

ラジオNIKKEI ■ 放送 毎週水曜日 21:00~21:15

小児科診療 UP-to-DATE

2018年11月28日放送

小児に対する陽子線治療の現状

筑波大学付属病院 陽子線治療センター
部長 櫻井 英幸

はじめに

小児がんは、集学的治療により成績が向上している分野です。長生きする人が増えてくるとともに、晩期有害事象が問題となってきています。つまり、晩期有害事象による医療が非常に長期的になったり、コストがかかったりすることが問題となってきているわけです。そのため、薬剤も様々な工夫がされており、外科治療も低侵襲になってきました。そして、本日お話しする放射線治療の一つの工夫として陽子線治療の利用が挙げられます。つまり、いかに効果を保ったまま副作用を減らしていくかということが大事になります。

陽子線の歴史

一般的に放射線治療はX線を用いるものが多いですが、X線も非常に進歩してきており、効果を保ったまま副作用を減らすことができる治療になってきました。一方で、陽子や重粒子などの粒子線を加速してがん治療に用いるという発想は古くからありました。1946年にWilsonが荷電粒子線のがん治療への応用を提唱し、1954年には米国のローレンス・バークレー研究所、その後1961年にはハーバード大学で陽子線の治療応用が始まっています。

日本における臨床応用は、1979年に放射線医学総合研究所で、続いて1983年に筑波大学で開始されました。これは実験的な治療でしたが、1990年に入り病院に併設された装置ができてきました。日本では1998年に国立がん研究センター東病院に、2001年には筑波大学に病院併設型陽子線治療施設が開設されました。このような病院併設の施設ができたことで、各診療科との協

力体制が可能となり、さまざまながんに対して治療応用ができるようになってきました。

現在、日本での陽子線治療は、保険収載の時代を迎えており、2016年4月からは小児腫瘍、2018年4月からは骨軟部腫瘍・頭頸部非扁平上皮癌・前立腺癌に対して保険診療として提供されています。その他の疾患については、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ます。国内では現在、15箇所の陽子線治療施設が稼働中で、さらに数施設が建設予定となっています。

陽子線治療の特徴

一般にがん治療に用いられる放射線は X 線です。X 線は、透過性の良い放射線で、体内に少しずつ吸収されながら透過していく性質があります。簡単に言えば、X 線は体内を通り抜ける放射線のため、病巣以外であってもその通り道には全て放射線が照射されることになります。

一方で、陽子線治療に用いる陽子を英語ではプロトン (proton) と呼び、その実態は水素原子核です。陽子は加速器により、光の速さの約 60%に加速され、体内に照射された後に、そのエネルギーに応じて一定の深さに止まる性質を持っています。つまり、陽子線をコントロールして腫瘍の位置で止めることによって、病巣に集中した照射をすることが可能になります。

病巣が限局していて、かつ小さい場合には X 線をさまざまな方向から照射して線量を集める定位放射線治療が有効ですが、病巣が大きくて複雑な形になると、この方法では正常組織への線量が増加し、有害事象の面から治療として難しくなってきます。

陽子線治療では、大きな複雑な形状の腫瘍に対しても正常組織への線量が増加しないことが特徴で、この性質はしばしば巨大がん・進行がんで発症する小児がんの治療としては最適ということになります。また、陽子線治療は成人の腫瘍でも、局所進行がんの副作用の軽減に期待をされ

日本での粒子線治療の提供体制 平成30年10月現在

<p>・保険収載</p> <p><u>平成28年度改定</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児腫瘍(陽子線) ・骨軟部腫瘍(重粒子) <p><u>平成30年度改定</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨軟部腫瘍(陽子線) ・口腔、咽喉等の扁平上皮癌を除く頭頸部癌 ・限局性前立腺癌 	<p>・先進医療</p> <p>その他の適応疾患 (肝, 肺, 膵がんなど)</p>
---	---

陽子線治療とは？

新しい放射線治療のひとつ

高エネルギーの陽子線 (H⁺)

陽子線は、正常組織を通り抜けて、がんの部位で止まる

X線

がんを通り抜ける

陽子線

がんの所で止まる

肝臓がんの場合

陽子線が病巣に集中する

陽子線の量100%

筑波大学・陽子線医学利用研究センターの内部

インジェクター (直線加速器)

照射室 (治療室)

シンクロトロン

陽子(水素原子核)を光の速さの60%に加速

照射制御室

基礎研究用照射室

加速器制御室

回転ガントリー

ています。

陽子線と X 線で生物への作用を比較すると、10%程度ですが陽子線の生物作用が大きいことが分かっています。実際の治療においては、生物学的に同等となる放射線の量を換算して投与することで、これまでの X 線治療のプロトコルを元に治療計画を立てることが可能になります。最近の集学的治療においては、標準治療として化学放射線療法(化学療法と放射線療法の同時併用)、また手術や放射線治療の併用などが行われていますが、陽子線治療は非常に幅広い領域で毒性の低減や効果増強のためのモダリティとして利用されてきています。

放射線の適応

陽子線治療の適応は、一般の放射線治療と同じです。しかし、現在治療コストやアクセスの問題、保険適応などの問題があり、X 線治療よりも効果が高い、または長期的な副作用の低減ができる疾患に陽子線の良い適応があるということになります。

