

重粒子線治療の現況

秀徳孝仁^{*,**}, 有馬彰吾^{*,**}, 佐藤弘史^{*}, 村上龍次^{***}

Current status of heavy ion radiotherapy

Takahito Shutoku^{*,**}, Shogo Arima^{*,**}, Hiroshi Sato^{*}, Ryuji Murakami^{***}**Key words:** SAGA HIMAT, Heavy ion radiotherapy, Bragg peak, Broad beam irradiation, Scanning irradiation

受付日 2023 年 10 月 20 日 採択日 2024 年 1 月 11 日

*九州国際重粒子線がん治療センター SAGA HIMAT 医療技術部

**熊本大学大学院保健学教育部 放射線技術科学コース

***熊本大学大学院生命科学研究部 医用放射線科学講座

投稿責任者: 村上龍次 murakami@kumamoto-u.ac.jp

I. はじめに

我が国において、がんは死亡原因の第 1 位である。がんの 3 大治療法として、外科治療、薬物療法と並び、放射線治療が挙げられる。放射線治療で使用される放射線は大きく分けて光子線と粒子線の 2 種類があり、従来の放射線診療において広く臨床利用されている X 線や γ 線は、光子線に分類される。一方、陽子やイオンなどの粒子を加速した放射線を粒子線と呼び、特にヘリウムイオンより重い原子核を高速に加速したビームを重粒子線と呼ぶ¹⁾。重粒子線治療には主に炭素イオンが利用され、優れた線量分布と、高い生物学的効果を有することから、光子線と比較して局所効果の高い治療が可能である。重粒子線治療は、臨床研究や装置開発の積み重ねによって、一部の疾患に対して保険適用が認められており、今後の発展が期待される治療法の 1 つである。

本稿では重粒子線の特性、発生機序、および臨床応用について概説し、九州国際重粒子線がん治療センター (Saga Heavy Ion Medical Accelerator in Tosu: SAGA HIMAT) を中心に、国内の重粒子線治療施設の治療実績を紹介する。

II. 重粒子線の特性

1. 重粒子線の物理学的特性

重粒子線は電子や原子核との相互作用により、減衰しながら物質内を進む。荷電粒子が単位長さあたりに失うエネルギーを阻止能と呼ぶ。このうち、制動放射によって失うエネルギーを放射阻止能 S_{rad} 、電離や励起などの相互作用によって失うエネルギーを衝突阻止能 S_{col} と呼び、2 つの和として全阻止能 S が表される (式 1)。

$$S = S_{\text{rad}} + S_{\text{col}} \quad (1)$$

重荷電粒子は電子と比べて非常に大きな質量を有し、衝突当たりのエネルギー損失は小さいため、物質中をほとんど直進する。ゆえに制動放射 (放射阻止能 S_{rad}) の影響は無視することができ、全阻止能 S は衝突阻止能 S_{col} によって決まる^{2,3)}。Bethe の式から、重荷電粒子の衝突阻止能 S_{col} と重荷電粒子のエネルギー E 、重荷電粒子の速度 v [cm/s]、重荷電粒子の原子番号 z 、重荷電粒子の質量 m [g] との関係は以下のように表される (式 2)^{3,4)}。

$$S_{\text{col}} \propto \frac{z^2}{v^2} \propto \frac{z^2 m}{E} \quad (2)$$

式 2 より同一粒子における衝突阻止能は速度の 2 乗、およびエネルギーに反比例する。全阻止能 S の逆数を入射エネルギー E_0 から停止するまで積分することで得られるのが飛程 R である (式 3) ²⁾。

$$R(E_0) = \int_0^{E_0} \frac{1}{S(E)} dE \quad (3)$$

重粒子線は、物質内において速度の小さい飛程終端部に最大の阻止能を発揮し、深部量百分率 (percentage depth dose: PDD) 曲線上にピーク (ブラッグピーク) を形成する。ピーク形成前の比較的平らな部分をプラトーと呼び、この特徴的な曲線をブラッグ曲線と呼ぶ。SAGA HIMAT で使用される炭素線の PDD を図 1 に示す。重粒子線治療では、体表付近では阻止能が小さいプラトー領域が続き、特定の深さに到達したところでブラッグピークを形成する。ブラッグピークを体内の標的位置に合わせることで、局所的な治療効果と正常組織の線量低減が可能となる ¹⁾。

