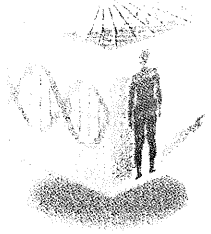


画ガイドライン・2004, 埼玉; メディカル教育
研究社, 2004 ([http://web.sapmed.ac.jp/radiol/
guideline/](http://web.sapmed.ac.jp/radiol/guideline/))

- 21) Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al : A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas : first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 (1) : 7-16.
- 22) Horiot JC, Fur RL, N' Guyn T et al : Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma : final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992 ; 25 : 231-241.
- 23) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al : Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000 ; 355 : 949-955.
- 24) Calais G, Alfonsi M, Sire E et al : Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 2081-2086.
- 25) PDQ[®] data base (<http://mext-cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/index.html>)
- 26) 井上俊彦, 三橋紀夫, 茶谷正史 他 : 頭頸部癌 (喉頭, 上・中・下咽頭) の治療成績. *日放腫会誌* 1998 ; 10 : 4-10.
- 27) 苦瓜知彦, 鎌田信悦, 川端一嘉門 他 : 中咽頭側壁扁平上皮癌の予後を左右する因子の解析. *日耳鼻* 1996 ; 99 : 1190-1199.
- 28) 今西順久, 藤井正人, 徳丸 裕 他 : 中咽頭扁平上皮癌の集学的治療の成績—過去の成績との比較検討. *耳鼻臨床* 1998 ; 91 : 291-298.
- 29) 佐竹文介, 吉積 隆, 宇留間哲也 他 : 中咽頭早期癌の診断と治療. *JHONS* 1997 ; 13 : 625-629.
- 30) 吉田淳一, 佐々木良二, 前田 一 他 : 中咽頭癌の遠隔成績. *日癌治療会誌* 1986 ; 1 : 632-640.
- 31) 古謝静男, 糸数哲郎 : 当科における中咽頭癌の治療成績. *耳鼻* 1993 ; 39 : 157-160.
- 32) Trotti A, Byhardt R, Sterz J et al : Common toxicity criteria : Version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment : Impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 13-47.
- 33) Browman GP, Wong G, Hodson I et al : Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 159-163.
- 34) Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP et al : Squamous cell carcinoma of the oropharynx. Surgery, radiation therapy, or both. *Cancer* 2002 ; 94 : 2967-2980.
- 35) Licitra L, Bernier J, Grandi C et al : Cancer of the oropharynx. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002 ; 41 : 107-122.
- 36) Tell R, Sjodin H, Lundell G et al : Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 39 : 303-308.
- 37) Hancock SL, Cox RS, McDougall IR : Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 599-605.
- 38) Marks JE, Davis CC, Gottsman VL et al : The effect of radiation on parotid salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 ; 7 : 1013-1019.
- 39) Someya M, Sakata K, Nagakura H et al : The changes in irradiated salivary gland function of patients with head and neck tumors treated with radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2003 ; 33 (7) : 336-340.
- 40) Leslie MD, Dische S : The early changes in salivary gland function during and after radiotherapy given for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1994 ; 30 : 26-32.
- 41) Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM et al : Dose, volume and function relationships in parotid glands following conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 577-587.
- 42) RTOG0022 : Phase I/II study of conformal and intensity modulated irradiation for oropharyngeal cancer. (<http://www.rtog.org/members/protocolsh/0022/h0022.pdf>)
- 43) 唐澤久美子, 佐々木武仁, 大川智彦 他 : QOL-RTI日本語版 (全般用及び頭頸部用のモジュール) の開発に関する研究—臨床試用及び最終改訂版—. *日放腫会誌* 2002 ; 13 : 185-193.



1. 放射線治療の進歩

山田章吾

人類史上画期的な出来事である1895年11月8日のRoentgenによるX線発見直後からX線による癌治療が試みられてきた。1900年には初めてX線による皮膚癌の治療例が報告されている¹⁾。当初X線のエネルギーは低く、皮膚表面の癌しか治療できなかったが、次第に高エネルギーのX線治療装置が開発され、多方向からの照射も可能となり深部の癌が対象となった(高圧X線治療)。しかし、多門照射、集光照射など種々の照射方法を駆使して深部の癌に十分な線量を与える試みがなされたが、皮膚の合併症が制限となり、癌に十分な線量を投与することはできなかった。したがって放射線治療成績も芳しいものではなく、手術不能癌に対する症状緩和がもっぱら治療の目的であった。その後、第二次世界大戦の通信技術で発展したマイクロ波の技術が加速器に応用され、高エネルギー放射線治療装置：直線加速器linear accelerator (LINAC：リニアック)が開発された。1950年代にリニアックは臨床で使用されるようになり、治療成績は劇的に改善した(超高圧X線治療)。例えば、ホジキン病の5年生存率は高圧X線で30～35%が超高圧X線で70～75%、上咽頭癌の5年生存率は高圧X線で20～25%が超高圧X線で40～50%、子宮頸癌の5年生存率は高圧X線で35～45%が超高圧X線で55～65%と、すべての癌で治療成績は飛躍的に改善した。この革新的な治療成績改善は超高圧X線のbuild up(吸収線量が皮膚表面より深部で高くなる現象)による皮膚の保護効果が原因である。リニアックは現在に至っても放射線治療施設の主要な機器である。

さて、リニアックによる放射線治療の適応をみると、頭頸部癌および子宮頸癌が機能温存可能で、手術と同等の治療成績が得られ、合併症も容認できる、という点でよい適応である。しかし、その他の癌についてみると、1980年のFletcherの教科書²⁾によれば非小細胞肺癌の放射線治療による3年生存率は扁平上皮癌で1.5%、腺癌で1.8%、食道癌の2年生存率は長径5cm未満で25.0%、長径5～9cmで18.9%、長径9cm以上で0%と不良である。一方、前立腺癌の治療成績は比較的良好で、欧米ではQOL(quality of life)重視の観点から放射線治療が広く行われてきたが、わが国では例外的に行われてきたに過ぎない。リニアックで治療成績が改善したとはいえ、頭頸部癌、子宮頸癌、前立腺癌といった一部の癌を除いて放射

線治療成績は極めて不良で、肺癌、食道癌など放射線治療による5年生存例はごく稀であった。CTが臨床で使用され始めたのは1980年代である。Fletcherの時代には触診、単純X線写真、透視、造影検査などで癌の進行度を決め、治療計画が行われていたので、放射線治療計画さらに治療精度とも現在と比較し著しく不十分であった。

1990年に入りCT、MRI、PETなどの画像診断装置の開発が急速に進み、臨床の現場に瞬く間に普及し、癌の進行度診断の精度が増すと同時に、シスプラチンなど有力な抗がん剤が開発され、放射線治療成績は多くの癌で向上した。2004年のPerezらの教科書³⁾によるとT1-2N0非小細胞肺癌の放射線治療による5年生存率は6～32%で、Ⅱ、Ⅲ期の化学療法併用の5年生存率は2～19%と報告されている。また食道癌の5年生存率はⅠ期20%、Ⅱ期10%、Ⅲ期3%、Ⅳ期0%と報告されており、5年生存例が特殊であったFletcherの時代と比較し明らかに放射線治療成績は向上し、早期の癌に対しても放射線治療が行われるようになってきた。

