

11. Qian LW, Mizumoto K, Inadome N, et al. Radiation stimulates HGF receptor/c-Met expression that leads to amplifying cellular response to HGF stimulation via upregulated receptor tyrosine phosphorylation and MAP kinase activity in pancreatic cancer cells. *Int J Cancer* 2003;104:542-9.
12. Qian LW, Mizumoto K, Urashima T, et al. Radiation-induced increase in invasive potential of human pancreatic cancer cells and its blockade by a matrix metalloproteinase inhibitor, CGS27023. *Clin Cancer Res* 2002;8:1223-7.
13. Onoda JM, Plechoccki MP, Honn KV. Radiation-induced increase in expression of the α IIb β 3 integrin in melanoma cells: effects on metastatic potential. *Radiat Res* 1992;130:281-8.
14. Cox R, Thacker J, Goodhead DT, Munson RJ. Mutation and inactivation of mammalian cells by various ionising radiations. *Nature* 1977;267:425-7.
15. Goodhead DT, Thacker J, Cox R. Non-rejoining DNA breaks and cell inactivation. *Nature* 1978;272:379-80.
16. Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, Kanai T, Ando K. Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:241-50.
17. Takahashi Y, Teshima T, Kawaguchi N, et al. Heavy ion irradiation inhibits *in vitro* angiogenesis even at sublethal dose. *Cancer Res* 2003;63:4253-7.
18. Asai T, Ueda T, Itoh K, et al. Establishment and characterization of a murine osteosarcoma cell line (LM8) with high metastatic potential to the lung. *Int J Cancer* 1998;76:418-22.
19. Kagawa K, Murakami M, Hishikawa Y, et al. Preclinical biological assessment of proton and carbon ion beams at Hyogo Ion Beam Medical Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:928-38.
20. Kanai T, Endo M, Minohara S, et al. Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:201-10.
21. Kanai T, Kohno T, Minohara S, et al. Dosimetry and measured differential W values of air for heavy ions. *Radiat Res* 1993;135:293-301.
22. Pei D, Weiss SJ. Transmembrane-deletion mutants of the membrane-type matrix metalloproteinase-1 process progelatinase A and express intrinsic matrix-degrading activity. *J Biol Chem* 1996;271:9135-40.
23. Suit H, Urie M. Proton beams in radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:155-64.
24. Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, et al. Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy-dose-volume histogram analysis. *Radiology* 1999;213:489-94.
25. Bush DA, Slater JD, Bonnet R, et al. Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest* 1999;116:1313-9.
26. Yonemoto LT, Slater JD, Rossi CJ Jr, et al. Combined proton and photon conformal radiation therapy for locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:21-9.
27. Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003;66:127-40.
28. Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, et al. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002;20:4466-71.
29. Cordes N, Blaese MA, Meineke V, Van Beuningen D. Ionizing radiation induces up-regulation of functional β 1-integrin in human lung tumour cell lines *in vitro*. *Int J Radiat Biol* 2002;78:347-57.
30. Cordes N, Meineke V. Cell adhesion-mediated radioresistance (CAM-RR). Extracellular matrix-dependent improvement of cell survival in human tumor and normal cells *in vitro*. *Strahlenther Onkol* 2003;179:337-44.
31. Zhang Z, Vuori K, Wang H, Reed JC, Ruoslahti E. Integrin activation by R-ras. *Cell* 1996;85:61-9.
32. Parise LV, Lee J, Juliano RL. New aspects of integrin signaling in cancer. *Semin Cancer Biol* 2000;10:407-14.
33. Wang JL, Sun Y, Wu S. γ -Irradiation induces matrix metalloproteinase II expression in a p53-dependent manner. *Mol Carcinog* 2000;27:252-8.
34. Cordes N, Hansmeier B, Beinke C, Meineke V, van Beuningen D. Irradiation differentially affects substratum-dependent survival, adhesion, and invasion of glioblastoma cell lines. *Br J Cancer* 2003;89:2122-32.
35. Bian J, Sun I. Transcriptional activation by p53 of the human type IV collagenase (gelatinase A or matrix metalloproteinase-2) promoter. *Mol Cell Biol* 1997;17:6330-8.
36. Komarova EA, Zelnick CR, Chin D, et al. Intracellular localization of p53 tumor suppressor protein in γ -irradiated cells is cell cycle regulated and determined by the nucleus. *Cancer Res* 1997;57:5217-20.
37. Asakawa J, Yoshimura H, Takahashi A, et al. Radiation-induced growth inhibition in transplanted human tongue carcinomas with different p53 gene status. *Anticancer Res* 2002;22:2037-43.
38. von Essen CF. Radiation enhancement of metastasis: a review. *Clin Exp Metastasis* 1991;9:77-104.
39. Baumann M, Becker S, Kruger HJ, Vogler H, Maurer T, Beck-Bornholdt HP. Flow cytometric determination of the time of metastasis during fractionated radiation therapy of the rat rhabdomyosarcoma R1H. *Int J Radiat Biol* 1990;58:361-9.
40. Ando S, Nojima K, Ishihara H, et al. Induction by carbon-ion irradiation of the expression of vascular endothelial growth factor in lung carcinoma cells. *Int J Radiat Biol* 2000;76:1121-7.

5. SRT (Stereotactic Radiotherapy)

5.1 はじめに

定位放射線照射 (Stereotactic irradiation ; STI) とは、厚生労働省がん研究助成金阿部班により以下のように定義されている。すなわち Narrow beam を用いて線量を集中的に照射させる技術のうち、①患者あるいはそれに連結された座標系において照射中心を固定精度内におさめるシステムであること、②定位型手術枠を用いた方法、または着脱式固定器具を用いた方法であること、③照射装置の照射中心精度が 1 mm 以内であること、④治療中を通じて上記固定精度を保つこと、といった条件を満たす放射線治療とされている。通常の放射線治療に比較し、標的病変周囲の正常組織の線量を極力減少させつつ病巣に高線量を集中させる治療である。定位放射線照射は、ガンマナイフに代表される 1 回で照射する定位手術的照射 (Stereotactic radiosurgery ; SRS) と、分割照射する定位放射線治療 (Stereotactic radiotherapy ; SRT) に区別される。SRS の裏付けとなっているのは Lars Leksell らの、治療体積が小さければ逆比例して耐容線量が上がり高線量 1 回投与が可能となる¹⁾ という理論である。一方で、SRT は分割照射により治療可能比 (= 正常組織の耐容線量 / 腫瘍の治療線量) が高まるという、放射線生物学上の理論を背景としている。1 回線量や照射回数などの治療スケジュールが腫瘍により理想的に設定可能であるが、精度が SRS より劣る可能性があり、さまざまな工夫が精度管理のためになされている。本稿では、SRT について放射線生物学的特長と精度管理および臨床応用について述べる。

5.2 放射線生物学よりみた定位放射線治療

細胞死の主たる原因は DNA の二重鎖切断と考えられている。光子は物質を構成する原子と反応し高速電子を放出する。この高速二次電子が DNA の原子を直接電離したり励起して切断を起こす (直接作用)。二次電子は生体の水分子と反応し、反応活性の非常に高いラジカルを生成し DNA を損傷する (間接作用)。腫瘍細胞と正常細胞の両者で同様に障害される DNA であるが、修復機構が正常細胞で機能するのに対し、腫瘍細胞では充分機能しないことが分割照射の利点の一つとされる。すなわち、1.5 ~ 3 Gy 程度の比較的低線量を照射した場合、生じた DNA のダメージを正常細胞

は修復するが、腫瘍細胞は修復できず、死に至ることが期待され、分割照射が放射線治療では通常用いられている。腫瘍に大線量を照射する放射線治療としては、子宮頸癌における腔内照射や頭頸部癌に対する組織内照射のような小線源治療が良好な治療成績をあげている。しかし、近接するリスク臓器の照射線量増加により直腸炎や膀胱炎、下顎骨壊死などの副作用発症が増加することもよく知られており、放射線生物学的検討が行われてきた²⁾。Linear-Quadratic model (LQ model) においては照射線量と生物学的効果は、一次的 (linear) 要素と二次的 (quadratic) 要素および回復により説明される。さらに、生物学的効果を比較する目的として使用される biological effective dose (BED) を用いることにより³⁾、異なる線量・分割回数の治療方法の比較が可能である。分割照射の場合は照射間隔が 1 日以上であると完全回復と考えられるので、 $BED = D (1 + d/(\alpha + \beta))$ 、 $D =$ 総線量、 $d = 1$ 回線量と表現される。 α/β 値は個々の組織・臓器の障害に固有の値であり、実験的に多数報告されている。正常組織の急性反応の α/β 値は大きく、急性反応は 1 回線量の大きさにはあまり依存しないとされる。一方、正常組織の急性反応の target cells は分割照射中にも再生 (repopulation) するため、治療期間の延長は急性反応を軽減する。急性反応は 1 週間当たりの合計線量とその反応の強弱を決定する。遅発性放射線反応の α/β 値は小さく、遅発性反応の 1 回線量の大きさに対する感受性は急性反応に比較し高いとされる。中枢神経系では正常組織の早期反応や腫瘍に対する治療効果 (early effect) については α/β 値は 10 Gy 前後とされ、遅発性反応 (late effect) については α/β 値は 2 Gy 前後が用いられることが多い。SRS のような 1 回線量が 10 Gy を超える放射線治療において、このようなモデルの応用に関しては議論のあるところではあるが、他に確立されたモデルがないため、このモデルにより SRS と SRT の放射線生物学的検討がなされている。

