

特別講演



がん治療の中における放射線治療の
確立に向けて
Role of radiotherapy in
cancer treatment

徳 植 公 一
Koichi TOKUUYE

東京医科大学放射線医学講座
Department of Radiology, Tokyo Medical University

1. はじめに

放射線治療はがんに対する有効な治療法で、手術療法、化学療法と並んで癌治療の三本柱の一つとなっています。これはがん病巣に放射線を当ててがんを死滅させる、あるいはがんが増殖する能力を奪うという治療法です。この治療法はレントゲンがX線を発見した翌年より始められたという記録が残っており、そういう意味では110年以上の歴史があります。しかし、これががんに対する有効な治療法になるには様々な条件が整う必要がありました。すなわち、がん病巣の進展範囲の正確な把握、放射線をがん病巣に合わせて正確に照射する技術、がんを制御するために必要な放射線の線量、正常組織が耐えられる線量などの基本的なデータの蓄積が必要です。

日米構造調査によれば、日本では、欧米に比べてがんに対して放射線治療を行う比率が約半分と低いのが実情です(図1)。必ずしも欧米が進んでいるのではなく日本独自の治療戦略があつていいわけですが、それにしても放射線治療がもっと寄与できる部分があるということはこの数値は示しています。放射線治療は手術療法と同様にがんの局所療法ですので、治療の対

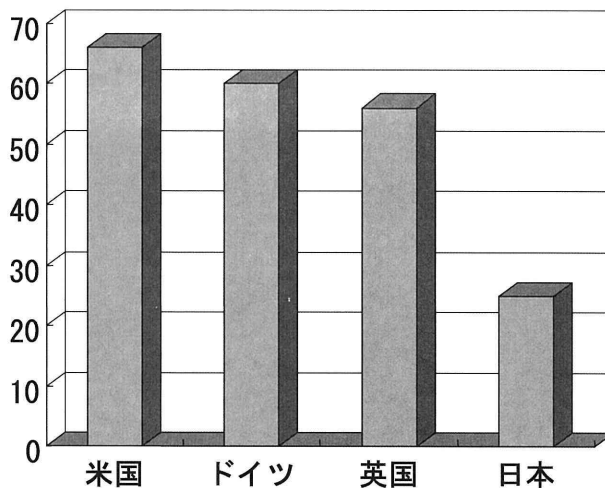


図1 がん患者のうち放射線治療(併用を含む)を実施している患者数
第3回がん対策推進協議会における東京大学中川恵一准教授の提出資料より。

象はがんが局所に限定して存在している場合となります。従って、治療の対象は手術療法と一部は重なり、競合する部分もあり、その部分はお互いに刺激してより良い治療に発展できると考えられます。しかし、大部分はお互いに補い合うものであつて、術前・術後照射などの集学的治療によって成績が向上していると

2008年11月1日 第162回東京医科大学医学会総会における特別講演

キーワード: 定位放射線治療、陽子線治療、強度変調放射線治療、化学放射線療法、臨床試験

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学放射線医学講座 徳植 公一)

いえます。子宮頸がんの臨床病期 I、II 期に対して、日本では手術が主として行われていますが、欧米では手術と同様に放射線治療も一般的であって、患者さんが治療法を選択しています。日本で手術が多用されている理由の一つとして日本の外科医の技量が優れていることがあげられ、その技術で治療できる範囲を広げられました。また、放射線腫瘍医の絶対数が不足しているだけでなく、放射線治療技師、放射線治療看護師、医学物理士、線量計算士などの共にする人員が少ないこともその原因となっています。しかし、放射線治療を受ける患者数は年々増加しています。これは、高齢化に伴いがん患者数が増加しているだけでなく、放射線治療の有効性が理解されて、治療希望者が増えているためです。このため、多くの施設では増加し続ける患者数の対応に追われているというのが実情です。

2. 放射線治療の特徴

放射線治療の特徴は切らずに治療できるということが第一にあげられます。切りませんので傷は残らず、形態は温存され、多くの場合、本来の機能も温存されます。たとえば声門がんですと、早期から嗄声が出現します。したがって転移が生じる前の比較的早期に発見されることが多く、臨床病期 I 期ですと放射線治療のみでおおよそ 9 割の患者さんが治癒します。このように優れた成績が得られるために、声門がんの標準的な治療法は声の機能を温存できる放射線治療となります。しかし、肺がんとなりますと、ある程度進行してこないと症状がでないために、自然に任せていては良い成績をだすことは難しくなります。良い成績を出すためには検診で早期の肺がんを発見し、効果的な治療ができる早期に治療することが必要です。臨床病期 I 期の肺がんの場合、第一に考慮すべき治療は手術療法ですが、医学的な理由で手術療法を受けられない場合には放射線療法が有効で、後述する定位放射線治療では手術療法と同等の成績が得られています。

放射線治療の適応は、基本的には局所療法ですので腫瘍の局在が局限していることとなります。また、全身に影響が少ないために、完全に治すことができなくても腫瘍の増大を一時的に抑えて生存する期間を延長させること、骨転移に伴う疼痛などの症状を和らげることを目的に治療することもできます。このように放射線治療は広い範囲の様々な状態に対して対応できる治療法です。具体的に見ていきますと、脳腫瘍では、腫瘍の局在によって手足の麻痺、言語障害などの

