

資料3-3

資料3-3-3

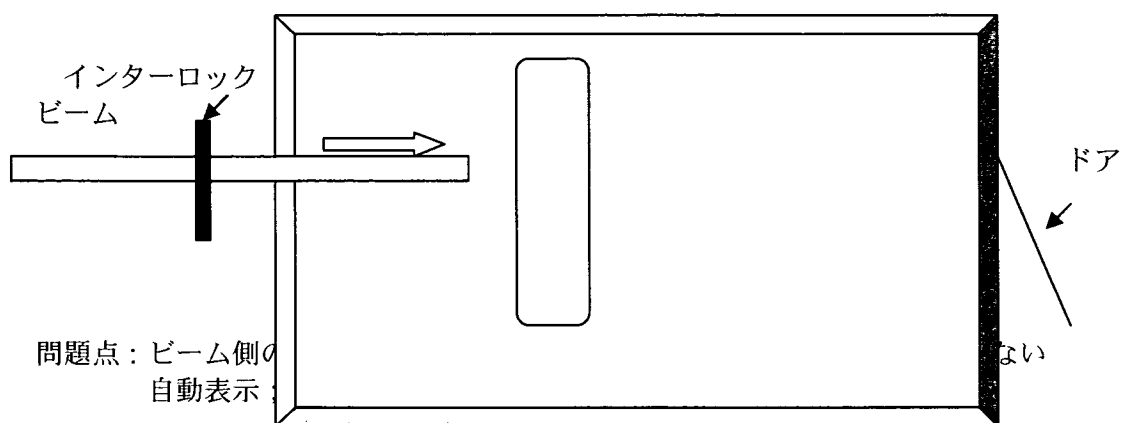
国内の粒子線治療施設

施設名	使用粒子	治療病室数	治療病室以外での照射	医療以外での機器の利用
(独)放射線医学総合研究所 重粒子線医科学センター	重粒子線（炭素イオン線）	2	有り	あり
国立がんセンター東病院	陽子線	不明	不明	不明
兵庫県立粒子線医療センター	陽子線 および重粒子線（炭素イオン線）	6	開発照射室	不明
筑波大学陽子線医学利用研究センター	陽子線	不明	有り	有り
若狭湾エネルギー研究センター	陽子線	1	3	有り
静岡県立静岡がんセンター	陽子線	不明	不明	不明

中性子捕捉療法

原子炉	施設	脳	皮膚	その他	合計	治療期間
HTR	日立製作所	13	0	0	13	1968-1974
JRR-3	日本原子力研究開発機構	1	0	0	1	1969
MuITR	武蔵工業大学	99	9	0	108	1977-1989
KUR	京都大学原子炉実験所	47	14	0	61	1974,87,90-95
KUR-M	京都大学原子炉実験所	24	5	7	36	1996-
JRR-2	日本原子力研究開発機構	33	0	0	33	1990-1996
JRR-4	日本原子力研究開発機構	15	0	0	15	1999-
	合計	230	28	7	265	

・ 標識



資料3-4 IMRTと陽子線治療による二次発がんの危険性

Intensity-Modulated Radiation Therapy, Protons, and The Risk of Second Cancers

Eric J Hall

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 65(1): 1-7, 2006

要 約

Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)は腫瘍体積に線量を集中し、一方、正常組織への線量を減少できる。しかし、IMRTの問題は放射線誘発二次発がんを増加させる可能性があることである。この原因はより多くMUを投与することになり、漏えいのために全身線量が多くなり、大きな照射野を使うため低線量に照射される正常組織体積が大きくなるためである。IMRTでは長期生存者の固形がん発生が2倍になるとされている。局所腫瘍制御率の改善と急性毒性の減少を考えた場合、この結果は高齢の患者には受け入れられる。一方、二次発がんは子供の患者に多く起こるため、これが2倍になることは受け入れられない。IMRTは子供には3つの理由で特殊な治療となる。第1は成人より子供は放射線感受性が高い。第2は治療体積からの散乱線が子供のように小さい身体にはより重要になる。第3は多くの子供のがんは生殖細胞の変異が関係しているため、遺伝的脆弱性の問題が示唆される。現在のライナックからの散乱線は避けることも出来る。漏えい線量は減少できるが、かなりの費用が必要である。多の方法はX線の代わりに陽子線を使用することである。しかし、陽子線治療にペンシルビームが使用されていないと、この代替は有用にはならない。ほとんどの陽子線治療施設は十分な照射の作成に passive modulationを使用し、IMRTより高い有効線量を患者に照射している。陽子線の利点は scattering beamを使用した場合にのみ認められ、IMRTの約1/10の線量となる。

