

重粒子線による肺癌治療

炭素線による 1 回照射法の確立へ

宮本忠昭¹

要旨 1994年11月より重粒子線がん治療装置(HIMAC)を用いて肺癌に対して炭素線による臨床試験を開始してから10年が経過した。最近、臨床病期I期非小細胞癌に対する局所制御率は95%以上、粗生存率(5年)50~60%以上、原病生存率は70~80%になり、外科的治療と同等の成績に達した。この10年の研究を通して照射期間と回数は18回/6週間から9回/3週間へ、さらに4回/1週間へと順次短縮し減数した。そして2003年4月からついに1回照射となった。すでに1回照射により46名が治療され、患者の心身への負担は著しく軽減されている。当治療法は、炭素線によるradiosurgeryである。しかも1回照射法は、副作用が少なく優れたQOLを有する治療手段として新しい肺癌の治療法となるであろう。(肺癌. 2004;44:741-751)

索引用語 重イオン線, 炭素線, I期肺癌, 1回照射, Radiosurgery

Carbon Beam Therapy for Lung Cancer

Tadaaki Miyamoto¹

ABSTRACT It has been more than one decade since we started carbon beam therapy for lung cancer using the heavy ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) in November 1994. Recently, this therapy for clinical stage I non-small cell lung cancer achieved a local control rate of more than 95%, 5-year overall survival rate of 50-60% and cause-specific survival rate of 70-80%. These results were equal to those by surgery. Throughout the 10 years, the treatment period and fractionation shortened and lessened from 18 fractions over 6 weeks to 9 fractions over 3 weeks and further to 4 fractions over one week. Finally it reached a single-dose. Presently, 46 patients were already treated with a single dose since April 2003 and this therapy is demonstrating low morbidity and high QOL. Single-dose irradiation is carbon beam radiosurgery. This therapy could be a promising therapeutic modality against lung cancer in the future. (JLJC. 2004;44:741-751)

KEY WORDS Heavy ion beams, Carbon beams, Stage I lung cancer, Single-dose, Radiosurgery

はじめに

近年の肺癌は急速な増加傾向にある。特に高齢者人口の増加に伴って高齢者肺癌の増加は著しい。肺癌の悪性度は高齢になっても変わることはない。肺癌に対する確実な対策は、依然として早期発見と早期治療である。早

期発見は、この十年CT検診の普及に対する期待が高まっている。一方、肺癌の根治療法は手術であることには変わりはないが、肺、循環器などに合併症の多い高齢者は必ずしもよい適応ではない。このために新しい根治療法の開発が必要とされた。

重粒子線(重イオンビーム)は、高線量領域を有する

¹放射線医学総合研究所重粒子医学センター病院。
別刷請求先: 宮本忠昭, 放射線医学総合研究所重粒子医学センター病院, 〒263-8555 千葉市稲毛区穴川4-9-1 (e-mail: t_miyamt@nirs.go.jp)。

¹Research Center Hospital for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Japan.

Reprints: Tadaaki Miyamoto, Research Center Hospital for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, 263-8555, Japan (e-mail: t_miyamt@nirs.go.jp)

Received September 27, 2004; accepted October 1, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

