

表1 Gynecologic Oncology Groupによる中等度再発危険因子群 (文献20より)

脈管侵襲	筋層浸潤	腫瘍径
あり	外側1/3	すべて
あり	中間1/3	2 cm以上
あり	内側1/3	5 cm以上
なし	中間1/3以上	4 cm以上

用による化学放射線療法群で4年生存率が81%であり、術後照射単独群の71%を有意に上回った²³⁾。術後の治療方針の違いが生存率に有意な差をもたらすことを示した最初の大規模な前向き研究となった。しかし、そもそも有用性の証明されていない骨盤照射が両群に施行されていて、研究デザイン自体に問題があった。化学放射線療法群は補助化学療法単独群とも比較される必要があった。さらに、この研究での照射法は1回1.7 Gy 週5回(週間線量8.5 Gy)で、通常よりも治療期間の長くなるものであった。骨盤リンパ節転移以外の因子でエントリーされた症例が15%あり、また、補助療法としながらも癌遺残症例も含めていたことなど、対象症例に均一性を欠いていた。したがって、この試験の結果からは対象とした症例すべてに術後化学放射線療法が標準治療となるとはいえず、過治療であった症例が含まれている可能性が否定できない。実際、リンパ節転移を伴わない子宮傍組織浸潤例に対しては、骨盤照射で十分とする報告もみられる²⁴⁾。ちなみにこの研究の多変量解析において、最も予後に影響を与えた因子は腫瘍径であった。

術後化学放射線療法を行った症例では、晩期有害事象についての経時的な検討が必要である。臨床試験では、通常、治療後に発症する下肢浮腫などの長期にわたってQOLに悪影響を及ぼす有害事象を十分に勘案していない点に注意が必要である。米国を中心に、IB2期を対象として、根治手術後の術後化学放射線療法と根治的放射線療法を比較する臨床試験が行われていることはとても興味深い。術後に化学放射線療法を要することが予想される症例は、はじめから根治的放射線療法の適応という考え方である。

表2 IB~IIA期子宮頸癌に対する術後照射骨盤リンパ節転移の有無による治療成績

筆者(発表年)	骨盤リンパ節転移	症例数	5年生存率
Gonzalez ¹⁸⁾ (1989)	なし	43	85%
	あり	89	60%
Frigerio ¹⁹⁾ (1994)	なし	98	88%
	あり	39	44%
Garipagaoglu ²⁰⁾ (1999)	なし	67	95%
	あり	33	65%
Yeh ²¹⁾ (1999)	なし	113	81%
	あり	66	53%
Tsai ²²⁾ (1999)	なし	150	87%*
	あり	72	71%*

*無病生存率

筆者名の肩付け番号は引用文献番号を示す。

おわりに

10年以上も前にThomasとDemboが述べているように、骨盤照射によって骨盤内制御率の向上はあっても、生存率の改善まで期待できる症例群はごく少数である。最近の臨床試験の結果、中等度再発危険因子群を定義することによって、術後照射が子宮頸癌の再発率を有意に下げることが証明された。しかし、術後照射によって患者の予後が本当に改善するかどうかはまだ明らかではない。腔断端再発のような、再発してからでも対処可能な症例の存在と、予後を決定する遠隔転移の発症とが、術後照射の生存への寄与を不明瞭なものにしている。骨盤リンパ節転移陽性例を主体とした再発危険因子群に対する術後放射線化学療法にもまだ十分なエビデンスはない。

文 献

- 1) Koh WJ, Panwala K, Greer B: Adjuvant therapy for high-risk, early stage cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 10: 51-60, 2000
- 2) Chatani M, Nosc T, Masaki N, et al: Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. *Strahlenther Onkol* 174: 504-509, 1998
- 3) Uno T, Ito H, Yasuda S, et al: Postoperative radiation therapy for stage IB-IIA carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. *Anticancer Res* 20: 2235-2239, 2000
- 4) Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, et al: High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hys-

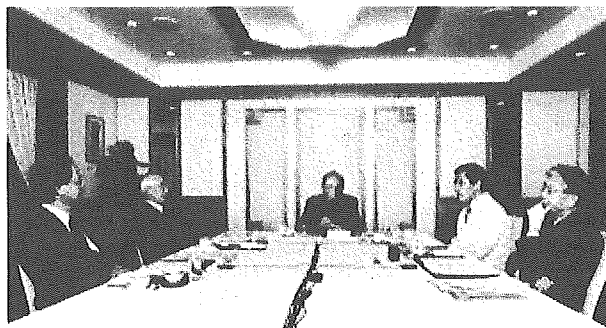
- terectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 77 : 305-309, 2000
- 5) Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, et al : Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 33 : 34-39, 1989
 - 6) Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al : Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 38 : 352-357, 1990
 - 7) Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, et al : Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 78 : 1438-1446, 1996
 - 8) Inoue T, Casanova HA, Morita K, et al : The prognostic significance of the minimum thickness of uninvolved cervix in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Gynecol Oncol* 24 : 220-229, 1986
 - 9) Delgado G, Bundy B, Fowler WC, et al : A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix : a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 35 : 314-320, 1989
 - 10) Thomas GM, Dembo AJ : Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1 : 1-8, 1991
 - 11) Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, et al : Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32 : 1289-1300, 1995
 - 12) Toita T, Kakinohana Y, Shinzato S, et al : Tumor diameter/volume and pelvic node status assessed by magnetic resonance imaging (MRI) for uterine cervical cancer treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 : 777-782, 1999
 - 13) Piver MS, Chung WS : Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastasis in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 46 : 507-510, 1975
 - 14) Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al : Analysis of factors contributing to treatment failures in stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 138 : 550-556, 1980
 - 15) Pettersson F : Annual report on the results on treatment in gynecologic cancer. 22nd vol. International Federation of Gynecology and Obstetrics, Stockholm, 1995
 - 16) Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, et al : Carcinoma of the cervix uteri. I. Epidemiol Biostat 3 : 5-34, 1998
 - 17) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al : A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy : a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 73 : 177-183, 1999
 - 18) Gonzalez DG, Ketting BW, van Bunnigen B, et al : Carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA : results of postoperative irradiation in patients with microscopic infiltration in the parametrium and/or lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16 : 389-395, 1989
 - 19) Frigerio L, Busci L, Rabaiotti E, et al : Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy in high risk early stage cervical carcinoma. Assessment of morbidity and recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol* 15 : 132-137, 1994
 - 20) Garipagaoglu M, Tulunay G, Kose MF, et al : Prognostic factors in stage IB-IIA cervical carcinomas treated with postoperative radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 20 : 131-135, 1999
 - 21) Yeh SA, Wan Leung S, Wang CJ, et al : Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix : treatment results and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 72 : 10-15, 1999
 - 22) Tsai CS, Lai CH, Wang CC, et al : The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 75 : 328-333, 1999
 - 23) Peters III WA, Liu PY, Barrett II RJ, et al : Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18 : 1606-1613, 2000
 - 24) Uno T, Ito H, Itami J, et al : Adjuvant pelvic irradiation in patients with pathologic T2b carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 12 : 187-191, 2002

