

<特集「陽子線治療—陽子線が拓く未来の医療—」>

陽子線治療の成人への応用

木元 拓也*, 山崎 秀哉, 山田 恵

京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学講座

Proton Beam Therapy for Adult Patients

Takuya Kimoto, Hideya Yamazaki and Kei Yamada

*Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

陽子線治療は従来の放射線治療よりも高い線量集中性を持ち、より標的に限局した照射が可能となる。これにより、周囲組織障害の低減と治療効果の向上が期待される。2016年4月より小児腫瘍に対する陽子線治療が保険適応となったが、成人への応用は未だ保険適応外であり、今後は全国統一治療方針でその有効性と安全性が検証される。陽子線治療の成人への応用として、代表的疾患について概説する。

頭頸部癌では非扁平上皮癌や重要臓器に隣接する頭蓋底、鼻副鼻腔腫瘍など従来の放射線治療では治療が困難であった疾患に対して良好な成績が報告されている。肺癌や食道癌では、肺や心臓の有害事象の低減が可能となり、治療成績の向上が期待される。肝癌に対する陽子線治療の報告では、巨大腫瘍や門脈腫瘍栓など治療に難渋する症例に対しても有効性が示されている。前立腺癌は多くの治療法で良好な成績が示されており、陽子線治療による治療成績、有害事象、費用対効果について検討が必要である。

数年内にも国内外で多くの陽子線治療施設が稼働開始予定となっており、今後、陽子線治療が広く普及するとともに、がん治療におけるその重要性が増していくものと思われる。

キーワード：放射線治療, 陽子線治療, 粒子線治療。

Abstract

Proton beam therapy (PBT) has higher conformity to targets compared to conventional radiotherapy, and leads to fewer toxicities and better therapeutic efficacy. Starting from April 2016, PBT for pediatric cancer has been covered by the Japanese National Health Insurance. However, PBT for adults is still uninsured. To facilitate the approval, hereafter, all the PBT facilities in Japan will treat the adult patients with the unified treatment strategies, and the efficacy and safety will be validated.

As for head and neck cancers, PBT is considered useful for non-squamous cell carcinoma or tumors lying adjacent to critical organs, which are difficult to treat with X-ray. PBT is known to reduce the cardiopulmonary toxicities in treatment of lung or esophageal cancer, and it is expected to improve the outcomes. Some studies on PBT for hepatocellular carcinoma showed good treatment effects even

平成28年12月25日受付

*連絡先 木元拓也 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
t-kimoto@koto.kpu-m.ac.jp

though they included advanced cases such as large tumors and portal vein tumor thrombosis. Both PBT and other modalities showed good outcomes for prostate cancer, and it is required to verify the efficacy, toxicities and cost-effectiveness of PBT.

The number of PBT facilities is rapidly increasing in Japan and overseas. PBT will become widespread and would play important roles in cancer therapy.

Key Words: Radiotherapy, Proton beam therapy, Particle beam therapy.

はじめに

近年、放射線治療機器の発達によって、X線透視画像を用いる二次元放射線治療計画からCT画像を用いる三次元放射線治療計画が一般的となり、定位放射線治療や強度変調放射線治療(Intensity modulated radiation therapy; IMRT)といったより病変に限局して放射線を照射する高精度放射線治療が普及してきている。また、これまで放射線治療に用いられてきたX線とは物理的特性の異なる(詳細は他稿に譲る)陽子線や重粒子線を用いた粒子線治療が発展し、X線を用いた高精度放射線治療よりもさらに標的に対する線量集中性の高い照射が可能となった。線量集中性の向上により、周囲臓器の障害を減らし、さらには標的への照射線量を増加させることで腫瘍制御を向上させることが期待される。

2016年4月より小児腫瘍に対する陽子線治療が保険適応となったが、成人への使用は未だ保険適応外であり、先進医療(一部は臨床試験)あるいは自由診療の枠組みで行われている。これまでは各施設が各々の治療方針で治療を行ってきた経緯があるが、2016年5月以降は日本全国の粒子線治療施設が統一プロトコールに従って治療を行い、全例を症例登録することで、共同で治療成績や有害事象等のデータを示していく方針となっている。本稿では、陽子線治療の成人への応用として、代表的疾患について陽子線治療に期待される役割および文献報告されている治療成績について概説する。