茂松らによる検討では⁴⁾、SRS における腫瘍辺縁での照射線量が 20 Gy であった場合、1 回 2 Gy の標準分割照射に換算すると正常組織の早期反応や腫瘍に対する治療効果 (early effect) については $\alpha/\beta = 10$ を用いると 50 Gy 相当、遅発性反応 (late effect) については $\alpha/\beta = 2$ を用いると 110 Gy 相当となる。SRS では

表 7.5.1 Larson らによる対象の形態と病理学的特徴よりみた治療方法の選択

Category	Pattern	特徴	代表的疾患	放射線治療
Category A	Late-responding target embedded within late-responding normal tissue	標的病変は正常組織に複雑に入り組んで存在	AVM	標的病変と正常組織が同様の線量で照射される
Category B	Late-responding target surrounded by late-responding normal tissue	標的病変と正常組織の境界が比較的明瞭	Meningioma	標的病変に集中した照射が可能
Category C	Early-responding target embedded within late-responding normal tissue	標的病変と正常組織の境界は不鮮明	Low grade astrocytoma	標的病変の辺縁では正常組織と同様の線量で照射される
Category D	Early-responding target surrounded by late-responding normal tissue	標的病変と正常組織の境界は比較的明瞭	Metastatic brain tumor	標的病変に集中した照射が可能

腫瘍の2~3mm外側では線量分布上15Gy程度の線量に低下するとしても約60Gy相当となり、この範囲に重要なリスク臓器となる神経組織などが近接すると問題となってくる。

茂松らは神経組織などリスク臓器の近接の有無により理想的なスケジュールを検討している⁹⁾。すなわち、低リスク群では1回2Gyの標準分割照射で60Gy照射した場合のearly effectを考慮し、これを凌駕する照射スケジュールとして4分割以上の、6.9Gy×7回、6.1Gy×9回、5.1Gy×12回などを提示している。高リスク群では近接する正常組織の障害を回避するために照射線量の低減が図られるが、通常分割照射で50Gy程度の照射が行われているが、これを凌駕する照射スケジュールとして12分割以上の、3.7Gy×12回、3.1Gy×16回、2.9Gy×18回などを提示している。SRTにおける照射スケジュールは、そのmodelの確立と検証を通してさらに検討が必要な課題である。

TokuueらはSRT単独で治療し、1年以上の経過観察を行った転移性脳腫瘍64例、頭蓋底浸潤6例、原発性脳腫瘍10例の計80例を検討し、3例の有害反応を認めたと報告している⁹⁾。2例は再々照射例であり、3例中2例は保存的治療で、1例は壊死除去術後に軽快していた。照射野径が大きい症例(4cm)および1回線量が多い症例(7.5Gy)で有害反応が出現していることを指摘している。現在われわれは通常6Gy×7回、腫瘍径が大きい場合や視神経や脳幹などリスク臓器に近接している場合4Gy×13回の治療スケジュールを用いている。このスケジュールによる転移性脳腫瘍の局所制御率は他の報告と同等の92%であり、急性期の副作用は認めていない。

分割照射において他に検討すべき問題点としては、放射線生物学的には腫瘍の再増殖や再酸素化という要

素がある。低酸素細胞は放射線感受性が低く、分割照射により低酸素細胞が再酸素化されれば治療上は有利となるが、治療期間が数週間と延長すると再増殖も考慮する必要が生じてくる。

5.3 対象の形態と病理学的特徴よりみた治療方法の選択

Larsonらは定位放射線照射の対象となる病変を、その性質や形態により表7.5.1のように分類している¹⁰⁾。Larsonらはglioblastomaをcategory Dに分類したがglioblastomaでは周囲の浮腫が広範に広がり、その中に腫瘍細胞が存在すると考えられ、Category Cに分類すべきという指摘がある。Category Aでは病変と正常組織が同様に照射されるが α/β 値も正常組織と同様であり、Category Bでは分割回数増加によりBEDが低下するため、両者では分割照射の有用性はリスク臓器が近接する場合などに限られると考えられる。Category CおよびCategory Dでは病変の α/β 値=10であり分割照射によりBEDが上昇し、特にCategory Dでは照射線量が増大できることよりSRTの有用性が考えられている。

5.4 精度管理

STIでは治療システムの正確性(accuracy)と精度(preciseness)が問題であり、システムとしてQuality assurance(QA)が必要とされる¹¹⁾。すなわち、病巣の位置を三次元的に定めるlocalization、患者の位置を正確に設定するalignment、および治療計画と計画に一致した照射を行うdose deliveryである。

SRTの場合は定位フレームの使用が問題となり、侵襲的方法以外にさまざまに工夫された非侵襲的システムが開発されている。光学的ナビゲーションを応用し

たラジオカメラシステムもその一つである。フロリダ大学で開発された本システムは⁸⁾、バイトプレート式ローカライズシステムと光学式ナビゲーションを組み合わせたシステムである。上顎に直接固定するバイトプレートを使用することにより、侵襲式ヘッドリングを使用した場合と同等の精度を得ている。SRSに比較しSRTでは治療期間を通じてのQAを必要とするため、重要な課題である。

治療装置の幾何学的精度の管理はSTI全体の重要な課題であるが、SRTでは、システムとしてのQAがより必要となり、治療期間を通じ一般の放射線治療に加え、SRTを行うこととなるため、精度管理システムの構築が必要であり時間と手間が問題となる。

5.5 血管性病変

脳内動静脈奇形 (Arteriovenous malformation ; AVM) の治療には手術や塞栓術とともに、STIが施行される。STIは手術の困難な部位でも比較的 safely に治療できるという利点があり、完全閉塞率も2~3年で80~90%と高い⁹⁻¹²⁾。しかし閉塞まで時間を要し、大きな病変の治療では出血や脳浮腫などの副作用が問題となる。閉塞率や副作用に関しては病変の大きさや線量が関与していると考えられている。Flickingerらによると351症例の治療後3~11年目の評価で血管造影上73%、MR上86%の閉塞率であったと報告している⁹⁾。この報告では多変量解析により辺縁線量が閉塞に有意な因子として指摘され ($p < 0.0001$)、dose-response 関係が示されている。副作用のリスクに関しては手術難易度・治療成績に基づいた Spetzler's grading system があり、大きさや部位 (eloquent area)、流出静脈の経路により評価しており、STIにおいても参考とされている^{13,14)}。SRSによるAVM治療後の有害反応に関し、FlickingerらはPost-radiosurgery injury expression (PIE) score および Significant Postradiosurgery Injury Expression (SPIE) score を発表している^{15,16)}。部位別に神経症状を伴ったMRIでの信号変化の発生頻度が異なることを指摘している (表7.5.2)。橋がもっとも危険であり中脳、基底核、視床のSRSによる脳壊死のリスクが高いことが示されている。治療方法を検討する際に部位により慎重な治療が必要である。SRTは分割照射により治療効果比が高まる可能性を期待し、SRSではリスクが高いと判断される症例など選択された症例に対し検討されている。青山らによると北海道大学附属病院の場合、①病変が大きい場合 (2.5 cm あるいは 10 cc を超える)、②視神経に近接してい

表7.5.2 FlickingerらによるAVMに対するSRS治療例のlocation-risk score

部位	PIE score	SPIE score
Frontal	1	0.00
Temporal	2	1.89
Intraventricular	4	3.72
Parietal	2	4.83
Cerebellar	2	4.87
Corpus callosum	4	5.99
Occipital	3	6.04
Medulla	4	6.96
Thalamus	4	7.71
Basal ganglia	3	8.01
Pons / midbrain	4	10.00

PIE = Postradiosurgery Injury Expression score.

SPIE = Significant Postradiosurgery Injury Expression score

る場合や eloquent area にある場合、③標的病変が著しい不整形の場合に用いられている¹⁷⁾。AVMの治療におけるSTIの評価は長期観察例の検討が現在進行中であり、今後より有効で副作用の少ない治療の確立のための努力が続けられている。

5.6 原発性脳腫瘍

原発性脳腫瘍において最も頻度の高い神経膠腫に関しては、STIの応用がさまざまな方法で試みられている¹⁸⁻²⁰⁾。悪性神経膠腫の再発形式の検討では、局所再発が多いことが指摘されており、小線源治療^{21,22)}やSTIによる追加照射が検討されている。STIは小線源治療や術中照射に比較し、標的体積に合わせた治療計画が可能であり線量分布の適正化においても自由度が高いと考えられる。さらにSRTは、放射線生物学的に治療可能比の向上が期待されるが、これは臨床試験により証明される必要がある²³⁾。追加照射が可能な症例は全身状態や腫瘍の大きさ、占拠部位などで選択された比較的予後良好群に属している可能性があり²⁴⁾、STIの意義を検討するためには十分に検討された前向き臨床試験による評価が必要である。Glioblastomaを対象にRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)において施行されたchemoradiation (60 Gy/30Fr + BCNU) ± SRS (腫瘍径により 15 ~ 24 Gy) の第Ⅲ相試験 (RTOG9305) や、chemoradiation (50 Gy/25Fr + BCNU) + SRT boost (腫瘍径により 5 または 7 Gy × 4) の第Ⅱ相試験 (RTOG BR-0023) の治療成績の検討により悪性神経膠腫に対するSTIの応用について新たな知見が期待される。

