特集 癌の集学的治療

サイクロトロンによる粒子線治療**

Fast Neutron and Proton Radiotherapy by NIRS-Medical Cyclotron

森 田 新 六*

SHINROKU MORITA, M. D.

進行期癌や、難治性癌に対する新しい放射線治療方法としての、医用サイクロトロンによる速中性子線、および陽子線治療を検討した。速中性子線の生物学的、あるいは陽子線の線量分布上の特徴を生かして、合計で1300例以上の治療が行われた。結果として、1) 速中性子線では、一般に局所制御は少なくともX線よりは良い、しかし副作用は少し高い。各臓器ごとの成績をみても、ランダムイズド・トライアルを行った子宮頸癌では、速中性子線の有利を示せなかったが、症例は少ないが、声帯上部癌、耳下腺癌、パンコスト型肺癌、食道癌、術前照射の悪性黒色腫、化学療法併用の骨肉腫に優位を認めた。2) 陽子線の治療成績は高い局所制御効果と、低い障害発生に特徴づけられている。最近、陽子線の最も良い適応例である眼球メラノーマの照射を開始した。この治療のための照射技術開発は、将来の重イオン粒子線治療のために欠かせないものであり、今後の発展が重要である。

索引用語：悪性腫瘍、放射線治療、速中性子線、陽子線

Key words : malignant tumor, radiation therapy, fast neutrons, protons

はじめに

放医研の医用サイクロトロンで加速された速中性子線 (30MeV の重陽子をベリリウムターゲットに衝突させて得られる) は1975年より、また70 MeV に加速された陽子線は1979年より、悪性腫瘍の放射線治療のため用いられてきた。

欧米における速中性子線治療の歴史は、1938年のアメリカのローレンス・バークレイ研究所での治療にはじまる¹⁾。この治療は個々の症例では、非常に優れた局所治療効果が観察されたが、1943年に正常組織の照射による障害が高度過ぎたため中

止され、1968年のアメリカ・イギリスで、放射線生物学的に再評価²⁾されるまでそのままであった。しかし、速中性子線の癌組織に対する局所効果の大きさは非常に魅力的であり、放射線障害を生じさせないような考慮がなされて、現在では、日本では放医研と東大医科研 (14MeV の重陽子の加速) で、欧米では15施設で治療が行われている。

陽子線治療の癌治療の歴史は、1957年のスウェーデンでの治療が始まりである³⁾。陽子線は最初は脳下垂体疾患の治療に用いられ (1963年、MGH・ボストン)、現在は、日本では放医研と筑波大学粒子線医科学センター (250MeV の加速エネルギー) で、外国ではアメリカとソ連を中心に6施設で治療が行なわれている。

速中性子線と陽子線の特徴について簡単に述べると速中性子線には、1. 酸素増感比(OER)が低い、すなわち、照射後の癌再発の原因の一つとさ

* 放射線医学総合研究所病院部医長
Division of Hospital, National
Institute of Radiological Sciences

** 第237回順天堂医学会学術集会 [May 22, 1986]
(June 26, 1986受付)

れている癌組織内の低酸素圧細胞に対して効果があるため、癌の局所制御に有効である。2. 照射された細胞の回復能が小さい、3. 細胞周期の放射線感受性の依存性が小さい、などの放射線生物学的特徴があるが、反面、線量分布は従来のX線、 γ 線のそれと大差なく、大量に照射しようとするれば放射線障害の問題が生じてくる。しかも放医研の照射装置は、固定一門照射で機動性が欠如しており、かえってこれが、線量分布の上では欠点になっている。

陽子線には速中性子線にみられる生物学的特徴はないが、深部線量分布の面で特徴がある。すなわち、非常によく定まった飛程をもち、飛程の直前で鋭いピーク（Bragg ピーク）を有する。そして飛程より深い所には、線量を全く与えない。また、散乱線による側方への線量付与が小さい。この非常に限局した線量分布の可能なことが、腫瘍に十二分の線量を照射しても、周辺組織の放射線障害を極端に少なくすることができるということで大変な特徴となっている。