重粒子線治療では、治療計画時に核破砕反応の影響を考慮する。核破砕反応とは、複数の核子を持つ粒子が高エネルギーに加速され、物質を通過する過程で確率的に物質中の原子核と衝突し、より軽い原子核へと崩壊する現象である。核破砕反応により発生する原子核 (水素・ヘリウムなど) は、入射粒子である炭素イオンよりも軽く、崩壊時の炭素イオンと同程度のエネルギーを有する。したがって、より深い位置まで尾を引くように到達し、少量の線量 (フラグメントテール) を与える (図 1※) ⁵⁾。フラグメントテールは標的体積外の被ばく線量を増大させる要因となるため、実際の治療では複数方向から照射し、その影響を許容範囲内に抑えている。また、重粒子線が患者や照射野形成装置を通過する際に、核反応により中性子線が発生するため、治療室には適切な防護が必要である ^{6,7)}。

2. 重粒子線の生物学的特性

荷電粒子が物質中において、単位長さあたりに周囲の物質に与えるエネルギーを線エネルギー付

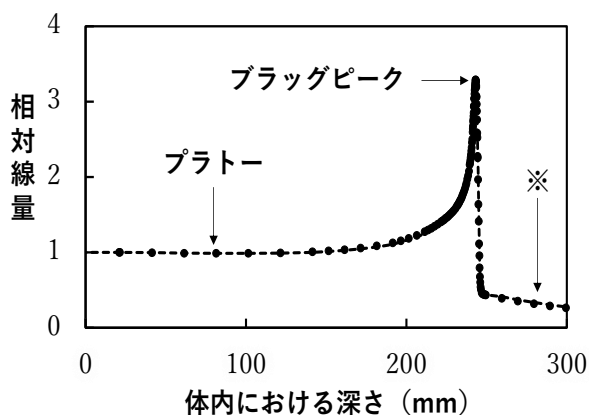


図 1. 炭素線の PDD

※フラグメントテール

与 (linear energy transfer: LET) [$\text{keV}/\mu\text{m}$] と呼ぶ。LET は線量評価に用いられ、生物学的効果に影響する因子である。高 LET 放射線に分類される重粒子線は、生物学的効果が高いことが特長の 1 つである。重粒子線の LET は阻止能と同様、入射付近では小さく、ブラッグピーク近傍で徐々に増大する ⁸⁾。基準放射線の線量と比較して、同等の生物効果を発揮する任意の LET の放射線 (試験放射線) の線量比は生物学的効果比 (relative biological effectiveness: RBE) として表される (式 4)。

$$\text{RBE} = \text{基準放射線線量} / \text{試験放射線線量} \quad (4)$$

重粒子線治療に用いる炭素線の RBE は、X 線のおよそ 3 倍とされる ^{9,10)}。生物学的効果を考慮し、重粒子線治療では、物理線量 [Gy] に RBE 値を乗じた臨床線量 [Gy (RBE)] を用い、X 線に換算した線量を表記している ¹¹⁾。

放射線の生物学的効果に影響する代表的な因子として組織内の酸素が挙げられる。有酸素下における生物学的効果が、無酸素下よりも大きくなる現象を酸素効果と呼ぶ。指標として酸素増感比 (oxygen enhancement ratio: OER) を用いる (式 5)。OER は無酸素下と有酸素下で同等の効果を獲得するのに必要な放射線量の比であり、値が 1 に近いほど酸素による影響が小さいことを示す。

$$\text{OER} = \text{無酸素下线量} / \text{有酸素下线量} \quad (5)$$

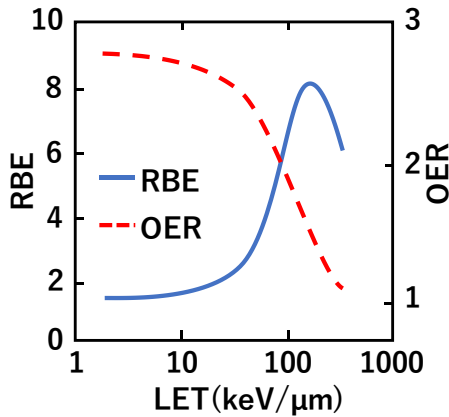


図 2. LET, OER および RBE の関係

腫瘍の中心付近にある細胞は血液供給が不足し、低酸素状態になることが知られている。低 LET 放射線である X 線は、OER が大きく酸素の有無によって殺細胞効果が左右される。一方、高 LET 放射線である重粒子線では酸素による影響は小さい。また、重粒子線は細胞周期による影響も受けにくいことから、低酸素細胞や放射線抵抗性の腫瘍に対しても高い治療効果が期待される¹²⁻¹⁴⁾。LET と OER および RBE の関係を図 2 に示す¹⁵⁾。

