シンポジウム

「臓器温存治療を目指して」

頭頸部癌治療における粒子線治療の現状と今後

不破 信 和

要旨：頭頸部癌治療における放射線治療の役割は解剖学的な特異性から、他臓器の癌以上に大きいものがある。最近の放射線治療の進歩として強度変調放射線治療（IMRT）と粒子線治療がある。IMRT は複雑な照射野形成が可能であり、頭頸部癌において最もその特性が活かせる治療法である。一方、粒子線治療は大きな腫瘍に対して効率よく放射線を集中させることが可能であり、殺細胞効果の高さも加わり、通常の X 線治療や IMRT で制御困難な大きな腫瘍や放射線抵抗性腫瘍がその対象になる。

現在、頭頸部癌における粒子線治療の主な対象は非扁平上皮癌であるが、今後は進行頭頸部扁平上皮癌に対しても化学療法との併用治療は重要な役割を担うものと思われる。

キーワード：頭頸部癌、放射線治療、粒子線治療

はじめに

頭頸部癌治療における放射線治療の役割は解剖学的な特異性から、他臓器の癌以上に大きいものがある。最近の放射線治療の進歩として強度変調放射線治療（IMRT）と粒子線治療がある。IMRT は複雑な照射野形成が可能であり、頭頸部癌において最もその特性が活かせる治療法である。一方、粒子線治療はさらに良好な線量分布の形成が可能であり、特に大きな腫瘍に対して有効な治療法である。また生物学的にも X 線治療との違いがあるとされ、より高い抗腫瘍効果が期待できる。

本稿では粒子線治療の概観、その歴史、従来の放射線治療との違い、頭頸部癌治療における粒子線治療の今後の役割について述べる。

粒子線治療とは

現在、臨床で使用されている粒子線治療には陽子線治療と炭素イオン線治療（以下炭素線）との 2 種類がある。前者は水素、後者は炭素の原子核を光速近くまで加速することによるエネルギー付加によりがん細胞を障害する。従来の放射線治療で用いられている電子線治療も粒子線治療の一つであるが、一般的には上記の治療が粒子線治療と称せ

られている。また重粒子線治療とは広義の意味では電子より重い粒子による治療を称すが、最近では炭素イオン以上の重イオンによる粒子線治療のみを重粒子線治療と分類することが多い。

その歴史について概観してみよう。陽子線は Wilson (1946) に提案され、その後米国ローレンスバークレイ研究所 (1954)、ボストン (1954)、スウェーデンウプサラ大学 (1957)、マサチューセッツ総合病院 (1961) で施行された。我が国においては放射線医学総合研究所（放医研）で 1979 年より開始された。初期の陽子線装置はエネルギーが低いこともあり、その飛程は短く、主な対象例は目の腫瘍（悪性黒色腫）であった。1983 年に筑波大学は近接の高エネルギー加速器研究機構の敷地内に粒子線施設を建設し、ブースターシンクロトロンから供給される陽子線のエネルギーを用いて深部癌への治療を開始した。この施設では呼吸に合わせて陽子を照射する装置（呼吸同期照射）の開発、世界で初めて垂直下向きのビームを実用化したこと、また腫瘍の形状に合わせて照射野を形成するマルチリーフコリメーターの開発など、その後の粒子線治療で採用されている多くの装置の開発に多大な貢献をした。深部癌、特に肝癌に対する陽子線治療の有効性を明らかにし、陽子線治療の適応拡大に貢献したことは特筆すべきであろう^{1,2)}。筑波大学の成果が様々な角度から陽子を照射する装置（ガントリー）の開発、現在の深部治療への取り組みに繋がったと考えて良い。その意味で、我が国の粒子線治療への貢献は大きい。

粒子線治療の特徴

粒子線治療は入射エネルギーに応じた飛程を有し、その終末付近に線量付与の急峻なピークを持つ特徴を有する。深部にある癌組織にそのピークをもってれば従来の放射線治療（X線治療）に較べて、極めて良好な線量分布を得られることになる（図1）。線量の高い領域をBragg peakと呼ぶが、発見した英国の物理学者（Bragg）の名前を付けたものである。臨床の現場ではアルミニウムからなるridge filterを通すことによりpeak部分の幅を持たせることにより（Spread out Bragg peak：SOBP）、厚みのある腫瘍に対処することになる。従来の放射線治療が癌周囲の正常組織への障害のために十分な線量を投与できないことが大きな問題点であったが、線量分布の集中性の高さは局所制御の改善と障害の軽減を期待できることを意味する。また線量分布のみでなく、殺細胞効果も従来の放射線治療と異なる。従来の光子線治療は水と反応し、そこから発生するフリーラジカルがDNAを障害する間接作用が主であるのに対し、粒子線では粒子がDNAを直接障害する作用が主体と考えられている。そのためX線治療に抵抗性である腫瘍に対しても有効性があるものと考えられている。

