。

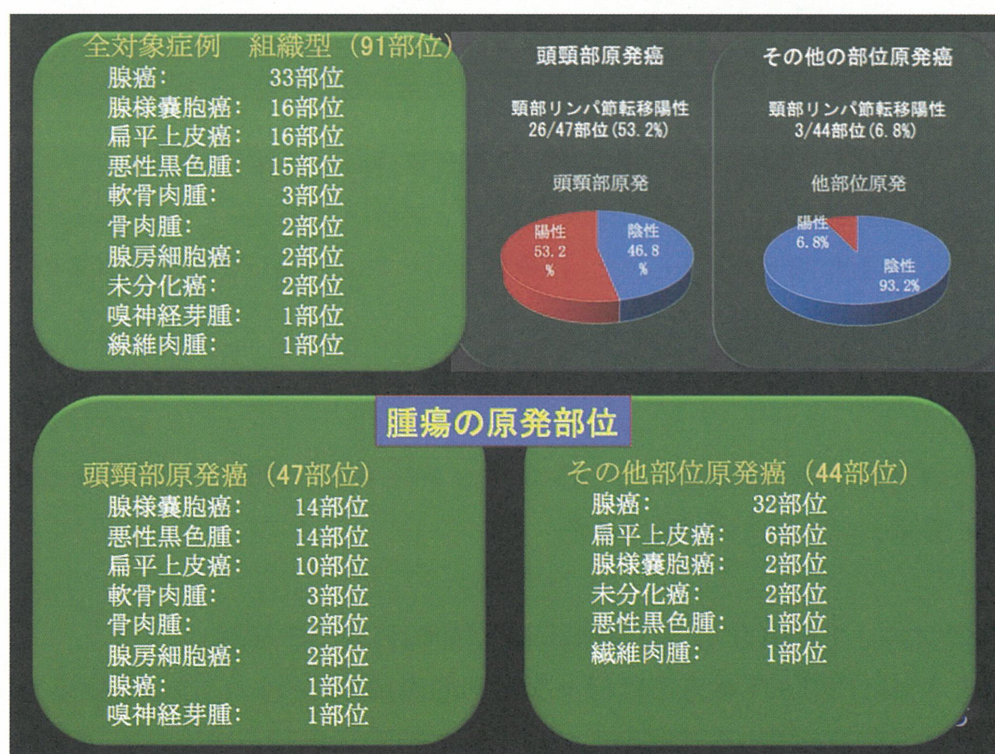


図4 頭頸部原発癌とその他の原発癌の症例リスト

頸部リンパ節転移検出の割合は頭頸部原発癌で多かった。

ROC 解析から求めた cutoff 値 2.48 を用いて以下を検討した【図5】。全 91 部位におけ

合計		Cutoff値		Sensitivity	53.57%	偽陽性率	37.50%
		2.48 ≤	< 2.48	Specificity	85.71%	偽陰性率	19.40%
臨床診断	陽性	15	13	陽性的中率	62.50%	正診率	75.82%
	陰性	9	54	陰性的中率	80.60%		

頭頸部原発		Cutoff値		Sensitivity	56.00%	偽陽性率	22.22%
		2.48 ≤	< 2.48	Specificity	81.82%	偽陰性率	37.93%
臨床診断	陽性	14	11	陽性的中率	77.78%	正診率	68.09%
	陰性	4	18	陰性的中率	62.07%		

他部位原発		Cutoff値		Sensitivity	66.67%	偽陽性率	71.43%
		2.48 ≤	< 2.48	Specificity	87.80%	偽陰性率	2.70%
臨床診断	陽性	2	1	陽性的中率	28.57%	正診率	86.36%
	陰性	5	36	陰性的中率	97.30%		

まとめ

- ◆頭部リンパ節転移検出の割合は頭頸部癌の方がその他の原発癌より多かった。
- ◆頭頸部原発癌では、正診率は68%だが、陽性的中率が78%と比較的高かった。
- ◆頭頸部原発以外の癌では、頭部リンパ節転移陽性数は非常に少なかったが、陰性的中率と正診率は高かった。

図5 ^{11}C -メチオニン PET/CT による頸部リンパ節転移の診断能検討

^{11}C -メチオニン PET/CT 検査で頸部に認められる結節状集積は、頭頸部原発癌で出現頻度が高く、陽性的中率 78%とリンパ節転移の診断に有用であると考えられた。

る診断能検討では、sensitivity 53.6%、specificity 85.7%、accuracy 75.8%、陽性的中率 62.5%、陰性的中率 80.6%であった。同じく、頭頸部原発癌ではそれぞれ 56.0%、81.8%、68.1%、77.8%、62.1%、その他の部位原発では 66.7%、87.8%、86.4%、28.6%、97.3%であった。頭頸部原発癌では accuracy は 68%だが陽性的中率が 78%と高かった。一方頭頸部原発以外のその他の部位原発癌では頭部リンパ節転移陽性数は非常に少なかったが accuracy と陰性的中率が高いという結果であった。

以上の結果より、 ^{11}C -メチオニン PET/CT 検査で頸部に認められる結節状集積は、頭頸部原発癌で出現頻度が高く、陽性的中率 78%とリンパ節転移の診断に有用であると考えられた。その他の原発癌では陰性的中率が非常に高値であるという特徴が認められた。

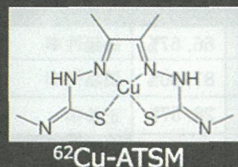
4. 新しい診断法の開発： ^{62}Cu -ATSM による低酸素組織の画像化

X 線は酸素濃度の低い癌では効果が低いが、重粒子線ではその差は小さい【図6】。

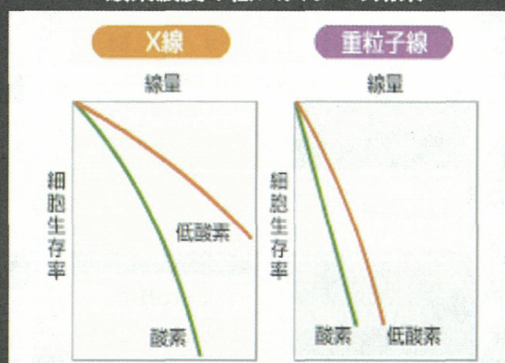
低酸素と放射線治療

性質の異なるがんへの効果

重粒子線はその効果にも特長があります。
がんの内部など酸素濃度の低いがん細胞では、X線の効果は低いのに比べ、重粒子線ではさほど低くなりません。



酸素濃度の低いがんへの効果



腫瘍の低酸素の画像化($^{62}\text{Cu-ATSM}$) → 照射法の選択 ?

NIRS

図6 低酸素と放射線治療

X線は酸素濃度の低い癌では効果が低いが、重粒子線ではその差は小さい。
 $^{62}\text{Cu-ATSM}$ は低酸素組織に集積し PET で検出できるポジトロン薬剤と考えら、
重粒子線治療の適応評価に応用できる可能性が秘められている。

$^{62}\text{Cu-ATSM}$ は低酸素組織に集積し PET で検出できるポジトロン薬剤と考えられているが、正確に低酸素組織が判定できれば X 線治療の適応の可否、ひいては重粒子線治療の適応評価に応用できる可能性が秘められている。この目的で重粒子線治療患者の $^{62}\text{Cu-ATSM}$ による評価研究を現在行っている。

現在まで 15 症例の子宮頸癌で検討を行った結果の概要を述べる【図7】。

重粒子線患者における低酸素組織のPET画像化 (^{62}Cu -ATSM)

子宮頸癌症例

現在18症例、33検査

①集積の程度についての検討

半定量的指標 (TNR:腫瘍軟部組織比) を用いて、 ^{62}Cu -ATSMと ^{11}C -METの腫瘍部集積について比較検討を行った。

15症例での検討

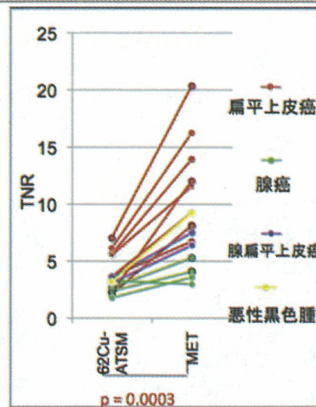
扁平上皮癌8例

腺癌4例

腺扁平上皮癌2例

悪性黒色腫1例

年齢40~73歳(平均60.7歳)



腫瘍部平均TNR(15例)

^{62}Cu -ATSM

扁平上皮癌 4.5

その他 2.7 (平均: 3.7)

^{11}C -Methionine

扁平上皮癌12.3

その他 5.6 (平均: 9.1)

両画像のTNRがほぼ同等

1例 (6.7%) 腺癌

^{11}C -METが有意に高い

14例 (93.3%)

($p = 0.0003$)

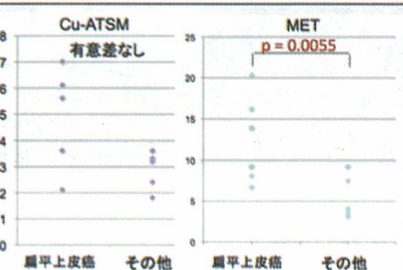
②扁平上皮癌とその他の組織型間での集積比較

^{11}C -Methionine

扁平上皮癌は他の組織型より集積が有意に高い($p=0.0055$)

^{62}Cu -ATSM

扁平上皮癌は他の組織型より集積が高い傾向(低酸素の傾向)があったが統計的有意差は認めなかった



③分布パターン(15例中)

ほぼ同じ 1例 (6.7%)

相違 14例 (93.3%)

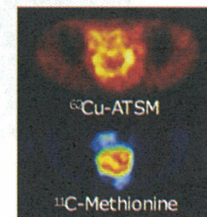


図7 重粒子線治療患者における低酸素組織の PET 画像化

子宮頸癌 15 症例における ^{62}Cu -ATSM と ^{11}C -メチオニンと比較した概要。両薬剤の集積程度の比較、組織間での比較および分布パターンの視覚的比較のまとめ。

(1) 集積の程度についての検討

^{62}Cu -ATSM と ^{11}C -メチオニンとの集積を TNR(腫瘍軟部組織比)にて対比を行ったところ ^{11}C -メチオニンが ^{62}Cu -ATSM より有意に集積が高かった(それぞれ平均 12.3 と 4.5、 $p=0.0003$)。

(2) 扁平上皮癌とその他の組織型での集積比較

子宮頸癌の内、扁平上皮癌とその他の組織型で集積の比較を行った。 ^{11}C -メチオニンでは扁平上皮癌が有意に集積が高かった($p=0.0055$)。 ^{62}Cu -ATSM では扁平上皮癌は他の組織型より集積が高い傾向、すなわち低酸素の傾向が示唆されたが、統計的有意さは認められなかった。

(3) 視覚的評価による分布パターンの検討

^{62}Cu -ATSM と ^{11}C -メチオニン集積がほぼ一致した症例は 15 症例中1例で、他は集積のパターンが異なっていた。 ^{11}C -メチオニンは比較的腫瘍全体に分布する傾向であったが、 ^{62}Cu -ATSM は腫瘍の辺縁の内側に沿って集積する傾向があった【図8】。

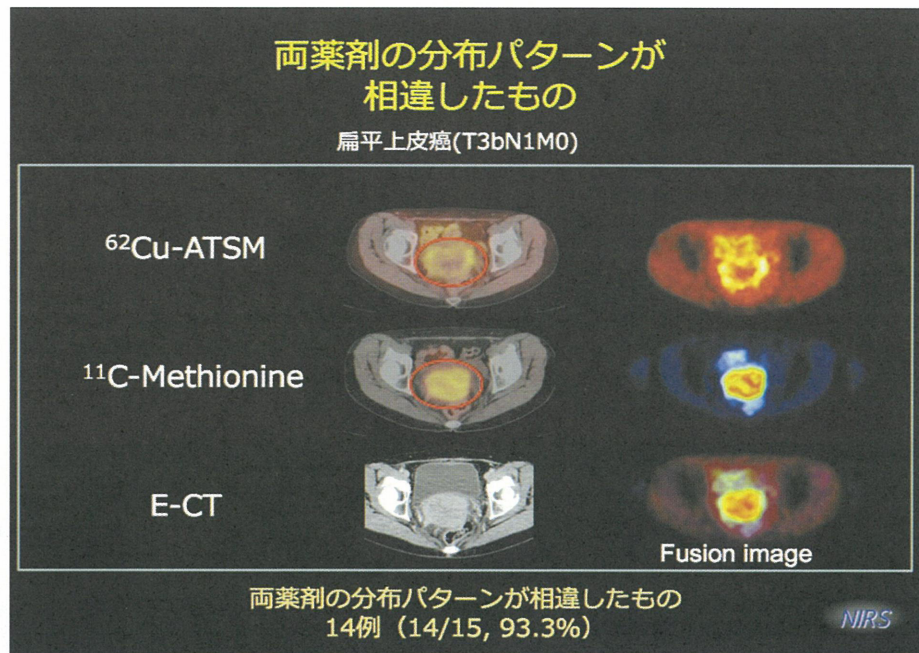


図8 ^{62}Cu -ATSM と ^{11}C -メチオニンの分布パターンの比較例

両薬剤の分布パターンはほとんどの症例で異なり、 ^{62}Cu -ATSM は腫瘍の辺縁の内側に沿って集積する傾向があった。

5. まとめ

1994 年から始まった重粒子線治療臨床試行において、放医研では早期より PET 診断を活用してきた。重粒子線は高い線量集中性と高い細胞障害制が特徴であるが、このような性質の放射線を用いた治療には高精度な画像診断情報が必須であり、CT や MRI を駆使した診断はもちろん、精度の高い機能画像診断情報が得られる PET は必須のモダリティであるといえる。さらに PET/CT が利用可能となった現在、ますます治療における PET 診断の有用性は高まったと考えている。

文献

- 1) 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.
- 2) Zhang H, Yoshikawa K, Tamura K, Tomemori T, Sagou K, Tian M, Kandatsu S, Kamada T, Tsuji H, Suhara T, Suzuki K, Tanada S, Tsujii H. [^{11}C]methionine positron emission tomography and survival in patients with

bone and soft tissue sarcomas treated by carbon ion radiotherapy. Clin Cancer Res. 2004 Mar 1;10(5):1764-72.

3) Zhang H, Yoshikawa K, Tamura K, Sagou K, Tian M, Suhara T, Kandatsu S, Suzuki K, Tanada S, Tsujii H. Carbon-11-methionine positron emission tomography imaging of chordoma. Skeletal Radiol. 2004 Sep;33(9):524-30. Epub 2004 Jul 28.

