

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

令和3年度第3回研究会は、令和4年3月11日（金）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56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、筑波大学医学医療系放射線腫瘍学 教授 筑波大学附属病院陽子線治療センター 部長 櫻井英幸 氏より「粒子線治療の最新のエビデンス」について、また、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 関西光科学研究所 光量子科学研究部 部長 近藤公伯 氏より「強力なレーザーの技術と次世代重粒子線がん治療器への応用」について講演がありました。

粒子線治療の最新のエビデンス

令和4年度診療報酬改定で粒子線治療が4年ぶりに再審され、既存のX線治療等と比較して生存率等の改善が確認された以下の疾患が保険収載に追加されました。

令和4年度診療報酬改定 III-1 患者にとって安心・安全に医療を受けられるための体制の評価や医薬品の安定供給の確保等-⑤

医療技術評価分科会の評価を踏まえた対応

先進医療として実施された技術の保険導入

- 粒子線治療の対象疾患に、既存のX線治療等と比較して生存率等の改善が確認された以下の疾患を追加する。

【粒子線治療（一連につき）】

【算定要件】（概要）

- 1 希少な疾病に対して実施した場合 187,500点

- ・ 陽子線治療：（改）肝細胞癌※（長径4センチメートル以上のものに限る。）、肝内胆管癌※、局所進行性膵癌※、局所大腸癌※（手術後に再発したものに限る。）、小児腫瘍（限局性の固形悪性腫瘍に限る。）、限局性の骨軟部腫瘍※、頭頸部悪性腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く。）

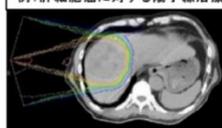
- ・ 重粒子線治療：（改）肝細胞癌※（長径4センチメートル以上のものに限る。）、肝内胆管癌※、局所進行性膵癌※、局所大腸癌※（手術後に再発したものに限る。）、局所進行性子宮頸部腺癌※、限局性の骨軟部腫瘍※、頭頸部悪性腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く。）