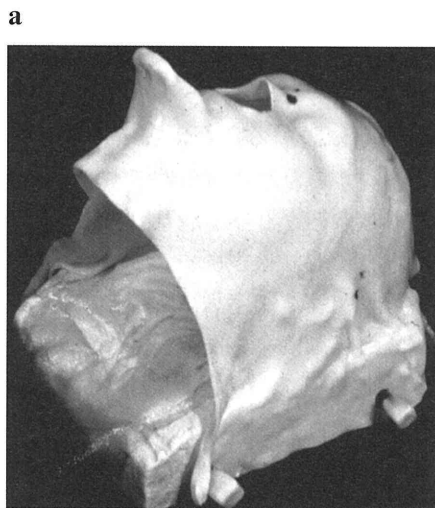
巣症状や頭痛、嘔気・嘔吐などの頭蓋内圧亢進症状が出現します。その治療は手術的に腫瘍を取り除くことから始まります。このことは腫瘍による症状を速やかに取り去る上でも必要ですし、取り除いた腫瘍の性状を顕微鏡下に調べることによって今後の治療方針を詳細に検討するためにも重要です。しかし、場所が場所ですから余裕をもって取り除くことはできず、腫瘍をぎりぎりに取り除きます。このため一般に顕微鏡的なミクロの腫瘍が残存しますので、放射線治療による追加治療が必須です。放射線治療側からみますと外科的な切除によって腫瘍量が減りますので放射線の治療効果を上げることに繋がります。これまでに述べましたように放射線治療はがん治療になくはならない存在になっていますが、すべてのがんを放射線治療だけで治せるものではなく、多くの場合に他の治療法とあわせていわゆる集学的に治療を行っているわけです。

3. 放射線治療の線量集中性の改善

放射線治療は非常に有効な治療法です。しかし、腫瘍に対する効果は、一般的には放射線量に依存しますので、根治的な治療には高線量の投与が必要となります。これに伴い、周囲に存在する正常組織への損傷も大きくなり、それが放射線治療の副作用に繋がります。そこで、腫瘍には高線量を投与しつつ、正常組織の線量を低減するための治療法が求められます。このように放射線治療の発展は照射技術の発展とそれを可能とする画像技術の発展の基礎の上に成り立っています。ここでは、その代表的な定位放射線治療、陽子線治療、強度放射線治療に触れます。

3.1 定位放射線治療

脳外科医であった Lars Leksell らは、メスが届かない深部の脳病変に対する治療法としてその病変にガンマ線を集中させることを考えました。具体的には、コバルト線源をヘルメット状に並べてそれを病巣に集中させることにより、病巣には高線量を投与し、その周囲の線量を減少させるガンマナイフという治療機器を開発しました。そして実際に脳動静脈奇型の患者さんにこの治療法を適応して優れた閉塞率が得られることを示しました。この治療法を Radiosurgery と命名したことから考えると彼は脳外科手術の延長として捉えたと考えられます¹⁾。現在では、脳動静脈奇型 II の治療法としてこの治療法は標準治療の一つとなっています。放射線生物学的にみれば脳動静脈奇型



固定具

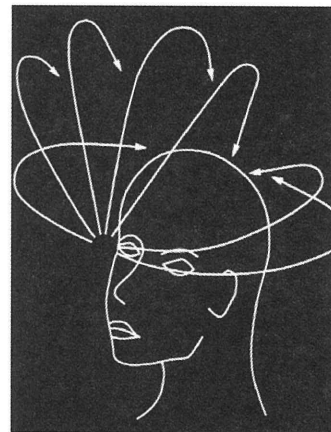
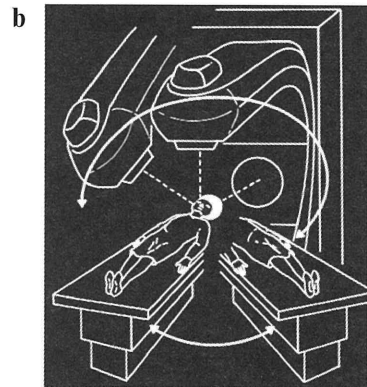


図2 a 歯型と一体となった取り外し可能な固定具。これにより高精度の分割照射が可能となった。
 b 照射ヘッドの回転と治療台の回転との組み合わせで、三次元的に放射線を病巣に集中することができる。下図は頭を基準としてみたときの照射ヘッドの回転を示す。

は腫瘍組織でないためにその生物学的反応は正常組織と同等と考えられます。高線量を1回で投与することにより、限局した血管閉塞という放射線障害を作ったものです。1980年代後半になると、通常用いている放射線治療器であるリニアックを用いて三次元的に治療台の回転と照射ヘッドの回転を組み合わせるガンマナイフと同等の線量分布を実現できる方法が登場し、ガンマナイフと同等の効果が得られることが示されました²⁾。

一方、がんに対する治療の基本は分割照射です。Regaudらはラムを使った精巣照射実験の結果から、一回で男性不妊を生じる線量を投与すると皮膚壊死を生じるほどの有害反応が生じますが、これを数回に分割して投与すれば、皮膚壊死を生じることなく精巣を不活化できると報告しました³⁾。Thamesらは喉頭癌、乳癌における臨床および放射線生物学的データから、分割回数を増やすことによって、正常組織の損傷を減らして腫瘍の制御が可能であることを示しました⁴⁾。このことは分割照射によって治療可能比(正常組織の耐容線量/腫瘍制御線量)が高まることを示して

おり、放射線生物学ではLQ (linear quadratic) モデルによって論じられています⁵⁾。

このように悪性腫瘍の基本的な治療法は分割照射と考えられます。そこで定位放射線治療を悪性腫瘍の治療に応用するために分割照射を可能とする定位放射線治療システムを開発しました⁶⁾。それは歯形と一体となった固定具を作成して、毎回の位置決めで再現精度を確保します。頭蓋内小病変に対して三次元的に様々な方向から放射線を照射して腫瘍には高線量を投与して、周囲の正常組織にかかる放射線の量を最低限に抑えようという方法です(図2)。目に見えて優れた効果が得られたために、この治療法の有効性を示す臨床成績が報告される前に、多くの施設で急速に広まっていきました⁷⁾。転移性脳腫瘍はその境界が明瞭であるために、定位放射線治療の良い対象となりました(図3)。我々も二年局所制御率が87%と高い局所効果を報告しています(図4)⁸⁾。生存期間については活動性頭蓋外病変の有無による生存期間中央値はそれぞれ6.5ヶ月、22.5ヶ月であり、活動性頭蓋外病変が無い場合でも、頭蓋内病変が長期間制御されるために、