4) Koizumi M, Saga T, Yoshikawa K, Suzuki K, Yamada S, Hasebe M, Ohashi S, Abd-Elrazek S, Ishikawa H, Sagou K, Tamura K, Hara R, Kato H, Yasuda S, Yanagi T, Tsujii H. 11C-methionine-PET for evaluation of carbon ion radiotherapy in patients with pelvic recurrence of rectal cancer. Mol Imaging Biol. 2008

重粒子線治療標準化のための画像診断 MRI

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院

神宮 啓一、 溝江 純悦

(E-mail : kjingu@nirs.go.jp)

1. はじめに

粘膜悪性黒色腫は、皮膚を含む悪性黒色腫の全体の約 1 % を占める。皮膚よりも予後不良であることが知られている (一般に 5 年生存率 < 30%)¹⁻³⁾。

通常の X 線治療では局所制御率も低く、予後不良であったが、重粒子線治療により局所制御が良好になった。しかし、遠隔転移が好発する為、粗生存率の大幅な改善には至らなかった。炭素線単独療法の解析では、5 年局所制御率は 77%、5 年粗生存率は 37% であった (図 1)。

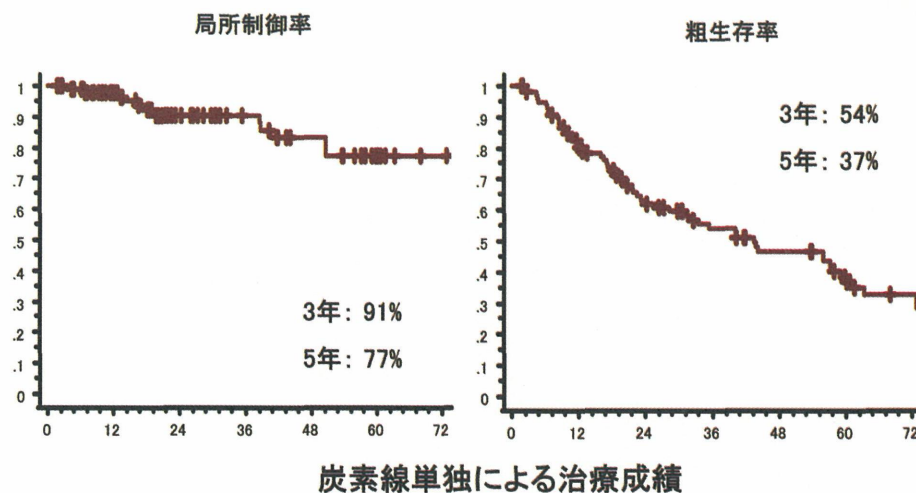
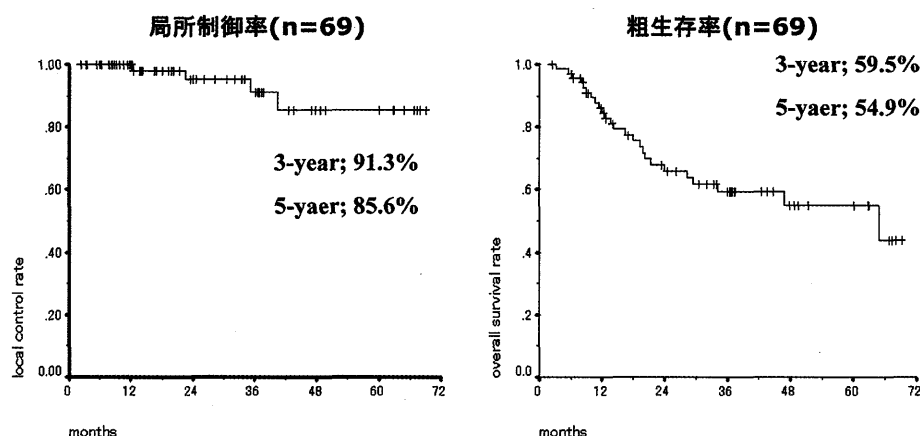


図 1 : 重粒子線単独の第 2 相臨床試験結果

重粒子線医科学センターの頭頸部グループでは、2001 年より粘膜悪性黒色腫に対し、化学療法 (DAV) 同時併用の炭素線治療のプロトコルが継続中であり、単独炭素線治療より粗生存率の改善を認めているが、まだ満足のいくものではない。これまでの化学療法を併用した 69 症例による治療成績としては、局所制御率は 3 年 ; 91.3%, 5 年 ; 85.6% であるのに対し、粗生存率は 3 年 ; 59.5%, 5 年 ; 54.9% であった (図 2)。炭素線



炭素線化学療法同時併用による治療成績 (観察期間= 32.3±20.0ヶ月)

図 2：重粒子線と化学療法を同時併用した第 2 相臨床試験結果

単独治療に比べ、生存率も改善が伺える。しかし、依然として生命予後の不良が見られた。この結果は遠隔転移の発生によるところが大きかった。

このことから、遠隔転移発生を治療前に予測できれば、その症例には更に強力な全身療法を行うことで、その予後の改善につながる可能性がある。我々は、重粒子線治療前の粘膜悪性黒色腫症例にルーチンで行っている MRI 拡散強調像(DWI)から得られる ADC(apparent diffusion coefficient) 値を用いて予後解析を行っている。

2. MRI

拡散強調像と拡散係数

拡散とは、分子などに見られるブラウン運動に代表される不規則な運動のことである。拡散強調像は、生体内の水プロトンの拡散運動の程度を MRI の信号変化として捉えて画像化する方法である。拡散の影響を信号に反映するためには、拡散による動きの大きいプロトンと、移動の少ないプロトンとの間の位相のズレを強調する運動検出磁場 (motion probing gradient; MPG) と呼ばれる 1 対のパルスを加える。これにより拡散の大きな領域でより低下する。この MPG の印加によって、静止している水分子は最初の MPG で位相が分散するものが、2 番目の MPG によって位相が元に収束する。一方、前後 2 つの MPG の間に動いた (拡散が大きい) 水分子は、2 番目の MPG によっても位相分散がキャンセルされない。この位相分散の差が小さいところは拡散が小さく、位相分散の差が大きい部分は拡散が大きいとされる。このときの位相分散の差が小さいものを描出するためには MPG の影響をより強くさせる必要がある。この影響の度合いを示すのが b 値である⁴⁾。

b 値 (sec/mm²) = $(\gamma \times G \times \delta)^2 \times (\Delta - \delta/3)$ γ ; 核磁気回転比、G; 傾斜磁場強度、 δ ; 印加時間、 Δ ; MPG 間隔

ADC 値とは

日本語では「みかけの拡散係数」である。基本的に水分子の拡散のしやすさをみている（図 3）。しかし、生体内組織を MRI で観測するとボクセル単位でみた場合、そこに

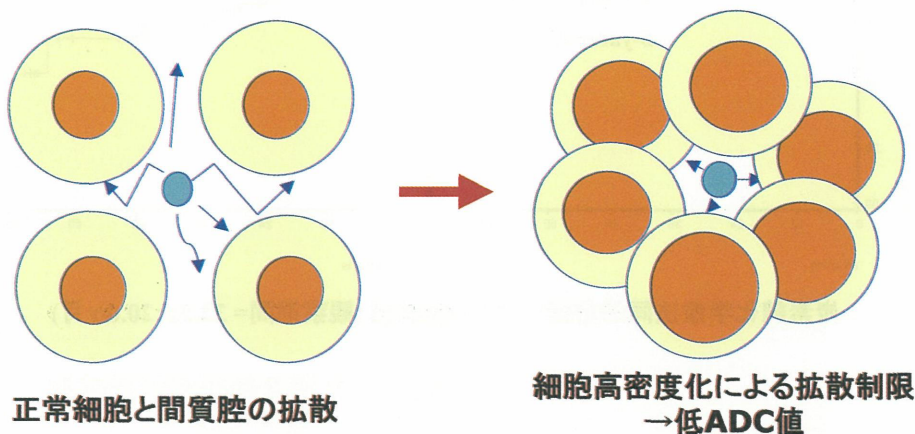


図 3：腫瘍組織において拡散係数が小さくなる模式図

は水分子の拡散運動とは別に、毛細血管などによる灌流も存在する。毛細血管はあらゆる方向に走行しており、この血液の動きの大きさに対して、MRI のボクセルサイズが大きいと、水分子の拡散と区別ができない。

つまり、DWI から算出された拡散係数は、特に b 値が小さい場合には、より灌流による動きの情報も多く含んでいるため、真の拡散運動だけを反映していない。そのため、みかけの拡散係数としている。

b 値を変えた 2 つの DWI の信号値 $S(dw1)$ 、 $S(dw2)$ があれば、その信号強度比を使って ADC 値が求められる（図 4）。

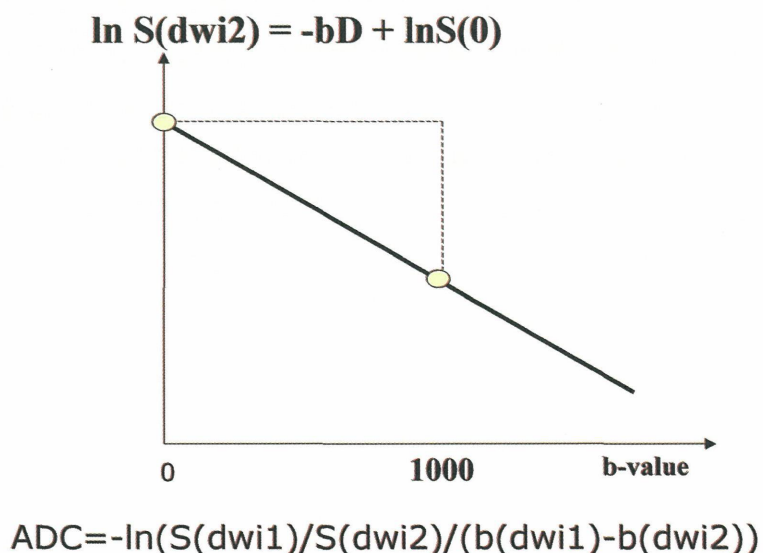


図 4： b 値の異なる拡散強調像からの ADC 値の計算法

$$ADC = -\ln(S(dwi1)/S(dwi2)) / (b(dwi1) - b(dwi2))$$

これまでの他の腫瘍による報告では、ADC 値は細胞密度や分裂能を示す ki-67 と逆相関するといわれている^{5, 6)}。

ROI の設定

ADC map 上で、GTV(gross tumor volume)内に肉眼的に低信号と思われる部位に 15 mm² 程度の ROI を4箇所囲い、その最低値(minimum ADC)を採用した。ADC に影響の強い部位（磁化率変化アーチファクトや血腫・壊死など）は注意深く避けた（図5）。

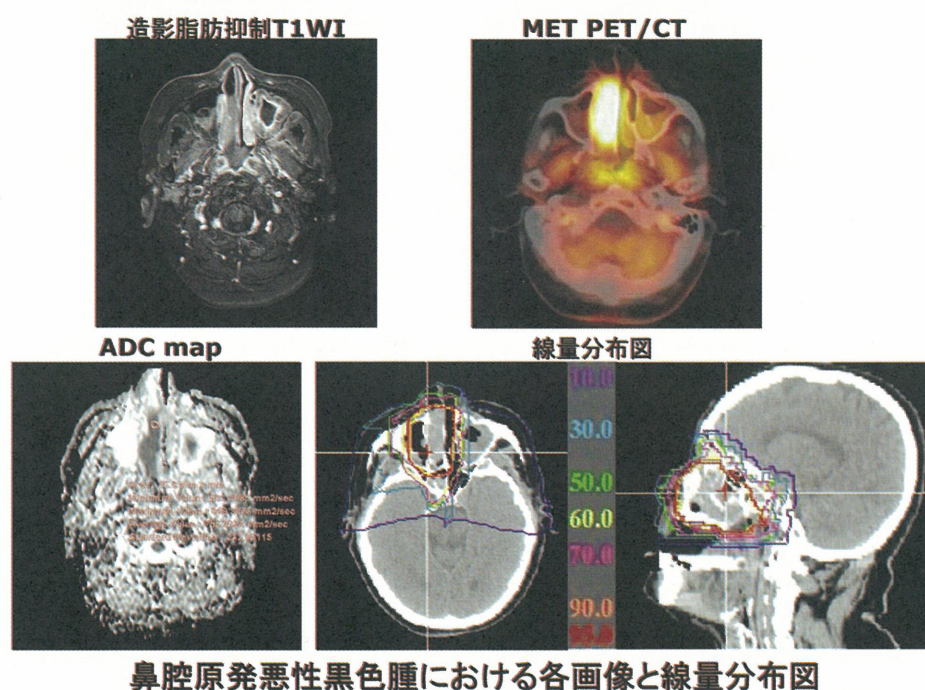


図5：鼻腔原発悪性黒色腫における各画像と線量分布図

3. 治療内容

当施設先進医療プロトコール(0007)に準じる。

Radiotherapy; HIMAC による炭素線 57.6GyE/16fr/4week を局所に施行。

Chemotherapy; DAV 療法を4週間隔で5コースを目標。

DTIC; 120mg/m² × day1～5, ACNU; 70mg/m² × day1,

VCR; 0.7mg/m² × day1

4. 予後解析

治療前画像診断から得られる minimum ADC 値やメチオニン PET の集積度 (Tumor/Muscle ratio; TMR)、腫瘍体積の中央値でそれぞれ2群に分類し、低値群と高値群で無遠隔転移発生率を Kaplan-Meier 法で求めた。検定には log-rank test を用い

た。p<0.05 を有意水準と規定した。

5. 結果と考察

これまでに照射開始前にメチオニン PET と ADC map を共に施行した 35 症例で解析した。

平均観察期間はまだ 14.3 ヶ月であるが、3 年で約 40% の遠隔転移の発生を認めた。median minimum ADC 値は $0.668 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ であった。無遠隔転移生存率で 2 群間には、有意な差を認めた (p=0.0017)。

メチオニン TMR の中央値は 6.2 であった。2 群間に統計学的有意差は認めなかった。腫瘍体積の中央値は 21.5ml であった。ここでも 2 群間に統計学的有意差は認めなかった。

また、これらの因子の相関関係を見たところ、腫瘍体積とメチオニン TMR、minimum ADC と MET TMR はそれぞれ弱い相関を認めた (図 6)。

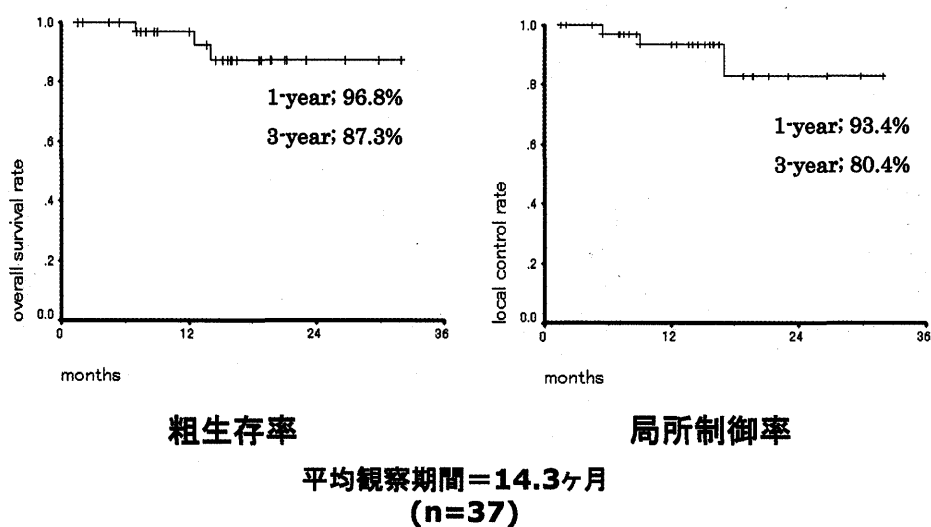


図 6：今回の調査における粗生存率及び局所制御率

症例数は十分ではないが、上記 3 つの因子 (連続変数として) による多変量解析 (Cox regression model) を行ったところ、唯一 minimum ADC のみが有意な予測因子として残った (オッズ比=0.018 (95%CI=0.001-0.360), p=0.009)。

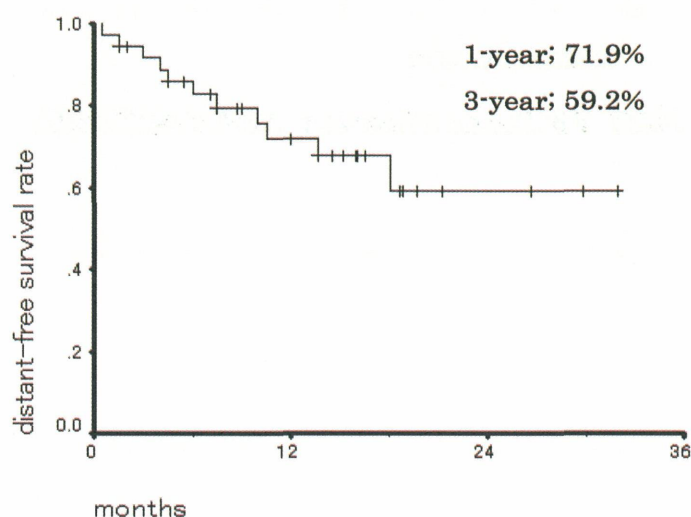
局所制御に関しては、全体で 80% 以上であることから、今回の調査ではいずれの因子でも有意差は認めなかった。

しかし、無病生存率ではやはり唯一 minimum ADC のみが有意な予測因子として残った (オッズ比=0.041 (95%CI=0.003-0.584), p=0.018)。

