

粒子線がん治療等に関する施設研究会
令和3年度第1回研究会 オンライン講演会

令和3年度第2回研究会は、令和3年11月16日(火)にオンライン講演会として開催し、建設、設計、メーカー等から51名の参加がありました。

はじめに 遠藤真広 主査 から挨拶があった後、キヤノンメディカルシステムズ株式会社 治療事業部 オンコロジー事業推進担当 大石 悟 氏より「FLASH 研究の現状と今後への期待」について、また、医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 臨床研究センター 副センター長 富吉勝美氏より「湘南鎌倉総合病院附属先端医療センターの現状と将来」について講演がありました。

FLASH 研究の現状と今後への期待

キヤノンメディカルシステムズ株式会社
治療事業部
オンコロジー事業推進担当 大石 悟

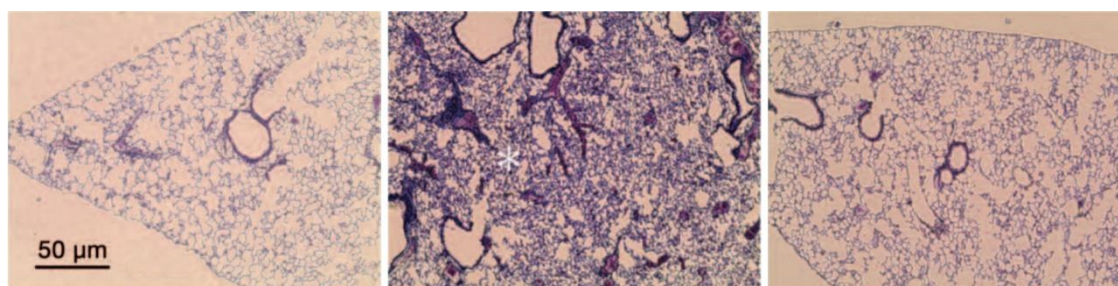
FLASH とは、近年話題になっている放射線生物学上の新しいトピックスで、これまでの照射線量率よりも数百倍以上の超高線量率の放射線を1秒以下という非常に短時間で癌に照射すると、腫瘍部分には通常の治療と同等の効果が得られながら、正常組織は腫瘍部分と比較するとダメージが少ないという現象のことを言います。今回は FLASH について基礎的なご説明をいたします。

—はじめに—

- 最初に注意すべきは、FLASH は未だ基礎研究段階(作用機序の研究、動物実験など)の技術であり、未だ臨床研究が始まってはおらず、定まったプロトコルはないことです。
- しかし、多くの研究サイトから FLASH 効果が報告されており、偶然が生んだ事象、あるいは空虚な事象ではないと考えられています。

—FLASH とは—

2014年にキューリー研究所の Favaudon ら*は、図1に示すように60Gy/sという超高線量率で17Gyをマウスの肺に照射すると、0.03Gy/sの通常の放射線治療で使用される線量率で同じ17Gyを照射した場合に比して、正常の肺の障害(線維化)は少ないが、腫瘍の反応は変化しないことを示しました。



(a) Normal (0Gy/s) (b) CONV-RT 17Gy (0.03Gy/s) (c)FLASH-RT 17Gy (60Gy/s)

図 1. FLASH 効果。(b)では肺組織は大きな障害を受けているが、(c)の障害は軽微である。

*Favaudon et al. Ultrahigh dose-rate flash irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med.* 2014.から引用

この研究が契機になり、FLASH の研究が盛んになりました。FLASH とは、このように超高線量率で高線量を小数回投与することを意味します。より具体的には以下に示す FLASH 条件を満足するものを言います。

	線量率	照射時間	線量投与/回	治療回数
CONV-RT	100mGy/s 以下	数十秒	2-8Gy	5-30 回
FLASH-RT	40G/s 以上	1s 以下	8Gy 以上	1-3 回

*CONV-RT: 通常の放射線治療

FLASH が実用化されると、以下のようなメリット・デメリットが考えられます。

- 患者にとっては？
 - ・(従来よりも一度に高線量を腫瘍に投与できるので)腫瘍制御率の向上が期待できる。
 - ・放射線に起因する副作用が少ない。
 - ・息止めの負担が少ない。
 - ・通院が 1 週間以内で良い。
 - メディカルスタッフにとっては？
 - ・呼吸管理が不要になるので、その分手間が減る。
 - ・位置精度管理がより厳密に要求される。
 - ・1 回当たりの作業は面倒になる。
 - 病院にとっては？
 - ・スループットが向上し、収入が上がる。
- このため、最近、多くの研究発表が行われるようになっていきます。

