

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461898

研究課題名(和文) スポットスキヤニング法による頭頸部癌に対する強度変調陽子線治療計画の開発

研究課題名(英文) Development of intensity-modulated proton therapy (IMPT) for head and neck carcinoma

研究代表者

土屋 和彦 (TSUCHIYA, KAZUHIKO)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：60580892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：当院で強度変調放射線治療(IMRT)にて根治的放射線治療を行った下咽頭癌7例に対し処方線量やターゲット、線量規制も両プランとも同じものを用い強度変調陽子線治療(IMPT)治療計画を作成し、IMPTの優位性があるかを検討した。7例全てにおいて線量規制を満たすプランが作成可能であった。IMPTとIMRTの治療計画を比較したところターゲットへの線量分布には差が無いもののIMPTの方が線量低減側の耳下腺、および口腔への平均線量を優位に低くすることが可能であった。もし臨床応用が可能となれば強度変調陽子線治療は強度変調放射線治療に比べ治療効果を損なうことなく更に有害事象が低減出来る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Seven patients with hypopharyngeal cancer who treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in our institution were selected and intensity-modulated proton therapy (IMPT) plan were created for each patient using same dose constraint, targets and prescribe dose of original IMRT plan. mean dose to both parotid gland and mean dose to the oral cavity were compared between two plans. IMPT achieved same dose coverage to the targets compared to IMRT and significantly reduced the mean dose to the dose reducing side of the parotid gland and the mean dose to the oral cavity. IMPT may lead to the clinical benefit in regard to reducing toxicities without affecting treatment outcome.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：強度変調陽子線治療

### 1. 研究開始当初の背景

厚生労働省の平成 23 年人口動態統計の年間推計によれば日本人の死因の第 1 位はがんであり全死亡数の約 3 分の 1 を占めている。がん治療の 3 本柱の一つである放射線治療に関しては現在我が国ではがん患者全体の約 25% が放射線治療を受けていると言われていたがこれは欧米の 60% に比べると半分以下の数字であり今後はますますそのニーズが高まる事が予想される。また手術、化学療法と比較し低侵襲な局所療法であり治療効果のみならず QOL も重視される現在においては放射線治療は今後重要な役割と期待されている。

がん自体は全身どの部分からでも発生しうるがその中でも頭頸部領域は咀嚼・発声・嚥下等の数多くの機能が集中している部位である。頭頸部癌に対して手術を行う事によりこれら機能の喪失による QOL の低下、また組織欠損による整容性の問題もあるためこの領域の癌に対しては古くから放射線治療が行われてきている。

今までの放射線治療では唾液腺への線量低減ができず放射線治療後の高度な口腔内乾燥が QOL の点から見ると問題となっていた。しかし強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiotherapy: IMRT) の発展により放射線治療は飛躍的な発展を遂げた。それ以前は照射野内は均一に照射することしか出来なかったものが病変部には線量を集中すると同時に周囲の正常組織の線量を低減するといった照射野内に線量不均一な部分を意図的に作り上げる事が可能となった。この IMRT の頭頸部癌に対する恩恵としては耳下腺への線量低減による唾液腺機能の温存をはじめとした正常組織の線量軽減による有害事象の軽減が一番に挙げられ (図 1) 臨床的にも IMRT の導入により口腔内乾燥の軽減は実現できている。

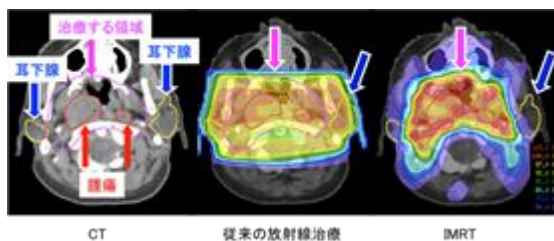


図 1

しかし通常の放射線治療で用いられる X 線は、体内に入った後体表面近くでの線量が最大で、体の内部に進むにつれ線量は徐々に減少する。このため病巣の前後にある正常の組織も同等の線量を受けるため、例え IMRT を行ったとしても病変部周囲の低線量域の線量低減には限界がある。これに対し、加速された陽子線は体内での透過力が高く止まる直前に高い放射線量を放出し、その後は急激に減少する特徴があり、これをブラッグ・ピークと呼ぶ。陽子線によるがんの治療では病巣の深さや大きさに合わせてこのピークの深

さや幅を上げることができ、体表面の正常細胞への影響を抑え、がん細胞に線量を集中させることができる。つまり陽子線は X 線と比較しより病巣のみに効率よく線量を集中でき、かつ周囲の線量を低減させることにより副作用を少なくできる可能性がある。