※ 手術による根治的な治療法が困難であるものに限る。

- 2 希少な疾病以外の特定の疾病に対して実施した場合 110,000点

- ・ 陽子線治療：限局性及び局所進行性前立腺癌（転移を有するものを除く。）
- ・ 重粒子線治療：限局性及び局所進行性前立腺癌（転移を有するものを除く。）

例：肝細胞癌に対する陽子線治療



【加算】

①粒子線治療適応判定加算 40,000点
（キャンサーボードによる適応判定に関する体制整備を評価）

②粒子線治療医学管理加算 10,000点
（照射計画を三次元的に確認するなどの医学的管理を評価）

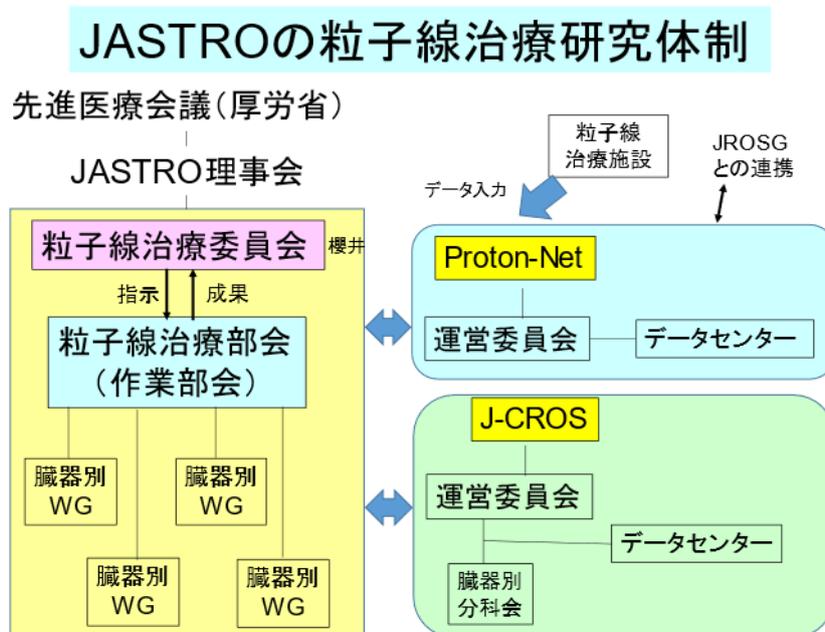
（厚生労働省保険局医療課：令和4年度診療報酬改定の概要 医療技術。）

以下、今回の保険収載に至る過程について、説明いたします。

粒子線治療は、1979年に放医研で陽子線治療が開始され、その後、筑波大学で陽子線治療が開始されました。そして、1994年には重粒子線が放医研で開始されました。2000年を過ぎると、粒子線治療を行う施設は、上記の2施設以外にも加わりました。このようなことを背景として、固形がんに対する粒子線治療は高度先進医療として行うことが認められ、2001年より陽子線治療、2003年より重粒子線治療が高度先進医療として行われております。なお、高度先進医療は2006年に名称を先進医療と変更しています。

ここで、先進医療とは保険収載の可否を評価する臨床研究として行われるものであり、このため施設基準に適合した医療機関においては保険診療との併用が認められています。したがって、保険収載するつもりもないのに、長期に先進医療を続けることはできません。このため、2012年ころより保険収載の検討が始められ、粒子線治療の成績に関心が集まりましたが、治療プロトコルが施設ごとにバラバラの単施設研究であり、保険収載を議論するエビデンスとして十分でないということが分かりました。この間、粒子線治療の有効性を示せなかったという報道などのため、2016年には毎年、増加してきた粒子線治療患者数が初めて減少することもありました。

このような状況に対処するため、2014年に日本放射線腫瘍学会（JASTRO）が粒子線治療を取りまとめることを決め、以下の図に示すような体制を構築しました。すなわち、粒子線治療委員会が全体を統括し、作業部会において臓器別に統一治療プロトコルを決めます。また、粒子線治療施設は、陽子線治療施設はProton-Net、重粒子線治療施設はJ-CROSというグループを形成し、統一プロトコルで先進医療としての治療を行い、全例をそれぞれのデータセンターに登録します。



2016年度と2018年度の診療報酬改定においては、登録データの解析ではなく、各施設

で臨床研究の結果（一部は多施設臨床研究の結果）を専門家会議に提出して、議論いただきました。表に示すように 2016 年度は、小児がんの陽子線治療と骨軟部腫瘍の重粒子線治療が、他の治療法より優れているとの評価を受け、保険収載されました。また、2018 年度は、骨軟部腫瘍と頭頸部がんの陽子線治療、頭頸部がんの重粒子線治療が、他の治療法より優れているとの評価を受け、保険収載されました。これらの診療報酬は他の治療法より高めに決定されました。2018 年度には前立腺がんの保険収載が認められたのですが、治療成績は IMRT など他の治療法と同等であるので、診療報酬は IMRT と同程度となりました。

粒子線の健康保険適用状況		
がん種	適用線種	運用開始
小児がん	陽子線	2016 年度
骨軟部腫瘍	重粒子線	
骨軟部腫瘍	陽子線	2018 年度
前立腺がん	陽子線・重粒子線	
頭頸部がん	陽子線・重粒子線	
*骨軟部腫瘍は手術が難しいケース、頭頸部がんは口腔と咽喉頭の扁平上皮がんを除く		

2020 年度の診療報酬改定の際は、粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）の最新の情報について疾患ごとに粒子線の役割と位置づけを記載し先進医療会議へ提出したのですが、この段階では登録データの解析ができなかったため、エビデンス不十分とされ評価されませんでした。

2022 年度診療報酬改定では、主に先進医療成果論文を含むシステマチックレビューと統一治療方針による粒子線登録データの解析により、粒子線治療（先進医療）と他の治療法との比較を行いました。レジストリ開始から 5 年を経て、病態と患者背景とを合わせた解析が可能となった事が功を奏しました。