—FLASH の歴史—

FLASH の歴史は、ほぼ電子線 FLASH の歴史です。しかし電子線 FLASH の適用は体表に近い腫瘍に限られます。以下、ランドマークとなった研究を紹介します。

1974 年 FLASH に関する最初の論文で(1)超高線量投与によって酸素枯渇が発生する、
(2)酸素枯渇によって細胞の生存率は変化することが発表された。

引用文献:Weiss et al. Oxygen depletion in cells irradiated at Ultra-high Dose-rates and at Conventional Dose-rates. Int J radiat Oncol Biol Phys, 1974

2014 年 Favaudon(キューリー研究所、フランス) による先ほど紹介した研究。最初の動物実験。ネズミを 3 グループ((1)放射線を照射しない、(2)17Gy を通常線量率で 1 回照射、(3)17Gy FLASH での線量で 1 回照射)に分けて実験。

結果:(2)は肺の繊維化が進行、(3)は(1)に非常に近い状態であった。

引用文献:Favaudon et al. Ultrahigh dose-rate flash irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. Sci Transl Med. 2014.

2018 年 Vozenin(スイス、ローザンヌ大学) 最初の大型動物を用いた実験

(1)ミニ豚の体表に 22~34Gy の照射を 2 つの方法で実施。

① CONV(通常の放射線治療):5Gy/min(=83.3mGy/sec 通常の線量率)

② FLASH:300Gy/s(CONV の約 3600 倍の線量率)

結果:①は皮膚に線維化らしきものが見られ、②はほとんど影響無し。

(2)0.5cm 程度の腫瘍(GTV)を形成した 6 匹の猫に FLASH 線量率で 25~41Gy を照射。

結果:28Gy 照射の 1 匹で再発、それ以外の 5 匹は CR(完全奏効)。

引用文献:Vozenin et al. The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-pig and Cat-cancer Patients, Clinical Cancer Research, 2018

2019 年 Bourhis(スイス、ローザンヌ大学)

最初の人間への治療

患者背景:75 歳、多耐性 CD30+ T 細胞皮膚リンパ腫・110 回以上の局所皮膚 RT を含む、全身療法を施行・潰瘍性および/または痛みを伴う皮膚病変。

治療:3.5-cm の皮膚腫瘍に対し、FLASH 照射(15Gy、90msec)。

結果:3 週間後グレード 1 の上皮炎と浮腫が観察されたものの、5 カ月で CR。

引用文献:Bourhis et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy, Radiotherapy and Oncology, 2019

—3 つの FLASH—

上記の FLASH は全て電子線を利用しています。これまでに電子線専用装置を利用して様々な研究が行われてきました。しかし、電子線は皮膚直下の腫瘍の治療に限定され深部の腫瘍の治療には向きません。FLASH の線源としては他に X 線、陽子線が考えられます。以下に 3 つの FLASH の特徴を示します。

	メリット	デメリット
電子線 FLASH	実現が容易	治療対象が皮膚直下型に限定される
X 線 FLASH	治療対象が深部まで拡大可能	実現が難しい
陽子線 FLASH	治療対象が深部まで拡大可能	実現が比較的容易

<X 線 FLASH>

ESRF(欧州シンクロトロン放射光研究所)で行われた実験

シンクロトロンで X 線を発生させて、ネズミを対象にして全脳照射で 10Gy を照射。

結果:認知力低下が少ない。海馬の細胞増殖障害が少ない。アストログリア増殖症が少ない。

X 線 FLASH には上記のような多くのメリットがありますが実用化が難しく、近年陽子線 FLASH が脚光を浴びてきました。

<陽子線 FLASH>

陽子線 Flash の出現は、ここ数年です。2018 年に陽子線 FLASH の照射技術が確立されて、その後 FLASH に関する論文が増えてきました。陽子線 FLASH の歴史は未だ始まったばかりですが、将来の臨床適用(体表から一定距離離れた大多数の腫瘍)を考えると、陽子線 FLASH が今後の FLASH 研究の主流になると考えられます。