頭頸部癌

頭頸部腫瘍に対しては、手術に伴う機能的・美容的な影響のため、根治的に放射線治療が施

行される機会は多い。しかし、放射線抵抗性の頭頸部非扁平上皮癌(悪性黒色腫、腺様嚢胞癌など)や重要な正常組織(眼球、視神経、視交叉、脳幹など)に近接する頭蓋底、鼻副鼻腔腫瘍に対しては従来のX線を用いた放射線治療では多くの場合、根治的治療は困難である。陽子線治療では、近年のIMRTなどの高精度放射線治療と比較しても、より良好な線量集中性が得られるため、周囲の正常組織への線量を低く抑えながら腫瘍に高線量を投与することで、治療成績の向上および有害事象の低減が期待される(図1)。

これらの腫瘍は稀な疾患であり、大規模な臨床試験やランダム化比較試験の報告はないが、Patelらのsystematic reviewでは、鼻副鼻腔癌に対して、X線治療と比較して粒子線治療の優位性が示されている¹⁾。本邦からもZendaらにより鼻副鼻腔の悪性黒色腫に対する陽子線治療で3年局所制御率75.8%、3年全生存率46.1%と良好な成績が報告されている²⁾。また、頭頸部非扁平上皮癌についての国内多施設共同の後方視的研究では5年局所制御率、5年全生存率がそれぞれ悪性黒色腫で64.2%、40.2%、腺様嚢胞癌で71.5%、72.9%、嗅神経芽細胞腫で79.0%、86.2%、その他の腫瘍で74.7%、60.0%と報告されている³⁾。

肺 癌

遠隔転移のない手術不能肺癌に対しては(化学)放射線治療が標準治療となっている。陽子線治療では従来の放射線治療と比較して肺や心臓、脊髄への線量低下が可能となる⁴⁾。特に、肺では低線量域の広がりが放射線肺臓炎の危険因子の一つとして知られており、IMRT等の高線量域の集中性を高める一方で低線量域が広がる

ような照射方法には限界がある。そこで、陽子線治療により低線量域を広げずに線量集中性を高めることで、従来のX線治療からの治療成績の向上およびX線治療不能症例に対する根治照射としての利用が期待される(図2)。

I期非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer; NSCLC)に対する陽子線治療の初期報告では3年局所制御率74~85.4%であった⁵⁾⁶⁾。末梢型I期NSCLCに対しては近年、体幹部定位放射線治療(Stereotactic body radiation therapy; SBRT)が広く行われている。本邦で行われたSBRTの多施設共同第II相試験(JCOG0403)の結果、3年全生存率および局所制御率がそれぞれ手術可能群で76.5%, 85.4%, 手術不能群で59.9%, 87.3%と良好な成績が報告されており⁷⁾、陽子線治療がSBRTと比較して優位性を示せるかは今後の検討課題である。

II~III期NSCLCに対する(化学)陽子線治療の成績はいずれも観察期間は短く、長期成績を評価するには時期尚早であるが、2年局所制御率、2年全生存率がそれぞれ36.4~65.9%, 39.4~58.9%と報告されている⁸⁻¹²⁾。一方、近年の切除不能III期NSCLCに対する化学放射線療法¹³⁾¹⁴⁾の臨床試験¹³⁾¹⁴⁾では生存期間中央値19.8~26.8ヶ月、2年全生存率48.1~60.3%, 5年全生存率17.5~19.8%と報告されている。現時点では明らかな陽子線治療の優位性は示されていないが、原発巣の位置やリンパ節転移の進展範囲によっては通常の放射線治療では治療が困難な場合でも陽子線治療では治療できる可能性があり、その効果が期待される。また、X線を用いた化学放射線治療ではIII期NSCLCに対して線量増加による治療成績の向上には否定的なランダム化比較試験(RTOG0617)の結果が報告されている¹⁵⁾が、陽子線治療による線量増加や寡分割照射(一回線量を増加し、分割回数・治療期間を短縮することで治療効果の向上を目指す手法)は検討され得る治療戦略である。