- mosome breaks in low passage normal human fibroblasts. *Radiat. Res.* **111**, 385-405 (1987).
17. H. Nagasawa, J. B. Little, N. M. Tsang, E. Saunders, J. Tesmer and G. F. Strniste, Effect of dose rate on the survival of irradiated human skin fibroblasts. *Radiat. Res.* **132**, 375-379 (1992).
 18. C. Badie, G. Iliakis, N. Foray, G. Alsbeih, B. Cedervall, N. Chavandra, G. Pantelias, C. Arlett and E. P. Malaise, Induction and rejoining of DNA double-strand breaks and interphase chromosome breaks after exposure to X rays in one normal and two hypersensitive human fibroblast cell lines. *Radiat. Res.* **144**, 26-35 (1995).
 19. N. Foray, A. Priestley, G. Alsbeih, C. Badie, E. P. Capulas, C. F. Arlett and E. P. Malaise, Hypersensitivity of ataxia telangiectasia fibroblasts to ionizing radiation is associated with a repair deficiency of DNA double-strand breaks. *Int. J. Radiat. Biol.* **72**, 271-283 (1997).
 20. A. M. R. Taylor, P. J. Byrd, C. M. McConville and S. Thacker, Genetic and cellular features of ataxia telangiectasia. *Int. J. Radiat. Biol.* **65**, 65-70 (1994).
 21. P. North, A. Ganesh and J. Thacker, The rejoining of double-strand breaks in DNA by human cell extracts. *Nucleic Acids Res.* **18**, 6205-6210 (1990).
 22. M. Löbrich, M. Kühne, J. Wetzel and K. Rothkamm, Joining of correct and incorrect DNA double-strand break ends in normal human and ataxia telangiectasia fibroblasts. *Genes Chromosomes Cancer* **27**, 59-68 (2000).
 23. E. Gotoh, Y. Asakawa and H. Kosaka, Inhibition of protein serine/threonine phosphatases directly induces premature chromosome condensation in mammalian somatic cells. *Biomed. Res.* **16**, 63-68 (1995).
 24. M. Durante, Y. Furusawa and D. Gotoh, A simple method for simultaneous interphase-metaphase chromosome analysis in biodosimetry. *Int. J. Radiat. Biol.* **74**, 457-462 (1998).
 25. E. Gotoh, T. Kawata and M. Durante, Chromatid break rejoining and exchange aberration formation following gamma-ray exposure: Analysis in G₂ human fibroblasts by chemically induced premature chromosome condensation. *Int. J. Radiat. Biol.* **75**, 1129-1135 (1999).
 26. T. Kawata, E. Gotoh, M. Durante, H. Wu, K. George, Y. Furusawa and F. A. Cucinotta, High-LET radiation-induced aberrations in premature condensed G₂ chromosomes of human fibroblasts. *Int. J. Radiat. Biol.* **76**, 929-938 (2000).
 27. T. Kawata, M. Durante, Y. Furusawa, K. George, N. Takai, H. Wu and F. A. Cucinotta, Dose-response of initial G₂-chromatid breaks induced in normal human fibroblasts by heavy ions. *Int. J. Radiat. Biol.* **77**, 165-174 (2001).
 28. T. Kawata, M. Durante, Y. Furusawa, K. George, H. Ito, H. Wu and F. A. Cucinotta, Rejoining of heavy-ion-induced isochromatid breaks in normal human G₂-phase fibroblasts. *Radiat. Res.* **156**, 598-602 (2001).
 29. H. Wu, M. Durante, K. George and T. C. Yang, Induction of chromosome aberrations in human cells by charged particles. *Radiat. Res.* **148** (Suppl.), S102-S107 (1997).
 30. M. Durante, S. Yamada, K. Ando, Y. Furusawa, T. Kawata, H. Majima, T. Nakano and H. Tsujii, Measurements of the equivalent whole-body dose during radiation therapy by cytogenetic methods. *Phys. Med. Biol.* **44**, 1289-1298 (1999).
 31. N. C. Kreder, C. Van Bree, N. A. Franken and J. Haveman, Chromosome aberrations detected by FISH and correlation with cell survival after irradiation at various dose-rates and after bromodeoxyuridine radiosensitization. *Int. J. Radiat. Biol.* **78**, 203-210 (2002).
 32. N. S. Russell, C. F. Arlett, H. Bartelink and A. C. Begg, Use of fluorescence *in situ* hybridization to determine the relationship between chromosome aberrations and cell survival in eight human fibroblast strains. *Int. J. Radiat. Biol.* **68**, 185-196 (1995).
 33. M. S. Kovacs, J. W. Evans, I. M. Johnstone and J. M. Brown, Radiation-induced damage, repair and exchange formation in different chromosomes of human fibroblasts determined by fluorescence *in situ* hybridization. *Radiat. Res.* **137**, 34-43 (1994).
 34. M. Durante, Y. Furusawa, H. Majima, T. Kawata and E. Gotoh, Association between G₂-phase block and repair of radiation-induced chromosome fragments in human lymphocytes. *Radiat. Res.* **151**, 670-676 (1999).
 35. S. Ritter, E. Nasonova, M. Scholz, W. W. Kraft and G. Kraft, Comparison of chromosomal damage induced by X-rays and Ar ions with an LET of 1840 keV/micrometer in G1 V79 cells. *Int. J. Radiat. Biol.* **69**, 155-166 (1996).
 36. K. George, H. Wu, V. Willingham, Y. Furusawa, T. Kawata and F. A. Cucinotta, High- and low-LET induced chromosome damage in human lymphocytes: A time-course of aberrations in metaphase and interphase. *Int. J. Radiat. Biol.* **77**, 175-183 (2001).
 37. K. Rothkamm, M. Kühne, P. A. Jeggo and M. Löbrich, Radiation-induced genomic rearrangements formed by nonhomologous end-joining of DNA double-strand breaks. *Cancer Res.* **61**, 3886-3893 (2001).
 38. J. B. Little and H. Nagasawa, Effect of confluent holding on potentially lethal damage repair, cell cycle progression, and chromosomal aberrations in human normal and ataxia-telangiectasia fibroblasts. *Radiat. Res.* **101**, 81-93 (1985).
 39. P. M. Girard, N. Foray, M. Stumm, A. Waugh, E. Riballo, R. S. Maser, W. P. Phillips, J. Petrini, C. F. Arlett and P. A. Jeggo, Radiosensitivity in Nijmegen breakage syndrome cells is attributable to a repair defect and not cell cycle checkpoint defects. *Cancer Res.* **60**, 4881-4888 (2000).
 40. M. N. Cornforth and J. S. Bedford, On the nature of a defect in cells from individuals with ataxia-telangiectasia. *Science* **227**, 1589-1591 (1985).
 41. F. A. Cucinotta, H. Nikjoo, P. O'Neill and D. T. Goodhead, Kinetics of DSB rejoining and formation of simple chromosome exchange aberrations. *Int. J. Radiat. Biol.* **76**, 1463-1474 (2000).
 42. K. Sasaki, J. W. Evans, M. S. Kovacs and J. M. Brown, Prediction of human cell radiosensitivity: Comparison of clonogenic assay with chromosome aberrations scored using premature chromosome condensation with fluorescence *in situ* hybridization. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **30**, 1127-1132 (1994).
 43. A. R. Lehmann and S. Stevens, The production and repair of double strand breaks in cells from normal humans and from patients with ataxia telangiectasia. *Biochim. Biophys. Acta* **474**, 49-60 (1977).
 44. Y. Shiloh, G. P. Van der Schans, P. H. M. Lohman and Y. Becker, Induction and repair of DNA damage in normal and ataxia telangiectasia skin fibroblasts treated with neocarzinostatin. *Carcinogenesis* **4**, 917-921 (1983).
 45. G. P. Van der Schans, M. C. Paterson and W. G. Cross, DNA strand break and rejoining in cultured human fibroblasts exposed to fast neutrons or gamma rays. *Int. J. Radiat. Biol.* **44**, 75-78 (1983).
 46. I. R. Radford and G. S. Hodgson, A comparison of the induction of DNA double-strand breakage and lethal lesions by X irradiation in ataxia telangiectasia and normal fibroblasts. *Radiat. Res.* **124**, 334-335 (1990).
 47. D. Blöcher, D. Sigut and M. A. Hannan, Fibroblasts from ataxia telangiectasia (AT) and AT heterozygotes show an enhanced level of residual DNA double-strand breaks after low dose-rate gamma-irradiation as assayed by pulsed field gel electrophoresis. *Int. J. Radiat. Biol.* **60**, 791-802 (1991).
 48. D. T. Weaver, What to do at an end: DNA double-strand-break repair. *Trends Genet.* **11**, 388-392 (1995).
 49. M. Takata, M. S. Sasaki, E. Sonoda, C. Morrison, M. Hashimoto, H. Utsumi, Y. Yamaguchi-Iwai, A. Shinohara and S. Takeda, Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells. *EMBO J.* **17**, 5497-5508 (1998).
 50. K. Suzuki, S. Kodama and M. Watanabe, Recruitment of ATM protein to double strand DNA irradiated with ionizing radiation. *J. Biol. Chem.* **274**, 25571-25575 (1999).
 51. G. C. Smith, R. B. Cary, N. D. Lakin, B. C. Hann, S. H. Teo, D. J. Chen and S. P. Jackson, Purification and DNA binding properties of the ataxia-telangiectasia gene product ATM. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 11134-11139 (1999).
 52. D. Durocher and S. P. Jackson, DNA-PK, ATM and ATR as sensors of DNA damage: Variations on a theme? *Curr. Opin. Cell Biol.* **13**, 225-231 (2001).