放射線治療の最も重要な進歩の多くは、技術と機器の進歩に由来している。例えば、テレコバルトやライナックの様な超高压治療機は第二次世界大戦の技術から派生してきたもので、その後、治療計画に利用されているコンピュータの進歩がある。これらの進歩はIMRTという高度の技術に集約された。

IMRTは腫瘍体積に線量を集中させる一方、正常組織の線量は減少できる。この特徴は大きな前進であり、特に子供では有用であった。その理由は、正常組織の線量低下はその後の発育障害を回避できることにある。しかし、IMRTも問題は放射線誘発二次発がんを増加させる可能性がある。最初の治療で長期の障害を持ったまま生存するよりも悪いのは、原発腫瘍より予後不良の放射線誘発二次発がんが起こることであった。

現在、米国の大きながんセンターで治療を受けた患者の約10%は別のがんになっている。その原因は生活習慣、遺伝的問題、最初の治療法に関連すると思われる。こ

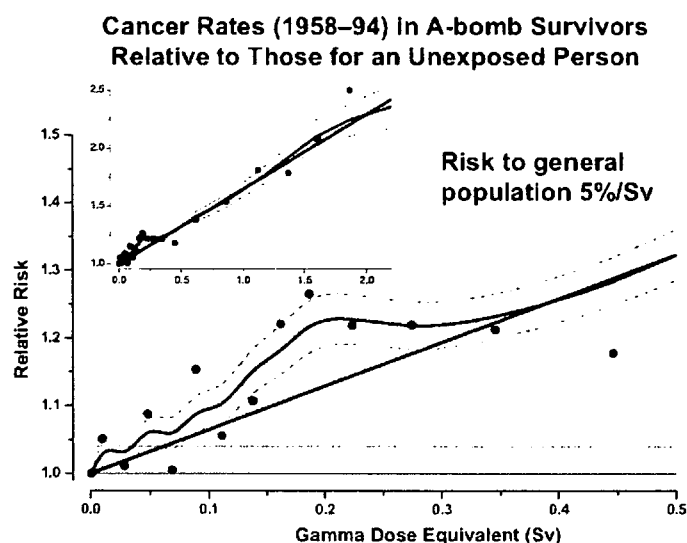


図1. 非被爆対照者に対する原爆被爆生存者のがん発生頻度(1958-1994)。(上段)線量—影響曲線は2.5Svまでは大体直線関係になっている。(下段)低線量領域では高線量領域から直線的に外挿した線より、低線量の幾つかの点が上方になり、広がっていることを示している。(Redrawn from Pierce and Preston (6).)

の最後の問題が今回の主題である。

放射線誘発がんの定量的データ

放射線誘発二次発がんの知識は原爆の被爆者、原子炉事故、放射線治療後の二次発がんを含めた医療被曝、に由来する。図1は原爆被爆者の放射線誘発がんのデータである。約0.15Sv～2.5Svの間で発がん線量の間には直線関係が認められる。これらのデータは放射線誘発がんの知識に関して、我々の絶対的基準(gold standard)となっている。がんは消化管や肺などの身体の上皮に発生する癌と、乳腺の様にホルモンで制御される組織の腫瘍が基本である。表1はnational Council on Radiation Protection and Measurement (NCRP)報告116からの抜粋であるが、大腸、肺、胃を原発とした場合、二次発がんの部位別可能性の頻度を示している。

多くの場合、放射線治療患者における二次発がんの可能性は、至適対照群が存在しないために推測が困難である。至適対照群とは最初のがんが同一で、放射線治療を受けなかった患者群である。例外的なものとして、前立腺癌と子宮頸癌がある。この場合は放射線治療に対して手術という選択肢がある。二次発がんの研究に有用な他の例としては、ホジキン病がある。ホジキン病では若い女性の乳がん発生という見逃せない明瞭な問題がある。放射線治療患者における誘発がんは、日本の原爆被爆生存者の様に、治療部位の隣接部位あるいは遠隔部位に発生する。がんの種類は多彩であるが、相対頻度は低い。さらに、大量被ばく部位には肉腫が発生するが、これは被ばく部位または近隣に発生する。この発見は原爆被爆生存者とは一致しない知見であり、被爆者では肉腫の発生は増加していない。その理由は被爆者の被ばく線量が少ないためと考えられる。放射線治療患者による肉腫患者が少ないが、相対的危険性は多いことが特徴である。放射線治療患者における誘発がんは、若い患者が放射線治療をうけ、治療成績が改善するにつれて、ますます重要な問題となってくる。