速中性子線と陽子線の他に、癌治療に利用されている粒子線には、負パイ中間子とヘリウム、炭素・ネオン・シリコン・アルゴンなどの重イオン粒子線がある。負パイ中間子線は、スイス（SIN）とカナダ・バンクーバーで、その他の重イオン粒子線は、アメリカ・ローレンスバークレイ研究所で、現在癌治療に応用されている。これらの粒子線は、速中性子線の生物効果と陽子線の線量分布の特徴を合わせ持っているので、理想的な放射線として注目されている。

癌の治療目的は単なる癌の制御のみでなく、患者の完全な社会復帰にある。これには早期発見した小さな癌を治療することが、最も簡単で確実な方法といえる。しかし現実には、進行期の難治性癌をもった患者が多く、ここに集学的治療の必要性が強調されるわけがある。局所治療法としての手術と放射線治療、全身療法としての化学療法や免疫療法を、いかに上手に組み合わせるか、各療法の長所を最大限に生かして組み合わせなければ、単なる各治療法の併用では集学的治療の意味がない。

個々の患者に対して、各科で集まって、最良の治療法をみつけていくことが一番大切である。患者の社会復帰の点から、より質の良い治療方法を考えたとき、手術と放射線療法を比較すると、手術には局所制御の確実性が有るが、摘出された臓器の機能障害が残る。照射では局所制御の不確実さや放射線障害はあるが、臓器の機能は保てる。線量分布が優れていて、十二分の線量が照射でき、障害を少なくできる放射線、例えば重イオン粒子線などの照射が行われれば、癌制圧の、癌の集学的治療のより質の良い治療としての、大変な進歩であることはまちがいない。

本日はこれらのことを念頭において、放医研の医用サイクロトロンを用いて行われている、速中性子線と陽子線の癌治療の実際を紹介して、今後の検討の一助としていただきたいと思います。

粒子放射線の特徴

1. 各種放射線の生体内における線量分布

X線、 γ 線の深部線量分布は、比較的表面に近い深さでビルドアップによる極大値をもち、それより深い所では、ゆっくりと減少する線量分布を

図1 各種放射線の生体内における線量分布

図2 各種放射線の生物学的効果比と酸素増感比

もつ。速中性子線もこれとほぼ同様である。一方陽子線は、入射面からゆっくりと上昇し、飛程の直前で鋭いピーク (Bragg ピーク) を有する分布を示す。また、飛程より深い所では、線量を全く与えない。これと同様な線量分布を示すのが重イオン粒子線 (ネオン・シリコンなど) である (図1)。

2. 各種放射線の生物学的効果比 RBE (Relative Biological Effectiveness) と酸素増感比 OER (Oxygen Enhancement Ratio)

RBE は、ガンマ線を1.0とした場合の各放射線の生体に対する作用の程度の比で、速中性子線の3.0はX線、ガンマ線と同じ線量の照射でも生物学的効果 (細胞を死滅させる作用) は3倍であることを示している。陽子線のRBEは1.1であって、X線、ガンマ線と差がない。重イオン粒子線のRBEはそれぞれ2.5から3.5である。

OER は、癌細胞の放射線に対する感受性の度合を示すもので、酸素濃度の低い癌細胞に対しては、OER が小さいほど効果的な治療ができる。ガンマ線の3.0は、低酸素細胞が存在する癌細胞は、同じ量の細胞を死滅させるに3倍の線量を要するということで、速中性子線の1.7は1.7倍の線量しか要しないことを意味する。ネオン・シリコンのOERは1.6であり、生物効果の高いことを示している。陽子線は3.0で、生物効果が無いことを示している (図2)。

