

# ラジオロジー

放射線医療と市民のみなさんをつなぐ広報誌

42

2024年

## 特集◎超高線量率照射

(ultra-high dose rate irradiation, FLASH)

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター  
陽子線治療科 岩田 宏満 (いわた ひろみつ)

### ■世界の街角から

オランダの魅力:歴史と現代の調和

一般社団法人日本画像医療システム工業会  
前川 弘己 (まえかわ ひろみ)

### ■My Hobby

ゴルフと私

熊本大学放射線診断学教室  
平井 俊範 (ひらい としのり)

患者さんに

やさしい放射線医学を求めて…

ラジオロジー(Radiology)とは放射線科学のことです。

ラジオロジーは体の中を切らず診るための科学です。エックス線写真からはじまり、日々に進歩しています。

**日本ラジオロジー協会**

「みえる・わかる・なおる」をテーマとして放射線科学は医療に幅広く貢献しております。

# [特集]

## 超高線量率照射

(ultra-high dose rate irradiation, FLASH)

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター  
陽子線治療科

岩田 宏満(いわた ひろみつ)

### はじめに

がん治療の一つである放射線治療は、根治治療や緩和治療など集学的治療の一手として、重要な役割を担っています。放射線治療は、腫瘍に対する照射の量を増やしていくと、より強い効果が得られますが、腫瘍の周囲の正常組織に対する被ばく量も増えていくため、障害の発生する割合や強度が高くなってしまいます。そのため、照射可能な放射線線量には限界があります。また、近年、薬物治療の発展によって、進行がんであっても、長期に生存する方が増えてきたため、放射線治療の晩期障害によって患者様の生活の質(quality of life, QOL)に重大な影響を及ぼさないような治療を行うことが重要になります。そのため、放射線治療の戦略としては、「高い抗腫瘍効果を維持しながら、いかに周囲正常組織に対する障害を抑えるか」が、鍵となります。テクノロジーの進歩によって、X線治療も照射技術が向上し、定位放射線治療や強度変調放射線治療という技術を活用することで、ピンポイントな位置精度で、正常組織に対する被ばく線量を低減できるようになってきました。また、さらに効果を高め、副作用を減らすために、陽子線治療(図1:名古屋陽子線治療センター治療室)や炭素イオン線治療が活用されるようになり、多くの良好な治療成績が報告され、保険適用の拡大が進んできています。陽子線治療は、図2のような、強度変調陽子線治療(IMPT)といわれる最先端の技術によって、X線治療では得られない、腫瘍への集中性をより担保しながら、低~中等度の被ばく線量の軽減がえられ、この最先端技術は、臨床の場において、保険診療や先進医療として活用され、良好な成績が報告され、今後の放射線治療の発展のため、日々研究も盛んに行われています。しかし、これらの技術を駆使したとしても、がんに対して照射線量の増加による治療効果向上には限界があり、また周囲組織への影響を完全に避けることは不可能です。しかしながら、数年前に「FLASH」と呼ばれる、「超高線量率照射(ultra-high dose rate irradiation)」という概念が瞬く間に、放射線治療業界で話題になり、次世代の革新的な技術・照射として位置づけられるようになってきました。この革新的な照射技術・方法は、放射線治療の今までの概念を覆すもの

で、臨床応用ができれば、放射線治療分野でパラダイムシフトとなる潜在的可能性を秘めていると考えられています。

この総説では、「FLASH」に関する特性や歴史的背景、今後の展望等について説明します。

### FLASHの特性

この超高線量率照射は、実臨床で一般的に使用される通常線量率照射(Conventional dose rate irradiation)と比べ、単位時間あたりに対する照射の線量を桁違いに高くするという、非常に高い線量率で照射を行うというものです。これによって、がん組織に対する抗腫瘍効果を維持したまま、正常組織の放射線影響を軽減するという生物学的影響が起きます。従来の放射線治療の線量率が約5Gy/分(~0.08 Gy/秒)程度であるのに対して、超高線量率照射では2400Gy/分(40Gy/秒)以上という桁違いの超高線量率で照射を行うことになります(図3参照)。この照射により、放射線の生物影響による「障害が軽減する」という現象を、「FLASH効果」と呼んでいます。