観察期間はまだ短い、悪性黒色腫の遠隔転移は 2 年以内に起こることが多く、ある

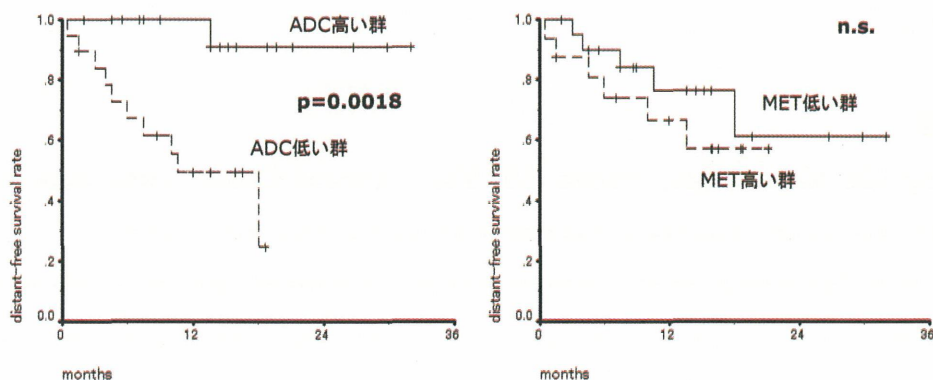
程度意味のある結果と思われる。上記3種類以外の因子を加えた多変量解析を行うには症例数が少ないことから症例の蓄積と観察期間の延長が必要である。また観察期間を延ばしていくと粗生存率に対しても予測因子となりえると考えられる。

この研究の Limitation としては、腫瘍を形成せずに粘膜表面に沿った進展をする腫瘍では MRI 画像として捉えられないことから、適応にならない症例があることや、頭頸部では腫瘍が空気と接することも多く、急激な磁化率変化があり、アーチファクトの原因となることである。



無遠隔転移生存率 (n=37)

図7：今回の調査における無遠隔転移生存率曲線



Minimum ADC値による比較

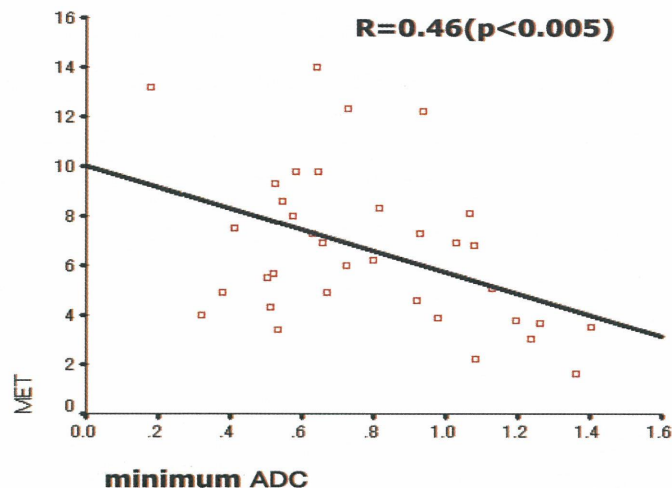
(中央値; $0.668 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)

MET TMRによる比較

(中央値; 6.2)

無遠隔転移生存率曲線

図8：minimum ADC 値と MET TMR による無遠隔転移生存率の2群間比較



MET TMRとminimum ADCの相関関係

図9：minimum ADC 値と MET TMR の相関関係

6. まとめ

重粒子線治療では、拡大ブラッグピーク後の急峻な線量勾配のため、通常のX線治療以上の厳密な腫瘍範囲の認識が必要であった。これまでもMRIやPETの情報は不可欠であり、頭頸部グループでは、全例で治療計画CTにMRIとPETを計画装置上で重ね合わせて、治療計画を実施している。今回の調査で、粘膜悪性黒色腫において、MRI（特にADC map）所見が重粒子線治療後に発生する遠隔転移を予測しうる事が明らかになったことから、これまで以上に治療計画においてMRIが重要な役割を担ってくれると思われる。更に症例を蓄積していく予定であり、他の組織型にも適応となるかも検討していく。

引用文献

- 1) Chang AE, Karnell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base Report on cutaneous and noncutaneous melanoma. Cancer 83:1664-1678, 1998.
- 2) Pandey M, Mathew A, et al: Primary malignant mucosal melanoma of the head and neck region: pooled analysis of 60 published cases from India and review of literature. Eur J Cancer Prevention 11:3-10, 2002
- 3) Shibuya H, Takeda M, et al: The efficacy of radiation therapy for malignant melanoma in the mucosa of the upper jaw: an analytic study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:35-39, 1992.
- 4) 青木郁男. 拡散強調像の基礎 臨床画像 23: 962-971, 2007

- 5) Sugahara T, Korogi Y, et al: Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. J Magn Reson Imaging. 9:53-60, 1999
- 6) Higano S, Yun X, et al: Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. Radiology. 241:839-846, 2006

HIMAC における医学物理研究

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター物理工学部

蓑原 伸一

1. はじめに

1994 年 6 月の HIMAC 臨床試行開始から 14 年を経過し、10 年前には年間 200 名に満たなかった治療患者数も、現在は年間 700 名近くになった。この間、治療照射システムの維持・改善のための開発整備、及びより高精度な照射を目指した研究開発を継続的に行ってきた^{1), 2)}。HIMAC では、加速器の研究開発も広義の医学物理研究であり、さらに共同利用を通しての研究成果も多くある。一方、多くの治療患者数に対応して運用するための治療システムの管理、その状況下で基礎研究に基づいた新たな成果を臨床に導入していく際のコミッシング・QA は、実際の臨床現場においては作業量が多く重要な問題となる。また数年前からは装置の老朽化対策が大きな課題となっている。照射精度の向上につながる物理研究の成果が、実際の臨床成績の向上に寄与できるか、またそのようなシステムを安定に維持管理できているかどうかには、多くの場合ギャップがある。以下では治療室での臨床利用に関連した照射技術等の医学物理研究について述べる。

2. 照射室周りの整備と患者数

図1に HIMAC での治療患者数の推移と、照射室の運用に関連した開発整備の概略を示す。1994 年の治療開始からしばらくは、照射システムの安定な運用と操作性の改善に関連した開発整備が進められた。世界初の重粒子線治療専用施設として稼働した HIMAC であるが、我々が当初想定(想像)していた運用と、実際に患者数が増加し治療部位が多様化していくことで直面する運用には差異があり、実態に対応すべく継続的に改善が進められてきた。そのなかで 2000 年前後に行われた ①治療リハーサル室の整備、②治療制御ソフトの大幅な更新、③スケジューラ・ソフトの利用開始、④多層電離箱による線量測定、⑤利用可能ビーム強度のアップは、その後の患者数増加に大きく貢献している。この間約 10 年で患者数が 3 倍以上に増えているが、毎日の患者治療に携わる時間自体はそれほど大きく増加しておらず、医療スタッフの経験に基づく作業の効率化と照射システムの改善による作業支援の成果と考えられる。

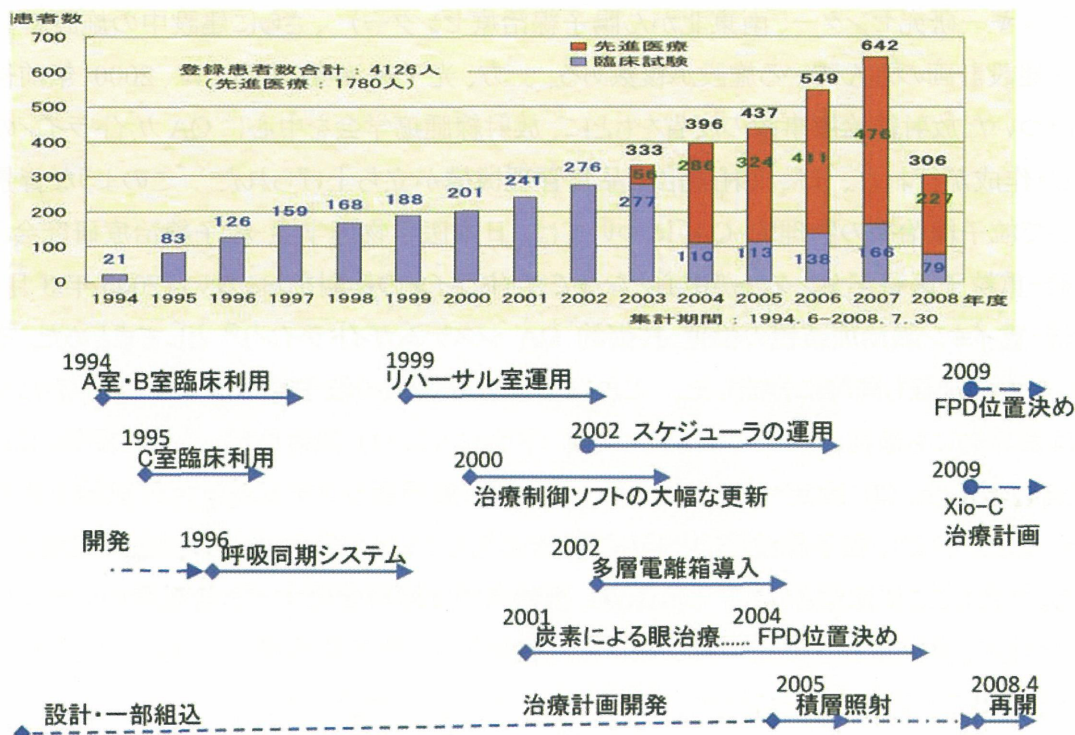


図 1 患者数の推移と照射室の開発整備

より高精度な炭素線治療を目指していろいろな照射技術の臨床導入を試みてきたが、そのなかで呼吸同期照射法³⁾と積層照射法⁴⁾は、臨床運用までのプロセスが対照的な例である。積層照射法は、HIMAC 設計の当初から検討され、その機能の一部は1994年の治療開始時から装置に組み込んであったものの、積層照射用治療計画ソフトの開発の遅れやハードウェア機能の修正などに10年以上かかり、実際に臨床利用されたのは2005年であった。一方、呼吸同期照射法は1994年に開発がスタートしたものの、ビームのRF-knockout 取り出し、呼吸センサーの開発、呼吸同期 CT の開発など関連する技術が短期間でシステム化され、1996 年からルーチンの臨床運用できるようになった。この差異は、ルーチンの臨床用として総合的に開発整備することの重要性・難しさを物語っている。そこではそれ以前の治療照射法・臨床経験との整合性を取りつつ、かつ運用上は患者数を減らさずに導入することが要求される。現在 HIMAC では、商用機をベースとした新たな治療計画装置の導入や X 線 FPD 画像による患者位置決めシステムの導入において、上記のような問題に直面しつつルーチン運用開始の作業を進めている。

3. 炭素線治療の物理技術的な標準化

現在日本には臨床運用中の粒子線施設が7か所あり(炭素線;放医研、陽子線;筑波大学、国立がんセンター東病院、兵庫県立粒子線医療センター、静岡がんセンター、若狭湾

エネルギー研究センター、南東北がん陽子線治療センター）、さらに建設中の施設や具体的な建設計画の進んでいる施設が複数ある。一方、光子線治療のほうでは、2000 年前後にあいついだ放射線治療事故の反省をもとに、放射線腫瘍学会を中心に QA ガイドラインの見直し・作成が行われ、また放射線治療品質管理機構が立ち上げられた。このような背景のなかで粒子線治療の物理的 QA については、日本医学物理学会-粒子線治療研究会と放医研-重粒子医科学センターが中心となってガイドラインの検討をおこない、2005 年 3 月「陽子線・重イオン線治療装置の物理・技術的 QA システムガイドライン」⁵⁾ としてまとめた。その際、その英語版も同時に作成した。これは多施設間共通の粒子線治療 QA ガイドラインとしては世界的にも最初のものであった。このガイドラインは、(1) 照射体積・線量の評価、(2) 照射装置の性能、(3) 設定マージンの計算、(4) 治療照射システム受け入れ試験と日常の QA などからなり、粒子線治療施設として臨床運用していくための QA の指標が記載されている。ただしここに記載されている指標は、現時点では維持管理すべき最低限のレベルになりつつあり、高精度化する光子線治療と常に比較される粒子線治療としては、このガイドラインを満たすことで満足することなく、より高いレベルの QA が望まれる。

一方、国際的には ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) で「Prescribing, recording and reporting ion beam therapy」のレポート作成が現在進められている。この検討開始時には、前記の日本の QA ガイドライン英語版も参考にされた。ICRU レポートの出版は国際的な勧告として実質的な世界標準になるわけであるが、その執筆の実務を放医研-医科学センター及びドイツがんセンターのメンバーが担当しており、年内にはドラフト作成まで進むと思われる。そこでは、線量測定、照射装置、治療計画といった章の他に、重粒子線治療に特徴的なものとして「Radiation biology considerations」の章があり、また最近の Image guided radiation therapy の発展を受けて「Motion management」の章が検討されている。

4. 放医研における炭素線治療の品質管理体制

研究所としての放医研の位置づけからも、HIMAC では世界に先駆けた新技術の研究開発やその臨床化が試みられるわけであるが、研究開発者とその臨床導入のための QA 評価者を明確に区別しにくいという課題を常にかかえてきた。そのような中で重粒子医科学センターでは、重粒子線治療ネットワーク会議の下に外部の方を委員長とする QA 分科会を 2000 年に設置し、HIMAC での物理技術的 QA 活動に対して評価・助言をいただく仕組みを設けた。さらに 2005 年には研究部とは独立に放射線治療品質管理室を立ち上げて専任の職員を配置し、組織的に QA 活動を進めている。図 2 に重粒子線治療の品質管理に関わる現在の放医研の組織を示す。放射線治療品質管理室は、治療ホールを中心とした日常的な QA 活動と重粒子医科学センターとしての対応をつなぐ役割を担って活動している。

次世代重粒子線照射システムの構築に向けた取り組み

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター物理工学部

野田 耕司、古川 卓司、稲庭 拓、岩田 佳之、金井 達明、金沢 光隆、兼松 伸幸、
北川 敦志、熊谷 始紀、蓑原 伸一、森 慎一郎、村上 健、永野 あい、佐藤 眞二、
早乙女 直也、白井 敏之、高田 栄一、武井 由佳、土橋 卓、取越 正己

1. はじめに

炭素線を用いたHIMACでの臨床試行は、1994年6月21日の開始以来、今年で15年目を迎え、これまで4000名以上のがん治療を行った。この間、我々は、呼吸に伴い変動する標的を照射する「2次元呼吸同期照射」¹⁾や体表面近傍の正常組織への不要な線量を低減させる「積層原体照射法」²⁾など、加速器技術や照射技術の研究開発を進め、治療精度の向上や治療の効率化をはかってきた。しかしながら、治療開始から終了までの間に縮小していく腫瘍や空洞の影響で位置が日毎に変わる腫瘍(動態標的)に対する治療(オンデマンド治療)は行われていない。その理由として、その日の治療照射の直前に腫瘍の位置や形状の変化に即した治療計画を立て直す必要があるが、現在、HIMACで用いられている拡大ビーム法では、腫瘍の形状に合った照射野を形成するボラスコリメータおよび患者コリメータを製作するために数日を要することが挙げられる。もし、ボラスコリメータおよび患者コリメータが不要な照射法があれば、この問題は解決に向けて大きく踏み出すことになる。実は、このような照射法は既に存在し、3次元スキャニング法と呼ばれている。現在、ドイツ重イオン科学研究所(GSI)³⁾、ポールシェラー研究所(PSI:スイス)⁴⁾などで治療に用いられている。しかしながら、呼吸や心拍とともに位置や形状が変動する腫瘍への3次元スキャニング法を用いた高精度治療照射は未だ実現されておらず、頭頸部腫瘍のような固定標的に限られている。従って、変動標的3次元スキャニング法の早急な実現が強く望まれてきた。

このような背景のもと、放医研では、呼吸同期・3次元スキャニング法を活用する次世代照射システム開発プロジェクトが2006年より開始された。本プロジェクトでは、当初の目標であった呼吸同期スキャニング法の要素技術開発をほぼ達成し、現在、その臨床応用に向けて、図1に示すような次世代照射システムの設計製作およびその臨床応用を行う第二治療棟の建設を開始したところである。