現在、米国でI期と一部のII期NSCLCに対するSBRTと陽子線治療の比較試験(NCT01511081)およびII~III期NSCLCに対するX線治療と陽子線治療の比較試験(NCT01993810)が実施さ

れており、これらの結果が待たれる。

また、間質性肺炎や膠原病などの合併例では放射線肺臓炎の可能性が高いため放射線治療不可と判断される場合が多く、このような高リスクの症例に対する根治療法としても陽子線治療の応用が期待される¹⁶⁾。

食 道 癌

食道は肺、心臓、脊髄といった重要臓器に囲まれた部位に存在している。放射線治療を行う際には、これらの重要臓器への線量を抑えつつ、食道に十分な線量を投与する必要がある。本邦で実施されたII~III期食道癌に対する化学放射線治療の臨床試験(JCOG9906)でも30.1%にGrade 3以上の晩期有害事象が見られる¹⁷⁾など、心肺毒性を中心とした治療関連有害事象が問題となる場合がある。米国からはIMRTを使用することで三次元原体照射と比較して心臓関連死などの他因死が有意に減少したとの報告¹⁸⁾もあるが、食道癌に対するIMRTは肺障害が危惧されるため本邦では一般に普及してない。陽子線治療では、X線治療と比較して肺や心臓への線量を減らすことで、放射線肺臓炎や心疾患(心膜炎、冠動脈疾患など)の低減が期待される(図3)。

また、食道癌の放射線治療では50.4 Gyと64.8 Gyのランダム化比較試験(RTOG94-04/INT0123)¹⁹⁾で両者の全生存率、局所制御率に差が見られなかったことから、欧米では50.4 Gyが標準線量とされている。しかし、この試験で高線量群に割付けられた患者の治療関連死11例のうち7例が50.4 Gy以下の線量時点での死亡であったことや本邦で60 Gy程度照射された治療成績が欧米の成績と比較して良好なことなどから、至適線量については依然として議論になっており、線量増加による治療成績向上を期待した臨床試験(SUMC-EC-002, NCT02556762)も施行されている。そこで、高い線量集中性を利用した線量増加も陽子線治療に期待される点である。

X線を用いた化学放射線治療の臨床研究ではI期切除可能食道癌で4年全生存率が80.5%²⁰⁾、

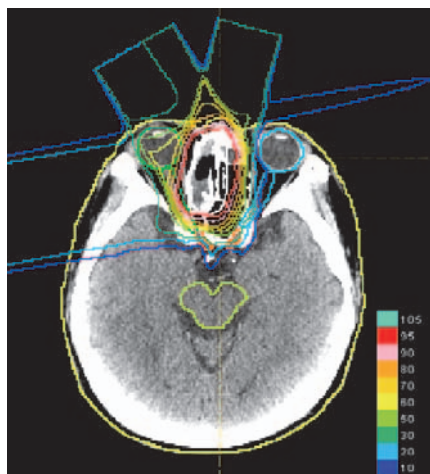


図1 右鼻腔原発腫瘍に対する陽子線治療
近接する眼球，視神経，脳幹などの正常臓器への線量が低く抑えられている。

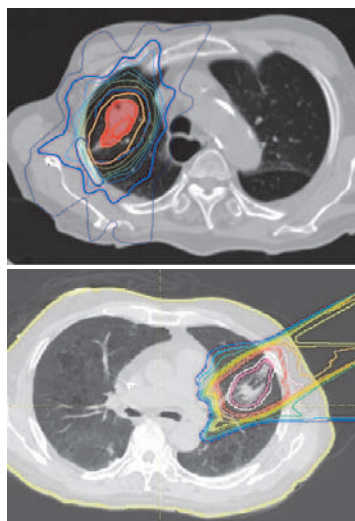


図2 I期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療（上図）と陽子線治療（下図）の比較
陽子線治療の方が周囲の正常肺への線量の広がり小さいことがわかる。