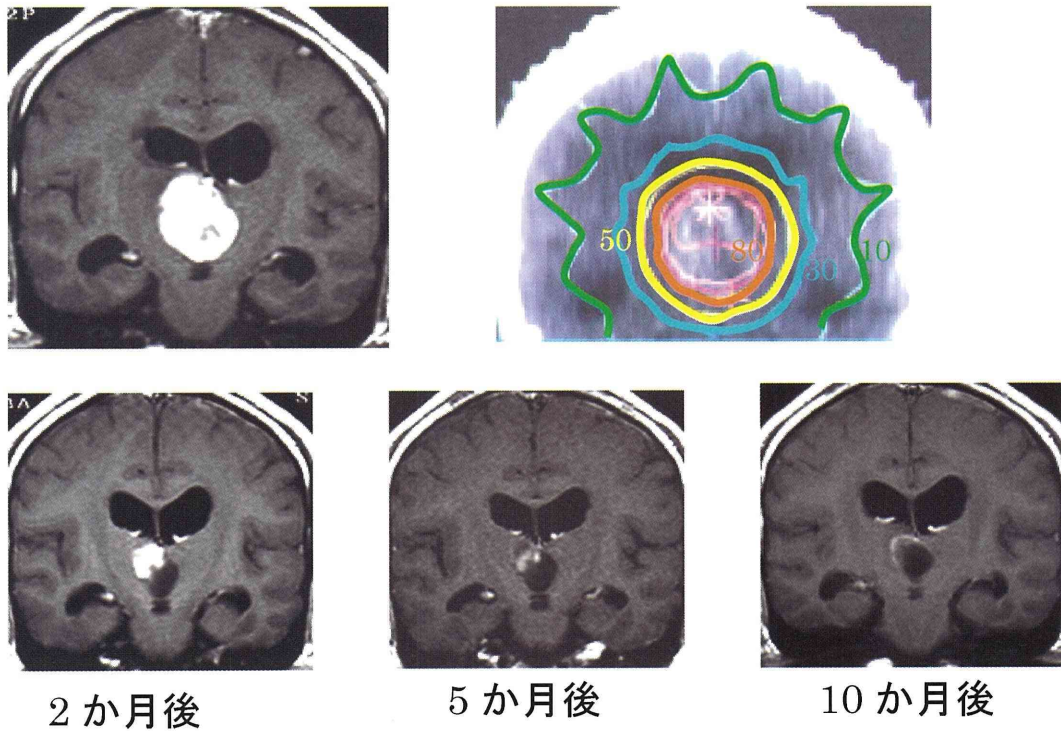


図3 転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療
症例は54歳の男性。肺腺がんの視床への単発転移。手術不適応の判断のもとに定位放射線治療によって腫瘍に一回6 Gy、7回、総線量42 Gyを照射しました。線量分布図上で、腫瘍は80%線量領域でカバーされて、その周辺では50%、30%と線量が急激に低減しているのが分かります。腫瘍は徐々に縮小して10ヶ月後には消失しています。

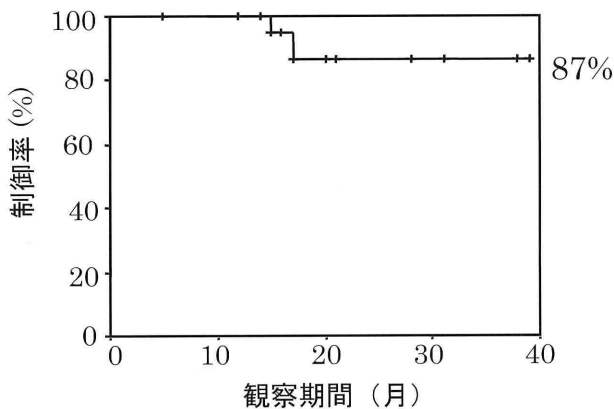


図4 転移性脳腫瘍の局所制御率
局所制御率は2年で87%と優れた局所効果が得られました。

その主たる死因はその後に新たに生じた再発、転移性の頭蓋外病変の進展でした (図5)。脳病変の制御が生存期間の延長、生活の質の改善に寄与する病態が本治療法の適応とするならば、活動性の頭蓋外病変が無い病態、従来の治療法では制御する事が困難な放射線抵抗性のがんの脳転移は本法の良い適応といえます。分割照射によって治療可能比が高まるとい放射線治療の経験をそのまま頭蓋内小病変に対する放射線治

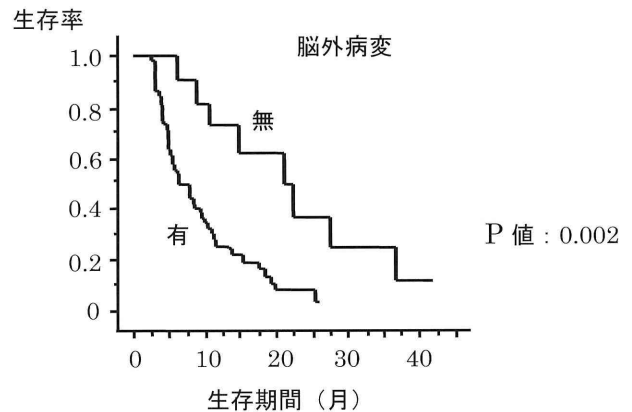


図5 脳外病変の有無による生存期間の比較
脳外の活動性病変の有無に分けて生存期間を比較したものです。有るものでは、脳外の病変が死因となるのは当然予想されることですが、無いものでも長期にわたり脳病変が制御されますので死因のほとんどは脳外の病変の進展によるものでした。脳に対する局所治療の有効性が示されています。

療に応用できるとするならば、定位放射線治療においても分割照射が優れていることとなります。

Alexander らも同様に一般状態が良く、腫瘍径が4 cm 以下の急激な神経症状の悪化のない248例421病変に対して30 Gy 10分割の全脳照射を施行後に腫瘍に局限して本法を用いて辺縁線量で15 Gy 照射しま