しかし国内外で一般的に行われている陽子線治療の方法は passive scanning 法と呼ばれる方法であり照射野の深部方向に関しては腫瘍の形状に沿った分布を作りその奥の線量を低減させることが可能であるが、腫瘍の手前に関してそれは困難でありこの部分の線量低減が十分でない可能性があった。またブラッグ・ピークの幅を機械的に拡大するため照射野内の不均一 (強度変調) を作ることは不可能と言えた。これに対し、本学で用いている陽子線治療装置は spot scanning 法と呼ばれる新しい方式を採用している。これは細い陽子線ビームを積み重ねて照射野を作る方法でビーム毎にエネルギーを調節することにより照射野の任意の場所で任意の線量を投与できる可能性のある照射法である。この方法を用いることにより X 線と同様に照射野内の強度変調が可能になると共に病変部周囲の線量は X 線に比し低減させることが可能となる。この結果現在の強度変調放射線治療に比しより線量集中性の高い、すなわち腫瘍には十分な線量を投与しつつその周囲の正常組織には非常に低線量しか照射されない強度変調陽子線治療が実現できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

頭頸部癌に対し、当院の陽子線治療装置のビームデータを用い spot scanning 法を用いた強度変調陽子線治療 (IMPT) の治療計画法を確立する。それを現在の標準である高エネルギー X 線を用いた強度変調放射線治療と比較しターゲットへの線量分布、唾液腺を含めた正常組織への線量の検討を行いその有用性を検討するとともに臨床への導入の基礎を築く。

### 3. 研究の方法

当院で実際に強度変調放射線治療で根治的治療を行った頭頸部癌患者の治療計画用 CT を用いビーム数、方向、スポットサイズ等の様々な因子を検討し様々な治療計画を作成・比較し強度変調陽子線治療計画の基礎を確立する。また同じ線量規制で強度変調陽子線治療計画、X 線による強度変調放射線治療計画を同一の症例に行い腫瘍への線量分布、正常組織への線量を比較し有用性を検討する。可能であれば照射中の腫瘍の縮小が線量分布に与える影響を評価しより高精度な強度変調線治療計画を目指す。

### 4. 研究成果

当院にて強度変調放射線治療にて根治照射を行った下咽頭癌患者の放射線治療計画用

CT 画像および実際に治療に用いたターゲットや脊髄、脳幹や耳下腺などの正常組織の輪郭像を強度変調陽子線治療装置に転送、そのデータを元に強度変調陽子線治療計画を作成した。治療計画に関しては臨床で用いている強度変調放射線治療同様に原発巣、転移リンパ節に加えルビエールリンパ節から鎖骨上窩まで含めた全頸部照射とした。国内の多くの施設では照射野サイズの関係で例えば散乱体法であっても全頸部を含めた陽子線治療は困難であったが当院では照射野が30cmx40cm と広くこの様な大きな容積のターゲットを治療可能である。合計で7例に強度変調陽子線治療計画を作成した。治療計画はいずれも3方向からのビームを用い(図2)、浅い部分の線量を担保するために4cm厚のボラスを体輪郭周囲に擬似的に設定し治療計画を作成した(図3)。

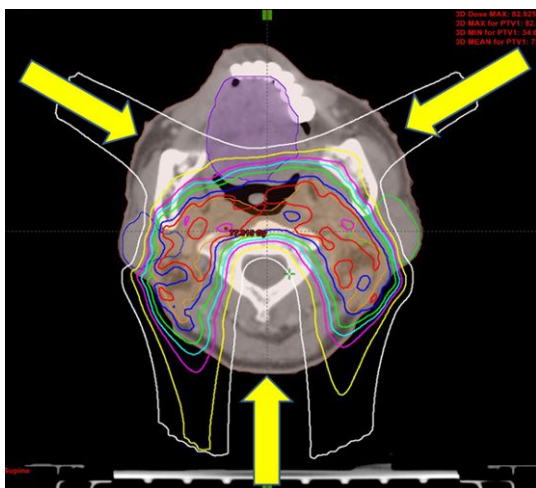


図 2



図 3

線量規制に関しては臨床で使用している強度変調放射線治療と同じものを用いた。7例全てにおいて線量規制を満たすプランが作成可能であった。強度変調陽子線治療と強度変調放射線治療の治療計画を比較したとこ

るターゲットへの線量分布には差が無いものの強度変調陽子線治療計画の方が線量低減側の耳下腺(図4)、および口腔(図5)への平均線量が優位に低くすることが可能であった(表1)。