表2は放前立腺癌を射線で治療した患者における二次発がんの文献的大規模研究をまとめたものであり、手術で治療した患者と比較している。この研究は米国がんセンターの Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) データに基づく極めて大規模なものである。この研究の結果は図2にまとめた。治療後10年までで、誘発癌の頻度は約1/70であった。放射線誘発癌の部位は直腸、膀胱、大腸、肺であり、あるものは近接、あるものは遠隔部位であった。さらに肉腫は大線量照射部位ないしは隣接部位に発生した。

Table 1. 致死性二次発がんの臓器別生涯頻度

Organ	Probability of fatal cancer (%/Sv)
Bladder	0.30
Bone marrow	0.50
Bone surface	0.05
Breast	0.20
Esophagus	0.30
Colon	0.85*
Liver	0.15
Lung	0.85*
Ovary	0.10
Skin	0.02
Stomach	1.10*
Thyroid	0.08
Remainder of body	0.50
Total	5.00

* Prime site for developing a second malignancy.

Table 2. 放射線治療と手術で治療された前立腺がん (SEER program), 1973-1993

	RT	Surgery
Persons at risk	51,584	70,539
Person-years at risk	218,341	312,499
Average follow-up after diagnosis (years)	4.2	4.4
Average age at diagnosis (years)	70.3	71.4
Average age at second cancer diagnosis (years)	75.3	77.0
Person-years at risk (%)		
0-1 years after primary diagnosis	18.2	17.4
1-5 years after primary diagnosis	52.1	51.5
5-10 years after primary diagnosis	22.7	23.4
10+ years after primary diagnosis	6.9	7.7

Abbreviations: RT _ radiation therapy; SEER _ Surveillance Epidemiology and End Results

IMRT の影響

通常の放射線治療に代わるものとして IMRT を考えた場合、2つの因子を考慮する必要がある。第1はより多くの MU (monitor units) が使用され、より広く全身が照射されることになる。第2はより広い照射野が使用され、より広い範囲の正常組織が低線量被ばくを受けることである。

(1) MU の増加： 修飾された照射野からアイソセンターに特定の線量を IMRT により投与するには、加速器を長時間運転させておく必要があり、その結果、より多くの MU が必要になる。そのため、漏えい線量のために、全身の線量は増加することになる。

(2) 正常組織の低線量被ばく： 正常組織の大きな体積が低線量に被ばくすることの重要性は、放射線誘発がん和被ばくの線量影響関係の形態に依存する。図3は1957年 Gray が M.D. Anderson 病院で講演したときの古典的文献から引用したものである。X線の各種線量でマウスを全身照射後、白血病の発生を見たものである。Gray は線量と白血病発生の曲線の形を、線量に従って増加する transformed 細胞誘発と、線量が増加して殺される細胞のバランスによって説明した。これらの2つの因子のバランスは、低線量域では急激に上昇し、平坦となり、高線量域では急速に低下する曲線を形成することになる。このモデルは動物の全身照射で発生する白血病には適合するが、ヒトの固形腫瘍には当てはまらないと考えている。

図4は広い範囲の線量を照射した場合誘発されるがんの線量関係を示している。原爆被爆生存者のデータから、0.1~2.5Sv の間には直線関係が見られた。低線量域では、危険率は多少高めになるが、統計的には有意ではない。低線量域では線量と影響関係曲線の形は不明瞭である。2.5Sv 以上の領域では線量影響関係曲線の形はやはり不明瞭であるが、この線量域での形は放射線治療後の二次発がん頻度の点から、極めて重要である。もし、白血病に対する Gray のモデルが適用できると、高線量照射は発がんの点からは重要ではなくなる。しかし、この結果は臨床上の経験とは一致せず、臨床では放射線二次発がんは高線量照射体積内あるいは近傍に発生している。図5はワシントンの国立がんセンターの Elaine Ron 博士によって収集されたデータであるが、乳腺、膀胱、胃の3つの組織では、低線量域では線量の関数で発がんが急速に増加し、平衡に達する。しかし、細胞死のため、高線量域では急速に低下することはない。

Percentage Increase in Relative Risk of Second Cancers for RT vs. Surgery in Prostate Cancer Patients