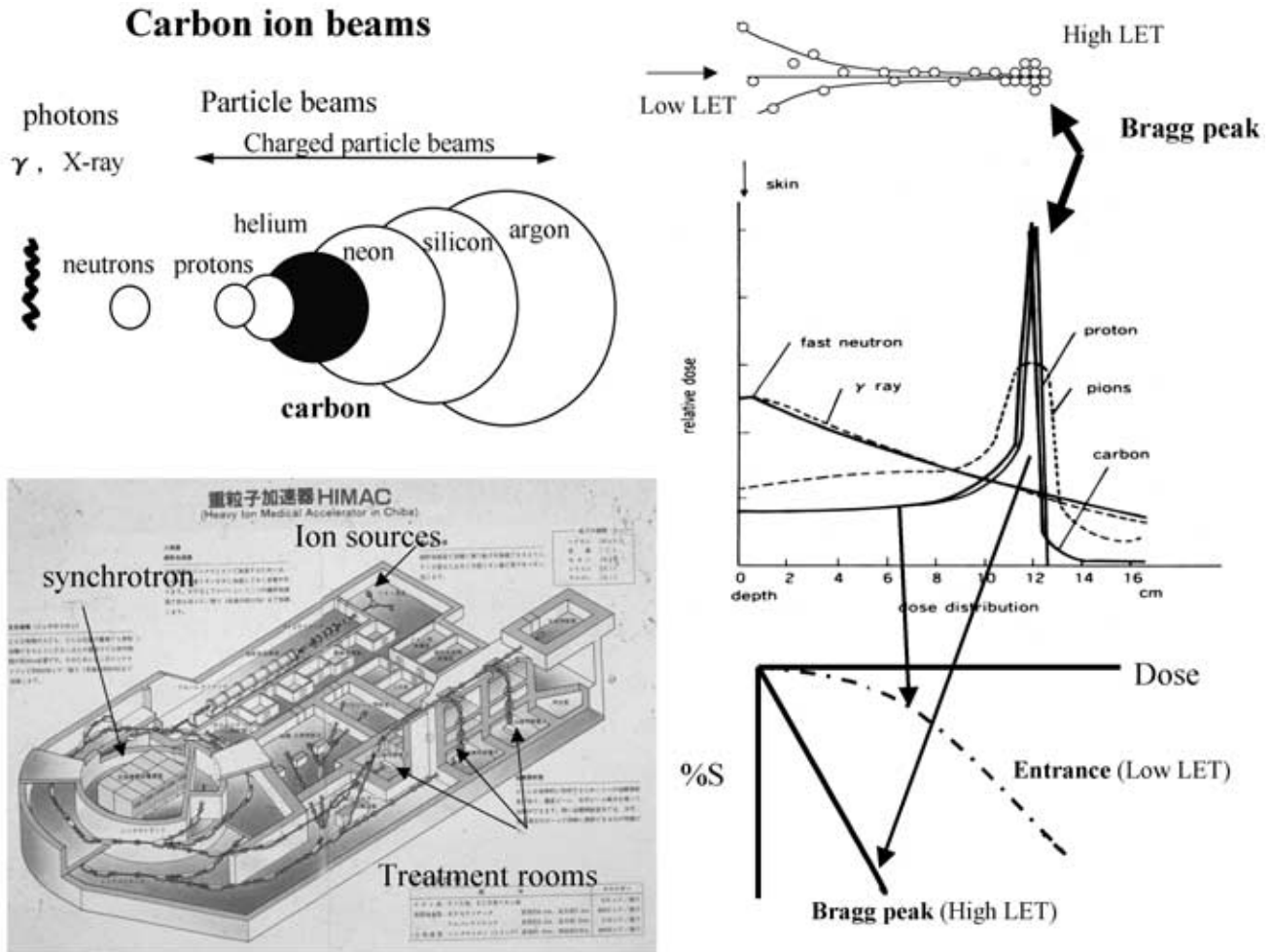


Figure 1. Carbon ion beams and HIMAC. **Left top** : Photons, neutrons, and charged particles(protons, carbons and other heavy ions) **Left bottom** : Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) consisting of ion sources, a double-ring synchrotron, and 3 treatment rooms. **Right top** : Ionization density of carbon beams in water and LET(linear energy transfer) Low LET in entrance region and high LET in Bragg peak. **Right middle** : Depth dose distribution of radiations with or without Bragg peak in water. **Right bottom** : Dose survival curve of cells for carbon beams. Lower survival in entrance region and higher survival in Bragg peak.

非透過ビームであり、正常組織を避けて癌に線量を集中することが容易である。放射線医学総合研究所(放医研)は、対癌十カ年計画により医療用重粒子線がん治療装置(Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba: HIMAC)を開発し、1994年6月より各種の難治性癌や放射線抵抗性癌を対象に臨床トライアルを開始した！2003年11月、10年に及ぶトライアルの結果？固形癌に対する安全性と有効性が評価され高度先進医療として認められた。肺癌に関しては、新しい根治療法の開発を目指しプロトコルが作成され治験を積み重ねてきた。

重粒子線と HIMAC

重粒子線は、プラスに電荷した原子核であり陽子線(プ

ロトン)も含めて荷電粒子線と呼ばれ、ヘリウム、炭素線(カーボン)、ネオン、シリコン、アルゴンなどプロトンより重い粒子を指す。リニアックやコバルトのような光子線は、入射部の皮膚表面の線量が深く深部に向かって減衰する透過ビームであるのに対して、荷電粒子線は、入射部の線量は低く体深部に向かって次第に高くなり最深部では高線量領域(ブラッグピーク)を有する非透過ビームである。また、重粒子線は重い粒子なので強い直進性を示し側方への半影(penumbra)も小さい。この双方の線質により正常組織をさけて癌病巣に正確かつ精密に高線量を集中させることが可能となる。

一方、重粒子線は高 LET(linear energy transfer)放射線と呼ばれ、飛程に沿って被射体に高密度のエネルギー

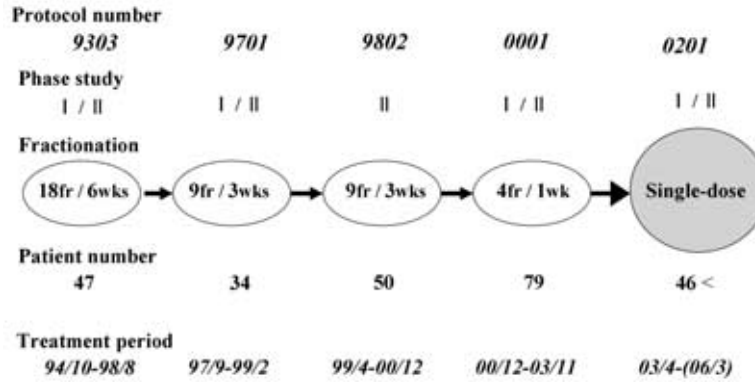


Figure 2. Protocols for carbon beam therapy. Progress of the protocols for carbon beams therapy for stage I non-small cell lung cancer from October 1994 to August 2003, during which the fractionation decreased from 18 fractions over 6 weeks to single dose.

Table 1. Methods of Treating Lung Cancer With Carbon Beams

1. Installation of metal (iridium) marker for correct positioning and verification.
2. CT planning and irradiation using a respiratory gated irradiation system.
3. Targeting a tumor by setting up CTV * margin of more than 5 mm.
4. Copy paste technique to prevent marginal recurrence by setting PTV. †
5. Oblique 4 portal irradiation to even dose distribution within SOBP.

* CTV: clinical target volume, † PTV: planning target volume

を付与する。この結果、高い生物反応が起こり放射線抵抗性癌に対して強力な抗腫瘍効果を発揮する。生物反応は正常組織にも起こるので強い傷害を引き起こす可能性もあるが、優れた線量集中性により正常組織の被曝を最小限にすることができるので、抗腫瘍効果を効率よく引き出すことが可能となる。現在、放医研が治療に用いている炭素線は、重粒子線の2つの特性である高い線量集中性と強力な生物効果を最もバランスよく身につけている (Figure 1)。

重粒子線を体深部に到達させるためには、光速の80%以上のスピードを有することが必要であり、このため十分なエネルギーを付与できる強力な加速器を必要とする。HIMAC シンクロトロンにより射出された高エネルギー炭素ビームは照射系において腫瘍の形状に整形されて体深部の腫瘍に照射される³⁾

臨床トライアルの対象

肺癌に対する重粒子線の対象は手術とほぼ同一であ

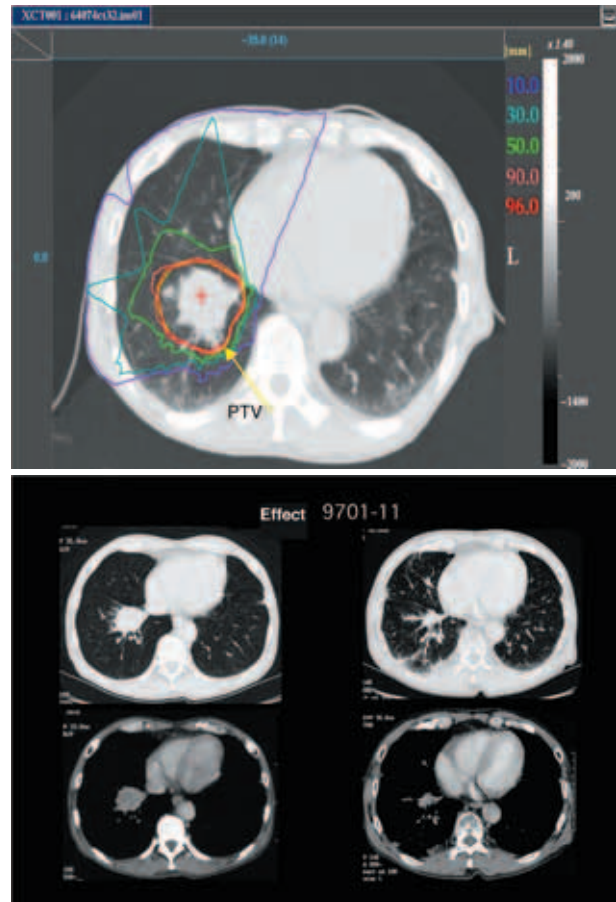


Figure 3. Dose distribution of carbon beams and tumor response. **Top** : Dose distribution of carbon beams for the right lower lung of a patient receiving 79.2 GyE from 4 directions (4 portals). Yellow line; planning target volume, red; 96% dose, orange: 90%, green; 50%, blue; 20%, violet; 10%.