さらにここ10年、コンピュータの発達に伴い放射線治療技術および精度は急速に進歩した。定位放射線治療法はmm単位の精度で癌に限局して高線量を投与することが可能な技術である。大西⁴⁾は定位放射線治療を行った3cm以下のⅠ期非小細胞肺癌を全国集計し、手術が可能と判定される例で生物学的実効線量が100Gy以上の例に限ると、88%の5年生存率であったと報告している。この結果は手術の治療成績に匹敵する。また、照射野内の放射線強度を部分的に変化させるIMRT(強度変調放射線治療intensity modulated radiotherapy)法は、原体照射法など従来照射法では不可能であった凹型の照射野を含め、自在に3次元(立体)照射野を形成することが可能な技術で、障害軽減と同時に癌に高線量を投与することが可能である。このIMRT法により頭頸部癌や前立腺癌で飛躍的な治療成績向上が得られている。

また、重粒子線治療は飛程の終端部にブラックピークBragg peakを形成し、それより深部に放射線は届かないという性質を有しており、IMRTよりさらに良好な3次元(立体)照射野の形成が可能である。より重い炭素線などの重粒子線は通常のX線より治療効果が高く、難治性の癌にも有効で、また治療回数も少なくすむという、良好な線量分布に加えた利点を有しており、放射線医学総合研究所や兵庫県立粒子線医療センターなどから優れた治療成績が報告されている。

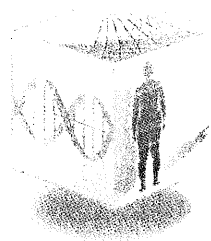
こうした放射線治療の著しい進歩により、放射線治療の適応は頭頸部癌、子宮頸癌から始まってすべての癌腫に拡大し、さらに早期の癌あるいは切除可能な癌にまでその適応が広がっている。手術不能進行癌がもっぱら放射線治療の適応であった時代とは全く様相を異にしている。特に、早期の癌についてみると、治療は従来から手術が第一選択で、ほぼ全例に手術療法が行われてきたが、内科的理由による手術不能例および手術拒否例に対して例外的に行われた高精度放射線治療により、臓器によっては手術に匹敵する治療成績が散見されるようになってきた。本邦は世界で最も早期の癌の発見率が高く、高度高齢化社会でその数は激増している。文部科学省基盤研究A「早期の癌に対する標準的放射線治療方法確立の

ための研究」の全国集計では、比較的状态不良の患者さんが対象となっているにもかかわらず、放射線治療を受けた多くの早期の癌で手術と同等あるいはそれに近い治療成績が得られている。機能温存が可能であるという点で放射線治療は患者さんのQOL維持に極めて重要な意味をもつので、長期生存の可能性の高い早期の癌の治療方法選択にあたっては放射線治療を加えることは必須となってきたといえる。

癌の治療は外科、内科、放射線科などチームで行う時代である。手術においても根治手術、縮小手術、内視鏡手術などがあり、また、放射線においても定位放射線治療、IMRT、小線源治療、重粒子線治療などがある。手術と放射線の組み合わせにおいても縮小手術後放射線治療や放射線治療後救済手術などがあり、その上に化学療法の組み合わせが加わる。各種治療法およびその組み合わせの利点と欠点を十分に理解し、治療側の立場に立った選択ではなく、患者さんの立場に立った最適な治療方法の選択が強く求められる時代になってきている。

文献

- 1) 阿部光幸 編：放射線腫瘍学. 東京；国際医書出版, 1997.
- 2) Fletcher GH : Textbook of Radiotherapy. Philadelphia ; Lea & Febiger, 1980.
- 3) Perez CA, Brady LW eds : Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th ed. Philadelphia ; Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- 4) Onishi H, Araki T, Shirato H et al : Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non small cell lung carcinoma : clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study. Cancer 2004 ; 101 : 1623-1631.



2. 物理

B.IMRT

高井良尋，三津谷正俊，奈良崎覚太郎

1 概要

放射線治療技術の革命であり，近年，本邦でも急速に導入，普及されつつある強度変調放射線治療 intensity modulated radiation therapy (IMRT) の最大の特徴は，照射野内における線量の不均一性である (Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborating Working Group による定義では「コンピュータによる最適化技術に基づいて，強度の不均一な放射線を照射する3次元原体放射線治療の発展した照射法」とされている¹⁾)。多方向から，そのような不均一な放射線を照射することにより，計画標的体積 planning target volume (PTV) の形状が凹面であり，かつリスク臓器 organ at risk (OAR) が近傍にある場合でも，PTV形状に沿った形の線量分布とOARの線量低減が同時に達成可能である。すなわち，IMRTで

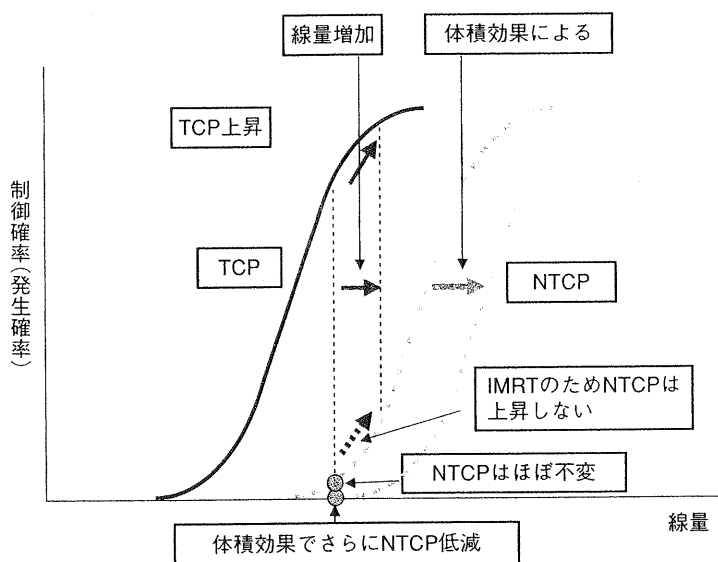


図1 線量増加時の正常組織障害発生確率に対するIMRTの影響

TCP：腫瘍制御確率 tumor control probability,
NTCP：正常組織障害発生確率 normal tissue complication probability.

は通常の3次元原体照射に比し、conformity indexをより小さくできるため、線量増加が可能となり腫瘍制御確率tumor control probability (TCP)を上昇させることができる、と同時に正常組織線量は増加しないか、同線量が照射される体積減少のため正常組織障害発生確率normal tissue complication probability (NTCP)はほぼ不変かむしろ低減する(図1)。しかし、一方では、PTVとOARとの間の線量分布が極めて急峻となるため、セットアップの精度、治療中のPTV、OARの動きがときに致命的な問題となる可能性がある。この総説では、IMRTに関する歴史から、方法、適応、将来展望に関して概説する。

2 IMRTの歴史



IMRTは、単一の研究者、グループによる開発ではなく、厳密な起源ははっきりしない。頭字語としてのIMRTは1996年ぐらいに突然現れた²⁾。それ以前に、Webbらはbeam modulationやintensity-modulated beamなどのtermは使用していたが、IMRTは使っていない²⁾。IMRTの原体性に着目すれば、Takahashiらによって報告されたMLC (multileaf-collimator)を用いた原体照射に端を発するといえる³⁾が、IMRTにとって最も重要な概念であるinverse planning (逆方向治療計画)は1988年、一人の研究者Brahmeによって発表された⁴⁾。IMRT全体の概念としては、特定の個人が立ち上げたものではないが、IMRTが臨床応用できる可能性を開いたという意味では、この逆方向治療計画が開発された時点が出発点であろうか。逆方向治療計画とは、目的とするPTVの最高、最低線量、危険臓器の上限線量などを指定し、これらの線量制約を満たす最善の強度変調を得る条件を計算させる方法である。