髄膜腫はLarsonらの分類でcategory Bを代表する

疾患であり、SRSにより優れた治療成績が報告されている^{26,26)}。Flickingerらによると10年局所制御率が93.2%と報告されており²⁶⁾、医学的な理由で手術困難な症例や腫瘍占拠部位により手術が困難な症例において、手術に代わる可能性が報告されている²⁶⁾。しかし、海綿静脈洞近傍の髄膜腫に対するSRSの報告では、19ヵ月の経過観察において視神経交叉の線量が8 Gyを超過した症例17例中4例で視力障害を認めている²⁷⁾。1回線量が視神経障害に及ぶ重要な因子であるという指摘もあり²⁸⁾、視神経や脳幹などが近接する場合はSRTが検討される。

聴神経腫瘍に対してはSRSによる良好な治療成績が報告されており、長期の経過観察結果で照射後手術を受ける必要のない有効症例が98%であったと報告されている²⁹⁾。

5年後の神経機能温存率は顔面神経79%、三叉神経73%、聴力51%であった。神経のダメージには1回線量や照射される神経の長さが関係するという指摘もあり、顔面神経や三叉神経麻痺、聴力低下のリスクの軽減を目的としてSRTがさまざまな施設で検討されているが、最適な治療スケジュールは確立していない。

下垂体腺腫の放射線治療ではその占拠部位より視神経と側頭葉の有害反応が問題となる。術後早期の照射の意義は明らかでなく、予後良好と思われる症例では再燃時の照射が妥当とされている³⁰⁾。ホルモン産生腫瘍の場合は補助療法を選択肢もあり、放射線治療の適応は限られる。多くの施設では術後照射として2 Gy × 25回の通常分割照射が選択されているが、われわれは視神経と側頭葉の線量低減を目的としてSRTを応用している。Mitsumoriらは48例の下垂体腺腫の治療結果をSRS(18例)とSRT(30例)で比較検討している³¹⁾。ホルモン値の正常化に要した期間はSRS 8.5ヵ月に対し、SRT 18ヵ月とSRT群で時間を要しており、3年後の局所制御率はSRS 100%に対しSRT 85.3%であった。しかし中枢神経系の副作用のない症例を検討すると3年でSRS 72.2%に対しSRT 100%であった。SRT群で副作用が高率であったことよりSRTを推奨している。

5.7 転移性脳腫瘍

転移性脳腫瘍は癌による死亡の主な原因の一つであると共に、脳の圧迫による神経障害が発生するため、癌患者のQOLを著しく低下させる原因の一つとなる。転移性脳腫瘍の多くは辺縁明瞭で周囲組織への浸潤傾向が少なくCTやMRIにより比較的小さい時期に発見

されることも多いため、STIのよい対象となっている。脳転移の治療は、全脳照射と手術に加え定位放射線照射の登場により、その選択の多様性と妥当性に関する検討がさまざまに行われている。RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)では、手術適応とならない1~3個の転移性脳腫瘍に対して、全脳照射と全脳照射+SRSの333例のランダム化比較試験を行った(RTOG9508)³²⁾。全体の生存期間の中央値は全脳照射5.7ヵ月 vs 全脳+SRS 6.5ヵ月と有意差を認めなかった。しかし、1個の場合は全脳照射4.9ヵ月に対して、全脳+SRS群が6.5ヵ月であった。6ヵ月時点でのKPS改善・維持割合も全脳照射27%に対し全脳+SRS 43%とSRS併用群が良好であったと報告している。全脳照射は、頭蓋内の新病変出現と病巣辺縁よりの再発対策として併用されてきたが、Flickingerらは全脳照射により局所制御率は向上するが生存期間の延長はもたらさないとし³³⁾、Sneedらは定位放射線照射後に新病変が出現した際に全脳照射を追加することを提唱している^{34,35)}。定位放射線照射に全脳照射を組み合わせるか否かについては、必要性およびその意義についての結論は出ていない。

Larsonらの分類でCategory Dに分類される転移性脳腫瘍では、分割照射によりBEDが上昇し照射線量が増大できることからSRTの有用性が考えられている。また、病巣の大きさや神経組織などリスク臓器の近接の有無、標的病変が著しい不整形の場合はSRTのよい適応となると考えられる。診断や治療方法の進歩により、脳転移と診断される症例においても数年以上の長期生存が増加しており、緩和的放射線治療の意義にも変化が認められている。従来は、短時間で1回高線量のスケジュールによる治療で、治療後早期に効果的な症状緩和が得られ最小限の急性期有害反応にとどまるShort Term Palliationが主体であった。しかし長期生存例の増加はより効果的な高い総線量によるRadical Palliationの必要性をもたらし、さらに症状出現の予防を考慮したProphylactic Palliationの検討を必要としている。SRTはRadical Palliationとして、局所制御率の向上に寄与する可能性が考えられている。転移性脳腫瘍に対する最適な照射スケジュールは明らかとなっていないが、組織型や大きさ、占拠部位を考慮した照射スケジュールの変更が必要であろう。

5.8 おわりに

STIの応用は、AVMや転移性脳腫瘍のみならず原発性脳腫瘍を含むさまざまな病態で検討されている。今

後適切な臨床試験の実施により治療方法の選択に関する情報の増加が期待されるが、症例の状況や推測される予後などを考慮した適切なインフォームドコンセントのもと、治療方針の選択がなされる必要がある。

文献

- 1) Leksell L: Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46(9): 797-803, 1983
- 2) Brenner DJ, Hall EJ: Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(1): 181-190, 1991
- 3) Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 62(740): 679-694, 1989
- 4) 茂松直之: 定位照射の放射線生物学。久保敦司監修、国枝悦夫、大平貴之編: 定位照射—その技術と臨床—、医療科学社、東京、p16-26, 2001
- 5) Tokuue K, Akine Y, Sumi M et al: Fractionated stereotactic radiotherapy of small intracranial malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42(5): 989-994, 1998
- 6) Larson DA, Flickinger JC, Loeffler JS: The radiobiology of radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25(3): 557-561, 1993
- 7) 国枝悦夫、北川五十雄: 定位照射の精度管理。久保敦司監修、国枝悦夫、大平貴之編: 定位照射—その技術と臨床—、医療科学社、東京、p109-113, 2001
- 8) Buatti JM, Bova FJ, Friedman WA et al: Preliminary experience with frameless stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42(3): 591-599, 1998
- 9) Flickinger JC, Kondziolka D, Maltz AH, Lunsford LD: An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiat Oncol* 63(3): 347-354, 2002
- 10) Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM: Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *J Neurosurg* 82(2): 180-189, 1995
- 11) Souhami L, Olivier A, Podgorsak EB, Pla M, Pike GB: Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations with the dynamic stereotactic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19(3): 775-782, 1990
- 12) Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD: A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36(4): 873-879, 1996
- 13) Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65(4): 476-483, 1986
- 14) Hamilton MG, Spetzler RF: The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 34(1): 2-6; discussion 6-7, 1994
- 15) Flickinger JC, Kondziolka D, Maltz AH, Lunsford LD: Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(2): 273-278, 1998
- 16) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD et al: Development of a model to predict permanent symptomatic post-radiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(5): 1143-1148, 2000
- 17) 青山英史、白土博樹: 血管性病変、久保敦司監修、国枝悦夫、大平貴之編: 定位照射—その技術と臨床—、医療科学社、東京、p154-164, 2001
- 18) Loeffler JS, Alexander E 3rd, Shea WM et al: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 10(9): 1379-1385, 1992
- 19) Sarkaria JN, Mehta MP, Loeffler JS et al: Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32(4): 931-941, 1995
- 20) Gannett D, Stea B, Lulu B, Adair T, Verdi C, Hamilton A: Stereotactic radiosurgery as an adjunct to surgery and external beam radiotherapy in the treatment of patients with malignant gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 33: 461-468, 1995
- 21) Sneed PK, McDermott MW, Gutin PH: Interstitial brachytherapy procedures for brain tumors. *Sem. Surg. Oncol* 13: 157-166, 1997
- 22) Gutin PH, Prados MD, Phillips TL et al: External irradiation followed by an interstitial high activity iodine-125 implant "boost" in the initial treatment of malignant gliomas: NCOG study 6G-82-2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 601-606, 1991
- 23) Roberge D, Souhami L: Stereotactic radiosurgery in the management of intracranial gliomas. *Technol Cancer Res Treat* 2(2): 117-125, 2003
- 24) Curran WJ Jr, Scott CB, Weinstein AS et al: Survival comparison of radiosurgery-eligible and -ineligible malignant glioma patients treated with hyperfractionated radiation therapy and carmustine: a report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02. *J Clin Oncol* 11(5): 857-862, 1993
- 25) Lunsford LD: Contemporary management of meningiomas: radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical removal? *J Neurosurg* 80(2): 187-190, 1994
- 26) Flickinger JC, Kondziolka D, Maltz AH, Lunsford LD: Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(3): 801-806, 2003
- 27) Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD et al: Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27(2): 215-221, 1993
- 28) Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR et al: Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30(4): 755-763, 1994
- 29) Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC: Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med* 339(20): 1426-1433, 1998
- 30) Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T et al: Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30(3): 557-565, 1994
- 31) Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E 3rd et al: Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42(3): 573-580, 1998
- 32) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patient with one to three brain metastases: phase

- III result of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* **363** (9422): 1665-1672, 2004
- 33) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD et al: A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **28**(4): 797-802, 1994
- 34) Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM et al: Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **43**(3): 549-558, 1999
- 35) Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ et al: A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **53**(3): 519-526, 2002

