脳腫瘍に対する陽子線治療

吉井与志彦・牧 豊・成島 浄・高野 晋吾・橋川 正典・能勢 忠男
中川 邦夫・北川 俊夫**・稲田 哲雄**・大原 潔*・丸橋 晃*・石川 演美*
高倉 公朋***・喜多村孝一****

Use of Radiotherapy by High-energy Protons in the Postoperative Treatment of Brain Tumor

Yoshihiko YOSHII, Yutaka MAKI, Akira NARUSHIMA, Shingo TAKANO,
Masanori HASHIKAWA, Tadao NOSE, Kunio NAKAGAWA, Toshio KITAGAWA**,
Tetsuo INADA**, Kiyoshi OOHARA*, Akira MARUHASHI*, Nobuyoshi ISHIKAWA*,
Kintomo TAKAKURA*** and Koichi KITAMURA****

*Departments of Neurological Surgery and *Radiology, Institute of Clinical Medicine, and **Particle Radiation Medical Science Center, University of Tsukuba, Ibaraki; ***Department of Neurosurgery, University of Tokyo, Tokyo; ****Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College, Tokyo*

Abstract

Fractionated irradiation using 250 mega electron volt protons alone or in combination with ^{60}Co gamma ray was given postoperatively to 8 patients with glioma and 2 patients with meningioma. A single field was used for all patients. The irradiated field varied from 28 to 144 cm²; the irradiated depth was from 6 to 11 cm and the width of the Bragg peak was from 5 to 10 cm in the proton radiotherapy. Dose aim was approximately 74.5 Gy (Gy) over 46 days in the proton alone radiotherapy and was approximately 84.8 Gy over 56 days in the combined therapy with ^{60}Co gamma ray. The dose increment was from 2.5 to 5.0 Gy per fraction as treatment progressed in the proton radiotherapy. No evident increased intracranial pressure developed. Nine patients were given the planned dose of irradiation. One patient with glioblastoma multiforme deteriorated during the treatment and the planned course was not completed. The patient was reoperated. Another patient with glioblastoma multiforme deteriorated 1 month after planned irradiation of 84.2 Gy and was diagnosed as having a regrowth of the tumor. Evident and viable tumor cells were observed in the outline of the center of tumor tissue in the irradiated field. Furthermore no evident radiation effect developed in the peritumoral area showing low density on computerized tomography. Exudative dermatitis with much epilation was seen at the proton beam entrance site in all patients with complete radiotherapy. Seizure was also seen in 6 out of 9 patients. Two patients with grade III or II astrocytoma and 2 patients with meningioma were in good health 6 to 9 months after radiotherapy, but the other patients with glioblastoma multiforme died or deteriorated 1 to 5 months after radiotherapy. The issue of proton radiotherapy for brain tumor was discussed. In conclusion, it is necessary to investigate further the optimal dose and dose distribution in the tumor tissue, irradiation technique, and the combined therapy with some drug in the treatment of malignant glioma.

Key words: brain neoplasms, proton, radiotherapy, histology

筑波大学臨床医学系脳神経外科 *同放射線科 **筑波大学粒子線医科学センター ***東京大学脳神経外科

****東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

Address reprint requests to: Y. Yoshii, M.D., Department of Neurological Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 3-1-1 Amakubo, Sakura-mura, Niihari-gun, Ibaraki 305.

受稿 1984年12月24日 受理 1985年9月9日

I はじめに

悪性脳腫瘍に対して手術後、集学的療法として放射線治療や化学・免疫療法を用いることは現在ではごく一般的となっている。術後の放射線治療は1960年代に普及した高エネルギー X 線治療法により向上したが、それから20数年を経た現在、同調期放射線治療法や種々の化学療法を併用しても、悪性脳腫瘍に対する高エネルギー X 線治療法も限界に達している感がある。一般には放射線量を増せば腫瘍細胞が死滅することは固型腫瘍や培養細胞によって確かめられている^{5,14)}。しかし、⁶⁰Co γ 線、Linac X 線などの従来の放射線治療では正常組織の放射線耐容線量と腫瘍組織の放射線効果線量との兼ね合いで投与しうる治療線量に限界がある。このことは、治療線量が結果的に抗腫瘍効果線量として果して妥当か否かという問題を含んでいる。一方、強力な傷害修復能力を有する腫瘍細胞や低酸素状態でも生存可能である腫瘍細胞に対しては従来の放射線機器単独治療では無力で、有効な薬剤を併用していかに放射線効果を増強させるかが模索されている。従来の放射線治療が持つこれらの線量分布に関する問題と放射線抵抗性に関する問題を解決する可能性のあるのが粒子線治療法である。

