

粒子線治療の現状と将来

CURRENT STATUS AND FUTURE PERSPECTIVE OF PARTICLE THERAPY

岩井岳夫^{#,A)}, 想田 光^{A)}, 宮坂友侑也^{A)}, 柴 宏博^{A)}, 石澤美優^{A)}, 佐藤 啓^{A)}, 小藤昌志^{A)}
Takeo Iwai^{#,A)}, Hikaru Souda^{A)}, Yuya Miyasaka^{A)}, Hongbo Chai^{A)}, Miyu Ishizawa^{A)}, Hiraku Sato^{A)}, Masashi Koto^{A)}
^{A)} East Japan Heavy Ion Center, Faculty of Medicine, Yamagata University

Abstract

Particle therapy has rapidly spread during past 10 years, and currently more than 100 facilities around the world are carrying out the treatment. Japan has the second largest number of facilities after the United States, and about one-third of the facilities in the world are supplied by Japanese manufacturers, so it can be said that the contribution made by the Japanese accelerator industry in this field is extremely large. In this paper, it is outlined that how particle therapy has developed in recent years and the direction it is heading in the future.

1. はじめに

1946年に加速器物理学者の Robert Wilson が荷電粒子のブラッグピークによるがん治療、いわゆる粒子線治療を提唱して以来[1]、粒子線治療は徐々に広がりを見せ、現在では世界で100を超える施設が治療を実施している。日本は米国に次いで2番目に施設数が多く、また世界全体の施設の約1/3は日本メーカーが納入しており、この分野において日本の加速器業界が果たした貢献はきわめて大きいと言える。本論文では、粒子線治療が近年どのように発展しているか、またこれからどういう方向に向かおうとしているのかを概説する。

2. 粒子線治療の概説

粒子線治療は照射粒子として陽子を使う陽子線治療と、主として炭素を使う重粒子線治療に大別される。ブラッグピークによる線量集中性の良さは陽子線と重粒子線で共通であるが、がん細胞を殺傷する生物学的効果は重粒子線が高い。両者で線量分布を比較すると、体表面から標的に至るまでの経路の線量は重粒子線の方が低く抑えられる。一方ブラッグピークを超えた領域の線量は陽子線では極めて小さいが、重粒子線ではフラグメンテーションによる線量付与が若干生じる。またビーム進行方向に垂直な面内での線量分布は、陽子線は体内の多重クーロン散乱でビームが広がりどうしても緩やかな線量勾配になってしまうが、重粒子線では急峻な線量勾配を実現可能であり、標的に重要臓器が隣接するような場合の利点となる。

粒子線が細胞を殺傷する効果は線エネルギー付与(LET)に依存し、 $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ にピークを持つ山型のLET依存性を示すことが知られている。陽子線の場合飛程終端の一番LETが高い部分でも数 $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ にとどまり、あまり高い細胞殺傷効果は得られない。一方重粒子線では、体表面から標的に至るまではLETが低いが、標的付近で上手い具合にLETが $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 程度まで高くなり、この点も治療に適している。炭素より重い粒子では標的の手前でLETが高くなり正常組織への線量が増加してしまい、また終端部で $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ を超えて細胞殺

傷効果が逆に低下してしまうので、照射粒子に炭素が選択される理由の一つになっている。

いずれも治療には水中で30cm程度の飛程を必要とするが、重粒子線の方が粒子エネルギーが高くm/qも大きいため磁気剛性が約3倍大きくなることから、その分装置が大型になる。これはコストに直結し、陽子線施設に比べて重粒子線施設が少ない原因の一つとなっている。また、照射ビームの入射角度を変更するための回転ガントリー装置は陽子線ではどの施設でもほぼ完備されているが、重粒子線では前述の磁気剛性のため小型化が難しく、世界でも本学を含めまだ4台しか稼働していない。そのうち3台は量子科学技術研究開発機構(QST)と東芝エネルギーシステムズが共同開発したもので[2, 3]、二極四極機能結合型超伝導電磁石が採用されている。



Figure 1: Rotating gantry for carbon ion radiotherapy with combined function superconducting magnets developed by Toshiba Energy Systems and Solutions installed at Yamagata University.