放医研における速中性子線治療成績

1. 照射スケジュール

サイクロトロンのマシントイムが週3回の午後からなので、速中性子線単独照射では1回1Gy前後を週3回、5～6週間、TDF (Time Dose Fractionation) 100 (60Gy/30回/6週間) まで照射することを原則とした。広い照射野や腸管を含む照射野の時は、Mixed beam 法 (X線と速中性子線を交互に照射する方法) で障害を少なくする照射方法をとったり、X線照射後に中性子線を小さな照射野でBoost照射する方法を用いている。いずれもTDF100を目標に照射している。

2. クリニカル・トライアルについて

放医研では速中性子線の臨床トライアルを開始するにあたり、正当な計画設定と治療結果の評価を行うために、治療研究委員会を設けている。また治療成績が評価に耐えうるために、原則としてランダム化ド・クリニカル・トライアルを行うこととした。ランダム化の方法としては、サイクロトロン稼働期間 (約6カ月) は速中性子線、調整期間は対照としてX線照射を行う放医研方式を試みている。しかし単一施設で、同一疾患の数多くを集めることは非常に難しいことなので、他施設との共同研究や、班研究などを積極的に推進して症例の確保に努めた。

喉頭癌は癌研頭頸科と、骨肉腫は千葉県がんセンター整形外科と、泌尿器癌は千葉大学泌尿器科と、などと臨床トリアルを進めている。最近では順天堂浦安病院からの紹介患者も増え、新たなトリアルを計画する必要があると考えている。

3. 治療成績

A 喉頭癌

癌研頭頸科との共同研究治療で、照射法は4 MeV リニアック X 線30~40Gy の照射に引き続き、TDF110を目標に速中性子線をブースト照射した。照射野はN₀症例では原発巣のみをターゲットとしたが、声門上癌の一部は、上および中頸部リンパ節領域も照射野に含めた。原発巣制御率は、各群いずれも症例数が少なく、癌研のヒストリカル・コントロール群と比較できるまでに至らないが、声門癌T2および声門上癌T1、T2で、中性子線照射群に多少良い傾向があった⁴⁾(表1)。

B 子宮頸癌

放医研だけで患者を集められ、ランドマイズド・クリニカルトリアルが行えたのは子宮頸癌症例であった。3b期の腫瘍の大きい難治性症例に治療して、局所制御率では多少速中性子群に良好な傾向をみたが(3b期:中性子群73% 33/45, X線群66% 35/53), 累積生存率ではX線群との間に有意差を認めなかった。(5年生存率, 中性子線群49%, X線群49%)⁵⁾。このように、骨盤腔の腸管を含むような広い照射野では、障害をおそれるあまり十分な線量を照射できずに、中性子線の利点をいかすことができなかった。

C 食道癌

食道癌は千葉大学第2外科との共同研究の結果

表1 喉頭癌原発巣制御率の比較

	T1	T2	T3	T4
Glottic	3/5 (48/57)	5/8 (8/19)	0/2 (3/27)	0/1 (0/1)
Supra-glottic	2/2 (4/8)	3/3 (12/34)	4/6 (7/31)	2/2 (2/27)
Sub-glottic		1/1 (0/5)	0/1 (0/5)	

( ) : Treated by Linac X-ray 1954~1971

である。外科治療が行われず、放射線治療が選択され、速中性子線をTDF90以上照射した症例群について、局所制御率をX線照射対照例と比較すると、速中性子線群は44% (15/34), X線群は30% (24/81)であった。原発巣のX線所見にもとづいたタイプ分類で効果を比較すると、不整陥凹を呈する腫瘍型や、らせん型・ロート型の症例に効果を認めている。一方線量的考察では、速中性子線の線量が800cGy未満では局所制御率は38%であったが、800cGy以上では58%であった⁶⁾。これらのことより、速中性子線治療は食道癌の治療成績向上のために有用であるとされた。

D 肺癌

以前に治療をうけていない非小細胞性原発肺癌74例(男53例, 女21例)の期別分類数は、1期7例(全例線癌), 2期13例, 3期31例, 4期23例であり、その累積生存率は、5年生存率で1期57.1%, 2期16.8%, 3期18.9%, 4期4.3%であった。特にパンコスト型肺癌のそれは、3期36.3%, 4期10%であった(図3)。このことから、肺野の腫瘍を小さな照射野で治療できる場合や、肺尖部癌の治療のように、障害をおそれずに十分な線量の照射ができる場合に、速中性子線の特徴が発揮できると考えた。