3 IMRTの手法



放射線強度を変調させる手法として、現在までに数種類の方法が発表されているが、MLCを用いる方法と、ガントリーを回転させながら行うトモセラピー tomotherapyが代表的なものである。

1) 分節的多段絞りIMRT (segmental multileaf collimator-IMRT : SMLC-IMRT)

この方法は、従来、step and shoot法やstop and shoot法と呼ばれていたものである。この方法はMLCでつくられる、いくつものスリット状の照射野をセグメント (MLC分節)として積み木のように重ね合わせる手法である(図2a)。放射線はMLCが静止した状態で照射される。次のセグメントが形成されるまでbeamはoffとなる。

2) 動的な多段絞りIMRT (dynamic multileaf collimator-IMRT : DMLC-IMRT)

sliding windows法と呼ばれている手法である。MLCの開度を照射中連続的に変化させることによって強度変調を行う方法である。図2bにDMLCによってつくられた図2aと比べてスムーズな強度変調ビームを5方向から照射し前立腺に対する凹型の線量分布を形成する

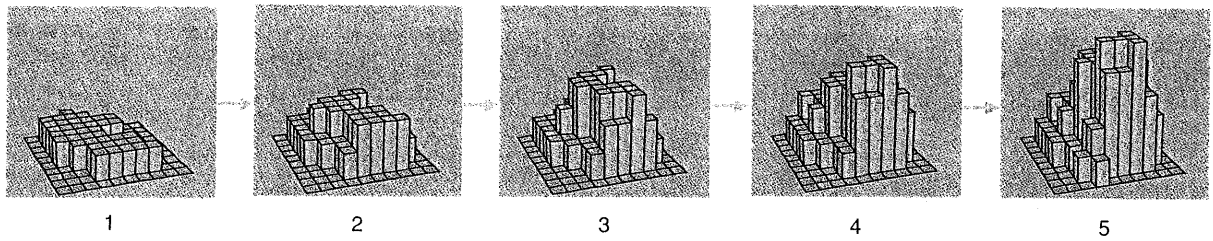


図2a 強度変調ビーム

一照射方向ごとに、いくつものスリット状の照射野をセグメント (MLC分節) として積み木のように重ね合わせる。1→2, 2→3…の間、MLCが静止して放射線が照射され最終的に5のような強度変調ビームがつけられる。

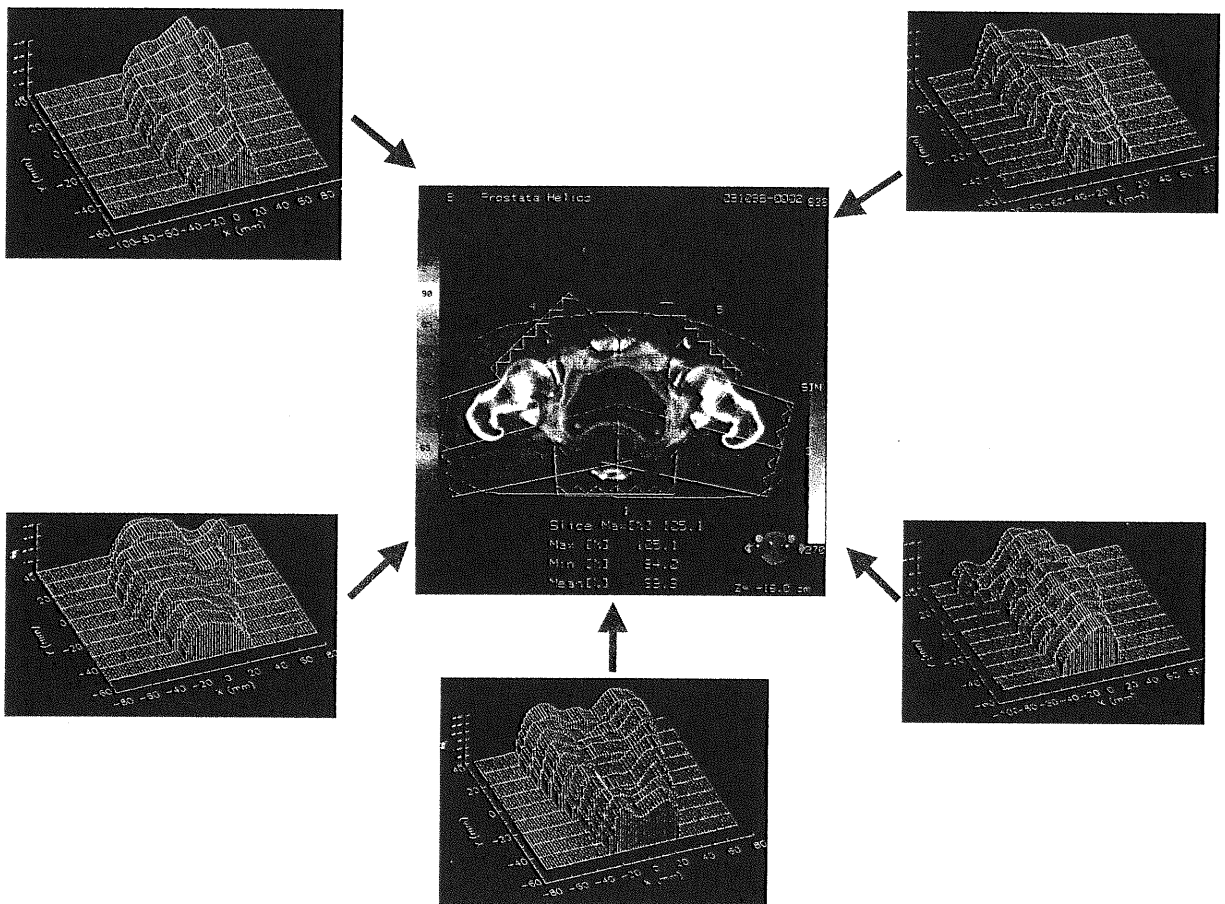


図2b ダイナミックMLCによってつくられたスムーズな強度変調ビームによるIMRT

際の概念図を示す。

3) トモセラピー IMRT

トモセラピーはMackieらが開発したIMRT⁵⁾の手法であるが、CTガントリーに治療用照射装置とNOMOS Peacockシステムに使用されているMIMiC (multivane intensity modulated collimator) 同様のバイナリーコリメータを取り付け、寝台を移動させながら、helical CTのような形で照射する装置である。

4 IMRTの実際—治療計画から治療開始まで—



東北大学放射線治療科では、2001年4月に新リニアックを導入し、7月よりIMRTを開始した。新リニアックを導入する際、ガントリーに2台のX線透視装置を搭載したイメージガイド放射線治療用装置 [dual fluoroscopy with flat panel (DFFP) system] を開発し、患者のセットアップを含め、イメージガイドIMRTを行っている⁶⁾⁷⁾。

a 患者固定、位置照合

IMRTは、その高い線量集中性と原体性のために、わずかな位置のずれが致命的な治療の失敗に直結する。すなわち、臨床標的体積clinical target volume (CTV) 内のcold spotやOAR内のhot spotが生じる危険がある。基本的には、日々の動きや照射中の動きによる不確実性をカバーするために、setup margin (SM) やinternal margin (IM) を加えるわけであるが、ここで、誤解してはならないのは、すべての照射野で均一な線量強度を用いる原体照射や定位照射と異なり、同一照射野内の線量付与過程でも線量加算に時間的、空間的な差異を有するIMRTでは、本質的には、CTVなどに動きのある場合、マージンを加えることではCTVやOARの線量分布は治療計画どおりにはなり得ないことを心得ておく必要がある。