3. 粒子線治療の現状

3.1 国内外での治療施設の普及

今世紀の始め、世界の粒子線治療施設はわずか7か国で19施設(うち陽子線17、重粒子線2)であった。その後徐々に普及し、2016年時点で15国・地域に67(陽子線が58、重粒子線が4、陽子線重粒子線ハイブリッド施設が5)に増えた。さらに2024年時点では、23の国・

[#] iwai@med.id.yamagata-u.ac.jp

地域に 122(陽子線 107、重粒子線 9、ハイブリッド施設 6)まで達し、近 8 年間でほぼ倍増するほど急激に普及した。陽子線治療施設に関しては米国での新規施設稼働が際立っており、建設中の施設も数多く控えている。新しく導入した国も増え、患者にとっての陽子線治療施設へのアクセスは地球規模で相当改善したと言える。一方、重粒子線治療施設はそこまでの伸びではないが、韓国や台湾で施設が稼働し始め、多くの患者を集めている。また、米国でも著名なメイヨークリニックがフロリダに重粒子線治療施設の建設を開始し、日立ハイテクが治療装置を納入することが決まっている。1990 年以降の世界の粒子線治療施設数の推移を Fig. 2 に示す。

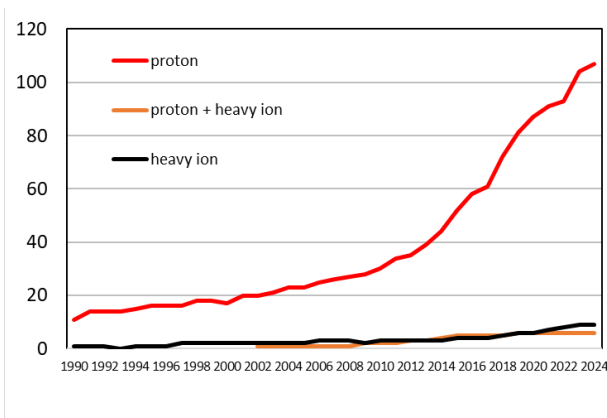


Figure 2: Trend of number of particle therapy facilities in operation worldwide. Plot from data on ptcog.ch.

3.2 国内における粒子線治療の動向

3.2.1 保険適用の拡大と施設数増

国内の粒子線治療において起こった近年最も大きい変化は、公的保険の適用が進んだことである。粒子線治療は 2000 年代から先進医療の枠組みで実施されてきた。先進医療とは、将来的な保険導入のための評価を行う段階の治療法として厚生労働省が承認するものである。この場合、例外的に保険診療との併用(混合診療)が認められるが、新規医療技術にかかる費用は全額患者の自己負担になる。粒子線治療はどの施設も自己負担分は 300 万円前後であったため、粒子線治療＝高額医療という認識で捉えられることが多くなっていた。

公的保険適用になるためには、既存の保険診療を治療成績で上回る必要があったが、日本放射線腫瘍学会中心に臨床エビデンスを集積した結果、2016 年に小児がんの陽子線治療と骨軟部腫瘍の重粒子線治療が初めて保険適用になった。その後も次々と公的保険が適用になる部位が増え、2024 年 7 月時点で陽子線 9 疾患、重粒子線 11 疾患が保険適用になっている。保険適用になることで患者の費用負担は格段に抑えられるため、粒子線治療を受ける患者の数は急激に増えている。山形大学の重粒子線治療施設を例にとると、実施した重粒子線治療のうち保険適用は 94%(2023 年度実績)に達し、全例が先進医療であった 10 年前とは様変わりした。

施設数も増え、2016-2024 年の間に陽子線 9、重粒子線 2 施設が稼働開始した。陽子線治療施設はこの後も

美濃加茂市、さいたま市、東京都文京区で導入が予定されている。一方、重粒子線治療施設は具体的な計画は出て来ていないのが現状であり、国内における粒子線治療施設の建設ラッシュは一段落して少し落ち着く見通しが強い。

3.2.2 治療装置の発展

治療装置は国内重電 4 社が医療機器として販売していたが、国内トップシェアだった三菱電機が 2018 年に日立製作所(当時)に事業譲渡したため、現在は日立ハイテク(陽子線、重粒子線)、住友重機械工業(陽子線)、東芝エネルギーシステムズ(重粒子線)の 3 社が装置を供給している。陽子線については国外メーカーの Ion Beam Applications や Varian Medical Systems のサイクロトロン製品も輸入されるようになった。