### 歴史的背景

高線量率に関する研究は、1960-70年代から既に報告されており、超高線量率で照射した哺乳動物の細胞が、従来の線量率で照射された細胞と比較して生存率が高くなる、つまり「正常組織障害が軽減される」という現象が発見されていました。しかしながら、当時は、臨床で使用されている実際の放射線治療機器では、この照射方法の実現が不可能と考えられ、一旦研究も下火になっていきましたが、近年、Favaudonらによって、超高線量率照射による、この「障害が軽減される特性」が再発見され、「FLASH」と名付けられてから再注目されるようになりました。一瞬で照射が終わるため「フラッシュ(閃光)」という名がついたと思われます。

### 「FLASH効果」を示す実験結果

近年、世界中で「FLASH効果」を示す動物実験や培養細胞等の結果が報告されてきています。その代表例をいくつか記載します。Favaudonらは、4.5MeVのパルス電子線による超高線量率照射を使って、マウスの肺の線維化抑制効果を報告しました。通常の線量率で17Gyの1回照射をマウスの胸部に行くと、照射から36週後に中~重度の肺線維症の領域を誘発させましたが、対照的に、同じ線量の照射を

超高線量率で行うと、肺線維症の誘発が明白に低減されました(図4)。

Montayらは、マウスの脳に対して、超高線量率照射を行い、神経防護効果があることを報告しました。照射後も記憶の温存が維持されたというものでした。Simmonsらは、同様の照射実験を行い、脳の海馬の樹状突起棘の温存、神経炎症の減少などを報告しました。

Vozeninらは、ミニブタの皮膚に対する超高線量率照射の実験を行い、皮膚の障害が軽減されることを報告しました。Favaudonらはマウスにヒトの腫瘍を移植し、その腫瘍に対する超高線量率照射の効果を評価したところ、従来の線量率の照射と比較して治療効果の差を認めなかったことを報告しました。Buonannoらは、正常肺線維芽細胞に対して、低エネルギー陽子線による超高線量率照射の実験を行ったところ、長期にわたる放射線誘発性の老化が軽減されることを報告しています。

## 「FLASH」効果のメカニズム

超高線量率照射によって、「障害が軽減される」効果＝「FLASH」効果がなぜ起こるのか？ そのメカニズムは現時点では解明されていませんが、いくつかの仮説がたてられています。組織障害に関わる、酸素が枯渇する・ラジカルの産生／処理能力が異なる・ラジカルが再結合しやすくなる、免疫の応答が変化する、炎症反応などDNAの応答が異なる、腫瘍と正常組織の脂質、たんぱく質、代謝の違いによるものなどです。これらの仮説のどれか、もしくはその複合的なメカニズムとして機能していると思われます。将来的に、研究が進み、「FLASH効果」のメカニズムが解明されることで、実際の臨床の現場でこの技術の使用が現実となり、さらに応用・発展につながると考えられています。

図1. 名古屋陽子線治療センター治療室



図2. 強度変調陽子線治療 (IMPT)

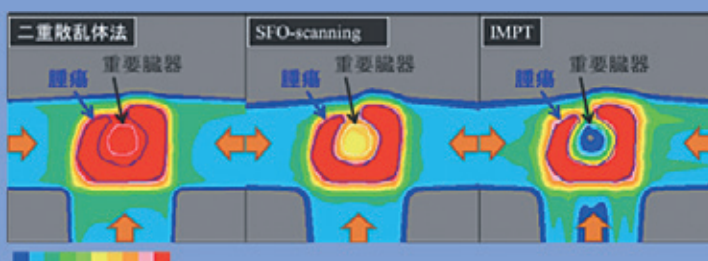


図3. 超高線量率照射 (FLASH)