Ⅲ. 重粒子線の発生

1. 加速器

重粒子線治療では、臨床線量に相当するビームが標的の深さまで到達するように粒子を加速する必要がある。体内飛程を水中飛程と同等とすると、人体の深さ 25-30 cm の位置までビームを届かせるためには、400 MeV/u 程度のエネルギーが必要になる。粒子をこのエネルギーに到達させるため、加速器として用いられるのがシンクロトロンである¹⁶⁾。シンクロトロンとは、周回軌道半径を一定に保ちつつ、高周波電場を付与し粒子を加速する高周波円形加速器である (図 3)。イオン源から作り出された粒子は、線形加速器による予備加速を受け、シンクロトロンに入射する。その後の加速は、高周波加速空洞内で印加される高周波電場によって行われ、同時に偏向電磁石の磁場強度を変



図 3. シンクロトロン

出典：九州国際重粒子線がん治療センター，施設紹介，
https://www.saga-himat.jp/greeting/_1046.html
(参照 2024-1-6)

更することで軌道半径を一定に保つ。円形加速器において円軌道が成立するとき、ローレンツ力と遠心力は等しくなる (式 6)。

$$qvB = \frac{mv^2}{r} \quad (6)$$

左辺はローレンツ力、右辺は遠心力であり、 q は電荷 [C]、 v は粒子速度 [m/s]、 B は磁場強度 [T]、 m は質量 [g]、 r は周回軌道半径 [m] を表す。式 6 より、粒子の速度上昇に応じて磁場強度を増大させることで、周回軌道半径を一定に保つことが可能である。また、円運動の回転周期 T は周回周波数 f の逆数、周長 $2\pi r$ を粒子速度で除した値と等しくなる (式 7)

$$T = \frac{1}{f} = \frac{2\pi r}{v} \quad (7)$$

一定の周回軌道内で粒子の速度は上昇するため、回転周期は短くなり周回周波数が高くなる。したがって、回転周期に同期して付与する高周波電場の周波数も増加させることで、連続的な粒子の加速を行っている (図 4)^{2,17)}。

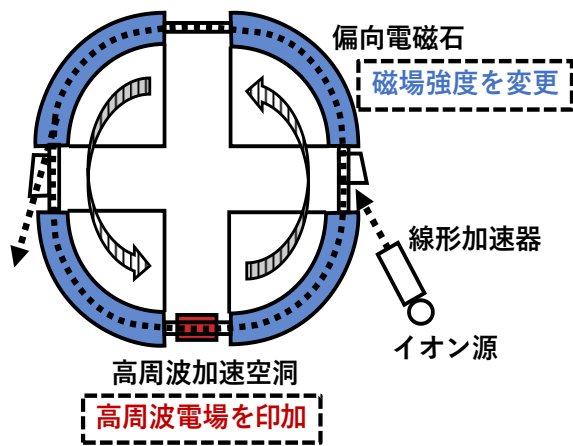


図 4. シンクロトロン簡易図

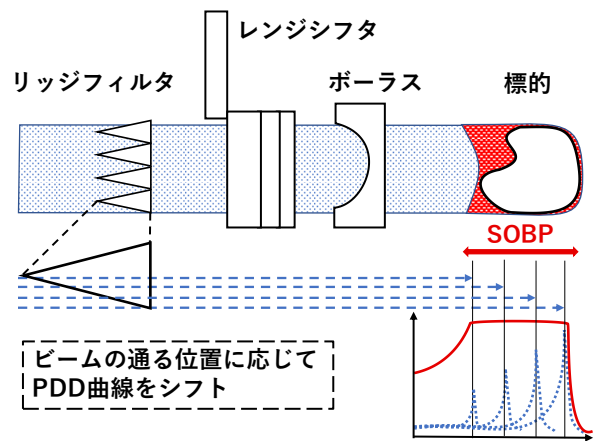


図 5. 拡大ブラッグピーク (SOBP) の概念図

2. 照射ポート

放射線治療では、抗腫瘍効果を得るために最小限の線量を用いることが有害事象の軽減につながる。そのため、標的体積中にホットスポットなく、均一な線量分布が求められる。重粒子線治療における代表的な照射法として、ブロードビーム法とスキャンング法が挙げられる¹⁸⁾。