—肝細胞癌—

手術、ラジオ波、血管内治療、放射線治療の選択肢があります。放射線治療の標準治療は、5cm 以下のものは定位照射（SBRT）、それ以上であれば三次元原体照射（3DCRT）と血管内治療（TACE）の併用治療も行われています。

巨大肝癌に粒子線治療を施すと、手術をしたかのように腫瘍が消失し、残りの肝臓が時間とともに腫大（肝機能の回復）して肝機能を正常に保つことが起こります。手術せずに手術したのと同じような効果が出て、また治療効果が非常に高いということが知られています。現在の肝癌診療ガイドラインでも粒子線治療は選択肢の一つに入っており、他の局所療法に適応が困難な肝細胞癌に対して行ってよいとされています。

●小型肝細胞癌

小型の肝細胞癌（平均腫瘍径 2.2 cm）に対する粒子線治療は、SBRT と比較して生存率において差は見いだせず、同等性が示されるにとどまりました。

●大型肝細胞癌

大型肝細胞癌（平均腫瘍径 7.2 cm）に対する粒子線治療は、TACE+3 DCRT と比較して、生存率において優越性が示唆され、今回保険収載されました。

—肝内胆管癌—

肝細胞癌よりは稀少癌で、難治癌の一つです。肝細胞癌と比べて治療選択が少なく、一般的には手術、抗がん剤の 2 つの選択肢しかないとされています。X 線治療も行われていますが成績は不良といわれています。

肝内胆管癌に対する粒子線治療は、X 線治療（3 DCRT および SBRT）と比較して、生存率において優越性が示唆され、今回保険収載されました。

—膵癌—

難治癌の代表で、手術可能例 2 割、遠隔転移例 5 割、化学放射線療法の適用が 3 割となります。消化管に取り囲まれているため X 線治療では高い線量投与は困難ですが、粒子線治療では高線量投与が可能で、今までも治療成績の向上が各施設から報告されていました。陽子線治療では腫瘍全体の浸潤範囲と病巣の肉眼部分に分けて 2 種類の線量分布を作り、肉眼部分に、より高い線量を投与します。正常組織の線量を X 線治療とほぼ同等におさえのまま治療強度を上げることが可能です。また、化学療法も同時併用して治療しています。

切除不能・局所進行膵癌に対する粒子線治療の成績は、X 線治療と比較して有効性に於いて良好であり、有害事象も少なかったため、今回保険収載されました。

—大腸癌術後局所再発—

一般的な X 線治療だとほぼ治らない極めて難治性の疾患です。粒子線により X 線よりも線量を高くすることが可能で、これまでも粒子線治療で対処してきました。治癒率の向上が明らかで、エビデンスデータの積み重ねがありました。

大腸癌術後局所再発に対する粒子線治療は、X 線治療よりも有効性において優れていると考えられ、今回保険収載されました。

—婦人科腫瘍—

子宮頸癌に対して、標準治療は X 線治療+小線源治療が行われています。巨大癌および線癌は予後不良で知られ、この 2 つの癌を対象に粒子線治療が行われています。悪性黒色腫（稀少癌）では X 線治療の成績は極めて不良で、粒子線によって初めて根治治療が可能になるのではないかと期待されています。

●局所進行子宮頸部線癌

局所進行子宮頸部腺癌に対する重粒子線治療は、同病態での X 線治療と比較して、生存率において優越性が示唆され、今回保険収載されました。

●子宮頸部扁平上皮癌 大型

大腫瘍径（6.0 cm以上）の局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対する重粒子線治療は、同病態の X 線治療と比較して、生存率において差が認められず、同等性が示されるにとどまりました。

●悪性黒色腫

婦人科領域の手術非適応悪性黒色腫に対する重粒子線治療は、X 線治療と比べて生存率に優れている可能性が示唆されるにとどまりました。

—肺癌—

●早期肺癌

標準治療は、第一に切除で、次の手段として定位放射線治療(SBRT)が行われています。

リンパ節転移のない早期肺癌に対する粒子線治療は、既存の X 線を用いた放射線治療と比較し、良好な局所制御および生存率を得ることに加え、有害事象の発生を低下させることが示されました。

