

高精度放射線治療

勝井 邦彰*, 武本 充広, 金澤 右

岡山大学病院 放射線科

Extremely high-quality radiation therapy

Kuniaki Katsui*, Mitsuhiro Takemoto, Susumu Kanazawa

Department of Radiology, Okayama University Hospital

緒 言

放射線治療は手術療法、化学療法とともに癌治療の三本柱の一つであり、放射線治療単独や他の治療法と組み合わせた集学的治療として効果を上げてきた。特に頭頸部癌、子宮頸癌、前立腺癌では機能温存が可能で手術とほぼ同等の効果が得られ、合併症も容認できる範囲であり、放射線治療が根治的治療として初回治療から選択されることも多い。

放射線治療の治療計画は1980年代頃までは視診、触診、単純写真、造影検査にて二次元的に行われてきた。1990年代になりCTが治療計画に利用され始め三次元化され、腫瘍の形状に合わせて照射野を作成する三次元原体照射 (three-dimensional conformal radiation therapy; 3DCRT) が行われるようになった。近年ではさらなるコンピューター技術の発達により放射線治療装置や照射技術の高度化が急速に進み、画像誘導放射線治療 (image-guided radiation therapy; IGRT), リニアックでの頭部や体幹部の定位放射線治療、強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation

therapy; IMRT), 粒子線治療など高精度放射線治療が行われるようになってきた。本稿ではこれらのうち、IGRT, 体幹部定位放射線治療, IMRT について概説する。

IGRT

放射線治療の計画ではCT等で把握できる肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume; GTV) に微視的進展を考慮して臨床標的体積 (clinical target volume; CTV) を決定し、日々の病変の位置移動、呼吸性移動や個々の施設での患者位置再現性を考慮してCTVにマージンをつけて計画標的体積 (planning target volume; PTV) を算出し、PTVへ必要な線量を投与できるように照射野を作成する。通常の放射線治療ではこのマージンを考慮して広い照射野を設定しているので病変以外の正常組織も広範に照射されることが多く、耐容線量の観点から病変への線量が制限されることが多い。

病変の位置を正確に把握して放射線を集中すれば、正常組織の線量を低減でき、有害事象を増加させずに線量増加を図れ、治療効果の上昇が期待できる。頭部定位手術的照射は頭蓋内の病変に対して小照射野で正確に放射線を集中し治療効果の上昇と有害事象の低減を両立した。この治療には1mm以内の位置精度が要求されている。しかし体幹部には頭蓋骨のように確実に固定できる構造物

がないため固定具を用いても単独では必要な位置精度を保つことが困難な上に、病変の位置移動があるため、それに対する対策が課題であった。

これらを解決するためCT画像や診断用X線などの画像を使用して患者位置と日々の病変の位置移動を検知して補正し照射を行う方法が開発された。これがIGRTであり、日本放射線腫瘍学会用語委員会によれば、

「治療計画、位置決め、照射中の精度を向上する目的で、画像情報を利用することに特に配慮した放射線治療」と定義されている。これを実現する機器としてUematsuらが開発したCTとリニアックを連結させる治療室同室CTシステム¹⁾、Shiratoらが開発したreal-timeの透視画像を使用するシステム²⁾がある。当院では2008年より治療室同室CTシステムが稼働し(図1)、同年8月に前立腺癌へのIGRTを開始した。リニアックとCTに共通の寝台を用いているのが特徴で、治療体位のまま自走CTで撮影した後、寝台を水平に180度回転させてリニアック側に移動し、体位を変えずに治療が行える。CTとリニアックの座標系がリンクしており、治療計画用CTと治療直前CTを対比させ、病変の位置移動と患者位置再現性を反映した病変の位置誤差を三次元的に補正して治療することができる。

IGRTの代表的な対象疾患は前立腺である。前立腺は日々位置が異な

平成21年8月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7313
FAX: 086-235-7316
E-mail: kukatsui@cc.okayama-u.ac.jp