陽子線 FLASH には 2 つのタイプがあります。

(1) Transmission FLASH

Bragg-Peak の前の比較的線量分布が平坦なところのビームを使って照射する。腫瘍の部分に高線量が照射されますが、ビーム内の正常組織にも高線量が投与される。

(2) Bragg-Peak FLASH

比較的新しい方式で、拡大ブラッグピークを腫瘍部分に集中させて照射する。FLASH は 1 秒以内に照射を終える必要があり、エネルギーを何回も切り替えるのは難しい。このため、スキヤニングをしつつ、ブロードビーム法で使用されていたボーラス、リッジフィルターの概念を用いて、図 2 に示すようにして腫瘍に合わせてビームの高線量部を形成する。図 2 のプロセスは、陽子線ビーム(ペンシルビーム) → 偏向電磁石で上下左右に偏向 → リッジフィルターとボーラスの機能を持つフィルター(3D Range Modulator)を入れることにより、高線量域を腫瘍の3次元形状にフィットさせることを示している。

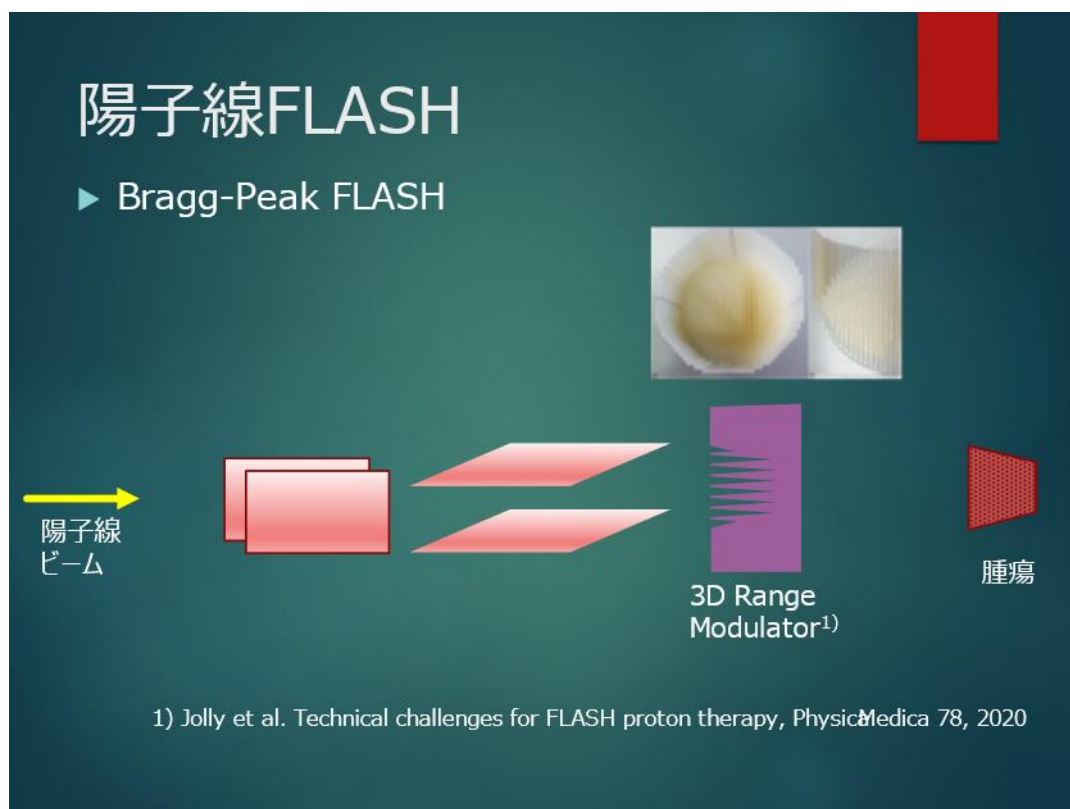


図 2. Bragg-Peak FLASH のビーム形成

*図内の写真は Jolly et al. Technical challenges for FLASH proton therapy, Physica Medica 78, 2020 より引用

Transmission FLASH と Bragg-Peak FLASH のメリット・デメリット

	メリット	デメリット
Transmission FLASH	<ul style="list-style-type: none"> 照射方向毎の特殊なフィルターが不要。 レンジ不確かさが殆ど問題にならない。 ビーム進行方向に垂直な方向のペナンブラ(にじみ出し)がシャープ。 陽子線ビームが体を突き抜けるので、突き抜けたビームを QA に利用できる。 	<ul style="list-style-type: none"> FLASH 効果しか期待できない。 正常部位にも高線量が投与→多数の方向からの照射が必要かも知れない。 照射方向に制限がある(体内にブラッグピークを形成するような方向は照射できない)。 体からビームが突き抜ける。治療室内の放射化が大きい
Bragg-Peak FLASH	<ul style="list-style-type: none"> FLASH 効果と、ブラッグピークによる正常部位への線量低減効果の両方が期待できる。 少数の方向からの照射で治療ができる可能性あり。 ブラッグピークによる RBE 増強効果。 	<ul style="list-style-type: none"> 照射方向毎の特殊なフィルターが必要。 照射角度を変更する度に(ボラス・コリメータと同様)フィルターの交換が必要。 不確かさが大きな問題となる。