粒子線治療法の一つである陽子線治療法は、すでに世界各国で臨床応用されている。1980年、筑波大学粒子線医科学センター(以下粒医セ)に水平陽子線および垂直陽子線照射装置が設置された。粒医セの陽子線エネルギーは、他施設でのエネルギーが50~185 MeV と低いのに比べ、250 MeV とはるかに高いのが特徴である。このことは、200 MeV の陽子線エネルギーが組織内では25 cmの深さに Bragg peak(ある一定の深さの飛程近傍で一挙にエネルギーを放出する効果)を形成する³⁾ので、250 MeV の陽子線エネルギーはいかなる部位の深部病巣にも Bragg peak を形成しうることを意味している。我々は本装置を1983年4月から臨床応用し、一部に陽子線照射後再手術を行い、組織学的検索を行う機会を得たので、その治療法の概略、問題点について報告する。

II 装置および線量分布

高エネルギー物理研究所のブースターシンクロトロンより供給される500 MeVの陽子線を減速機で250 MeVのエネルギーまで落として使用するが、まず照射野形成のために、①陽子線線束が大きな照射面積でも均等な分布を示すこと、②飛程およびBragg peak幅を任意に調整できること、③線量およびビーム位置、形状のモニターが確実にできることの3点が必要であった⁷⁾。

均等な線量分布を得るためには、厚さ5~15 mmの銅板

と一重リングを用いたリング散乱体方式が用いられた。そして、2種類のコリメーターを用いて不整形照射野を形成し、厚さ3 cmの真鍮片を各種の形状に組み合わせて患者皮膚面より2~3 cmの距離に置くことによって均等な線量分布が得られた。ついで至適な飛程を得るために、5 mm厚の亚克力板を重ねることによって病巣最深部よりも深部の正常組織に照射されないように補正された。単一エネルギー陽子線のBragg peak幅は数mmしかないので、適当な幅に拡大するためには所要の厚さと面積から成る楔状の陽子線エネルギー吸収体(リッジフィルター)が用いられ、これに幾種類かの飛程の陽子線を入射させて至適なBragg peak幅が得られた。このようにして得られた線量分布の典型例はFig. 1のようになる。なお、粒医セの陽子線はパルスビームであり、その瞬間線量率が高いので、線量のモニターは有効径約20 cmの平行平板電極型真空チャンパーを一次散乱体下部およびリング下部に設置して行われた。また、ビーム形状および位置は最終的には照射装置においてダイオード検出器自動走査装置(Theradose社)によって確認された⁷⁾。

治療計画については福田ら⁸⁾の報告があり、詳細は省くが、CT画像に基づいて①組織内不均等密度の補正と②病巣および体表の形状補正を正確に行うことであった。

Fig. 1 Modulated depth dose distribution for 250 mega electron volt (MeV) proton. Curve 1 is the depth dose distribution for the primary beam of 250 MeV protons at the Particle Radiation Medical Science Center, which has 1.0 cm half-width at the Bragg peak. Curves 2 through 4 are the depth dose distributions for the primary beams of lower intensities and shorter ranges. The calculated curve (dotted line), which is the result of summing all of the individual Bragg peaks of the beams of varying ranges, forms a uniform dose at a range of 9 through 12 cm in this illustration. The calculated curve corresponds to the depth doses (circles) measured by a dosimeter.