●局所進行性肺癌

標準治療として化学放射線療法が行われています。

既存の放射線治療と比較して、治療効果を同等以上に保ち、かつ有害事象の低減が示されました。

胸部疾患は心肺毒性が大きな問題となり、間質性肺炎例では放射線治療は原則禁忌となっていますが粒子線であれば適応となる領域です。肺癌は残念ながら今回の保険収載には至りませんでした。

強力なレーザーの技術と次世代重粒子線がん治療への応用

—関西光科学研究所 木津地区—

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（QST : National Institutes for Quantum Science and Technology）は 2016 年 4 月に発足し、量子科学技術を基盤とする研究技術開発を行っています。その中の関西光科学研究所（木津地区）は、京都府木津川市にあり、最先端のレーザー技術開発等を行っています。

—第 5 世代重粒子線がん治療装置（量子メス）—

QST が目指しているのは「がん死ゼロ」健康長寿社会です。副作用が少ない・高い QOL

の維持・免疫機能温存・免疫活性化作用の可能性など、すぐれた重粒子線がん治療が「いつでも、どこでも、誰でも」受けられるように、重粒子線がん治療装置を普及させたいと考えています。そのためには治療装置は超小型・超安価でなければなりません。関西光科学研究所では、その一環としてレーザー駆動イオン加速を利用することにより、超小型入射器を開発することをめざしています。もし、これに成功すれば、超伝導を用いたシンクロトロンと組み合わせることにより、以下に示すような超小型の第 5 世代重粒子線がん治療装置（量子メス）が実用化されます。

第 5 世代重粒子線がん治療装置（量子メス）

- ・高磁場超電導磁石とレーザー駆動イオン入射器を利用し、ガントリーを含んで床面 20 m×10 m サイズのフロアに設置可能。
- ・レーザー駆動イオン入射装置はシンクロトロンリングの内側に設置。
- ・大きな病院であれば専用建屋を建設しなくても一つのフロアを改造することで重粒子線がん治療装置が設置可能になる。

粒子加速器は、電場を用いて荷電粒子を加速します。電場が強くなるほど、同じエネルギーまで粒子を加速する距離は短くなります。加速器の小型化のためには、より強い電場で粒子を加速しなければなりません。しかし、電場強度を大きくしていくと放電が起り、装置が破損するため、電場強度には限界があります。これが、加速器が巨大化する主な原因です。この限界を打ち破るものが、関西光科学研究所で所長などを務めた田島俊樹などが 1979 年に提案したレーザープラズマ加速です。レーザープラズマ加速については、後ほどお話ししますが、それに必要な大出力レーザー技術について、簡単に説明します。

—レーザーの原理と性質—

レーザーという用語は **Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation** の略語 **LASER** を日本語で書いたものです。その本質は、フルスペルの英語「誘導放出による光増幅」に余すところなく記述されています。量子力学では粒子のエネルギーは離散的に記述され、これをエネルギー準位といいます。エネルギー準位には平衡状態では低エネルギー側の準位により多くの粒子が存在しますが、何らかの方法で高エネルギー側の粒子数を増加させる（これをエネルギー準位の逆転という）と高エネルギー側から低エネルギー側への粒子の遷移が起り、余分なエネルギーは電磁波（光を含む）として放出されます。これを自然放出と言います。もしエネルギー準位が逆転した状態の物質に対して、エネルギー準位差に相当する電磁波を放射すると多くの粒子が低エネルギー側に遷移します。これを誘導放出といい、レーザーとは誘導放出を利用した光増幅のことです。ここで、レーザーでは特定の物質に強い光のフラッシュを照射するなどの方法で高いエネルギー準位の状態を増やし低いエネルギー状態の数と高いエネルギー状態の数を逆転させます。