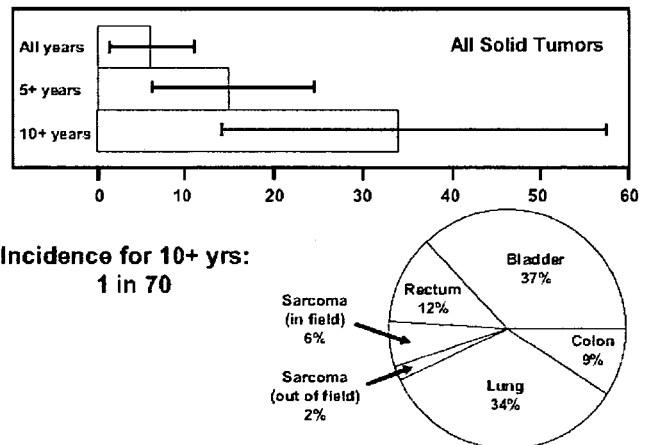


図2. 上方の図は前立腺がんが放射線治療を受けた患者について、治療後の年数と全固形がん発生の相対的危険性の増加との関係を百分率で示している。エラーバーは95%信頼範囲である。All year は治療後の all year を示している。この場合に標準誤差が小さいのは、患者数が多いためである。多くの患者は5-10年後には生存していない。下方の図は主な放射線誘発がんの部位である。膀胱、肺、直腸、大腸にがんが発生している。少数の肉腫は大量の照射が行われた部位に発生した。The figure is courtesy of Dr. David Brenner. Data are from Brenner *et al.* (9).

Leukemia from Whole Body Irradiation of Mice (Gray, 1957)

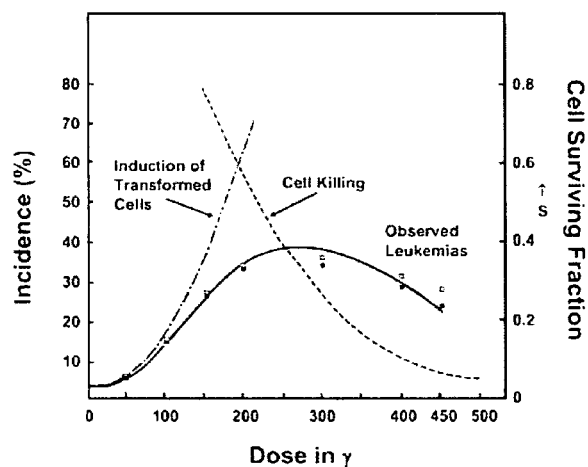
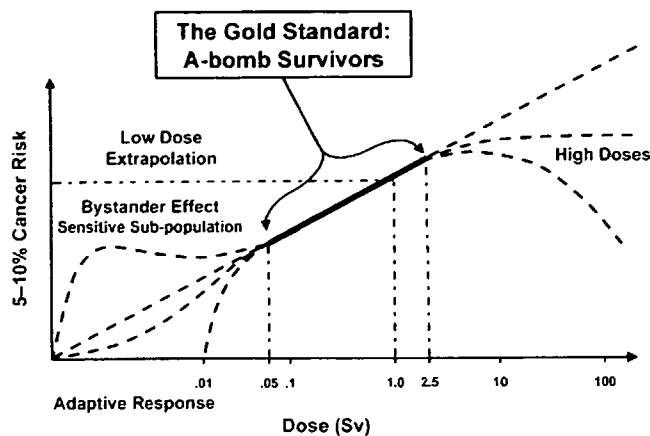


図3. Gray により導入された概念の説明。放射線誘発がんは“bell”形になる。その理由は異形細胞の誘発と細胞死のバランスに寄るためである。図は Gray (12) から適合させた。



Dose Response for Carcinogenesis at High Radiation Doses

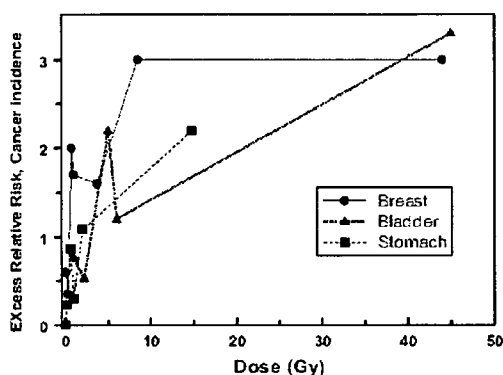


表3は通常照射と比べてIMRT後に起こる放射線誘発致死がんの頻度の各種予測をまとめたものである。HallとWuuはIMRT後の放射線誘発がんの頻度を通常治療の約2倍と推定した。Kryらはいろいろの加速器をいろいろのエネルギーで使用して、Hall等の研究結果とほぼ同様な結果を得た。幾つかの機器は他のものより漏えいが多いが、全体的結論としては、IMRTは通常の放射線治療に比べて、放射線誘発がんを約2倍多く発生する。3D-CRTと比較して、IMRTは長期生存者に対して放射線誘発固形がんを約2倍多く発生することになる。その理由として、MUが多いことと、線量分布の変化の複合が考えられる。