①においては、病巣およびそれに至る各組織を水の層に換算して必要な線量を求める方法がとられた。これは、おのおの陽子線の Bragg peak を形成する深さが水中で比較的容易に測定できるためである。すなわち、水の相対電子密度値を1として水のCT値に対する各組織のCT値から各組織の相対電子密度値を求め、これを照射線束上の各組織のピクセル1個1個について求め、各ピクセルの相対電子密度値を乗じて合計した値がその照射線束上の各組織を水の層に置換した換算値として求められた。たとえば、ピクセル1個が4 mm×4 mmである線束上の病巣が10個のピクセルで占められ、各ピクセルの相対電子密度値をCT値から換算した結果、5個のピクセルではおのおの1.1、他の5個のピクセルでは1.3であったとした場合、5(個)×1.1×4(mm)=22(mm), 5(個)×1.3×4(mm)=26(mm), 22+26=48(mm), すなわち40 mm [10(個)×4(mm)]の幅の不均衡密度から成る組織は48 mmの水の層の厚さ(幅)に換算されることになり、結局48 mmの水の層に換算された病巣組織の幅全体に陽子線が照射される線量が求められる訳である。

②においては、照射線束上の最深部の腫瘍および体表形状を組織等価物質 Mix DP 製のボラスを使って補正し、陽子線高線量域がそれより深部に到達しないようにされた(Fig. 2A)。すなわち、まず初めにCT上で陽子線線束上において脳表から病巣最深部までの深さをピクセル数から求め、この深さを陽子線が水の層で到達する深さから引いた値をボラスの厚さとした。たとえば、1ピクセルが4 mm×4 mmから成り、照射線束上において脳表から病巣最深部までピクセル数が30個であったとすれば30(個)×4(mm)=12(cm), 250 MeVの陽子線が水の層では38 cmまで到達するとすれば38-12=26, したがって26 cmの厚さのボラスを線束上の頭皮上に置いておかなければ病巣最深部を突き抜けてしまうことになる。Fig. 2Bは以上のようにして求められた線量分布の1例である。

照射部位の決定に際しては、現時点ではCTで腫瘍浸潤部を正確に診断することは困難であるので、増強部およびその周囲低吸収域を含めて照射範囲としてCT画像上にtraceし、前述の操作をModulex計算機(CMS社, 2110型)にて処理し、線量分布が算出された(現在ではVAX 11/750計算機に接続したシステムによって自動的に線量計算を行っている)。

Ⅲ 対象および方法

対象は神経膠腫3例、多型性神経膠芽腫5例、髄膜腫2例(再発悪性髄膜腫1例、傍鞍部髄膜腫1例)の計10例で、いずれも術後残存部腫瘍に対して治療が行われた(Table

Fig. 2 Diagram showing construction of an adequately compensating bolus. The material of the bolus is equivalent in penetration to tissue. A: The bolus must be designed to adjust the proton beam penetration over the entire field to the desired depth. B: Cross sectional contour of the bolus and outline of the proton field on computerized tomography (CT) designed for the treatment of Case 1.

1). 放射線治療を計画通り終了したのは9例で、そのなかで陽子線単独治療は2例、 ^{60}Co γ 線併用治療は7例であった。放射線治療中止例は多型性神経膠芽腫の1例で、陽子線31.5 Gy照射時点で神経症状の悪化とCT所見での腫瘍増強部の増大により再手術を行った症例である。また、神経膠腫の1例は ^{60}Co γ 線50.6 Gy、陽子線35 Gyを照射されたが、1ヵ月後神経症状の若干の低下のために陽子線29 Gyを追加照射された。

照射は患側一門固定で行われ、9例では側頭方向から、1例の傍矢状洞部再発髄膜腫例では半坐位にて頭頂方向から照射された。放射線治療を終了した9例の陽子線治療条件は、照射野面積28~144 cm²、照射深度6~11 cm、またBragg peak幅は5~10 cmに拡大されて照射された。

Table 1 Radiotherapy by high energy protons in the postoperative treatment of brain tumor