Bottom : Tumor response of the patient before (left) and 7 months after (right) treatment.

Table 2. Characteristics and Treatments Results of 210 Patients With stage I NSCLC (1999.4-2004.9)

protocol No		9303	9701	9802	0001	total
patient number		47	34	50	79	210
lesion number		48	34	51	80	213
age		71 (49-82)	73 (47-85)	74 (61-84)	75 (47-88)	73.1 (47-88)
gender	male	34	26	38	54	152
	female	13	8	12	25	58
PS	0	8	4	0	8	20
	1	37	30	50	68	185
	2	2	0	0	3	5
T factor (stage)	T1 (IA)	27	14	30	42	113
	T2 (IB)	21	20	21	38	100
tumor size (mm)		29.2 (5-60)	35.7 (12-80)	30.9 (12-70)	32.1 (10-70)	31.6 (5-80)
histology	AD	26	18	32	53	129
	SQ	22	15	19	24	80
	L	0	1	0	2	3
	Ad-Sq	0	0	0	1	1
Treatment results: 5Y (46M) %						
LC *		64.9	90.2	97.6	(93.9)	86.7
CSS *		61	49.7	78.5	(81.7)	65.2
OS *		41.6	41.2	57.3	(67.1)	47.0

* LC: local control rate, CSS: cause specific survival rate, OS: overall survival rate.

Kaplan-Meier method

る。すなわち、1)非小細胞肺癌、2)病期I期(肺野型および肺門型)および局所進行肺癌;II期(T3N0, T1/2N1), IIIA期(T3N1, T1/2N2, 但しN2はone level 2cm), IIIB期(T4N0, Pancoast tumorなどSST, 縦隔型肺癌)を対象とした^{4,8}

本論文では、このうち「肺野型」病期I期に的を絞って解説する。

「肺野型」病期I期肺癌に対する臨床トライアルの目標

重粒子線による肺癌治療の第一の目標は、炭素線による安全な根治療法の確立である。このため確実な照射技術を開発しつつ、18回/6週間の線量分割下において線量増加を行い安全な耐容線量と腫瘍制御線量を求め、双方のバランスを見て至適腫瘍制御線量(optimal dose: OD)を決めることを第二の目標とした。その後、ODを確保しつつ可及的に小分割照射法の開発を行うことを第三の目標に置いた。因みに、18回/6週間 9回/3週間 4回/1週間 1回照射である。

「肺野型」病期I期肺癌に対する臨床トライアルの経緯

「肺野型」病期I期肺癌は、1994年11月から18回/6週間の線量分割法によるフェイズI/II研究(9303)として開始され47名が治療された。引き続き1997年9月から9回/3週間の線量分割によるフェイズI/II研究(9701)が行われ34名が治療された。ここで明らかにされた至適線量(72 GyE)を用いて1994年4月からフェイズII研究(9802)に進んだ。この線量で50名の治療効果が明らかになったので、2000年12月から4回/1週間の超短期分割法(0001)による線量分割法を用いた。ここでは、IA期は53.2 GyE, IB期は60 GyEに線量を固定した。当プロトコルも2003年11月に79名を治療して終了し、3年を経過して9802と同等の成績が得られた。これらの成績に基づいて2003年4月より1回照射法のプロトコルが開始された。「肺野型」病期I期肺癌以外のプロトコルを作成年代順に示した(Figure 2)。これらのプロトコルは、すべて「重粒子線治療ネットワーク会議」によって認定され実行された。