技術的な変化としては、従来は拡大したビームをコリメータなどの物理的な手法で絞って照射野を形成する手法(passive)が主流だったが、この 10 年で数 mm 径の細いビームをスキャンするスキャンニング照射法(active)が主流になった。陽子線ではそれ以外に目立った変化はなかったが、重粒子線では超伝導回転ガントリーの実用化と、スキャンニング照射装置の大幅な小型化の 2 つが実現し、新たな時代が始まったと言える。

重粒子線では磁気剛性が大きいいため、ビームを 2 次元に高速でスキャンして十分な照射野を形成するには、従来は 9 m 程のドリフトスペースが必要であった。QST と東芝エネルギーシステムズが 2017 年に共同開発した新型スキャンニング電磁石はこの長さを 3.5 m に短縮し、施設や後述の回転ガントリーの小型化につながった。このスキャンニング電磁石は山形大学と延世大学に既に導入され、ソウル大学病院にも導入予定である。

2 章でも述べた重粒子線用回転ガントリーは、2000 年代にドイツで最初に実用化されたが、あまりにも巨大で 2 機目以降の導入は進まなかった。2 機目の回転ガントリー(QST 病院)は超伝導電磁石が採用され、ドイツの半分程度まで小型化が進んだ。3 機目の山形大学(Fig. 1)からは前述の小型スキャンニング照射装置と一体化され、初期の陽子線用回転ガントリーの規模感まで小型化が進んだ。このガントリーは延世大に 2 台導入され、ソウル大学病院にも導入が決まっている。

4. 粒子線治療の新展開

4.1 即時適応粒子線治療

粒子線治療を含む放射線治療の一般的なワークフローは、事前に取得した CT データ(治療計画 CT という)上でビームを最適化して線量計算を実施し、多い場合には 40 回にもおよぶ照射中ずっと同じ設定で照射を施行する。線量計算や位置決め of 再現性、腫瘍の形や位置など全ての不確かさは照射野を大きく取るマージンで補償するというコンセプトが採用されている。適応放射線治療とは、治療期間中の病巣の変化や臓器の位置移動や変形に合わせて、線量分布を再計算し、ビームを最適化する手法である。即時適応放射線治療とは、さらに進めて患者が治療室で治療台に乗っている間にこれを実

施する手法である。これを実現するには治療室に CT や MRI などの撮影装置が必須になり、X 線治療装置では CT、コンビーム CT、あるいは MRI などと一体となった装置が市販されるようになり、即時適応放射線治療が少しずつ一般的になりつつあるが、粒子線治療ではまだそこまで進んでいない。粒子線治療の特長であるシャープな線量分布は、高度な画像誘導と一体化したときに最高の効果を発揮するので、即時適応粒子線治療を目指した研究開発が世界中で進んでいる。途中のワークフローの高速化のためには AI の活用が不可欠なので、近年の AI の発達が開発の追い風になっていると言える。

4.2 線エネルギー付与(LET)を制御した粒子線治療

生物学的効果比(RBE)の粒子線 LET 依存性は、約 100 keV/μm を単一ピークとする山型の関数になることが知られている。炭素線による重粒子線治療は飛程終端付近で約 100 keV/μm を示すことが治療に至適とされている。しかし照射する標的が大きい場合は、標的中央部では高速の通過粒子による線量寄与が相対的に大きくなり、この場合線量平均 LET は下がってしまう。近年、腫瘍の線量平均 LET が低下した場合、がんが再発する確率が高くなるということが臨床的に明らかにされたことから[4]、治療において LET を制御することの重要性が強く認識されるようになってきている。

これを実現するアプローチとして QST 病院では量子メスの開発が進められ[5]、並行して現行機ではマルチイオン照射の臨床試験が開始された[6]。また、炭素線だけで標的内 LET を制御する試みも実施されている[7]。

4.3 30年ぶりのヘリウムイオン線治療

1975～1992年にLawrence Berkeley National Laboratoryで2200人の治療が実施されて以来、ヘリウムイオンは久しく治療では使われていなかった。ヘリウムイオン線の利点は陽子線の弱点である側方の線量分布の勾配を炭素線なみに急峻にできること、そして炭素線の弱点であるフラグメンテーションによる飛程より深部への線量付与が小さいことが挙げられる。こうした背景からドイツでヘリウムイオン線治療の準備が進められ、ハイデルベルク大で2021年から治療が開始された[8]。日本や韓国においても関心は高まっている