放射線での生物学的効果の指標としてRBE（relative biological effectiveness）が使われている。これは培養細胞、マウス腸管の照射実験等により決定されるが、従来の光子線治療でのRBEを1とした場合、同じ物理線量を投与した場合、陽子線治療による殺細胞効果は1.1前後、炭素では陽子に較べ質量が12倍重く、それだけDNAの障害も強く、2～3とされている。しかし腫瘍のみに限局した照射は現実的に困難であり、正常組織の障害発生を起こす、ある閾値線量以上の線量が投与された場合、癌周囲の正常組織への障害もまた重篤になり得るということを意味する。従って腫瘍の周囲に重要臓器が近接している場合は正常組織の耐用線量を考慮しての治療となることはX線治療と同様である。

他に粒子線治療で特異的に見られる現象として照射された部位がPETにて画像化が可能である。この現象は治療後短時間（30分以内）であるが、粒子が通過した部分が放射化され、陽電子が発生し、消滅時に出る γ 線により画像化される。この原理は通常のPET画像と同じである。図2に陽子線治療の線量分布図と同一症例での陽子線照射直後のPET-CT像を示す。陽子線治療後のPET-CT像は腫瘍が照射野内に含まれるか否かの確認に留まらず、病巣が縮小した場合の照射方法の変更に有用な情報を提供する。例えば治療途中で腫瘍が大幅に縮小すれば、治療前には照射されなかった正常組織（例えば脊髄等）が照射され得ることが確認でき、定期的にPET-CTを撮像すること

図1 X線治療と陽子線治療の線量分布図
陽子線治療ではある深さで止まり、それ以上の深部には照射されない。

により最適な治療計画の立案が可能となる。

陽子線治療か炭素線治療か

上述した様に陽子線のRBEはX線との差は僅かであるが、炭素線のRBEは高い。またOER（oxygen enhancement ratio）についても炭素線は陽子線よりも低い。同様に細胞周期の違いでの抗腫瘍効果に差が小さいとされ、このことが炭素線治療の優位性を示す理論的根拠となっている。また線量分布のシャープさという点においても炭素線の方が側方向での線量分布は優れている。両方の線種での治療が可能な兵庫県立粒子線治療センター（以下、兵庫）での同一症例の線量分布を図3に示す。

放射線治療では腫瘍周囲の正常組織の障害が許容できる範囲での線量での治療が原則であるが、粒子線の場合でも例外ではなく、特に直列臓器（ある部位での障害が臓器全体に重篤な障害を発症する臓器）においてこの原則は重要となる。炭素線治療は並列臓器（ある部位での障害が臓器全体の機能に影響しない臓器）において、その特性が生きてことになる。また炭素線で治療した場合の腫瘍のRBEが2～3と高くても、周囲正常組織のRBEが3以上であれば、正常組織の障害が予後に大きく左右するため、治療として成立しなくなる。この概念を治療効果比と呼び、分子に正常組織への効果、分母に癌組織への効果で表すが、癌治療として成立するには、この数値が1より大きいことが求められる。従って、実際の臨床では症例により陽子線あるいはX線の方に利点があることも稀ではない。単純にRBE、OERの数値のみから治療法の優劣を論じることは間違いであろう。

兵庫での肺癌、頭頸部癌（非扁平上皮癌）、肝癌での遡

図 2 陽子線治療の線量分布図と治療後に撮像した PETCT 像
PETCT 像では陽子の飛程の範囲が示されている。

図 3 同一症例に対する陽子線治療と炭素イオン線治療の線量分布図
側方向の線量分布は炭素線の方が密になっており、線量の集中性が高い事を示す。

的検討ではあるが、陽子線と炭素線の間に治療成績の差は認められていない³⁻⁶⁾。現在、肝癌で無作為比較試験を進行中であるが、どの腫瘍において RBE, OER の違いが臨床結果に反映されるかどうかについては今後の課題である。

頭頸部癌治療における粒子線治療の役割

近年、頭頸部癌の放射線治療に強度変調放射線治療 (IMRT) が導入され、日常診療として行われている。この方法は従来のライナックを用いる方法であるが、照射口

にある腫瘍の形状に合わせて形状が変化するマルチリーフコリメーターを精密に制御することにより複雑な形状の放射線の分布を形成する方法である。頭頸部の様に複雑な解剖学的な構造を有する癌治療に適した照射法と考えられる。この治療により従来の方法で困難であった脊髄、耳下腺を照射野からはずす、あるいは線量を軽減することが可能になった。