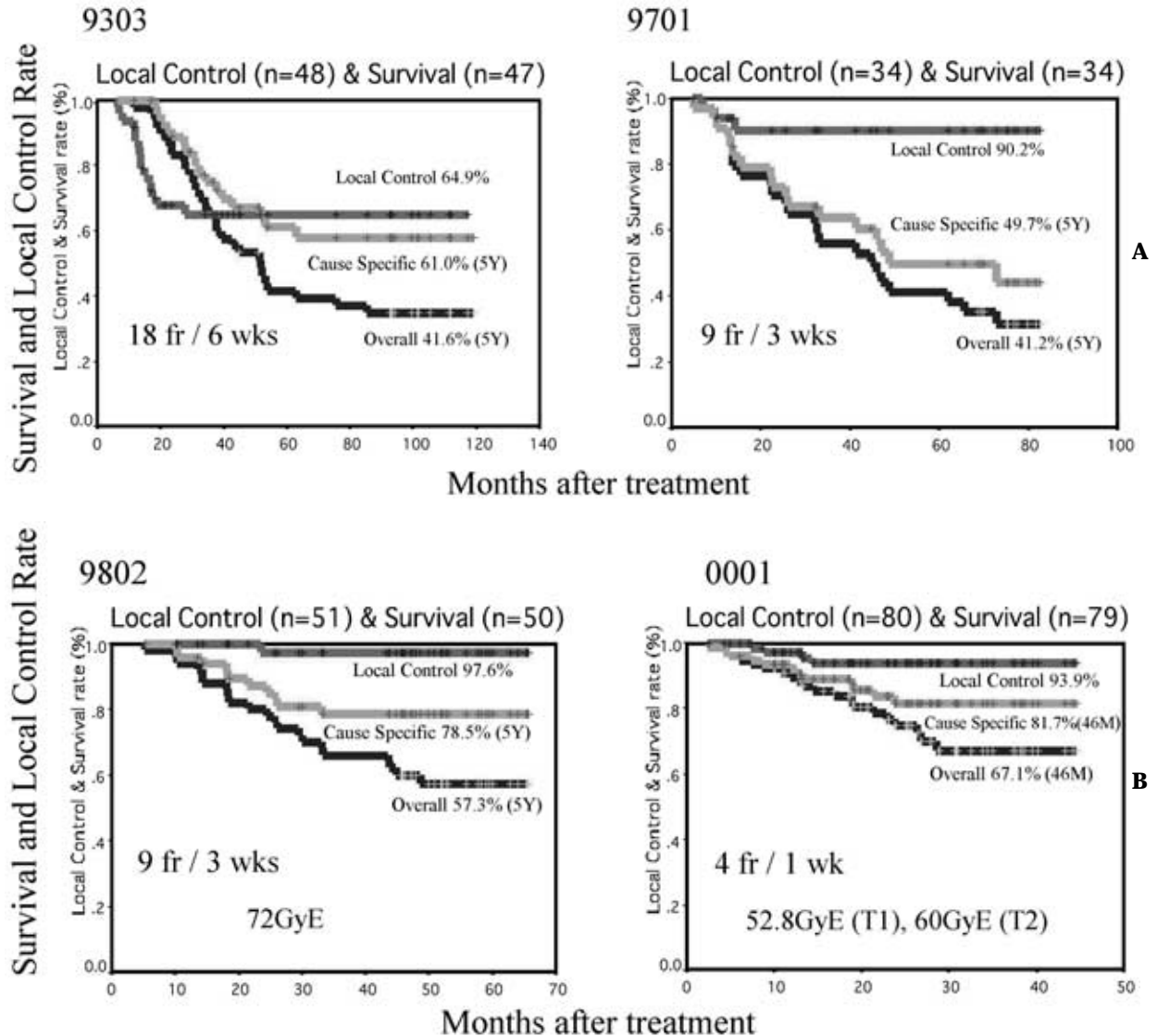


Figure 4. Survival and Local control by each protocol. **A** : Survival and local control of 47 and 34 patients treated with carbon beams in fractionation of 18 fractions over 6 weeks (9303 protocol) and 9 fractions over 3 weeks.(9701 protocol) respectively. The number of five years survival was indicated in the figures. **B** : Survival and local control of 50 and 79 patients treated with carbon beams in fractionation of 9 fractions over 3 weeks(9802 protocol)and 4 fractions over one week. (0001 protocol) respectively. The number of five years and 46 months survival were indicated in the figures.

重粒子線治療計画法の要点

病期 I 期肺癌の実際の治療を通して，肺癌の重粒子線による高精度照射法の確立を目指して研究開発を行ってきた⁹⁻¹¹ 以下にその要点と特徴 (Table 1) と線量分布図 (Figure 3) を示した .

1) 気管支鏡にて金属マーカー (イリジウム) を腫瘍周辺に少なくとも 2 箇所入れる . 容易かつ正確な位置決めと照合を行うためである .

2) 治療計画 CT の撮影は , 照射時と同じ呼吸時に呼吸同期装置を用いて行う .

3) Targeting : 肺野条件で得られた CT 画像上の腫瘍陰影 (GTV) の境界が鮮明で球形の場合は , 最低 5 mm のマージンを設けて標的を入れる . 境界が不鮮明であり多形性を呈する場合は , 肺静脈を目印に腫瘍の発生した区域と周辺の区域を鑑別して targeting の境界を定める . 腫瘍に隣接する気管支に浸潤が疑わしい場合は , 亜区域枝まで入れる . 区域枝が入る場合の全管腔は含めない . 胸壁あるいは縦隔壁は臓側胸膜まで含める . 以上を考慮して CTV を設定した . 1 例の線量分布とレスポンスを示す (Figure 2) .

4) Copy paste technique : 呼吸性移動に伴う肺と腫瘍

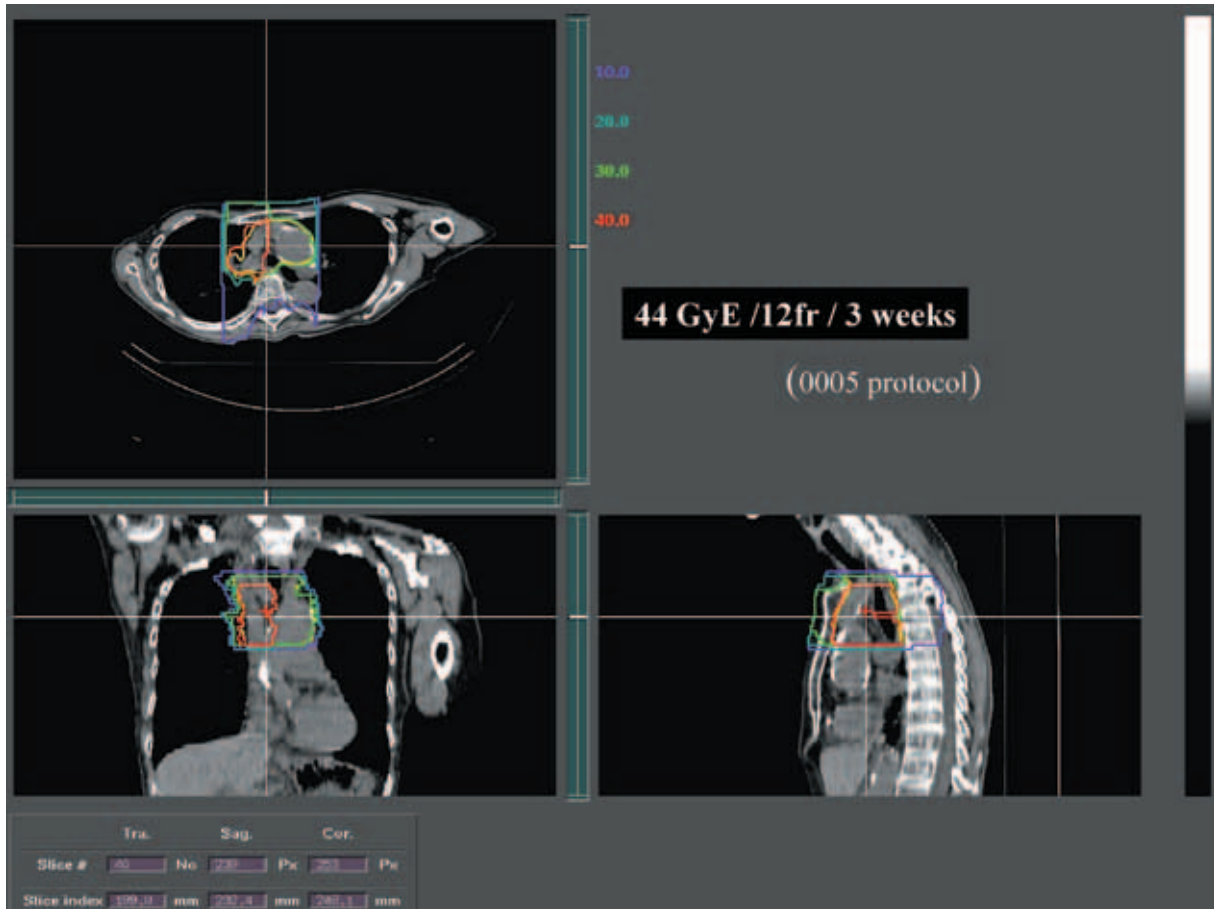


Figure 5. Dose distribution of carbon beams for node metastasis. Dose distribution of carbon beams in the therapy for lymph-node metastasis in hilar and mediastinal region. **Right top** : axial section, **Right bottom** : frontal section, **Left bottom** : sagittal section.

