

## 話 題

## 加速器の放射線治療応用

辻井 博彦\*

## Application of Accelerators for Radiotherapy

Hirohiko TSUJII\*

## Abstract

Since the discovery of X-rays by Röntgen in 1895, X-rays have been used to treat a wide variety of diseases including malignant tumors. The primary principle of radiotherapy (RT) lies in sufficient and precise dose localization in the target while minimizing a damage of the surrounding normal tissues. In this sense, the era of 1950s marked the beginning of modern RT, when high-energy machines such as a tele-cobalt and linear accelerator were developed and introduced in clinical practice. In the late 20<sup>th</sup> century, computer technology allowed the development of high-technology treatment such as intensity modulated RT (IMRT) and stereotactic body radiotherapy (SBRT), which significantly contributed to improvement of treatment results. IMRT delivers photon beams at the target volume from many different directions, thereby permitting high dose concentration in the target while diluting the dose outside the treatment volume. Particle RT has a history of more than 70 years and has enhanced the clinical potentials of RT. Among various types of ion species, particular interest has been focused on protons and carbon-ions. This is based on the fact that, when compared to photons, they share providing beneficial dose distribution. Furthermore, in the case of carbon ions, they possess a large biological effectiveness (RBE), and higher probability of tumor control with limited damage to the surrounding normal tissues can be expected. Currently, there are more than 50 facilities in the world for proton and carbon-ion therapy and still more facilities are under construction or active planning.

## 1. はじめに

レントゲンによるX線発見から120年以上経った現在、放射線はがん治療においてなくてはならない存在になっている。わが国で放射線治療患者数は推定約24万人であるが、これはがん患者の約3人に1人に相当し、今後さらに増加すると考えられている<sup>1)</sup>。放射線治療の原則は、放射線を出るだけ病巣部に集中させ、かつ周辺正常組織の線量を低くすることである。その意味で、放射線治療の歴史はいわば線量分布改善のための歴史であったといえるが、最近ではコンピュータ技術革新に伴い治療装置の進歩は目覚ましいものがある。定位放射線治療(SRT)や強度変調放射線治療(IMRT)および粒子線治療といった最先端治療法の普及により、治療成績は飛躍的に高まっている。このなかで粒子線治療はすでに70年以上の歴史がある。最初が速中性子線治療、次いで、

陽子線、パイ中間子線、重イオン線の順で用いられたが、いずれの粒子線もその臨床応用は米国でスタートした。現在、世界の主流は陽子線と炭素イオン線になっている。

線量分布の優劣は治療装置(特に加速器)の性能と直結している。本稿では、装置の進歩に焦点を当て、放射線治療の歴史とその成果を紹介する。

## 2. 光子線を用いた放射線治療の歴史

## 2.1 放射線治療の黎明期

レントゲンによるX線の発見は1895年12月であるが、文献上の最初の放射線治療は、1896年2月、鼻咽頭がんに対してX線を照射して除痛効果が得られたというVoigtの報告がある。しかし、それよりわずかに早い1896年1月末に、当時医学生だったGrubbeが、知り合いの医師から紹介された乳がんと狼瘡の患者に放射線照射を行ったことが、1933年の報告に記されている

\* 国立研究開発法人放射線医学総合研究所 National Institute of Radiological Sciences  
(E-mail: tsujii@nirs.go.jp)

(表 1). 放射線治療の最初の成功例は、1996 年に Freund により背部の有毛性色素性母斑に対して脱毛目的に行われた治療である。当時 5 歳であった患者は 70 歳になるまで観察されたが、生涯強度の皮膚拘縮と骨粗鬆症に悩まされた。悪性腫瘍に対する最初の放射線単独治療の成功例の第一号は、Stenbeck により治療された 49 歳女性である。1899 年 7 月に鼻の基底細胞がんに対して治療が行われたが、治療後 30 年たっても局所制御が確認されている。