した。1、2年局所制御率はそれぞれ85、65%で、生存期間の中央値は9.4ヶ月と報告しています⁹⁾。Pirzkallからも236症例の解析から同様の成績を報告しています¹⁰⁾。これらのデータから定位放射線治療は転移性脳腫瘍の治療における標準的治療の地位を獲得しています。主たる予後因子は活動性の頭蓋外病変の有無と一般状態であり、この他に原発巣、腫瘍の個数、腫瘍体積、年齢が予後因子として挙げられます。また従来、腎細胞癌は放射線抵抗性の腫瘍の典型例でしたが、これにより制御できる可能性が示されました¹¹⁾。この成功は一回線量を上げることが出来たからかもしれません。このように、定位放射線照射では、一回線量を上げることができるなど、線量分割方法の自由度が従来に大きくなり、最適な線量分割方法についての新たな局面の展開が期待されます。

全脳照射の必要性およびその意義については依然として一定の結論が得られているとはいえません。Aoyamaらは160人の腫瘍最大径が4cm以下、腫瘍個数が1-4個の症例のうち132人を定位放射線治療に全脳照射を加える群と加えない群の二群に分けて比較試験を施行しました¹²⁾。生存期間中央値は全脳照射群で7.5ヶ月、定位放射線治療単独群で8.0ヶ月と有意差はなく、頭蓋内腫瘍再発率では全脳照射群で有意に低下しました。単独群では再発後の治療に選択肢が多いために、再発率が高くても生存期間は同等になったものと思われます。Sneedらは定位放射線照射を行い照射野外に新病変が認められた段階で全脳照射を行うという方法を一連の治療と考えるなら、定位放射線照射後にただちに全脳照射の追加する群と

同等の局所制御が得られるとし、この方法により不要な全脳照射を避けられると報告しました¹³⁾。現在、全脳照射を避ける傾向にありますが、定位放射線治療単独群で頭蓋内再発率が高く、これが認知機能の低下の原因にもなります。Liらは全脳照射による腫瘍の縮小が認知機能の維持に寄与すると報告しています¹⁴⁾。認知機能の維持をエンドポイントとした臨床試験が臨まれます。

治療成績と有害反応は一般にはトレードオフの関係にあり、有害反応は治療成績との関連のなかで論じられる必要があります。Flickingerらは脳動静脈奇型に対するガンマナイフの経験から、有害反応の発生頻度は治療の部位に依存していることを示しました¹⁵⁾。Tishlerらは海綿静脈洞近傍の腫瘍に対する定位手術的照射の検討から、照射線量は8Gy以下とすべきと主張しています¹⁶⁾。Parsonらは視神経が照射野に含まれる症例の解析から、一回線量は有害反応と高い相関があり、治癒線量を投与する場合にはその線量を2Gy以下にすべきとしています¹⁷⁾。我々は下垂体腺腫を初めとする視神経交叉、脳幹部が治療域に含まれる場合には、一回2Gyの通常照射と同じ分割方法で定位放射線治療を行えば、線量分布上の利点の分だけ通常照射より良い治療になります。このように、有害反応を減らす努力は照射野の設定だけでなく、線量分割方法の観点から検討される必要があります。定位放射線治療は特別な治療法としてではなく、単に照射野を高度に絞った高精度治療という考え方に繋がっていきます。

MRIの画像技術の進歩により、頭蓋内の診断学は著

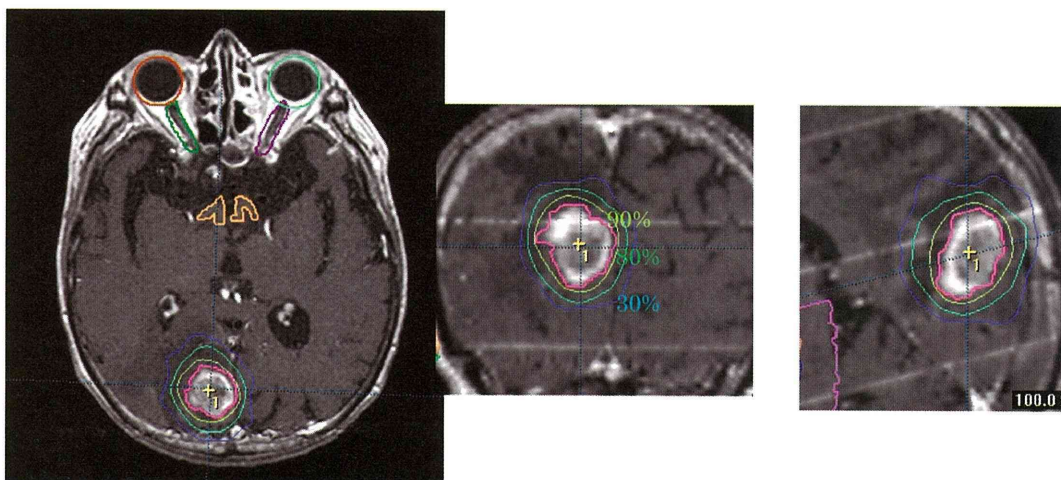


図6 定位放射線治療の線量分布

現在では、MRI上で標的体積を決定し、それを線量計算のためにCT上に移し、線量計算後に逆にMRI上にその結果を表示することができるようになり、より高精度の治療が可能となりました。