Case No.	Age (year)/ Sex	Diagnosis	250 MeV proton RT				⁶⁰ Co RT		Interval between proton RT and ⁶⁰ Co RT (day)	Outcome
			Ir-radiated field (cm)	Ir-radiated depth (cm)	Width of Bragg peak (cm)	Total dose (Gy)/ Treatment time (day)	Irradiation method	Total dose (Gy)/ Treatment time (day)		
1	52/M	astrocytoma grade II	8×13	11	8	55.5/32	before proton RT	30.5/28	13	good, 9 mo. after proton RT
2	70/M	glioblastoma multiforme	8×12	8	10	43.0/18	before proton RT	40.0/44	38	death, 5 mo. after proton RT
3	61/M	glioblastoma multiforme	10×8	10	8	57.5/32	before proton RT	15.0/18	10	reoperation, 3 mo. after proton RT
4	58/M	glioblastoma multiforme	9×10	7	8	54.0/32	before proton RT	30.2/28	6	reoperation, 1 mo. after proton RT
5	59/M	glioblastoma multiforme	10×8	8	6	76.5/45	—	—	—	poor, 5 mo. after proton RT
6*	53/F	glioblastoma multiforme	13×9	10	8	31.5/24	—	—	—	reoperation, 1 mo. after incomplete proton RT
7	37/M	astrocytoma	7×7	9	5	47.0/18	after proton RT	24.2/21	9	poor, 3 mo. after ⁶⁰ Co RT
8	40/M	astrocytoma grade III	12×12	8	8	35.0/19	before proton RT	50.6/42	104	poor, 1 mo. after proton RT
			11×14	10	10	29.0/18	—	—	—	good, 7 mo. after proton RT
9	46/F	recurrent meningioma	6×14	6	6	72.5/46	—	—	—	good, 7 mo. after proton RT
10	71/F	meningioma	4×7	10	6	64.5/24	after proton RT	17.3/15	13	good, 6 mo. after ⁶⁰ Co RT

*Incomplete radiotherapy. MeV indicates mega electron volt; RT, radiotherapy; Co, cobalt; Gy, Grey; mo., month.

陽子線の生物学的効果(relative radiobiological effectiveness; 以下 RBE)算定は、それがピーク域やプラトー域を持っていて微妙に異なるが、160~200 MeV の陽子線では RBE 値は0.98~1.3であった^{3,19)}。粒医セでのマウス肺コロニー・アッセイ²⁾およびマウス皮膚反応の結果も ⁶⁰Co γ 線とほぼ同等であった。したがって、粒医セの 250 MeV の陽子線の RBE 値を1.0として臨床応用への線量計算を行った。

陽子線治療の場合には、machine time の都合で1回線量 2.5~5 Gy, 1 週間 3~5 日の分割で照射された。一方、⁶⁰Co γ 線治療の場合には1回線量 1.8~2 Gy, 1 週間 5 日の分割で照射された。病巣総線量は、陽子線単独では平均 74.5 Gy, ⁶⁰Co γ 線との併用では平均 84.8 Gy であった。なお、⁶⁰Co γ 線との併用は 7 例中 5 例では陽子線治療前に、2 例では治療後に行われ、⁶⁰Co γ 線と陽子線治療との治療休止期間は最低 6 日から最高104日、平均28日であった。

IV 治療結果

多型性神経膠芽腫 5 例のうち、1 例は陽子線治療中、総線量 31.5 Gy で神経症状増悪し、治療を中止して手術を行

った。また、2 例(陽子線と ⁶⁰Co γ 線併用治療で総線量 72.5 Gy と 84.2 Gy)は放射線治療後 1~3 ヶ月で臨床症状および CT 所見から腫瘍再発育と診断され、再手術が行われた。他の 1 例(陽子線と ⁶⁰Co γ 線併用治療で総線量 83 Gy)は放射線治療後 5 ヶ月で肺炎を合併して死亡した。残り 1 例と神経膠腫の 1 例(陽子線単独治療で総線量 76.5 Gy と ⁶⁰Co γ 線併用治療で総線量 71.2 Gy)は放射線治療後 3~5 ヶ月で腫瘍再発育と診断されているが、inoperable の状態にある。以上のように、5 例の多型性神経膠芽腫では全例が治療後 1~5 ヶ月で死亡もしくは再発育、再手術の転帰をとっていた。一方、他の神経膠腫 2 例(陽子線と ⁶⁰Co γ 線併用治療で総線量 86 Gy と 114.6 Gy)は放射線治療後 7~9 ヶ月経ているが、Karnofsky 値で70を示し、CT 上再発育徴候はみられていない(Fig. 3A~D)。このうち 1 例において放射線治療後 5 ヶ月目に軽度片麻痺の出現がみられ、腫瘍再発育が疑われたが、CT 所見では増強域の増大や周囲圧迫偏位所見もなく、脳血管撮影にて照射部位に一致して病巣主幹動脈の著しい狭窄が認められた(Fig. 3E)。この症例は glycerol (1,000 ml/day) の 1 週間静脈内投与で片麻痺の著明な改善が得られた。再発悪性髄膜腫の