(角 美奈子、野村和弘)

小児固形腫瘍・脳腫瘍の放射線治療

角 美 奈 子 国立がんセンター中央病院放射線治療部

要 旨

放射線治療の技術的進歩としての三次元放射線治療 (Three-dimensional conformal radiotherapy: 3D-CRT) について、その構成要素および治療計画について紹介する。さらに、応用としての脳腫瘍や軟部組織腫瘍に対する臨床試験における放射線治療の実際を紹介する。

Key Words

radiation therapy
three-dimensional conformal radiotherapy
clinical trial
pediatric

はじめに

放射線治療の歴史は1895年のレントゲンによるX線の発見に始まるとされる。その後の放射線生物学・物理学の研究の発展と治療技術・装置の開発により、悪性腫瘍治療の3本柱のひとつとして広く応用されている。その特徴としては、①機能・形態の温存、②治療対象部位の制限が少ない、③合併症を有する患者や高齢者など対象患者の制限が少ない、の3点があげられている。しかし、これらの特徴はさらなる局所制御率の向上と有害反応の軽減があつてこそ、臨床においてその有用性を発揮すると考えられる。

本稿では、放射線治療の技術的進歩として三次元放射線治療 (Three-dimensional conformal radiotherapy, 以下3D-CRTと略す) について述べる。さらに、その応用としての脳腫瘍や、軟部組織腫瘍に対する臨床試験における放射線治療の実際を紹介する。

三次元放射線治療計画

3D-CRTとは、放射線腫瘍医の追究する理想をCTやMRI、PETなどの放射線診断学と治療装置に関するテクノロジーの進歩が支え、実現した治療方法といえよう。その応用と成果は重

要臓器に囲まれた、従来の二次元放射線治療では正常組織の有害反応ゆえに、放射線治療にとって困難の多かった領域、脳腫瘍・頭頸部腫瘍や骨盤腫瘍などの治療で、まずその成果が報告され、諸臓器の治療でその応用が進行している。

3D-CRTとは、永田らによれば「薄い間隔で撮像された複数のCT画像に基づいて、正確なターゲット領域とリスク臓器体積 (organs at risk volume) の幾何学的配置を決定する。それらを画像処理した種々の三次元画像を用いたうえで、適切な三次元線量計算に基づき正確な放射線治療計画を行う」と定義している。従来の放射線治療が「照射方向と照射野辺縁の設定をしてからターゲット内の線量分布を確認する」のに対し、「ターゲットと関連正常臓器の輪郭を設定してから、計算された三次元画像を利用することによって、照射方向や照射門数を決定する」ように、治療計画は大きな変化をとげた。

さらに、強度変調放射線治療 (Intensity-Modulated Radiotherapy: IMRT) では「ターゲットの内部の詳細な照射線量と各種関連リスク臓器の詳細な容積線量を定義 (prescribe) した後に、治療計画装置によって最適な照射方法を決定する」こととなり、望ましい線量分布の実現が、治療計画装置の進歩により可能となりつつある。

もっとも重要であるターゲットの決定において、治療計画を施行する放射線腫瘍医間における認識の差異を最小化するために、国際的な用語の統一が行われてきた。現在使用されているICRU Report 62²⁾による表記では表1に示す用語が使用されている。放射線治療にかかわるターゲットの決定においては、ICRU Report 62に従い対象を決定していくが(図)、その容積は $GTV < CTV < ITV < PTV$ の順に大きくなり、対象とする疾患やその組織型・分化度、臨床病期などにより異なる設定が必要となった。たとえば、聴神経腫瘍など良性腫瘍や動静脈奇形、転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射においては、CTVはGTVに限りなく近づくこととなる。ターゲットの決定において重要な役割を果たすのは画像診断であり、CTやMRI、PETにとどま

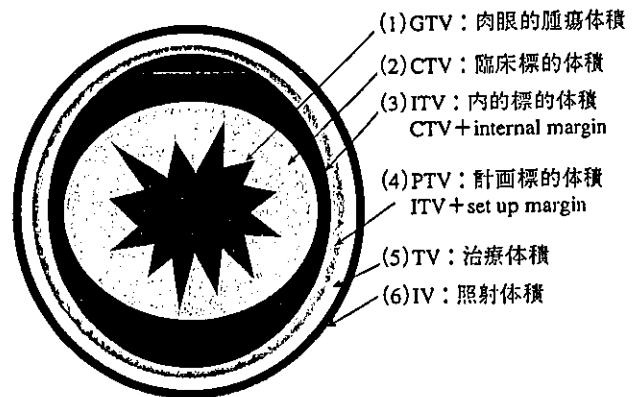


図 ICRU Report 62に基づく放射線治療にかかわるターゲットの決定

表1 放射線治療にかかわるターゲットの決定

GTV: Gross Tumor Volume 肉眼的腫瘍体積	画像や触診で明らかに腫瘍が存在すると判断される領域の体積
CTV: Clinical Target Volume 臨床標的体積	GTV + 顕微鏡的進展範囲
ITV: Internal Target Volume 内的標的体積	CTVに臓器移動に対するmarginを加えた標的体積 CTV + IM
PTV: Planning target volume 計画標的体積	ITVに患者およびビームの位置合わせに関する不正確さを考慮した領域 ITV + SM

IM: internal margin: 呼吸移動や腸管のガスによる影響など体内臓器の移動にかかわる margin
 SM: set up margin: 毎回の治療における設定誤差にかかわる margin

らず Molecular Imaging や Functional Imaging の応用で腫瘍の浸潤・残存範囲や正常組織の機能を考慮した治療計画の可能性が実現されている。

治療計画の選択においては、従来は治療計画を行って線量分布を計算し (forward planning), その比較により最適治療計画を選択していた。近年、線量を設定したあとに治療計画を最適化する inversed planning が実現している。治療計画の比較には、線量分布図以外に容積線量ヒストグラム (Dose-Volume Histogram: DVH) が使用され、ターゲットや周囲の重要なリスク臓器の全容積中の照射線量が表示されている。TCP (tumor control probability) や NTCP (normal tissue complication probability) の計算も可能である。

3D-CRT は、ターゲットへの線量の集中を可能とし有害反応の軽減をもたらしうるが、総線量の増加により局所制御率の向上が望みうる領域においては、局所制御率をも期待させることとなった。3D-CRT には日本で開発された原体照射や、定位放射線照射、non-coplanar 固定多門三次元照射、わが国で開発された歳差運動照射、アメリカで開発された Cyber-knife なども含まれる。森田ら³⁾によれば原体照射とは、“光子線ないし粒子線ビームを用いた二次元ないし三次元方向からの回転運動照射で、どの照射方向から見ても照射野形状がターゲット形状に一致している照射法”と定義されている。CT-simulator, 治療計画装置, 照射野形状を作成するためのマルチリーフコリメーター (Multi-leaf Collimator: MLC) を搭載した治療装置とネットワークの構築により、原体照射は可能となり、多くの施設に普及している。non-coplanar 固定多門三次元照射は、体軸と垂直な方向以外から照射する三次元照射方法で、体軸にそって重要な臓器がとりまくように存在する脳腫瘍や骨盤内腫瘍では、リスク臓器体積の照射線量の軽減に有用である。

定位放射線照射 (stereotactic irradiation: STI) とは、小病変に対し多方向から放射線を集中させる方法であり、通常の放射線治療に比較し周囲正常組織の線量を極力減少させつつ、病巣に高線量を集中させる治療である。定位放射線治療は、ガンマナイフに代表される1回で照射する定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery: SRS) と、分割して照射する定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy: SRT) に大別される。定位的であるという条件としては、①患者あるいはそれに固定された座標系において照射中心を固定精度内に納めるシステムであること、②定位型手術枠または着脱式固定具を用いた方法であること、③固定装置の照射中心精度が1~2 mm 以内であること、④治療中を通じて上記固定精度を保つこと、などが考えられている。脳以外の体幹部定位放射線治療に関しては、①照射装置の照射中心精度が±1 mm 以内であること、②治療セットアップの精度が左右、背腹方向それぞれに±5 mm を保ち、頭尾方向に±10 mm を保つ機能を有することが、体幹部定位放射線照射研究会から提言されている。

ガンマナイフは201個のCo⁶⁰より出るγ線がその中心に集束するよう設計されている。頭部固定用のLeksell stereotactic frame を用い、機械的精度を0.1 mm とする高精度の放射線治療である。SRS は一般放射線治療用の直線加速器 (Linac) を用いることにより普及し、より均一な線量分布や大きな照射野が可能となった。Lars Leksell らの治療体積が小さければ逆比例して耐容線量が上り、高線量1回投与が可能となる⁴⁾という理論がSRSの裏づけとなっている。よってその特徴を活かすためにも、対象病変は3 cm 以下とされる場合が多い。

SRT は分割照射により治療可能比 (正常組織の耐容線量/腫瘍の致死線量) が高まるという放射線生物学のLQ (linear quadratic) モデルを背景としている。1回線量や照射回数などの治療

スケジュールが腫瘍により適切に設定可能であるが、精度がSRSより劣る可能性があり、さまざまな工夫が精度管理のためになされている。

定位放射線照射の治療成績は、局所制御において手術と同等と考えられている。有害反応はFlickingerら³⁾の動静脈奇形に関する検討より、その発生頻度が照射部位によることが明らかとなり、照射部位や脳神経との位置関係により1回線量の低減が推奨されている。脳転移の治療は、全脳照射と手術に加え定位放射線照射の登場により、その選択の多様性と妥当性に関する検討がさまざまに行われている。