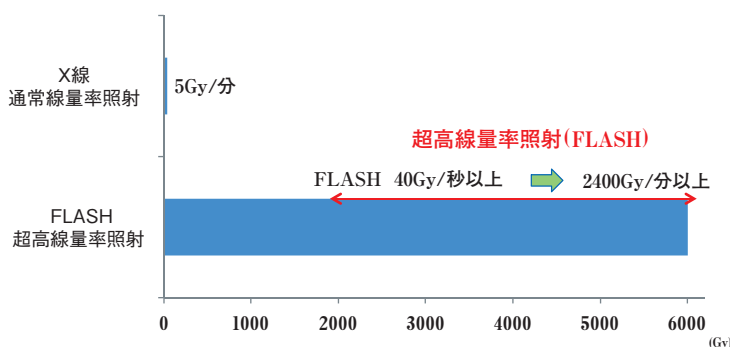
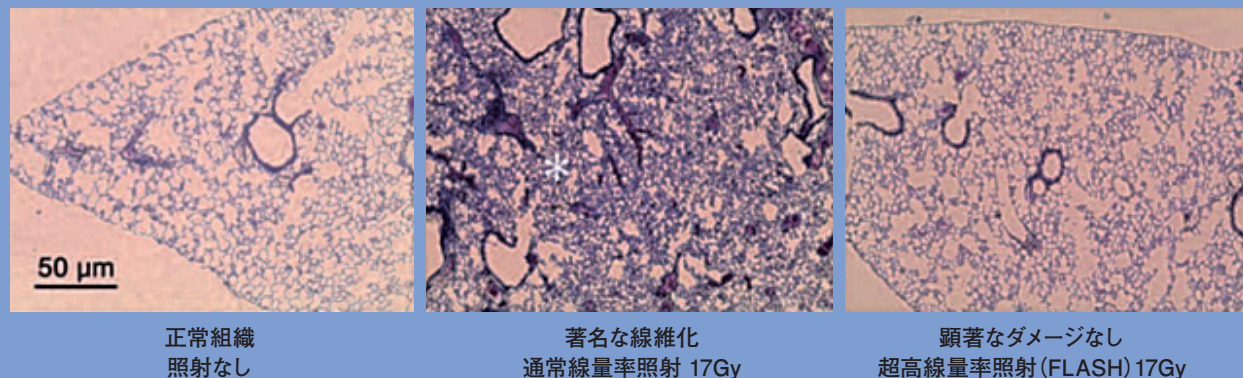


図4. FLASH照射による正常肺の変化

Favaudon V, et al. Sci Transl Med. 2014;6:245ra93から引用, 一部改変



From Fig 1a (bottom first 3 panels) from Favaudon et al., SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE 16 Jul 2014, Vol 6, Issue 245, p. 245ra93 DOI: 10.1126/scitranslmed.3008973. Reprinted with permission from AAAS.

## 「FLASH」を用いた臨床試験

実際の臨床の現場では、臨床試験として、このFLASH照射が使われており、その一部を紹介させていただきます。臨床でFLASH 効果の評価するために、世界で初めてこの技術を患者の治療として行ったのは、Bourhisらの報告でした。全身の皮膚表面に播種しているCD30+悪性T細胞性皮膚リンパ腫の75歳の患者で、全身治療と数十回の局所皮膚放射線治療を行いました。病変が進行し、全身の忍容性が低い状態でした。放射線治療機を改造し、5.6-MeVの電子線で、15Gyの超高線量率照射を行い、直径3.5cmの皮膚腫瘍を治療しました。5ヶ月間の短期追跡にて、腫瘍は寛解し、腫瘍の周囲の軟部組織にグレード1の上皮炎と一過性のグレード1浮腫を認めたのみと非常に少ない副作用でした。この臨床結果は非常に有望なものであったと考えられました。その後、現状では少しずつ臨床試験が始まっており、一部報告もされています。アメリカのシンシナティチルドレンズ/UCヘルス陽子線治療センターでは四肢末梢の骨転移の成人患者に8Gyの超高線量率照射を行い、従来の線量率の照射と同様な疼痛緩和効果が得られ、また副作用の程度も増強することがなく、また総治療時間も許容できる範囲内にて行われたことが報告されました。この臨床試験はFAST-01と名付けられ、現在では、躯幹の骨転移患者に対する臨床試験(FAST-02)が行われ、検証されているところ

です。欧州においては、数年の間にフランス・ドイツ・ポルトガル・スイスの4施設にて皮膚がん患者に対する臨床試験が行われる予定と報告されています。今後さらに、臨床試験が世界中で進むことで、この技術の評価がさらに進み、将来的な実臨床応用へむけて発展していくと期待されています。