1) ブロードビーム法

ブロードビーム法とは、加速器から取り出されたナロービーム（ペンシルビーム）を深さ方向と横方向に拡大し、均一な線量分布を標的の形状に切り出す照射法である。

1-1) 深さ方向の照射体積形成

重粒子線のブラッグピークは、標的径よりも鋭い形状をしており、加速器からのビームをそのまま照射しても、標的体積に対して均一な線量分布は得られない。そこでとられる手法が拡大ブラッグピーク (spread-out Bragg peak: SOBP) である (図 5)。楔形吸収体であるリッジフィルタをビームライン上に配置し、シフトしたブラッグピークを重ね合わせることで、深さ方向に SOBP を形成する。さらに、レンジシフタによって SOBP の飛程を変え、標的体積を覆うように位置調整する。最下流に位置する補償フィルタ（ポラス）では、標的体積の形状に合わせた細かいビーム整形を行

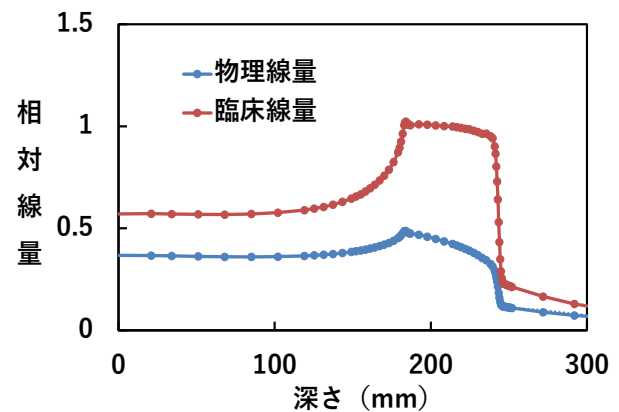


図 6. 物理線量および臨床線量分布

う^{19,20)}。

重粒子線の LET は深さによって変化する。SOBP 形成において、均一な生物学的効果を得るためには、深さごとに物理線量の調整が必要である。LET の変化に応じて物理線量分布を浅部側では大きく、深部側では小さく調整することで、均一な臨床線量分布を作成する⁸⁾。SAGA HIMAT で用いるビームの深さに対する物理線量および臨床線量の分布を図 6 に示す。

1-2) 横方向の照射体積形成

ブロードビーム法における横方向の照射体積形成には、ワブラー法が広く用いられる。ワブラー法は、電磁石によりビームを円形に走査し、散乱体を用いて横方向にビームを拡大する手法である。

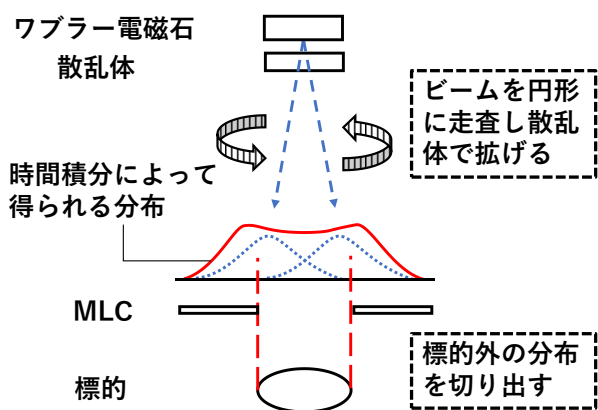


図 7. ワブラー法の原理

散乱体を通過したビームは、多重散乱により一定の拡がりを有する。周回軌道半径程度に拡がった線量分布を時間積分することで、横方向に均一な線量分布が得られる。最終的にマルチリーフコリメータ (multi leaf collimator: MLC) を用いて、線量分布を標的形状に切り出し照射する (図 7) ^{19,21)}。