り IGRT でない場合のマージンは広く、Wu らのレビューでは 6~20mm 必要とされ、10mm 以上を採用している報告が多い³⁾。IGRT では治療直前の前立腺の位置に合わせて照射野中心を移動して照射するためこれらより縮小したマージンで照射が可能と

なる。図 2 は前立腺の位置移動で、左図は治療計画用 CT、右図は治療直前 CT で、赤で囲んでいるのが前立腺の GTV である。骨構造を完全に一致させても CT 撮影日が異なると前立腺は腹側に移動しており、補正なしでの照射は直腸前壁に高線量が投与されてしまう。

図 3 は精囊の位置移動で、緑で囲んでいるのが精囊の GTV であり、治療直前 CT では同部位はすべて直腸となっているため補正しないとほとんど直腸への放射線治療になってしまう。IGRT でない場合、骨構造の位置を完全に再現することも

不可能なので、前立腺や精囊の位置誤差はさらに大きくなると予想される。Chung らは、前立腺癌に対して IGRT の有無で有害事象を検討している⁴⁾。計画時のマージンは IGRT でない場合 10mm、IGRT の場合 2~3mm であり、40Gy、60Gy、70Gy 以上照射される直腸と膀胱の体積は有意に IGRT の方が小さかった。その結果、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Grade 2 以上の急性期有害事象は、IGRT を行うことで直腸は 80% から 13%、膀胱は 60% から 13% に有意に減少した。このように IGRT は治療計画上の数字のみでなく臨床的にも有用性が確認されつつある。

IGRT は体幹部定位放射線治療や IMRT など高精度放射線治療の基幹技術であり、今後は必須な技術と思われる。

体幹部定位放射線治療

定位放射線治療とは、病変を固定し正確に放射線を集中して線量を増加して効果を上昇させ、小照射野で周辺の正常組織への照射を減少させ有害事象を減らす治療である。1960 年代よりガンマナイフ、1980 年代よりリニアックによる頭部定位手術的照射が臨床応用され、機器の発展とともにその概念と技術が肺癌を代表とする体幹部腫瘍に応用された。しかし、頭部と異なり肺癌に定位放射線治療を行う上で大きな課題となるのは、体動や呼吸性移動による腫瘍の動きの把握、抑制である。患者の呼吸性移動に対応した照射法として、息止め法、呼吸制限法、患者呼吸同期法があり、呼吸運動監視用の器具を適時使用する。体幹部固定具の body frame を使用したり、前述の治療室同室 CT システムや real-time の透視画像を使用するシステムを使用し、これらを組み合わせて



図 1 治療室同室 CT システム

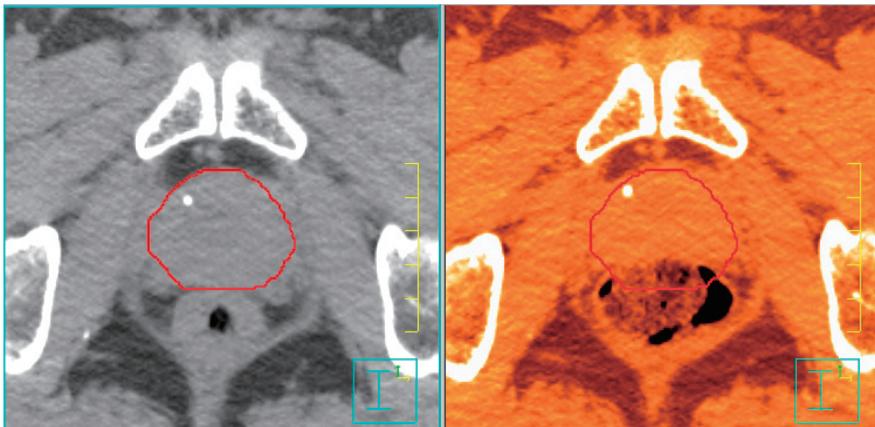


図 2 前立腺の位置移動 (左: 治療計画用 CT 右: 治療直前 CT)