症例は矢状静脈洞に浸潤している残存腫瘍部に陽子線治療が行われた(総線量 72.5 Gy)が、治療後 7 カ月目の追跡 CT では増強域を示していた残存部腫瘍は消失していた。傍鞍部髄膜腫の症例(陽子線と ^{60}Co γ 線併用治療で総線量 81.8 Gy)においては内頸動脈に照射が及ばない治療法として行われたが、治療後 6 カ月目の追跡 CT では腫瘍体積は

縮小を示し、臨床的にも治療前にみられていた第Ⅲ脳神経圧迫症状が改善してきている。

陽子線治療による副作用は、陽子線照射に基づく急性期の脳浮腫、脳圧亢進症状は発現しなかったが、総治療線量 50 Gy 以上の 9 例全例において、50 Gy を越す頃から照射部の皮膚の発赤、水疱形成、糜爛などの放射線皮膚炎や食

Fig. 3 Case 1, astrocytoma, grade II. A: Scan, taken before surgery, delineating a hypodense area with inhomogeneous contrast uptake in the left frontal region. B: Scan, taken after surgery, showing the partially enhanced residual tumor. A Teflon mesh which was embedded in the cavity after removal of the tumor in order to decide the range of the proton beam is shown as a high-dense line. C: Scan, taken after irradiation of 86 Grey (Gy) [$^{60}\text{cobalt}$ (Co) 30.5 Gy; proton 55.5 Gy], showing the tumor decreased in size. D: Scan, taken 7 months after radiotherapy, showing the markedly decreased size. The Teflon mesh is observed as a high-dense nodule. E, F: Left carotid angiograms demonstrating narrow branches (arrows) of the anterior and middle cerebral arteries in the irradiated field 5 months after radiotherapy (E), in comparison with the same branches before surgery (F).

欲減退，易疲労感が出現した。食欲減退，易疲労感は1週間位で軽快したが，放射線皮膚炎は治療後も長期間にわたってみられた。また，抗痙攣剤常用量服用中にもかかわらず，9例中6例，67%に痙攣発作を認めた。

V 組織学的検索

当大学で再手術を行った多型性神経膠芽腫2例(1例は陽子線治療中止例，1例は陽子線と ^{60}Co γ 線併用治療例)の組織学的検索を再手術直前のCTおよび陽子線線量分布との関係において行った。すなわち，増強CT画像において増強部中心付近をtumoral area，増強域の遠位部をremote tumoral area，その周辺低吸収域をperitumoral areaとして採取した標本の組織所見と照射された線量との対比において検討した。Fig. 4の症例は ^{60}Co γ 線30.2 Gy，ついで陽子線54 Gy，病巣総線量84.2 Gyを照射された1ヵ月後の再発育症例である。Tumoral areaでは腫瘍細胞の核融解，核濃縮，胞体の膨化，無構造均質化した壊死組織，血管壁硝子様化，コラーゲン線維の増生などから成るいわゆる凝固壊死像が認められる一方で，viableな腫瘍細胞もかなり存在していた(Fig. 5A)。Remote tumoral areaでは腫瘍細胞の密度が高く，細胞の核や胞体に変化はみられず，血管壁の変化にも乏しい所見であった(Fig. 5B)。さらに，その外側のperitumoral areaでは細胞間隙の著明

Fig. 4 Enhanced CT scan in Case 4, glioblastoma multiforme, taken 1 month after radiotherapy of 84.2 Gy (^{60}Co 30.2 Gy; proton 54.0 Gy). Letters from A to C correspond to the A-C in Fig. 5.