2) スキャニング法

スキャニング法は、加速器から取り出されたナロービームをそのまま走査し、3次元的に標的体積を塗りつぶす照射法である。PDD 上のブラッグピーク位置に対応して、標的内の各スライスに配置される領域をスポットという。スポットごとに位置と線量を設定することで、標的輪郭に沿った線量分布の形成が可能となる (図 8)。ブロードビーム法と比較すると、ビームを散乱させないことからビームの利用効率が高く、さらにボーラスやコリメータを必要としない。より複雑な形状の標的にも対応することができ、高い線量集中性と有害事象の低減が期待できる。しかし、線量集中性が高い反面、照射中の臓器の変位による影響は大きい。特に呼吸性移動を伴う部位の治療では、より精密な呼吸同期照射システムが求められる ²²⁻²⁴⁾。

3. 治療ビーム

重粒子線治療では、治療ビームを高エネルギーに加速するために大規模な装置が必要である。アイソセンターを中心に照射門が回転する X 線治療とは異なり、重粒子線治療の照射門は、機械的制

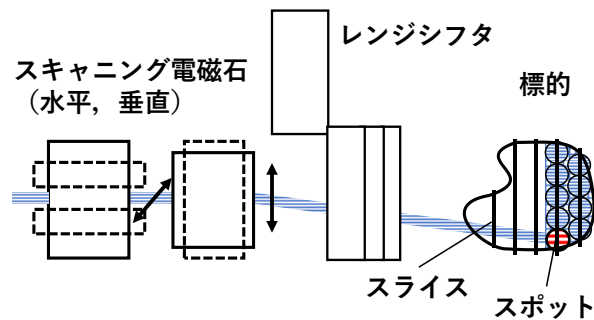


図 8. スキャニング法の原理

約によって固定されている場合が多い。SAGA HIMAT には、水平方向と垂直方向から照射できる治療室、および水平方向と斜め 45° 方向から照射できる治療室があり、症例ごとに最適な治療室・照射方向を選択している。標的体積やリスク臓器の位置に応じて、仰臥位あるいは腹臥位に患者体位を変更し、6軸で動作する寝台により、あらゆる角度からの照射を可能にしている。

近年では、国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 (National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology: QST) で超電導磁石を搭載した回転式ガントリーが導入され、より柔軟な重粒子線治療の実現が期待される ^{23, 25)}。

表 1. 保険適用疾患認定の推移

2016年5月から ・限局性の骨軟部腫瘍*
2018年4月から ・限局性及び局所進行性前立腺癌 ・頭頸部悪性腫瘍 (口腔・咽喉頭の扁平上皮を除く)
2022年4月から ・肝細胞癌* (長径4cm以上) ・肝内胆管癌* ・局所進行性膵癌* ・局所大腸癌* (骨盤内再発) ・局所進行性子宮頸部腺癌*