子供の特別な場合

子供にIMRTを使用するには、3つの理由で特別な場合となる。第1に子供は放射線誘発がんの感受性が成人より少なくとも約10倍高い。

第2は治療体積から散乱する放射線は、成人の大きな身体に比べて、子供の小さな身体にはより重要な意味がある。第3は遺伝的感受性の問題である。子供のがんの多くは胚細胞の変異が関係しており、放射線誘発がんの感受性が高い。これらの因子を順々に議論する必要がある。

(1) 子供の感受性：日本の原爆のデータが整うにつれて、放射線誘発がんの生涯の危険性が、

図4. ヒトの放射線誘発がんに対する線量—影響関係の説明。原爆のデータが“gold standard”で、0.1～2.5Gyの線量の間では最も定量的なデータになっている。この範囲以下の線量域では、such as International Commission on Radiological Protection or National Council on Radiation Protection and Measurementsの様な標準的組織が高線量域からの直線的外挿を推奨している。しかし、bystander effectや一部のヒトは放射線感受性が高いため、この方法では過小評価になると推測される一方、適応減少などがあるため、直線的外挿では低線量域の過大評価になるとの推測もある。放射線治療の特徴である高線量では、線量—影響関係には両方の不明瞭な部分が存在する。危険性は線量と共に直線的に増加する、平衡に達する、高線量域では細胞死のため低下する？

図5. 3種のがんの放射線誘発に対する線量—影響関係は、広い線量域でデータが利用できる。低線量域は原爆生存者からのデータが、高線量域は放射線治療患者からのデータがある。The figure was compiled by Dr. Elaine Ron, National Cancer Institute (13).

Table 3. 前立腺がんのため放射線治療を受けた患者の致死放射線誘発がん推定危険度 (%/Sv)

Hall and Wu (4)		
Conventional 6 MV		1.5
IMRT 6 MV		3.0
Kry et al. (5)		
Conventional 18-MV	Varian	1.7
IMRT 6-MV	Varian	2.9
	Siemens	3.7
IMRT 10-MV	Varian	2.1
IMRT 15-MV	Varian	3.4
	Siemens	4.0
IMRT 18-MV	Varian	5.1

Abbreviations: IMRT = intensity-modulated radiation therapy; MV= megavoltage; RT= radiation therapy.

年齢の関数として著しく異なることが明らかになってきた。データを図 6 に示した。放射線誘発がんについて一般的に言われている Sv あたり 5% という数字は、全ての年齢に対して平均的なものがある。若い女性では Sv あたり 15% 近くの危険率となり、60 才以上になると Sv あたり 1% 近くまで低下する。子供では放射線治療後に放射線誘発がんが高頻度に発生することが、多くの例で見られており、代表的なものとして、ホジキン病で治療を受けた子供に乳がん発生率が高いことが知られている。

- (2) 治療体積からの散乱線： 子供に比較的高い線量を投与すると、治療部位に隣接した放射性臓器に大きな危険をもたらす。この危険は子供の身体は成人に比べて小さいための直接的な結果である。言い換えると、成人に比べて子供では放射性臓器が隣接している。この因子は図 7 で説明している。
- (3) 遺伝的感受性： 過去数年間に、ATM、BRCA1、rad9 の様な幾つかの遺伝子の単一不全が、マウスの胎児線維芽細胞において、放射線感受性発がん変異を増加させることが明らかになっている。子供のがんの多くは胚細胞の変異を含んでおり、放射線誘発がんの感受性を増加させること可能性が示唆されている。放射線で治療を受けたホジキン病の患者の研究では、乳がんの発生頻度が増加するが、ウィルムスがんや神経芽腫の様な他のがん患者に比べて、乳がんを発生しやすいことが示唆されている。
- (4)

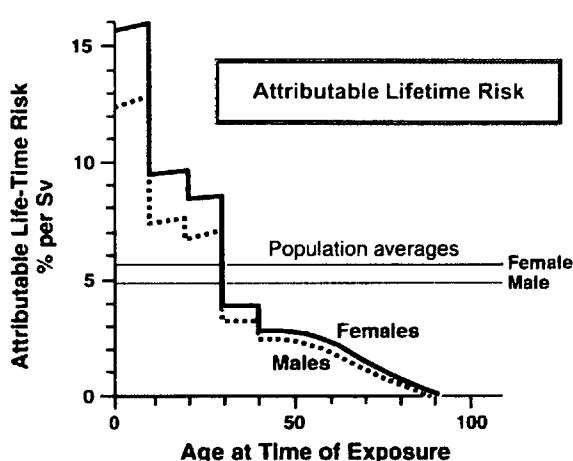


図6. 被爆時の年齢毎の1回小線量被ばくによる生涯危険度。年齢により放射線感受性は著しく低下することに注目。若い年齢群の高い危険性は年齢が高くなるまでは続かない。これらの推定は線量にmultiplicativeモデルを用いて、dose-rate effectiveness factor (DDREF)を2としている。The figure was adapted from International Commission on Radiological Protection (ICRP) Publication 60 (14).