## 今後の展望と課題

FLASH効果による正常組織への障害軽減=防護効果は、放射線治療の成績をさらに向上させることができる可能性を秘めています。臨床的には、深部の腫瘍に対しては陽子線を使った超高線量率照射が、表在的な腫瘍や術中照射に対しては電子線を使った超高線量率照射が有効と考えられます。障害が軽減されるという特性以外に、この照射方法は、高線量を極めて短時間(一瞬)で照射を行うということから、超短時間かつ照射回数も1~小数回で行われ、患者負担が減ると考えられます。さらに、まさに照射している間に、腫瘍の動きや臓器の動きといった位置ずれが問題となるような照射時間がかからないため、照射の不確かさというのも減らすことができると期待されています。このことから、FLASH効果はヒトへの臨床応用を含めた放射線腫瘍学や放射線生物学以外の分野にも広く波及するものと考えられており、例えば、獣医療におけるがん治療において、

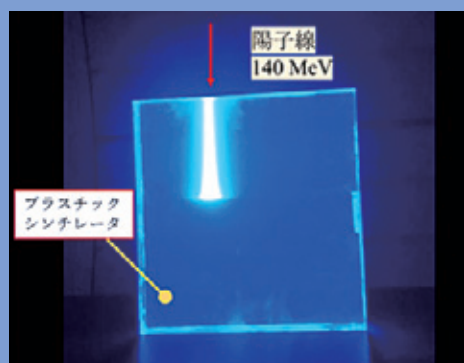
中・大型動物への全身麻酔リスクを考えると、正常組織を守りながら腫瘍への十分な線量投与が、短時間かつ短期間で可能となり、ヒト以外の中・大型動物のがん治療にも広く普及する可能性があると考えられています。しかしながら、この現象のメカニズムが生物学的に完全には明らかになっておらず、正常組織での確実なFLASH効果が起こる条件決めが重要となると考えられます。また、放射線晩期障害に対してもこのFLASH効果は有効なのか、二次発がんはどのようなのかなど、超高線量率照射特異的な生物応答の解明と、分子レベルでの機構解明が求められています。また、物理学・工学的な課題として、超高線量率照射に対する高感度な検出器の開発と技術的担保、また拡大照射の形成などがあげられ、技術的な革新がさらに必要と考えられます。日本においては、世界と比較すると、このFLASH効果がえられるような超高線量率照射を行える施設が非常に限られており、研究のスピードが遅れている状態です。実験可能な施設の国内展開も待たれます。現在、国内でFLASH効果研究を報告しているのは、筆者の所属する名古屋市立大学医学部附属西部医療センター(名古屋陽子線治療センター)、量子科学技術研究開発機構、大阪重粒子線センター、群馬大学などです。筆者の所属する名古屋市立大学医学部附属西部医療センターでの照射実験での実際の超高線量率照射(FLASH効果)が図5になります。プラスチックシンチレータに照射を行うとこのように発光します。超高線量率照射(図5左)によって輝度が高い、つまり単位時間当たりの照

射線量が高いことがわかります。このように、日本国内においても、照射実験レベルになりますが、照射が行える環境は少しずつ整ってきています。この照射技術の成功には、臨床研究と基礎研究の融合・補完が必要です。確かな基礎研究に裏打ちされた技術開発には、共同での努力と産学官連携などが必須です。一部の海外企業においては、「FLASH」に関するコンソーシアムを立ち上げ、国の補助金を獲得して、研究体制を整えて、臨床試験を行い、将来的な実臨床へつなげる努力をしています。日本国内においても、企業や学会・研究会などが主導となるような大きな枠組みでの取り組みが、非常に期待されます。

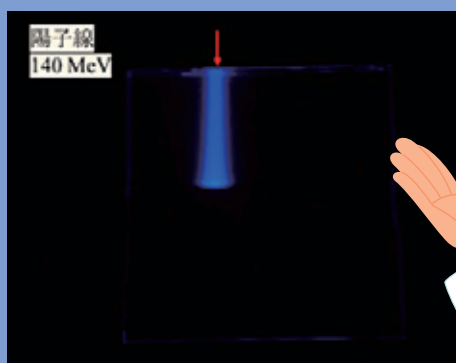
## おわりに

本総説で述べたように、この超高線量率照射によるFLASH効果というものは放射線治療の歴史において革命的なものであり、実臨床への応用に非常に期待されています。一部の皮膚腫瘍や骨転移などにおいて臨床試験が始まってはいますが、道はまだ険しく、実現にはいくつもの課題や時間がかかります。メカニズムの解明、照射機器の更なる発展・開発、線量測定方法の確立などが不可欠です。しかしながら、この超高線量率照射によるFLASH効果というのは、がん治療を根本的に変えるような治療法になる可能性があります。将来的には、必ずやこの技術が確立し、多くの難治がんに苦しむ患者さんに福音をもたらすであろうということを確信しております。