[座談会]

放射線治療の新しい流れ

片山 仁 順天堂大学・名誉教授=司会
伊東 久夫 千葉大学・放射線腫瘍学
辻井 博彦 放医研重粒子医科学センター
平岡 真寛 京都大学・腫瘍放射線科学
跡見 裕 杏林大学・外科
(発言順)



平成15年8月4日(月)収録

片山(司会) 放射線治療の新しい流れという企画は大変タイムリーな企画だと考えています。その理由として、まず第1に、画像診断の発達で、病巣の解剖学的位置や広がりが的確に示されるようになったということ。第2に、コンピュータの発達を基礎に放射線治療装置のハード・ソフトに大きな発展がみられたこと。第3に、EBM(evidence based medicine)によって放射線治療が見直されてきたこと。第4に、分子生物学とのドッキングで、個別化された治療の将来像がみえてきたこと。最後に、放射線治療はQOLが高く、患者さんに優しい治療が重視されるようになったこと。たとえば、機能温存や容姿温存などがこれに入ると思います。

本日は、最近の放射線治療の傾向を語っていただきたいと思っています。特に放射線治療を行う側と依頼する側との密接な関係をこの座談会で言及できればと思います。

最近の放射線治療のハード・ソフトの進歩

片山 最近、放射線治療におけるハード・

ソフトの進歩が非常に顕著ですが、いかがですか。

伊東 放射線治療そのものは、機器の進歩で著しく変わってきていると思うのですが、ソフトというか、生物学的なものが少し遅れているという印象をもっています。

辻井 伊東先生がおっしゃったように、治療機器の進歩は20世紀末から今世紀にかけて猛烈な勢いで進んでいます。ひところの「治せばよい」といった時代から、質を問われる時代になってきました。局所限局性の治療ができるようになると、もっと診断学が進んでほしいと思います。機器の開発と診断学との間で、行ったり来たりフィードバックする必要性を特に切実に感じるようになりました。

平岡 1つの大きな進歩は、最近話題のIT(information technology)ですね。ITの医療応用が最もうまくいっているのが放射線医療の分野ではないかと思います。

具体的なものとしては、強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy; IMRT)が登場してきました。もともと放射線治療は、医師が放射線をこのように当てれば



片山 仁 (かたやま・ひとし)：順天堂大学名誉教授，大東医学技術専門学校校長，昭和33年九州大学医学部卒業，昭和46年九州大学医学部講師(放射線医学)，昭和48年順天堂大学医学部教授，平成8年同大学学長，平成12年大東医学技術専門学校校長，主研究領域／放射線診断学，造影剤に関する研究。

このような分布ができるという，forward planning という思考だったのですが，ITの進歩によってコンピュータに臨床的に望ましい分布を指示すれば，そのような線量分布を作ることが理論的には可能になりました。まだまだいろいろな制約はありますが，放射線治療のあるべき姿に大きく近づいたものと思います。

片山 画像診断もかなり進歩してきましたし，三次元原体照射や定位放射線治療といった，いわゆる“切れ味の良い放射線治療”が可能になったと言ってもよいのでしょうか。

昔から放射線治療は手術と同じ局所の治療で，そういった面では外科治療に非常に相通ずるものがあったわけですが，そういうことがだんだん現実のものになってきたということではないかと思います。

●生物学的指標と物理学的指標

片山 先ほど伊東先生から生物学的な問題が少し遅れているというお話がありました。放射線治療を行う場合に，生物学的な指標と物理学的な指標がありますが，最近はどのような考え方が主流になっているのでしょうか。

か。

伊東 放射線治療には外科的な側面と内科的な側面があります。

外科的側面としては，メスの代わりに放射線を照射します。このとき，外科手術の術式に相当するものに，照射野あるいは放射線治療を行う範囲があります。この治療する範囲を大きくすれば治る可能性は高くなりますが，副作用も強くなります。逆に小さくすれば副作用は小さくなるのですが，再発の危険が高くなります。

内科的側面では，薬剤量に相当するものに線量があります。線量が少ないと副作用は少ないのですが，再発の危険も高くなります。したがって患者さんの状態により，匙加減が必要になります。

放射線治療ではいくつかの特有の用語があります。他科の先生方が最も理解しづらいものに局所制御率，あるいは腫瘍制御率という考え方があります。これは放射線照射をした範囲内の腫瘍が制御できたか否か，ということです。それに対して，外科や内科では一般に生存率を主に考えます。もちろん，放射線治療でも最終的には生存率が最も重要です。

なぜ放射線治療で局所制御率が重視されているかという点，放射線治療は局所治療だからです。われわれが治療する患者さんは進行癌が圧倒的に多いので，局所腫瘍を放射線で治療しても，患者さんの生存率がなかなか改善しません。そのため局所制御率という考え方を重視しますが，他領域の先生方にはなかなか理解されません。

また，放射線治療には特有の副作用があります。晩期の副作用ですが，これは実際に放射線治療が終わってから半年，1年，2年と経ってから突然出てきます。患者さんも元気になって調子が良いと思っているところに起

こってきます。これがまた、なかなかご理解いただけません。

われわれは、副作用の発生がどのくらいの放射線の量で起こるか、量と発生の関係がある程度理解して、起きないように努力はしていますが、そのへんもなかなか理解されにくいということがあります。

もう1つ重要な問題で、われわれが困ることがあります。放射線治療では実際に、たとえばこういう癌を治療すると、何%くらいの患者さんが治るのか経験的に分かっています。ただ、自分の目の前の患者さんが治るのか治らないのか、その場では分かりません。ある程度時間が経たないと分からないのです。

それに対して外科の先生方は、手術後に「完全に取れたから大丈夫」と言えるのです。そのへんが放射線治療の悩みで、もう少し早く分かるような方法を開発する必要があると思っています。ただ、外科の先生が「大丈夫」と言っても再発することもありますので、むしろ放射線科医は正直に話している、とご理解いただければありがたいと思うのですが。

片山 先ほど“切れ味の良い放射線治療”と申しましたが、たとえばサイバーナイフなどの現状はいかがですか。

●三次元原体照射と定位放射線治療

辻井 1950年代を境にして、高エネルギーの放射線治療が可能になり、統計的にも明らかに治療成績が向上しました。線量集中をいかに効率的に行うか、われわれの先人がいろいろ努力してきたその1つが、ガンマナイフやサイバーナイフ、あるいはリニアナイフなどの開発です。

さらには最近、歴史は結構古いのですが、粒子線治療のデータが揃ってきて、現時点では良い意味での放射線の戦国時代ではないか



伊東久夫(いとう・ひさお)：千葉大学大学院医学研究院教授(放射線腫瘍学)。昭和45年慶應義塾大学医学部卒業。昭和55年慶應義塾大学医学部専任講師。昭和56年テキサス大学 M.D. アンダーソンがんセンター研究員。平成2年慶應義塾大学医学部助教授。平成8年現職。主研究領域／放射線治療(特に婦人科領域の放射線治療)、放射線生物学。

と思うのです。逆に言うと、外科の先生方が今まで聖域だと思っていたところが放射線治療できる時代になったのではないかと思うのです。

一方で、そのいろいろな方法をわれわれが完全に使いこなしているかということ、まだまだ過渡期にあつて、疾患別にみた適材適所という意味ではこれから明らかにしていかなければいけないと考えています。

●強度変調放射線治療

片山 先ほど平岡先生はIMRTのことに触れましたが、もう少し具体的に分かりやすくご説明いただけますか。

平岡 基本になるのは、放射線治療の線量計算をするアルゴリズムに逆転計算法という全く新しい手法が開発されたことです。それは非常に複雑なアルゴリズムで、当然計算が複雑になりますが、コンピュータの急速な進歩がそれを実現させたものと思います。

臨床応用が進んでいるのは、前立腺癌や頭頸部癌などです。前立腺癌の場合には線量を上げれば上げるほどよく治るということは分かっているのですが、従来法だと前立腺の裏



辻井博彦（つじいひろひこ）：放射線医学総合研究所重粒子医学センターセンター長。昭和43年北海道大学医学部卒業。昭和59年北海道大学医学部助教授（放射線科）。昭和63年筑波大学臨床医学系教授。平成6年放射線医学総合研究所重粒子医学センター治療診断部長。平成13年同センター病院長。平成13年千葉大学大学院医学研究院教授。平成15年現職。主研究領域／粒子線治療。

側にある直腸のところを含まざるをえない。だから直腸の障害を許容するのであれば十分コントロールできるけれども、多くは許容できないために線量を上げられないという現状がありました。しかしIMRTという技術を使うと、直腸の壁を避けて前立腺に照射できます。

頭頸部癌ですが、形態や機能を残せるということで放射線治療の非常に良い適応です。問題点として、原発巣あるいは頸部リンパ節を含めて治療するとき一緒に唾液腺、特に耳下腺までを照射せざるをえず、患者さんは唾液が出ない、味覚が落ちる、口内乾燥がある、虫歯になりやすいということになりがちでした。放射線治療はQOLが高いことを売り物にしていますが、実はQOLが低いということになってしまいます。