—陽子線 FLASH を実施するには？—

- 実験レベルでは
 - ・ビーム電流: 現在(安全性の観点で)制限している最大ビーム電流の制限を外す。
 - ・IC(Ion Chamber)を FLASH 線量率に対応できるものに交換する。

 - 臨床レベルでは
 - ・デグレーダー: Transmission FLASH においては不要。
Bragg-Peak FLASH においてはデグレーダーの放射化が強くなるため、遮蔽の見直しを行う。
 - ・遮蔽壁: 壁厚を厚くする。
- なお、超寡分割照射(1 患者当たりの総治療時間が少なくなる)のため、1台の治療装置で1年間に治療できる患者数が大幅に増加するという試算(期待)もあります。

—FLASH の機序—

正常組織は、通常酸素が豊富な状態にあります。それが FLASH の高線量を一瞬の間に投与することで、ビーム飛跡近傍の酸素分子は周りの水分子などとの反応で使われてしまい、このため、飛跡付近の酸素が欠乏し、放射線に対する感受性が低下します。これが FLASH によるがん治療でみられる副作用の抑制効果につながると考えられています。一方、がん細胞は元々、酸素が欠乏しているため、この効果による放射線感受性の低下はなく、放射線による効果は低い線量率の場合と変わりません。

—陽子線 FLASH の今後の動向—

- **Biology**
 - ・FLASH の機序は継続して研究中。
 - ・免疫機能との関係も研究されている(T 細胞など)
- **動物実験**
 - ・大型の犬を用いた実験を行っている。
- **その他**
 - ・FAST-01 study (FeAsibility Study of FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases)により人間に対する研究が開始されようとしている。
 - ・対象患者: 骨転移
 - ・緩和照射のため、FLASH 効果の検証にはならないと予想される。

FLASH は患者や病院経営に大きなインパクトを与える、革新的な放射線治療技術です。様々な研究機関が主体となって現在も研究が進められています。

湘南鎌倉総合病院附属先端医療センターの現状と将来

医療法人沖繩徳洲会 湘南鎌倉総合病院
臨床研究センター
副センター長 富吉勝美

—湘南鎌倉総合病院の紹介—

徳洲会に属する湘南鎌倉総合病院は「生命だけは平等だ」を理念に掲げ、他の施設で治療法がない、受け入れてもらえない、そのようながん患者さんを断らない施設を目指しています。施設は、病院既存棟に加え、この度新築したトモセラピー棟、先端医療センターから成り、現在建設中である外傷・救命救急センターは 2022 年 4 月完成の予定です。(図1参照)このうち、先端医療センターは、包括的がんセンターとしてがんの発見から治療まで一貫した医療を完結する目的に建設され、PET/CT のがん検診、陽子線治療、BNCT 治療まで、包括的ながんセンターを目標としています。(地下 1 階:サイクロロン・ホットラボ品質管理室、1 階:BNCT・陽子線・PET・レストラン、2 階:健康管理センター・レストラン、3 階:臨床研究センター・オンコロジー、4 階:臨床研究センター(再生医療))。



図1. 建設プロジェクト終了後の湘南鎌倉総合病院の全景予想図

—陽子線治療装置—

陽子線治療は、制御された高線量を腫瘍に照射し、周囲の正常組織の線量を減らすことで、副作用を低減することができる理想的な放射線治療といわれています。当院は院内 PET/CT を陽子線治療計画に応用し、経過観察にも使用できるように設計されています。日立製作所陽子線治療装置 PROBEAT を採用し、2022 年 1 月より稼働を予定しています(図2)。



図2 シンクロトロン(左図)



360度回転ガントリ(右図)

日立製作所製陽子線治療装置 PROBEAT の特徴

- ・最新式の Spot Scanning 方式。
- ・X 線治療の IMRT に対応する IMPT (強度変調陽子線治療) が可能。
- ・CBCT (コーンビーム CT) が搭載されているので、CT を用いた位置決めが可能。
- ・マーカーあるいは呼吸波形を取得して、呼吸に合わせた照射が可能。
- ・加速器 (シンクロトロン)、入射機 (LINAC)、360 度回転ガントリ、治療台から成り、全体サイズ 約 28m×約 15.5m。