Same Leakage for Adult RT vs. Pediatric RT — But in Pediatric RT Scatter from the Treatment Volume Is More Significant

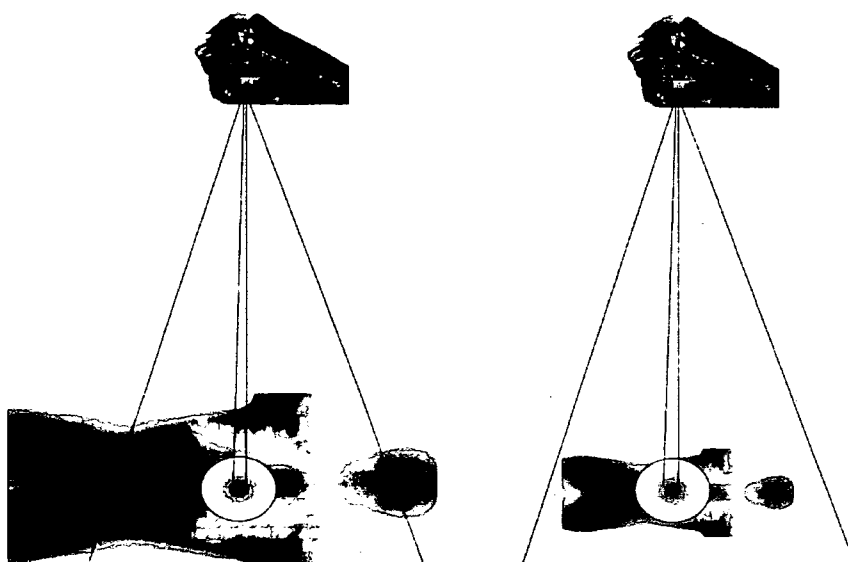


図 7. 小児期に原発腫瘍を放射線で治療された場合、同一治療が成人に行われた場合に比べて、避けることの出来ない大線量を周囲の組織が被ばくする可能性がある。その理由は子供は単に臓器が隣接しているためである。

ライナックからの放射線漏えいの原因

典型的ライナックからの最大許容漏えいは国際的同意により管理されている。ヘッドからの漏

えいはアイソセンターにおける線量率の0.1%と規定され、MLCからの漏えいは1-3%程度となっている。この漏えいはMLCをセロベンドによるブロックに変えた場合、許容できるものと考えられる。セロベンドによるブロックでは約5%の漏えいがある。この放射線漏えいの結果、局所腫瘍に放射線治療を受ける患者は、実際には全身に放射線を被ばくしていることになる。さらに、IMRTが利用されると、ある時間には一部の照射野のみが開いていて、ヘッドからの漏えい以上の線量がMLCから漏えいしている。図8はバージニア医科大学のPaul Keall博士の研究結果であるが、60リーフと120リーフのMLCからの漏えい線量をモンテカルロ法で計算したものである。MLCからの漏えいは身体の遠隔部位に散乱する放射線となる。

陽 子

この時点で、X線を陽子線に置き換えた方がよいと言っているようである。その理由として、この種の粒子線は正常組織の被ばく体積を減少させ、結果的に二次発がん頻度を減少させるからである。しかし、この様な結果は陽子線装置がペンシル・スキャン・ビームを使用している場合のみ当てはまる。多くの陽子線治療施設は十分な照射野を確保するために、passive modulationを利用している。Passive modulationでは照射野の辺縁から離れた部位の線量は、X線によるIMRTより10倍近く多い線量となっている。陽子線の利点はscanning beamを用いて、X線による線量より10倍低い線量となったときのみである。

X線を用いた場合、二次的光子の放射線は照射野付近で主に発生する散乱と、照射野から離れた部位で主に発生する漏えいからなっている。照射野の外側近傍では、線量は3D-CRTよりIMRTの方が少なくなっている。しかし、照射野から離れた部位では、IMRTの方が多くなっている。その理由はIMRTはMUが多くなり、それに伴って漏えい線量も多くなるためである。IMRTと3d-CRTのカーブは図10に示すように交差している。