な疎性化，肥大した astrocyte を認める浮腫組織の所見で，構成細胞や血管壁にも著変は認められなかった(Fig. 5C)。

VI 考 察

1946年，Wilson²¹⁾によって陽子線は多くの物理学的特性を持ち，それを利用して腫瘍の治療に応用できると報告さ

Fig. 5 Photomicrographs of the irradiated tissues removed by surgery after irradiation of 84.2 Gy in Case 4. A: Coagulation necrosis and viable tumor cells from the central zone of the enhanced area on CT. Hematoxylin eosin (HE) stain, $\times 200$. B: Viable tumor cells and no thickening of the vessel wall from the border zone of the enhanced area on CT. HE stain, $\times 400$. C: Edematous brain tissue and no thickening of the vessel wall in the peritumoral area on CT. HE stain, $\times 400$.

れた。当初陽子線治療が期待されたもっとも大きな要素は、X線や ^{60}Co γ 線と比較した場合、それらよりも高い生物学的効果(RBE)を持つことや酸素増強効果(oxygen enhancement ratio; 以下 OER)を無視できること、そして飛程の最後で一挙にエネルギーを放出する効果(Bragg peak)を持つことであった。しかしながら Archambeau ら³⁾や Robertson ら¹⁵⁾の報告により、RBE は 0.98~1.3、OER は 2.5 と X 線や ^{60}Co γ 線と比べてほとんど変りがなく、陽子線は RBE や OER の点では効果に期待が持てないことが判った。したがって陽子線治療の最大の利点は、Bragg peak に表現される効率の良い線量分布や照射野の sharpness にほかならない^{1,9,17)}。このことは脳組織にたとえれば、正常組織を傷害することなしに病巣部のみに集中して多量の線量を照射できることを意味しており、脳腫瘍治療に適切と考えられる。中枢神経系組織においても陽子線の sharpness は Andersson ら¹⁾によって実験的に確認され、中枢神経系への臨床応用に手掛りを与えている。

神経膠腫に対する陽子線治療は、すでに Graffman ら⁶⁾、Munzenrider ら¹¹⁾によって報告されている。Graffman ら⁶⁾は 185 MeV の陽子線を用い、7 例の悪性神経膠腫の術後に陽子線単独で総線量 50~52 Gy を 4 週間に 9~11 回の分割で照射する治療法を行ったが、7 例すべてが術後最短 10 ヶ月、最長 50 ヶ月で死亡したと報告している。彼らの剖検所見では、陽子線照射による腫瘍組織の壊死像は認めているものの viable な腫瘍細胞も出現していたと報告されている。我々の組織所見も Graffman ら⁶⁾の所見と同様であったが、彼らよりも多量の病巣総線量であるにもかかわらず類似した所見を呈していたこと、さらにその上腫瘍周辺部は他の正常組織部よりも放射線傷害を受けやすいと言われている^{4,16)}にもかかわらず、我々の所見では周辺低吸収域部を含め、腫瘍中心部において放射線効果を示唆する所見に乏しかったことは注目すべきである。これらのことは、①膠芽腫に対する抗腫瘍効果線量は 84.2 Gy 以上が必要である、②腫瘍組織が放射線になんらかの抵抗性を持っていた、③本治療法における陽子線線量分布に問題がある、④病巣部の形状が複雑かつ不均質構造のために不均等補正の誤差¹⁸⁾が大きすぎたなどの問題を示唆しており、今後さらに検討すべき課題と思われた。

脳腫瘍への陽子線治療の早期の副作用としては、全例に程度の差はあれ、照射入口部に放射線皮膚炎がみられたこと、および 67% の症例に痙攣発作が出現したことである。Munzenrider ら¹¹⁾は 160 MeV の陽子線で脳腫瘍に対して 50~52 Gy の照射を行った症例に放射線皮膚炎がみられたと報告している。効率の良い線量分布を持っている陽子線ではあるが、残存部腫瘍量が多い場合には、病巣すべてを