頭頸部腫瘍の場合は、シェル固定で、EPID (electric portal imaging device) や治療室に設置した、あるいはガントリーに搭載したX線透視装置などで、骨格による位置照合を行えば十分である。しかし、体幹部では、種々のボディフレームを用いて固定し、骨格で照合したとしても、CTVの骨格に対する相対位置は大きくずれることが多い。呼吸性移動による影響が大きい肺、肝臓はいうに及ばず、前立腺でもときに、10mm以上の移動を認めることがある。この場合、CTVそのものの位置を、毎回照射開始前に確認するか、できれば照射野ごとに確認することが望ましい。なお、肺癌のように呼吸性移動を認めるような標的に対しては、同期装置などを用いない限りIMRTを行うべきではない。

b 治療計画

CT画像上に、GTV (gross tumor volume)/CTVやOARなどの必要な臓器の輪郭を入力する手順は従来の3次元治療計画で行っている手法と変わりはないが、頭頸部では、原発巣を含むCTV1と予防域を含むCTV2、OARは、脳幹部、視神経、眼球、脊髄、耳下腺など、前立腺では、前立腺、精嚢、直腸、膀胱、前立腺/直腸のオーバーラッピング領域など、入力すべき臓器数はかなり多くなり、はるかに手間がかかる。入力したPTV、OARに対し、上記の逆方向治療計画を用いて最適化計算が行われるが、その際penaltyやpriorityと呼ばれる線量制約を入力しておくことによって、複数の領域に対する目標が同時に達成できない場合の最適化優先度を決定している。

5 処方線量と normalization (標準化)



従来の放射線治療では、処方線量の基準点はアイソセンターであるが、IMRTでは、基準点をアイソセンターとするのは無意味である。IMRTでは、通常、PTVの95%をカバーする線量(D95)が処方線量として与えられることが多い。しかし、OARの線量制約がクリアできない場合は、線量の調整が必要な場合もある。頭頸部では、例えば、D95で70Gyの照射を行おうとすると、最大線量が120%近くになったり、OARの線量制約がクリアできない場合が多々あり注意を要する。

1) 精度補償と品質管理(QA/QC)

IMRTではQA/QC(quality assurance/quality control)が極めて重要である。IMRTでは、MLCのleaf間の漏れ線量、散乱線、透過線量が複雑に寄与しており、現在の治療計画装置ではそれらの補正は十分には行われていない。計算された線量分布が、実際の治療でそのまま実現されているのかどうか、すべての症例ごとに検証されなければならない。IMRTのQA/QCガイドライン(「多分割コリメータによる強度変調放射線治療の機器的精度確保に関するガイドライン(Ver.1)」)⁸⁾が2004年9月に日本放射線腫瘍学会のQA委員会から発表されているので、詳細はそれを参考にされたい。

6 IMRTの適応と代表的線量分布



基本的には、臓器移動のない部位の悪性腫瘍に対してはすべて適応があるといえる。2004年に施行されたアメリカでのアンケート調査では、頭頸部癌、前立腺癌、脳腫瘍がトップ3となっている。

ここでは、頭頸部癌と前立腺癌に対するIMRTについて述べる。

a) 頭頸部癌

上咽頭癌や中咽頭癌の放射線治療では、唾液腺機能の温存と高い局所制御率を両立させるためには、IMRTが極めて有効である^{9)~11)}。耳下腺機能を温存可能と思われる平均線量20~30Gy¹²⁾と原発巣に対する根治線量(66~70Gy)の照射が同時に投与可能である。図3に頭部全周7方向からの線量分布を示す。原発巣を含むCTV1が90~110%、予防領域である頸部リンパ節領域であるCTV2が60~70%、耳下腺、脊髄が50%以下となっていることがわかる。PTV、OARの線量制約がクリアできない場合、ビームアレンジメントを変えてみるか、門数を増やすなどの工夫が必要である。また、頭頸部のIMRTで注意しなければならないことは、照射中の原発巣や転移リンパ節の縮小のために起こるPTVの形状、OARとの相対的位置の変化によって、線量分布が大きく変化することである。これに対応するためには、照射中何度かCTを撮り、有意な変化があれば、最適化をそのつどやり直す必要があるが、このような放射線治療を最近adaptive radiotherapy (ART)¹³⁾と呼ぶ。前立腺癌の

