

## 15 - 9 荷電粒子線を用いたがん治療技術の開発及びその向上に関する研究

主任研究者 兵庫県立粒子線医療センター 菱川 良夫

### 研究成果の要旨

陽子線治療装置を持つ 5 施設での多施設共同研究を推進するべくアンケート調査を行い、頭頸部がん、肺がん、肝がん、前立腺がんでの可能性が示唆された。この結果に基づき肺がん、肝がん、前立腺がんでの多施設共同研究が開始された。それぞれ目的、対象、治療法、予定登録数、登録期間が決められており、既に登録が開始されている。炭素イオン線治療は 1 施設であり、そこでの成果が示された。次年度には 2 施設となるために、多施設共同研究の可能性につき検討される。

その他分担研究者による成果が示された。

### 研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
菱川 良夫	兵庫県立粒子線医療センター 院長	重イオン線・陽子線を用いたがん治療技術の開発及びその向上に関する研究
荻野 尚	国立がんセンター東病院陽子線治療部 部長	陽子線を用いたがん治療技術の開発及びその向上に関する研究
山本 和高	(財)若狭湾エネルギー研究センター粒子線医療研究室 室長	陽子線を用いたがん治療技術の開発及びその向上に関する研究
村山 重行	静岡県立静岡がんセンター陽子線治療科 部長	陽子線を用いたがん治療技術の開発及びその向上に関する研究
辻井 博彦	放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院 センター長	重イオン線を用いたがん治療技術の開発及びその向上に関する研究
秋根 康之	筑波大学陽子線医学利用研究センター センター長・教授	陽子線を用いたがん治療技術の開発及びその向上に関する研究

### 総括研究報告

#### 1 研究目的

粒子線治療はブラッグピークという物理学的特性を利用して腫瘍に線量を集中させる方法である。現在、我が

国では 6 施設で粒子線治療が行われている。これらの施設の装置とその特性を整備し、多施設共同研究の推進をはかる。

## 2 研究成果

### (1) アンケート調査

施設、組織、臨床(治療計画、代表的疾患、治療方法)、治療実績につきアンケート調査を行い、多施設共同研究が可能な疾患は、頭頸部がん、肺がん、肝がん、前立腺がんである。

### (2) 陽子線治療装置の生物 RBE の相互比較

古澤等による培養細胞およびクリプトの生存率での拡大ブラッグピークの RBE 分布の評価では、陽子線治療全施設での平均 RBE とそのばらつきは  $1.06 \pm 0.10$  と  $1.04 \pm 0.05$  で、各施設の RBE の固有値はこの中に入っていて、国内の施設間で有意差ないビームが治療に供されていると結論される。

### (3) 陽子線治療施設での多施設共同研究

#### 3 - 1 肺癌

平成 16 年 1 月より、手術非適応および手術適応の IA 病期末梢型非小細胞肺癌に対して原発巣のみを標的とし、プライマリーエンドポイントは早期有害反応(特に早期肺障害)と局所(原発腫瘍)制御率で、セカンダリーエンドポイントは生存期間と晩期有害反応である。登録期間は 2 年間、登録症例数は 20 例を目標としている。総線量 60Gy、10 分割を 2 週間で治療するプロトコルの登録を開始し、2005 年 2 月末で 7 例の登録を完了している。

#### 3 - 2 肝細胞癌

平成 15 年 11 月より、肝機能が Chi Id-Pugh 分類で A あるいは B で腫瘍最大径が 10cm 以下の単発の原発性肝細胞癌、再発肝細胞癌を対象にして、プライマリーエンドポイントは局所(原発腫瘍)制御率で、セカンダリーエンドポイントは生存期間と早期有害反応と晩期有害反応である。登録期間は 2 年間、登録症例数は 30 例を目標としている。総線量 60Gy、10 分割を 2 週間で治療するプロトコルの登録を開始し、現在までに 12 例の登録を完了している。

#### 3 - 3 前立腺癌

平成 16 年 4 月より開始した。対象は、リンパ節転移や遠隔転移を有さない限局型前立腺癌患者のうち、低リスクまたは中リスク群のものである。プライマリーエンドポイントは、治療開始 2 年後の Grade 2 以上の直腸有害反応出現割合である。予定 5 施設のうち施設内倫理審査を通過した 3 施設において平成 16 年 4 月より登録が開始され、2005 年 2 月末の時点で低リスク群 33 例(予定 47-65 例)、中リスク群 14 例(予定 64-85 例)が登録された。

### (4) 炭素イオン線治療

放医研の炭素線治療患者数は 2005 年 2 月末の時点で

合計 2,192 名となり、そのうち 342 名が高度先進医療で治療された。治療後の有害反応(副作用)についてみると、一部の患者に線量増加に伴い重篤な消化管潰瘍が見られ手術を要するものもあったが、それぞれについて原因が詳細に分析された結果、線量を耐容量以下に制限したり照射方法を改善するなどしたりして、今では解決されている。線量集中性と生物学的効果を利用することにより短期照射法が可能で、期肺癌や肝癌に対して 4 回照射法の有効性をすでに確認したが、現在、それぞれ 1 回、2 回照射法の安全性をみているところである。

### (5) その他

以下の研究成果が分担研究者により報告されている。

- 1) 1 期非小細胞肺癌の後ろ向き研究
- 2) 多目的加速器利用の研究
- 3) 一般診療立ち上げに関する研究
- 4) 治療の効率化に関する研究

## 3 倫理面への配慮

臨床研究においてはヘルシンキ宣言に則って行う。すなわち、本研究に用いる臨床データの使用においてはプライバシー保護および被験者の尊厳を第一義に考え、情報ならびに使用の管理に努める。特に、臨床試験については各施設での倫理審査委員会等の承認を得るものとする。