52Gy/13分割

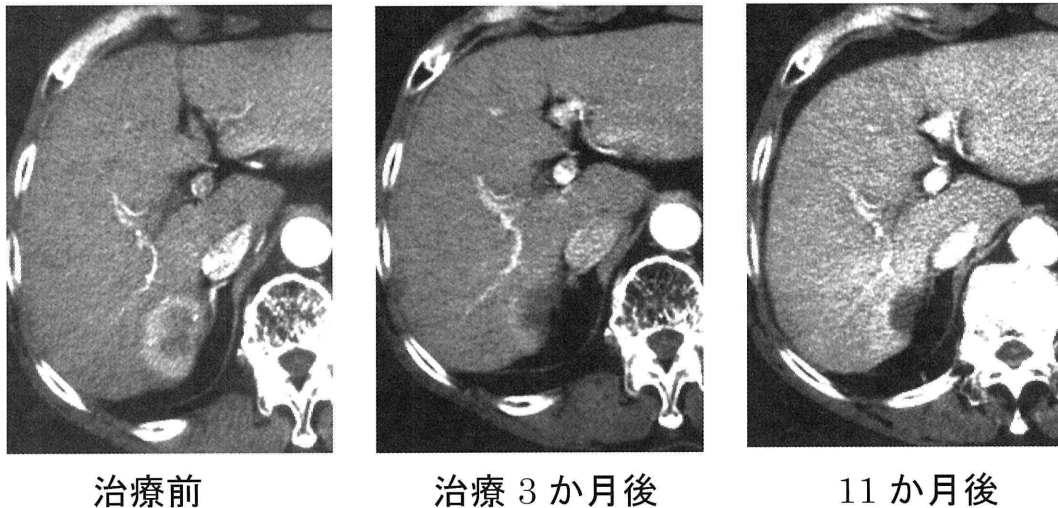


図7 肝細胞がんに対する定位的放射線治療
 頭蓋内小病変に対する定位放射線治療が優れた成績を取めましたので、これを体幹部の病変に応用しました。肝細胞がんの症例で、供給する血管が同定できないために肝動脈塞栓療法が困難と考えられました。対向二門、ボックス照射、原体照射の線量分布を比較して最も非癌肝組織を温存できると考えられる定位放射線治療を選択しました。腫瘍は徐々に縮小して、11ヶ月後に消失しました。

しく進歩しました。この成果を放射線治療の領域にも反映させるために CT 画像と MRI 画像とを融合することが可能となりました。MRI 画像上で照射体積を決定し、CT 値から得られた電子密度情報に基づいて線量計算を行い、それを MRI 画像上に戻して MRI 上に線量分布を描くことが可能となっています (図 6)。

この治療法の成功は頭部だけでなく、肺とか肝臓の腫瘍などの体幹部の腫瘍にも応用されるようになりました (図 7)¹⁸⁾。体幹部の定位放射線治療は日本が世界に先駆けて開発した治療方法であり、現在では世界的に広まっています¹⁹⁾。

3.2 陽子線治療

陽子線は体に入ると周囲に与えるエネルギーが徐々に増えてピークを迎え、それより下流側では急に減少してゼロになるブラッグピークという性質を持っています。このピークをがんの位置に一致させてがん放射線を集中させるのが陽子線治療です (図 8)。この性質を使うとがん一致する部分では高線量を投与することができ、周囲の正常組織の線量を減らすことができます。これは、X 線治療や電子線治療に比べて線量をがん集中させる上で優れている性質で、陽子線が本来的に持っている物理的な性質ですので X 線や電子線では逆立ちしても真似はできません。

陽子線治療を最初に提案したのはアメリカの物理学者ロバート・ウィルソンです。彼はマンハッタン原

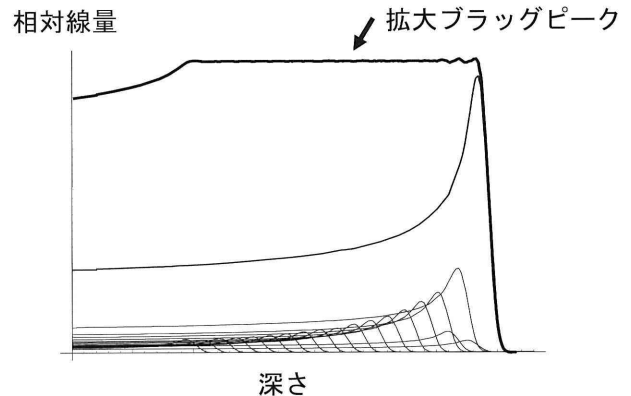


図8 陽子線治療の線量分布
 陽子線にはブラッグピークという物理的特性があって、これを利用すると放射線を効率よく病巣に集中することができます。ある大きさを持った腫瘍には、ブラッグピークを重ね合わせて拡大ブラッグピークを作成することによって対応します。

爆製造計画に参画した著名な物理学者です。彼は、原爆製造が将来において正当化されたとしても人間を殺傷するための道具であり、今度は人間を助ける仕事をしたかったのでこれを提案したと述懐しています。しかし、当時の状況は高いエネルギーを持った陽子線を作ることが難しい状況にありまして、深部のがんの位置情報、がんの広がりを知るための画像診断技術はありませんでした。このため、当時は陽子線治療を実際に行うことはできませんでした。この治療法が実現するためには周辺の技術の進歩を待たねば

なりません。最初の陽子線治療はスウェーデンに始まり、本格的に治療を開始したのはアメリカのハーバード大学でした。彼らは物理実験室のビームを用いて治療を開始しました。ビームのエネルギーが低いために表在に近い腫瘍にしかビームが届かないことから、眼球摘出術が唯一の有効な治療法であった脈絡膜悪性黒色腫をその対象に選びました。陽子線治療は局所療法の中での局所療法で、腫瘍が存在する場所、その広がりがはっきりと分かる腫瘍に対して高線量を投与することでその真価が発揮できるからです。彼らが示した治療成績は 5 年局所制御率が 96%、患側の視力も 3 人に 2 人は救われました²⁰⁾。このように、脈絡膜悪性黒色腫に対する陽子線治療の成績は極めて良好であり、眼球を温存でき、しかも視力も温存できるために、比較試験を行わなくてもこの疾患の標準治療の一つとして認められました。同様に頭蓋底脊索腫という稀な腫瘍に対しても優れた成績をあげて、これも陽子線治療が標準的な治療と位置づけられています²¹⁾。

筑波大学では高いエネルギーの陽子線ビームが確保できましたので、このビームの特徴を生かして、肝細胞がん、肺がん、食道がんなどの深部のがんを世界に先駆けて治療の対象としました。これらのがんは呼吸性移動があるために、呼吸同期照射の技術もここで開発しました。物理研究所を借りて行う治療の最大の問題は、マシンタイムの確保でした。治療期間は 3 ヶ月を一単位として 2 単位の年間 6 ヶ月、時間帯は午後 1 時から 5 時までの一日 4 時間という厳しい制約の中で治療しなければなりません。3 ヶ月のビーム使用期間に治療を行わないと次の 3 ヶ月はビームが使えないということを常に考慮して治療を行うという状況で、治療のスケジュールはビームのスケジュールによって変えざるを得ませんでした。