しかし、IMRTの技術を用いると、耳下腺への線量を避ける一方で、必要な頸部リンパ節全体に線量を与える。さらにはそれぞれの病変に応じて必要な線量を与える、たとえば、原発巣の部分だけ線量を増やすというよう

な、今まで考えられなかった、よりきめ細かな治療が可能になってきました。

●粒子線治療と陽子線治療

片山 最近の話題といえますと、辻井先生がご専門の粒子線治療、あるいは陽子線治療の領域はどうでしょう。

辻井 放射線治療にはいろいろな治療法があって、適材適所がまだ十分に分かっていません。これは良い意味での切磋琢磨の時代ではないかと思うのです。

確かに粒子線治療はまだ特殊な場所での治療できません。現在日本では6か所（放医研、筑波大学、国立がんセンター、兵庫県立粒子線治療センター、静岡県立がんセンター、若狭湾エネルギー研究センター）で陽子線と炭素イオン線による治療が可能です。陽子線は世界で二十数か所で可能です。確かに特殊な治療法ですが、徐々に普及しつつあります。

そういった特殊な治療法があると、ほかの治療法を刺激するというか、一緒になって引っ張っていくという、非常に重要な歴史的な役割があったのではないかと思うのです。たとえば、レクセル(Leksell L)がスウェーデンで始めたガンナイフですが、最初は陽子線に似たような治療をしていた。しかし物理研究用の加速器を用いていた関係上、使いたいときに自由に使えない。粒子線を使わなくても同じような方法はないかと考え出したのがガンナイフなのです。

今ではCTを使わないような治療計画は考えられないのですが、粒子線の場合は体内の飛程をCTで計算せざるをえないという必要性がありましたから、それを使いこなしていくうちに徐々に広まりました。

粒子線治療は徐々に一般診療が可能な段階に入っていますが、逆に追いつけ、追い越せ

のターゲットになっているという両方の側面があると思います。

●小線源治療

片山 小線源治療はどのような状況でしょうか。

伊東 小線源治療は一般の先生にはあまり馴染みがないと思います。小さな粒の中に放射性同位元素を埋め込んだものを、患者さんの身体の中に実際に埋め込んでしまう治療です。あるいは、液体の放射性同位元素を患者さんに飲んでいただいたり、注射で与えるという治療法もあります。

この治療法の最大の特徴は、癌の部分に多くの放射線を集中でき、その周りの正常組織あるいは臓器には放射線があまり照射されない、放射線治療としてはきわめて理想的な治療法の1つです。

ただ、最大の問題は、治療できる癌が非常に限定されていて、どの癌にも適応できるわけではありません。たとえば、肺癌や胃癌、肝臓癌などには利用できません。いろいろな方法ができないか、もっと有効な放射性同位元素がないか、盛んに研究されています。

また、現在いちばん話題になっているのは、前立腺癌に対するヨウ素の治療だと思えます。最近では、癌の骨転移に対して、注射による放射線治療が欧米で行われ、大きな成果を上げています。しかし、残念ながらまだ日本では許可されていません。

小線源治療あるいは放射性同位元素を使う治療は、先ほど辻井先生がおっしゃった粒子線治療あるいはIMRTに比べて、設備投資がほとんどいらず、それでいて効果が大きいことから、今後もっと進歩して行ってほしい領域と考えています。

辻井 小線源治療はこれから非常に伸びる領域だと思うのですが、テクニックが成熟す



平岡真寛（ひらおか・まさひろ）：京都大学大学院医学研究科教授（放射線医学・腫瘍放射線科学）。昭和52年京都大学医学部卒業。昭和59年京都大学医学部附属病院助手（放射線科）。平成元年同大学医学部講師。平成4年同助教授。平成7年現職。主研究領域／放射線腫瘍学。

るまでにまだ少し時間がかかると思うのです。使い方によっては諸刃の剣的なことがあります。放射線科医としては、そのへんのところをお互いに勉強し合いながら、できるだけ副作用を抑える工夫をしていかなくてはならないと考えています。

●chemoradiotherapy

片山 先日、論文を読んでいたら、chemoradiotherapyという言葉があったのですが、これはどういうことですか。

平岡 日本語では「化学放射線療法」と言います。いわゆる癌治療の三本柱の中の2つである放射線治療と抗癌剤治療をうまく組み合わせ治療しようというものです。

片山 それはもう一般化されているわけですね。

平岡 そうですね。最初は副作用ばかり出てあまり評判は良くなかったのですが、最近では使い方も非常に上手になってきました。主に局所進行癌という、局所に留まっているけれども手術で取りにくい、少し進行した癌に対して標準治療になりつつあります。

具体的には、頭頸部癌、食道癌、肺癌、膵



跡見 裕(あともい・ゆたか)：杏林大学医学部教授(第1外科)。
昭和45年東京大学医学部卒業。昭和63年カリフォルニア大学
サンフランシスコ校客員研究員。平成4年東京大学医学部第1
外科講師。同年現職。主研究領域/消化器外科学, 画像診断。

臓癌, 子宮癌など, 多くの癌に適応します。

注意しなければいけないのは, 有害事象も多く, 抗癌剤を投与する医師と放射線治療をする医師とがうまく協力しないと, 良い結果が得られないことです。

●分割照射の新工夫

片山 少し臨床の現場の話をしたいのですが, 昔, 私が放射線治療を行っていたときは, 1日に1回, 週に5日間照射する。入院させていると4週間にも5週間にもなります。最近はどうですか。もちろん外来治療もありますが, 分割照射のやり方に若干の変化があるのでしょうか。

伊東 放射線治療は, 目的とする量を細かく分けて毎日行います。通常は総線量 50~60 Gy (グレイ) を1日に 2Gy 程度照射し, 5~6週間かけて治療を完了します。この「全体の線量を小分けにして, 時間をかけて治療するとうまくいく」という概念は, 昔から経験的に分かっていました。

分割照射は非常に古くから行われていて, だんだん経験を積んで現在のような方法になってきたのですが, 科学的根拠というのは

何もないのです。

それに対して動物実験から, もっと違う良い方法があるのではないかと, いろいろな提案がされました。これが多分割照射や加速分割照射といわれる方法です。時間を短くすると, とにかく副作用だけが目立つので, 短くできないというのが基本の考え方です。

ただ, 放射線の1回の量をもっと細かく分けると副作用が少なく, 多くの放射線の量を照射できる。それによって癌がもっとよく治るのではないかという試みが, 約15~20年前から行われてきました。最近, それをまとめてみましたが, やはりそれほど期待した成果ではありませんでした。進行癌にある程度の成果を上げたのですが, 期待したほどの成果は得られていないという印象です。

辻井 実は数年前にヨーロッパで国際トランスレーショナル会議(ICTR)があったとき, アメリカ, ヨーロッパなど, 各国からそういった苦情が出ていました。症例を提示してその治療法, 分割法をどうするか, 意見を言ってもらったのですが, そのときは, ほとんどが1日2回照射が良いとの意見でした。それは生物学的な研究に基づいて提唱された治療法だったのですが, 最近になって思ったほどの効果がないことも分かってきました。分割だけで治療成績を上げるのはやはりなかなか難しいのかなと思います。

最近むしろ, 限られたターゲットに集中的に短期間で照射する方法が注目されています。これは生物学的というよりは, むしろボリュームをできるだけ限局したところに照射することによって副作用を下げることに成功した1つの大事な例だと思うのです。そういう意味で, 生物学的な意味からメリットを得るのはなかなか難しいというのが現状だと思います。

平岡 逆に、生物学からのアプローチというよりも、臨床からのアプローチですね。その典型がガンナイフだと思ふのです。あれは脳外科医のレクセルが考えた、手術と同じようにメスの代わりに放射線で治療できないかという治療法ですが、これも1回照射で、すごく大きなインパクトだったと思います。われわれの考えでは、1回の照射で癌が治るということは普通は考えないわけです。腫瘍には放射線抵抗性の低酸素細胞があるので、分割しないと難しいのではないかと思っていたのです。それで癌がコントロールされるというのは1つの驚きでした。

脳内病変の成功に刺激されて、現在、いくつかの施設で早期肺癌に対して定位放射線照射を行っています。ほとんど3~6回くらいの小さな分割回数で短期間に治療するものです。いくつかの施設の報告のいずれも、局所コントロール率が90%を超えており、また有害事象も大変少なく、今後の発展を期待しています。