ここでは、これまで行われた次世代照射システムの開発研究の概要を紹介する。

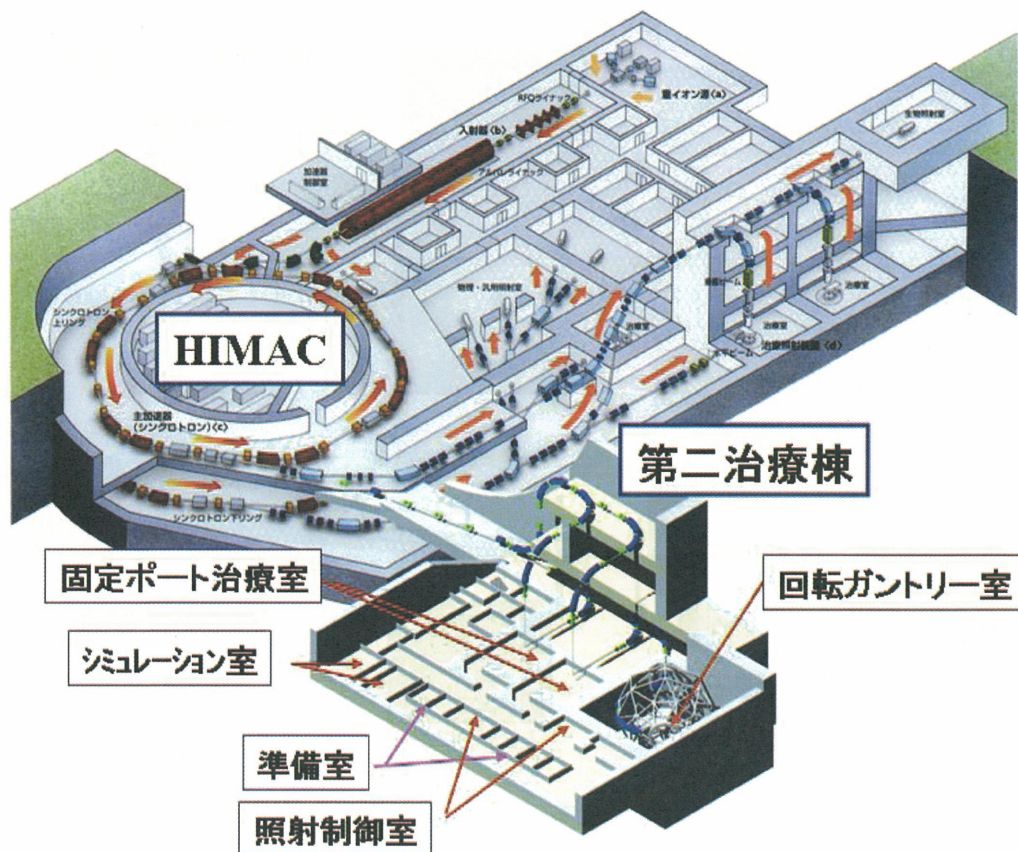


図 1. 第二治療棟の計画図。

2. 拡大ビーム法と3次元スキヤニング法

一般に、放射線治療では、腫瘍には必要十分な線量を均一に与え、かつ周辺の正常臓器への被ばくを最小限度に抑えることが治療成績の向上につながり、そのために様々な照射法が開発されてきた。HIMAC で用いられている拡大ビーム照射法⁵⁾では、まず、加速器からのペンシルビームを散乱体で広げたビームをワブラー電磁石を使って円形軌道上で周回させることにより、標的の断面形状を覆うような横方向に均一な照射野を形成し、同時にリッジフィルターで Bragg ピークを標的の厚さに広げ、患者コリメータ及びボーラスコリメータにより標的形状に整形することで腫瘍内に均一な線量分布を形成している (図 2 の上図)。一方、3 次元スキヤニング照射では、ペンシルビームをそのまま使って、標的を深さ方向に分割したスライス平面上を塗りつぶした後、次のスライス平面を塗りつぶしていくといった縦・横および深さの 3 次元方向に走査し、複雑な形状の標的を塗りつぶすように照射する (図 2 の下図)。

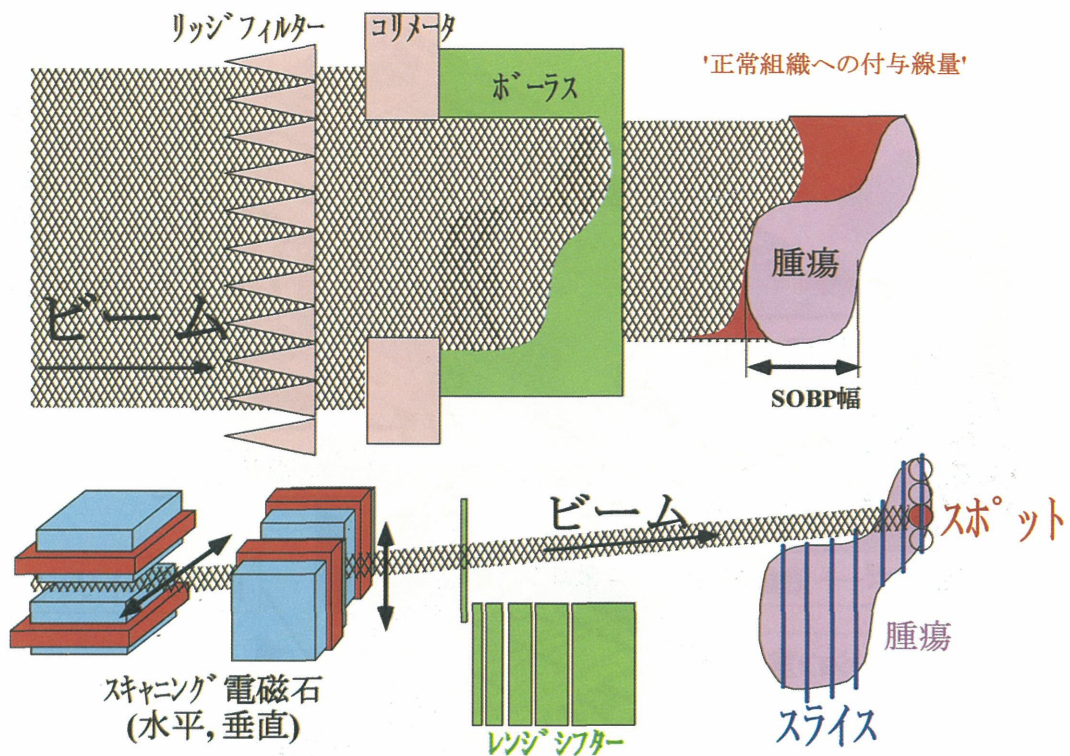


図2. (上) 拡大ビーム照射システム、(下) 3次元スキャンニング照射システムの模式図。

従って、3次元スキャンニング法は、(1) 異形標的でも腫瘍にのみ線量を付与できる、(2) ボーラスコリメータ、患者コリメータが不要、(3) 線量分布の制御性が良い、(4) ビーム利用効率が高い などの優れた特徴を持っている。

3. 呼吸同期3D スキャンニング法

前述したように、スキャンニング法は多くの長所を持つ。しかしながら、照射中に標的が変動する場合は、標的上の照射すべき位置も変動するために、線量分布が大きく劣化することになる(図3)。さて、どうすれば、呼吸に伴い変動する標的に3次元スキャンニング法を適用できるようになるであろうか。放医研では、この問題を解決するために、(1) 息を吐いたときの臓器の動きが小さい時だけスライス面内の照射を完了する方法(呼吸位相制御照射法)と(2) 何度も重ね塗りすることで線量ムラを抑える方法(リペインティング法)を組み合わせた“呼吸位相制御リペインティング法(Phase Controlled Repainting: PCR)”⁶⁾を提案した。

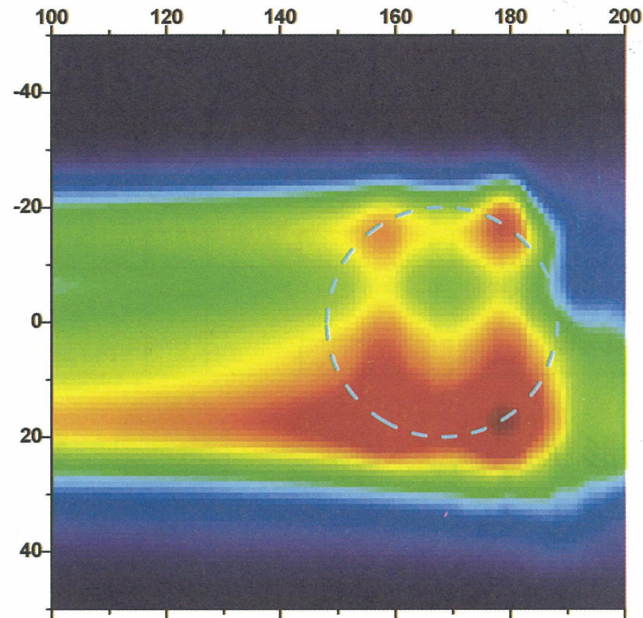


図3．位置変動する標的に対する3次元スキャン法の線量分布。
直径40mmの標的が振幅7mmの正弦波状に位置変動した場合のシミュレーション結果。

この方法は、図4に示すように、一つの呼吸ゲート内で一つのスライスの照射を完了する方法で、呼吸ゲート内で標的は動くものの、スライス毎での標的の平均重心位置はほぼ一定に保たれる。さらに、何度も塗ることで線量分布ムラが平均化される結果、均一な線量分布が得られる方法である。シミュレーションの結果、図5に示すように、均一な線量分布が得られることが検証された。さらに、実験においても予想されたとおりの均一線量分布が得られた。ただし、このPCR法では、スライス毎に断面積が異なるため、一定のゲート時間で照射を完了しようとするれば、ビーム強度をスライス毎で変化させる、いわゆる“ビーム強度変調”が必須となる。HIMACシンクロトロン of ビーム取り出しでは、独自に開発したRF-KO法を改良することでビーム強度変調を実現している⁷⁾。

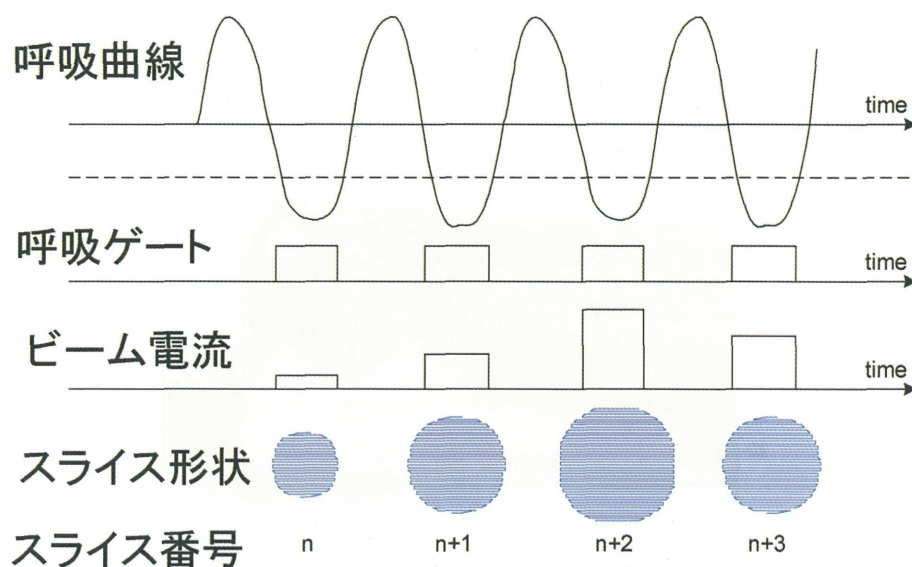


図 4. 呼吸位相同期照射法の概念図

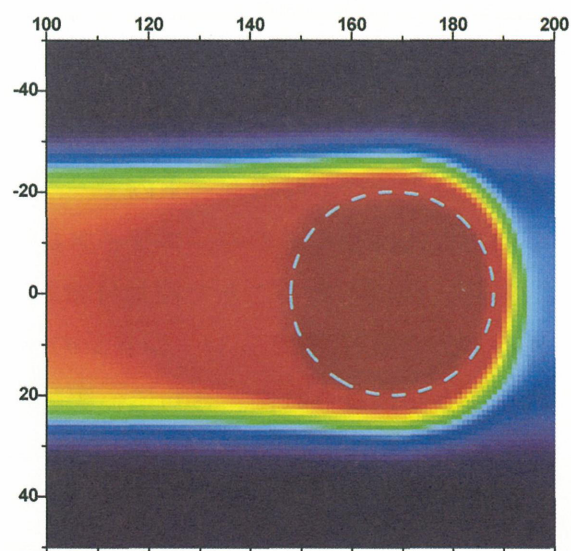


図 5. PCR 法による線量分布：リペインティング 6 回の場合。シミュレーション条件は図 3 と同じ。

PCR 法により呼吸同期 3 次元スキャンニングの可能性が高まった。しかしながら、この方法では、同じスライス面を何度も照射するために、当然、通常の治療照射に比べて何倍も時間がかかることが予想され、スキャンニングの高速化が求められる。そこで、以下の三つを実現することで従来の 100 倍の高速化を図ることとした。

1) 高速スキャンニングのための治療計画⁸⁾

ビーム停止／供給に時間を省くために、ある照射点で設定線量になるまでビーム位置を固定し、設定線量に到達するとビーム供給を停止することなく次の照射点に移動するハイブリッド・ラスタースキャンを採用した。この場合、問題となるのが、照射

点間移動時の“漏れ線量”である。漏れ線量はビーム強度と照射点の移動速度の積に比例する。従って、ビーム強度を上げていくと照射点での照射時間が短くなり移動時間を無視できなくなる。つまり、ある照射点での計画線量に比べ漏れ線量が無視できなくなり全体の線量分布が乱れてしまうことになる。そこで、漏れ線量が無視できる程度にビーム強度を下げ、移動時間に比べ十分長い照射時間を確保する方法がとられていた。HIMAC ではビームの時間変動を低減し、再現性を高めることに成功したことから、予め漏れ線量を予測した上で最適化に組み込むことで、ビーム強度を上げた高速スキャンが可能となった。さらに、“セールスマン巡回問題”を応用してスキャン経路を最短化している⁹⁾。これらの工夫により、この治療計画は、従来に比べて約5倍の高速化を達成している。

2) シンクロトロンの擬似直流運転

通常のシンクロトロンは、入射、加速、ビーム取り出し、減速を繰り返すパターン運転をするために、ビーム取り出し期間以外がデッドタイムになる。従って、HIMAC シンクロトロンでのビーム供給時間の割合は運転周期の50%程度である。HIMAC シンクロトロンでは、一回のビーム入射・加速で一回の分割照射に必要な線量を上回るビームを蓄積、加速し、取り出し期間を照射完了まで継続する擬似直流運転法（フラットトップ(FT)延長運転）を開発した。これによりビーム供給効率を倍増させることができた。この方法による運転の様子を図6に示す。

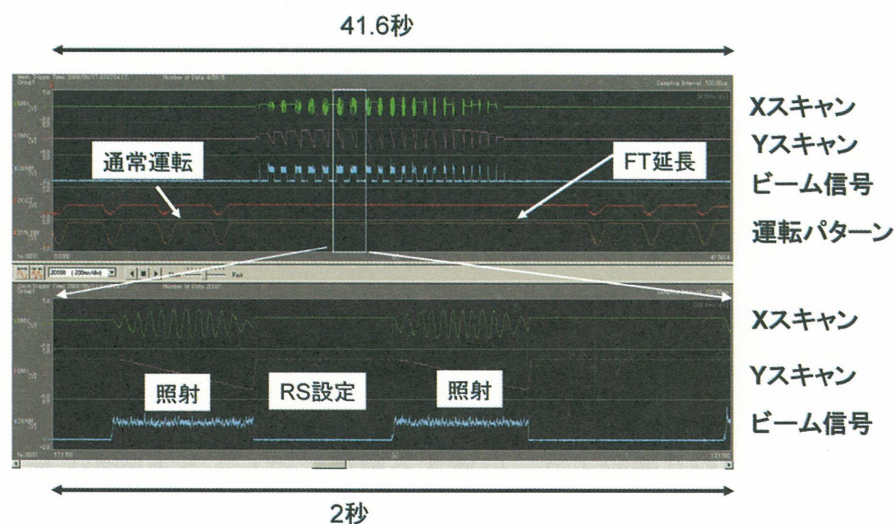


図6. HIMAC シンクロトロンの擬似直流運転。上図：上から X、Y スキャン、取り出しビーム信号、RF 周波数、電磁石パターン。中央付近が擬似直流運転。下図：上図の白枠部分の拡大図。上から X、Y スキャン、取り出しビーム信号。RS 設定：レンジシフターの設定変更によるスライス変更。

3) 高速スキヤニング電磁石の設計・製作

従来のスポットスキヤニングでのスポット移動速度は数 mm/ms 程度であったが、HIMAC では、水平方向：100mm/ms、垂直方向：50mm/ms と約 10 倍の高速化を図った。この電磁石の設計・製作では、渦電流による発熱を抑えるために、動磁場解析を行い、電磁石に工夫を施すことで最大定格電流運転でも温度上昇を 30℃程度に抑えることができた。

