

<特集「陽子線治療—陽子線が拓く未来の医療—」>

陽子線治療の歴史を今、振り返る

櫻井 英幸*¹, 木元 拓也^{1,2}

¹筑波大学医学医療系放射線腫瘍学, 陽子線医学利用研究センター

²京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学

Looking Back on the History of Proton Beam Therapy

Hideyuki Sakurai and Takuya Kimoto

Department of Radiation Oncology and Proton Medical Research Center, University of Tsukuba

Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Graduate School of Medical Science

抄 録

陽子線治療は、その効果と安全性の高さへの期待から先進諸国での施設数が増加傾向にある。その歴史は、1946年にWilsonが荷電粒子線のがん治療への応用を提唱したことに始まる。1954年には米国ローレンス・バークレー研究所において臨床研究が始まった。本邦では、1979年に放射線医学総合研究所で、1983年に筑波大学で陽子線治療の臨床研究が開始された。2016年12月現在、国内では11か所の陽子線治療施設が稼働中であり、その数は増加傾向にある。陽子線治療を受ける患者数は年々増加し、現在本邦では年間約3000人の患者が陽子線治療を受けている。

日本では2016年4月に小児腫瘍が保険適応となったが、その他の腫瘍は未だ保険適応外である。米国では2014年米国放射線腫瘍学会より発表されたモデルポリシーにおいて、眼球腫瘍、頭蓋底腫瘍、脊椎腫瘍、原発性肝癌、小児の原発性固形腫瘍などに対して陽子線治療が推奨されている。

キーワード：陽子線治療、歴史、現状。

Abstract

The number of proton beam therapy (PBT) facilities is increasing in advanced countries, expecting good efficacy and safety. Dr. Wilson proposed to put charged particles to cancer therapy in 1946. It was the start of PBT. Clinical trials were started at the Lawrence Berkeley National Laboratory, America in 1954. In Japan, Clinical trials began at the National Institute of Radiological Sciences in 1979 and at the University of Tsukuba in 1983. In December 2016, there are 11 working PBT facilities in Japan, and the number of them is increasing. The number of patients who receive PBT is increasing yearly, and recently about 3,000 patients annually received PBT in Japan.

PBT for pediatric cancer is covered by the national health insurance (NHI) starting in 2016. PBT for other types of cancer is not covered by NHI. The American Society for Radiation Oncology published

平成28年12月28日受付

*連絡先 櫻井英幸 〒305-8576 茨城県つくば市天久保2-1-1

hsakurai@pmrc.tsukuba.ac.jp

the Model Policies for PBT in 2014. They supported the use of PBT for ocular tumors, tumors located at the base of skull, primary or metastatic tumors of the spine, primary hepatocellular cancer, solid tumors in children and so on.

Key Words: Proton beam therapy, History, Current status.

はじめに

陽子線治療は特徴的な線量分布から、従来の放射線治療と比較して治療効果の増強と有害事象の低減が期待され、先進諸国で施設数が増加傾向にある。本邦においても2016年4月より小児腫瘍が保険収載されるなど、陽子線治療を取り巻く医療制度は大きな転換期を迎えている。本稿では陽子線治療の歴史を振り返り、現状について述べる。

放射線治療の歴史¹⁾

放射線医学は1895年にRoentgenがX線を発見したことに始まるが、翌1896年にはすでにX線が癌治療に利用された記録がある。さらに1898年にCurie夫妻がラジウムを発見すると、数年後にはラジウムが治療に用いられるようになった。当時は放射線のエネルギーが低く、主に皮膚癌などの浅部の病変に対して放射線が用いられた。1913年にCoolidgeが熱陰極高真空管を開発すると、高エネルギーのX線が安定して得られるようになり、深部治療へと応用されるようになった。その後、1940年のベータトロン、1950年の治療用直線加速器、1951年のコバルト遠隔照射装置と治療機器の開発が進み、放射線治療が広く普及することとなる。さらに、1973年にHounsfieldによりX線断層撮影(CT)技術が開発されると、1980年代後半よりCT画像が放射線治療計画に応用されるようになり、21世紀に入り現在の3次元原体照射および定位放射線治療、強度変調放射線治療などの高精度放射線治療へと発展してきた。