図5. 照射実験での実際の超高線量率照射(FLASH効果)



超高線量率照射(FLASH)  
300Gy/秒、15Gy



通常線量率照射  
約2Gy/秒、7Gy/shot

名古屋市立大学医学部附属西部医療センターでの照射実験



# 世界の街角から

## オランダの魅力：歴史と現代の調和

一般社団法人日本画像医療システム工業会  
前川 弘己(まえかわ ひろみ)

2009年から3年間、オランダでの駐在生活を経験し、この国の魅力についてお話します。オランダは風車やチューリップで有名ですが、新旧の要素が見事に調和した街の風景も特徴です。私はデンハーグのマウリッツハイス美術館近隣に住んでいましたが、周辺のビネンホフ地区には数百年前の絵画と変わらぬ風景が残っている一方、ビネンホフから駅に向かうと独特の色彩とモダンデザインの高層ビルが立ち並び、過去へのタイムスリップと現代との調和を感じることができます。

さらに、歴史あるチーズ市も楽しい体験で、広場でのチーズ市だけでなく、いかにもオランダらしい舟でチーズを運ぶ風景も楽しむことができました。たまたま駅で見かけた民族衣装のグループの写真も撮らせてもらいました。三角形の帽子、黒の衣装、そして胸元のエプロンが印象的です。

オランダは建物や街並みだけでなく、文化や国民性においても調和を大切にしている国だと感じました。各地を訪れると、まるで全体が一つのアート作品のように統一感があり、そこに住む人々との調和が息づいています。古いものを大切にし、新しいものを受け入れ、他者を尊重するオランダの国民性が、デザインや文化に美しく反映されていることに感銘を受けました。

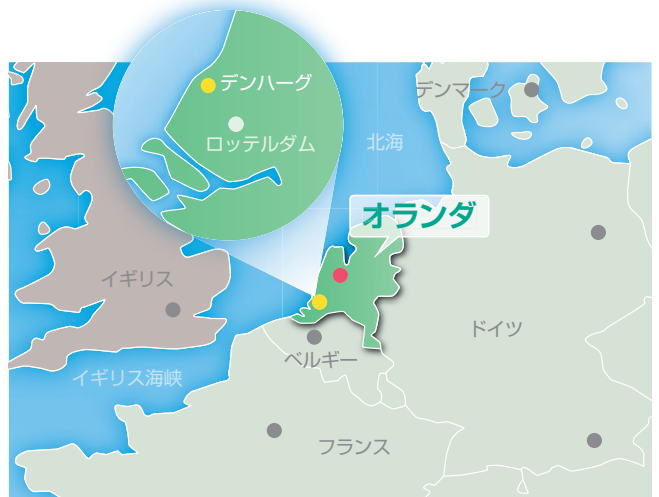
最後に、国民性を象徴する要素として、人口より多いとされている自転車の文化、冬の凍結した運河への熱望も、みんなの中に入り込んでいます。



子供、荷物を載せる自転車



ビネンホフ前の湖の凍結



ビネンホフ風景



ビネンホフから駅への風景(新しい建物)



チーズを運ぶ舟



民族衣装

# My Hobby

## ゴルフと私

熊本大学放射線診断学教室  
平井 俊範 (ひらい としのり)

ゴルフは、私の生活において特別な位置を占めています。子供の頃の私は、野球少年としてフィールドを駆け回り、バットとボールが最高の友達でした。しかし、年月が流れ、大人になるにつれて、私の興味と熱意はゴルフへと移っていきました。野球で培った技術や感覚が、新たなスポーツ、ゴルフにおいても役立ち、そしてその独特の魅力に深く引き込まれていったのです。ゴルフは単に球技というだけでなく、人々が楽しんだり、友人や仕事のパートナーを作ったりするためのツールです。私のゴルフへの愛情は、このスポーツが持つ独特の魅力、社交性、そして何よりも挑戦性から来ています。また、ゴルフは自然との一体感を感じることができるスポーツです。美しい景観や、新鮮な空気、自然の音に囲まれながらプレーすることで、心身ともにリフレッシュができます。これらが、私がゴルフを愛する大きな理由です。