現在、スキヤニング照射試験ポートを HIMAC に設置しビーム試験を行っている。この試験では、スキヤニング速度を従来の約 100 倍まで高速化できることを検証した。

4. 炭素線回転ガントリーの開発

回転ガントリーを導入する利点は以下のとおりである。

- ・ 多門最適化による線量集中性の向上と周辺の重要臓器（OAR：Organ at Risk）を避ける照射が可能となるために、頭頸部などの OAR の多い部位の治療成績の向上につながる。
- ・ 患者位置決め時間の短縮や自然な姿勢による治療が可能となるために、患者負担の軽減や照射精度の向上につながる。

1) 多門最適化

重粒子線治療では、腫瘍に必要な十分な線量を与え、かつ周辺の OAR へのダメージを許容値以下に抑えるために複数の方向から照射を行う。通常、この照射法では、各方向から腫瘍全体に均一に線量を与えるようにし、それらを複数の方向から重ね合わせることで治療を行う。一方、多門最適化とは、複数の方向から照射を行う際に、各方向から均一に線量を与えるのではなく、OAR へのダメージを極力低く抑えるという条件の下で、複数の方向から部分的に線量を与え、全体として腫瘍全体に均一にダメージを与える方法である。この場合、一つの方向の照射野は不均一な線量分布であることから 3 次元スキヤニング法の適用が不可欠になる。この二つの方法を比較するために、円柱状の OAR を取り囲むように位置する腫瘍に対して 5 方向から照射を行う場合に体内に与えられる線量分布を検討した。その結果を図 7 (a), (b) に示す。前者では、各方向から均一に線量を与えられているのに対し、後者では、各方向からは不均一な線量を与えられているが、それらを 5 方向から重ね合わせることで、前者と同様に腫瘍全体に均一な線量を与えることができる。一方で、図 8 に示すように、前者に比べ後者では、OAR へ与えられる線量を約 4 分の 1 に抑えることができる。このように、多門最適化により、腫瘍近辺に OAR がある場合でも、そこを避けながら腫瘍に線量を与えることができ、いっそう線量集中性を高めることが可能となる。炭素線回転ガン

トリーと 3 次元スキニング法を組み合わせた多門最適化法により、頭頸部治療の治療成績を大幅に向上できることが強く期待されている。

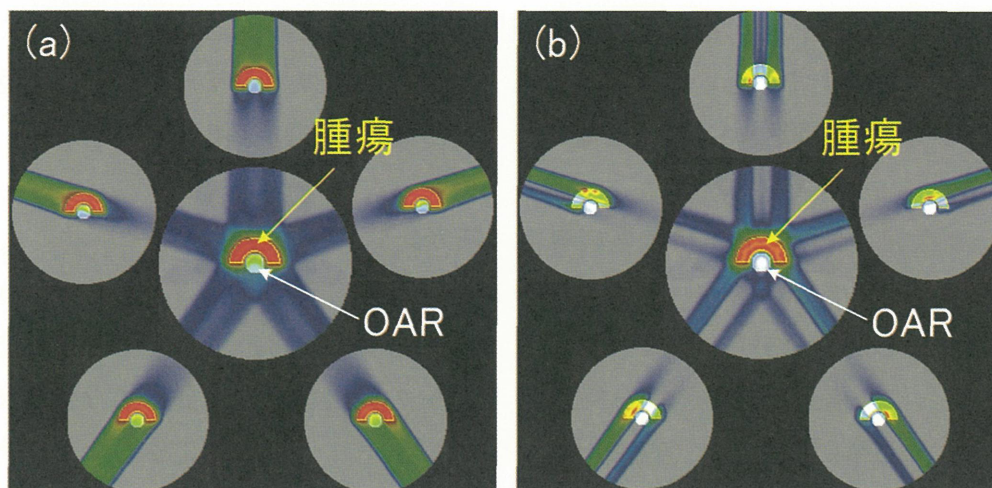


図 7. (a) 単門最適化と (b) 多門最適化。

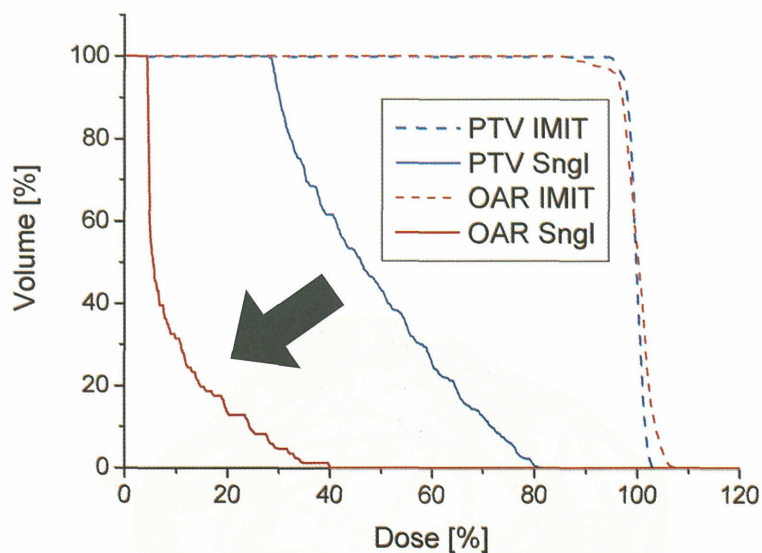


図 8. 単門最適化法と多門最適化法の DVH の比較。点線：腫瘍部の DVH、（青：単門、赤：多門）、実線：OAR の DVH（青：単門、赤：多門）。腫瘍部 DVH（点線）は単門、多門最適化でほぼ同じであるが、OAR の DVH（実線）は、多門最適化することで 1/4 に低減できていることがわかる。

4-2. 患者負担の軽減

HIMAC での臨床試行の大きな成果の一つは照射分割回数の低減である。特に、肺がんにおける 4 門一回照射法の適用は、全線量を低減したにもかかわらず高い局所制御

率を達成している。この一回照射法では、2 時間以内に 4 門照射を終える必要があるため、迅速な患者位置決めが課題となる。これを解決する方法の一つが回転ガントリーである。回転ガントリーは、治療計画や位置決めを容易にするだけでなく、固定照射ポートでの位置決めの際に患者を回転固定させた場合の臓器の移動がないために照射精度が一層向上するという利点がある。また、回転ガントリーでは、患者さんに不自然な姿勢を長時間強いることを避けることができるという利点も大きい。

4-3. 3次元スキャンニング搭載型炭素線回転ガントリーの設計研究¹⁰⁾

上述のように、3 次元スキャンニング装置を搭載した炭素線回転ガントリーは大きな利点がある。しかしながら、回転ガントリーは、陽子線においても直径約 10m と巨大であり、さらに 3 倍近い磁気剛性を持つ 400MeV/n の炭素線では一層巨大な装置で且つ高コストとなる事が大きな欠点であった。回転ガントリーを小型化するための方策としては、照射ポートを短くすること、偏向電磁石の磁場をあげることが考えられる。後者としては超伝導化が挙げられるが、回転時の振動等によるクエンチの問題などまだまだ解決すべき問題も多く、基礎開発を進めている段階である。そこで、本設計研究では、通常の電磁石の範囲内で偏向磁場をできるだけ上げ (1.8T)、軸長をできるだけ短くするために立ち上がりの偏向角度を 60 度とした。また、重量を軽減するために、最終偏向電磁石 (90 度) を 60 度と 30 度の電磁石に 2 分割し、その間にスキャンニング電磁石を配置する構造としている。概念設計の結果を図 9 に示す。全体の重量は約 350 トンで GSI のものに比べて約半分である。



図 9. 炭素線回転ガントリーの概念設計。

7. おわりに

これまで述べてきたように、次世代照射システムの開発は、呼吸同期 3 次元スキヤニング照射法の実現だけではなく、治療期間の中で日々変化する腫瘍の形や位置の対応した“オンデマンド照射法”の実現のための第一歩であると考ええる。また、炭素線回転ガントリーと 3D スキヤニング法を組み合わせることによる多門最適化の手法を活かした強度変調型炭素線治療は、腫瘍近傍の重要臓器の線量付与を極力抑え、腫瘍のみに線量を集中させることが可能であるために、一層の治療成績の向上が期待されている。

次世代照射システムの構築に向けた開発研究としては、ここで述べた以外にも、従来型ワブラー法、螺旋ワブラー法、積層原体法および 3D スキヤニング法のいずれにも対応できる治療計画システム、現 HIMAC 治療と次世代照射システム治療を統合した医療情報システム、半自動位置決め機能により高速化をはかった患者位置決めシステム、レンジシフターレス・3 次元スキヤニングを目指したシンクロトロンの変エネルギー化を含めた加速器制御系の高度化などが精力的に進められているが、その概要は参考文献 11) を参照されたい。

参考文献

- 1) S. Minohara, *et al.*, Int. J. rad. Oncol. Bio. Phys. 2000; **47**: 1097-1103.
- 2) T. Kanai *et al.*, Med. Phys. **33**, 2989-2997 (2006).
- 3) T. Haberer *et al.*, Nucl. Instru. Meth. A **330** (1993) 296.
- 4) E. Pedroni *et al.*, PSI-Bericht, Nr.69 :1-8 (1989)
- 5) W. T. Chu and B. A. Ludewigt, EUR 12165 EN:295-328 (1988).
- 6) T. Furukawa *et al.*, Med. Phys. **34**(3), 1085-1097 (2007).
- 7) S. Sato, T. Furukawa and K. Noda, Nucl. Instru. Meth. A **574** (2007) 226-231.
- 8) T. Inaniwa *et al.*, Med. Phys. **34** (8), 3302-3311 (2007).
- 9) 古川卓司、他、HIMAC-Report-124, 2007.
- 10) T. Furukawa *et al.*, , Nucl. Instru. Meth. B **266** (2008) 2186-2189.
- 11) 野田耕司、他、放射線科学 第 51 巻、第 8 号 (2008) 4.

群馬大学重粒子線照射施設の現状

群馬大学重粒子線医学研究センター

山田 聡

(E-mail: satoru@showa.gunma-u.ac.jp)

1. はじめに

年々増加を続けるがんに対応するため、放射線医学総合研究所（放医研）では重粒子線がん治療装置¹⁾（HIMAC）を開発し、1994年から炭素イオンビームを用いた治療を開始した。以来、4,000例以上の臨床結果を通じて炭素線治療のがんに対する有効性が実証されつつある²⁾。しかしながら、炭素線治療には大型の装置が必要であり、施設の建設および運営コストが炭素線治療の普及を妨げる大きな要因となっていた。そこで放医研では炭素線治療施設の小型化研究を推進することにより、先端的治疗法の普及を図ることとした。群馬大学は2004年から共同研究の形でこれに参加し、研究成果としての実証一号機の建設を放医研の支援を受けて引き受けることとなった。

2. 施設の主な仕様

施設の仕様はHIMACにおける臨床経験に基づいて決定された。新施設では炭素イオンのみを使用することとし、炭素の最大エネルギーは400 MeV/uとした。これにより水等価厚として25 cmを確保し、水平方向から骨盤を通して前立腺治療を行うことを可能としている。新施設に対するもう一つの重要な要求として、同一アイソセクターに対し、水平および垂直方向からの照射を実現する治療室の設置がある。これにより、1回の位置決めで2方向からの治療

表1. 群馬大重粒子線照射装置の主要性能

項 目	内 容
イオン種	炭素のみ
水換算飛程	最大 25 cm (400 MeV/u)
照射野サイズ	最大 15 cm × 15 cm
線量率	5 GyE/min. (1.2×10^9 pps)
治療室	3 (水平, 垂直, 水平・垂直) 回転ガントリーは無い
第4室	研究用
照射法	呼吸同期 単円・らせんワブラー法 積層原体照射法

照射を行うことが可能となり、治療期間の短縮を図ることができる。

また、建設費の高い装置を効率的に使用するために、3つの治療室を用意すると共に、治療室の切替やビームエネルギーの切替などに要する時間の短縮を図った。新施設の主要な仕様を表1にまとめておく。施設の建物は65 m × 45 mと、HIMACの1/2弱の面積になっている。完成した施設の外觀図を図1に、施設の配置図を図2に示す。



図 1. 群馬大学重粒子線照射施設

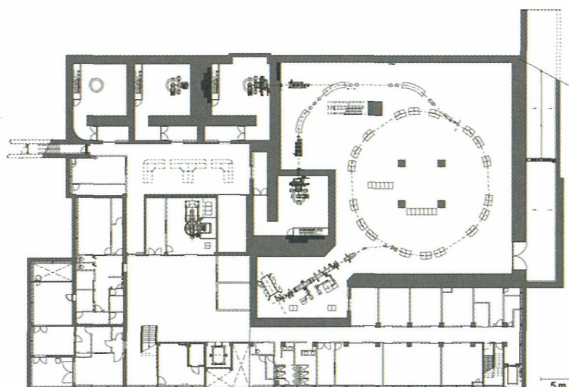


図 2. 群馬大学重粒子線照射施設配置図

3. 加速器

建物の大きさを決定付ける加速器は電子サイクロトロン共鳴 (ECR) 型イオン源、高周波四重極 (RFQ) 型線型加速器、特殊な集束機能を有するインターディジタルH (IH) 型線型加速器、直径約 20 m のシンクロトロンおよびこれらの間を繋ぐビーム輸送系で構成されている。

3. 1. イオン源・入射器

ECR イオン源は、電子を閉じ込めるための六極磁場とミラー磁場を発生させるために永久磁石を使用しており、小型化と動作の安定化を図った。ミラー磁場の分布は、炭素の 4 価イオンの生成に適するように決められた^{3),4)}。マイクロ波源としては進行波型真空管を組み込んだ増幅器を採用し、マイクロ波周波数と電力レベルを調整することで要求仕様である 300 eμA 以上の C⁴⁺イオンを安定かつ容易に生成できる。工場試験で得られた電荷分布を図 3 に、また新施設内に設置されたイオン源を図 4 に示す。

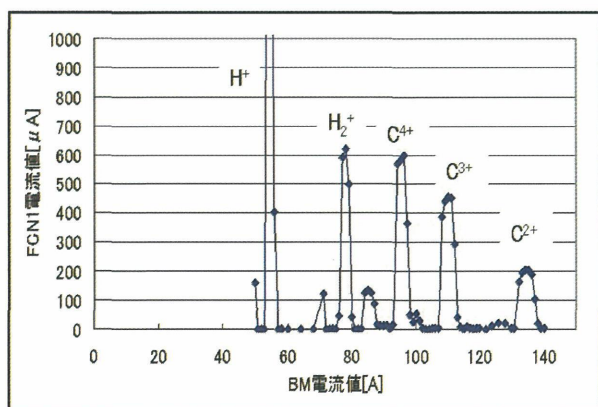


図 3. 炭素イオンの電荷分布

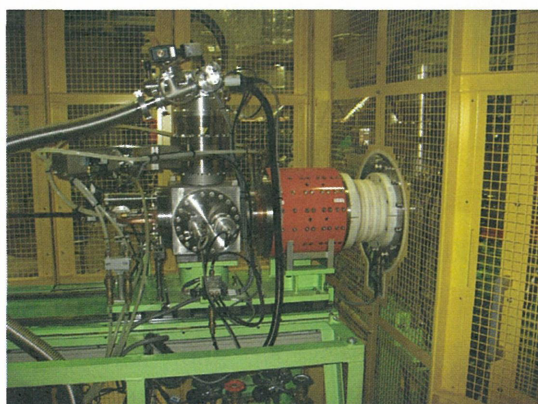


図 4. 新施設に設置されたイオン源

入射器は RFQ 型と IH 型という 2 種類の線型加速器で構成されている。RFQ 型線型加速器は通常の 4 ヴェイン型で、ヴェイン長 2.4 m、エネルギー範囲として 0.01~0.6 MeV/u

をカバーしている。IH 型線型加速器⁵⁾は上下2方向のリッジ上に加速電極を並べた構造をもっており、加速器の長さは3.4 m で、RFQ から出てきた炭素イオンを4 MeV/u まで加速する。線型加速器で問題となる放電の回数を減らすために、電極表面の最大電場を2種類の線型加速器で共に23.6 MV/m と低めに抑えてある。加速高周波の周波数は200 MHz で、線型加速器の直径はどちらも約35 cm とコンパクトになっている。2種類の線型加速器は共