の境界に起こる辺縁再発を防止するため腫瘍の上下に1枚(5 mm thickness)以上のスライスを移動して仮想標的(PTV)を作成した。

5) 炭素線の照射は,原則として斜向4門とする。対抗照射は,炭素線による破砕反応が重なって線量分布が劣化するので採用せず斜行とした。SOBP内の線量分布を均一にして周辺肺組織の線量を下げするため2門から4門に数を増した。

重イオン治療対象患者(「肺野型」臨床病期I期非小細胞肺癌)の臨床的特徴と治療の結果

重粒子線治療対象患者の特徴

1回照射を除く前の4つのプロトコル下での治療患者数は,9303:47名,9701:34名,9802:50名,0001:79名で,総数210名(213病巣)である(Table 2)。年齢,男女比,PS,病理組織型は,各プロトコル間で差はないが,9701プロトコルにはT2腫瘍が多く平均腫瘍サイズが大きい症例が集積した。概観すると手術症例と

比べて,年齢が平均73.5歳と高い。また,COPD,IIP,肺手術既往歴,TB歴など呼吸器の合併症や心臓,大血管の疾病の合併により約3/4が手術非適応例で占められていた。

各プロトコル別局所制御率及び生存率

18回/6週間分割法:9303プロトコル(フェーズI/II)。47症例(48病巣)を対象としたこのトライアルでは54.9 GyEから95.4 GyEまで10%アップ(1段階5%アップを含む)で線量増加を行った。グレードII~IIIの放射線肺臓炎(dose-limiting toxicity)を引き起こす最大耐容線量(maximum tolerated dose: MTD)は95.4 GyEであり,腫瘍制御率は,線量増加に依存して向上し90 GyEで100%に達した(Figure 6 left)。95%以上腫瘍制御線量として90 GyEを選択するとMTD以下であり,この線量は安全線量域内にあるので至適腫瘍制御線量(OD)と考えられた。グレードIIIの放射線肺臓炎は3名(4.2%)にみられた。このプロトコルでは,局所制御率:64.9%,原病生存率(5年):61%,粗生存率(5