## 2.2 低エネルギーから高エネルギーへ

X 線の発見からがん治療への応用は早かったとはいえ、当時の 100 kVp 足らずの X 線ではほとんどが皮膚で吸収されるため、いくら治療しても皮膚障害ばかりでがんは治らないという状態が続いた。1904 年、Perthes は X 線管にアルミのフィルターを用いると皮膚線量が減って深部強度が相対的に増すことを発見したが、装置の性能は如何ともしようがなかった。状況を大きく変えたのは、

表 1 放射線治療の黎明期

|             |                                |
|-------------|--------------------------------|
| 1895 年 12 月 | レントゲン X 線の発見                   |
| 1896 年 1 月  | Grubbe 記録上、初めての放射線治療           |
| 1896 年 2 月  | Voigt 文献上、初めての放射線治療 (疼痛軽減)     |
| 1896 年 11 月 | Freund 初めての母斑の永久脱毛に成功          |
| 1899 年 6 月  | Sjoegren 初めての皮膚がんの治療に成功 (手術併用) |
| 1899 年 7 月  | Stenbeck 初めての皮膚がんの治療に成功 (照射単独) |

1913 年の Coolidge による真空 X 線管の発明である (図 1)。それまでのガス管球に比べてエネルギーの高い安定した 200 kVp 程度の X 線が得られるようになったため、治療が容易になった<sup>2)</sup>。Coolidge の発明は 1920 年代の高圧 X 線装置開発の要因となり、1930 年代には欧米で 500-800 kVp のエネルギーを出せる施設がいくつも出現した。日本の放射線治療装置の第一号機 (200 kVp, 10 mA) は、1922 年に島津製作所で開発され、九州大学に納入された<sup>3,4)</sup>。

一方、人工放射性同位元素の Cobalt-60 は、従来の X 線に比べてエネルギーが高い 1.17 MeV と 1.33 MeV の  $\gamma$  線を放出するため、ビルドアップ現象による皮膚線量の低下と深部線量の増加が得られる。1951 年にカナダでテレコバルト装置が開発されたが、これが急速に普及することにより、本格的な高エネルギー放射線治療時代が幕を開けた。さらに、回転式テレコバルト装置の出現は画期的で、多方向からの照射が可能となったため、がんに対する根治的治療が本格的に行なえるようになった。世界でコバルト装置の台数は急増し、1958 年に約 200 台だったものが、1973 年には 1,100 台以上に増加した。わが国では、1953 年に東芝がテレコバルト治療装置 RIT-1 型を製作し、国立東京第二病院に設置された<sup>4)</sup>。

## 2.3 近代放射線治療の幕開け

現在、がんの放射線治療の主役は直線加速器 (Linear accelerator, Linac) である。高周波電力を使って直線加速するアイデアは 1930 年代か