E 悪性黒色腫

図3 Cumulative survival curves
Non small cell carcinoma of the lung, treated with fast neutrons. (1976~1984, NIRS)

皮膚の悪性黒色腫で stage I・stage II に対して、速中性子線の術前照射を行った。線量は TDF100~110 を目標としたが、まず広範囲の照射を TDF60~70 まで行い、次いで照射野を、腫瘍の周囲 5 cm を含める範囲に縮小して残りの照射を行う。手術は照射終了後 3 週間以内に、比較的小範囲の切除、あるいは患指のみの切断にとどめた。化学療法は術後に、DTIC・ACNU・VCR の併用を、免疫療法として BCG・ベスタチンの投与を適宜行った。新鮮症例の 5 年生存率は 47% であるのに対し、術後照射例や再発例は 0% であった。発生母地に腫瘍細胞を残さないことが、患者の治療率向上に連なることが分かった⁷⁾。

F 骨肉腫

骨肉腫も難治悪性腫瘍の一つであるが、千葉がんセンター整形外科グループとの共同研究で、集学的治療の最も効果のあった疾患といえる。速中性子線照射は術前照射で、化学療法を強力に行うことで、転移を抑止、患肢温存手術が可能になるという集学的な治療スケジュールである⁸⁾ (表 2)。治療成績として、速中性子線照射例のうち、対症的照射例を除く根治的照射例 47 例の 3 年生存率 72.8%、5 年生存率 64.8% であり、コントロール群の 5 年生存率 23.5% と比較して、きわめて良好な成績が得られている。患肢温存手術を行った 31 例は局所再発はなく、生存例は 26 例 (平均 48 カ月)、合併症は術後の遷延感染 2 例、照射による術後皮膚壊死 6 例、脚長差 8 例であった。

G 膀胱癌と前立腺癌

千葉大医泌尿器科との共同研究で、膀胱癌では

術前照射と膀胱全摘、前立腺癌では局所照射と内分泌療法が行われている。結果として、膀胱癌の術前照射による腫瘍縮小効果、downstaging 効果で、速中性子線に有効な傾向をみた (優位差なし)。前立腺癌での効果を生存率で比較すると、ステージ C で照射と内分泌、照射のみ、ヒストリカル・コントロールとの間で、ほとんど差を認めていない⁹⁾。

以上のように、速中性子線臨床トライアルの結果をみると、局所制御率は少なくとも X 線よりは優れているが、線量分布が劣ることもあって、正常組織の放射線障害が少し多いということである。

放医研における陽子線治療臨床トライアル

陽子線の物理学的に優れた線量分布の特徴を生かして、照射を避けねばならない重要臓器に隣接する腫瘍に対して、限局した照射を行った。陽子の加速エネルギーが 70 MeV と低いので、陽子線の水中、あるいは生体内均一軟部組織内での飛程は 38 ミリである。したがって対象疾患は皮膚、あるいは皮下の浅在性腫瘍にかぎられる。線量分布が限局しているため、線量を十分照射できるので、X 線、 γ 線に比べて 20~60% 増しの線量を照射している。基本線量配分は TD・40Gy/4 回/4 週間 (TDF120) である。

陽子線の治療計画で一番注意することは、患部にビームを正確に照射するための、患者の体位と患部の固定である。体位の固定にはソフラン発泡剤を用いている。たとえば、頭頸部腫瘍の場合には、回転の自由がきくアクリルの円筒の中に患部のある頭部を入れ、発泡剤で半周を固定するようにする。その際に、ビームの方向と患部が一致するような体位をとるようにする。

