

表5 粒子線による前立腺癌の治療成績

報告者(年度)	粒子線	対象	成績
Slaterら；ロマリンダ大(1999) ¹⁶⁾	陽子線	N=390 T1-T2b	5y overall 97% 5y bNED 88%
影井ら；筑波大(2004) ¹⁷⁾	陽子線	N=8	CR 100%
Haraら；兵庫(2004) ¹⁸⁾	陽子線	N=16 T1-T2b	CR 67% (MRI) PR 33% (MRI)
村山ら；静岡(2005) ¹⁹⁾	陽子線	N=25 陽子線単独	CR 96% PR 4%
Tsujiら；放医研(2005) ²⁰⁾	炭素線	N=201 T1-T3	5y overall 89% 5y bNED 83% low risk 100% high risk 81%

表6 小線源による前立腺癌の治療成績

報告者(年度)	線源	対象	成績
Ragdeら(2000) ²¹⁾	¹²⁵ I	N=229 T1-T3	¹²⁵ I only 66% (10y bNED) ¹²⁵ I+外照射 79% (10y bNED)
Grimmら(2001) ²²⁾	¹²⁵ I	N=125 T1-T2b	low risk 87% (10y bNED)
Blaskoら(2000) ²³⁾	¹⁰³ Pd	N=230 T1-T2	low risk 94% (5y bNED) intermediate 82% (5y bNED) high risk 65% (5y bNED)
Saitoら(2001) ²⁴⁾	¹⁹² Ir	N=26	1~22 months follow-up period no biochemical failure
Degerら(2002) ²⁵⁾	¹⁹² Ir	N=230 T1-T3	T1 100% (5y progression free) T2 75% (5y progression free) T3 60% (5y progression free)

b) 小線源治療

¹²⁵Iシード線源による小線源治療も進歩し、1990年代後半には限局した前立腺癌の有効な治療手段として定着した。現在アメリカでは年間6万人もの患者が¹²⁵Iシード線源の永久射入を受けているといわれている。国内外の治療成績を表6に示す^{21)~25)}。治療成績は良好であるが、まだ長期制御に関する報告は少ない。

c) 根治的前立腺全摘術の治療成績

根治的前立腺摘出術後の5年、10年、15年での予測生存率はおおよそ75~85%、70~77%、65~75%である^{26)~28)}。臨床病期ごとにみた無病生存率(癌制御率)を表7に示す。ネオアジュバントホルモン療法は、精嚢浸潤・腺外浸潤・リンパ節転移・切除断端陽性の確率を減少できるが、非PSA再発率および長期予後に関しては優位な改善はないとされている²⁹⁾。局所進行前立腺癌に対しては根治的前立腺摘出術のほかに、ホルモン療法が併用され

表7 代表的根治的前立腺全摘術後の癌制御率

報告者(年度)	患者数	臨床病期	癌制御率(%)	
			10年	15年
Zincke ら (1994) ²⁶⁾	3,170	T1	90	80
		T2a	75	62
		T2b, c	67	58
Hull ら (2002) ²⁷⁾	1,000	T1a, b	89	
		T2a	73	
		T2b	64	
		T2c	63	
Bianco ら (2005) ²⁸⁾	1,746	T1a, b	86	86
		T1c	92	92
		T2a	87	87
		T2b	66	66
		T2c	60	56
		T3	47	

ることが多い。アジュバントホルモン療法は、術後リンパ節転移例に対して有意に生存率の上昇と再発率の減少に寄与する³⁰⁾。

術後照射の生存率への寄与は明らかになっていないが、局所再発を減らすとされる^{31) 32)}。術後照射は臨床研究の対象と考えられる。術後照射においては直腸を含めた腸管と膀胱が主なorgan at riskになるので3D-CRT, IMRTなどによる、より選択的な治療法が求められる³³⁾。