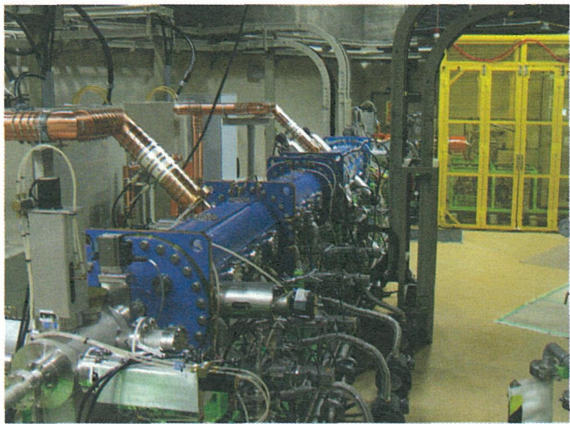


図5. 新施設内の入射用線型加速器

に外部集束要素を必要とせず高周波電圧のみでイオンの加速と集束を実現することを目指しており、実用加速器としては世界でも例が無い方式となっている。図5に新施設内に設置された入射器を示す。図中右手奥のケージ内にイオン源が設置されている。

このように新たに開発されたイオン源と入射器の組み合わせにより、安定なビームを簡単な調整で供給できることが放医研でのR&Dで実証されている⁶⁾。

3. 2. シンクロトロン

シンクロトロンはFODO型の集束構造をもち、全電離状態の炭素イオンを4 MeV/u から最大400 MeV/u まで加速する^{8),9)}。周長は63.3 m、偏向磁場はビーム入射時の0.13 T から最大1.48 T まで変化する。偏向電磁石は18台あるが、1台6 t なので合計でおよそ100 t である。シンクロトロンの主要性能を表2にまとめておく。

ベータトロン振動数は水平方向、垂直方向がそれぞれ入射時の1.775 / 1.198 から加速時には1.730 / 1.218、またビーム出射時には1.680 / 1.235 に変化させる。偏向電磁石の励磁パターンはフラットベースが0.05 秒、スムージングが0.05 秒で、加速周期が3 秒のとき、フラットトップは1.6 秒確保できる。磁場の変化率は2.1 T/s の固定としているので、ビーム加速に必要な時間はエネルギーによって変化するが、最大エネルギーのときスムージング時間を

表2. シンクロトロンの主要性能

項目	内容
イオン種	C ⁶⁺
入射エネルギー	4 MeV/u
出射エネルギー	140 ~ 400 MeV/u
ビーム強度	1.3×10 ⁹ pps max.
繰り返し	1/3 Hz, typical
周長	63.3 m
偏向磁場	0.13 ~ 1.48 T
アクセプタンス	
運動量	±0.3%
水平 / 垂直	250 / 26 π mm · mrad
入射法	多重入射法
出射方法	1/3 共鳴取り出し
高周波系	
周波数	0.87 ~ 6.77 MHz
ハーモニック	2
加速電圧	2 kV max.
必要電力	~ 7 kW

含めて 0.7 秒である。

ビーム入射は多重入射方式を採用しており、約 $60\ \mu\text{s}$ の間に 5.1×10^9 個の炭素イオンがリング内に入射される。加速高周波のハーモニック数は 2 で、周波数は 0.88 から最大 6.77 MHz まで変化させる。加速空洞には鉄をベースとしたアモルファスコアを用いた無同調型を用いており、最大 2 kV の電圧を発生させる。

図 6 には設置調整中のシンクロトロンを示す。



図 6．新施設に設置中のシンクロトロン

4. 照射系

ビーム拡大法としては、HIMAC で 10 年以上の実績をもつワブラー法を採用している。ビームの使用効率を上げるために、大きな照射野に対してワブラー半径を変調させ、単純な円ではなく、らせん状の軌道を描かせる¹⁰⁾ことも可能な電源を採用している。らせんワブラー方式では単円ワブラー方式に比べてアイソセンターでのビームスポットサイズを小さくすることができるため、散乱体を薄くすることができる。散乱体中でのエネルギー損失が少ないと、同じエネルギーでも、人体に照射した際の残飛程を大きくできるメリットがある。

ビーム輸送系の最後の要素とアイソセンター間の距離は 9 m で、最大照射野として 15 cm × 15 cm が実現可能な設計とした。また、放医研で開発された積層原体照射法¹¹⁾が使用できる機器配置としている。

5. おわりに

群馬大学重粒子線照射施設の建設は 2007 年 2 月に開始され、建屋は 2008 年 10 月に完成した。引き続き装置の搬入が行われ、主要機器の設置は 2008 年末までにほぼ終了している。今後、配線・配管工事などが行われ、2009 年夏以降にはビーム試験が行われる。装置の調整が完了し、最初の患者に対して治療照射が行われるのは 2010 年 3 月と予定さ

れている。

本プロジェクトは群馬県および県内市町村からの財政的支援を受けている。また、重粒子線治療装置の開発にあたり、放医研HIMACグループの強力な支援を受けたことに感謝します。

参考文献

- 1) Y. Hirao, et al. Heavy Ion Synchrotron for Medical Use – HIMAC project at NIRS, Japan, Nucl. Phys. A538, 541c, 1992.
- 2) H. Tsujii, J. Mizoe, T. Kamada, et al. Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS, J. Radiat. Res., 48, A1, 2007.
- 3) M. Muramatsu, A. Kitagawa, Y. Sakamoto, et al. Compact ECR ion source with permanent magnets for carbon therapy. Rev. Sci. Instr., 75(5), 1925, 2004.
- 4) M. Muramatsu, A. Kitagawa, S. Sato, et al., Development of a compact electron-cyclotron-resonance ion source for high-energy carbon-ion therapy, Rev. Sci. Instr. 76, 113304, 2005.
- 5) Y. Iwata, S. Yamada, T. Murakami, et al., Alternating-phase-focused IH-DTL for an injector of heavy-ion medical accelerators, Nucl. Instr. & Meth. in Phys. Res., A569, 685, 2006.
- 6) Y. Iwata, S. Yamada, T. Murakami, et al. Performance of a compact injector for heavy ion medical accelerator, Nucl. Instr. & Meth. in Phys. Res., A572, 1007, 2007.
- 7) Y. Sato, T. Miyoshi, T. Muramatsu, et al., Penetration of 4.3 and 6.0 MeV/u highly charged heavy ions through carbon foils, Nucl. Instr. & Meth. in Phys. Res., B225, 439, 2004.
- 8) K. Noda, K., T. Furukawa, Y. Iwata, et al. Design of carbon therapy facility based on 10 years experience at HIMAC, Nucl. Instr. & Meth. in Phys. Res., A562, 1038, 2006.
- 9) K. Noda, T. Furukawa, T. Fujisawa, et al. New Accelerator Facility for Carbon-Ion Cancer-Therapy, J. Rad. Res., 48, Suppl. A, A43, 2007.
- 10) M. Komori, T. Furukawa, T. Kanai and K. Noda, Optimization of Spiral-Wobbler System for Heavy-Ion Radiotherapy, Jpn. J. Appl. Phys. 43, 6463, 2004.
- 11) T. Kanai, et al. Commissioning of a conformal irradiation system for heavy-ion radiotherapy using a layer-stacking method, Med. Phys. 33, 2989, 2006.

多型マーカーによる放射線障害・治療感受性予測診断
— 遺伝子診断に基づく「個の医療」 —

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センターゲノム診断研究グループ

今井 高志

(E-mail: imait@nirs.go.jp)

1. はじめに

21世紀に期待される医療技術として「遺伝子診断」がある。「遺伝子の病気」とも言われる「がん治療」領域では、その予防に関わる発症のリスク診断にはじまり、実際の診断、治療選別、効果予測、効果判定、障害予測、予後予測に至るすべての過程に「遺伝子診断」が貢献できる可能性がある。

新しい医療技術が普遍的に多くの国民に適用されるためには、我が国の医療保険に診療報酬が収載されることが近道であると言えよう。「遺伝子診断」先進国の米国では、ここ数年間で遺伝子多型の検査キットが米食品医薬品局の承認を得、さらに治療薬剤添付文書に薬剤感受性に関連する遺伝子多型情報が記載されるなど、「遺伝子診断」の実用化は着実に進んでいる。私達は、炭素線治療における遺伝子診断技術の応用を目指して研究を進めており、本シンポジウムでは前立腺がんに関する研究を一例として紹介する。

2. 前立腺がん放射線治療後有害反応と関連した遺伝子多型解析に関する背景

前立腺がんは、開発国においては、男性における最も頻度が高いがんとなっている¹⁾。放射線医学総合研究所では臨床試験の結果から、前立腺がんの炭素線治療法は、有害反応を最小限にするとともに局所再発を抑え、良好な成果が期待できる治療法であることを報告している²⁻⁴⁾。これらの臨床試験では、晩期有害反応はグレード2よりも重篤な有害反応は観察されず、グレード2と診断された症例は泌尿器で1.0%、直腸では6.0%であった²⁾。したがって前立腺がんの炭素線治療症例を用いて放射線感受性に関わる遺伝的要因を調べようとすると、十分な有害反応発症症例を蓄積するためには長い収集期間が必要となったが、炭素線治療の適格症例選択基準に合った、即ち臨床因子のバラツキが少ない症例の蓄積が期待され、遺伝的要因の解析には最適な集団のひとつと考えられた。また、物理工学的に正常組織への影響を制御した治療法であったにもかかわらず有害反応が発症した場合には、その症例では遺伝的要因が強かった可能性があることも推定された。

ところで、放射線治療後有害反応と遺伝的要因について、これまでの報告で統一した結果は得られておらず、放射線感受性はいくつかの遺伝的要因が組み合わさって決まると考えられている^{5,6)}。多くの研究では乳がん患者における皮膚有害反応が対象となっており、前立腺がんにおいては放射線治療後有害反応と遺伝子マーカーの関連を述べた報告は数少

ない。Cesaretti らは *ATM* の配列バリエーションが密封小線源 (I^{125}) 治療後の有害反応と関連することを示し⁷⁾、また、Peters らは *TGFb1* 遺伝子の SNP が関連すると報告した⁸⁾。最近、Damaraju らは DNA 修復関連とステロイド代謝関連の計 24 遺伝子中 49SNP と 3 次元原体照射後の膀胱、直腸障害との関連を調べ、*LIG4*、*ERCC2*、*CYP2D6*4* 遺伝子上の SNPs との関連、また、これら SNPs と臨床因子 (膀胱線量、直腸線量、年齢) の組み合わせと有害反応の関連を示した⁹⁾。この報告では、*ATM*、*TGFb1* 遺伝子との関連は検出されていない。したがって、既に報告された遺伝的要因が別の患者集団に共通するのか、また、他の遺伝子多型が、前立腺がん患者の放射線治療後有害反応発症リスクに関連するかどうかは未だ不明確である。

そこで私達は、独自に選択した 118 種類の放射線感受性候補遺伝子上の SNP¹⁰⁾ と前立腺がん炭素線治療後の晩期排尿困難との関連を調べることを試みた¹¹⁾。

3. 対象症例と解析方法

対象症例

放射線医学総合研究所病院で炭素線治療を受けた前立腺がん 197 症例²⁾と正常健常人 227 例を対象とした。本研究は同研究所の倫理審査委員会の承認を受け、また参加者からは本研究への同意 (インフォームドコンセント) を得た。

まず 2002 年 1 月～2006 年 3 月に収集した 132 症例をトレーニング集団、2006 年 3 月～2006 年 12 月に収集した 65 症例をテスト集団とした。トレーニング集団 132 症例の 3 ヶ月時排尿困難グレードの内訳は、グレード 0 が 109 症例 (82.6%)、グレード 1 が 23 症例 (17.4%) であった。テスト集団ではグレード 0 が 56 症例 (86.2%)、グレード 1 以上が 9 症例 (13.8%) であった。

本研究に用いた症例の照射、ホルモン療法の詳細は引用文献 2、3 に詳しく述べられている。ほとんどの症例は phase II 研究に属し、照射は総線量 66.0GyE を 20 分割し 5 週間かけて行なわれた。炭素線治療の前に行った処置はホルモン療法のみであった。晩期排尿困難の評価は、Late effects of Normal Tissue -Subjective, Objective, Management, and Analysis scoring system (LENTSOMA) を用いて行った¹²⁾。

候補遺伝子と SNP

候補遺伝子と SNP 選出、SNP タイピング (MassARRAY system, Sequenom) については論文 10 に述べた。本研究では 118 遺伝子領域の多型頻度が 5%以上であった 450 SNPs を対象とした。全血からのゲノム DNA の抽出は核酸自動分離装置 (NA-3000S, Kurabo) または QIAamp DNA blood kit (Qiagen) を用いて行い、濃度調製は PicoGreen 試薬¹³⁾を用いた。

統計解析

各 SNP について、正常健常人と前立腺がん患者それぞれの集団でハーディーワインバーグ平衡検定を行った。排尿困難発症と SNP のアレル頻度またはジェノタイプ頻度の関連解析は、フィッシャーの正確検定の P 値、オッズ比を用いて行った。統計解析には SNPalyze (version 6.0, <http://www.dynacom.co.jp/e/products/package/snpalyze/index.html>) (DYNACOM, Chiba, Japan) を用いた。

トレーニング集団 132 症例において、排尿困難発症を予測する最適な SNP を選択するため、AUC-ROC 曲線を用いて SNP の感度と特異性を求めた¹⁴⁾。変数増加法 (Forward selection) による SNP マーカー選択は以下の通りである。

-
-
1. Define K indicator variables x_k ($k = 1, \dots, K$)
 2. Set $PS_1 = x_k$, such that x_k has the largest averaged AUC-ROC in $\{x_1, \dots, x_k\}$.
 3. Redefine x_k ($k = 1, \dots, K-1$) excluding a variable selected as PS_1 .
 4. Set $PS_2 = PS_1 + x_k$, such that $PS_1 + x_k$ has the largest averaged AUC-ROC in $\{PS_1 + x_1, \dots, PS_1 + x_{k-1}\}$.
 5. Redefine x_k ($k = 1, \dots, K-2$) — repeat in the same manner.
-
-

選択した SNP の組み合わせを、テスト集団を用いて検証した。

4. 結果

前立腺がん患者の放射線治療後排尿困難を予測する SNP を同定するため、全 450 SNPs (118 遺伝子領域) を候補とし解析を行った。前立腺がん患者 132 症例の SNP タイピングの結果、450 SNPs のうち 12 SNPs で多型が検出されなかった。さらに、27 SNPs はマイナーアレル頻度が 5%未満、9 SNPs がハーディーワインバーグ平衡から乖離 ($P < 0.001$) したため解析から除外した。また、29 SNPs は隣り合う SNP と同一の遺伝子型を示したため解析から除外した。結果、373 SNPs (109 遺伝子領域) を解析に用いた。SNP の詳細を表 1 に示した。表 2 に、トレーニング集団の診療情報を示した。排尿困難を発症した群 (ケース) と発症しなかった群 (コントロール) の間に臨床因子の偏りは見出せなかった。

表 1. SNP 領域

Position	n	(%)
5'-flanking	87	(23.3)
5'-UTR	4	(1.1)
cSNP	30	(8.0)
sSNP	23	(6.2)
iSNP	138	(37.0)
3'-UTR	20	(5.4)
3'-flanking	71	(19.0)
Total	373	(100)

Abbreviations: UTR, untranslated region;

cSNP, non-synonymous SNP; sSNP,

synonymous SNP; iSNP, intron SNP.

表 2. 診療情報（トレーニング集団）

Characteristics	Grade 0 (n = 109)		Grade 1+ (n = 23)		Difference <i>P</i> -value
Age during radiotherapy:					
Mean ± SD (Range)	69 ± 5	(56-87)	68 ± 6	(54-77)	0.39 [†]
Smoking habit					
Yes	17	(15.6%)	2	(8.7%)	0.60 [*]
Quit	36	(33.0%)	10	(43.5%)	
Never	56	(51.4%)	11	(47.8%)	
Hormone therapy	72	(66.1%)	17	(73.9%)	0.63 [*]
T classification ^{††}					0.87 [*]
T1	31	(28.4%)	6	(26.1%)	
T2	35	(32.1%)	9	(39.1%)	
T3	42	(38.5%)	8	(34.8%)	
T4	1	(0.9%)	0	(0.0%)	
Radiation dose (GyE) ^{††}					
57.6	2	(1.8%)	1	(4.3%)	0.33 [*]
60.0	3	(2.8%)	0	(0.0%)	
63.0	3	(2.8%)	0	(0.0%)	
66.0	101	(92.7%)	21	(91.3%)	
72.0	0	(0.0%)	1	(4.3%)	

Distribution of patient dysuria was grade 0, 109; grade 1, 23.