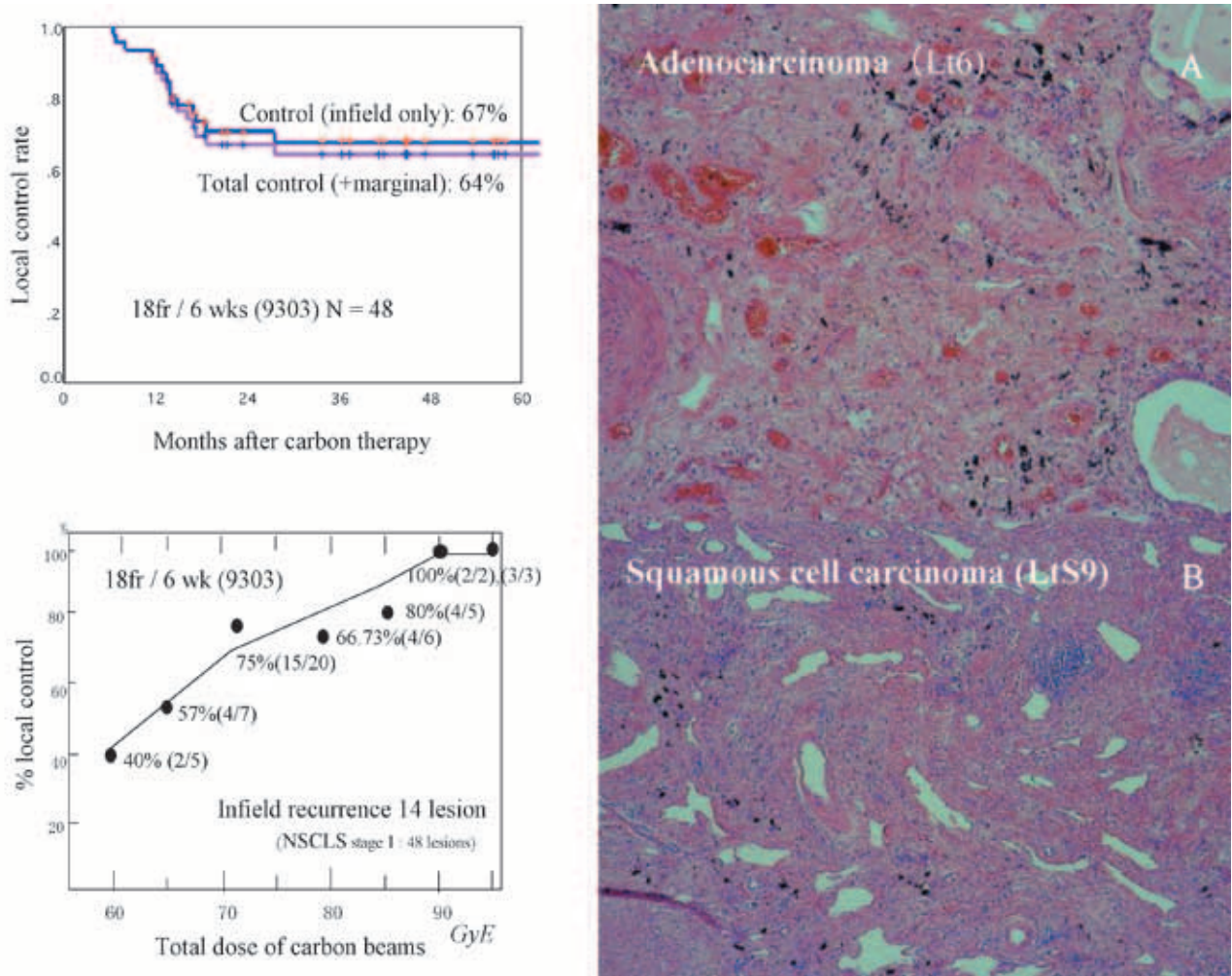


Figure 6. Local control and pathological complete response (pCR). **Left top :** Local control of the 48 lesions of 47 patients treated with carbon beams in fractionation of 18 fractions over 6 weeks in protocol 9303. **Left bottom :** Dose response curve of local control rate of tumor in infield recurrence in protocol 9303. **Right :** Pathological findings of primary lesion treated with carbon beams. **A :** A patient with histological proven adenocarcinoma in Lt 6 segment treated with a regimen of 9 fractions over 6 weeks at a dose of 72 GyE. The primary lesion was replaced by dense fibrosis with small vessels including blood(H&E × 100). **B :** A patient with histological proven squamous cell carcinoma in Lt 9 segment treated with 9 fractions over 6 weeks at a dose of 79.2 GyE. The primary lesion was replaced by dense fibrosis with small vessels(H&E × 40). Both primary lesions without malignant cells were evaluated as a pathologically complete response (pCR).

年) : 41.6% の成績が得られた (Figure 4A).

9 回/3 週間分割法 : 9701 プロトコル (フェーズ I/II). 34 症例 (34 病巣) を対象としたこのトライアルでは 68.4 GyE から 72 GyE , 75.4 GyE , 79.2 GyE まで 5% アップで線量増加を行った . MTD は 79.2 GyE であり , すべての線量レベルで再発が認められなかったので 10% 以下の 72 GyE を OD とした . グレード III の放射線肺臓炎は 1 名 (2.9%) にみられた . このプロトコルでは , 局所制御率 : 90.2% , 原病生存率 (5 年) : 49.7% , 粗生存率 (5 年) : 41.2% が得られた (Figure 4A).

9 回/3 週間分割法 : 9802 プロトコル (フェーズ II).

50 症例 (51 病巣) を対象として 72 GyE に線量を固定して行った . グレード III 以上の放射線肺臓炎は認められなかった . このプロトコルでは , 局所制御率 : 97.6% , 原病生存率 (5 年) : 78.5% , 粗生存率 (5 年) : 57.3% が得られた (Figure 4B).

4 回/1 週間分割法 : 0001 プロトコル (フェーズ I/II). 79 症例 (80 病巣) を対象として IA は 52.8 GyE , IB は 60 GyE に線量を固定して行った . グレード III 以上の放射線肺臓炎は認められなかった . このプロトコルでは , 局所制御率 : 93.9% , 原病生存率 (46 ヶ月) : 81.7% , 粗生存率 (46 ヶ月) : 67.1% が得られた (Figure

4B) 恐らく5年生存率も、9802プロトコールの成績に準ずる結果が得られるであろう。

以上のプロトコールを概観すると炭素線の対象とした症例は、手術例より約10年高齢であり、その75%の症例は手術不適応とされる合併症を伴っている。しかしながら、このような不利な身体的条件にも拘らずフェイズIIを主体とした後半の3つのプロトコールの患者の治療成績は、局所制御率で95%以上、原病生存率で70~80%、粗生存率で50~60%と手術成績に遜色のない結果となった。これは単に炭素線治療による放射線肺臓炎など有害反応が著しく少ないばかりではなく、長期に亘って高齢者や合併症を有する患者のQOLおよびADLに与える影響が少ないためと判断される。また、照射回数の減少による有害事象の増加はみられず治療成績の低下もみられなかった。さらに患者の治療に伴う心身の負担も減少したことは、HIMACの効率的な利用に資するところが大きかった。

領域リンパ節転移に対する炭素線治療

I期肺癌の標準外科治療は、肺葉切除と領域リンパ節の郭清である。臨床病期I期でN0と診断された非小細胞肺癌の患者において手術後にみられる病理学的な肺門・縦隔リンパ節転移陽性率は、15%から25%程度とされる。外科領域においても肺門・縦隔リンパ節転移の郭清が生存率の向上に寄与することが証明され、その意義が明らかにされている。I期肺癌の放射線治療においては、予防的な領域リンパ節照射の賛否について活発な議論がされているが、原発の局所制御率が外科治療に匹敵する重粒子線の場合は、リンパ節転移に対する対策が必要と思われる。われわれは、重粒子線治療の標的は原発腫瘍のみとして、領域リンパ節転移は転移が確認された時に追加的治療を行った。具体的には、原発腫瘍の照射後に定期的にCT等の検査を行いリンパ節の持続的増大を早期に確認し、転移を疑う症例をPET診断で確定することにより早期に診断して照射する、いわゆる「監視的」肺門・縦隔リンパ節転移照射を試みてきた。

炭素線により原発腫瘍を照射した81名の病期I期肺癌の患者(9303+9701)の照射野内および辺縁再発は23.4%(19/81)、肺門・縦隔リンパ節のみの転移は11.1%(9/81)、癌性胸膜炎などの胸膜播種含む局所転移と遠隔転移の合計は20.9%(17/81)の計55%(45/81)であった。これらの炭素線治療開始後の発生時期を検討すると、肺門・縦隔リンパ節のみの転移は平均8ヶ月であり、有意差はみられないものの原発再発および転移の発生平均期間12ヶ月より早期に出現した。肺門・縦隔リンパ節のみの転移のみみられた9例は、同一リンパ節領域内に単独で発見された。このような症例に対して肺門・縦隔リンパ節を対象に炭素線照射を行った。このうち、縦隔照射

Table 3. Characteristics of Stage I NSCLC Patients Treated With Single Doses of Carbon Beams

Number	46
Age	73.9 (60-89)
male	37
female	9
PS	
0	30
1	16
T factor	
T1	21
T2	25
Histology	
Adeno	27
Squamous	18
NSCLC	1
Single carbon dose	
28 GyE	7
32 GyE	27
34 GyE	12

を行った残りの7例は全例局所制御された。また、このグループの原病生存率(5年)は78%であった。⁹ 2例の死亡例は、転移所属リンパ節を有したまま、呼吸不全(COPDの悪化)と腎梗塞による腎不全で死亡した。この結果、炭素線による「監視的」肺門・縦隔リンパ節転移照射(Figure 5)は有効であると判断された。