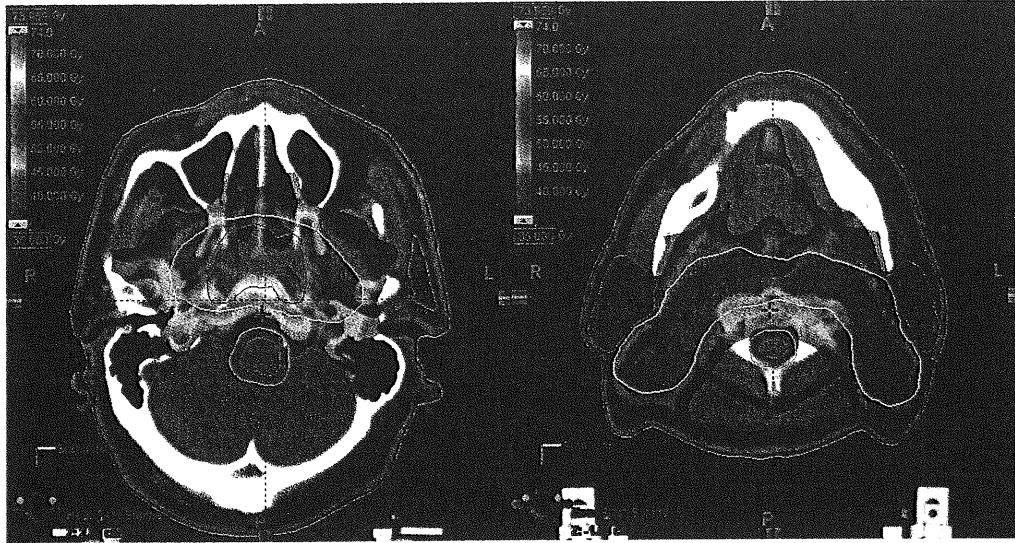


図3 上咽頭癌(T2N0)に対する全周7方向照射によるIMRT

原発巣を含むCTV1(赤色線)90~110%, 頸部リンパ節領域(黄色線)60~70%, 耳下腺, 脊髄はいずれも50%以下。

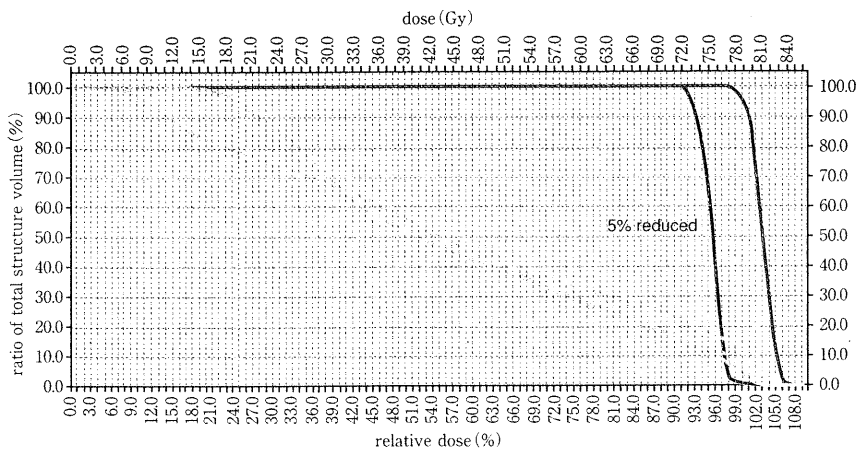
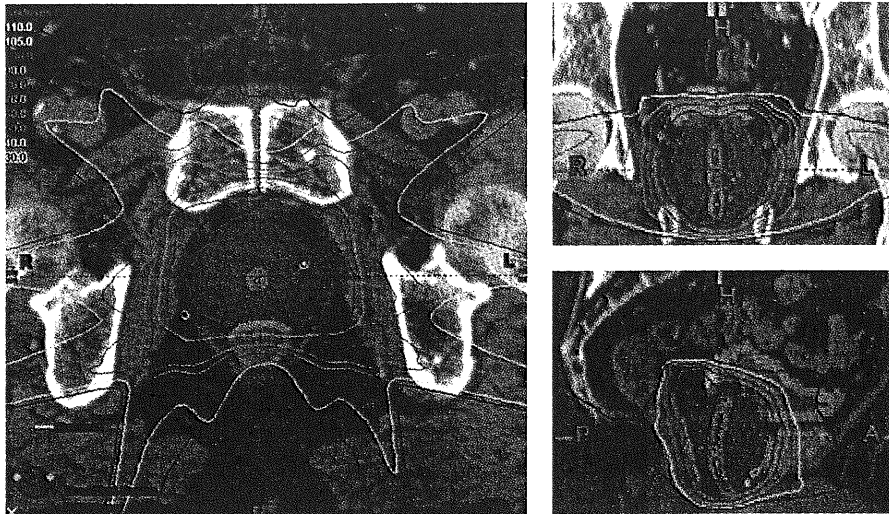
IMRTでもARTを行うべきではあるが、頭頸部IMRTでは、特に重要な概念である。

b 前立腺癌

前立腺癌のIMRTに関してもアメリカでは、既に多くの臨床例が経験されており、PSA (prostate specific antigen) 非再発率の向上と、晩期直腸障害の減少が報告されている。Zelevskyらは81~86.4Gyの照射で3年PSA非再発率をfavorable~unfavorableグループで、それぞれ従来の70Gy程度の放射線治療の成績に比べ平均15~20%上昇させ、grade 2の晩期直腸障害が4%であったと報告している¹⁴⁾。図4に東北大学で行っている前立腺癌に対する代表的線量分布とDVH (dose volume histogram)を示す。中・高リスク群に対し、80Gy/40回(D95)の照射を行っている。尿道周囲線量は5%減じ、平均線量で76Gy/40回を投与している。治療計画時に極めてフレキシブルな6フレンチのオールシリコンフォーリーカテーテル(クリエートメディック社製)を挿入して尿道位置を確認している。基本的には全周囲より5方向のビームアレンジメントを用いているが、PTV内線量の不均一性が大きかったり、直腸、膀胱の線量制限がクリアできなかったりした場合は、6方向からビームを用いることもある。

7 将来展望

IMRTでは、従来のいかなる放射線治療と異なり、より理想的な線量分布をつくることができる。アメリカでは2004年の時点で、既に放射線治療医の70%がIMRTの経験があり、



IMRT reducing urethral dose の DVH

赤色線 (PTV) と桃色線 (urethra) との間に5%の線量減を認める。水色：膀胱，黄色：直腸

図4 前立腺癌の全周6方向照射による IMRT

尿道周囲の線量を5%減じている。

使用経験のない放射線治療医の96%が近い将来の導入を考慮している¹⁵⁾。一人の放射線治療医の施設を含めて、ほとんどすべての施設で導入されるであろうことが予測される。特に外部照射適応の頭頸部癌や前立腺癌ではその大部分がIMRTで治療されるようになるものと思われる。CNS (中枢神経系)，乳癌，婦人科領域 (骨盤内のリンパ節)，脊髄に接するような脊椎転移などにも広く応用されるようになるであろう。また，PET (positron emission tomography) やMRS (magnetic resonance spectroscopy) イメージなどの機能画像を応用することにより，dose paintingの手法が多用されるようになると考えられる¹⁶⁾。その場合には，イメージガイド放射線治療image-guided radiotherapy (IGRT) を併用することにより，照射中の位置精度が1～2mm以内とすることが不可欠となるため，IG-IMRTとするべきである¹⁷⁾。さらに，頭頸部など照射中のPTVの変化が大きい場合には，ARTが必要となるため，究極的には，image-guided adaptive IMRTと進化していくのは当然のことである

ろう。electron IMRTやproton IMRTなども行われつつあるが、部位によっては極めて有効な治療法となり得る。

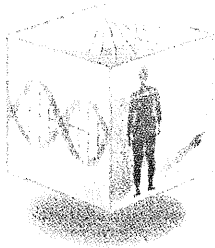
本邦においてはどうか。物理士、品質管理士が配置されている施設はほとんどなく、このままの体制、医療行政下ではIMRTの広範な普及はとうてい望むべくもない。また、ただ単に物理士の数を増やすだけでは、抜本的な解決にはならず、物理士の高いモチベーションを保つためにも、各大学、大病院には独立したsectionとして医学物理部などを設置すべきであろう。

いずれにしても、IMRTは放射線治療医にとって、まさに、夢のような治療法であることには違いない。2004年12月のアンケート調査では、本邦でIMRTを行っている施設は16施設であり、1年以内にさらに6施設での開始が予定されている。臨床的にmatureなデータを報告できるのはいまだないが、先行施設はQA/QCを確実にを行い、適応を誤らず(動く標的にはとりあえずIMRTは行わないなど)に、臨床経験を積み重ね、障害の少ない、局所制御の良好な治療であることを証明していくことが、本邦でIMRTを普及させる途である。その方向性が認められ、2006年4月6日、厚生労働省において、北海道大学より提出されていたIMRTが先進医療として認可された。今後の普及の弾みにしたい。

文献

- 1) Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group : Intensity-modulated radiotherapy : current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 880-914.
- 2) Webb S : Historical perspective on IMRT. Palta JR et al eds, *Intensity-Modulated Radiation Therapy — State of Art —*. Madison ; Medical Physics Publishing, 2003 ; 1-23.
- 3) Takahashi S : Conformation radiotherapy. Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol* 1965 ; 242 (suppl) : 1-142.
- 4) Brahme A : Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiat Oncol* 1988 ; 12 : 129-140.
- 5) Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S et al : Tomotherapy : a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 1993 ; 20 : 1709-1719.
- 6) Takai Y, Mitsuya M, Nemoto K et al : Development of a new linear accelerator mounted with dual fluoroscopy using amorphous silicon flat panel X-ray sensors to detect a gold seed in a tumor at real treatment position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 (Suppl) : 381.
- 7) Britton KR, Takai Y, Mitsuya M et al : Evaluation of inter- and intrafraction organ motion during intensity modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer measured by a newly developed on-board image-guided system. *Radiat Med* 2005 ; 23 : 14-24.
- 8) 日本放射線腫瘍学会QA委員会 編 : 多分割コリメータによる強度変調放射線治療の危機的精度確保に関するガイドライン (Ver1). *日放腫会誌* 2004 ; 16 : 192-203.
- 9) Lee N, Xia P, Quivey JM et al : Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma : an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 12-22.
- 10) Kwong DL, Pow EH, Sham JS et al : Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma : a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer* 2004 ; 101 : 1584-1593.
- 11) de Arruda FF, Puri DR, Zhung J et al : Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma : the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ex-

- perience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 ; 64 : 363-373.
- 12) Dabaja B, Salehpour MR, Rosen I et al : Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) of cancers of the head and neck : comparison of split-field and whole-field techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ; 63 : 1000-1005
- 13) Court LE, Dong L, Lee AK et al : An automatic CT-guided adaptive radiation therapy technique by online modification of multileaf collimator leaf positions for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ; 62 : 154-163.
- 14) Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al : High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer : early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 ; 53 : 1111-1116.
- 15) Mell LK, Mehrotra AK, Mundt AJ : Intensity-modulated radiation therapy use in the U.S.2004. Cancer 2005 ; 104 : 1296-1303.
- 16) Chao KS, Bosch WR, Mutic S : A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance : Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 49 : 1171-1182.
- 17) 高井良尋, 山田章吾 : 癌放射線療法 : Image Guided Radiotherapy (IGRT) (i) イメージガイド強度変調照射法, (ii) イメージガイド定位照射法, 伊藤正敏, 高井良尋 他編著, ハイテクがん診療の最前線, 東京 ; 先端機能画像医療研究センター, 2004 ; 151-158.