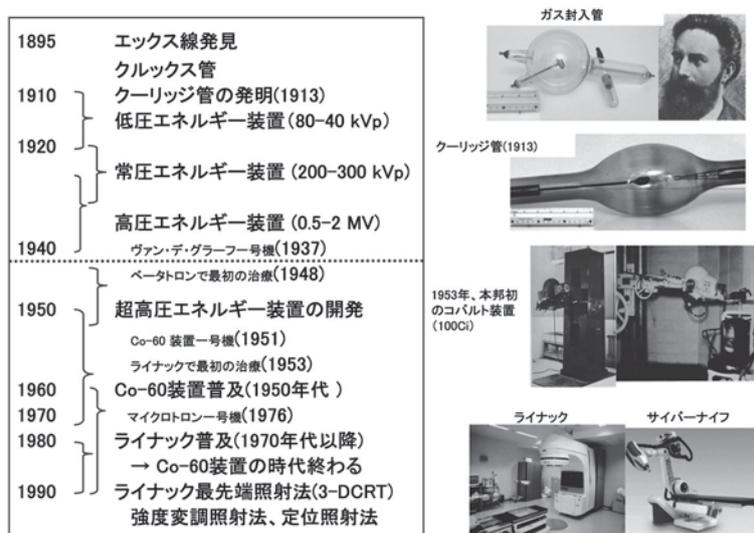


図 1 外部照射法の進歩

らあったが、電子加速に関しては、1940年代になって大電力マイクロ波の発生が可能となって初めて実現した。第二次世界大戦中、レーダー技術の開発を目的としたマグネトロンやクライストロンの開発と高圧パルス技術の開発が行われた結果である。医療用加速器は1950年にイギリスで完成し、1953年にイギリスのHammersmith病院で8 MV Linac を用いて最初の患者が治療された<sup>2)</sup>。本邦の第1号機は、日本電気が1964年に国立がんセンターに納入した米国 Varian 社製 6 MeV 医療用ライナック Clinac-6 である。国産製品としては、1966年に三菱重工が島津製作所と協力し、医療用ライナックを完成した<sup>4)</sup>。

このように、世界で高エネルギー治療装置が普及した結果、放射線治療成績は著明に向上した。このことは、1950年代を境に常圧エネルギー装置に代って高圧エネルギー装置が普及するようになってから、放射線治療成績が格段に向上したという事実でも明らかである(表2)<sup>5)</sup>。その後、加速器の小型化が進み、エネルギーもコバルトより大きな装置が出現したため、1980年代以降、Linac はテレコバルト装置に代わり放射線治療装置の主役となった。近代放射線治療の幕開けである。

#### 2.4 高精度光子線治療

線量を腫瘍に集中させる効果的な方法は、空間的な分布をよくすることで、多方向から病巣を狙う照射法が有効である。歴史的には、1904年の十字火照射や1906年の集光照射に始まり、運動照射法や振り照射法などが試みられ、1942年の回転照射装置の開発でようやく実用化された。これらの照射法はいずれも、均一な照射野を組み合

わせることで行なわれたが、高橋信次が1960年に発表した原体照射法は、装置を360°回転することにより腫瘍体積に放射線を集中させる画期的な方法で<sup>6)</sup>、これが強度変調放射線治療(IMRT)の原形となった。当時は照射方向により腫瘍形状に合わせたカムを用いるアナログ制御であった(図2)。その後、コンピュータ技術の進歩により、多方向からの照射野をそれぞれ不均一な強度に変化させながら照射を行なうことが可能となった。これに、あらかじめ計画した通りの線量分布を可能にしてくれるインバースプランを組み合わせ、病巣の選択的照射を可能にしたものがIMRTである。その結果、頭頸部腫瘍では唾液腺機能を温存しながら高い局所制御が得られ、前立腺がんでは周囲臓器の障害を増加させることなく病巣線量の増加が可能となったのである<sup>7,8)</sup>。また、小型化されたLinacをロボットアームにとりつけて、標的を追跡照射するサイバーナイフも開発された。最近はさらに、画像誘導放射線治療が開発され、以前は余り対象でなかった疾患にまでその適応が広がっている。

一方、1968年、Leksellらはガンマナイフを開発した。これは、多数のCo-60線源を半円球ヘルメットに同心円状に配置し、細いビームを多方向から集中させる照射法である。1回で大線量を



(a)



(b)

図2 原体照射法は、高橋信次により1960年に発表され、今日の強度変調放射線治療(IMRT)の原形となっている。(a)多分割絞り(MLC)と打ち抜き照射装置。(b)多分割絞りの開口を制御するためのカム。(森田皓三氏提供)

表2 高エネルギー放射線による生存率の改善

| 疾患         | 200 kV X線   | 高エネルギー放射線   |
|------------|-------------|-------------|
| ホジキン氏病     | 30 ~ 35 (%) | 70 ~ 75 (%) |
| 子宮         | 35 ~ 45 (%) | 55 ~ 65 (%) |
| 卵巣         | 15 ~ 20 (%) | 50 ~ 60 (%) |
| 膀胱         | 0 ~ 5 (%)   | 25 ~ 35 (%) |
| 前立腺        | 5 ~ 15 (%)  | 55 ~ 60 (%) |
| 睪丸(セミノーマ)  | 65 ~ 70 (%) | 90 ~ 95 (%) |
| 睪丸(非セミノーマ) | 20 ~ 25 (%) | 55 ~ 70 (%) |
| 上咽頭        | 20 ~ 25 (%) | 45 ~ 50 (%) |
| 扁桃腺        | 25 ~ 30 (%) | 40 ~ 50 (%) |
| 網膜芽細胞腫     | 30 ~ 40 (%) | 80 ~ 85 (%) |