昭和 54 年 10 月より 60 年 12 月までに 34 症例の照射を行った。その結果を表 3 に示す。

陽子線単独では 15 例中 14 が、ブースト照射では 17 例中 11 が局所制御されている。この局所制御できなかった症例は放射線抵抗性癌で、全例が手術摘出で追加治療され治癒している。放射線障害は少なく、高度の障害発生は、以前に照射歴のある

表 2 骨肉腫治療の考え方

表3 Preliminary clinical results Proton beam irradiation.
(NIRS, 1979.10~1985.12)

Modality	Cases	Complete regression	Partial regression	Severe Complication
Proton alone	15	14	1 *	3 **
Proton boost	17	11	6 +	—

* Preoperative irradiation (TDF 60)

** Recurrent cases after previous radiotherapy

+ Salvage surgery

3例の疾患に認められたにすぎない。以上のような結果は、陽子線の優れた線量分布の臨床面での現われと考える。しかし、症例は他の治療法、たとえば手術や電子線照射でも十分に治癒可能なものであり、どうしても陽子線でなければならなかった本来の適応症例は、少なかったように思える。そこで現在は眼球腫瘍を対象にしている。

眼球腫瘍を保存的に治すには、陽子線照射は良い適応と考えている。眼底の悪性黒色腫は日本では比較的めずらしいが、本来なら眼球摘出で視力を失うところを、陽子線照射でレンズや視神経、黄斑部に副作用を生じさせないで治療できれば、患者の利益ははかりしれなく、いわゆる質の良い治療ということができる。この場合、X線、 γ 線で治療しようとしても、線量分布が悪いため、レンズなどの障害をさけることはむずかしい。

X線CTを主体に治療計画を行うが、腫瘍が小さくてCT像として判別できない時は、腫瘍を含んだ鞏膜面にマーカーを縫いつけている。実際の治療計画の過程について述べる。

患者は他施設で診断をうけている。組織診断は腫瘍の局在上むずかしいが、眼底写真・超音波診断などで、悪性黒色腫との判断がなされて、手術摘出以外には適格な治療法がなく、経過を観察している例が多い。まず眼球のX線CT撮影を行い、腫瘍の位置と、水晶体・視神経・黄斑部の位置関係を把握する。次いで眼球を上方、あるいは下方に偏位させることで（一点を凝視させる）、水平

ビームの方向から水晶体をはずすことができる。眼球の直径は約22~24ミリであるから、陽子線の飛程に十分含まれるので、腫瘍の浸潤範囲を計測して、ターゲットポリウムを設定し、陽子線の飛程をボーラスの厚さで調節し、10ミリとか13ミリ直径の照射筒を制作する。

前述のごとく、頭部の固定は発泡剤とプラスチックのボーラスで行い、照射台の上でビームの方向を決めて照射する。一回線量は10Gy、週一回で、4回か5回、合計40~50Gyを照射した。

陽子線の照射時間は10秒程で済むため、患部の動きを制限することは比較的容易である。

現在迄に6例の眼球メラノーマの治療を行っているが、まだ経過観察が十分でなく、成績を示すことはできない。しかし、アメリカボストンM. G. H. の治療成績は非常に優れていて¹⁰⁾、眼球摘出よりはるかに優れた治療法といえるので、今後に期待したい。

重イオン粒子線治療

速中性子線の生物効果、陽子線の線量分布のこれら二つの特徴をあわせもったのが、重イオン粒子線である。放医研では10年以内を目標に、重イオン粒子線を加速できるシンクロサイクロトロン¹¹⁾の建設計画中である。世界でこの治療を行っているのはアメリカのローレンス・バークレイ研究所である¹¹⁾。まだ適応症例をどう決定したらよいか、正確な診断と照射をどのように結びつけたらよいかなど、研究段階の面は多いが、非常に興味のある照射方法である。一日も早い実施が待たれる。

結 語

癌の集学的治療の一つとしての放射線治療は、近年の治療技術のめざましい進歩によって、非常に優れた局所制御能力を発揮している。特に今回の主題である粒子線照射は、更に進歩した優れた治療法として、その実力を示している。今後の確実な進展を期待したい。もちろん、これらの治療には大変な費用がかかるが、学問の進歩のためには、あるいは今まで治し得なかった癌患者の治療のた