結 論

誘発がんは放射線治療後時間の経過と共に増加し、高齢者では治療後10年までに約1.5%に達する。この数値はIMRTの様な新しい方法では約2倍になると思われる。前立腺がんなどの高齢の患者では、局所腫瘍の制御率が改善し、急性毒性が減少すれば、二次発がん頻度が1.5%から3%の2倍に増加しても、容認されるであろう。これらの改善は臨床試験ではまだ確認されていない。他方、子供は特別な場合に当たる。二次発がん頻度が子供では高く、2倍になるのは容認できないであろう。

重要な点は、現在の漏えい放射線量は避けられるものである。機器製造業者は規制に従って製造しており、規制は変更できるものである。X線の場合、漏えい放射線の問題を軽減するために、3つの方法がある。

- (1) 治療ヘッドを遮蔽する方法は増加している。例えば、20cmのタングステンを追加すると、漏えいは90%減少する。
- (2) 二次放射線の防止が導入できる。これはsecondary jawにMLCの追跡をさせる方法である。この修飾はMLCによる漏えいを結果的に減少することになる。
- (3) IMRT専用にするライナックにはflattening filterは不要である。Flattening filterを取り除くと、照射野中央部位での線量率を増加すると共に、散乱放射線源を取り除くことになる。

これらの方法はX線ライナックから漏えい放射線を著しく減少させることになる。子供の治療で重要なIMRTに代わる方法としては、X線の代わりに陽子を用いる方法である。しかし、米国の陽子線治療施設における現在の治療器が本質的に持っている問題は、治療に必要な十分に大きな照射野を作成するために、scattering foilが使用されている。この方法は必ず中性子を発生し、通常の放射線治療で発生する漏えい線量より多い全身等価線量を照射することになる。Scanning beamは中性子を発生しないため、結果的に、全身線量を減少することになる。ヨーロッパでは幾つかの施設でscanning beamが使用されているが、現在までのところ米国にはない。Scanning beamを使用することで陽子の利点を実際に完全に利用できるようになる。

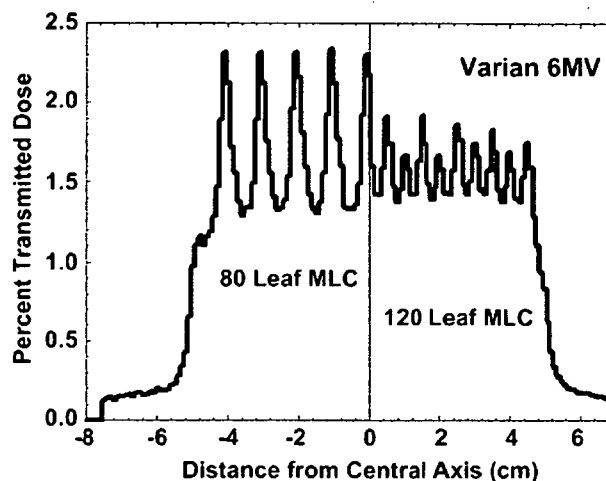


図8. 6-MVライナックのMLCを通過する漏えい放射線。The figure is courtesy of Dr. Paul Keall and based on data from Kim *et al.* (21).

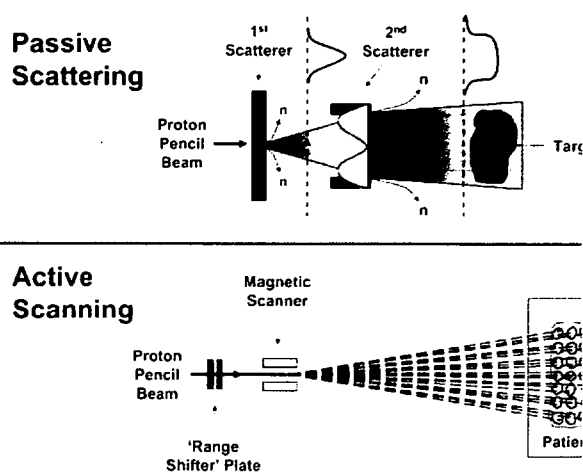


図9. サイクロトロンあるいはシンクロトロンからの陽子線はペンシルビームを形成する。実際の照射野を治療するためには、ペンシルビームを foil で散乱するか scan するかである。Passive scattering は極めて簡単な方法であるが、患者の全身的実効線量を増加させる欠点がある。