照射するためのおおの飛程の異なる単一陽子線(おのおの Bragg peak 幅は非常に狭い)を照射し、全体を加算することによって Bragg peak 幅を拡大するので、結果として基底線量も増大する。その場合、残存部腫瘍が脳表から存在しているような症例では照射入口部にも増大した基底線量分が照射されてしまい、これが放射線皮膚炎を引き起こすものと考えられた。したがってこの問題は、一つには照射入口部を 2 ないし 3 門にすることにより改善されると思われる。一方、痙攣発作が多発する原因としては、短期間のうちに広範囲に多量の線量が照射されたことや線量分布に問題があつて正常組織にも照射されたことなどが考えられた。線量分布に起因すると思われるこれら副作用に関して Nielsen ら^{12,13)}は、組織学的に照射線量との関係から ① 160 MeV の陽子線治療後 3~5 ヶ月目に約 20 Gy の陽子線線束上の正常神経組織に壊死をきたし、これは X 線とほぼ同じ¹⁰⁾であること¹²⁾、②下垂体切除の目的で選択的に下垂体に 100~180 Gy の陽子線治療後 3 ヶ月~4 年目に側頭葉内側部に radionecrosis の所見がみられ、その部は 35~50 Gy 照射されていたこと¹³⁾を報告している。固型腫瘍に対する放射線効果線量は照射時の腫瘍の大きさや分割回数によって変ってくる²⁰⁾ので、抗腫瘍効果のために線量を多くしたい場合には、陽子線のような効率の良い線量分布を持つ放射線が期待される。しかし、今回の副作用の出現や Nielsen らの報告^{12,13)}は、陽子線には線量分布や照射法の点でまだ改善すべき問題があることを示唆している。

陽子線治療の脳外科領域への応用は、陽子線の物理学的性質である Bragg peak により非常に魅力的である。しかしながら神経膠腫、膠芽腫への臨床応用は、preliminary report^{6,11)}ではあるが長期生存例の報告はない。この原因は脳腫瘍治療への陽子線の至適条件が未解明であることにもよっている。こうした観点から、我々の 10 例の臨床経験から得た陽子線治療法の脳腫瘍応用に関する問題点としては、①陽子線の腫瘍内における至適線量分布の確立、②抗腫瘍効果のための至適線量配分の確立、③ 2 あるいは 3 門照射などの照射法の改善や他の放射線治療との併用における至適条件の確立、④放射線との相互作用の期待される薬剤併用の検討などが考えられた。今後これらの問題点を検討、改善していけば、陽子線も有力な脳腫瘍治療法の一つとなるに違いない。

VII 結 語

1. 術後脳腫瘍 10 例(神経膠腫 3 例、多型性神経膠芽腫 5 例、髄膜腫 2 例)に対して 250 MeV の陽子線による単独治療あるいは ^{60}Co γ 線との併用治療を行い、組織学的に本治療法に関する検討を行った。