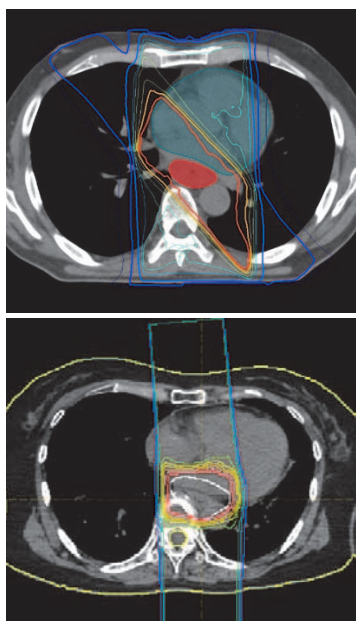


図3 食道癌に対するX線治療（上図）と陽子線治療（下図）の比較
赤～橙線：高線量域，青～水色線：低線量域
陽子線治療では心臓や肺への線量の広がりが少なく，食道の周囲に局限して照射されている。

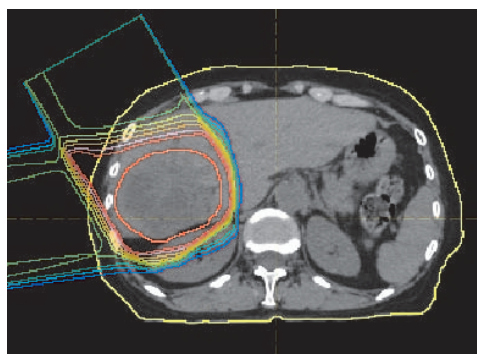


図4 右葉の大部分を占める巨大肝細胞癌に対する陽子線治療
肝左葉はほとんど照射されていない。また，近接する右腎への照射範囲も限定的である。

II～III期食道癌で3年，5年全生存率がそれぞれ44.7%，36.8%であった¹⁷⁾。一方，食道癌に対する陽子線治療の報告は現時点では単施設の小規模なものに限られる。Onoらは65歳以上のI～

III期食道癌20例に対する陽子線治療（一部X線併用）で2年全生存率81.8%，2年局所制御率89.4%で，有害事象はGrade3の食道潰瘍，肺臓炎が各1例ずつであったと報告している²⁰⁾。ま

た、化学療法の併用も試みられており、Ishikawaらにより40例（Ⅰ期16例、Ⅱ期9例、Ⅲ期15例）に対する化学療法併用陽子線治療（60 GyE照射、腫瘍残存が疑われる場合は4-10 GyE追加照射）で3年全生存率70%、2年無増悪生存率77%、2年局所制御率66%でGrade 3以上の心・肺有害事象を認めなかったと報告されている²²⁾。

肝細胞癌

肝細胞癌に対しては手術、穿刺局所療法（ラジオ波焼灼療法など）、肝動脈化学塞栓術などの治療が盛んに行われており、放射線治療は通常これらの局所治療が困難な場合に選択される。

肝臓は放射線感受性が高く、また、肝細胞癌の発生母地となる背景肝には多くの場合で慢性肝障害があることから、放射線治療後の肝障害が問題となる。そのため、これまでは肝細胞癌に対して高線量を照射することは困難であったが、近年SBRTや粒子線治療を用いることで腫瘍に限局した高線量照射が可能となった。SBRTでは1～2年局所制御率が概ね70～90%と良好な局所制御が報告されている²³⁾が、適応は5 cmまでの比較的小さい病変に限られる。

一方、陽子線治療は5 cm以上の腫瘍や区域性に照射が必要な場合でも、正常肝への照射線量を低く抑えながら照射が可能である（図4）。これまでの報告では、いずれも5 cm以上の大きな腫瘍を含むものの2～3年局所制御率、全生存率が87～96%、49.2～66%、5年局所制御率、全生存率が81～93%、33～48%と良好な成績が報告されている^{24,27)}。また、Sugaharaらは10 cmを超える巨大な肝細胞癌に対して2年局所制御率、全生存率がそれぞれ87%、36%でGrade 3以上の治療関連晩期有害事象は認めなかったと報告している²⁸⁾。門脈腫瘍栓（本幹および一次分枝）合併症例に対しても、2年局所制御率46%、局所無増悪期間中央値21か月と有効性が示されている²⁹⁾。