*根治的手術が困難な症例に限る。

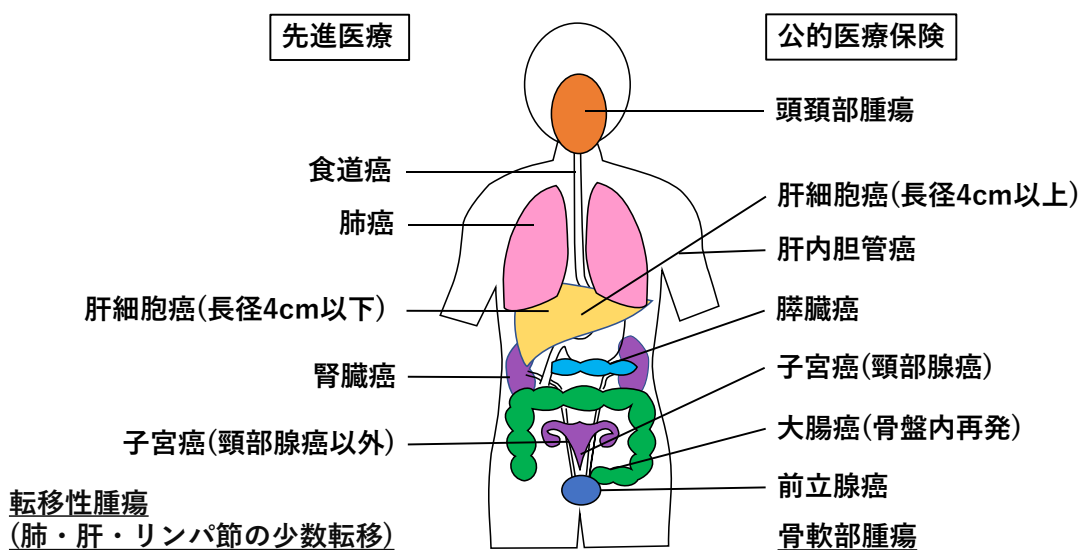


図 9. 重粒子線治療適応疾患

IV. 臨床応用

1. 重粒子線治療の変遷

日本における最初の重粒子線治療施設は、放射線医学研究所（現在の QST）であり、1994 年に臨床研究を開始した。その後、2003 年に重粒子線治療は先進医療に認定された。治療実績を積むと同時に装置開発も進み、現在は国内で 7 つの重粒子線治療施設が稼働している。施設数の増加に伴い、施設間でデータを共有して臨床研究を実施する重粒子線治療・多施設共同臨床研究組織（Japanese Carbon-ion Radiation Oncology Study group : J-CROS）が発足した。J-CROS により、臨床研究評価が効率化され、特に有効性や安全性が実証された疾患は、公的医療保険の適用が認められた（表 1）。現在でも保険適用範囲拡大に向け、共同臨床研究が推し進められている^{26, 27)}。重粒子線治療の適応疾患を図 9 に示す。

2. 公的医療保険適用による治療患者の推移

国内の重粒子線治療施設における年度別治療登録患者数の推移を表 2, 図 10 に示す^{28, 29)}。治療登録患者数は全体的に増加傾向にある。特に 2018 年度、及び 2022 年度に顕著な増加を示している。

2018 年に前立腺癌が、2022 年に肝臓癌と膵臓癌が保険適用疾患に認定されたことが背景として挙げられる。SAGA HIMAT における 2022 年の部位別治療件数を図 11 に示す。前立腺癌は全体の 7 割以上を占め、それに次ぐ肝臓癌、膵臓癌との合計は、全体のおよそ 9 割を占めている。前立腺癌は近年罹患数の増加が著しく、国内における男性の罹患率が最も高い腫瘍である。前立腺癌に対する重粒子線治療では、外科療法に匹敵する局所制御が示されている。また、肝臓癌と膵臓癌に対しても、標的周辺の正常組織の温存が見込まれ、他の治療法が非適応の症例に対して十分な治療効果が期待されている。いずれの疾患も以前は先進医療として高額な治療費を要していた。保険適用疾患認定に伴い、患者の経済的負担が大幅に軽減されたことが、治療患者数増大の一因と推測される。また、前述の疾患に次いで SAGA HIMAT で多くの治療件数を示す肺・縦隔腫瘍は、現在保険適用疾患に認定されていない。手術困難症例に対し、重粒子線治療の局所効果が期待され、先進医療として臨床研究が推進されている。技術革新による適応疾患の増加や保険適用範囲の拡大によって、重粒子線治療の需要は今後も増大すると推測される。

表 2. 各重粒子線治療施設における年度別治療登録患者数

施設	年 度							
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
量子科学技術研究開発機構 QST 病院	745	638	626	804	876	727	668	919
兵庫県立粒子線医療センター	229	144	181	216	134	59	79	169
群馬大学医学部附属病院 重粒子線医学研究センター	367	338	393	589	673	731	767	875
九州国際重粒子線がん治療センター (SAGA HIMAT)	620	651	626	958	1052	1131	1114	1211
神奈川県立がんセンター 重粒子線治療施設	24	149	209	271	480	542	527	639
大阪重粒子センター	—	—	—	147	552	539	697	1086
山形大学医学部東日本重粒子センター	—	—	—	—	—	12	330	356
合計 (人)	1985	1920	2035	2985	3767	3741	4182	5255