脳腫瘍の三次元放射線治療計画

小児の脳腫瘍ではAstrocytoma星細胞腫がもっとも多く、ついでMedulloblastoma髄芽腫、上衣腫やGerm Cell Tumorが続く。小児の脳腫瘍においては、手術や化学療法の併用による集学的治療の一環として放射線治療が応用されるが、遅発性放射線反応の軽減が重要な課題である。神経機能と神経内分泌機能の発達への影響を軽減するために、照射体積と照射線量の最適化をめざした試みがなされている。

Children's Oncology Group (COG) の Low-

表2 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Groupの臨床試験における横紋筋肉腫の放射線治療 Guidelines

臨床試験	総線量	1回線量/ターゲット/タイミング	化学療法と結果
IRS-I (1972~78)	age < 3yrs = 40 Gy age < 6yrs and < 5 cm = 50 Gy age > 6 yrs or > 5 cm = 55 Gy age > 6 yrs and > 5 cm = 60 Gy	1.5 ~ 2.25 Gy/Fr/day whole muscle bundle or tumor + margin no difference in local control Immediately: Groups I and II Week 6: Groups III and IV	VAC, VA, VACA Overall 5-year survival 55%
IRS-II (1978~84)	Group I = no RT. Group II = 40-45 Gy. Group III: age < 6yrs and < 5 cm = 40-45 Gy age > 6 yrs or > 5 cm = 45-50 Gy age > 6 yrs and > 5 cm = 50-55 Gy	1.5 ~ 2.25 Gy/Fr/day GTV + 2 cm Week 0: Group II Week 6: Groups III and IV	VAC, VA, VadrC-VAC Overall 5-year survival 63% Botryoid 89%, Embryonal 68%, Alveolar 52%, Other 55%
IRS-III (1984~88)	Grp I FH-no RT. Grp I UH/II -41.4 Gy. Group III varied by age, size but all < 50.4 Gy.	GTV + 2 cm Day 0: PM with CN palsy, BOS erosion, intracranial extension. Week 2: Group II FH/Group III orbit and H/N. Week 6: all others	VAC, VA, VadrC-VAC, VAadr CDDP/VP16 VadrC-VAC + CDDP Overall 5-year survival 71%
IRS-IV (1991~97)	Group I, Stage 1/2-no RT. Group I, Stage 3/II -41.4 Gy CRT. Group III randomized to 50.4 Gy CRT vs 59.4 Gy HRT (1.1 Gy BID)	GTV + 2 cm Day 0: PM with CN palsy, BOS erosion, intracranial extension. Week 12: all others	VA, VAC, VAI, VIE Overall 3-yr FFS 77% No difference in local control with CRT vs HRT.
IRS-V (1999~04)	Experimental dose reductions for selected patients: Group I alveolar/undifferentiated 36 Gy Group II NO: 36 Gy Group III orbit/eyelid: 45 Gy Group III second look surgery negative margins: 36 Gy microscopically + margins: 41.4 Gy Group III requiring 50.4 Gy: volume reduction to initial GTV + 5 mm at 36 Gy if NO, and at 41.4 Gy if N +	GTV + 2 cm Day 0: PM with intracranial extension only Week 3: low risk, week 12: intermediate, week 15: high risk	Low risk: VA, VAC Intermediate Risk: VAC vs VAC/VTC

Grade Glioma に対する臨床試験においては^{6)~7)}, 3D-CRT が応用され線量分布の改善による遅発性放射線反応の軽減が図られている。小児の Glioma の治療においては、発達への影響を考慮して放射線治療の適応を躊躇する傾向にあったが、3D-CRT による正常組織への影響の軽減によって、放射線治療のより積極的な応用が検討されており、今後の臨床試験結果が注目される。

Medulloblastoma の集学的治療においては、Craniospinal Irradiation (CSI) が標準治療であり、high risk 群で 36 ~ 40 Gy, average risk 群で 18 ~ 24 Gy 程度の CSI と、54 Gy 前後の後頭蓋窩への照射が組み合わせて施行されている。Children's Cancer Group (CCG) で施行された CCG9892 では、化学療法併用により CSI の線量を低減する臨床試験が施行され、その効果が確認された⁸⁾。その後の CCG9961 では average risk 群では、化学療法併用で 23.4Gy の CSI と 54 ~ 55.8 Gy の後頭蓋窩への照射が施行された。さらに COG では、average risk 群で CSI の線量の低減とともに、3D-CRT を応用して原発巣への追加照射の照射野を、後頭蓋窩より腫瘍床 + margin へ限局する臨床試験が提案されている。総線量や照射野以外に考慮されるべき放射線治療因子として、治療期間の延長が治療効果に与える影響が delCharco らにより報告されている⁹⁾。5年後頭蓋窩制御率が照射期間 45 日以内で 89% であったのに対し、45 日を超えると 68% と低下し ($p = 0.01$)、5 年無再発生存率が照射期間 45 日以内で 76% であったのに対し、45 日を超えると 43% と低下していた ($p = 0.004$)。放射線治療の中断の治療効果への影響は、International Society of Paediatric Oncology (SIOP) と United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) の臨床試験でも指摘されており¹⁰⁾、今後臨床試験を検討する際に十分認識すべきと考える。

軟部組織腫瘍の三次元放射線治療計画

横紋筋肉腫の治療は、1970 年代より集学的治療が積極的に進められており、臨床試験の結果により治療成績の改善が進められてきた分野の一つである。表 2 に、Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group により計画されてきた集学的治療の経過を示す^{11)~15)}。放射線治療は、化学療法の併用薬剤の変化とともに総線量の軽減が図られた。一方で、IRS-IV では Group III において、50.4 Gy の通常分割照射と 59.4 Gy の多分割照射 (1.1 Gy を 1 日 2 回照射) が比較検討された。Donaldson らの報告では¹⁶⁾、failure-free survival (FFS) および overall survival (OS) と

表 3 IRS-V 放射線治療 Guidelines による正常組織の耐容線量と DVH による評価

正常組織	通常照射による上限	DVH
頭部 脳	全脳 3 歳未満 23.4Gy 全脳 3 歳以上 30.6Gy	不要 不要
左右網膜	46.8Gy	必要
左右視神経	46.8Gy	必要
視神経交叉	46.8Gy	必要
下垂体	41.4Gy	必要
角膜	41.4Gy	不要
水晶体	14.4Gy	不要
涙腺	41.4Gy	不要
蝸牛		必要
頸部 甲状腺		必要
胸部 肺	両肺 14.4Gy	必要
心臓	全心臓 30.6Gy	必要
腹部 肝臓	全肝 23.4Gy	必要
腎臓	両側で 14.4Gy	必要
消化管	一部 45Gy	不要
全腹—骨盤	30Gy (1.5Gy/回)	不要
骨盤 膀胱		必要
直腸		必要
脊髄 脊髄	45Gy	必要

この耐容線量は化学療法と併用した場合の有害事象の増強することが考慮されていない。大量化学療法併用時の耐容線量はさらに低いことが予想され、両側腎、肝臓全体、両側肺、全脳、脊髄、心臓全体への照射の場合はさらに 5 Gy 程度低い線量を上限とする¹⁷⁾ことが望ましいと考えられる

もに通常分割照射と多分割照射で有意差を認めなかった。現在進行中の IRS-V では、1日1回 1.8 Gy/回の通常分割照射が採用され、新たに IMRT を含む 3D-CRT が推奨されており、小線源治療や陽子線治療を含む正常組織の線量を軽減した放射線治療が、放射線治療ガイドラインに取り入れられている。表3に IRS-V の放射線治療 Guidelines において示されている正常組織の耐容線量と DVH による評価が必要な正常組織を示す。今後、臨床試験の結果による evidence の蓄積により、さらに適切な照射線量の設定が可能となることが期待されている。

おわりに

小児の悪性腫瘍において、放射線治療の技術的進歩により応用範囲が拡大してきている。小児に対する放射線治療は、リスク臓器の線量に細心の注意をはらった治療が実施されるべきであり、さらに有害事象の経過観察が長期に必要である。

今後、線量分布の最適化による治療成績の向上と有害事象の軽減や、分割照射方法や化学療法や手術との併用の工夫に関する evidence の蓄積が求められている。

●文 献

- 1) 永田 靖, 平岡真寛: 三次元放射線治療計画 (IMRT を含む). 平岡真寛, 笹井啓資, 井上俊彦・編, 放射線治療マニュアル, 中外医学社, 東京, 45-60, 2001
- 2) International Commission on Radiation Units and Measurements Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Publications, 1999
- 3) Morita K: Conformal RT and conformation RT. Int J Radiation Oncology Biol Phys 48:431-434, 2000
- 4) Leksell L: Stereotactic radiosurgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46 (9): 797-803, 1983
- 5) Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH et al.: Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 (2): 273-278, 1998
- 6) Wisoff JH, Sanford A, Sposto R et al.: Low grade gliomas of childhood: Impact of surgical resection- A report from the Children's Oncology Group protocol CCG-9891/POG-9130. J Neurosurg 96:427-428, 2002
- 7) Shaw EG, Wisoff JH: Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children. Neuro-Oncology, (in Press)
- 8) Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS et al.: Treatment of children with medulloblastomas With Reduced-Dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study J Clin Oncol 17:2127-2136, 1999
- 9) DelCharco JO, Bolek TW, McCollough WM et al.: Medulloblastoma: Time-dose relationship based on a 30-year review. Int J Radiation Oncology Biol Phys 42:147-154, 1998
- 10) Taylor RE, Bailey CC, Robinson K et al.: Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study J Clin Oncol 21:1581-1591, 2003
- 11) Wolden SL, Anderson JR, Crist WM et al.: Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in Rhabdomyosarcoma: A Report From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. J Clin Oncol 17:3468-3475, 1999
- 12) Maurer H, Beltangady M, Gehan E et al.: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I: A final report. Cancer 61:209-220, 1988
- 13) Maurer H, Gehan E, Beltangady M et al.: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study- II. Cancer 71:1904-1922, 1993
- 14) Crist W, Gehan EA, Ragab AH et al.: The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 13:610-630, 1995
- 15) Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al.: Intergroup

rhabdomyosarcoma study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol 19:3091-3102, 2001