誘導放出を行う物質を 2 つの平行な反射鏡で挟むと発生した光は反射されて戻ってくる

とき、再び誘導放出を起こし、これを繰り返します。レーザー光はこのような原理で発生させるため、波長だけではなく位相も揃っております。反射鏡の片側を部分透過鏡とすると、そこからレーザー光を取り出すことができます。レーザー光の波面は平行なため、ほとんど広がりにません。このため、光の干渉を利用したホログラフィー、広がらない性質（指向性）を利用した測量など多くの分野で利用されています。ここでは、大きな強度の光を短時間で照射する大出力レーザーの利用法の一つとして、レーザー駆動イオン加速について述べます。

なお、レーザーの原理はタウンズにより 1958 年に光より波長の長いマイクロ波を用いて発見され、レーザー（LASER の L:Light の代わりに M: Microwave を入れる）と名付けられました。タウンズはこの功績により、1964 年のノーベル物理学賞を授与されています。レーザーは、タウンズの発見した原理を応用して、メイマンにより 1960 年に発明されています。

—大出力レーザー技術—

レーザー光は指向性が良いため、非常に狭い範囲に集光できます。この性質を使って、核融合への応用などが行われています。レーザー駆動イオン加速もこの性質を使用しています。核融合やレーザー駆動イオン加速では、非常に短い時間にできるだけ大きな強度の光を発生する必要があり、極短パルスの発生が研究課題でした。

最初に、パルスエネルギーは大きいですがパルス幅についての条件が厳しくない核融合について述べます。日本で一番パルスエネルギーの大きなレーザーを出力できるのは大阪大学の激光XII号レーザーです（1982年完成、パルスエネルギー10 kJ、パルス幅1 ns、ピークパワー10 TW（テラワット）（十兆ワット））。このような大出力のレーザーパルスは、レーザー発振器から放出された弱い光パルスをレーザー増幅器を通過させ、より強力な光パルスに増幅させて発生させます。この技術を利用してレーザー核融合反応によるエネルギー発生の研究が行われています。世界一大きなレーザーはアメリカのローレンス・リバモア研究所 National Ignition Facility の NIF レーザー（2009年3月稼働、パルスエネルギー1.1 MJ）です。この施設はレーザー慣性核融合の自己点火を研究する施設です。2009年にレーザーは完成しましたが、点火を目標に建設された施設にもかかわらず、長らく核融合反応の割合が上がりませんでした。昨年になって投入レーザーエネルギーとほぼ同程度の MJ オーダーの核融合エネルギーが発生したとの発表がありました。なお、関西光科学研究所が所属する QST ではレーザー核融合ではなく、磁場閉じ込め核融合装置である ITER（国際熱核融合実験炉）や QST JT-60SA で研究を行っています。

続いて、本題のレーザー駆動イオン加速に必要な極短パルスの発生について述べます。極短パルスの発生について困難な問題があったのですが、1980年代から90年代にかけて、以下に示すように少なくとも原理的には解決されました。

- (1) フーリエ限界パルス：パルス幅 Δt と光の周波数の帯域幅 $\Delta \nu$ の積は、一定値より小さくできません。したがって、パルス幅を小さくするためには、広い帯域の光を発生する物質が必要でしたが、この問題は、極めて広い帯域を有するチタンサファイア結晶の発見（1986年）により解決しました。
- (2) 広帯域の光が光学系を通過するとき、光が大きく分散します。これの対応は技術的に困難でしたが、1995年にチャープミラーを利用することにより補償する方法が開発されました。そして、これを用いてサブ10フェムト(10^{-14})秒のチタンサファイアレーザー発振器が製品化されました。

サブ10フェムト秒のチタンサファイアレーザー発振器が製品化されたことで、超短パルス発振器から放出された弱いパルスをレーザー増幅器により、より強力なパルスパワーに増幅させることが可能かと思われました。