陽子線治療の歴史²⁾

最先端のがん治療の一つとされる陽子線治療だが、その歴史は古く、1946年にWilsonが荷電

粒子線のがん治療への応用を提唱したことに始まる。その後、1954年に米国ローレンス・バークレー研究所において陽子線を用いた臨床研究が始まり、1961年ハーバード・サイクロトロン研究所とマサチューセッツ総合病院にて共同で陽子線の治療応用が始まった。本邦においては、1973年に高エネルギー物理学研究所(現;高エネルギー加速器研究機構)が粒子線加速器を用いた素粒子科学のがん診療への応用プロジェクトを提案し、1975年に放射線医学総合研究所と筑波大学が同プロジェクトの推進に同意し、1977年に医学物理学的実験が開始された。臨床応用は、1979年に放射線医学総合研究所で、1983年に筑波大学で高エネルギー物理学研究所の陽子線を用いて開始された(図1)。当時は世界の多くの陽子線治療施設において、物理研究用の加速器を転用または共用して利用していた時代であったが、1990年に米国ロマリンド大学が世界に先駆けて病院併設型の医療専用陽子線治療施設を開設し、本格的な医療への応用が始まった。本邦では1998年に国立がん研究センター東病院に世界で2番目となる医療専用陽子線施設が導入され、2001年には筑波大学で国内初の大学病院内に併設された陽子線治療施設が開設された。病院併設の施設が建設されたことで、各診療科との協体制が可能となり、肝癌、肺癌、前立腺癌、頭頸部癌、食道癌、脳腫瘍、小児癌、膀胱癌など多種の疾患に対して陽子線治療が可能となった。筑波大学では2008年より先進医療として認められ、2016年4月には小児腫瘍(限局性の固形悪性腫瘍に限る)に対する陽子線治療が保険収載されたが、その他の陽子線治療の適応疾患については現在も臨床試験や統一の治療方針に基づいた先進医療として実施されている。

2016年12月現在、国内では11か所の陽子線



図1 高エネルギー物理学研究所時代の陽子線照射装置

当時は回転ガントリーがなく、固定ポートによる照射のみ可能であった。垂直ビームを用いた臨床研究は世界初であった。

治療施設が稼働中であり、さらに7施設が建設中あるいは建設予定とその数は増加傾向にある。

諸外国における陽子線治療の動向と ASTROモデルポリシー

各国で保険医療制度に違いはあるが、ドイツ、オランダ、イギリスなどの欧州各国や韓国では日本よりも保険適応となっている疾患は多く、小児腫瘍、頭蓋底腫瘍、骨軟部腫瘍、脊椎腫瘍、眼球腫瘍などの疾患が保険適応疾患として認められている。特にドイツで適応が広く、脳腫瘍、乳癌、胃癌、婦人科癌、前立腺癌なども対象となっている。

米国においては、2014年に米国放射線腫瘍学会 (ASTRO: American Society for Radiation Oncology) が、陽子線治療の考え方をモデルポ

リシーとして公表した³⁾。ここでは、陽子線治療の適応となる状態について、X線では良質な放射線治療が困難となる下記の4つの線量分布上の条件が挙げられている。

1. 病巣が重要臓器に近接しており、急峻な線量勾配により避ける必要がある場合
2. 大きな病変に対して、線量の均一性を保ちたい場合
3. X線治療では臨床的に意味のある毒性が増加する場合
4. 同部位あるいは近傍に照射歴がある場合

また、このモデルポリシーでは、上記の考え方や過去の研究論文から、陽子線治療の利用を推奨する疾患を Group 1 として、今後、臨床試験や多施設患者登録として行いエビデンスを構築してゆくべき疾患を Group 2 として列挙している (表1)。Group 2 の疾患についても、上記の4つの線量分布上の条件のいずれかを満たす必要があり、今後新しいエビデンスができれば、Group 1 へ移行することが示唆されている。特に、前立腺癌に対しては、他の有効な治療 (強度変調照射法、小線源治療) との比較を行うため、臨床試験や登録事業によって行うことが適切であるとされている。