^{*}Statistical significance between the two groups was analyzed using the Fisher exact test.

[†]Unpaired Student's *t*-test.

^{††}Due to rounding, not all percentages add up to 100%.

排尿困難の予測に最適な SNP を選択するため、関連解析を行った。その結果 14 遺伝子領域の SNP のアレルまたは遺伝子型（優性モデルまたは劣性モデル）と排尿困難に関連が見られた（表 3）。さらに排尿困難発症を予測する SNP の組み合わせを評価するため、リスク遺伝子型の保持数をリスクスコアとし、AUC-ROC 曲線を用い変数増加法で選択した。ROC 曲線下面積が増加するように SNP を選択した結果、rs2276015 (*SART1*)、rs2742946 (*ID3*)、rs1376264 (*EPDR1*)、rs1126758 (*PAH*)、rs2267437 (*XRCC6*) が選ばれた。この 5 種類の SNP による AUC-ROC 曲線の値は 0.86 であった（表 4）。

表 3. 排尿困難と SNP の関連解析（グレード 0：109 症例、グレード 1：23 症例）

Allele							Genotype			Dominant model		Recessive model	
			SNP	grade 0	grade 1			grade 0	grade 1				
Gene	rsSNP ID	Chr	Mn	M/m	M/m	P-value	Odds (95% CI)	MM/Mm/mm	MM/Mm/mm	P-value	Odds (95% CI)	P-value	Odds (95% CI)
ALAD	rs1805312	9	CG	192/26	35/11	0.058	2.32 (1.05-5.12)	83/26/0	14/7/2	0.029	NC	0.19	2.05 (0.79-5.28)
CD68	rs2270341	17	TA	145/73	25/21	0.13	0.59 (0.31-1.14)	46/53/10	8/9/6	0.035	3.49 (1.12-10.8)	0.64	1.36 (0.53-3.49)
XRCC6	rs2267437	22	CG	148/70	25/21	0.089	1.77 (0.93-3.38)	48/52/9	8/9/6	0.025	3.92 (1.23-12.4)	0.49	1.47 (0.57-3.76)
ID3	rs2742946	1	CT	127/91	21/25	0.14	1.66 (0.87-3.14)	48/52/9	2/17/4	0.76	1.13 (0.34-3.76)	0.023	4.96 (1.10-22.3)
LIG1	rs1171097	19	CG	178/40	31/15	0.044	2.15 (1.06-4.35)	73/32/4	11/9/3	0.10	3.93 (0.81-18.9)	0.098	2.21 (0.89-5.49)
LIG3	rs3744357	17	CT	188/30	33/13	0.026	2.46 (1.16-5.21)	80/28/1	12/9/2	0.078	10.2 (0.89-118.)	0.078	2.52 (1.00-6.35)
MAP3K7	rs1475489	6	AT	158/60	24/20	0.030	2.19 (1.13-4.26)	56/46/7	6/12/4	0.089	3.23 (0.85-12.2)	0.060	2.81 (1.02-7.74)
MGMT	rs1803965	10	CT	184/34	45/1	0.015	0.12 (0.01-0.90)	79/26/4	22/1/0	1.0	NC	0.015	0.11 (0.01-0.92)
PAH	rs1126758	12	CT	205/13	39/7	0.058	2.83 (1.06-7.54)	96/13/0	16/7/0	NC	NC	0.048	3.23 (1.11-9.32)
PER3	rs228697	1	CG	204/14	38/8	0.034	3.06 (1.20-7.81)	95/14/0	15/8/0	NC	NC	0.026	3.61 (1.29-10.0)
SART1	rs2276015	11	GA	172/46	44/2	0.0056	0.17 (0.03-0.72)	70/32/7	21/2/0	0.61	NC	0.012	0.17 (0.03-0.76)
SERPINA3	rs2268337	14	AG	163/55	42/4	0.018	0.28 (0.09-0.82)	61/41/7	19/4/0	0.61	NC	0.019	0.26 (0.08-0.83)
TGFBR1	rs868	9	AG	201/17	46/0	0.050	NC	94/13/2	23/0/0	1.0	NC	0.072	NC
EPDR1	rs1376264	7	CT	168/50	42/4	0.028	0.32 (0.10-0.93)	61/46/2	19/4/0	1.0	NC	0.019	0.26 (0.08-0.83)

Abbreviations: Chr = chromosome; M = major allele; m = minor allele.

Statistical significance between the two groups was analyzed using the Fisher exact test.

NC indicates insufficient sample size to perform calculation.

表 4. SNP の組み合わせと ROC 曲線下面積

Combination of SNPs	AUC-ROC
rs2276015	0.635
rs2276015 + rs2742946	0.718
rs2276015 + rs2742946 + rs1376264	0.776
rs2276015 + rs2742946 + rs1376264 + rs1126758	0.825
rs2276015 + rs2742946 + rs1376264 + rs1126758 + rs2267437	0.861

Abbreviations: AUC-ROC, area under the curve of receiver operating characteristic

Risk genotype: GG for rs2276015 (*SART1*); TT, CT for rs2742946 (*ID3*);

CC for rs1376264 (*EPDR1*); TT, CT for rs1126758 (*PAH*);

GG for rs2267437 (*XRCC6*)

選択した 5 SNPs による排尿困難発症の予測能を、テスト集団を用いて評価した。表 5 にテスト集団の診療情報を示した。テスト集団は、排尿困難グレード 2 を示した症例が含まれていた。テスト集団の排尿困難発症と臨床因子の間に関連は見られなかった。テスト集団において 5 SNPs の AUC-ROC 曲線の値は 0.77 を示し、排尿困難との関連が有意であることを示した (図 1)。

表 5. 診療情報 (テスト集団)

Characteristics	Grade 0 (n = 56)		Grade 1+ (n = 9)		Difference <i>P</i> -value
Age at radiotherapy:					
Mean ± SD (Range)	68 ± 6	(51-80)	68 ± 7	(52-79)	0.99 [†]
Smoking habit					
Yes	7	(12.5%)	0	(0.0%)	0.76 [*]
Quit	16	(28.6%)	3	(33.3%)	
Never	31	(55.4%)	6	(66.7%)	
Unknown	2	(3.6%)	0	(0.0%)	
Hormone therapy	47	(83.9%)	6	(66.7%)	0.35 [*]
T classification ^{††}					0.70 [*]
T1	9	(16.1%)	2	(22.2%)	
T2	31	(55.4%)	4	(44.4%)	
T3	16	(28.6%)	3	(33.3%)	
Radiation dose (GyE)					
57.6	15	(26.8%)	1	(11.1%)	0.25 [*]
63.0	37	(66.1%)	6	(66.7%)	
66.0	4	(7.1%)	2	(22.2%)	

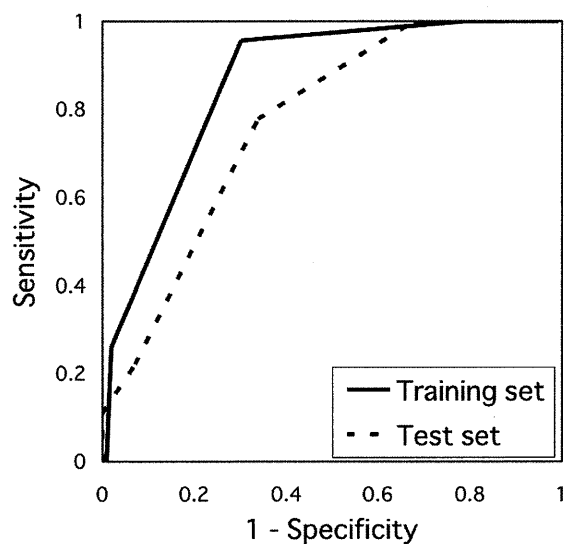
Distribution of patient dysuria was grade 0, 56; grade 1, 5; grade 2, 4.

^{*}Statistical significance between the two groups was analyzed using the Fisher exact test.

[†]Unpaired Student's *t*-test.

^{††}Due to rounding, not all percentages add up to 100%.

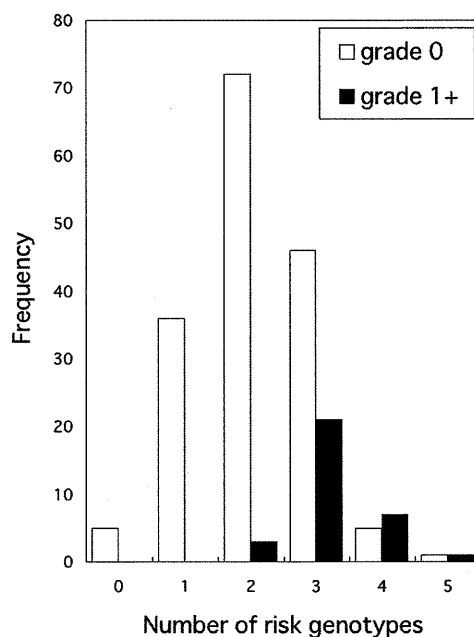
図 1



トレーニング集団（132 症例）とテスト集団（65 症例）における 5 SNPs マーカー（*SART1*、*ID3*、*EPDR1*、*PAH*、*XRCC6*）による ROC 曲線

前立腺がん患者のリスク遺伝子型保持数のグラフを図 2 に示した。排尿困難を発症した 32 症例中、29 症例（90.6%）が 3 つ以上のリスク遺伝子型を保持していた。疑陽性率は、31.5%であった。

図 2



リスク遺伝子型保持数の分布。排尿困難グレード 0 は 165 症例（白）、グレード 1 以上は 32 症例（黒）。

5. 考察

本研究では、前立腺がんの炭素線治療後排尿困難と関連する 5 SNPs を同定した。Andreassen らは、放射線治療後の繊維化のリスクと複数 SNP の関連を単純化したモデルで推定したが⁶⁾、私達は複数 SNP のリスク遺伝子型の保持数をパラメーターとした推定方法を用いた。

放射線治療による正常組織の障害は複雑で、多数の因子が関わっている可能性がある。前立腺がん炭素線治療による排尿困難は、慢性的な尿道の炎症または狭窄によって起こると考えられる。我々の研究が有利な点は、同一の施設で治療を受けた患者のみ対象にしたことである。複数施設にまたがった場合、治療プロトコルの差や有害反応の評価者による主観を防ぐことが必要となる¹⁵⁾。本研究では、調べた臨床因子と排尿困難発症の間に関連は見られなかった（表 2、表 5）。

選択した 5 SNPs は、それぞれ *SART1*、*ID3*、*EPDR1*、*PAH*、*XRCC6* 遺伝子上または遺伝子近傍に存在していた。*SART1*、*ID3*、*XRCC1* 遺伝子は核蛋白質を構成している。私達が調べた範囲では、これまでに *XRCC6* 以外には放射線感受性との関連は報告されていない。しかしながら、*SART1*、*ID3*、*PAH*、*XRCC6* 遺伝子は、我々が既に報告した、ヒト培養細胞で放射線照射により発現変化した遺伝子であり¹⁶⁾、この 4 遺伝子は放射線抵抗性の細胞では発現が高く、感受性の細胞では発現が低い傾向を示していたので（未発表データ）、これら遺伝子の転写活性の差が、個人の放射線感受性の違いに関連している可能性が考えられる。

本研究結果から、リスク遺伝子型を 3 つ以上保持する症例をリスク群とすると、排尿困難発症例の 90% を予測することができた。しかし、約 30% の偽陽性が存在した（図 2）。偽陽性患者のうち 6 症例（11.5%）は、さらに 3 ヶ月後（放射線治療開始から 6 ヶ月後）に排尿困難を発症した。このことから、偽陽性患者のうち 3 ヶ月時排尿困難は発症していなくてもその後発症する可能性が考えられた。また、偽陰性の症例は本研究の解析方法では検出できなかった発症リスクを下げる遺伝子型を持つ可能性が考えられる。

私達の研究は独自の候補遺伝子群からスタートしているので、他に関連する遺伝子が存在することも考える必要があり、さらに多くの患者集団を対象にした全ゲノム関連解析が必要であろう。

6. おわりに

ここで述べたようなアプローチによって、がん患者さんの治療に当たり、あらかじめ、放射線治療後の晩期有害反応発症リスクが予測出来るようになれば、治療法の選択や治療後のフォローアップにおいて有益な臨床情報となる。また、重粒子線治療適格症例の選択にも貢献すると思われる。即ち、重粒子線治療施設は未だ限られており、全ての放射線治療適格症例に対応できる訳ではない。治療部位や、腫瘍ステージなどの他、正常組織障害の遺伝的リスクが大変高い、と予測される場合には重粒子線治療を第一選択にするなどの、

新たな治療選択基準になる可能性が有る。

最近、欧米では大規模な放射線治療患者コホートを用いたゲノムワイドな多型解析による有害反応予測マーカーの同定を目指した提案が次々に為されている¹⁷⁻²⁰⁾。国際共同研究体制の模索もされているが、大規模な放射線感受性多型解析プロジェクトを世界に先駆けてスタートさせた放射線医学総合研究所が国際的イニシアティブを発揮できるよう関係者のさらなるご支援を賜りたい。

謝辞

本研究に参加して下さった前立腺がん患者さんに深く感謝致します。また放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院の辻比呂志先生、石川仁先生、加藤弘之先生、芹沢滋子先生、看護師、検査室の皆様にも深く感謝致します。統計解析はメディカル統計社の小田英世先生との共同研究である。本研究は菅智、石川敦子、大塚好美、野田秀平、岩川真由美らにより行われた。

引用文献

1. A. Jemal, R. Siegel, et al.: CA. Cancer J. Clin., 56, 106-130 (2006).
2. H. Tsuji, T. Yanagi, et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 63, 1153-1160 (2005).
3. H. Ishikawa, H. Tsuji, et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 66, 1084-1091 (2006).
4. K. Akakura, H. Tsujii, et al.: Prostate, 58, 252-258 (2004).
5. CN. Andreassen, J. Alsner, J. Overgaard: Radiother. Oncol., 64, 131-140 (2002).
6. CN. Andreassen, J. Alsner, et al.: Radiother. Oncol., 69, 127-135 (2003).
7. JA. Cesaretti, RG. Stock, et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 61, 196-202 (2005).
8. CA. Peters, RG. Stock, et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 70, 752-759 (2008).
9. S. Damaraju, D. Murray, et al.: Clin. Cancer Res., 12, 2545-2554 (2006).
10. T. Suga, A. Ishikawa, et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 69, 685-693 (2007).
11. T. Suga, M. Iwakawa, et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 72, 808-813 (2008).
12. LENT SOMA tables. Radiother Oncol., 35:17-60 (1995).
13. VL. Singer, LJ. Jones, et al.: Anal. Biochem., 249, 228-238 (1997).
14. JA. Hanley, BJ. McNeil: Radiology, 143, 29-36 (1982).
15. M. Iwakawa, S. Noda, et al.: Breast Cancer, 13, 300-307 (2006).
16. K. Ishikawa, K. Koyama-Saegusa, et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 65, 234-245 (2006).

17. CML. West, MJ. McKay, et al.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 62, 1264-1273 (2005).
18. M. Fernet and J. Hall, Cancer Radiotherapie, 12, 614-618 (2008)
19. O. Popanda, JU. Marquardt, et al.: Mutation Research, (2008).
20. GC. Barnett, CM. West, et al.: Nat Rev Cancer 9, 134-142 (2009).