本邦で切除不能例（UMIN000020596）、切除可能例（JCOG1315）それぞれに対する陽子線治療の臨床試験が実施あるいは予定されてお

り、陽子線治療が肝細胞癌に対する局所治療の選択肢の一つとなることが期待される。

前立腺癌

限局性前立腺癌に対しては手術やIMRT、小線源治療などの局所療法に適宜ホルモン療法を併用することでいずれも良好な治療成績が報告されており、（リスク分類にもよるが）患者のライフスタイルや希望によって治療方針を選択することが可能である。陽子線治療は外部放射線治療の一種であり、同じく外部放射線治療であるIMRTと比較されることが多い。

これまでに高精度放射線治療技術を用いたIMRTでの治療成績で、5年生化学的非再発生存率が低、中、高リスク群でそれぞれ91.7～98%、85～100%、70～82.2%、Grade 2以上の晩期有害事象が消化器系、尿路系でそれぞれ4.0～10.9%、6.3～24.4%程度と報告されている³⁰⁻³²⁾。また、近年は8年以上の長期成績の報告も見られ、8～10年の生化学的非再発生存率は低、中、高リスク群でそれぞれ77.4～85%、69.6～83.9%、53.3～75.3%であった³²⁻³⁴⁾。

一方、陽子線治療については、国内3ヶ所の陽子線治療施設での多施設共同第Ⅱ相試験により、低・中リスク群に対する陽子線治療では、観察期間中央値が43.4ヶ月で、3年生化学的非再発生存率が94%、Grade 2以上の晩期有害事象は消化器系、尿路系でそれぞれ4.1%、2.0%と報告されている³⁵⁾。

生化学的非再発生存率については観察期間やリスク分類の他、ホルモン療法併用の有無やその期間等の影響もあり、単純に比較することは困難であるが（今後の課題でもある）、IMRTと比較しても陽子線治療は有害事象についてより良好な結果が期待される。

米国では低・中リスク前立腺癌を対象に陽子線治療とIMRTのランダム化比較試験（PARTIQoL, NCT01617161）が実施中である。この試験では、治療後2年時点でのQuality of life（QOL）が主要評価項目となっており、二次評価項目として長期間観察後の生存率や晩期有害事象なども解析される予定である。本邦でも低・中・高

リスクの各群で先進医療による症例登録が実施されており、IMRTと比較してさらなる治療成績の向上や有害事象の低減、患者のQOL向上が可能であるか、およびその費用対効果を評価する必要がある。

おわりに

従来のX線を用いた放射線治療よりも線量集中性の高い陽子線治療は、保険適応となった小児だけでなく、成人に対しても有用な場面は多い。今回取り上げた疾患以外にも多くの疾患が先進医療として行う陽子線治療の適応とされており、その有効性や安全性が評価されることになる。それらの結果により、保険適応疾患が拡大し、より多くの患者が陽子線治療を受けられるようになることが望まれる。数年内にも当院を含め国内外で多くの陽子線治療施設が稼働開始予定となっており、今後、陽子線治療が広く

普及するとともに、がん治療におけるその重要性が増していくものと思われる。

当院での陽子線治療開始に向け、筆者は現在、筑波大学附属病院陽子線医学利用研究センターで研修中である。同大学は本邦で最も多くの陽子線治療経験を有しており、数多くのエビデンスを世界に発信し、陽子線治療のスタンダードを築いてきた施設の一つである。研修を通じて学んだことを生かし、陽子線治療を有効に利用してより良いがん治療を提供できるよう準備をしていきたい。