一方、有効性や安全性の面でX線治療と同等であることが明らかな場合や、緊急照射や対症療法などの場合には陽子線治療を用いるべきではないとも述べられている。

日本における陽子線治療件数と内訳

日本での陽子線治療件数の年次推移を図2に示す⁴⁾。2000年までの陽子線治療件数は年間100件に満たないものであったが、その後は年々患者数が増加し、現在は年間約3000人の患者が陽子線治療を受けている。新規の放射線治療患者が年間約25万人程度とされ、陽子線治療を受けているのはこのうち約1.2%に相当することになる。

疾患部位別の患者割合を図3に示す。疾患構成は施設ごとに特徴がある (例えば筑波大学では肝癌が約1/3を占める) が、日本全体では前立腺、肝、頭頸部、肺の割合が多くなっている。

表1 ASTROモデルポリシーによる陽子線治療の推奨

Group 1 陽子線治療の利用を推奨	Group 2 エビデンスの構築が必要
<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球腫瘍 (脈絡膜悪性黒色腫を含む) ・ 頭蓋底腫瘍, 頭蓋底に近接する腫瘍 (組織型によらない) ・ 原発性および転移性脊椎腫瘍 (X線治療では耐容線量を超える場合) ・ 原発性肝癌 ・ 小児の原発性固形腫瘍 (良性腫瘍や対症療法も含む) ・ 照射体積を最低限にするべき遺伝子病患者 (NF-1, 網膜芽細胞腫など) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 頸部腫瘍 ・ 胸部腫瘍 ・ 腹部腫瘍 ・ 骨盤腫瘍 (泌尿器、婦人科、胃腸を含む)