●PET

片山 辻井先生、PET (positron emission tomography; 陽電子放射断層撮影装置) で放射線治療は変わりましたか。

辻井 私自身は、ものすごく変わったと思います。ただ、PETはまだ限られた施設でしか使えないので、PETをルーチンに使える環境に早くなってほしいと思います。つまり、今までの画像診断は存在診断という域からどうしても抜け切れない面があったと思うのです。PETを使うようになってから、質的診断を考えながら、進展範囲を事前に評価することが可能になりました。さらに、治療後の経過を評価するという意味からも、益するところが多いのです。

もちろんPETだけでは、解剖学的情報が乏

しいという問題がありますが、少なくともPETが加わることによって、治療医からみた腫瘍診断は非常に益するところが多いと考えています。

●有害事象

片山 非常に“切れ味の良い放射線治療”だけれども、一步間違えて的が外れると大変なことになる……。

平岡 まさに、それが今、問題になっているわけです。たとえば、前立腺と直腸は皮一枚で境界されているのですが、それがずれることによって障害だけが出て腫瘍が治らないことがあります。先ほどお話ししたIMRTにしても非常に不整形なものを集めて均等にするという方法ですが、それがうまく組み合わせられないと、腫瘍内の分布が不均一になり、治らないことが起こりうるわけです。

放射線治療の技術は理念的には非常に高度になってきたのですが、どうすれば実地臨床で安全に確実に実行できるかということが重要になってきています。そのためには、1つはQA/QC (Quality Assurance/Quality Control; それ実際に患者さんに実行できているかどうかを検証する作業) が必要です。これは機器もありますし、開発ソフトもありますが、検証作業を十分に行うスタッフや時間がない、あるいは機械を使えないということが、日本の非常に弱いところです。

たとえば、IMRTが設備的にはできる施設は50か所以上あると思うのですが、現実にルーチン化しているのは5か所もないのではないかと思います。装置は良くなりましたが、基盤設備が必ずしも十分ではないところが日本での非常に大きな問題ではないかと思っています。

片山 そうですね。的が外れた場合に組織の放射線壊死が起こるわけです。もちろん臓

器によって感受性も全然違いますからひとくちには言えませんが、よく問題になるのが脳、それから脊髄です。放射線壊死に陥って障害を残すこともありますね。

伊東先生、放射線をどれくらい照射したら脳の放射線壊死が起こると言えますか。大体の目安としては何 Gy くらいですか。

伊東 すべての治療には、予測できる副作用と予測できない副作用があります。放射線治療を含めて、すべての癌の治療法には、残念ながら副作用があります。先ほどお話ししたように、放射線治療には特有の晩期の副作用があります。この副作用は治療に用いた放射線の量と比例して発生します。副作用を発生する線量は、過去の経験からかなり明確に分かっています。たとえば脊髄の場合には、44Gy くらいまでは大丈夫で、50Gy を超えるとかかなり危険になります。あるいは中枢神経でも灰白質よりも白質のほうが危ないなど、いろいろなことが分かっています。

そのため、放射線治療では重篤な副作用が発生しないように、線量を制限して治療を行っています。しかし、あまり副作用を気にして治療すると、治る癌も治らなくなります。日常生活にあまり支障を来さない程度の、多少の副作用が起こる場合もあります。

放射線医はこの点を十分に注意しながら治療をしています。日本は唯一の被爆国のため、一般的に放射線に対するアレルギーがあります。患者さんやそのご家族、あるいは他科の先生方は「放射線は非常に恐いのだ」という固定観念をもっているように思いますが、これからはそのことをあまり強調しないでいただきたいと思います。

臨床各科からみた放射線治療

片山 跡見先生はずっと癌を扱ってきてお

られますが、放射線治療全般に対するお考え、あるいは希望などありましたらお願いしませう。

跡見 先ほどからお話に出ているように、外科医が放射線治療をどう考えているかですが、外科医は先生方が考えている以上に放射線治療を信じているというか、利用していると思います。

ただ、たとえば私は胆膵が専門なのですが、自分の専門領域以外の疾患に対する放射線治療を信頼している。でも、自分の専門領域の疾患になると、自分はメスで取ろうと(笑)。しかし、食道癌の放射線治療は非常に有効ですね。一般的な考え方として、放射線治療はかなり有効であるけれども、やはり自分の専門になるときちんとメスで取ってしっかり確認したい。まだそういう認識だと思っています。

●放射線治療で治る癌と治らない癌

跡見 治る癌、治らない癌ですが、たとえばわれわれは食道癌などでもよく chemoradiotherapy を行いますが、確かにごくまれに切除した組織に癌細胞がないこともあるのです。これは本当は手術をしなくてもよいものかもしれません。それが術前から分ければ手術する必要はないのですが、残念ながらやはりそれが分からない。同じような癌でも、完全に消失してしまうものと残ってしまうものがあるので、そのへんをきちんと明確に示すことができれば、おそらくわれわれは放射線治療に委ねるだろうと思います。

それから副作用についてですが、実は私は1年間放射線科にいたこともあるのです。放射線科の病棟で放射線治療を受けて苦しんでいる患者さんをよく見ました。杏林大学でも放射線治療を行っていますが、全身的な副作用は以前ほどはないですね。chemo の副作用はあっても、radiation 単独で行っている方は

全身の副作用を訴えないように感じています。

ただ、われわれ臨床家にとって聞き慣れない、たとえば陽子線や重粒子線などいろいろなものが出てきて、そういうものはあくまでも限られた施設でしかできない。食道癌の手術なら、ある程度の経験のある外科医がいればできる。日本の医療システムの問題もあるのかもしれませんが、これから放射線治療がどのような意義があるのか、より明確にならないと、全面的に信頼し利用することはなかなか難しいような気がします。

片山 放射線で治る癌と治らない癌について、伊東先生、どうですか。

伊東 それは非常に難しい質問だと思います。放射線治療を行っても癌が治らないことはしばしば起こります。その治らないという意味にはいろいろな意味があると思うのです。たとえば肺癌の放射線治療を行っても、結局患者さんは亡くなってしまうことが日常茶飯事です。放射線治療は局所治療ですので局所の照射をして、腫瘍は小さくなくても遠隔転移で亡くなってしまうことが多くあります。これは他科の先生方からみると「結局効かなかったじゃないか」ということになります。

このように、われわれが治療している患者さんの多くが進行癌です。放射線で癌が治らないのか、あるいは治らないような病態の患者さんを主に治療しているのかで、治る、治らないという評価に1つの問題があります。

あるいは昔から「どうせこの癌は放射線で治らないだろう」という考え方があって、実際に治療していなかったこともあります。たとえば、現在、前立腺癌は放射線治療が非常に注目されていますが、古い教科書を見ると放射線が効かない癌と書いてあります。実際

に行ってもみないのに効かない、と判定されていたものもあります。

それから、放射線治療は腫瘍の大きさに非常に依存します。ですから、肺癌も小さい癌を対象にすれば、たぶん放射線で外科手術と同じくらいの成績結果を上げるだろうと推測しています。われわれが一般に治療する場合には大きな癌だけを扱いますので、やはり治らないと言われてしまうことがあります。

また逆に、人為的に治る癌を治らなくしてしまう場合もあります。たとえば、放射線治療をある期間内に行えば治る。でもその期間を延長すると治らなくなる、ということが分かっています。主治医の先生が患者さんにちょっと副作用が出ると治療を休み、本当は5週間で終わらなくてはいけないのが7週間、8週間に延長することがあります。そうすると治るものも治らなくなってしまう。

現在、われわれは、過去の経験あるいは文献などから、こういう病態のこういう状況ならば、このくらいの確率で治るだろうということが分かっています。本当に治るか治らないかということは、もっといろいろな状態を外科の先生方とディスカッションして、オンコロジークリニックでいろいろ試していかなければなりません。放射線治療の限界、実力がまだまだわれわれにも分かりませんし、ましてや他科の先生にも分かっただけない状況だと思います。ですから、治る、治らないというのは、総合的に理解できるところまで、まだ達していないのが現状だと思います。

片山 昔から、扁平上皮癌は治ると言われていますね。

伊東 たとえば骨肉腫は治らないと言われていますが、それ以外の多くの部分は、まだ不明瞭な部分がたくさん残っていると思います。

平岡 最近、骨肉腫も重粒子線で非常によく治ることが分かってきました。だから、われわれも本当に回答が難しいですね。そういう意味では、放射線は100年以上の歴史をもっている治療ですが、そのような基本的なところがまだ分かっていない。しかし、機器や放射線治療を支える技術そのものが非常に進歩してきたので、その辺りはわれわれもぜひチャレンジしたいと思います。