1992 年に米国ロマリナ大学に病院型治療施設が稼働しました。ここでは、前立腺がんを中心に年間 1,600 人もの治療がなされ、優れた治療成績が示されました。米国の医療費は日本に比べて非常に高いために、前立腺がんの手術にかかる費用が確保できるのであれば、莫大な陽子線治療に伴う初期投資、維持費がかかっても、陽子線治療は医療経営的に成立することが示されました。これを受けて米国ではいくつもの施設が建設され、国内では 1998 年から国立がんセンター東病院、筑波大学、兵庫県立粒子線センター、静岡県立がんセンターに病院付設型施設が設置され、若

狭湾エネルギーセンターに多目的センターが設置されました。病院付設型施設では、マシンタイムの制約がなくなり、純粋に医療のために治療スケジュールを立てることが可能となりました。

これまでの臨床結果から現在では陽子線治療は脈絡膜悪性黒色腫、頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫に対する標準治療とみなされています。また、患者さんに与える放射線の絶対量が減らせるために、放射線感受性が高く、将来的に発生する二次発がんの可能性を減らせるという理由で、小児腫瘍に対する標準治療と考えられています。この他、前立腺癌については優れた成績が得られており、他の強度変調放射線治療や小線源治療とともに標準的治療の一つと言って良いと思われま。肝細胞癌では、筑波大学において行われた 162 症例の報告では全体として 87% の局所制御率、Child-Pugh 分類で A クラスで単発症例では 53.5% の 5 年生存率が得られています (図 9)²²⁾。この優れた成績から陽子線治療は手術、焼灼療法、肝動脈塞栓療法とともに標準治療の一つと考えて治療を進めています。とくに治療に難渋する門脈腫瘍栓を伴う肝細胞がんに対しても 32 例の検討で 89% の 2 年局所制御率、48% の 2 年生存率が得られています (図 10)。下大静脈腫瘍栓を伴った肝細胞がんも同様に治療に難渋する病態ですが、高い局所制御率が得られて有効な治療と思われま²³⁾。巨大肝細胞がんにおいても安全に高線量を投与できるために有効な治療法です。今後の発展のためには肝癌ガイドラインのなかにこの治療法を入れ込む必要があります (図 11)。

肺癌においては非小細胞肺癌の臨床病期 I 期にお

局所制御率 (%)

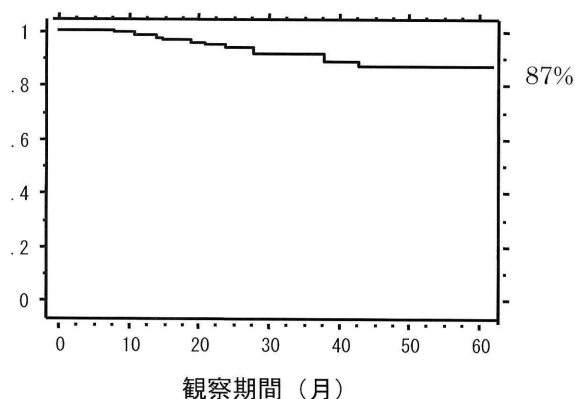


図 9 肝細胞がんの陽子線治療成績
腫瘍の局在、脈管浸潤の有無、腫瘍径に関係なく 87% という高い 5 年局所制御率が得られ、手術が困難な腫瘍に対する代替治療として考慮すべきものと考えられます。

75歳女性 総線量72.6GyE 22分割

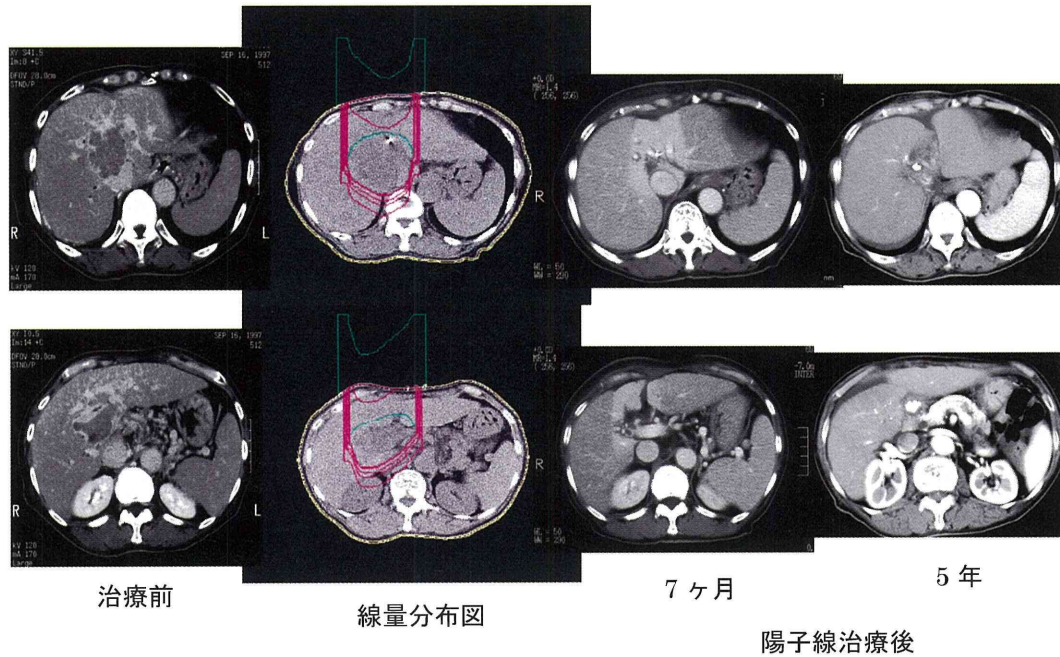
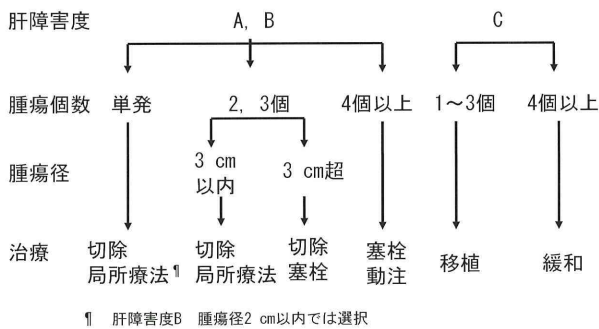