Conquest of Cancer, Report of the National Panel of Consultants of the Committee in Labor and Public Welfare United States, p.51, 1970より引用, 改変

照射する場合を定位手術的照射 (Stereotactic Radiosurgery; SRS) といい、分割して照射する場合を定位放射線治療 (Stereotactic Radiotherapy; SRT) と呼ぶ。治療装置はガンマナイフ ( $\gamma$  線) を用いる場合と、Linac (X 線) を用いる場合がある。元来は頭蓋内病変に対して開発された治療法であったが、1990 年代になって肺や肝臓など体幹部に対しても応用されるようになった。

### 3. 粒子線治療の歴史

#### 3.1 速中性子線治療

速中性子線は、粒子線治療の中では最も長い歴史を有するが、不幸な経過をたどったといえる。1938 年に米国 Berkeley で開始されたものの、一時期否定された。1960 年代、英国で見直されたのを契機に日米欧で隆盛を極めたが、1980 年代後半に再度批判が高まり、臨床研究を中止する施設が相ついだ。これは、速中性子線治療が一部の患者で効果が得られたものの、多くは強い晩期障害に悩まされたからである<sup>9)</sup>。ワシントン大学は、世界で速中性子線治療を行う最後の施設であったが、最近、陽子線治療を開始した。

#### 3.2 パイ中間子線治療

パイ中間子は、1935 年に日本の湯川博士によりその存在が予言された素粒子である。最初の臨床応用は 1974 年のロスアラモスで行われたが、その後、カナダとスイスでも行われるようになった。パイ中間子は 400 MeV 以上の陽子 (または電子) を高質量のターゲットに衝突させたときの核反応によって生成するが、治療には負のパイ中間子が使用される。負のパイ中間子は、飛程終末部で媒体の原子核に捕獲され、捕獲した原子核は崩壊し、飛程の短いイオン片となる (スター現象)。パイ中間子線は軟部腫瘍などに有効性を示したが、RBE が約 1.5 と期待したほど高くなく、また線量分布もそれほど切れが良くない、などの問題点が指摘され、結局、世界の 3 カ所で行われていた臨床応用はすべて中止になった。

#### 3.3 陽子線治療

陽子 (原子核) の歴史は古い。1900 年代初頭、アーネスト・ラザフォードは窒素ガスをアルファ線で照射することにより、酸素原子と水素原子の原子核が生成されることを発見した。この原子核が、ギリシャ語で第一を意味する “PROTOS” に

因んで Proton と名付けられた。イギリスの物理学者のウィリアム・ヘンリー・ブラッグは、荷電を有した粒子 (陽子や軽イオン) は任意の飛程を有しているという現象を発見した。その説明として、イオン化を引き起こす相互作用の確率は粒子速度が遅くなるほど大きくなり、その結果、任意の深さで線量ピークを形成するとした。

陽子線治療を行うためには加速器が必要である。1930 年に米国のアーネスト・ローレンスがサイクロトロンを発明し、それを受けて、1946 年にロバート・ウィルソンは陽子線の臨床応用を提唱し、1954 年に臨床応用がなされた。当時は、もっぱら下垂体腫瘍や脳動静脈奇形 (AVM) など良性疾患が対象で、悪性腫瘍は対象外であった。これは、同じ加速器を用いて行なわれた速中性子線治療の晩期障害が予想以上に強かったため、陽子線でも同じ過ちを繰り返してはならないという反省に基づくものであり、同時に線量分布計算が十分でなかったからである。状況が変わったのは、1973 年に CT が発明され、線量分布計算が可能になってからである。CT により初めて、陽子線治療の最大の魅力であるブラッグピーク特性を活かすことができるようになったのである。近年、世界の陽子線治療施設数は急速に増え、40 施設以上が稼働中で、さらに 20 数カ所が建設中あるいは導入を計画している (表 3)。