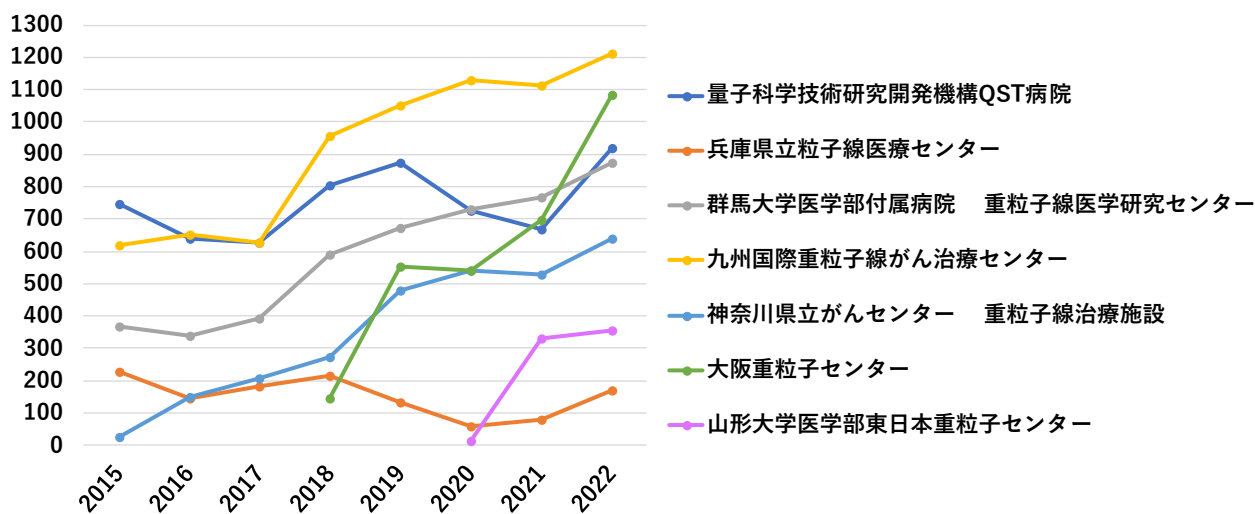


図 10. 各重粒子線治療施設における別治療登録患者数

3. 照射スケジュール

重粒子線治療は、正常組織の線量を耐用線量以下に保ちつつ、標的に対して高線量を照射することに長けている。また、放射線感受性を左右する様々な因子の影響を受けにくいことから、少照射回数・短期間での治療が検討されている。SAGA

HIMAT における代表疾患に対する主な線量分割法を表 3 に示す。

SAGA HIMAT では、平日火曜日から金曜日を治療日に設定し、週 4 回の照射を行っている。X 線治療と比べ、多くの症例に対して寡分割照射が可能である。

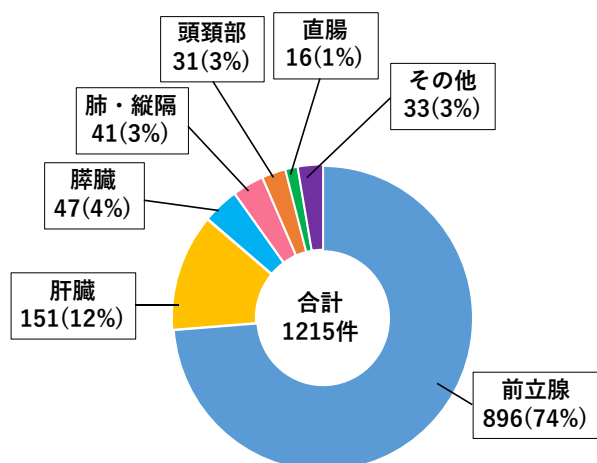


図 11. SAGA HIMAT 部位別治療件数 (2022 年)

表 3. 各疾患に対する線量分割法

疾患	総線量/照射回数
前立腺癌	51.6 Gy (RBE)/12 fr
肝臓癌	60 Gy (RBE)/4-12 fr
膵臓癌 (切除可能) (局所進行)	36.8 Gy (RBE)/8 fr 55.2 Gy (RBE)/12 fr
肺・縦隔腫瘍	54-64 Gy (RBE)/4 fr
頭頸部悪性腫瘍	57.6 Gy (RBE)/16 fr 64 Gy (RBE)/16 fr
直腸癌	73.6 Gy (RBE)/16 fr

V. おわりに

がん治療において、治療効果はもちろん quality of life の維持は大きなテーマの 1 つである。重粒子線治療は、優れた線量集中性や生物学的効果により、様々な疾患に対する有用性が期待される。

近年、重粒子線治療は治療施設数の増加や技術開発などによって、多くの患者にとってより身近な治療法になっている。しかし、保険診療は一部の疾患に留まっているのが現状であり、保険適用拡大に向けて臨床研究が進行中である。

一般的な X 線治療と比べ、重粒子線治療は少ない回数・短期間で治療が可能である。そのため、1 回当たりの照射線量は大きく、毎回の照射における精度の高さが求められる。より安全で効果的な治療を提供するためには、重粒子線の特性を十分に理解し、日々の機器管理、治療計画や線量評価、患者セットアップの精度向上に努める必要がある。

参考文献

- 1) 荒木不次男 編著：放射線治療物理学, 22-23, 国際文献社, 東京, 2019.
- 2) 遠藤啓吾 編集：診療放射線技術実践ガイド 第 4 版, 801, 文光堂, 東京, 2020.