図10 門脈腫瘍栓を伴った肝細胞がん
S8 原発で門脈一次分岐から本幹まで進展した門脈腫瘍栓を伴った肝細胞がんに対して陽子線で一回 3.3 GyE 総線量 72.6 GyE を照射しました。腫瘍は7ヶ月でほぼ消失し、照射体積に一致して放射線肝炎が認められます。5年後には放射線肝炎の部分は萎縮して代償性に非照射肝が腫大して肝機能は Child-Pugh 分類で A を維持しています。



科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン p11, 金原出版, 2005年

図11 肝がん診療ガイドライン
肝がん診療ガイドラインをまとめたものです。この中に陽子線治療はもとより放射線治療もありません。放射線治療は後発の治療であり、今後このガイドラインのなかにどのように入り込むかが重要と思われます。また、陽子線治療で優れた局所効果が得られていますが、生存率はそれに比べて低迷しています。それは、治療した腫瘍以外の場所に新たな腫瘍が発生するためであり、それらを予防することを考えなければ生存率の改善に繋がらないことを意味しています。

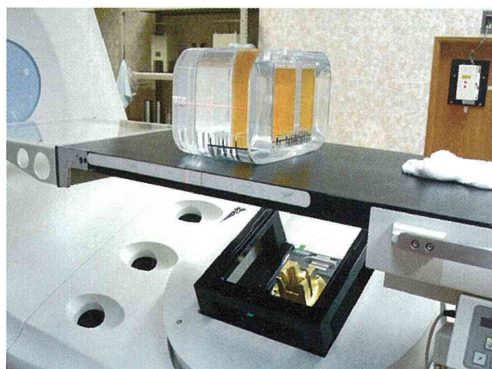
いて定位放射線治療とほぼ同等の成績が得られており²⁴⁾、非小細胞肺癌のII、III期ではその有効性を示す臨床試験を進めています。また、食道癌では心臓に当たる放射線量を減らせますので、放射線治療による副作用の危険度を減らせることが期待されます。

3.3 強度変調放射線治療

強度変調放射線治療は軍事技術を転用したような治療法です。この治療法と従来の治療法との大きな違いはその治療の考え方にあります。従来の治療は照射方法を工夫して得られた線量分布が納得できるものであれば、それで治療しました。これに対して強度変調放射線治療は放射線を当てたいところに当てたい量、当てたくないところに限界の放射線量を医師が処方するとコンピュータが放射線の当て方を計算するという逆の関係になっていることです。ここで求められているものは正確な腫瘍の進展範囲の把握、腫瘍を制御するのに必要な線量、正常組織の耐容線量に関する知識であり、放射線腫瘍医の力量がためされることとなります。まさに Mouse is mes. という考えで治療範囲、照射線量を決定することが求められています。これは現代のコンピュータ技術が可能とした画期的な治療方法の実現であり、その解はコンピュータなしでは不可能と思われる各照射門が不均一な線量を投与するという事です。

東京医科大学においても、2009年1月よりこの治療を開始しました²⁵⁾。その方法は、補償フィルターを用いたシステムであり、通常マルチリーフコリメータ

インバース治療計画



補償フィルターの製作

病院での検証

図 12 強度変調放射線治療

強度変調放射線治療を行うために、このようはコンペンセーターを各照射門ごとに作成します。このコンペンセーターを通過することによって放射線ビームは不均一となりますが、全照射門からの放射線を足し合わせると腫瘍には均質に高線量が照射され、周囲の正常組織の線量を減らすことが可能となります。複雑な系となりますので、治療前の検証が必須となります。

を用いる方法に比べて、治療時間を短縮できること、治療中の精度を向上できること、皮膚表面の線量を低減できることなどの利点があります (図 12)。

4. 併用療法について

ある種の抗がん剤は放射線の作用を増強する効果があります。したがって抗がん剤を併用する目的は全身に散らばっている微小ながんに対する治療という側面と放射線治療の効果を増強するという側面の二つがあります。現在、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、肺癌、膀胱癌、子宮頸癌などは化学療法と併用することにより治療成績が向上することが示されている疾患です。化学放射線療法の中での放射線治療を従来の治療からここで述べてきたような線量集中を実現できる先進的治療に置き換える事によって更に発展した治療となります。

肺がんの脳転移において脳転移が定位放射線治療で合理的に治療されれば、肺がんの治療戦略も変わってきます。現に、脳転移がある症例と脳転移以外は TN 分類、一般状態が同等の患者をコントロールとするケースコントロールスタディーを行ったところ生存期間はほぼ重なりました (図 13)。このことは、定位放射線治療により転移性脳腫瘍がうまくいけば、4期としてではなく、脳転移がないと仮定した場合の臨床病期に従って積極的に治療を施行した方が良いという

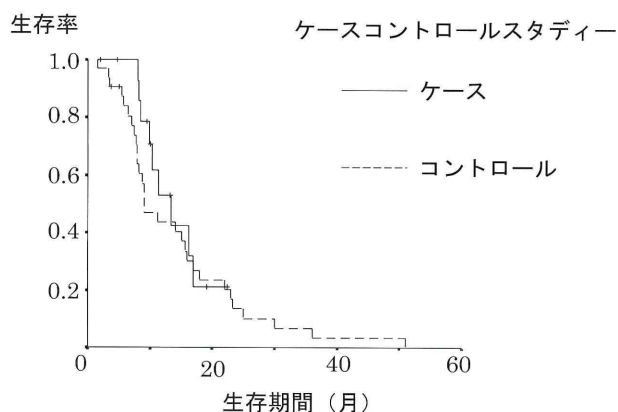


図 13 脳転移で発見された非小細胞肺癌 遠隔転移が脳のみ症例をケースとして、このケースと脳転移以外の臨床病期と一般状態が同等の症例を 1:2 の比率で拾い上げて比較したものです。なお、ケースについては脳転移の治療後に脳転移を除いた病期の症例として治療しています。筑波メディカルセンター病院中山秀次科長の好意により掲載