- (3) しかしチタンサファイアを通過するレーザーの強さが一定以上になると、光の屈折率が中央部分では強く、周辺では弱くなり、波面にひずみが出ます。その結果、光の自己収束が発生し、集光に伴う光による損傷が生じるため固体レーザーを使用した場合、超短パルスを強力に増幅することはできませんでした。これに対しては、Gérard Mourou と Donna Strickland により、1985年に提案された*チャープパルス増幅法が有効でした。Mourou と Strickland はこの功績により2018年のノーベル物理学賞を授与されています。

*チャープパルス増幅法：非常に広い周波数幅を持つ超短パルスの性質を利用して、パルス幅を引き伸ばし、これを光増幅し、さらにパルス幅を圧縮して高いピーク出力の光を発生させる手法。

この結果、1990年代後半には卓上型10TWレーザーシステムが登場しプラズマ研究者にも利用できるような時代が来しました。また、PW級チタンサファイアCPAレーザーシステムJ-KARENレーザー1PW(QST関西光科学研究所)は現在世界トップクラスの装置です(図1)、さらに高速点火レーザー核融合実験用10PW級レーザー装置(大阪大学)などが次々に開発され、近年ではELI-NP(ルーマニア)や中国で10PW級のレーザーが稼働し始めるなど、光パルスの瞬時出力はPW級となっています。

PW級チタンサファイアCPALレーザーシステム
J-KARENレーザー 1PW@KPSI, QST

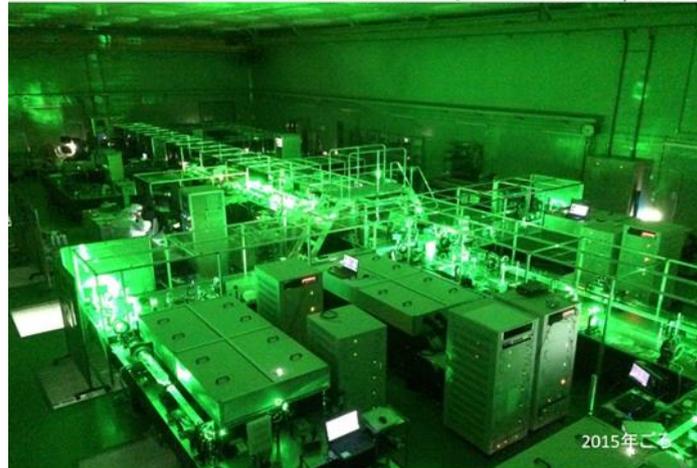


図 1. PW 級チタンサファイア CPA レーザーシステム J-KAREN レーザー

—レーザー駆動イオン加速—

原理

PW 級の大強度レーザーの集光瞬時光強度は極相対論領域であり、電子は電磁波の磁場の影響により光の振動の 1 周期のうちに電磁波進行方向へほぼ光速まで加速されます。これを用いたのがレーザー駆動イオン加速です。

その原理は以下のようなです。(図 2)

集光して薄膜に強く照射 → 薄膜表面にプラズマ状態発生 → レーザー電場で電子がレーザー進行方向と直交する方向に激しく振動し、振動の速さは光の速さに達するので遅い時には無視できたレーザー磁場の影響によりさらにレーザー進行方向へ運動 → 高密度高エネルギーの電子は薄膜を貫通して一気に外に放出 → 薄膜裏面に強力な電荷分離状態 (TV/m) が発生 → 正イオンが裏面に一気に加速される