重粒子線照射によるヌードマウス移植ヒト大腸がんの病理組織学的変化と がん幹細胞への影響

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター粒子線生物研究グループ・実験治療チーム

崔 星、松本 孔貴、岡安 隆一

(E-mail: saisei@nirs.go.jp)

高 LET (Linear Energy Transfer) 放射線の重粒子線は低 LET の X 線に比べ高 RBE (Relative Biological Effectiveness) であることが知られている (1)。最近、重粒子線は肺がん、前立腺がん、肝がん、再発性大腸がんなどに対して著効であることが報告されている (2)。しかし、重粒子線照射と X 線照射による消化器腫瘍に対する制癌効果やそのメカニズムについては未知の部分が多い。今回、ヒト大腸がん由来細胞 HCT116 のヌードマウス移植腫瘍に対し、炭素線照射と X 線照射による腫瘍制御効果、病理組織学的変化の違い及びその機序について検討した。HCT116 細胞 8×10^4 を雄 Balb/c-nu/nu マウスの右足に移植し、一定サイズになった腫瘍に対しそれぞれ線量 27、30、33 Gy の X 線あるいは炭素線 (C290、50keV/ μm 、SOBP 中心) にて照射し、腫瘍サイズの縮小や再増殖について検討した。X 線照射、炭素線照射はともに腫瘍を抑制した。しかし、X 線照射群は 2 週間以降から腫瘍の再増殖が認められるが、炭素線照射群は再増殖が認められなかった。照射 1 ヶ月後の肉眼解剖所見では、炭素線照射の移植腫瘍は X 線照射のものに比べ周囲の血管がより乏しくなっていることが認められた。病理所見では、X 線照射は大腸がん細胞の形態特徴を依然保っているが、炭素線照射のがん組織はがん細胞の死滅、空洞、線維化が顕著に認められた。血管新生因子 VEGF 及びがん幹細胞マーカー CD133 発現は X 線照射では増強されるが、炭素線照射では明らかに抑えられた (Fig. 1)。以上より、炭素線照射はほぼ完全に腫瘍制御ができるが、X 線は根治できないことが判明し、その機序の一つとして X 線に比べ炭素線照射は血管新生を抑制することや癌幹細胞を死滅させることが示唆された。

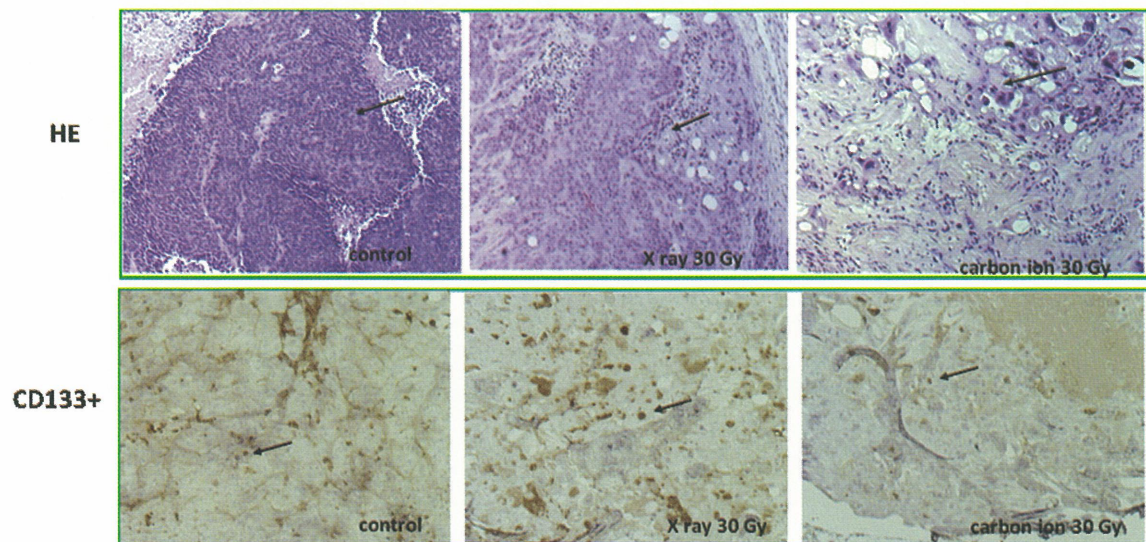


Fig.1 Histopathological and expression changes of cancer stem cell marker CD133+ after X ray or carbon ion radiation for 1 month.

引用文献：

1. Weyrather WK, Kraft G. RBE of carbon ions: experimental data and the strategy of RBE calculation for treatment planning. *Radiother Oncol* 2004; 73 Suppl 2:S161-9.
2. Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, Baba M, Tsuji H, Kato H, Kato S, Yamada S, Yasuda S, Ohno T, Yanagi T, Imai R, Kagei K, Kato H, Hara R, Hasegawa A, Nakajima M, Sugane N, Tamaki N, Takagi R, Kandatsu S, Yoshikawa K, Kishimoto R, Miyamoto T Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. *J Radiat Res* 2007;48 Suppl A:A1-A13

iPS 生成過程の観察 —iPS 研究の現状（その可能性と問題点）報告とともに—

放医研 重粒子医科学センター先端遺伝子発現研究グループ・幹細胞研究チーム

(JST さきがけ研究員兼任) 荒木 良子

(E-mail: a_ryo@nirs.go.jp)

その将来が期待されている再生医学を支えるのが幹細胞の存在である。目覚ましい発展をみせる幹細胞研究は、その同定、純化に加え、分化した細胞からの多能性幹細胞の創出をも可能にした。拒絶反応を伴わない夢の再生医療がにわかに現実性を帯び始めたのである。中でも、京大・山中教授のグループが世界で初めて樹立に成功した人工多能性幹細胞（iPS細胞）は、臨床応用が富みに期待される材料である。現在、多くの研究者により、安全なiPS細胞樹立を可能にする技術開発への取り組みがなされている。これらについて紹介し、当研究センターでの利用の可能性を議論したい。

臨床使用に向けた研究が目覚しく進む一方で、その生成メカニズムの理解はほとんど進んでいない。その大きな壁となっているのが出現頻度の低さである。ウイルスが導入された細胞の内、わずか数千分の一しかiPSにならない。同じ現象（ゲノム初期化）を誘導する方法として核移植技術（理研・若山チームリーダーのグループが中心となって進めてきた）があるが、この技術によれば移植した細胞核の数十分の1と、iPS化に比して遥かに高い頻度で、分化した細胞核から幹細胞核への変換が起きる。ここでは、iPS及び核移植等による「ゲノム初期化」機構解明へ向けた我々の取り組みも紹介する。

NKT 細胞を標的とした免疫細胞療法 ー重粒子線治療との併用による治療成績向上を目指してー

¹ 千葉大学大学院医学研究院免疫細胞医学・² 胸部外科学

本橋 新一郎 ^{1,2}

(E-mail : motohashi@faculty.chiba-u.jp)

1. はじめに

ナチュラルキラーT (NKT) 細胞は多様性のない均一な T 細胞抗原受容体とナチュラルキラー (NK) 受容体を共発現しているリンパ球として新しく同定された細胞である¹⁾。通常の T 細胞が非常に多様性を有する T 細胞抗原受容体によって、組織適合遺伝子複合体 (MHC) 上のペプチドを認識するのに対して、ヒト NKT 細胞は V α 24J α 18 鎖と V β 11 鎖で構成されている均一な抗原受容体が糖脂質リガンドを認識し活性化する²⁾。NKT 細胞は様々な免疫応答に関連していることが報告されており、特に活性化した NKT 細胞は強力な抗腫瘍効果を持つことが知られている^{3, 4)}。NKT 細胞の抗腫瘍効果発揮メカニズムは、直接の細胞傷害活性のみならず、NK 細胞や CD8⁺ T 細胞といった他のエフェクター細胞への adjuvant 効果によるものが報告されており、免疫系全体を活性化し抗腫瘍効果を発揮すると考えられている (Figure 1)。このような NKT 細胞の持つ抗腫瘍効

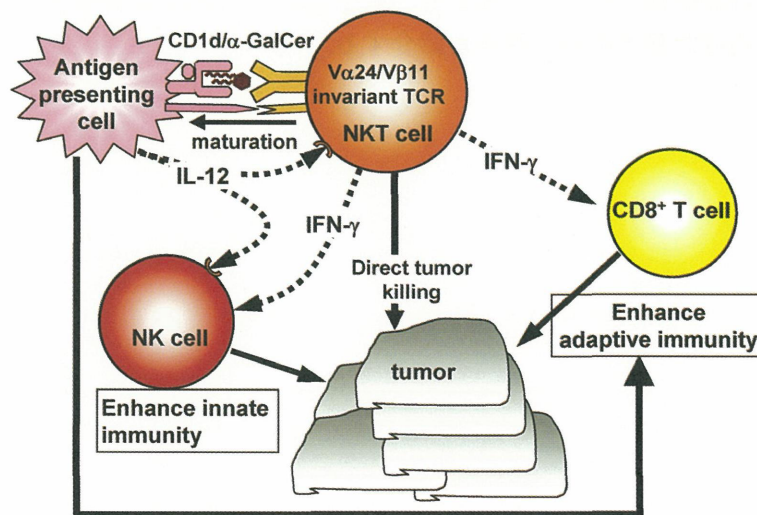


Figure1 : ヒト NKT 細胞の活性化機構

抗原提示細胞上の CD1d 分子に提示された α GalCer/CD1d 複合体は V α 24⁺V β 11⁺抗原受容体によって認識される。活性化された NKT 細胞は、パーフォリン/グランザイム系, Fas/FasL 系にて直接標的細胞を傷害するほか、抗原提示細胞の成熟化、大量の IFN- γ 産生を介した NK 細胞, CTL の活性化を誘導する。

果を含めた基礎的研究の成果から、肺癌の治療へ臨床応用することを目指すトランスレーショナルリサーチを施行することとなった。

2. NKT 細胞免疫系を用いた臨床研究

2.1 α GalCer パルス抗原提示細胞 (APC) による Phase I 試験

2001 年より GCP・GMP を遵守する形で、内在性 NKT 細胞活性化を狙う α GalCer パルス抗原提示細胞 (APC) の第 I 相試験を施行した⁵⁾。NKT 細胞特異的リガンドである α GalCer を提示させた APC を投与することで、主に肺内 NKT 細胞を活性化することで、抗腫瘍効果を得るという戦略である。

標準治療終了後の手術不能進行期肺癌症例もしくは肺癌術後再発症例を対象として、 α GalCer パルス APC の dose escalation study を計 11 例に施行した。その結果、細胞投与に伴う重篤な副作用なく施行可能であることを確認した。さらに最大数投与群においては、 α GalCer パルス APC 投与に伴う末梢血中の NKT 細胞数の変化が全例で確認可能であり、特に NKT 細胞の顕著な増加反応と IFN- γ 産生量が mRNA レベルにおいて増強した一例を認めた。この症例では、肺内腫瘍影の増大抑制が 2 年 6 ヶ月継続し、約 5 年の生存期間を得られた。

2.2 α GalCer パルス APC の Phase I-II 試験

2005 年から標準治療終了後の原発性肺癌進行期症例および術後再発症例の計 17 例に対して、 1×10^9 個の α GalCer パルス APC を静脈内に計 4 回投与する臨床試験を施行した⁶⁾。観察期間中に細胞投与に関連する重篤な副作用は認められず安全に施行可能であった。NKT 細胞特異的免疫反応の解析では、末梢血単核球の α GalCer 反応性 IFN- γ 産生細胞数の明らかな増加を 10 例に認めた。この IFN- γ 産生細胞は NKT 細胞であると報告されているが⁷⁾、 α GalCer パルス APC 投与後には NK 細胞が加わってくることが我々の解析から判明しており⁸⁾、本治療により活性化した NKT 細胞の adjuvant 効果の一つと考えている。臨床効果として、明らかな腫瘍縮小効果を示した症例は認めなかったものの、17 例中 5 例で、観察期間終了時の 3 ヶ月後の画像評価で腫瘍増大を認めず、また 17 例全例の生存期間中央値は 18.6 ヶ月であった。また α GalCer パルス APC 投与により末梢血単核球中の IFN- γ 産生細胞の増加群 10 例は、非増加群 7 例と比較し有意に全生存期間の延長を認め (31.9 ヶ月対 9.7 ヶ月, Log-rank test, $p=0.0015$), IFN- γ 産生が α GalCer パルス APC 投与後の生存期間に関するバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

3. おわりに

NKT 細胞免疫系を標的とした免疫細胞療法は、他施設からも *in vivo* での NKT 細胞の活性化を目的とする α GalCer 直接投与や α GalCer パルス APC 投与の報告が様々な悪性腫瘍に対してなされている⁹⁻¹¹⁾。千葉大学では原発性肺癌に加えて

頭頸部癌に対しても NKT 細胞を標的とした免疫細胞療法の臨床研究を開始しており、更なる発展が見込まれている^{12, 13)}。今後抗腫瘍効果を高めるために、免疫抑制状態を打破し NKT 細胞の特徴である **adjuvant** 効果が更に発揮できるような他の治療法との併用療法を現在検討している。放射線療法と免疫療法の併用は、放射線照射により癌細胞表面上の **Fas** や **HLA** 分子の発現上昇などによる抗腫瘍効果増強が報告されており¹⁵⁻¹⁷⁾、局所制御に優れた重粒子線治療と免疫細胞療法の併用療法にはその相乗効果の期待が大きいと考えられる。免疫細胞療法、重粒子線治療ともに副作用が少なく患者に優しいという特徴を生かしながら開発・研究を進める予定である。

引用文献

1. Taniguchi M, Harada M, et al. The regulatory role of V α 14 NKT cells in innate and acquired immune response. *Annu Rev Immunol.* 21, 483-513 (2003)
2. Kawano T, Cui J, et al. CD1d-restricted and TCR-mediated activation of V α 14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 278, 1626-1629 (1997)
3. Kawano T, Cui J, et al. Natural killer-like nonspecific tumor cell lysis mediated by specific ligand-activated V α 14 NKT cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95, 5690-5693 (1998)
4. Kawano T, Nakayama T, et al. Antitumor cytotoxicity mediated by ligand-activated human V α 24 NKT cells. *Cancer Res.* 59, 5102-5105 (1999)
5. Ishikawa A, Motohashi S, et al. A phase I study of α -galactosylceramide (KRN7000)-pulsed dendritic cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 11, 1910-1917 (2005)
6. Motohashi S, Nagato K, et al. A Phase I-II Study of α -Galactosylceramide-Pulsed IL-2/GM-CSF-Cultured Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Advanced and Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. *J Immunol.* 182, 2492-2501 (2009)
7. Fujii S, Shimizu K, et al. Detection and activation of human V α 24⁺ natural killer T cells using α -galactosyl ceramide-pulsed dendritic cells. *J Immunol Methods* 272, 147-159 (2003).
8. Motohashi S, Ishikawa A, et al. A phase I study of in vitro expanded natural killer T cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 12, 6079-6086 (2006)
9. Okai M, Nieda M, et al. Human peripheral blood V α 24⁺ V β 11⁺ NKT cells expand following administration of α -galactosylceramide-pulsed dendritic cells. *Vox Sang* 83, 250-253 (2002)
10. Nieda M, Okai M, et al. Therapeutic activation of V α 24⁺V β 11⁺ NKT cells in human subjects results in highly coordinated secondary activation of acquired and innate immunity. *Blood* 103, 383-389 (2004)

11. Chang DH, Osman K, et al. Sustained expansion of NKT cells and antigen-specific T cells after injection of α -galactosyl-ceramide loaded mature dendritic cells in cancer patients. *J Exp Med.* 201, 1503-1517 (2005)
12. Uchida T, Horiguchi S, et al. Phase I study of α -galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells administration to the nasal submucosa in unresectable or recurrent head and neck cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 57, 337-345 (2008)
13. Kunii N, Horiguchi S, et al. Combination Therapy of In vitro Expanded Natural Killer T Cells and α -Galactosylceramide-pulsed Antigen Presenting Cells in Patients with Recurrent Head and Neck Carcinoma. *Cancer Sci.* in press.
14. Chakraborty M, Abrams SI, et al. Irradiation of tumor cells up-regulates Fas and enhances CTL lytic activity and CTL adoptive immunotherapy. *J Immunol.* 170, 6338-6347 (2003)
15. Garnett CT, Palena C, et al. Sublethal irradiation of human tumor cells modulates phenotype resulting in enhanced killing by cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Res.* 64, 7985-7994 (2004)
16. Gulley JL, Madan RA, et al. Enhancing efficacy of therapeutic vaccinations by combination with other modalities. *Vaccine* 25 Suppl 2:B89-96 (2007)

放医研シンポジウムシリーズ
第8回重粒子医科学センターシンポジウム
「炭素線治療の標準化と効率化」
平成21年3月刊行

発 行 独立行政法人 放射線医学総合研究所
郵便番号 263-8555
住 所 千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号
連絡先 独立行政法人 放射線医学総合研究所
企画部 人材育成・交流課
TEL : 043-206-3024 FAX : 043-206-4061
メールアドレス kokukou@nirs.go.jp
ホームページ <http://www.nirs.go.jp>

印 刷 株式会社 さくら印刷