これまで、比較的高頻度に利用されてきた疾患としては、小児および若年者の腫瘍・頭蓋底腫瘍・鼻や副鼻腔の非扁平上皮癌(悪性黒色腫メラノーマ)・眼の腫瘍・骨軟部腫瘍などがあり、これらの領域では、各臓器の専門家が有効性を認めています。日本では、肝臓癌について多くの研究業績が発表されていて、欧米では高い評価がされています。

世界的にみると、日本での陽子線治療の保険収載はやや遅れており、ドイツやオランダ、イギリスなどの欧州各国や米国、韓国では日本より保険適応となっている疾患が圧倒的に多いという現状があります。

小児・AYA 世代(若年者)の腫瘍への陽子線治療の利点

はじめに申し上げたとおり、小児がんは、化学療法、外科療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療の開発とともに治療成績が向上し、現在では約 7 割の子どもが治癒する時代となりました。日本では年間約 800 例の小児固形がん放射線治療が行われており、患児の救命のためには必須の治療となっています。しかし、放射線治療を行うことによって、身体の成長や知能の発達、内分泌臓器などへの影響が問題となります。さまざまな放射線治療技術の中では、陽子線治療は正常組織への影響を最小限にできるため、成長する患児のためには最適な治療と考えられています。

小児・AYA 世代腫瘍への陽子線治療の利点を 3 つまとめたいと思います。

第 1 の利点は、正常組織への線量の低減です。これは多くの物理学的研究により明らかとなっています。例えば、脳の局所治療を行う際に陽子線を用いることで、海馬・蝸牛・下垂体などの線量低減が可能となるため、晩期の高次脳機能障害や記憶力低下・聴力低下・成長ホルモン低値などの機能障害の抑制にも寄与できるとされています。体幹部腫瘍でも同様に、肝臓・腎臓・消化管への線量の低減が期待できます。このような線量の低減は重要ですが、問題は患児にどのような利益がもたらされるかという点です。小児がんサバイバーの長期的な観察からは、放射線は

成長に大きな影響を与えるということが分かっており、例えば脳の照射では、中枢神経照射後の知能の発達は照射時の年齢と照射線量に依存するということが知られており、AYA世代に多い縦隔のホジキンリンパ腫などでは、陽子線を利用することによって心臓への線量を低減できることが示されています。また、心臓への放射線の量と心毒性の間には直線的な関係があることが報告されています。このような臓器への晩期有害事象は、一定の閾値があると

考えられてきましたが、非常に長く観察することによって、低い線量でも有害事象が起こることが分かってきました。これから新しい放射線治療の時代を迎えて、可能な限り無駄な放射線を減らすことによって患者さんの一生を保障するという治療へ進化する時代になっていくと考えています。

2つ目の陽子線治療の利点は、二次がん発症の抑制です。放射線と二次がん発症の関係は、原爆の疫学研究からも明らかとなっています。がんの放射線治療後の二次がんについては、胸部照射後の乳がんリスクの上昇、脳の治療後の神経膠腫や髄膜腫の発症などが知られています。二次がんの実測データでは、これはボストンのデータになりますが、網膜芽細胞腫において、陽子線を利用することによって実際の二次がん発症率が低下したことが報告されています。

3つ目の期待は、X線治療が困難である、治療抵抗性である疾患への対応です。これは、巨大腫瘍でX線を照射する場合には、正常組織への影響が懸念されるため一定の限界があり、根治的な治療ができない場合が考えられますが、陽子線はこのような症例でも対応が可能な放射線治療です。治療困難例に対しては、X線を用いた強度変調照射でも治療計画を工夫することで治療可能となることもありますが、この治療は低い線量が全体に広がるため、小児への治療には向かないことも多く、可能であれば陽子線治療を用いるべきだと考えられます。

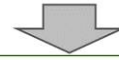
まとめ

放射線治療は小児がんの局所療法のかなたの柱ですが、骨の成長や知能の発達、内分泌臓器などへ大きな影響を与えるだけでなく、二次がんの発症にも深く関与することが知られています。陽子線治療は、放射線を病巣で止めることができるため、正常組織への影響を最小限にできる点が特徴で、世界的にみても小児に最適な放射線治療と考えられています。このため先進諸国では、社会が治療費を負担する仕組みが整っており、日本でも平成28年4月から保険診療に組み込まれたということは、非常に大きな朗報です。この治療はセンター化を図るべきもので、円滑な診療のためには、治療施設を超えた連携や、コンサルテーションの体制を整備しなければならないと思います。また、小児の陽子線治療の安全な施行のためには、多職種からなる高度な医療チー

小児に対する陽子線の利点

—X線治療 vs 陽子線治療—

- ・正常組織の照射体積と線量を少なくできる



- ・急性, 慢性, 晩期有害事象の減少
- ・二次がん発症率の減少
- ・治療抵抗性例, 困難例への対応

ムを陽子線治療の拠点に整備する必要があります。必要とされる陽子線治療を特に何の問題もなく受け入れられるような体制作りとともに、本治療に関わる人材を育成していくことが非常に重要になってくると思われま

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>