片山 治る癌も治らない癌も、昔の古い観念は若干修正しなくてはいけない時代にきているということですね。

●放射線科の立場から

片山 逆に放射線科の立場で臨床の先生にお願いすることはありますか。

辻井 私たちは粒子線治療を行うときに疾患ごとにプロトコールを作っていますが、その委員会には外科の先生がたくさん入っています。ある疾患、ある領域については競争相手ですが、それぞれより良い結果を目指しているのです。治療方針や考え方が共有できる点が非常にあります。それから患者さんを紹介していただける場合は、呼吸器、消化器、泌尿器科など、圧倒的に外科の先生が多いのです。ですから、局所療法の中で、ほかに可能性を求めようという希望、探究心は、外科の先生は非常に強いのかなと感じています。

将来的には医療経済を考えていかないと、いくら良い治療法でも生き残れないと思うのです。そういう意味でもいろいろな治療法の適材適所は、これからますます重要になると思います。

手術が適している疾患、放射線治療が適している疾患を、意識的にはつきりさせていくと、他科の先生方にも理解が得られると思います。

片山 昔から放射線治療は、良性疾患にも

行う場合もありますからね。

●オンコロジークリニック

片山 オンコロジークリニックという言葉が言われ出してずいぶん久しいと思うのですが、先生方の施設でこのオンコロジークリニックは機能していますか。

平岡 確かに癌は現在、完全にチーム医療というか、集学的治療の代表的な疾患だといわれています。たとえば欧米の集学的腫瘍治療ガイドラインでは、オンコロジークリニックは臓器単位にあると考えられています。たぶん日本でそれが行われているのはごく一部のがんセンターのみだと思います。

ただ、少しずつ交流が進んでいて、京都大学でもほとんどの科とのカンファレンスがあります。私の希望としては、その病院に来院患者さんすべてを、外科医だけではなく、関連する内科の先生、放射線科の先生、あるいは診断・病理などを含めてディスカッションすることが、日本の臨床のレベルを上げる、あるいはチーム医療をスムーズに行う非常に大事な方法ではないかと思います。

ただ、いかんせん、日本はマンパワーがどこも足りなくて、そういう時間も取れないというのが非常に大きな問題ではないかと思います。

●外科の立場から

跡見 本日はいろいろと聞きたいと思っいることがあります。先ほどから出ていますが、1つは治療の期間をもっと短縮できないかということです。患者さんにとって4週間、5週間と拘束されるのは大変なことですね。ですからこれはぜひ考えていただきたいことです。

それから、再治療ですが、われわれは術中に開創照射（術中照射）を行っているのですが、その後再発したときには、放射線科の先

生は「もうできません」と、放射線治療をしない。ところがほかにできないことがないのでどうしてもとお願いすると、意外と効果があることがあるのです。問題点もあるでしょうが、なるべく早く再治療をしてほしいということですね。

それから術中照射の問題ですが、その根拠が、われわれはただ単純に1回に多量の高線量が集中するから効くのだろうと思っていました。また、膀胱で除痛効果が非常に高くなるということが臨床上の疑問点でしたが、話を聞いてかなり分かってきました。

何とか患者さんのQOLを良くする努力を、放射線科医全体でもっと取り組んでほしいですね。外来通院でも、昼間の何時間も取られるのは不可能に近いこともあります。

平岡 放射線治療はQOLが高いことが売りだったのですが、確かに治療期間が長いとQOLを下げる。そのためにいろいろ新しい技術を駆使していると思うのです。

私は乳癌の乳房温存治療を行っているのですが、放射線治療には6週間近くかかります。最近カナダから3週間ちょっとで行う報告が出ており、検討する価値があると思います。

ただ、生物学的にみると、1回の線量を多くすると晩期障害が特に増えることが示されており、放射線治療で治る方が増えてくると、その患者さんの5年先、10年先まで考えて治療しなければいけない時代になっています。

たとえば治療期間を1か月短くしたため、後々まで晩期障害が起こるということはやはり避けなければいけない。臨床試験の試行、あるいは治療技術のより高度化の現実によって、一步一步着実に進めていかなければいけないのではないかと思います。

きちんと治療すればきちんと治る人が増え

てきたということで、手術と同じように必要な治療期間をかけて、きちんと治療を受けるということをきちんと患者さんに説明する必要があります。

伊東 再照射の話が出ましたが、これは副作用と非常に関係していると思います。私も照射した後、あるいは再発してきたときに、再照射の依頼をよく受けます。そのときに私どもが考えるのは、その患者さんの病状が症状を取るだけでよいのか、根治を目指すのかということです。

もし根治を目指すなら、治ったときにやはり副作用が非常に問題になってきます。それは1回目の治療で間質の毛細血管が破壊されますので、どうしても血行障害を起こします。そこにさらに照射すると、もっとひどい血行障害で壊死が必ず起こってきます。しかし、このような変化が起こるのは大体3か月後、半年後、1年後だと思われます。したがってその患者さんの予後が半年くらいしかないという場合には、問題なく再照射をしています。

ただ、予後が1~2年ありそうな患者さんの場合には、やはり違う方法を考えてもらうようにお返事をしています。そのへんも外科の先生、あるいは内科の先生もそうですが、なかなか理解してくださらない。「けちけちするな」と言われたりしますね(苦笑)。もう少しお互いの基盤を共通にしないと、理解していただけないと思います。

平岡 癌が再発したときの治療は非常に難しいです。そういう意味では初回治療が非常に大切で、初回治療の段階で外科の先生と放射線科の先生がうまく連絡を取り合って治療戦略を決めることが非常に大事ではないでしょうか。そうすれば、たとえば食道癌でchemoradiotherapyして放射線治療をしたあ

とも、再発したときの手術を頼みやすいし、逆のことも可能ということがあります。最初の治療から患者さんを一緒に治療するという流れがあれば非常に良いと思います。

跡見 chemoradiotherapy ですが、具体的にどういう薬剤の選択をして、なぜ効果があるのかを放射線科の先生からぜひお聞きしたいと思います。私は膵癌に興味をもっているのですが、膵癌では確か chemoradiotherapy が良いという報告が出ましたね。私は本当かなと思っていましたのですが。

平岡 chemoradiotherapy がなぜ良いかですが、当然、使う薬剤や順序など、いろいろな解決しなくてはいけない問題があります。効果が増強する理由としては、1つは局所に抗癌剤を加えることによって放射線の効果が増強されるという面と、抗癌剤を使うことによって全身に広がっている微小な転移巣を抑えて、結果的に治療成績が向上するという2つの考え方があると思います。ただ、多くの場合にはむしろ局所の効果が増強されて、生存率が伸びるといった場合のほうが多いのではないかと思います。

跡見 それはなぜかというのは……。

平岡 薬と放射線との併用効果については、両方を使って効果がマイナスになることは普通はないわけですね。だから薬によって1+1が3という相乗的になるものと、1+1が2という相加的になる効果と2つあると思うのです。

跡見 以前は確か増感剤の研究がよくされていたはずですよ。

また、どうしたら抗癌剤の効果が増強するのか。そういう方法でわれわれも抗癌剤を使うべきだと思うのですが、膵癌の場合は化学療法薬(5-FU)と放射線治療の無作為比較試験で良かったという結果が出ましたから。

辻井 最近シスプラチン(CDDP)ですね。

跡見 シスプラチンは多いですね。だけど膵癌では確か5-FUだったと思うのですが。

平岡 膵癌では5-FUが標準で、5-FUと放射線は相加効果なのです。ただ、放射線科側からみれば放射線の効果を増強する薬剤が望ましいのですが、癌の治療をするという観点からいえば、その癌にいちばん有効な抗癌剤を使うべきではないかという考え方が一般的です。

辻井 抗癌剤は、放射線と同時に使うことがルーチンになっています。それまでは同じ有害なもの同士だから別々に、照射の前、あるいは照射の後としていました。

平岡 以前は使ってはいけないという指針がありましたね。

辻井 いろいろな場合でメタ分析してみると、同時に使ったほうが他の投与方法よりも良いということが分かりました。chemoradiotherapy が成功した大きな要因ではないかと思うのです。

私もいくつかの疾患で照射前に抗癌剤投与を行ったことがあるのですが、ある程度効いても照射にもっていくまでにまた戻ってしまい、しかもその間に遠隔転移が発生することが珍しくありません。同時に行ってそれぞれ相乗効果を狙うということが非常に重要だったのではないかと思います。