めには、決して無駄な投資とは考えていない。あらゆる分野からの癌撲滅のための研究は今後も続けなければならないし、一日も早い癌撲滅の日がくることを希望したい。

稿を終わるにあたり、今回このような機会を与えて下さった北川教授に、感謝の意を表わします。

文 献

- 1) Stone, R. S. : Neutron therapy and specific ionization. Am. J. Roentgenol, **59** : 771~781, 1948
- 2) Sheline, G. E., et al. Effect of fast neutrons on human skin. An. J. Roentgenol, **111** : 31~41, 1971
- 3) Stenson, S : Effects of high energy protons on healthy organs and malignant tumors. Acto Universitatis Upsaliensis, Abstracts of Uppsala Disertations in Medicine, **73**, Uppsala 1969
- 4) 鎌田信悦 : 頭頸部癌に対する速中性子線, ブースト治療. 第16回放医研シンポジウム報文集, 粒子加速器の医学利用, 104~113, 1985
- 5) Morita, S. et al. : Clinical experience of the Uterine cervix. Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys, **11** : 1439~1445, 1985
- 6) 石川達雄 : 食道癌の速中性子線治療成績. 第16回放医研 シンポジウム報文集, 粒子加速器の医学利用, 114~121, 1985
- 7) 森 俊二, 他 : 悪性黒色腫の速中性子線治療. 第16回放医研 シンポジウム報文集, 粒子加速器の医学利用, 140~149, 1985
- 8) 高田典彦, 他 : 骨・軟部組織肉種に対する速中性子線照射の役割とその治療成績. 第16回放医研 シンポジウム報文集, 粒子加速器の医学利用, 122~129, 1985
- 9) 伊藤晴夫, 他 : 泌尿器系癌の速中性子線治療. 特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」最終報告書, 31~36, 1984
- 10) Austin-Seymour, M. et al. : Progress in low LET Heavy particle Therapy ; Intracranial and paracranial tumors and uveal melanomas. Rad. Res., **104**, S-219~S-226, 1985
- 11) Castro, J. R. et al. : Current considerations in heavy charged-particle radiotherapy. Rad. Res., **104** : S-263~S-271, 1985

抄 録

自然流産胎児の心奇形

Cardiac Malformations in Spontaneous Abortions : L. M. Gerlis : Card. Res. Dept., Killingbeck Hosp. Leeds, UK, Int. J. Cardiol. **7** : 29-43, 1985

ヒトの妊娠は15~20%が自然流産で失われるといわれ、大体その $\frac{1}{2}$ は重篤な奇形、残りの $\frac{1}{2}$ は染色体異常によるとされている。新生児の約3%に重篤な先天異常があり、それらの約 $\frac{1}{3}$ が心奇形であるから、流産児の心奇形はさらに高率ではないかと考えられる。そこで、極めて早期の流産例を除外して、妊娠24週未満の自然流産児247例を調べたところ、心奇形38例(15.4%)を認めた。この際に心奇形以外の奇形13例(5.3%)と、心奇形に他の奇形が重複したもの8例(3.2%)があった。心奇形は若年または高年妊婦に多く、季節的には夏の妊娠に多く、第2子に多く、女兒よりも男児

に多かった。また男児には、女兒よりも重篤な心奇形が多かった。母の血液型とは無関係だった。

心奇形は体長25mm以下の胎児には68%、20週以後では7%に認められた。奇形のタイプは極めて多様であるが、心室中隔欠損、大動脈弓の異常が最も多かった。

切迫流産になったが満期産に至った72例では心奇形はなかった。本研究では染色体の検索がなされなかったため、正常染色体の胎児にどれだけ心奇形があるかは不明である。本研究に引続いて自然流産胎児62例に心奇形7例(11.3%)が見出された。
(産婦人科 清田明憲 抄)