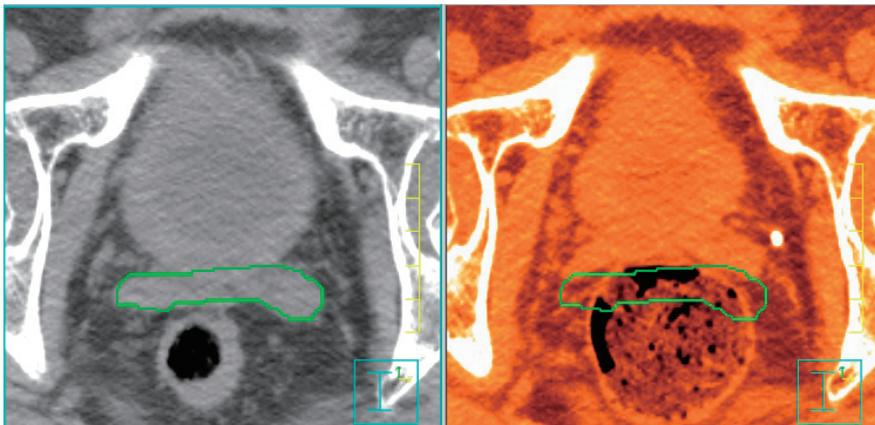


図 3 精囊の位置移動 (左: 治療計画用 CT 右: 治療直前 CT)

対応する。当院では治療室同室 CT システムを使用して2009年2月に治療開始している。

治療計画では施設ごとに精度を測定してマージンを決定する。照射野は GTV 等にこのマージンを加味して、再構成三次元画像を用いることによって、照射方向や門数などさまざまな要素を組み合わせて決定される。6～10門程度のノンコプラナー三次元固定多門照射や多軌道回転原体照射が用いられ、処方線量は、アイソセンターや80～90%辺縁に対して1回5～12Gy で計4～10回程度とされることが多い。

初期の報告の多くは日本からで、治療成績は代表的な施設で局所制御率94%である^{5,6)}。全国集計として Onishi らは国内13施設からのI期肺癌245例を集積し、その成績を報告した⁷⁾。生物学的実効線量 (biologic effective dose ; BED) が100Gy 以上の局所制御率は85.5%であり、医学的に手術可能で BED が100Gy 以上の症例の5年生存率はIA期で90%、IB期で84%と良好であった。

臨床研究では、2004年7月より Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0403で「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第II相臨床試験」が開始され、手術可能例、手術不能例に対する安全性と有効性を評価している。2008年11月に症例集積完了し、現在経過観察中である。また JCOG 0702にて「手術不能または高齢者手術拒否 T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第I相試験」が症例集積中である。海外では手術と体幹部定位放射線治療の予後を比較する第III相試験が進行中である⁸⁾。

体幹部定位放射線治療は、より最適な手法について解決すべき問題点はあるものの、有効性は高く今後ともさらなる普及と適応拡大が望まれる。

IMRT

3DCRT では強度が均一なビームで腫瘍形状に合わせた照射野を作成し、その結果として腫瘍や周囲正常組織へ照射される線量が決定されるため、周囲正常組織への線量をさらに低減することが困難で、一定の割合で有害事象が発生する。これに対して IMRT では逆に、腫瘍組織や周囲正常組織への最大線量、最小線量、規定線量が投与される許容体積等をあらかじめ指示し、条件を満たすまで最適化計算を繰り返して治療計画を行い、そのデータを多分割コリメーターの動きに変換して強度を変調させたビームを作成し、計算結果に近い線量分布を実現する。これにより腫瘍組織に高線量を投与しながら周囲正常組織へは3DCRTより低線量に導くことが可能となった。