片山 化学療法にしても、放射線治療にしても、昔はよく白血球がガタッと減ってきて途中で休まざるをえないということをよく経験したものです。最近はあまりそういうことはないのですか。

伊東 かなり重篤な副作用が出ます。しかし、副作用に対する支持療法が非常に進歩したので、同時併用が可能になってきました。昔から同時併用のほうが良いだろうと思って

いたのですが、患者さんが亡くなってしまうので、なかなかできなかったのだと思うのです。

もう1つ、放射線は核の中のDNAを切断するのが主な働きです。それがまたすぐに元に戻ってしまうため、効果がなくなります。そのためDNAが切れた状態を維持できるような薬が出てくれば、それによって効果が強くなります。シスプラチンはそういう作用をもっていることから、作用が非常に強く出てくるのだらうと思います。

理想的には正常組織にはあまり作用せず、癌の破壊されたDNAだけに作用する良い薬が出てくれば、もっとうまくいくのだと思います。現在そういう選択的な作用をもつ薬が研究されてきています。

■ 米国の較差

片山 米国と日本を比較した場合に、放射線治療の存在というか、症例にはかなりの差がありますね。どうしてなのですか。

伊東 日本ではオンコロジークリニックとか、お互いにうまく相談して治療しよう、という土壌がまだ育っていないことがあります。そのため、放射線治療医も非常に少なく、外科の先生主導で治療が行われていると思います。しかし、放射線治療はだんだん認められる方向に向かっているとは思いますが。本当は放射線治療をしたほうが良いと思う病気も、まだまだ紹介されてきません。結局われわれは待っている状態ですね。患者さんは「私は癌だから放射線を受けたい」と来てくれはしませんから。

放射線治療が進歩していくためには、ほかの領域の先生方が、より放射線を理解してくださり、患者さんに「放射線治療はどうだろう」と話してくれないと、なかなかうまくい

きません。

それからもう1つは、日本は世界で唯一の被爆国ということで、国民というか患者さんは、放射線という言葉に対して強い恐怖心をもっています。放射線治療というと逃げてしまうこともあり、日本では放射線治療に対する理解が低いように思います。しかも、放射線科医を目指す若い医師もなかなか伸びていません。私たちは、もっと広く他科の先生方、あるいは国民に放射線治療を正しく理解していただく努力をしていかななくてはならないと思います。

放射線治療医の集まりである日本放射線腫瘍学会では、医学生や他領域の先生方に、そして広く国民の皆さんにも、放射線治療を広く正しく理解してもらうために、各種の広報活動を進めています。残念ながら、まだ成果が上がるころまでは至っていないというのが現状と思います。

しかし将来的に日本の放射線治療を伸ばしていくために、他科の先生方がまず理解し、国民にも理解してもらうという広い土壌を作ることが、日本の放射線治療を欧米並みにしていく基本になるのではないかと思います。

辻井 放射線に対するアレルギーは確かにありますね。正しい知識をもつことが非常に重要だと思います。

放医研には緊急被ばく医療ネットワークがあるのですが、いろいろな問い合わせがきます。「CTを撮ったのですが、あとで妊娠が分かりましたが大丈夫でしょうか」、「何回も検査を受けてあとの障害が非常に怖い」、「自分の娘が検査を受けたが大丈夫か」など、診断に関連した問い合わせが結構あるのです。そういう意味からも、やはり診断関連のところで正しい知識を植えつけることが重要ではないのかと思います。

日本は唯一の被爆国ですから、原爆で被曝された方々の非常に大切なデータがあります。線量と障害の確率の曲線など、非常に貴重なデータが出ています。そういったデータをわれわれ自身も正しく理解すれば、多くの質問にも明瞭に答えられるようになります。情報を正確に伝えることは放射線に携わっている人間が等しく考えなくてはならないと、自戒を込めて考えています。

片山 放射線治療医が、進歩あるいは有為性をもっとPRするというか、臨床各科の先生方と情報交換をして理解者をもっと増やしていく、味方を増やすことが必要でしょうね。

また一方で、放射線治療にしても他領域、たとえば外科領域あるいは化学療法領域の進歩を十分に理解したうえで、両面交通的な努力をしていくべきではないかと思えます。

辻井 私は他科の先生方とディスカッションをする機会が結構多いのですが、われわれの知らないところで副作用の面倒をみていることが結構あります。消化管の副作用、泌尿器系の副作用、肺もそうですけれども、案外われわれが知らないところで処理されているという現実も同時にあるのです。そのへんにもう少し関心を払うべきではないかと思えます。

個別化された放射線治療

片山 最後に、個別化された放射線治療についての現状ですが、近未来的にはどういう方向に行くのでしょうか。

平岡 昔から、同じような条件で治療しても、ある人は治るがある人は治らないということがあり、個々の患者さんの放射線感受性を予測する研究は非常に重要です。いろいろな方法が開発されましたが、いまだにうまくいっていないのが現状ではないかと思いま

す。

現在、最も期待されているのは、いわゆるゲノム情報を用いた放射線感受性の予測です。たとえば患者さんのリンパ球を採取して、そのSNPs (single nucleotide polymorphisms; 一塩基変異多型)を解析する、腫瘍組織を採ってそれをDNAマイクロアレイで解析するなど、その患者さんが放射線の障害を受けやすいか受けにくい、あるいは腫瘍への効果が予測しやすいかしくいかが分からないか研究が行われています。

ただ、放射線治療は個々の腫瘍や組織だけではなく、それを取り巻く環境、たとえば酸素の有無、間質の相互作用などが複雑に関連し合っていることは間違いありませんから、一筋縄ではいかないでしょう。このオーダーメイド治療は、21世紀の癌治療の大きな流れであるのは間違いありません。今後の発展に期待したいと思います。

各科との関係もそうですが、放射線科のなかでの連携も非常に大事だと思っています。画像診断そのものが、形態画像から病態そのものをみるような機能画像、あるいは分子、遺伝子までみるような診断に変わっていく。そうすると画像診断のインパクトが非常に大きくなり、画像を見れば病気まで分かってしまう時代が来ると思えます。

放射線治療においても、画像情報をいかにうまく放射線治療に取り込むかが、より質の高い放射線治療を行ううえで必須条件になってきています。

アメリカでは、20年くらい前に画像診断と放射線治療に分かれ、それによって治療が伸びたという歴史的な経緯があります。逆に今はアメリカの放射線治療医は画像診断が弱くて困っているという話を聞いており、治療と画像に強いという日本の放射線科医のメリッ

トが認められています。画像と治療とがうまく連携していくことが、放射線治療が伸びる1つの秘訣ではないかと思います。

片山 本日は放射線治療の最近の進歩を踏まえていろいろ貴重なご意見をいただきました。特に跡見先生には臨床の場の経験を活かしたいろいろなコメントをいただきました。

放射線治療は、内部的には装置のハード・ソフトの進歩があり、外部的には臨床各科の先生が放射線科医が思っている以上に放射線治療への期待があると思います。そういった

面では追い風といってもよいでしょう。そういう内的、外的な好条件のなかで、さらに放射線治療医が努力して新しい展開をみせていただけるように希望しますし、また、臨床の先生方にも十分なお理解をいただければ大変幸いかと思います。

この機会に、日本医師会の先生方にも放射線治療に対する理解を深めていただくことができるのならば、本座談会は大成功だと思っている次第です。ありがとうございました。

High-LET Radiation

Cytogenet Genome Res 104:211-215 (2004)
DOI: 10.1159/000077491

Cytogenetic and
Genome Research

G2 chromatid damage and repair kinetics in normal human fibroblast cells exposed to low- or high-LET radiation

T. Kawata,^a H. Ito,^a T. Uno,^a M. Saito,^a S. Yamamoto,^a Y. Furusawa,^b
M. Durante,^c K. George,^d H. Wu,^d and F.A. Cucinotta^d

^a Department of Radiology, Graduate School of Medicine, Chiba;

^b Heavy-Ion Research Group, National Institute of Radiological Sciences, Chiba (Japan);

^c Department of Physics, University Federico II, Naples (Italy);

^d NASA Lyndon B. Johnson Space Center, Houston, TX (USA)

Abstract. Radiation-induced chromosome damage can be measured in interphase using the Premature Chromosome Condensation (PCC) technique. With the introduction of a new PCC technique using the potent phosphatase inhibitor calyculin-A, chromosomes can be condensed within five minutes, and it is now possible to examine the early damage induced by radiation. Using this method, it has been shown that high-LET radiation induces a higher frequency of chromatid breaks and a much higher frequency of isochromatid breaks than low-LET

radiation. The kinetics of chromatid break rejoining consists of two exponential components representing a rapid and a slow time constant, which appears to be similar for low- and high-LET radiations. However, after high-LET radiation exposures, the rejoining process for isochromatid breaks influences the repair kinetics of chromatid-type breaks, and this plays an important role in the assessment of chromatid break rejoining in the G2 phase of the cell cycle.