- 16) Donaldson SS, Meza J, Breneman JC et al.: Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma-

ma-A report from the IRSG. Int J Radiation Oncology Biol Phys 51:718-728, 2001

著者連絡先

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
国立がんセンター中央病院放射線治療部
角美奈子

軟部腫瘍の病理とスライドセミナーのお知らせ

会 期 2004年11月20日(土) 午前9時30分～午後6時30分 (懇親会 午後7時～)
21日(日) 午前9時～午後5時

会 場 浜松市楽器博物館内研修室

対 象 軟部腫瘍の診断, 治療に従事する臨床検査技師, 病理医, 放射線科医, 整形外科医, 形成外科医, 小児科医, 皮膚科医およびこの領域に関心のある方

講 師 Antonio G Nascimento Professor, Mayo School of Medicine, Rochester, USA
Angelo P Dei Tos Director, Regional Hospital of Treviso, Treviso, Italy

参加費 15,000円 (ハンドアウト代2,000円を含む) 懇親会は別途5,000円

申込締切 2004年10月 (定員が150名ですのでお早めに申し込みください)

問い合わせ先 〒430-8558 静岡県浜松市住吉2-12-12
聖隷浜松病院総務課 担当: 内山, 三室, 手嶋
TEL 053-474-2232 FAX 053-471-6050
e-mail: hm-hamak@sis.seirei.or.jp

5 放射線治療の 新しい展開

すみ みなこ
■ 角 美奈子

国立がんセンター中央病院 放射線治療部

はじめに

前立腺がんは本邦の男性悪性新死死亡の4.2%を占め（平成13年）、年齢別罹患率は年齢とともに増加し、70-74歳で152、80-84歳では294となる¹⁾。治療方法に関しては、根治的治療として放射線治療・手術・ホルモン療法が単独あるいは集学的に応用されている。前立腺がんにはさまざまな放射線治療が応用されており、治療方法の選択にはその特徴をよく理解しインフォームドコンセントを行う必要がある。

前立腺がんに関してはさまざまなリスク分類が提唱されているが（表1）、治療開始前のProstate Specific Antigen (PSA)、Gleason Score、臨床病期（T因子・N因子）による予後の差異が報告されており、治療方法選択にも応用されている¹⁻⁵⁾。外照射症例の予後因子解析としては、RoachらによるRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)の臨床試験結果の解析が報告されている⁶⁾。外照射による放射線単独の治療を受けた1,557症例の解析より、Gleason Score、T-Stage、病理学的骨盤リンパ節転移を予後因子とする4群のリスクグループを設定し、Disease-Specific Survivalを報告している。5年で96%~64%、15年では72%~27%とリスクグループにより予後には大きな差異が認められる。Sylvesterらは根治的前立

角 美奈子

1986年熊本大学医学部卒業。同大学医学部放射線医学教室にて放射線医学研修、93年より国立がんセンター中央病院放射線治療部勤務、現在に至る。研究テーマは放射線腫瘍学。

Key words : Prostate Cancer, Radiation Therapy, Dose escalation, Brachytherapy

腺全摘術・三次元原体放射線治療 (3D-CRT) ・シードによる組織内照射およびシードと外照射の組み合わせによる治療結果を、5年PSA無再発生存率のSeattle Risk Groupによる⁷⁾リスク別比較を行っている²⁾。Low Risk群ではいずれの治療方法でも94%~81%の5年PSA無再発生存率であるが、High Risk群では65%~28%と差があり治療方法の選択が迫られる。

1. 前立腺がんにおける放射線治療の線量-効果関係

欧米においては、早期前立腺がんに対する根治的放射線治療と根治的前立腺全摘術は局所制御率において同等の成績であるされている¹⁰⁻¹²⁾。Cleveland Clinic FoundationとMemorial Sloan Kettering at Mercy Medical Centerで1990年より98年に治療したT1-2症例の検討で¹²⁾、72Gy以上の外照射による放射線治療と前立腺全摘でPSA無再発生存率に有意差のないことが示されている（7年PSA無再発生存率：前立腺全摘76%、72Gy未満の外照射48%、72Gy以上の外照射81%、永久挿入密封小線源治療75%、外照射と永久挿入密封小線源治療77%）。予後因子として治療前PSA ($p<0.001$)・Gleason Score ($p<0.001$)とともに、放射線治療における総線量が指摘されている。

表1 前立腺のリスク分類

Risk Scoring				外照射による RTOG 第III 相試験症例によるリスク分類 ¹⁾						
	Seattle ¹⁾	Mt. Sinai ²⁾	D'Amico ³⁾	Risk Group	T-Stage	Node Status	Gleason Score	Disease-Specific Survival		
								5-yr	10-yr	15-yr
Low	iPSA ≤ 10 GS 2-6 Stage T1a-T2b	iPSA ≤ 10 GS 2-6 Stage T1a-T2a	iPSA ≤ 10 GS 2-6 Stage T1c-T2a	1	T1-2	Nx	2-6	96%	86%	72%
				2	T1-2 T3 T1-3	Nx Nx N+	7 2-6 2-6	94%	75%	61%
Intermediate	iPSA > 10 or GS ≥ 7 or Stage ≥ T2c	iPSA = 10.1-20 or GS 7 or Stage T2b	iPSA = 10.1-20 and/or GS 7 and/or Stage T2b	3	T1-2 T3 T1-3	Nx Nx N+	8-10 7 7	83%	62%	39%
				4	T3 T1-3	Nx N+	8-10 8-10	64%	34%	27%
High	2 or 3 intermediate risk factors	2 or 3 intermediate risk factors or iPSA > 20 GS 8-10 or Stage ≥ T2c	iPSA > 20 and/or GS 8-10 Stage T2c							

iPSA=initial prostate specific antigen
GS=Gleason score

表2 リスク分類と治療方法による5年PSA無再発生存率²⁾

Treatment	Seattle Risk Group		
	Low	Intermediate	High
3D-CRT; Zelefsky ⁴⁾ (, 2001)	90%	70%	47%
Seeds; Blasko ⁵⁾ (Seattle, 2000)	94%	82%	65%
Seeds+EBRT; Sylvester ⁶⁾ (, 2002)	85%	77%	45%
Radical Prostatectomy; D'Amico ³⁾ (Univ. Pennsylvania, 2000)	85%	65%	32%
Radical Prostatectomy; D'Amico ³⁾ (B&W, 2000)	83%	50%	28%
Radical Prostatectomy; Kupelian ⁷⁾ (Cleveland, 1997)	81%	40%	—

前立腺周囲には直腸や膀胱などリスク臓器が隣接しており、従来の放射線治療 (Conventional Radiotherapy) では腫瘍に対する高線量の投与は困難であった。そこで治療成績の向上と有害事象の軽減を目指し、さまざまな放射線治療技術が開発されてきた。本邦では高橋らにより開発された原体照射が以前より応用されており、さらに三次元原体放射線治療 (Three-dimensional conformal radiotherapy; 3D-CRT) が普及してきた。原体照射とは、森田らによれば“光子線ないし粒子線ビームを用いた二次元ないし三次元方向からの回転運動照射で、どの照射方向から見ても照射野形状がターゲット形状に一致している照射法”とされている¹³⁾。最近ではCT-simulator, 治療計画装置, 照射野形状を作成するためのマルチリーフコリメーター (Multi-leaf Collimator; MLC) を搭載した治療装置とネットワークの構築によりさらに複雑な3D-CRTが可能となっている。

3D-CRTとは永田らによれば¹⁴⁾，“薄い間隔で

撮像された複数のCT画像に基づいて、正確なターゲット領域とリスク臓器の幾何学的配置を決定し、それらを画像処理した種々の三次元画像を用いたうえで、適切な三次元線量計算に基づく正確な放射線治療計画”とされる。従来の放射線治療が“照射方向と照射野辺縁の設定をしてからターゲット内の線量分布を確認する”のに対し、“ターゲットと関連正常臓器の輪郭を設定してから、計算された三次元画像を利用することによって、照射方向や照射門数を決定する”ように、治療計画は大きな変化を遂げた。さらに、強度変調放射線治療 (Intensity-Modulated Radiotherapy; IMRT) では“ターゲットの内部の詳細な照射線量と各種関連リスク臓器の詳細な容積線量を定義 (prescribe) した後、治療計画装置によって最適な照射方法を決定する”こととなり、望ましい線量分布の実現が治療計画装置の進歩により可能となりつつある。治療計画の選択においては、従来治療計画を行って線量分布を計算し (forward planning),