2. 陽子線治療後の早期の副作用としては、治療を終了しえた9例全例に照射入口部の放射線皮膚炎がみられ、またうち6例(67%)に痙攣発作がみられた。

3. 本治療法は神経腫瘍、髄膜腫例には効果が期待されたが、多型性神経膠芽腫例には効果不良で、いくつかの改善点が検討された。

4. 今後脳腫瘍に対して陽子線治療を応用するに当り、改善もしくは確立すべき方法が検討された。

終りに、本研究の一部は昭和59年度文部省科学研究費がん特(2) No. 59015020の援助によるものであり、ここに謝意を表します。

本論文の要旨は、第22回日本癌治療学会総会(1984年9月、東京)において発表した。

文 献

- 1) Andersson B, Larsson B, Leksell L, Mair W, Rexed B, Sourander P: Effect of local irradiation of the central nervous system with high energy protons, in Haley TJ, Snider RS (eds): *Response of the Nervous System to Ionizing Radiation*. New York, Academic, 1962, pp 345-358
- 2) 安藤興一, 小池幸子, 河内清光, 平岡 武, 大原 弘, 横田昌彦, 稲田哲雄, 広川 裕, 佐藤真一郎, 江口清美, 浦野宗保: 治療用陽子線の細胞致死効果. 日医放線会誌 45: 531-535, 1985
- 3) Archambeau JO, Bennett GW, Levine GS, Cowen R, Akanuma A: Proton radiation therapy. *Radiology* 110: 445-457, 1974
- 4) Burger P, Mahaley MS, Dudka L, Vogel FS: The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas. A postmortem study of 25 cases. *Cancer* 44: 1256-1272, 1979
- 5) Elkind MM, Sutton H: Radiation response of mammalian cells grown in culture. I. Repair of x-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiat Res* 13: 556-593, 1960
- 6) Graffman S, Haymaker W, Hugosson R, Jung B: High-energy protons in the postoperative treatment of malignant glioma. *Acta Radiol [Ther] (Stockh)* 14: 443-461, 1975
- 7) 稲田哲雄, 早川吉則, 丸橋 晃, 大原 潔, 北川俊夫, 秋貞雅祥, 河内清光, 金井達明: 高エネルギー垂直陽子線治療装置. 日医放線会誌 44: 844-853, 1983
- 8) 稲田哲雄, 早川吉則, 大原 潔, 丸橋 晃, 平松慶博, 秋貞雅祥: 高エネルギー陽子線治療計画法に関する研究. 日医放線会誌 43: 781-793, 1982
- 9) Larsson B: Pre-therapeutic physical experiments with high energy protons. *Br J Radiol* 34: 143-151, 1961
- 10) Lindgren M: On tolerance of brain tissue and sensitivity of brain tumors to irradiation. *Acta Radiol [Suppl] (Stockh)* 170: 1-73, 1958
- 11) Munzenrider JE, Shipley WU, Verhey LJ: Future prospects of radiation therapy with protons. *Semin Oncol* 8: 110-124, 1981
- 12) Nielsen SL, Kjellberg RN, Asbury AK, Koehler AM: Neuropathologic effects of proton-beam irradiation in man. I. Dose-response relationships after treatment of intracranial neoplasms. *Acta Neuropath (Berlin)* 20: 348-356, 1972
- 13) Nielsen SL, Kjellberg RN, Asbury AK, Koehler AM: Neuropathologic effects of proton-beam irradiation in man. II. Evaluation after pituitary irradiation. *Acta Neuropath (Berlin)* 21: 76-82, 1972
- 14) Puck TT, Markus PI: Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med* 103: 653-666, 1956
- 15) Robertson JB, Williams JR, Schmidt RA, Little JB, Flynn DF, Suit HD: Radiobiological studies of a high-energy modulated proton beam utilizing cultured mammalian cells. *Cancer* 35: 1664-1677, 1975
- 16) Schiffer D, Giordana MT, Soffietti R, Tarenzi L, Milani R, Vasario E, Paeletti P: Radio- and chemotherapy of malignant gliomas. Pathological changes in the normal nervous tissue. *Acta Neurochir (Wien)* 58: 37-58, 1981
- 17) Stenson S: Effects of high-energy protons on healthy organs and malignant tumours. *Acta Universitatis Upsaliensis* 73: 1-21, 1969
- 18) Suit HD, Goiten M, Tepper J: Clinical experience and expectations with protons and heavy ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 3: 115-125, 1977
- 19) Suit HD, Goiten M, Tepper J, Koehler AM, Schmidt RA, Schneider R: Exploratory study of proton radiation therapy using large field techniques and fractionated dose schedules. *Cancer* 35: 1646-1657, 1975
- 20) Suit HD, Wette R: Radiation dose fractionation and tumor control probability. *Radiat Res* 29: 267-281, 1966
- 21) Wilson RR: Radiological use of fast protons. *Radiology* 47: 487-491, 1946

[別刷請求先: 〒305 茨城県新治郡桜村天久保3-1-1, 筑波大学臨床医学系脳神経外科, 吉井与志彦]