4 放射線治療による有害事象

放射線治療による有害事象は、照射中および、終了後1～2カ月までの急性期の有害事象と、照射終了後数カ月以降に出現する晩期の有害事象とがある。前立腺癌の放射線治療に限らず、一般に急性期の有害事象は可逆的であるが、晩期の有害事象は不可逆的なことが多い。

a 急性期の有害事象

急性期の有害事象としては照射される部位の炎症症状が主なものである。すなわち、尿道炎、膀胱炎などによる頻尿、残尿感や、腸管が照射されることによる下痢、照射法にもよるが、4門 (BOX) 照射などで肛門が照射された場合は肛門周囲の皮膚炎も出現する。患者にとって耐えられない程度までの急性期の有害事象はほとんどない。また、小線源治療では、高度な尿道炎、血尿、尿閉、線源の脱落³⁴⁾なども問題となる。線源の脱落は膀胱内の場合には膀胱鏡などで摘出するが、血管内の場合にはそのまま肺に迷入することもある。その頻度は報告によると18～55%と決して低い数字ではないが、迷入しても人体への影響はないようである³⁵⁾。やはり小線源治療において尿閉などの刺激のもしくは閉塞的な尿路障害が一時的に生じた場合にTURPなどの処置を受けることがある。

b 晩期の有害事象

晩期の有害事象は照射された部位の慢性の炎症症状として出現する。部位別には泌尿器系、消化器系に分けることができる。

1) 泌尿器系

尿道の狭窄、慢性の難治性膀胱炎などである。3D-CRTやIMRTで高線量照射した場合、尿道の線量を落とすようにしないと、尿道の狭窄が出現し、高度な頻尿や排尿障害に悩まされることになるので注意が必要である。

2) 消化器系

照射された部位、すなわち、直腸の慢性炎症が主である。放射線直腸炎と呼ばれ、症状としては血便である。線量増加試験で最も注意しなければならないのが、この放射線直腸炎であり、出現すると難治性である。放射線直腸炎の治療としては、ステロイド坐薬やステロイド液の注腸、止血薬の投与が中心となるが、出血が重篤な場合にはレーザー焼却なども試みられている。我々は高度な出血例に対しては高圧酸素療法も試みており、良好な結果を得ている。放射線治療後の直腸生検・前立腺生検は尿道-直腸瘻のリスクになる可能性があるので注意が必要である。また尿道-直腸瘻の形成や直腸裂孔を形成した場合は人工肛門造設術を考慮する。小線源治療でも直腸出血・潰瘍などの報告もある。この場合には腫瘍体積の影響も挙げられ、必要な場合にはホルモン療法により体積を縮小してから小線源治療を行うことも必要とされる。

c インポテンツ

前立腺癌の罹患者は高齢者が多いが、インポテンツも無視はできない。以前は放射線治療のほうがインポテンツの割合が低いといわれていたが、長期観察すると放射線治療でもインポテンツの割合は増加しているようである。特に永久刺入では50%に達するという報告もある³⁶⁾。わが国では、インポテンツに関する検討はなかなか行われていなかったが、最近わが国での報告もみられるようになってきた^{37) 38)}。放射線治療後のインポテンツに対してはクエン酸シルデナフィルの投与が有効と報告されている³⁹⁾。

5 非治癒および再発例への対応

放射線治療での再発例に対しては根治的前立腺摘出術を含めた外科的サルベージも選択の1つである^{40)~42)}。根治的前立腺摘出術を施行したT2以下の断端陰性症例では生存率が通常の前立腺摘出術と同等程度が見込まれる。しかし、合併症の頻度が高くなり、切除範囲が広範囲になる場合もある。再発時のPSA値が低値の場合には手術の成績も良好なので早期に治療を開始すべきとの報告もある⁴²⁾。最近では永久刺入による小線源治療を選択する方法^{43) 44)}もあり、今後の検討が望まれる。



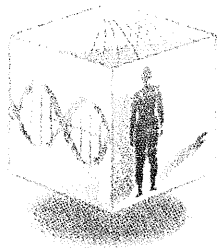
早期前立腺癌の放射線治療である通常法の外照射法，IMRTなどの高精度外照射，小線源永久挿入法さらに根治的前立腺摘出術の適応について概略した。治療成績などについては正確な比較はできないが，リスク群ごとに選択される治療法はほぼ同等と考えられる。将来的にはQOLだけでなく治療費，治療期間などを含めた総合的なニーズに合わせ治療法が選択されていくと思われる。