7. 前立腺癌

阿部由直, 青木昌彦, 近藤英宏, 小川芳弘

1 はじめに

本邦における前立腺癌は著明に増加してきている。数十年前はラテント癌の代表とされていた癌であるが、近年の長寿化と欧米式のライフスタイルへの変化およびPSA導入による顕在化と考えるのが妥当であろう。1999(平成11)年の統計では、全癌患者数は53万人(男性約30万人)で前立腺癌が約17,000人とされる。今後も増加傾向を示し、2020年には約84万人(男性は約50万人)でそのうち前立腺癌は78,000人と推定される¹⁾。

早期の前立腺癌の治療法は、慎重な経過観察 watchful waiting, 外科療法, 放射線療法, 内分泌療法がある。時代の変遷とともに治療法にも進歩がみられる。外科療法も従来の経会陰部, 恥骨後部からのアプローチに加えミニマム創手術, 腹腔鏡下手術, ロボットを用いた方法などが開発されており, それぞれに神経温存のオプションを用意する。放射線療法も従来の固定多門・原体照射だけではなく, 線量分布の改善と腫瘍線量増加のために3D-CRT(3次元原体照射法), IGRT(image-guided radiation therapy), IMRT(強度変調放射線治療), 陽子線・炭素線による粒子線治療など高精度かつ高線量を処方できる外照射法が開発されてきた。さらにヨード125シード(¹²⁵I)による密封小線源永久刺入法も本邦においてようやく開始されたところであるが, 欧米では加えてパラジウム103(¹⁰³Pd)線源も使用されている。

前立腺癌治療法の選択はおおむね年齢, 病期, PSA値, 病理の悪性度(Gleason score)の4要素に依存する。前立腺癌のリスク分類^{2)~4)}が報告されており, 表1にリスク分類の例を示す²⁾³⁾。リスク分類を考慮した治療法の概略は表2に示す。現状で得られるデータでは特に制御率に関してはいずれも遜色はない。しかし, それぞれの分野で新しい技術による治療法が始まったばかりであり, 相互の比較が十分になされているとはまだいえない。詳細について検討することが多くあり, 治療法の適応をめぐる今後とも議論が続くものと思われる。

前立腺癌は経過が比較的長期にわたることが多いため, 治療により発症する合併症の頻度のみならず質も問われる。性交渉を優先する場合, 排尿機能を優先する場合, 運動機能を優先する場合など, 個人の希望にも配慮した治療法を提示していく必要がある(表3)。

表1 早期前立腺癌のリスク分類の例

低リスク群	T1~2aかつPSA<10ng/mLかつGleason score 2~6
中等度リスク群	T2b (T2c*), Gleason score 7またはPSA 10~20ng/mL
高リスク群	T2c以上 (T3*) またはPSA>20ng/mLまたはGleason score 8~10

文献2) および*文献3)による。

表2 リスク分類による治療法の選択

低リスク群	根治的前立腺摘出術, 外照射, 小線源治療
中等度リスク群	根治的前立腺摘出術, 高線量外照射*
高リスク群	高線量外照射*

*: 3D-CRT, IGRT, IMRTなどによる。

表3 治療法による主な有害事象の傾向

	尿路系	性交能力 (病状の進展による)	直腸障害
慎重な経過観察			
前立腺全摘出術	+++	++~+++	+
外照射	++	++	++
小線源治療	+++*	+~++	++
ホルモン療法		女性化	

*: 急性期。

なお、早期前立腺癌に対する慎重な経過観察と前立腺全摘術のランダム化比較試験における10年目の解析で、慎重な経過観察では全死亡率、遠隔転移率、局所進行率、病气特異死亡率が有意に増加していた⁵⁾。特に若年者においては、慎重な経過観察は明らかに予後不良であることを説明しなければならない。

2 標準的治療方法



a) 外照射方法

PSAによる評価が定着していなかった時代には、放射線治療単独で治療する場合、早期例を除いて骨盤リンパ節に対する予防照射(40~50Gy)と局所へのブースト(20~30Gy)が標準治療と考えられてきた。しかし、その後の再評価で再発率が高いことが示され、骨盤リンパ節に対する予防照射の意義は薄れてきた。

前立腺局所に照射する場合、照射方法は、2次元治療計画では、前立腺の大きさに応じて6cm×6cm~8cm×8cm程度の照射野にて、4門照射や両側120°振り子照射が、3次元治療計画では、4門以上の固定多門照射や原体照射が用いられる。図1に、4門照射、両側120°原体照射、360°原体照射、IMRTの線量分布図を示す。いずれの方法においても、10MV以