表3 外照射による前立腺がんに対するDose Escalation Study

Author	No.	Subset of Pt.	Dose	Local Control	p-value	Biochemical Control	p-value	Cause-specific Survival rate	p-value	Overall Survival rate	p-value
Kupelian ¹³⁾ (Cleveland)	1041	All subsets	≥ 72 Gy < 72 Gy	95%/8-yr 83%/8-yr	0.026	87%/8-yr 51%/8-yr	< 0.001				
Shipley ¹⁴⁾ (Harvard)	202	T3-4, poorly diff.	75.6 Gy 67.2 Gy	84%/8-yr 19%/8-yr	0.0014			67%/8-yr 62%/8-yr	NS	55%/8-yr 51%/8-yr	NS
Valiceni ¹⁷⁾ (RTOG)	1465	GS 8-10	> 66 Gy ≤ 66 Gy	78%/5-yr 66%/5-yr	0.076			46%/10-yr 31%/10-yr	< 0.05	27%/10-yr 18%/10-yr	< 0.05
Zelevsky ¹⁸⁾ (Memorial Sloan-Kettering C.C.)	828	T1-3	75.6 Gy 70.2 Gy < 70.2 Gy			Favolable 75.6 Gy:83%/10-yr < 70.2 Gy:57%/10-yr Intermediate 75.6 Gy:50%/10-yr < 70.2 Gy:42%/10-yr Unfavorable 75.6 Gy:42%/10-yr < 70.2 Gy:24%/10-yr	p=0.003 p=0.05 p=0.04				
Hanks ¹⁹⁾ (Fox Chase C.C.)	714	GS 7-10 T2c-T3	≥ 74Gy < 74Gy ≥ 74Gy < 74Gy					100%/5-yr 89%/5-yr 95%/5-yr 87%/5-yr	0.029 NS	88%/5-yr 78%/5-yr 88%/5-yr 73%/5-yr	NS 0.039
Pollack ²⁰⁾ (M. D. Anderson C.C.)	301	T1-3	78 Gy 70 Gy			70%/6-yr 64%/6-yr	p=0.03				

その比較により最適治療計画を選択していたが、IMRTによって線量を設定したあとに治療計画を最適化するinversed planningが実現している。IMRTは総線量増加を目的とした臨床試験において、近年さかんに前立腺がんに応用されている。治療計画の比較には、線量分布図以外に容積線量ヒストグラム (Dose-Volume Histogram; DVH) が使用され、ターゲットや周囲の重要なリスク臓器の全容積中の照射線量が表示されている。TCP (tumor control probability) やNTCP (normal tissue complication probability) の計算も可能である。

前立腺がんにおいては総線量の増加により、局所制御率やPSA無再発生存率が向上することが示されている。表3に外照射によるDose escalation studyの結果を示す。ZelevskyらのMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerにおける828症例の検討によると¹⁸⁾、10年PSA無再発生存率はFavolable・Intermediate・Unfavorable riskの各々で70.2Gy未満に比較し75.6Gyで良好であった。PollackらによるM. D. Anderson Cancer Centerの報告では²⁰⁾、T1-3症例に対する第Ⅲ相比較試験の結果、6年PSA無再発率は70Gy群で64%に対し78 Gy群で70%と有意差を認めていた (p=0.03)。特に治療前のPSAが> 10ng/mlの症例では6年PSA無再発率は70Gy群で43%に対し78Gy群では62%と良好で

あった (p=0.01)。6年後のGrade2以上の直腸の遅発性放射線反応は、70Gy群で12%に対し78Gy群で26%と78Gy群で有意に多く認められており注意が必要である (p= 0.001)。膀胱の遅発性放射線反応は、両群で10%であり差がなかった。現在RTOGでは3D-CRTによる72.93Gyと82.28Gyの第Ⅲ相比較試験 (RTOG P-0126) を施行中であり、結果が注目される。

2. 粒子線治療

粒子線治療は腫瘍制御率の向上と周囲正常組織の有害反応軽減を目的として、前立腺がん治療に利用されてきた。陽子線や重粒子線は物理的特徴としてBragg peakを有し、線量のpeak-plateau ratioが高いために線量分布に優れる。この特徴を応用し周囲正常組織に対する影響を増加せずに前立腺の総線量の増加を図ることが可能となると考えられる。放射線医学総合研究所重粒子治療センターでは重粒子線の1つである炭素線を用いて、1995年より前立腺がんに対する臨床研究が開始されている。第I/II相試験の結果、その後の第II相試験では炭素線治療66GyEを行っている。

陽子線治療ではMassachusetts General Hospitalにおいて1970年代より前立腺がんに対する陽子線治療が開始された。Loma Linda大学では1991

年より局所進行前立腺がんに対して陽子線ブースト照射を用いた治療を行っている。X線照射45Gyと陽子線ブースト照射30GyEを行い5年生存率89%、5年生化学的無病生存率79%と良好な成績を報告している²¹⁾。日本においては、筑波大学陽子線医学利用センターにおいて1985年より前立腺がんに対する陽子線治療が行われ、国立がんセンター東病院では2001年より病院設置型陽子線治療装置による前立腺がんの治療が開始されている。多施設共同臨床試験としては、アメリカでProton Radiation Oncology Group (PROG) が、早期前立腺がん (T1b-T2b, PSA ≤ 15) に対し70.2GyEと79.2GyEの第Ⅲ相比較試験を行っており、本邦でもT1b-T3bN0M0を対象とする多施設共同第Ⅱ相試験が計画されており、今後の成果が期待されている。

3. 組織内照射

前立腺がんに対する組織内照射には¹²⁵Iや¹⁰³Pd等の核種を密封したシード線源による永久挿入密封小線源治療や低線量率¹⁹²Ir線源による一時装着法、高線量率¹⁹²Ir線源による高線量率組織内照射がある(表4)。永久挿入密封小線源治療は限局性の前立腺がんの中、特にLow Risk群で以前より欧米では広く応用されてきた。古くは1914年に²²⁶Raを用いた報告があるが³⁰⁾、1980年代より経直腸的超音波ガイドによるアプローチにより発展を遂げリアルタイムに三次元的表示が可能となった。アメリカでは標準的治療の一環として1998年には23,000件が施行され、症例の増加により年間50,000件以上の実施が想定されている。表3に¹²⁵Iや¹⁰³Pdでの永久挿入密封小線源治療単独治療および外照射との併用による治療成績を示す。

日本では、厚生労働省の定める「診療用放射線照射器具を永久的に挿入された患者の退出について」平成15年3月3日医薬安第0313001号通知および「患者に永久的に挿入された診療用

放射線照射器具(ヨウ素125シード、金198グレイン)の取扱いについて」平成15年7月15日医政指発第0715002号が出され、¹²⁵Iシード線源の供給が開始されたことにより永久挿入密封小線源治療は標準治療の選択肢の一つとして普及することが予想される。日本放射線腫瘍学会・日本泌尿器科学会・日本医学放射線学会では「シード線源による前立腺永久挿入密封小線源治療の安全管理に関するガイドライン」を作成し、安全性の確保と放射線治療の質の向上を目指している。¹²⁵Iシードは、軌道電子捕獲により崩壊し平均エネルギーは28.5keVと低く、半減期は59.4日であり周囲への正常組織への影響を低く抑えることが可能である。

American Brachytherapy Society (ABS) は1999年に発表した前立腺永久挿入密封小線源治療に関する勧告のなかで³²⁾、単独治療の場合は①T1-T2aで、②Gleason sum 2-6かつ、③PSA < 10ng/mlという選択基準を示している。また、外照射に加え追加治療として行うべき症例としては、①T2b, T2cまたは、②Gleason sum 8-10または、③PSA > 20ng/mlという選択基準を示している。会陰浸潤例や生検で陽性多数である場合、両葉で陽性であった症例およびMRI上被膜浸潤が陽性の症例では外照射のboostとしての前立腺永久挿入密封小線源治療の選択を勧めている。さらに、前立腺体積が60cc以上の症例ではホルモン療法による体積の減少後に検討されるべきである。臨床的除外基準としては、期待寿命5年未満の症例やTURPによる大きな、または治療前の欠損のある症例、手術に関する危険の高い症例および遠隔転移症例を挙げている。また合併症のリスクの高い症例として、大きな中葉、骨盤既照射例、AUA Scoreの高い症例、骨盤内手術の回数が多い症例および重症糖尿病症例が指摘されている。また、TURPの既往、前立腺体積が60cc以上の症例、大きな中葉、精嚢が生検陽性の症例で技術的に十分な照射が困難であると述べている。1995年に American