謝 辞

本稿で使用した陽子線治療の症例および線量分布図は筑波大学放射線腫瘍科より提供いただきました。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckley CR, Mohammed K, Alahdab F, Altayar O, Nabhan M, Schild SE, Foote RL. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1027-1038.
- 2) Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, Hayashi R, Arahira S, Okumura T, Sakurai H. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiother. Oncol* 2016; 118: 267-271.
- 3) Akimoto T, Zenda S, Nakamura N, Demizu Y, Okimoto T, Murayama S, Mizumoto M, Sakurai H, Nakamura T, Kikuchi Y, Yamamoto K, Shirato H, Onoe T. A Retrospective Multi-institutional Study of Proton Beam Therapy for Head and Neck Cancer With Non-Squamous Cell Histologies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2016; 96: E337.
- 4) Wu CT, Motegi A, Motegi K, Hotta K, Kohno R, Tachibana H, Kumagai M, Nakamura N, Hojo H, Niho S, Goto K, Akimoto T. Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol* 2016; 10: 1093.
- 5) Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1198-1203.
- 6) Lee SU, Moon SH, Cho KH, Pyo HR, Kim JY, Kim DY, Kim TH, Suh YG, Kim YJ. Ablative dose proton beam therapy for stage I and recurrent non-small cell lung carcinomas: Ablative dose PBT for NSCLC. *Strahlenther. Onkol* 2016; 192: 649-657.
- 7) Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama Y, Onimaru R, Kozuka T, Kunieda E, Saito T, Nakagawa K, Hareyama M, Takai Y, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Ishikura S. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2015; 93: 989-996.
- 8) Badiyan SN, Hartsell WF, Cahlon O, Giap H, Prabhu K, Feigenberg SJ, Chuong MD, Mohindra P, Mehta MP, Vargas C, Hoppe BS, Simone CB, 2nd. Clinical Outcomes of Patients with Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Proton Beam

- Therapy (PBT) on the Proton Collaborative Group (PCG) Prospective Registry Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2016; 96: E434-E435.
- 9) Hatayama Y, Nakamura T, Suzuki M, Azami Y, Ono T, Yamaguchi H, Hayashi Y, Tsukiyama I, Hareyama M, Kikuchi Y, Takai Y. Preliminary results of proton-beam therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Current Oncology* 2015; 22: 370.
 - 10) Nakayama H, Satoh H, Sugahara S, Kurishima K, Tsuboi K, Sakurai H, Ishikawa S, Tokuyue K. Proton beam therapy of Stage II and III non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2011; 81: 979-984.
 - 11) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukumitsu N, Ohkawa A, Kanemoto A, Hashii H, Ohno T, Sakae T, Tsuboi K, Sakurai H. Results of proton beam therapy without concurrent chemotherapy for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol* 2012; 7: 370-375.
 - 12) Oshiro Y, Okumura T, Kurishima K, Homma S, Mizumoto M, Ishikawa H, Onizuka M, Sakai M, Goto Y, Hizawa N, Sato Y, Sakurai H. High-dose concurrent chemo-proton therapy for Stage III NSCLC: preliminary results of a Phase II study. *J Radiat Res* 2014; 55: 959-965.
 - 13) Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, Watanabe Y, Sugimoto K, Shibayama T, Yonei T, Ueoka H, Takemoto M, Kanazawa S, Takata I, Nogami N, Hotta K, Hiraki A, Tabata M, Matsuo K, Tanimoto M. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J. Clin. Oncol* 2010; 28: 3299-3306.
 - 14) Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, Hida T, Kawahara M, Takeda K, Katakami N, Sawa T, Yokota S, Seto T, Imamura F, Saka H, Iwamoto Y, Semba H, Chiba Y, Uejima H, Fukuoka M. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J. Clin. Oncol* 2010; 28: 3739-3745.
 - 15) Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, Kavadi V, Garces YI, Narayan S, Iyengar P, Robinson C, Wynn RB, Koprowski C, Meng J, Beitler J, Gaur R, Curran W, Jr., Choy H. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187-19.
 - 16) Ohnishi K, Okumura T, Ishikawa H, Oshiro Y, Mizumoto M, Numajiri H, Saito T, Fukumitsu N, Aihara T, Sakurai H. Proton Beam Therapy for High-risk Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2016; 96: E457-E458.
 - 17) Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2011; 81: 684-690.
 - 18) Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, Ajani JA, Cox JD, Komaki R, Liao Z. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2012; 84: 1078-1085.
 - 19) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol* 2002; 20: 1167-1174.
 - 20) Kato H, Sato A, Fukuda H, Kagami Y, Udagawa H, Togo A, Ando N, Tanaka O, Shinoda M, Yamana H, Ishikura S. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn. J. Clin. Oncol* 2009; 39: 638-643.
 - 21) Ono T, Nakamura T, Azami Y, Yamaguchi H, Hayashi Y, Suzuki M, Hatayama Y, Tsukiyama I, Hareyama M, Kikuchi Y, Nemoto K. Clinical results of proton beam therapy for twenty older patients with esophageal cancer. *Radiol Oncol* 2015; 49: 371-378.
 - 22) Ishikawa H, Hashimoto T, Moriwaki T, Hyodo I, Hisakura K, Terashima H, Ohkohchi N, Ohno T,