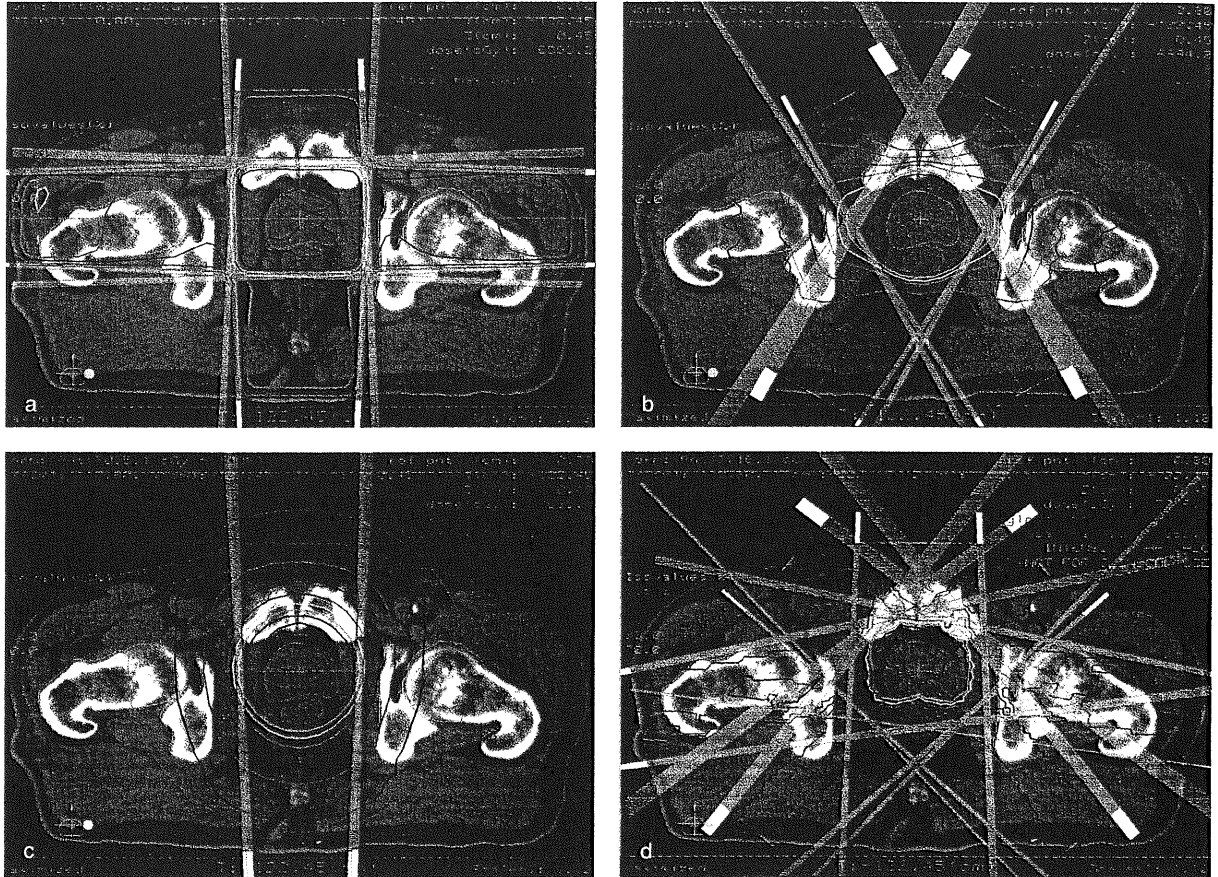


図1 線量分布図

a: 4門照射, b: 両側120°原体照射, c: 360°原体照射, d: IMRT。

上の高エネルギー X線を用い照射する。

照射の体位は、腹臥位・背臥位いずれでもよい。腹臥位の場合、前立腺や精嚢が直腸から離れることにより、直腸線量を減らせる利点を有する。一方、背臥位の場合、腹臥位と比較し直腸線量が増すが、呼吸による前立腺の移動が少ない利点を有する。排尿に関しては、膀胱および小腸が照射される範囲が少なくなるので、膀胱は緊満状態で照射するほうがよいとする意見と、前立腺の位置が一定となる排尿後がよいとする意見がある。

現在、骨盤部の照射において固定具の保険点数は認められていないが、その使用によりセットアップの誤差が減少する。特に前立腺部に70Gy以上照射する場合やIMRTを行う場合には、固定具の使用は必須である。

b) 照射野

低リスク群の場合、精嚢浸潤や骨盤リンパ節転移の可能性は少ないため、CTVは前立腺のみでよい。中等度・高リスク群ではCTVは前立腺および精嚢とする。精嚢をどの程度含めるかに関しては明確な規定はないが、高リスク群では全治療期間を通じて精嚢全体を、中等度リスクでは40～50Gyで含める精嚢の範囲を縮小する。なお、3次元治療計画において

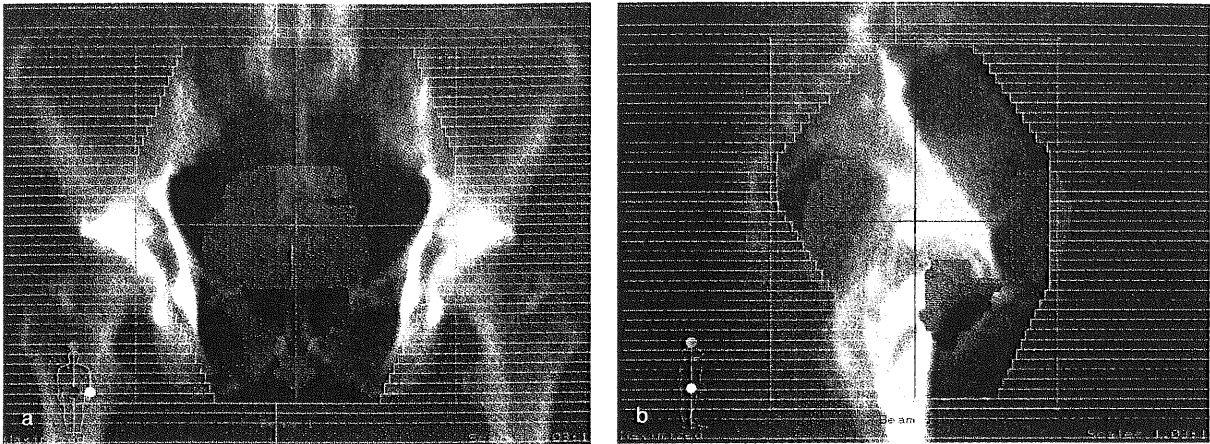


図2 骨盤4門照射の照射野

a: 正面像, b: 側面像。

は、CTVを決定する際にCTでは前立腺の基部や尖部がわかりにくいいため、前立腺部の治療用CTをなるべく薄いスライスで撮影するほうがよい。CTVは、3次元表示により形状を確認する。MRI画像とCT画像のフュージョン機能はCTVを設定する際に有用である。

前立腺は、膀胱や直腸の状態により、その位置が0.5～1.0cm程度移動すること⁶⁾が知られており、通常PTVはCTVに1cmのマーヅンを加えたものとする。マーヅンを自動で設定した場合には、必ず全スライスをレビューし、大き過ぎる部分は削除してトリミングを行う。高線量を投与する場合には、直腸の過線量をおさえるために、途中で後方のPTVマーヅンを0.5cmとし、照射野の縮小を図る。なお、マーヅンの設定に際しては、固定具の有無や治療器の精度など、各施設の実情に応じて決定されるべきである。マルチリーフコリメータの設定に際しては、PTVから0.5cmのリーフマーヅンを加える。

骨盤リンパ節転移の頻度は、低リスク群では5%未満、中等度リスク群で10～15%、高リスク群、特にT3で40～50%とされている。画像上、明らかに骨盤リンパ節に転移を認める場合には骨盤照射を行うこともあるが、予防照射の意義は薄いと考えられている。現在、高リスク群で骨盤リンパ節転移が危惧される症例では、ホルモン療法との併用療法を行う傾向にある。骨盤4門照射の照射野を図2に示す。前後からの照射野は、上縁を岬角、下縁を坐骨結節下縁、側方は骨盤骨の内側縁から1.0～1.5cm外側とする。側方からの照射野は、前縁を恥骨結合の前縁、後縁をS3の仙骨とし、直腸と小腸を遮蔽する。

c 1回線量

通常、1回2Gy、週5回の通常分割で治療する。骨盤リンパ節領域を照射する場合には、1回1.8～2Gyとする。

d. 総線量

前立腺局所の総線量は低リスク群では70Gy、中・高リスク群では70Gyの外照射に加えホルモン療法の併用を考慮する。なお、中・高リスク群に対しては、3D-CRTやIMRTを用いて総線量を74Gyとし、可能ならばそれ以上とする。骨盤リンパ節領域を照射する場合には、その線量を45～50Gyとし、局所に20Gyブーストする。