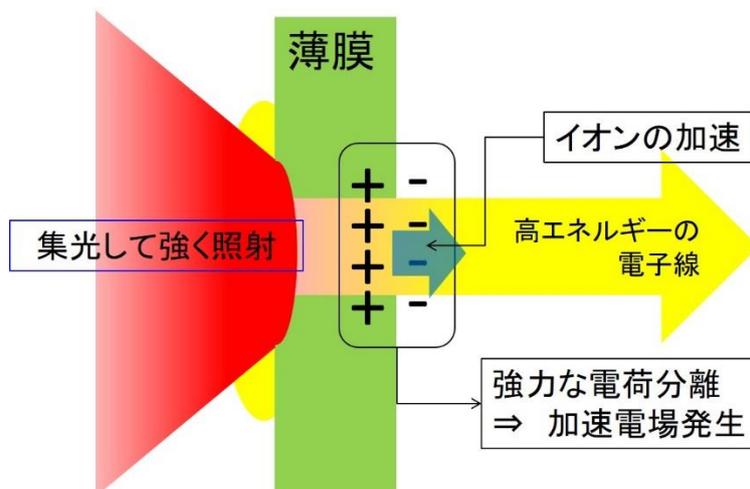


図 2. レーザー駆動イオン加速の原理

装置化のための開発

現在、関西光科学研究所ではレーザー駆動の小型入射器を直径 8 m のシンクロトロンリング内に納めることを目標に開発を進めています。そのためにはレーザーの小型化、また、発生したイオンをシンクロトロンへ輸送するシステムのコンパクト化が重要なポイントです。現在のレーザー技術で炭素ビームを発生させるには少し大きなレーザーシステムが必要ですが、図 3 に示すように二階建て構造とすれば、シンクロトロンリング内に収納できる装置開発が可能と考えられています。

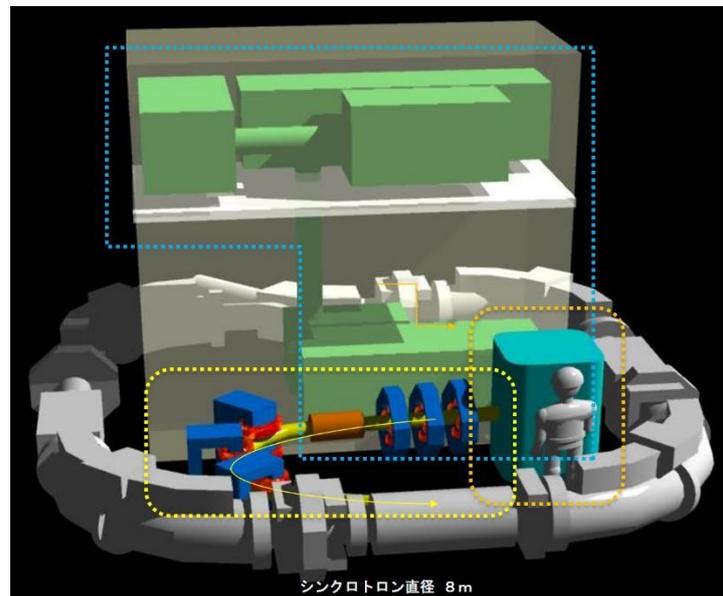


図 3. レーザー駆動イオン加速によるイオン入射装置の立体配置の概念図

設計に必要な開発研究は、JST-MIRAI 大規模プロジェクトの一環として進められ、レーザーシステムの開発研究、重イオン加速スキームの最適化（レーザーによるイオン加速実験を含む）、ターゲット開発、ビーム伝送・診断技術の開発を行っています。2017年に開始され、最終年度の2026年には入射器全体システムの設計が可能となることをめざしています。

このうち、レーザーによるイオン加速実験については、J-KAREN レーザー（1 PW, 30 J, 30 fs, 0.1 Hz）やイオン加速器開発のために設けたイオン加速プラットホームのレーザーなどにより行われております。炭素線加速の例ですが、レーザーを照射するターゲットにはニッケル基板に厚さ 100nm 程度のグラフェンを炭素層として形成したものを、テープ状として真空中を移動させます。しかし、残留ガス中の炭化水素・水分などがターゲットに吸着し、このため加速されやすい陽子がコンタミとして混入し、炭素の加速はわずかです。これを防ぐには、ターゲットを加熱して、炭化水素などを除去する必要があり、加熱の効果などを実験により検証しています。

このような実験をもとに試作ターゲット装置の設計・製作を行ってきましたが、今年度末には納入されます。また、ビーム伝送・診断装置については、スプリング-8 で不要になった偏向電磁石などを移管することが決まりました。これらにより、来年度以降、レーザーによるイオン発生がより効率的に行われ、発生したイオンのエネルギーなどの分析が可能となります。