- 3) 西臺武弘：放射線医学物理学 第 3 版, 185, 文光堂, 東京, 2018.
- 4) H. A. Bethe: Theory of the passage of fast corpuscular rays through matter. *Annalen Phys.* 5: 325-400, 1930.
- 5) 小森雅孝：治療用炭素線の線質について, 健康文化, 45 : 1-4, 2010.
- 6) 松本真之介：中性子の基礎知識：粒子線治療に伴う中性子の発生, *Jpn. J. Med. Phys.*, 42 (3): 156-163, 2022.
- 7) Brenner DJ., et al: Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: A charged issue. *Radiother. Oncol.* 86: 165-170, 2008.
- 8) 金井達明：重粒子線がん治療技術の最前線, 応用物理, 81 (11) : 924-925, 2012.
- 9) 伊東久夫 他：炭素線の単層細胞に対する照射効果, 日医放会誌, 53 (3) : 321-328, 1993.
- 10) 安藤興一：重粒子線治療のための生物学研究に関する現状. 日放腫会誌, 6 (1) : 1-11, 1994.
- 11) 高橋昭久 他：炭素線治療における生物学的効果比. *RADIOISOTOPES*, 68 (10): 701-707, 2019.
- 12) 伊藤敦 他：高 LET 領域における酸素効果, *RADIOISOTOPES*, 68 (10): 709-714, 2019.

- 13) 中野隆史 他：群馬大学における重粒子線治療の現状, RADIOISOTOPES, 60 (5): 221-229, 2011.
- 14) Suzuki. Y., et al: Prognostic impact of mitotic index of proliferating cell populations in cervical cancer patients treated with carbon ion beam. *Cancer*. 115 (9): 1875-1882, 2009.
- 15) 平山亮一：重粒子線における酸素効果とそのメカニズム, 医学物理, 34 (2)：65-69, 2014.
- 16) 鳥飼幸太 他：粒子線がん治療用加速器, RADIOISOTOPES, 64 (6), 382-387, 2015.
- 17) 河内清光：医療用粒子加速器の基礎—シンクロトロン—, 医学物理, 34 (3)：167-189, 2014.
- 18) 高田義久：重荷電粒子線の照射形成法, 照射装置, 照射の実際, 放射線医学物理, 19 (1)：16-28, 1999.
- 19) 原子力規制委員会：ICRP Publication 127 粒子線治療における放射線防護, 3-12, 2022.
- 20) 金井達明：陽子線・重イオン線治療における加速器とビームの制御, *Med, Imag, Tech*, 9 (2): 128-133, 1991.
- 21) 山田聰：重粒子線治療の新しい展開, 「加速器」, 7 (3)：192-198, 2010.
- 22) 稲庭拓：放医研における粒子線スキニング法の開発, *Jpn. J. Med. Phys.* 32 (2): 74-80, 2013.
- 23) 白井敏之 他：次世代重粒子線がん治療システム, 加速器, 8 (3), 146-154, 2011.
- 24) Furukawa. T., et al: Moving target irradiation with fast rescanning and gating in particle therapy. *Med. Phys.* 37: 4874-4879, 2010.
- 25) 白井敏之：超電導技術を用いた重粒子線がん治療用回転ガントリー, *Isotope News*, 750: 18-21, 2017.
- 26) 加藤弘之：重粒子線治療のすべて, 杏林医会誌, 51 (2)：133-137, 2020.
- 27) 小野昌志：保険適用された粒子線治療（重粒子線治療・陽子線治療）, 頭頸部癌, 45 (4)：387-391, 2019.
- 28) 公益財団法人 医用原子力技術研究振興財団, “2022 年度版 各粒子線施設における治療の登録患者数（年度別）”, 2022, https://www.antm.or.jp/05_treatment/info/2023/ryuusisen-kanja_2023.pdf. (参照 2023-10-13).
- 29) 山形大学医学部東日本重粒子センター, “治療実績”, 2023, <https://www.id.yamagata-u.ac.jp/nhpb/results/index.html> (参照 2023-10-13).