従来、前立腺癌に対する総線量は60～70Gyで十分と考えられてきた。しかし、PSA値の測定が行われるようになってから、いったん低下したPSAが再び上昇する生化学的再発の問題がクローズアップされ、60～70Gy程度の線量では中・高リスク群の前立腺癌を制御できないことがわかってきた。そこでアメリカを中心に線量増加試験が行われ、その有用性が明らかとなった。現在、わが国でも3次元治療計画装置の普及やマルチリーフコリメータの治療器への搭載などにより、直腸や膀胱などのリスク臓器を避けて前立腺に70Gy以上の照射も可能となりつつある。アメリカではIMRTを用いて80Gyを超えるような線量も投与され、良好な治療成績が多数報告されている。しかし、どこまで線量を増加すればよいのかについては、明確なエビデンスは得られていない。

e. 小線源治療

前立腺癌に対する¹²⁵Iや¹⁰³Pdを用いた小線源治療は、アメリカでは広く普及している。これは、経直腸超音波（TRUS）ガイド下にテンプレートを用いて正確にシード線源を前立腺に刺入する方法であり、生化学的非再発率は前立腺全摘術に匹敵するとされている。わが国では、2003年9月から、¹²⁵Iシード線源を用いた永久挿入治療が開始された。学会からも安全管理に関するガイドラインが出されている⁷⁾。2006年4月に保険収載が決まり、今後、わが国でも急速に普及するものと期待されている。

小線源治療の利点は、日帰り（わが国では1～3日の入院）での治療が可能であること、手術と比較し低侵襲であること、性機能の温存が良好であること、直腸や尿路の晩期有害事象が少ないことなどが挙げられる。一方、一度線源を刺入すると線源位置を調整できないのが欠点であり、術者の経験や技術が治療成績に影響することが指摘されている。

小線源治療の適応は、アメリカ小線源治療学会のガイドラインによると、臨床病期がT1～T2aで、Gleason score 2～6、かつPSAが10ng/mL未満となっている。臨床的除外基準は、期待余命が5年未満、TURP (transurethral resection of the prostate) による大きな欠損またはTURPからの治癒不良例、手術のリスクに耐えられない症例、遠隔転移を有する症例となっている。

治療法の概略は次のとおりである。全身麻酔あるいは腰椎麻酔にて碎石位を保持し、会陰部に穿刺用のテンプレートを密着し、直腸に挿入した超音波プローブをガイドに中空針を前立腺に刺入し、Mickアプリケーションにより中空針を通して¹²⁵Iシード線源を配置していく。配置計画には術前プラン、術中プランなどの方法がある。前者は術前に計画を立て本番では

それに沿った刺入を行うものであるが、後者のように術中にリアルタイムで線源配置の計画を立案することも可能となっている。超音波で前立腺、精嚢、尿道、直腸と膀胱の輪郭を抽出し、前立腺を十分にカバーし、尿道、直腸、膀胱の線量に注意しながら線源を配置する。144Gyが標準的な処方線量となる。刺入1カ月後にCTで線源の配列を確認し、線量分布を再確認する。

わが国では高線量率イリジウム 192 (¹⁹²Ir) 照射装置による組織内照射がシード永久挿入に先行して開始された。長所短所はあるが、永久刺入小線源治療の普及により、その役割が限定されるだろう。

f 併用療法

1) ホルモン療法

前立腺癌はホルモン依存性であることが多く、前立腺癌の80～90%がホルモン療法に反応する。ホルモン療法はしばしば放射線と併用され、特にリスクが高いほど、長期間の併用が推奨される。ホルモン療法に用いられる薬剤は、エストロゲン製剤、抗アンドロゲン薬、LH-RHアナログなどが主体であるが、抗アンドロゲン薬とLH-RHアナログを組み合わせたmaximum androgen blockade (MAB)が主流になりつつある。放射線治療との併用時期に関しては、ホルモン療法をネオアジュバントに行い、前立腺を小さくしておいてから、照射を開始することが多い。さらに放射線治療後のアジュバントとしても広く用いられている。

2) 化学療法

一般的に、進行前立腺癌やホルモン抵抗性となった症例に対して、化学療法が考慮される。使用する抗癌剤としては、シスプラチン、エトポシド、タキソールなどが挙げられるが、奏効率は非常に低く、まだ臨床試験の域を出ていない。単剤あるいは多剤併用のいずれにおいても、生存率の向上を期待することはできず、症状の緩和が主な目的である。

3 前立腺癌の放射線治療成績

a 外部照射

1) 通常照射が中心だった時代の成績

前立腺癌の放射線治療は時代の変遷による影響を強く受けている。大きな要因としてPSAの導入と3D-CRT、IMRTといった高精度放射線治療の実用化である。1990年代にPSAが臨床で用いられるようになり生化学的再発⁸⁾という概念が導入され、前立腺癌の制御率に新しい指標を与えた。ASTRO consensus panelでは“3回の連続するPSAの上昇”を生化学的再発のクライテリアとして推奨している⁸⁾。IMRTは通常のボックス型照射野に比較し、正常組織反応を抑制しつつ前立腺により多くの線量を与えることを可能とした。

通常法での治療成績は、おおむね低リスク群、中等度リスク群、高リスク群で生化学的再発率は80%、50%、30%とされる。

表4 前立腺癌の放射線治療成績(3D-CRT, IMRT)

報告者(年度)			5y DSS	5y bNED
Hanks ら (1998) ¹²⁾ N=232 T1-T3 3D-CRT	PSA 10<	70.0 Gy<		86%
		70.0 ~ 71.9 Gy		77%
		72.0 Gy>		84%
	PSA 10 ~ 19.9	71.5 Gy<	100%	29%
		71.5 ~ 75.8 Gy	94%	57%
		75.8 Gy>	100%	73%
	PSA 20>	71.5 Gy<	95%	8%
		71.5 ~ 75.8 Gy	95%	28%
		75.8 Gy>	96%	30%
Pollack ら (2002) ¹³⁾ 3D-CRT	N=301	70 Gy		64% (6y)
	T1-T3	78 Gy		70% (6y)
Zelevsky ら (2002) ¹⁴⁾ IMRT	N=772	favorable		92% (3y)
		intermediate		86% (3y)
		unfavorable		81% (3y)
Karasawa ら (2003) ¹⁵⁾ 3D-CRT	stage B2/C	60~70 Gy	100%	87%
	N=33 ホルモン+	av 63.5 Gy		

DSS : disease specific survival (原病生存率)

bNED : biochemically no evidence of disease (生化学的無病生存率)

放射線治療の成績を検討すると高リスク群における通常法の70Gyの照射では治療後の再燃が多い。我々(東北大, 小川)が集計した放射線単独症例(ホルモン療法の併用なし)においても, 高リスク群では約半数がPSA再発をきたしていた。70Gy以上照射できれば, この高リスク群の前立腺癌は制御可能であることが, アメリカのトライアルなどで示されている⁹⁾¹⁰⁾。

2) 3D-CRT, IMRTによる成績

1990年代後半になり, 治療装置や計画装置の進歩によって, 3D-CRTや, IMRTも可能となり, 正常臓器への線量を増加させることなく, 病巣に線量を集中させることが可能となった。このため, 3D-CRTや, IMRTによる前立腺癌の放射線治療は70Gy以上の照射での報告が多い²⁾¹¹⁾。IMRTによる長期観察の報告はまだないが, 高リスク群でも線量増加によって, 局所制御はもとより再発率も低くおさえられている。3D-CRT, IMRTによる治療成績を表4に示す^{12)~15)}。

3) 粒子線治療

わが国は粒子線治療の臨床応用では世界の先端を走っている。特に重粒子線治療はわが国が最も進んでいる分野である。粒子線治療の詳細は別項に譲るが, 前立腺癌も粒子線治療のよい適応である。粒子線では, その特性から非常に良好な線量分布を得ることができ, また, 重粒子線ではさらに生物学的効果も高くなっており, 治療期間の短縮なども可能である。国内外での陽子線, 炭素線による前立腺癌の治療成績を表5に示す^{16)~20)}。