陽子線による悪性腫瘍の治療は、1970 年代にまず脈絡膜メラノーマが、ついでより大きな腫瘍に対して分割照射が行われるようになったが、疾患の種類は限られていた。1980 年代の世界の陽子線治療は、70%以上が脈絡膜悪性黒色腫と頭

表 3 世界で稼働中の粒子線治療施設

|            | 国      | 陽子線 | 重粒子線 | 陽子線<br>+重粒子線 | 合計        |
|------------|--------|-----|------|--------------|-----------|
| 北・中部<br>欧州 | 英国     | 1   |      |              | 1         |
|            | フランス   | 2   |      |              | 2         |
|            | ドイツ    | 3   |      | 2            | 4         |
|            | イタリア   | 2   |      | 1            | 3         |
|            | スウェーデン | 1   |      |              | 1         |
|            | スイス    | 1   |      |              | 1         |
| 東欧         | チェコ    | 1   |      |              | 1         |
|            | ポーランド  | 1   |      |              | 1         |
| ロシア        | ロシア    | 3   |      |              | 3 (5.9%)  |
| アフリカ       | 南アフリカ  | 1   |      |              | 1 (2.0%)  |
| アジア        | 日本     | 8   | 3    | 1            | 12        |
|            | 中国     | 1   | 1    | 1            | 3         |
|            | 韓国     | 1   |      |              | 1         |
|            | カナダ    | 1   |      |              | 1         |
| 北米         | 米国     | 16  |      |              | 16        |
|            | Total  | 43  | 4    | 5            | 52 (100%) |

(PTCOG Secretary, March 2014)

蓋底・上頸椎腫瘍で占められ、その他の腫瘍は余り行われていなかった。こういった潮流の中で、唯一筑波大学が体幹部腫瘍を適応にして世界の注目を集めた。いまでは陽子線はいろいろな疾患に用いられ、良好な成績が報告されている<sup>10)</sup>。

### 3.4 重粒子線治療

陽子線とともに注目されている重粒子線は、線量集中性は陽子線とほぼ同じであるが、体内飛跡に沿って発生する2次粒子は陽子線よりも高密度であることから、低LET放射線では効果が乏しかった組織型の腫瘍に対して有効性が期待できる。現在、世界の9カ所で炭素イオン線治療が行われている(表3, 4)。これ以外に、建設中が少なくとも6カ所あるが、さらに少なくとも6施設が建設中である(表5)。照射法としてスキヤニング照射法が主流になりつつある。

放医研では1994年6月、HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba) から得られる炭素線を用いてがん治療臨床試験が開始された。平成15年10月には高度先進医療としての承認が得られるまでになり、2015年8月までに合計9,000名以上の患者が登録された。これまでの経験をまとめると<sup>11, 12)</sup>、炭素線治療は、①疾患部位としては、頭頸部(眼を含む)、頭蓋底、肺、肝臓、前立腺、骨・軟部組織、直腸がん(骨盤内再発)などに有効である。生物学的な特徴を生かすことにより、②組織型では、光子線が効きにくいとされる腺がん系や肉腫系腫瘍などに対して有効である。また、ブラッグピーク特性と生物学的特徴を活かすことにより、③いろいろな疾患で短期小分割照射法が有効であった。例えば、肺(肺野末梢の早期がん)や肝は1, 2回で治療を終える超短期照射が可能で、また前立腺や子宮がんでは20回/5週照射、頭頸部や骨・軟部では16回/4週照射と、一般の放射線治療に比べて短期の照射が可能であった。

### 4. ま と め

最近の放射線治療の技術進歩は目覚ましい。ことに20世紀後半に開発された定位照射法やIMRTなどの3次元高精度照射法は、放射線治療の適応と可能性を飛躍的に高めてくれた。一方、これまではごく一部の施設でしか行われていなかった陽子線や重粒子線治療も、わが国で先進医