4.4 FLASH(超高線量率)治療

FLASH治療とは、超高線量率の放射線を1秒以下という非常に短時間で癌に照射すると、腫瘍部分には通常の治療と同等の効果が得られながら、正常組織への障害は通常の線量率の照射の場合に比べてダメージが少ないという現象を利用した放射線治療のことである。

機序は未解明であるが、放射線治療の潜在的なゲームチェンジャーとして世界的に注目されており、臨床試験が米国の陽子線治療施設で開始された。他にも世界各国で臨床試験が実施されているが[9]、日本では外国程注目度は高くなく、臨床応用に向けた動きもあまり大きくない。

4.5 Upright(立座位)治療

粒子線治療においては、照射時の患者姿勢は仰臥位または腹臥位が基本であり、ビームの入射角度を変えるために回転ガントリーを使うことが一般的である。大型でかなりコストもかかる回転ガントリーの代わりに、患者を立座位姿勢で固定し、その状態で患者を回転させて治療しよう、という構想は、1990年代後半に放射線医学総合研究所(現:QST)で実現に向けた開発が進められたが、臨床利用として一般化されるには至らなかった。

それより四半世紀が過ぎ、CTやメカトロニクス技術などの周辺技術も格段に進歩したことから、イギリスのLeo Cancer Care社が縦型CTと立座位治療台を一体化したシステムを開発し、国外では導入が開始された(国内では2024年7月現在医薬品医療機器総合機構未認可)[10]。既に10を超える陽子線および炭素線治療施設に導入が決まっており、国内においても研究用カウチシステムが既に群馬大学に導入されている。陽子線治療では、既に臨床利用が始まっている小型の陽子線治療用超伝導シンクロサイクロトロンと立座位照射システムを組み合わせれば、現在のX線治療用スペースに加速器と治療台を置くことになり、既存X線治療室への陽子線治療への転換の可能性が広がる。「ガントリーレス」粒子線治療はこのように業界に大きいインパクトを与える可能性を秘めており、今後の動向が注目されている。

5. 結語

近10年間で粒子線治療は世界的に目覚ましく普及し、治療施設数、治療患者数ともに飛躍的に増加した。国内では2016年までは全例先進医療だったが、部位ごとに徐々に保険適用が進み、今では患者のほとんどは公的保険で治療を実施している。国内メーカーの重粒子線治療装置が輸出される一方で、国外メーカーの陽子線治療装置の輸入事例も出てきた。FLASHやuprightなどの新しい照射技術が次々に現れ、これらがゲームチェンジャーになって、今後の10年間で粒子線治療の形が様変わりしてしまう可能性もある。

参考文献

- [1] R.R. Wilson, "Radiological use of fast protons", *Radiology*, 1946, pp. 487-491. DOI: 10.1148/47.5.487
- [2] 岩田佳之 *et al.*, 「炭素線治療用超伝導回転ガントリーの研究開発」, 加速器, 2017, pp. 58-65.
- [3] S. Takayama *et al.*, "Design and Magnetic Field Measurement of the Superconducting Magnets for the Next-Generation Rotating Gantry", *IEEE TRANSACTIONS ON APPLIED SUPERCONDUCTIVITY*, 2022, 4401204.
- [4] Y. Hagiwara *et al.*, "Influence of dose-averaged linear energy transfer on tumour control after carbon-ion radiation therapy for pancreatic cancer", *Clinical Translational Radiation Oncology*, 2020, pp. 19-24.
- [5] <https://www.qst.go.jp/site/qst-kakushin/39695.html>
- [6] <https://www.qst.go.jp/site/press/20240315.html>
- [7] M. Koto *et al.*, "Dose-averaged LET optimized carbon-ion radiotherapy for head and neck cancers", *Radiotherapy and Oncology*, 2024, 110180.

PASJ2024 WEOP01

DOI: 10.1016/j.radonc.2024.110180

- [8] T. Tessonnier *et al.*, “Commissioning of Helium Ion Therapy and the First Patient Treatment with Active Beam Delivery”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, pp. 935-948.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.01.015

[9] <https://www.cincinnatichildrens.org/news/release/2023/flash-clinical-trial>

- [10] I. Volz *et al.*, “Considerations for Upright Particle Therapy Patient Positioning and Associated Image Guidance”, *Frontiers in Oncology*, 2022, 930850.
DOI: 10.3389/fonc.2022.930850