それでは粒子線治療の役割は何であろうか。図 1 から容易に想像出来ることは、粒子線治療は大きな腫瘍に対して効率よく放射線を集中させることが可能であり、殺細胞効

果の高さも加わり、通常の放射線治療や IMRT で制御困難な大きな腫瘍や放射線抵抗性腫瘍がその対象になる。

頭頸部領域で報告されている報告は多くないが、最も症例数が多く、まとまった報告は鼻腔・副鼻腔癌である。102 例の陽子線での報告（マサチューセッツ総合病院：MGH）は 5 年局所制御率 86%，5 年生存率 59%⁷⁾，91 例での多施設の報告も 5 年局所制御率 82%，5 年生存率 58% とほぼ同じ結果であった⁸⁾。注目すべき点としては扁平上皮癌と非扁平上皮癌の治療成績がほぼ同じか、あるいは非扁平上皮癌の方が良好であった点である。

X 線治療抵抗性腫瘍とされる唾液腺癌に対する陽子線治療の報告は MGH から 23 例の少数例であるが、5 年局所制御率 93% と良好な成績が報告されている⁹⁾。炭素線の成績は GSI から 3 年局所制御率 62%¹⁰⁾，放医研からは 5 年局所制御率 50% と報告されている¹¹⁾。兵庫から腺様のう胞癌の 40 例の治療成績が報告されているが、5 年生存率は 63%，局所制御率 75.8% と良好な成績が報告されている⁶⁾。さらに兵庫から鼻腔・副鼻腔の悪性黒色腫 33 例の 2 年局所制御率は 83% と報告されている⁵⁾。その他に少数例であるが、中咽頭癌（ロマリダ大学）の報告がある¹²⁾。

進行舌癌に対する動注療法併用陽子線治療においても従来の X 線治療の成績を上回る良好な治療成績が報告されている¹³⁾。従来の X 線治療では下顎骨への照射が避けられず、その後に重篤な障害を引き起こす例があったが、陽子線治療ではこのような障害を減らすことが可能になった。図 4 に陽子線の線量分布を示す。

この様に頭頸部癌に粒子線治療の役割は大きいですが、非扁平上皮癌以外にも今後は扁平上皮癌にも重要な役割を担うものと思われる。

粒子線治療の今後

粒子線治療の国際学会である PTCOG (Particle Therapy Co-Operative Group) の HP から世界、ならびに我が国の粒子線の現状を見てみよう。P は陽子線治療（陽子線）、C は炭素線治療（炭素線）を示す。なお日本に関しては現状に即して数値を変更した。米国 17 (P)，日本 13 (P；9，C；3，P+C；1)，ドイツ 5 (P；4，P+C；1)，中国 3 (P；1，C；1，P+C；1)，イタリア 3 (P；2，P+C；1)，ロシア 3 (P)，フランス 2 (P)，チェコ，英国，カナダ，ポーランド，南アフリカ，韓国，スイス，台湾に陽子線治療装置が 1 機導入されている。総数では陽子線 46，炭素線 4，P+C が 4 であるが、中国の炭素線のための施設は表在性腫瘍のみが対象であり、実質稼働している海外の炭素線施設は全て両線種での治療が行われていることになる。回転ガントリーは陽子線では 38 施設、炭素線ではドイツの 1 施設のみである。

図 4 舌癌症例に対する陽子線治療線量分布図
下顎骨への線量が軽減されていることが判る。

現在、調整中あるいは建設中の施設は米国 15 (P)，日本 6 (P；4，C；2)，中国 3 (P；2，C；1)，韓国 2 (P；1，P+C；1)，英国 2 (P)，オランダ 2 (P)，フランス，インド，ポーランド，オーストリア，ロシア，サウジアラビア，台湾に陽子線が 1 機となっている。ロシア以外の陽子線装置は全て回転ガントリーである。国内で新たに建設が決定された施設は陽子線 4，炭素線 1 (2) となっており，5 年後には 25 施設以上が稼働するものと推測される。

陽子線治療は欧米においては表在性腫瘍から開始されたが、前述した様に筑波大学が肝癌への陽子線治療の有効性を明らかにしたことにより、その後、様々な部位の深部悪性腫瘍への治療が開始された。粒子線治療装置開発においても国産メーカーが果たした役割は大きいものがある。また呼吸同期照射は我が国で開発された技術であり、臨床、機器の両面で我が国の貢献は大きい。炭素線において臨床応用という意味では世界で最初に行ったのが放医研であり、この分野では世界の頂点に立っていると言っても過言ではない。

現在、X 線治療との比較で肝癌、頭頸部非扁平上皮癌、早期肺癌、軟部組織悪性腫瘍は両線種が、小児癌では陽子線の優位性が示されている。海外では米国においては前立腺癌が最も多い症例数であるが、最近では頭頸部扁平上皮癌、進行肺癌、食道癌などの common cancer にも適応が拡大されている。