文献

- 1) 大野ゆう子，中村 隆，村田加奈子 他：日本のがん罹患の将来推計—ベイズ型ポワソン・コウホートモデルによる解析に基づく2020年までの予測。大島 明，黒石哲生，田島和雄 編，がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004，東京；篠原出版新社，2004；201-217。
- 2) Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB et al : Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 41 : 491-500.
- 3) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al : Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 ; 280 : 969-974.
- 4) Roach III M, Lu J, Pilepich MV et al : Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 609-615.
- 5) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al : Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1977-1984.
- 6) Alasti H, Petric MP, Catton CN et al : Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 869-884.
- 7) 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：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，第3版，2004。
- 8) American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel : Consensus statement : Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 : 1035-1041.
- 9) Perez CA, Michalski JM, Mansur D : Three-dimensional conformal therapy versus standard radiation therapy in localized carcinoma of prostate : an update. *Clin Prostate Cancer* 2002 ; 1 : 97-104.
- 10) Cheung R, Tucker SL, Dong L et al : Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 1234-1240.
- 11) Michalski JM, Winter K, Purdy JA et al : Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 706-713.
- 12) Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE et al : Dose escalation with 3D conformal treatment : five year outcomes, treatment optimization, and future direction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 41 : 501-510.
- 13) Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al : Prostate cancer radiation dose response : results of M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 1097-1105.
- 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) Karasawa K, Kaizu T, Niibe Y et al : Rotational 3D-conformal radiation therapy (conforma-

- tion therapy) combined with hormone therapy for the treatment of stage B2/C prostate cancer in Japanese men. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 208-212.
- 16) Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT et al : Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. *Urology* 1999 ; 53 : 978-984.
 - 17) 影井兼司, 徳植公一, 菅原信二 他 : 筑波大学陽子線医学研究利用センターにおける新陽子線施設での初期臨床経験. *日医放会誌* 2004 ; 64 : 225-230.
 - 18) Hara I, Murakami M, Kagawa K et al : Experience with conformal proton therapy for early prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2004 ; 27 : 323-327.
 - 19) 村山重行, 藤 浩, 山下晴男 他 : 静岡がんセンター陽子線治療施設における初期臨床経験. *日医放会誌* 2005 ; 65 : 424-431.
 - 20) Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H et al : Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 1153-1160.
 - 21) Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA et al : Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000 ; 89 : 135-141.
 - 22) Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE et al : 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with ¹²⁵I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 31-40.
 - 23) Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE et al : Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 46 : 839-850.
 - 24) Saito S, Momma T, Dokiya T et al : Brachytherapy for prostate cancer in Japan. *Int J Urol* 2001 ; 8 : S22-S27.
 - 25) Deger S, Boehmer D, Turk I et al : High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002 ; 41 : 420-426.
 - 26) Zincke H, Oesterling JE, Blute ML et al : Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (Stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994 ; 152 : 1850-1857.
 - 27) Hull GW, Rabbani F, Abbas F et al : Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002 ; 167 : 528-534.
 - 28) Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA : Radical prostatectomy : long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005 ; 66 : 83-94.
 - 29) Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett M et al : CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy : 36-month post-treatment PSA results. *Canadian Urologic Oncology Group. Urology* 1999 ; 53 : 757-763.
 - 30) Messing EM, Manola J, Sarosdy M et al : Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1781-1788.
 - 31) Lange PH, Reddy PK, Medini E et al : Radiation therapy as adjuvant treatment after radical prostatectomy. *NCI Monogr* 1988 ; 7 : 141-149.
 - 32) Paulson DF, Moul JW, Walther PJ et al : Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma : long-term results. *J Urol* 1990 ; 144 : 1180-1184.
 - 33) Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S et al : Tolerance and early outcome results of post-prostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 39 : 327-333.
 - 34) 萬 篤憲, 戸矢和仁, 大橋俊夫 他 : 前立腺永久挿入密封小線源治療におけるI-125シード線源の脱落と回収. *日医放会誌* 2005 ; 65 : 263-265.
 - 35) 深田淳一, 萬 篤憲, 戸矢和仁 他 : 前立腺密封小線源療法におけるI-125シード線源の肺塞栓. *日医放会誌* 2005 ; 65 : 121-123.
 - 36) Merrick GS, Bulter WM, Wallner KE et al : Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 437-447.
 - 37) Hisasue S, Kato R, Takahashi A et al : Erectile function following external beam radiotherapy for clinically organ-confined or locally advanced prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004 ; 34 : 269-273.
 - 38) Fujioka H, Ishimura T, Sakai Y et al : Erectile function after brachytherapy with external beam radiation for prostate cancer. *Arch*