対象となる代表的な疾患は前立腺癌で、前立腺に高線量を集中させつつ、近接する直腸と膀胱の線量を低減させることが可能である。Zelefsky らは前立腺癌772例のIMRTの治療成績を報告している⁹⁾。症例のうち90%に81Gy、10%に84.6Gy が照射され、直腸、膀胱の急性期有害事象は grade 2 がそれぞれ4%、28%であり grade 3 が0%、0.1%、晩期有害事象は grade 2 がそれぞれ1.5%、9.5%であり grade 3 がともに0.5%と非常に低率であった。治療効果は3年生化学的非再発率が favorable 群, intermediate 群, unfavorable 群でそれぞれ92%、86%、81%と良好であった。Al-Mamgani らは78Gy で線量を同等にして IMRT と3DCRT の有害事象、効果を比較している¹⁰⁾。Grade 2 以上の直腸の急性期有害事象は、IMRT で20%、3DCRT で61%と有意に IMRT で低く、5年生化学的非再発率はそれぞれ70%と61%と同等

であった。前立腺癌においては経過観察期間が長い報告も多く、IMRT の有用性は明らかである。IMRT においてはわずかな位置の誤差が重大な有害事象を招く可能性があるため、IGRT との併用が望ましく、IG-IMRT と呼ばれ始めている⁴⁾。

頭頸部癌もよい適応で、原発巣とリンパ節領域には十分な線量を投与しつつ耳下腺への線量を減らすことができ、高い局所制御率を保ったまま唾液腺障害などの晩期有害事象を減らすことが可能になる。上咽頭癌に対して IMRT と二次元放射線治療 (two-dimensional radiation therapy ; 2DRT) を対比した第III相試験では¹¹⁾、1年後の grade 2 以上の口腔内乾燥症は IMRT で39.3%、2DRT で82.1%と有意に IMRT で低い結果となっており、頭頸部癌でも高いレベルでの報告がなされてきている。

IMRT は脳腫瘍、肺癌、子宮頸癌に適応が広がりつつあり、その他の癌腫へも急速に研究が進むと予測され、有害事象の減少と局所制御率の向上を経て生存率の改善が期待される。

結 論

放射線治療の最先端技術は日々進歩しており、様々な高精度放射線治療が可能となった。有害事象を低減し局所制御率を向上させるという理想的な治療に近付きつつあり、今まで以上に癌の重要な治療法となってきた。

高精度放射線治療には機器精度管理、治療計画、検証に多大な労力を要し、さらなる普及にはスタッフの育成と拡充、教育システムの構築が重要である。

文 献

- 1) Uematsu M, Fukui T, Shioda A, Tokumitsu H, Takai K, Kojima T,

- Asai Y, Kusano S : A dual computed tomography linear accelerator unit for stereotactic radiation therapy : a new approach without cranially fixated stereotactic frames. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1996) 35, 587-592.
- 2) Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, Nishioka T, Miyasaka K : Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet* (1999) 353, 1331-1332.
 - 3) Wu J, Haycocks T, Alasti H, Ottewell G, Middlemiss N, Abdolell M, Warde P, Toi A, Catton C : Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers. *Radiother Oncol* (2001) 61, 127-133.
 - 4) Chung HT, Xia P, Chan LW, Park-Somers E, Roach M 3rd : Does image-guided radiotherapy improve toxicity profile in whole pelvic-treated high-risk prostate cancer? Comparison between IG-IMRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2009) 73, 53-60.
 - 5) Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, Wong JR, Kusano S : Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer : a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2001) 51, 660-670.
 - 6) Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, Mizowaki T, Takayama K, Kokubo M, Araki N, Mitsumori M, Sasai K, Shibamoto Y, Koga S, Yano S, et al. : Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2002) 52, 1041-1046.
 - 7) Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, et al. : Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma : clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study. *Cancer* (2004) 101, 1623-1631.
 - 8) Hurkmans CW, Cuijpers JP, Lagerwaard FJ, Widder J, van der Heide UA, Schuring D, Senan S : Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer : report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study. *Radiat Oncol* (2009) 4, 1.
 - 9) Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA : High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer : early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2002) 53, 1111-1116.
 - 10) Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV : Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2009) 73, 685-691.
 - 11) Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, Lai M, Ho R, Cheung KY, Yu BK, Chiu SK, Choi PH, Teo PM, Kwan WH, Chan AT : Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* (2007) 25, 4873-4879.