ことを物語っています。肝細胞がんにおいても陽子線治療で優れた局所効果が得られるものの生存率との間でギャップが生じるのは治療した肝以外から新たな病変が出現するからであり、sorafenib などの分子標的薬剤が今後の発展に欠かせません²⁶⁾。

5. 放射線治療の臨床試験

ここで取り上げた先進的な治療法の有効性を証明するには然るべき臨床試験を行って、これらが他の治

療より優れていることを証明するのが直接的で分かりやすく、万人を納得させるためには有効な方法と思われます。しかし、これには難しい問題を孕んでいます。これらの治療を受けに来る患者さんの大多数はその治療を希望して来院されます。このような患者さんの治療を選択するのにくじを引いてもらう無作為臨床試験は受け入れられないでしょう。臨床試験に参加してもいつでもその試験をやめることができるというのが現在の倫理規定ですので、先進的治療の方に当たった患者さんそのまま治療を受け、それに外れた患者さんはこの試験に参加しないとなるとこのような比較試験は成立しません。現時点では、どこの施設が行っても同じ結果がでるような信頼性の高い第二相試験の成績を提示していくことだと考えています。

6. 最後 に

放射線治療は切らずに臓器の形態および機能を温存することができる治療法で、一般には外来でできる治療法です。現在では治療方法が改善されて、無駄な照射が少なくなり、治療中の副作用は軽微になりました。働きながら治療することもできますし、現に、職場にもがん治療を受けていることを知らせないで治療をしている患者さんも多数おられます。放射線治療の良さを知ってもっと多用してもらうことが、生活の質を保つ上で良いのではないかと思います。今までの生活習慣を変えることなく治療できる患者さんの生活を考慮した治療法であって、そういう意味で21世紀の治療法であると考えています。

ここでは、定位放射線治療、陽子線治療、強度変調放射線治療およびその周辺について書き下しました。がん治療に対して放射線治療がどのようにかわるかが重要です。放射線治療の限界を越えるために、分子標的薬剤の併用、分子イメージングの治療計画への応用も期待される分野です。また、がん患者の生存期間も延長しており、がん治療以外の病気で亡くなる例も増えており、がん治療以外の問題でも多くの科と連携することが重要となっています。そういう意味では、がん治療は専門病院より総合病院で行われるのが理想的です。東京医科大学は近く100周年を迎え、再開発計画が検討されています。このなかで総合病院としての大学病院がその柱の一つのがん治療にどのように対応していくか、がん治療における放射線治療の役割をいかに明確化するかが当面の問題とを考えています。

文 献

- 1) Leksell L: Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **46**: 797-803, 1983
- 2) Thompson ES, Gill SS, Doughty D: Stereotactic multiple arc radiotherapy. *Br J Radiol* **63**: 745-751, 1990
- 3) Hall EJ: Time, dose, and fractionation in radiotherapy. *Radiobiology for the Radiologist*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 397-418, 2000
- 4) Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Flecher GH: Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **8**: 219-226, 1982
- 5) Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* **62**: 679-694, 1989
- 6) Tokuyue K, Akine Y, Tokita N, Satoh M, Churei H, Tsukiyama I, Egawa S, Oyama H, Nagane M, Shibui S, Nomura K, Iio M, Hara T: Linac-based small-field radiotherapy for brain tumors. *Radiother Oncol* **27**: 55-58, 1993
- 7) Larson DA, Bova F, Eisert D, Kline R, Loeffler J, Lutz W, Mehta M, Palta J, Schewe K, Schultz C: Current radiosurgery practice: results of an ASTRO survey. Task Force on Stereotactic Radiosurgery, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **28**: 523-526, 1994
- 8) Tokuyue K, Akine Y, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Nakayama H, Ikeda H, Tanaka M, Shibui S, Nomura K: Fractionated stereotactic radiotherapy of small intracranial malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **42**: 989-994, 1998
- 9) Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS: Stereotactic radiosurgery for the definitive, non-invasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* **87**: 34-40, 1995
- 10) Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M: Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* **16**: 3563-3569, 1998
- 11) Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, Tanaka M, Oyama H, Shibui S, Nomura K: Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **48**: 1389-1393, 2000
- 12) Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases:

- a randomized controlled trial. *JAMA* **295**: 2483–2491, 2006
- 13) Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW, Chang S, Park E, Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, Larson DA: Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **43**: 549–558, 1999
 - 14) Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP: Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* **25**: 1260–1266, 2007
 - 15) Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD: Analysis of neurosurgical sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: How location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **40**: 273–278, 1998
 - 16) Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E 3rd, Kooy HM, Flickinger JC: Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **27**: 215–221, 1993
 - 17) Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR: Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation; analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **30**: 755–763, 1994
 - 18) Tokuuye K, Sumi M, Ikeda H, Kagami Y, Murayama S, Nakayama H, Kawashima M, Ishii H: Technical considerations for fractionated stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **27**: 170–173, 1997
 - 19) 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* **51**: 666–670, 2001
 - 20) Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Munzenrider JE: Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* **99**: 760–766, 1992
 - 21) Munzenrider JE, Liebsch NJ: Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* **175** Suppl 2: 57–63, 1999
 - 22) Chiba T, Tokuuye K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, Shoda J, Hata M, Abei M, Igaki H, Tanaka N, Akine Y: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* **11**: 3799–3805, 2005
 - 23) Mizumoto M, Tokuuye K, Sugahara S, Hata M, Fukumitsu N, Hashimoto T, Ohnishi K, Nemoto K, Ohara K, Matsuzaki Y, Tohno E, Akine Y: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: report of three cases. *Jpn J Clin Oncol* **37**: 459–462, 2007
 - 24) Hata M, Tokuuye K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Hashimoto T, Mizumoto M, Ohara K, Akine Y: Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68**: 786–793, 2007
 - 25) 三上隆二、兼坂直人、宇野利津子、徳植公一、和氣治雄、仲田一成、筑間晃比呂: 人にやさしいIMRT—もう残業はいらない。 *Innervision* **24**-3: 112–117, 2009
 - 26) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359**: 378–390, 2008