表4 前立腺永久挿入密封小線源治療症例のPSA

	No.	Treatment	T Stage	Definition	Follow-up	PSA Outcome by Pretreatment PSA			
						0~4	4~10	10~20	20~
Beyer (1997) ²³⁾	489	I-125	T1-2	≥4.0	5 yr	93%	72%	42%	38%
Blasko (2000) ⁷⁾	230	Pd-103	T1-2	2 rises	9 yr	90%	87%	80%	67%
Critz (1998) ²¹⁾	689	I-125+EBRT	T1-2	≥0.5	5 yr	94%	93%	74%	69%
Dattoli (2003) ²⁴⁾	102	Pd-103+EBRT	T2a-T3	≥1.0	4 yr	82%		85%	75%
Grado (1998) ²⁵⁾	490	I-125/Pd-103±EBRT	T1-3	2 rises	5 yr	88%		72%	57%
Grimm (2001) ²⁶⁾	125	I-125	T1-2b	2 rises	10 yr	97%	78%	86%	55%
Ragde (2000) ²⁷⁾	147	I-125/Pd-103	T1-3	3 rises	12 yr			66%	
	82	I-125/Pd-103+EBRT		3 rises	12 yr			79%	
Stock (1997) ²⁸⁾	258	I-125/Pd-103	T1-2	2 rises	4 yr	75%		74%	34%
Sharkey (2000) ²⁹⁾	65	Pd-103		≥1.5	4 yr	90%	75%	57%	—
Zelevsky (2000) ³⁰⁾	248	I-125	T1c-2b	3 rises	5 yr	96%	84%		62%

Association of Physics and Medicine (AAPM) の Task Group No. 43 (TG-43) により線量計算アルゴリズムの変更が勧告されており³¹⁾, ¹²⁵Iシードによる前立腺永久挿入密封小線源治療に関するABSによる処方線量のガイドラインも単独治療で160Gyより144Gyへ変更された。40-50Gyの外照射を併用する場合は110~120Gyより100~110Gyへ変更されている。挿入後の線量評価の実施も勧告されているが最適な時期は明らかでなく、挿入後4週間頃のCT実施が報告されている。記載すべき線量としては①処方線量、②前立腺体積を100%含む線量であるD₁₀₀、③前立腺体積を90%含む線量であるD₉₀、④処方線量を照射される前立腺体積の比率V₁₀₀が勧告されている。

高線量率¹⁹²Ir線源による高線量率組織内照射は、本邦では永久挿入密封小線源が使用できなかった為、前立腺がんに応用されてきた。従来の報告の多数は欧米での放射線物理学的・生物学的利点を利用した検討であり、ほとんどが外照射との併用である。

4. 前立腺全摘術後のPSA再発

根治的前立腺全摘術後25-35%に再発を生じるとされ³⁴⁻³⁵⁾, 局所再発例には放射線治療、遠隔転移例には内分泌療法が施行されている。再発形式のひとつとして、術後の経過観察中に局所

再発が画像上は明らかでないもののPSAの上昇を認めるPSA再発がある。表5に根治的前立腺全摘術後のPSA再発に対する放射線治療成績を示す。PSA倍加時間が短いほど、早期に臨床的再発が生じることが指摘されており⁴⁰⁾, 局所再発か遠隔転移かを予測する因子としては、術後PSA再発までの期間が2年以内、PSA倍加時間が6ヶ月未満、Gleason scoreが8以上のものが遠隔転移と相関する因子とする報告がある⁴¹⁾。根治的前立腺全摘術後のPSA再発に対する標準的治療法は確立されていないが、1997年ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) Consensus Panelにおいて根治的前立腺摘出後PSA上昇に対する放射線治療の解析がおこなわれ、1999年にConsensus Panel Statementとして報告された⁴⁸⁾。Massachusetts General Hospital (Zietman)・Washington University (Hudson)・Mayo Clinic (Schild)・Wayne State University (Forman)のデータの解析より総線量64Gy以上で通常分割照射(1回線量1.8~2.0Gy)が推奨された。治療のタイミングについては、Parkerらの分析より早期の放射線治療の有効性が示されつつある⁴⁹⁾。

おわりに

前立腺がんの放射線治療の選択肢は、外照射や永久挿入密封小線源治療および粒子線治療な

表5 根治的前立腺全摘術後のPSA failureに対する放射線治療

Author	No.	Median pre-RT PSA	Gleason score 8-10	Seminal Vesicle+ or LN+	Dose Median	Follow-up Median	Biochemical Control
Leventis ⁴⁵⁾	49	2.1	7%	27%	66Gy	29 mos	24%/5-yr
Catton ⁴⁶⁾	43		15%	35%	60Gy	43 mos	20%/5-yr
Pisansky ⁴⁷⁾	166	0.9	16%	31%	64Gy	52 mos	46%/ 5-yr
Anscher ⁴⁸⁾	89	1.4	26%	34%	66Gy	48 mos	50%/ 4-yr
Nudell ⁴⁹⁾	69	0.1-29.3	22%	10%	60-74Gy	37 mos	47%/4-yr
Cadeddu ⁵⁰⁾	82	2.8(mean)	15%	15%	64Gy (mean)	8.3 years (mean)	10%/ 5-yr
Garg ⁵¹⁾	78	1.2	35%	38%	66Gy	25 mos	57/78
Do ⁵²⁾	60		17%	37%	64.8Gy (mean)	36 mos (mean)	30/60
Morris ⁵³⁾	48	1.7	34%	25%	60-64Gy (mean)	32 mos (mean)	47%/3-yr
Crane ⁵⁴⁾	41	2.7	35%	29%	60Gy	55 mos	8/41

ど多岐にわたり、その最適な選択については今後の検討課題となっている。外照射は3D-CRTやIMRTの応用により、永久挿入密封小線源治療および粒子線治療はその物理学および生物学的特性により、正常組織の線量軽減による有害事象の制御と総線量の増加による治療効果の向上を目指している。治療の選択にあたっては、臨床病期や治療前PSA、Gleason Scoreおよび前立腺の容積や形態、合併症の有無などの総合的な検討が必要である。

参考文献

- 1) がんの統計編集委員会編. 癌の臨床統計 (Cancer Statistics in Japan 2003). 財団法人がん研究振興財団, p.36-47, 2003.
- 2) Sylvester JE, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 57: 944-952, 2003.
- 3) Lee LN, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 52: 444-452, 2002.
- 4) D'Amico AV, et al.: J Clin Oncol. 18: 1164-1172, 2000.
- 5) Roach M, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 47: 609-615, 2000.
- 6) Zelefsky MJ, et al.: J Urol. 166: 876-881, 2001.
- 7) Blasko JC, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 46: 839-850, 2000.
- 8) Sylvester JE, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 54(Suppl): 38, 2002.
- 9) Kupelian PA, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 37: 1043-1052, 1997.
- 10) Hanks GE, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 13: 499-505, 1987.
- 11) Zeitman AL.: Seminar Radiat Oncol. 8: 81-86, 1998.
- 12) Kupelian PA, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 58: 25-33, 2004.
- 13) Morita K: Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 48: 431-434, 2000.
- 14) 永田 靖, 平岡真寛: 三次元放射線治療計画 (IMRTを含む).

む). 平岡真寛, 笹井啓資, 井上俊彦 編: 放射線治療マニュアル, 45-60, 2001, 中外医学社, 東京.

- 15) Kupelian PA, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 46: 567-574, 2000.
- 16) Shipley WU, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 32: 3-12, 1995.
- 17) Valicenti R, et al.: J Clin Oncol. 18: 2740-2746, 2000.
- 18) Zelefsky M, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 57 (Suppl): S45, 2003.
- 19) Hanks GE, et al.: Cancer J Sci Am. 5: 152-158, 1999.
- 20) Pollack A, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 53: 1097-1105, 2002.
- 21) Slater JD, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 42: 299-304, 1998.
- 22) Beyer DC, Priestley JB Jr.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 37: 559-563, 1997.
- 23) Critz FA, et al.: Cancer J Sci Am. 4: 359-363, 1998.
- 24) Dattoli M, Cancer. 97: 979-983, 2003.
- 25) Grado GL, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 42: 289-298, 1998.
- 26) Grimm PD, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 51: 31-40, 2001.
- 27) Ragde H, et al.: Cancer. 89: 135-141, 2000.
- 28) Stock RG, Stone NN.: Semin Surg Oncol. 13: 454-460, 1997.
- 29) Sharkey J, et al.: J Endourol. 14: 343-350, 2000.
- 30) Zelefsky MJ, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 47: 1261-1266, 2000.
- 31) Pasteau O, et al.: Arch Roentg Ray. 28: 396-410, 1914.
- 32) Nag S, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 44: 789-799, 1999.
- 33) Bice WS, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 40: 1237-1241, 1998.
- 34) Carroll P.: Eur Urol. 40 Suppl 2: 9-16, 2001.
- 35) Pound CR, et al.: JAMA. 281: 1591-7, 1999.
- 36) Leventis AK, et al.: J Clin Oncol. 19: 1030-1039, 2001.
- 37) Catton C, et al.: Radiother Oncol. 59: 51-60, 2001.
- 38) Pisansky TM, et al.: J Urol. 163: 845-850, 2000.
- 39) Anscher MS, et al.: Radiat Oncol Biol Phys. 48: 369-375, 2000.
- 40) Nudell DM, et al.: Urology. 54: 1049-1057, 1999.
- 41) Cadeddu JA, et al.: J Urol. 159: 173-177, 1998.
- 42) Garg MK, et al.: Urology. 51: 998-1002, 1998.
- 43) Do T, et al.: Sci Am. 4: 324-330, 1998.
- 44) Morris MM, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 38: 731-736, 1997.
- 45) Crane CH, et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 39: 681-686, 1997.
- 46) Patel A, et al.: J Urol. 158: 1441-1445, 1997.
- 47) Partin AW, et al.: Urology. 43: 649-659, 1994.
- 48) ASTRO Consensus Panel.: J Clin Oncol. 1: 1155-1163, 1999.
- 49) Parker C, et al.: Radiotherapy Oncol. 61: 107-116, 2001.