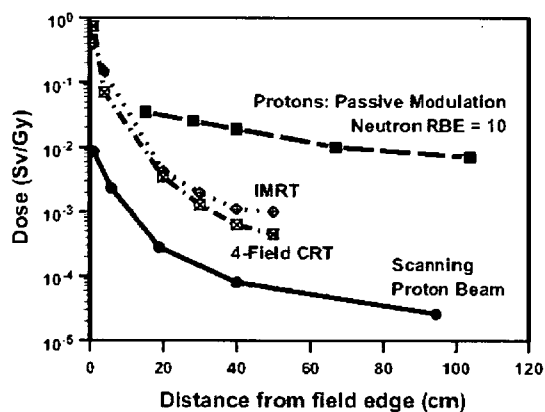


図10. アイソセンターにおける線量の関数で照射野の辺縁外側における等価線量を示した。Passive modulationによる陽子、scanning陽子線、6MV X線を用いて4門CRT照射とIMRTの場合である。線量は大体の推定で、施設によってかなり異なる。Passive modulationはYan *et al.* (19)のデータであり、10X10cmの照射野に変換し、中性子のRBEあるいは線質係数を10としている。ペンシルビーム scanningのデータはSchneider *et al.* (18)のもので、10X10cmの照射野に変換し、中性子のRBEあるいは線質係数を10としている。陽子線の両者の曲線はDr. Harald Paganetti, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical Schoolが作成した。X線のデータは4門CRT and IMRTである。Unpublished data for a 6-MVライナックの未公開データはDr. C. W. Wu, Columbia University Medical Center, New Yorkのものである。

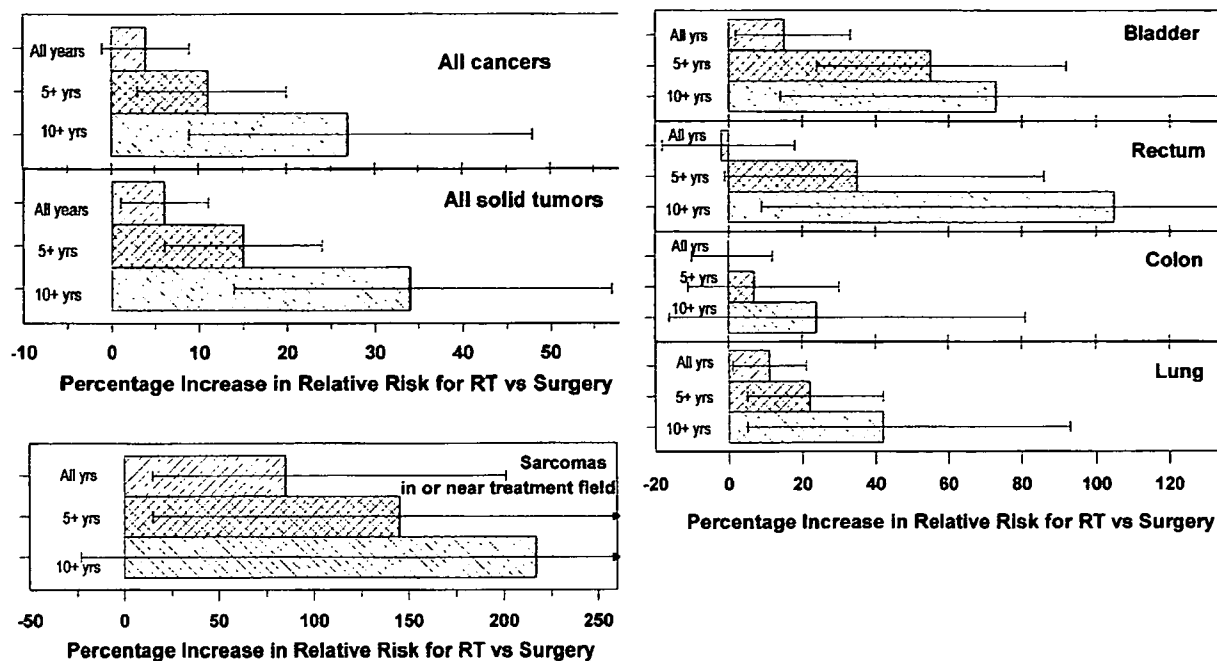


図 2 の追加 非放射線治療患者と比較して放射線治療患者における二次発がんの相対的危険度を%増加率で示した。結果は前立腺がんが診断された年齢と、診断された以後の時間に合わせてある。バーは95%信頼範囲を示している。

Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, *et al.* Second malignancies in prostate patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88:398–406.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

著 書

該当するものではありません。

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻 号	ページ	出 版 年
	該当するものではありません。				

平成19年度 厚生労働省科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

IV. 研究成果の刊行物

該当するものではありません。