表4 世界で稼働中の重粒子線治療施設

| Institute /Hospital | Location (Country)   | Vendors               | Period             | Rx Rooms | Irradiation method                 | Energy MeV/u        |
|---------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|----------|------------------------------------|---------------------|
| HIMAC               | Chiba (Japan)        | 4 companies (M+H+T+S) | 1994 ~             | 3+3      | Broad beam Layer stacking Scanning | 400(C)              |
| HIBMC               | Hyogo (Japan)        | Mitsubishi            | 2001~              | 5        | Broad beam                         | 320(C) 230(P)       |
| IMP                 | Lanzhou (China)      | IMP                   | 2006~              | 2        | Broad beam Layer stacking          | 100 for V 400 for H |
| HIT                 | Heidelberg (Germany) | Siemens*              | 2009~              | 3        | Scanning                           | 430(C) 250(P)       |
| GHMC                | Gunma (Japan)        | Mitsubishi            | 2010~              | 3        | Broad beam Layer stacking          | 400(C)              |
| CNAO                | Pavia (Italy)        | CERN+CNAO             | P: 2011~ (C: 2012) | 3        | Scanning                           | 400(C) 250(P)       |
| SAGA-HIMAT          | Saga (Japan)         | Mitsubishi            | 2013~              | 3        | Broad beam (Scanning)              | 400(C)              |
| SPHIC               | Shanghai (China)     | Siemens*              | 2014~              | 4        | Scanning                           | 430(C) 221(P)       |
| PTC UKGM            | Marburg (Germany)    | Siemens*              | 2015               | 4        | Scanning                           | 430(C) 250(P)       |

\* Withdrawals from the business

表5 世界で建設中の重粒子線治療施設

| Institute /Hospital | Location Country        | Vendors          | Start year | Ion | Room | Irradiation method |
|---------------------|-------------------------|------------------|------------|-----|------|--------------------|
| EBG MedAustron      | Wiener Neustadt Austria | CERN+ MedAustron | 2016       | C P | 4    | Scanning           |
| iROCK KCC           | Kanagawa Japan          | Toshiba          | 2015       | C   | 4    | Scanning           |
| IMP                 | Lanzhou China           | IMP              | 2016       | C   | 3    | Scanning           |
| IMP                 | Wuwei China             | IMP              | 2016       | C   | 3    | Scanning           |
| Yamagata Univ       | Yamagata Japan          | Toshiba          | 2020       | C   | 3    | Scanning           |
| Osaka               | Osaka Japan             | Hitachi          | 2019       | C   | 3    | Scanning           |

\* Withdrawals from the business

療として承認されるまでに成長し、さらに普及化に向けて小型加速器の開発が進められている。

### 参考文献

- 1) 日本放射線腫瘍学会・データベース委員会：全国放射線治療施設の2010年定期構造調査結果。日放腫会誌 15, 51-59 (2003)。
- 2) C.G. Orton: Health Phys. 69, 662 (1995)。
- 3) 阿部光幸：日放腫会誌 11, 13 (1999)。
- 4) 日本放射線腫瘍学会 25周年記念誌。放射線腫瘍学会編, JASTRO, 2012年11月。
- 5) Conquest of Cancer, Report of the National Panel of Consultants of the Committee on Labor and Public Welfare United States, 51 (1970)。
- 6) S. Takahashi: Acta. Radiol. Suppl. 242, 1 (1965)。
- 7) K.S. Chao et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 49, 907 (2001)。
- 8) M.J. Zelefsky et al.: Radiology 209, 169 (1998)。
- 9) H. Tsujii: Carbon-Ion Radiotherapy, Springer, (2014)。
- 10) D. Schulz-Ertner et al.: J Clin Oncol 25, 953 (2007)。
- 11) T. Kamda et al.: Lancet Oncol. 16, 93 (2015)。
- 12) H. Tsujii et al.: Jpn J Clin Oncol. 42, 670 (2012)。