粒子線治療は大きな可能性を秘めた治療である。研究機関での実験的治療の段階を経て、現在は市民権を得る段階の治療となっていると考えて良い。今後は限定された疾患だけでなく、X 線治療、あるいは薬剤との併用も視野に入れ、適応拡大が図られるべきである。

粒子線治療装置は小型化が進んでいるが、依然、高額である。治療費を 300 万円と仮定した場合、採算を取るための年間必要症例数は陽子線治療では治療室 1 室での 50 億円の初期投資では 250 人、治療室 2 室での 80 億円では 450 人、炭素線の場合はさらに高額であり、160 億円では 800 人とされる。良い治療だから、あるいは公的機関だから採算を無視して良いという時代ではないであろう。

粒子線治療はまだ発展途上と考えてよい。現在の照射方法 (broad beam) では大きな腫瘍への照射には良好な線量分布が形成されるが、IMRT の様に原発巣や複数のリンパ節転移を同時には治療できない。小さな粒状の粒子を集め照射野を形成し、それを移動させることが可能な spot scanning では IMRT よりさらに良好な線量分布の形成が可能と考えられており、いずれ頭頸部扁平上皮癌においても重要な役割を果たすものと思われる。しかしながら、現在の治療装置は大型であり、また高価である。今後の医療は先に述べた様に採算性を無視しては成り立たない。そのためには小型化と低価格化が強く望まれる。

おわりに

形態、機能温存が求められる頭頸部癌治療に粒子線治療は極めて有用な治療である。従来の放射線治療では治療困難であった非扁平上皮癌例に対し、有効性が示されたことは治療の選択肢が広がることを意味する。さらに扁平上皮癌例に対しても大きな腫瘍、あるいは照射後の再発例の治療成績の改善に結びつくものと思われる。

粒子線治療は従来の放射線治療と競合するものではなく、従来の放射線治療あるいは IMRT との併用治療、また化学療法との併用治療は粒子線治療の特性を生かされることになり、今後重要な治療になるものと思われる。

本論文について申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Tanaka, N., Matsuzaki, Y., et al.: Proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Lancet* 340 (8831), 1992.
- 2) Tsujii, H., Tsuji, H., et al.: Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 : 49-60, 1993.
- 3) Komatsu, S., Fukumoto, T., et al.: Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 117 : 4890-4904, 2011.
- 4) Fujii, O., Demizu, Y., et al.: A retrospective comparison of proton therapy and carbon ion therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 109 : 32-37, 2013.
- 5) Demizu, Y., Fujii, O., et al.: Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck : A single-institution retrospective comparison of proton and carbon ion therapy. *Strahlenther Onkol* 190 : 186-191, 2014.
- 6) Takagi, M., Demizu, Y., et al.: Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 113 : 364-370, 2014.
- 7) Truong, M.T., Kamat, U.R., et al.: Proton radiation therapy for primary sphenoid sinus malignancies: treatment outcome and prognostic factors. *Head Neck* 31 : 1297-1308, 2009.
- 8) Fitzek, M.M., Thornton, A.F., et al.: Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer* 94 : 2623-2634, 2002.
- 9) Pommier, P., Liebsch, N.J., et al.: Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132 : 1242-1249, 2006.
- 10) Schulz-Ertner, D., Nikoghosyan, A., et al.: Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 : 631-640, 2004.
- 11) Mizoe, J.E., Tsujii, H., et al.: Organizing Committee for the Working Group for Head-And-Neck Cancer. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 358-364, 2004.
- 12) Slater, J.D., Yonemoto, L.T., et al.: Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 : 494-500, 2005.
- 13) Takayama, K., Nakamura, T., et al.: Treatment results of alternating chemoradiotherapy followed by proton beam therapy boost combined with intra-arterial infusion chemotherapy for stage III-IVB tongue cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 142 : 659-667, 2016.

The Present and Future Status of Particle Therapy for Head and Neck Cancer

Nobukazu Fuwa

Department of Radiation Therapy, Ise Red Cross Hospital

Abstract

Radiation therapy has been used as a curative treatment for head and neck cancer because of the complicated characteristics of this region. With the development of technology in recent years, IMRT (intensity modulated radiation therapy) and particle therapy have been increasingly used as radical treatment methods. IMRT, which can reduce the radiation dose to the surrounding normal tissue, plays an important role for locally advanced head and neck cancer.

Particle therapy has two advantages: a better dose distribution compared to conventional radiation therapy including IMRT, and stronger biological effects compared to photon therapy. Although particle therapy has been used for the treatment of non-squamous cell tumors which are radio-resistant, this therapy combined with chemotherapy will play an important role for locally advanced head and neck cancer.

Key words : head and neck cancer, radiation therapy, particle therapy

Requests for reprints to: Dr. Fuwa N., Department of Radiation Therapy, Ise Red Cross Hospital, 1-471-2 Funae, Ise-shi, Mie 516-8512, Japan