—BNCT 治療装置—

ホウ素中性子補足療法 (BNCT) は、ホウ素薬剤を注射して腫瘍に取り込ませ、そこに熱中性子を照射します。一度に大線量の照射が可能のため、X 線治療では経験できない早期 (2 日程度) に劇的な腫瘍の反応が期待され、悪性腫瘍、特に悪性神経膠腫は BNCT 臨床研究の対象として大いに期待されています。

当院ではアメリカの NTI 社 (Neutron Therapeutics, Inc.) 製の BNCT 治療装置を採用し、2022 年 3 月引き渡し、2022 年 5 月より臨床試験 (再発頭頸部癌など) 開始の予定です (図2)。



図2 静電プロトン加速器(左図)



ビームライン(右図)

NTI 社 (Neutron Therapeutics, Inc.) 製の BNCT 治療装置の特徴

- ・2.6MeV 静電型陽子加速器。
- ・銅板で裏打ちされた固体リチウム・ターゲットを高速回転させ、さらに水冷することで熱を除去する。このため、長時間安定したビームの生成が可能。

- ・電流が 30 mA という高強度の陽子線ビーム。
- ・ヘルシンキ大学に続き、当院で 2 台目となる装置。

—湘南鎌倉総合病院 先端医療センター 開始予定の RI 内用療法と研究—

RI 内用療法とは、放射性同位元素で標識した薬剤を経口または静脈内投与して、その薬剤から放出される放射線で治療を行う放射線治療の一種です(図3)。当センターでは、PRRT(ペプチド受容体放射性核種療法)を開始する予定であり、また将来的には TRT(標的放射性核種治療法)に展開するため研究開発を行っております。

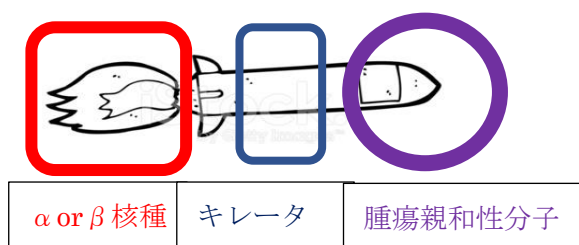


図3 RI 内用療法薬剤の構成

1. PRRT(ペプチド受容体放射性核種療法)

神経内分泌腫瘍の表面にはソマトスタチン受容体があり、この受容体にソマトスタチンが結合します。ソマトスタチンによく似た物質(ペプチド)を放射性核種 ^{177}Lu (β 線・ γ 線放出核種)で標識した薬剤である ^{177}Lu -DOTATATE を体内に投与すると、薬剤が腫瘍細胞に取り込まれ、体内で放射線が放出されて、腫瘍だけを狙って破壊することができます。このしくみを利用した治療法が PRRT です。

PRRT は、2021 年 6 月 23 日にソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍を適応症として国内承認され、2021 年 10 月より横浜市立大学にて臨床が開始されました。今後当センターでも臨床を開始する予定です。

2. TRT(標的放射性核種治療法)

当院では LAT1 発現性腫瘍の治療を目的として、 ^{225}Ac を利用した ^{225}Ac -RI 内用療法の研究開発を進めています。

研究目的

標識前駆体に放射性核種として透過性の高い γ 線核種を用いて診断し、次に細胞障害性の強い β 線や α 線を標識して治療を行う。

- ・第1ステップ 前駆体 RI 化合物の合成
- ・第2ステップ ^{225}Ac -RI 標識化合物の合成
- ・第3ステップ Cell Line 及びマウスによる動物実験

放射性薬剤

- 1) 診断用 (^{99m}Tc)-RI標識化合物の標識合成
前駆体 + 診断用RI ^{99m}Tc (γ 線)
- 2) 治療用 (^{225}Ac)-RI標識化合物の標識合成
前駆体 + 治療用RI ^{225}Ac (α 線)

隣接する湘南ヘルスイノベーションパーク(アイパーク)は、2018年4月、武田薬品工業株式会社が湘南研究所を開放することにより設立された、企業発のサイエンスパークです。製薬企業のみならず、次世代医療、AI、ベンチャーキャピタル、行政など、幅広い業種や規模の産官学が結集し、エコシステムを形成することで、ヘルスイノベーションを加速する場となることを目指しています。当院も、アイパーク内にて主に基礎研究、動物実験等を行い、共同研究を推進しています。

湘南鎌倉総合病院は、これからも徳洲会の哲学理念に基づき、地域の方々に信頼され、安心・安全な医療を提供できる病院を目指してまいります。