病期I期肺癌に対する外科療法および放射線治療の成績と局所制御

臨床病期I期・非小細胞肺癌に対する手術成績は、局所制御率95%以上、5年生存率は50%を越える。¹² 一方、慣用放射線療法の局所制御率は50~60%、5年生存率は20%以下である。¹³ この成績の相違は、放射線治療が手術不能の予後の悪い患者を対象としていることを考慮しても、放射線治療の力量不足によるものと考えられる。主な原因は、不十分な局所制御にあるとされる。厳しい評価をすると、放射線治療による局所制御率は報告されている数字より低いと考えられている。一方、局所制御率の向上を目指した照射線量の増加は、常に正常組織の傷害、特に放射線肺臓炎の併発によって阻まれている。しかし、近年、定位的放射線療法の導入により照射容量を少なくして短期間に必要線量を照射することができるようになり、4cm以下であれば95%以上の局所制御率が得られたと報告されるようになった。¹⁴ 放射線治療では、しばしば局所制御という言葉が使われる。局所制御には、治療後明らかに癌の残存が認められ再燃が必須と考えられる腫瘍において、一定の期間に診断上明らかな増大を認められない状態(PR or NC)あるいは期間

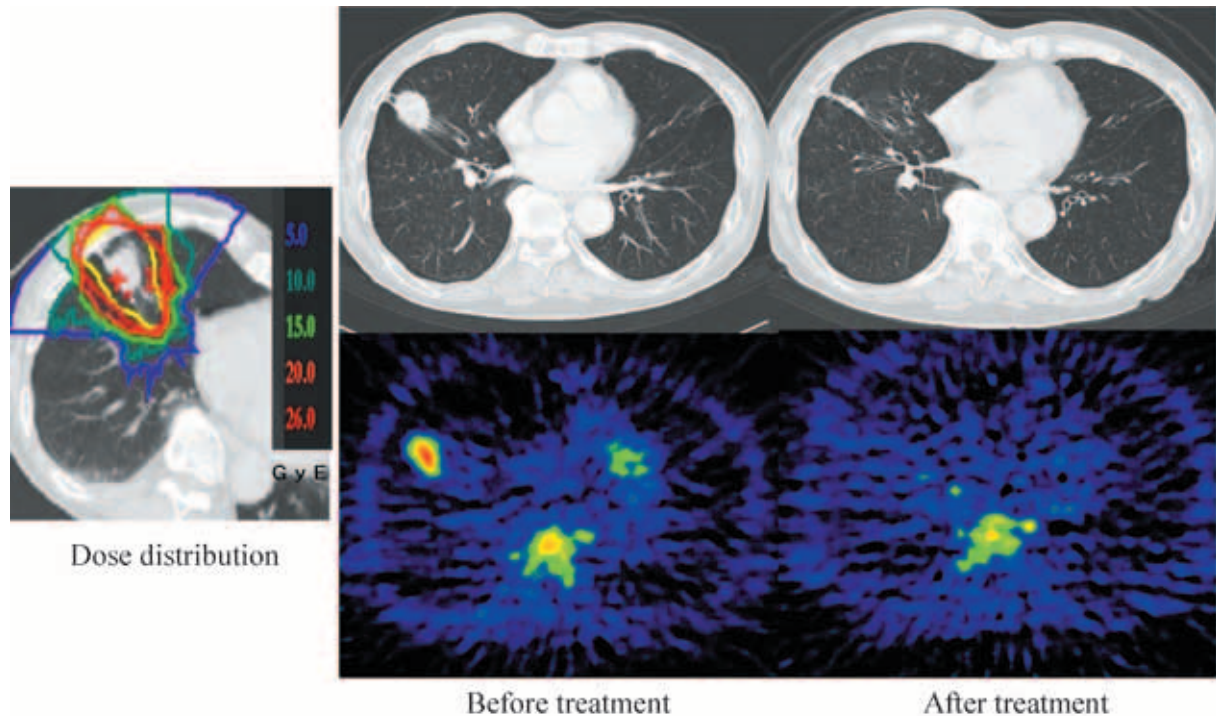


Figure 7. Carbon beams dose distribution, tumor and response on CT and PET images for a case. The primary lesion of the patient with histological proven adenocarcinoma (T2) was treated with a single of carbon beam dose at 28 GyE from 4 directions (4 portals). **Left**: Dose distribution map of carbon beams. **Right**: the tumor on CT and PET before and at 6 months after therapy.

を含めている。この状態あるいは期間に転移を生ずる可能性もある。この定義を見直して no evidence of tumor (CR) を以て局所制御とすべきとの提案もなされている¹⁵。このような見方からすると、放射線による局所制御率は、報告された数値よりもかなり低いとされる¹⁶。重粒子線治療では、線量増加に対する局所制御率は線量依存性を示すことが 9303 研究において明らかにされた。また、このようにして適正線量を照射された肺癌病巣においては、剖検症例の詳細な検討から組織学的に癌の残存が認められないことが明らかにされた (Figure 6)¹⁷。この結果、画像診断上腫瘍陰影が残存していても癌細胞は消失していることから局所制御の定義は明確であり、いわゆる病理学的完全寛解 (pathological CR) である。一定の期間 (現在では 3 年以上) この状態が継続すれば「局所治癒」と判定した方が適切と思われる。

1 回照射 (single-dose irradiation) の開始と治療経過

1 回照射は、2003 年 4 月から開始され現在、フェイズ I/II 研究として線量増加中である。至適腫瘍制御線量 (OD) を求めて 28 GyE から 32 GyE, 34 GyE, 36 GyE と段階的に線量をアップしている。初回線量 28 GyE は、先行する 3 つの分割法 (9303, 9701, 9802, 0001) で得られたデータに基づいて決められた。2004 年 8 月現在

で、46 症例が集積され、34 GyE レベルに達している (Table 3)。28 GyE レベルでは、7 例が治療されて 1 年経過した。このうち再発が 2 名あり局所制御率は 71.4% となった。引き続き線量を 32 GyE に増加し 27 例を照射し、現在は、34 GyE で 12 例を集積した (Table 3)。32 GyE 以上では再発はみられていない。1 回照射法も先行した分割照射法を上回る局所制御率と生存率を達成できるであろう。

照射は斜向 4 門であり、1 門の線量は、7, 8, 8.5, 9 GyE と低線量となる。この結果、皮膚反応は、先行した分割照射より著しく弱い。胸壁の線量も軽減するため 1 部の患者にみられた肋骨痛も出現していない。肺野の空間線量分布も著しく改善するため肺反応も軽減した。因みに、肺の早期反応 (NCC-CTC) も、グレード I が 1 名で、あとはすべてグレード 0 であり、肺の線維化反応も著しく軽減している (Figure 7)。このように 1 回照射においては、有害反応など照射そのものによる患者の負担は分割照射に比べてさらに軽減しつつある。