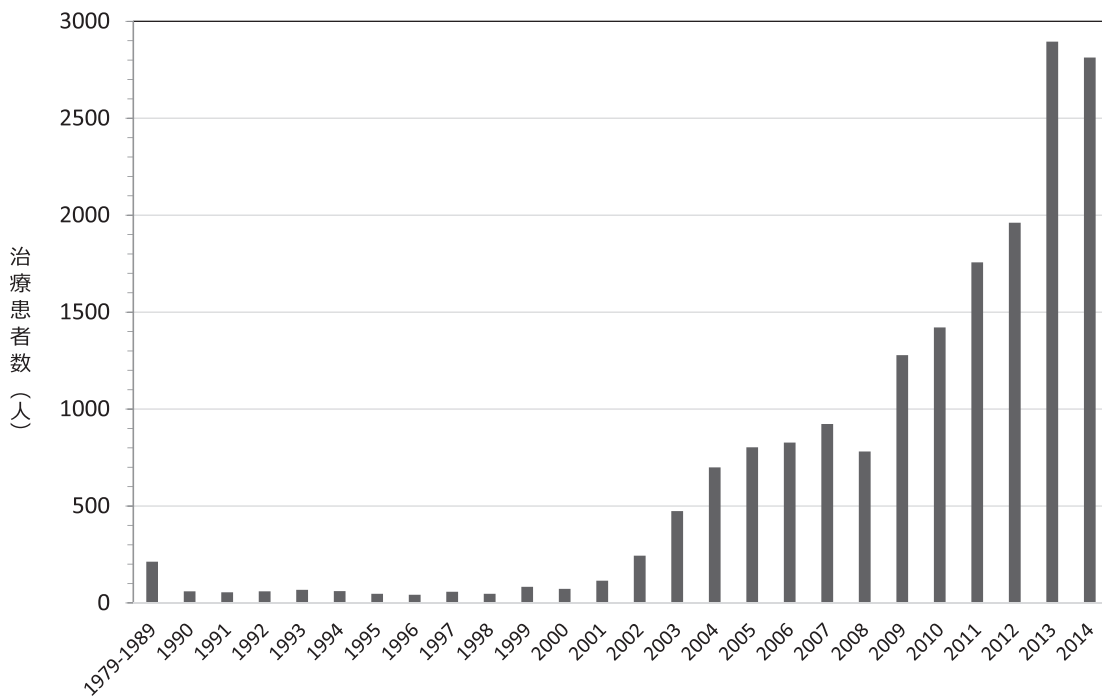


図2 日本における陽子線治療の年次患者数推移
日本粒子線治療臨床研究会のデータによる。

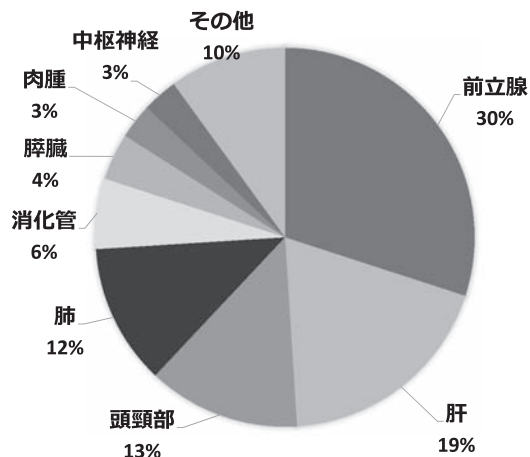


図3 日本における陽子線治療の疾患部位別割合 (1979～2013年)
日本粒子線治療臨床研究会のデータによる。

最近では、保険適応となった小児がんの他、食道癌、膵臓癌への治療数が増加している。

おわりに

陽子線治療は、その効果と安全性の高さへの期待から先進諸国で施設数が増加傾向にある。本邦でも施設数は増加傾向にあり、装置のコンパクト化やコスト低下が実現できれば、さらに普及が加速する可能性がある。米国を中心に、本邦でも複数の多施設共同臨床試験が行われている。今後数年間でさらなるエビデンスを構築し、適応や既存治療との住み分けを明らかにすると同時に、今後の陽子線治療の普及および治療の質と安全性を維持するために、陽子線治療を担う人材の育成が重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 平岡眞寛, 小久保雅樹. 放射線治療の歴史を踏まえて. 大西 洋, 唐澤久美子, 唐澤克之編. がん・放射線療法 2010. 東京: 篠原出版新社, 2010; 3-9.
- 2) 櫻井英幸, 奥村敏之, 石川 仁, 栗飯原輝人, 福光延吉, 大西かよ子, 水本齊志, 大城佳子, 沼尻晴子, 盛武 敬, 高田健太, 照沼利之, 安岡 聖, 磯部智範, 熊田博明, 坪井康次, 栄 武二. 粒子線治療実施施設からの報告 4. 筑波大学陽子線医学利用研究センター: PMRC. 月刊インナービジョン 2013; 28: 19-21.
- 3) ASTRO Model Policies. American Society for Radiation Oncology. https://www.astro.org/uploaded/Files/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf, (参照 2016-12-22)
- 4) 日本国内の粒子線治療施設の治療データ集計結果. 日本粒子治療臨床研究会. <http://jcpt.kenkyukai.jp/images/sys%5Cinformation%5C20150916140220-DCEE96BB7112E49A13ABBD030A7D8FAD9E99D35BF14CA2E5894BDF1E444A1B47.pdf>, (参照 2016-12-22)

著者プロフィール



櫻井 英幸 Hideyuki Sakurai

所属・職：筑波大学医学医療系放射線腫瘍学・教授

略 歴：1988年3月 群馬大学医学部医学科 卒業

1988年4月 群馬大学医学部放射線医学教室研修生

1988年6月 群馬大学医学部附属病院医員

1989年6月 群馬県立がんセンター医師

1990年7月 静岡県立総合病院医師

1991年7月 群馬大学医学部助手

1992年3月 英国ケンブリッジ大学医学研究所研究員

1993年4月 群馬大学医学部助手

2001年10月 群馬大学医学部講師

2003年4月 群馬大学大学院医学系研究科講師

2006年7月 群馬大学大学院医学系研究科助教授

2007年4月 群馬大学大学院医学系研究科准教授

2008年7月16日～現職

専門分野：放射線治療

学会活動等：日本放射線腫瘍学会 評議員・理事

日本医学放射線学会 代議員

日本小児血液・がん学会 評議員

日本食道学会 評議員

日本ハイパーサーミア学会 理事

北関東医学会 評議員