Copyright © 2003 S. Karger AG, Basel

A number of experiments have been performed to quantify the biological effects of high-LET radiation exposure and results prove that this type of radiation is more lethal to cells than equivalent doses of sparsely ionizing radiation such as γ - or X-rays (Suzuki et al., 1989; Raju et al., 1991; Napolitano et al., 1992). High-LET radiation exposures produce more chromosome breakage and more complex chromosome rearrangements, which usually leads to cell death. However, some types of damage may confer a proliferative advantage on cells leading to oncogenic cell transformation and carcinogenesis. Indeed, the frequencies of transformation and mutations induced by high-LET radiation have been shown to be greater than those

induced by similar doses of low-LET radiation (Thacker et al., 1979; Yang et al., 1985; Suzuki et al., 1989; Tsuboi et al., 1992), suggesting that carcinogenesis is the most important biological effect caused by exposure to high-LET radiation.

Chromosome aberration analysis is one of the most reliable and sensitive methods of measuring radiation-induced damage. Although cytogenetic damage is typically evaluated in the mitotic phase of the cell cycle, this raises problems because many cells experience severe cell cycle delays and interphase cell death (Suzuki et al., 1990; Ritter et al., 1992, 1996; Edwards et al., 1994, 1996; George et al., 2001), especially after high-LET radiation exposure. Assessing damage in interphase chromosomes can reduce some of these problems and produce a more accurate determination of cytogenetic effects following high-LET exposure. The premature chromosome condensation (PCC) technique, first described by Johnson and Rao (Johnson and Rao, 1970), condenses interphase chromosomes by fusion to mitotic inducer cells, and this method contributed greatly to the study of early effects of radiation damage and chromosome break rejoining. However, this fusion PCC method is technically difficult to perform and laborious; the PCC index is low, and

This work was partly supported by NASA Space Radiation Health Program.

Received 16 September 2003; accepted 24 November 2003.

Request reprints from: Dr. Tetsuya Kawata, Department of Radiology (L1)
Graduate School of Medicine, Chiba University
1-8-1 Inohana Chuo-ku Chiba-shi, Chiba 260-8670 (Japan)
telephone: +81-43-226-2100; fax: +81-43-226-2101
e-mail: tkawata@med.m.chiba-u.ac.jp.

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2004 S. Karger AG, Basel
0301-0171/04/1044-0211\$21.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/cgr

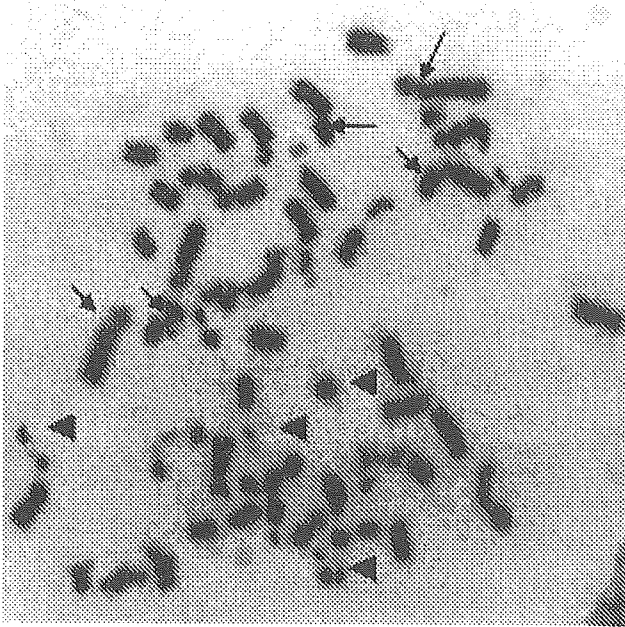


Fig. 1. An example of G2 PCC immediately after exposure to 2 Gy of 80 keV/μm carbon particles. Arrows show chromatid-type breaks and arrow heads show isochromatid breaks.

chromosomes are not well condensed. The fusion PCC technique also requires a considerable manipulation time and is therefore not amendable to studying chromosomal breaks induced immediately after irradiation.

With the recent introduction of a technique using the protein phosphatase inhibitor calyculin-A to induce condensation in interphase cells (Gotoh et al., 1995; Durante et al., 1998a), PCC collection is now technically much simpler and a higher index of well-condensed chromosomes can be obtained. Calyculin-A can induce PCC in many types of cells and in different phases of the cell cycle, especially in G2-phase cells and condensation is induced within five minutes of application. Using this technique, Durante and colleagues (Durante et al., 1999) found similar frequencies of aberrations in G2 chromosomes condensed using calyculin-A and in chromosomes condensed in G1 using the fusion PCC technique. However, lower frequencies were observed in chromosomes collected at metaphase, apparently due to the effect of cell cycle delay or cell cycle block. In this report, high-LET radiation-induced chromosome aberrations in G2-phase normal human fibroblast cells are discussed.

Initial chromatid breaks

Gotoh et al., (1999) studied radiation-induced G2 chromatid breaks using calyculin-A-induced PCC from human fibroblast cells (AG01522) after γ -ray exposure during exponential growth phase, and initial chromatid breaks were found to increase linearly with dose. Using a similar method, Kawata et al. (2000, 2001a, 2001b) studied high-LET radiation-induced G2 chromosome aberrations in AG01522 cells. An example of

chromatid damage observed immediately after exposure to 2 Gy of 80 keV/μm carbon ions is shown in Fig. 1, where more than 20 isochromatid breaks (G2 fragments) and a number of chromatid breaks are observed.

The dose-response curves for chromatid-type breaks, isochromatid breaks, and total break yield (chromatid-type plus isochromatid-type) after exposure to radiation of different LET values are summarized in Fig. 2. The LET values for the radiation used here range from 0.6 to 440 keV/μm. A linear increase in chromatid breaks and total break yield was discovered, which was independent of the radiation type. On the other hand, isochromatid breaks increased linearly after exposure to high-LET radiation, and a linear quadratic increase was observed after γ -ray and 13 keV/μm carbon exposure. Interestingly, as the LET value increased, the initial percentage of chromatid-type breaks decreased and the percentage of isochromatid breaks increased, until finally isochromatid breaks predominated over chromatid-type breaks after the 440 keV/μm iron irradiation. More than 50% of the initial breaks are isochromatid-type after 440 keV/μm iron particle exposure, while more than 90% are chromatid-type breaks after γ -ray exposure.

The differences in break patterns for low- and high-LET radiations may be attributed to the structure of G2 chromosomes and densely ionizing clusters produced by high-LET radiation. In the G2 phase of the cell cycle, sister chromatids are tightly attached to one another (Murray and Hunt, 1993) and the two chromatid breaks that lead to an isochromatid break would be in close proximity. The probability of a single track of low-LET radiation producing two breaks on sister chromatids is low because ionizations are generally spaced farther apart than the distance between sister chromatids, and therefore chromatid-type breaks would predominate after low-LET exposure. However, the probability of an isochromatid break occurring from a single track of high-LET radiation is proportional to the LET of the charged particles because the distance between the ionization clusters decreases with increasing LET. An increased yield of isochromatid breaks after α -particles or neutron exposure has also been reported (Durante et al., 1994; Griffin et al., 1994; Vral et al., 2000) using mitotic collection and the G2-assay. A high percentage of isochromatid breaks can, therefore, be a signature of high-LET radiation exposure of G2 phase cells.

When the distribution of isochromatid breaks is assessed within the cell, an overdispersion is observed for high-LET exposure when compared with similar doses of low-LET radiation. Kawata et al. (2002) calculated the relative variance (s^2/\bar{y}) from the measured value of the mean value (\bar{y}) and the variance (s^2), which was around 1.3 for 1.2 Gy of γ -rays, 2.0 for 1.5 Gy of 185 keV/μm iron, and around 3.1 for 1.5 Gy of 440 keV/μm iron particles, respectively. Because energy deposition is focused along the high-LET particle tracks, some cells will be very heavily damaged, while cells hit by δ -rays alone will suffer modest damage, and other cells with no hits will be normal (Cucinotta et al., 1998). This is in contrast to low-LET radiation exposure, such as γ -rays, where a more even distribution of damage will induce a uniform distribution of isochromatid breaks.