おわりに

肺癌に対する重粒子線の臨床トライアルは、速中性子線の標準分割法に従って 1 回線量 3.3 GyE で 18 回/6 週

間の分割照射，総線量 59.4 GyE から開始した．同じ高 LET 放射線でも炭素線の反応は未知であり急性肺反応による放射線肺臓炎および遅発性反応の肺線維症以外にも，小気管支，末梢肺動静脈の反応など予期せぬ重大な晩期有害事象の発生のリスクを考え慎重を期した．数例を対象に線量は 10% ずつ増加し，最大で 1 回線量 5.3 GyE，総線量 95.4 GyE に達した時点で 3 例中 2 例にグレード II の急性肺反応が発生したので当線量を最大耐容線量とした．一方，この線量より 1 段低い 90 GyE 以上の症例から照射野内再発がみられなくなったので，この治療の根治性が明らかになった．以降，照射法の改良をしつつ，9 回/3 週から 4 回/1 週に分割回数を減らしてきたが，局所制御率は 95% を保ち，かつグレード III 以上の肺反応など重篤な有害反応の発生はみられなかった．その結果，粗生存率（5 年）は 50~60% に達し，外科治療の成績に匹敵する成果を得た．10 年に亘るこのような経緯を経て 2003 年 4 月から 1 回照射によるフェイズ I/II 臨床トライアルが開始され，2004 年 8 月の段階で 46 症例が治療された．

もともと放射線治療は第 1 次世界大戦前，ドイツにおいて子宮癌を対象に 1 回照射法（エルランゲン法）で開始された．ここでは，腫瘍の根治線量と正常組織の耐容線量を調べ，一方では空間線量を求めておいて，それら 2 つに基づいて治療計画を立て，その計画に沿って治療を行うという手続きを創始している．この手続きは，根治療法を目指す現代放射線治療の基本と考えられる．当時の低エネルギー放射線では十分な空間線量分布は得られず，また未熟な線量測定技術もあってこの理想的方法を活かすことができなかった．これに代わって登場した分割照射は，今では放射線療法のスタンダードのようにみなされているが¹⁸，あくまで耐容線量内のできるだけの効果を求めようとする姑息治療である．炭素線による理想的空間線量分布を有する荷電粒子線が治療に使えるようになった今，肺癌の 1 回照射法は，根治放射線療法が可能となったことを証明するものである．

1 回照射法の確立は，重粒子線治療のあり方に大きな変化をもたらすものと考えられる．照射は 1 回で済み，1 時間以内に終了するため患者の心身の負担が著しく軽減し，かつ照射数を大幅に増やすことが可能となった．1 回照射治療は，初診から始まって PET 撮影，経気管支鏡的マーカー挿入，固定具作成と治療計画 CT 撮影，リハーサル，照射へと延べ 6 日間を必要とする．今は入院でこの行程を行っているが基本的にすべて外来通院でも可能である．また，さらにこの治療行程を簡便にすることも可能である．一方，放医研では現在小型加速器を開発中であり，小規模で低コストの普及型医療専用重粒子線治療装置の製作を目指している．この専用装置を用い

れば，少なくとも年間 500 人以上の治療が可能となる．

重粒子線治療の 1 回照射法は，放射線療法（radiotherapy）であり外科療法（surgery）でもある．肺癌に対するこの治療法は，radiosurgery として新しい根治療法として従来の方法に仲間入りをするであろう．ガンマナイフは，すでに脳腫瘍に対して確固とした治療法としての地位を築きつつある．全国的に治療施設が整備されるならば，炭素線による肺癌の 1 回照射法も一般保険医療として認められることになるだろう．

謝辞：当研究に参加していただいた馬場雅行，菅原俊幸，矢代智康，山本直敬，小藤昌志，西村英機，青柳壽幸，山口豊，辻井博彦他放研医の共同研究者および藤沢武彦班長ほか肺腫瘍臨床研究班（重粒子線治療ネットワーク会議）の班員の方々に，心より感謝いたします．

本論文は，第 44 回日本肺癌学会総会教育口演で発表した内容の一部に最新の情報を加筆したものである．

REFERENCES

1. 宮本忠昭 重粒子線による癌治療 . 日本医事新報 . 1993; 3635:125.
2. 辻井博彦 . 悪性腫瘍に対する重粒子線治療 1 重粒子線治療：特に炭素イオン線治療について . 放射線科学 . 1993;46:295-314.
3. 宮本忠昭，溝江純悦 . 肺癌に対する荷電粒子線治療 . 癌の臨床 . 1995;41:1548-1560.
4. 宮本忠昭，青柳壽幸，辻井博彦，他 . 肺癌に対する重粒子線治療 . 日本外科学会誌 . 1997;98:60-67.
5. 宮本忠昭，山本直敬，西村英輝，他 . 肺癌の重粒子線治療 . 日本外科学会誌 . 1999;100:729-734.
6. 宮本忠昭，山本直敬，小藤昌志，他 . 重粒子線治療 . 日本外科学会誌 . 2002;103:250-255.
7. 山本直敬，宮本忠昭，小藤昌志，他 . 肺門型肺癌に対する重粒子線治療 . 気管支 . 2001;23:712-720.
8. 宮本忠昭 . 肺癌の重粒子線治療 . 癌と化学療法 . 2001;30: 209-214.
9. Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2001;66:127-140.
10. Nishirura H, Miyamoto T, Yamamoto N, et al. Radiographic pulmonary and pleural changes after carbon ion irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:861-866.
11. Koto M, Miyamoto T, Yamamoto N, et al. Local control and recurrence of stage I non-small cell lung cancer after carbon ion radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2004;71:147-156.
12. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1759-1764.
13. Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in

- technically operable, medically inoperable, early-stage(I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:119-130.
- 14 . Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, et al. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer.* 2004;45:45-55.
 - 15 . Bentzen SM. Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1998; 46:5-18.
 - 16 . Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, et al. ASTRO plenary: effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:1183-1190.
 - 17 . Yamamoto N, Miyamoto T, Nishimura H, et al. Preoperative carbon ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with chest wall invasion pathological findings concerning tumor response and radiation induced lung injury in the resected organs. *Lung Cancer.* 2003 ;42:87-95.
 - 18 . ザイツ ウィンツ .「エルランゲン法」1回大量照射 .館野之男 ,編集 .原典で読む放射線治療史 .東京 :エムイー振興協会 ; 2001;35-40.