- Makishima H, Mizumoto M, Ohnishi K, Okumura T, Sakurai H. Proton beam therapy combined with concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 1757-1762.
- 23) Sanuki N, Takeda A, Kunieda E. Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol* 2014; 20: 3100-3111.
- 24) Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Thono E, Tsuboi K, Tokuyue K. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2009; 74: 831-836.
- 25) Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options. *Cancer* 2006; 107: 591-598.
- 26) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, Nagase M, Nihei K, Ogino T. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol* 2005; 23: 1839-1846.
- 27) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukuda K, Oshiro Y, Fukumitsu N, Abei M, Kawaguchi A, Hayashi Y, Ookawa A, Hashii H, Kanemoto A, Moritake T, Tohno E, Tsuboi K, Sakae T, Sakurai H. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2011; 81: 1039-1045.
- 28) Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, Shoda J, Matsuzaki Y, Thono E, Tokita M, Tsuboi K, Tokuyue K. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2010; 76: 460-466.
- 29) Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, Shoda J, Matsuzaki Y, Thono E, Tsuboi K, Tokuyue K. Proton-Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma Associated with Portal Vein Tumor Thrombosis. *Strahlenther. Onkol* 2009; 185: 782-788.
- 30) Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultra-high dose (86.4Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2008; 71: 330-337.
- 31) Takeda K, Takai Y, Narazaki K, Mitsuya M, Umezawa R, Kadoya N, Fujita Y, Sugawara T, Kubozono M, Shimizu E, Abe K, Shirata Y, Ishikawa Y, Yamamoto T, Kozumi M, Dobashi S, Matsushita H, Chida K, Ishidoya S, Arai Y, Jingu K, Yamada S. Treatment outcome of high-dose image-guided intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer at a single institute in Japan. *Radiat. Oncol* 2012; 7: 105.
- 32) Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG, Swanson SK. Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *J. Urol* 2013; 190: 521-526.
- 33) Mizowaki T, Norihisa Y, Takayama K, Ikeda I, Inokuchi H, Nakamura K, Kamba T, Inoue T, Kamoto T, Ogawa O, Hiraoka M. Ten-year outcomes of intensity-modulated radiation therapy combined with neoadjuvant hormonal therapy for intermediate- and high-risk patients with T1c-T2N0M0 prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol* 2016; 21: 783-790.
- 34) Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J. Urol* 2006; 176: 1415-1419.
- 35) Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, Hishikawa Y. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2011; 81: 390-396.

著者プロフィール



木元 拓也 Takuya Kimoto

所属・職：京都府立医科大学放射線診断治療学講座・助教

略 歴：2010年3月 京都府立医科大学医学部卒業

2010年4月 近江八幡市立総合医療センター 臨床研修医

2011年4月 京都府立医科大学附属病院 臨床研修医

2012年4月 京都府立医科大学 放射線科

2014年8月 パナソニック健康保険組合松下記念病院 中央放射線部

2015年4月 京都府立医科大学 放射線科

2016年7月～現職

2016年10月～筑波大学附属病院 陽子線医学利用研究センターにて研修中

専門分野：放射線治療