このゴルフと私のもう一つの専門分野である画像診断とは類似性がみられます。ゴルフは、基本をマスターしなければならないスポーツです。プレーに関するルールやマナーを習得した上で、スイングのほか、アドレス(ボールの位置、クラブのフェース角、体の向きを正しく合わせる)、グリップ(ゴルフクラブを正しく握ること)、スタンス(ボールを目標に向けて足を適切にセットすること)などの基本要素を理解し、実践することで、上達します。これは、画像診断においても同様です。基本的な医学知識、診断の基準とテクニックを身につけなければ、正確で信頼性の高い診断はできません。

ゴルフの楽しさの一つは、そのプレーの自由度にあります。ゴルフにおいては、上述の基本だけでなく、どのクラブを選ぶか、どの方向に狙うか、風の影響は? これらの判断も、一打一打の成功に影響を与えます。だからこそ、戦略的思考が非常に重要となります。戦略的に適切なコースマネジメントを行うことで、スコアや楽しさの向上、自信の構築に繋がります。同様に、画像診断も様々な解釈が可能で、多くの知識と経験が要求されます。どちらも戦略的アプローチと基本的知識が重要となります。

ゴルフはまた、長時間一緒にプレーすることから、深い人間関係が築けるスポーツです。そのため、ゴルフは新しい人々と出会い、関係を深めるものとして、仕事の面での信頼関係を築く絶好の機会となります。ゴルフを通じての社交は、私の今までの経験上さまざまな面で大変役立ってきました。画像診断も、医療チームと連携し、患者さんのために最善の診断を出すためのコミュニケーションが重要で、画像診断の専門家も診断に関係する診療科の先生方と長い時間をかけて信頼関係を築くことが求められます。このように、ゴルフと画像診断には類似性がありますが、どちらも絶えず学び、向上し続けなければなりません。この点で、ゴルフと画像診断は、私にとって刺激的で、やりがいのある活動となっています。

最後に私のゴルフライフの目標ですが、「エイジシュート」を目指します。「エイジシュート」とは、ゴルフにおいてプレイヤーが1ラウンドで打つストローク数が、プレイヤー自身の年齢と同数またはそれ以下でラウンドを終えることを意味します。ゴルフプレイヤーにとっては、「エイジシュート」は非常に難しく、特別な達成感がある目標です。これを目指して、体力面、メンタル面でも向上心を持って取り組んでいきたいと思っています。



## 編集後記



現在、様々な医療分野において必要不可欠となりつつある放射線医学について、多くの方々に理解を深めて頂くことを目的として広報誌ラジオロジーの第42号をお届け致します。本号の「特集」は名古屋市立大学医学部附属西部医療センター陽子線治療科副部長・准教授の岩田宏満先生に、放射線治療分野でパラダイムシフトとなる可能性を秘めた、放射線の超高線量率照射 (FLASH照射) の解説をお願いしました。FLASH照射では、一般的な放射線治療の約500倍以上の線量率で照射する手法であり、放射線障害を軽減することが可能といわれています。放射線治療分野において、現在、世界で最もホットな話題を、これまでの歴史的背景から現在、そして今後に至るまで、丁寧に解りやすく解説して頂いております。「世界の街角から」では、日本医療画像システム工業会の前川弘己先生に、オランダ在住生活の経験から、新旧の要素が見事に調和した街並みが非常に魅力的であり、まるでアートのようなものであることを紹介して頂きました。「My Hobby」では、熊本大学放射線診断学教室の平井俊範先生に、ゴルフは自身の生活において特別であり、自然の中でプレーすることで心身のリフレッシュになるだけでなく、ゴルフの基本要素は画像診断に通じるところがあることをご紹介して頂きました。

JRC広報委員



監修 公益社団法人 日本医学放射線学会  
<https://www.radiology.jp/index.html>  
発行 一般社団法人 日本ラジオロジー協会  
〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-8  
神田駿河台ビル7F  
TEL 03-3518-6111/FAX 03-3518-6139  
<https://www.j-rc.org/>  
発行日 2024年2月25日 第22巻第1号 通巻42号

本誌の複製、掲載の記事・画像の転載、複製、改変等は禁じられております。  
ご意見、お問い合わせなどがございましたらJRC事務局 (office@j-rc.org) まで  
メールでお寄せください。