## 研究成果の刊行発表

### 外国語論文

1. Demizu, Y., Hishikawa, Y., et al. Cell biological basis for combination radiotherapy using heavy-ion beams and high-energy X-rays, *Radiother. Oncol.* 71: 207-211, 2004.
2. Hara, I., Hishikawa, Y., et al. Experience with conformal proton therapy for early prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 27: 323-327, 2004.
3. Ogata, T., Hishikawa, Y., et al. Particle irradiation suppresses metastatic potential of cancer cells, *Cancer Research* 65: 113-120, 2005.
4. Ishii, H., Ogino, T., et al., Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and external beam radiotherapy for liver metastases from pancreatic carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 51, 1175-1178, 2004.
5. Murayama, S., Fuji, H., One-year experience of proton beam therapy at the Shizuoka Cancer Center,

- Particles 34,7,2004.
6. Mizoe, J., 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(2), 358-364, 2004.
  7. Imai, R., Tsujii, H., et al., Carbon ion radiotherapy for unresectable sacral chordomas, *Clinical Cancer Research* 10, 5741-5746, 2004.
  8. Ohara, K., Akine, Y., et al., Retrospective comparison of clinical outcome between radiotherapy alone and surgery plus postoperative radiotherapy in the treatment of stages B- B cervical squamous cell carcinoma, *Radiation Medicine* 22:42-48, 2004.
  9. Tsunashima, Y., Akine, Y., et al., Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion in gated radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60 (3):951-8, 2004.
  10. Tokuyue, K., Akine, Y., et al., Proton therapy for head and neck malignancies at Tsukuba, *Strahlentherapie und Onkologie* 180:96-101, 2004.
  11. Igaki, H., Akine, Y., et al., Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1120-1126, 2004.
  12. Sugahara, S., Akine, Y., et al., Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61(1):76-84, 2005.
  13. Gohongi, T., Akine, Y., et al., Concurrent proton beam radiotherapy and systemic chemotherapy for the metastatic liver tumor of gastric carcinoma: a case report, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35:40-4, 2005.
  14. Hashimoto, T., Akine, Y., et al., Real-time monitoring of a digestive-tract marker to reduce adverse effects of moving organs at risk (OAR) in radiotherapy for thoracic and abdominal tumors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *in press*
  15. Chiba, T., Akine, Y., et al., Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A retrospective review of 162 patients, *Clinical Cancer Research in press*
- 日本語論文
1. 菱川良夫、一般診療としての粒子線治療の現状、新医療 360 : 100-102、2004.
  2. 荻野尚、放射線照射方法とその治療 - 粒子線治療、JOHNS 20:191-194、2004.
  3. 荻野尚、日本における荷電重粒子線治療の現状と将来について教えてください、放射線治療 - 専門医にきく最新の臨床:18-21、(渋谷均、笹井啓資、小久保雅樹編) 中外医学社、東京、2004.
  4. 荻野尚、3. 粒子線治療 陽子線治療の現状と展望、INNERVISION19(8):16-19、2004.
  5. 荻野尚、癌放射線療法の進歩、Biotherapy18:549-554、2004.
  6. 横濱則也、山本和高、他、CT画像を用いた放射線治療位置決め支援システムの開発、Medical Imaging Technology22、2004.
  7. 望月剛、村山重行、超音波による体内臓器の3次元実時間位置検出法の開発、信学技報:79-84、2004.
  8. 村山重行、唾液腺癌の放射線治療、JOHNS20 : 239-242、2004.
  9. 藤浩、村山重行、陽子線照射による IL-6 誘導の照射対象臓器依存性、日本放射線腫瘍学会誌 16 : 219-224、2004.
  10. 鎌田正、辻井博彦、他、粒子線の治療-限局性前立腺癌 骨・軟部腫瘍、癌治療と宿主 16(3)、37-44、2004.
  11. 辻井博彦、他、脳・頭蓋底腫瘍に対する重粒子線治療、脳腫瘍の外科・脳腫瘍外科のコンセプトと治療予後向上の工夫、19-26、2004.
  12. 影井兼司、秋根康之、他、筑波大学陽子線医学利用研究センターにおける新陽子線施設での初期臨床試験、日本医学放射線学会雑誌 64 (4) : 225-230、2004.
  13. 根本景子、秋根康之、他、巨大肝細胞癌に対する陽子線治療、日本放射線腫瘍学会誌 16 : 177-182、2004.
  14. 徳植公一、秋根康之、F. 消化器癌 3 . 肝細胞癌の放射線治療は有効なんでしょうか、放射線治療専門医にきく最新の臨床 : 194-197、渋谷均、笹井啓資、小久保雅樹編、中外医学社、2004.
  15. 坪井康次、秋根康之、第7章 最新の定位放射線治療 6.

陽子線治療、先端医療シリーズ 29 脳神経外科 脳神経外科の最新医療：179-184、菊池晴彦監修、先端医医療技術研究所、2004.

16. 坪井康次、秋根康之、他、陽子線治療 - 高線量過分割同時追加照射法の試み、医学のあゆみ 210 : 899-904、2004.

17. 松崎靖司、秋根康之、他、特集 肝細胞癌に対する陽子線照射療法の適応と限界、月刊カレントセラピー(別冊) 22 : 69-74、2004.