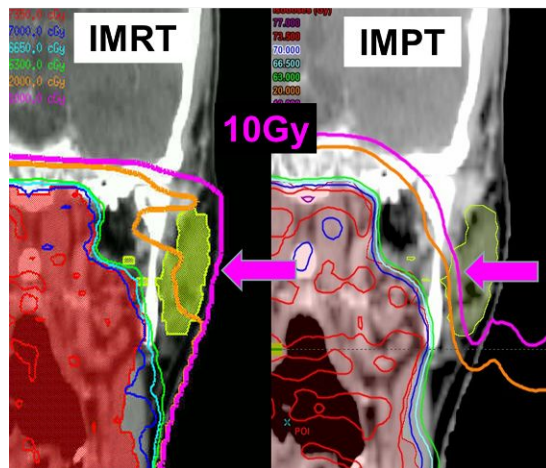


図 4

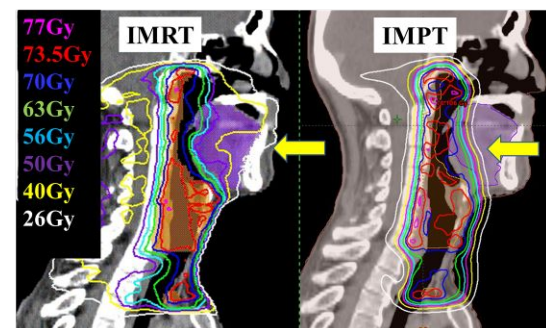


図 5

	IMRT	IMPT	
Parotid gland (dose sparing side) mean dose (Gy)	26.7 ± 2.0	23.1 ± 2.7	p = 0.0156
Parotid gland (non-sparing side) mean dose (Gy)	32.7 ± 7.43	28.9 ± 5.63	p = 0.0781
Oral cavity mean dose (Gy)	41.1 ± 3.4	25.6 ± 6.1	p = 0.0156

Values are mean ± 1 standard deviation

表 1

故にもし強度変調陽子線治療の臨床導入が可能となれば強度変調放射線治療に比べ治療効果を落とすことなく更なる有害事象が低減出来る可能性が示唆された。本研究成果を 54th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) で発表した。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計7件)

土屋和彦、安田耕一、原田八重、鬼丸力也、白土博樹、下咽頭癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)と強度変調陽子線治療(IMPT)の治療計画の比較、第133回日本医学放射線

学会北日本地方会、2015年10月23日-2015年10月24日、艮陵会館(仙台市)

土屋和彦、安田耕一、鬼丸力也、白土博樹、本間明宏、福田諭、清水康、秋田弘俊、当院における下咽頭癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の初期臨床成績、第39回日本頭頸部癌学会、2015年6月3日-2015年6月6日、神戸国際会議場(神戸市)

Tsuchiya K, Nishikawa N, Toramatsu C, Yoshimura T, Matsuura T, Yasuda K, Onimaru R, Shimizu S, Suzuki R, Umegaki K, Shirato H, Dosimetric comparison of intensity-modulated proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for hypopharyngeal cancer: in-silico study, 54th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)、2015.5.18-2015.5.23、Manchester Grand Hyatt (San Diego, USA)

土屋和彦、安田耕一、原田八重、鬼丸力也、白土博樹、当院における下咽頭癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の初期経験、第131回日本医学放射線学会北日本地方会、2014年10月24日-2014年10月25日、艮陵会館(仙台市)

土屋和彦、安田耕一、鬼丸力也、白土博樹、本間明宏、福田諭、清水康、秋田弘俊、当院における下咽頭癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の初期経験、第38回日本頭頸部癌学会、2014年6月12日-2014年6月13日、東京ファッションタウンビル(東京都)

土屋和彦、安田耕一、西川昇、鬼丸力也、白土博樹、本間明宏、福田諭、田口純、清水康、当院における二期上咽頭癌に対する化学放射線同時併用療法、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18日-2013年10月20日、リンクステーションホテル(青森市)

土屋和彦、安田耕一、木下留美子、鬼丸力也、白土博樹、本間明宏、福田諭、清水康、秋田弘俊、二期上咽頭癌に対する化学放射線同時併用療法：併用化学療法に関する後ろ向き比較検討、第37回日本頭頸部癌学会、2013年6月13日-2013年6月14日、京王プラザホテル(東京都)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

土屋 和彦 (TSUCHIYA KAZUHIKO)  
北海道大学・大学病院・講師  
研究者番号：60580892

### (2) 研究分担者

本間 明宏 (HOMMA AKIHIRO)  
北海道大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：30312359

寅松 千枝 (TORAMATSU CHIE)  
国立研究開発法人放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター・主任研究員  
研究者番号：90421825