- Androl 2004 ; 50 : 295-301.
- 39) Potters L, Torre T, Fearn PA et al : Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 50 : 1235-1242.
- 40) Rogers E, Ohori M, Kassabian VS et al : Salvage radical prostatectomy : outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995 ; 153 : 104-110.
- 41) Lerner SE, Blute ML, Zincke H : Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent /resistant prostate cancer. *J Urol* 1995 ; 154 : 1103-1109.
- 42) Bianco FJ, Scardino PT, Stephenson AJ et al : Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 448-453.
- 43) Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS et al : Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999 ; 53 : 2-10.
- 44) Beyer DC : Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* 1999 ; 54 : 880-883.



3. 肺癌

I 期非小細胞肺癌

大西 洋

1 はじめに



早期の非小細胞肺癌は、他臓器と比べても標準治療として手術の地位が強く確立している領域であるが、実は早期非小細胞肺癌に対する手術と放射線治療のランダム化比較試験は文献的にはみつからない。逆にいうと、早期非小細胞肺癌に対する従来型の放射線治療成績は手術成績に比べて著しく不良であり、「比べるまでもなく」手術のほうが治癒率が高い、と考えられてきた。従来型の放射線治療が選択されてきたのは高齢者や全身状態不良者などのハンディキャップをかかえた症例がほとんどであり、従来型の放射線治療は何らかの理由により手術不能な症例にのみ用いられているため、手術群と放射線治療群では症例背景に歴然とした差があった。手術可能症例のみを対象にした比較試験を行った場合の生存率の差については不明であるが、従来型の放射線治療では局所制御すらままならないため、標準治療が手術であることは誰も疑おうとしていないのが現実である。

これに対して、1990年代半ばから急速に発展した照射関連機器の進歩とともに、3次元照射が可能となり、また固定精度の向上、image-guideの治療技術が可能となるにつれて、周囲臓器への危険を回避しながら腫瘍への投与線量を上げる試みがなされてきた。その最たる照射技術が「体幹部定位放射線治療」であり、生物学的効果では従来型放射線治療の約2倍の線量投与が安全に可能となった。定位照射の効果（腫瘍の制御、有害事象）については約10年間の経験しかなく十分ではないが、現時点で局所制御率も生存率も手術と比較して遜色ない成績が得られている。

また早期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は、日本で最も盛んに行われており、国際的な関心度も高い。また、これまで手術が絶対的な標準治療とされてきた早期癌領域において、放射線治療が手術に匹敵するかどうかの重要関心事項であり、医療界・マスコミ・一般市民を問わず、現在最も注目を集めている医療技術の1つといえよう。

本項では、本書のテーマである早期癌に対して手術との比較すべき（比較可能な）という観点から、対象をI期非小細胞肺癌に絞って、手術成績・従来型放射線治療成績、定位放

放射線治療成績を比較しながら、I期非小細胞肺癌の標準治療の将来について考えていきたい。また、今後主流になるであろう定位放射線治療については、照射方法などを詳細に記載する。

2 I期非小細胞肺癌に対する治療法の選択

正式な比較試験はないが、現時点では手術療法が標準的な根治的治療とされている。しかし最近では高齢の肺癌症例も増加しており、心臓や肺機能の低下あるいは他の合併症のために、早期癌であっても手術が受けられない症例も増えている。また、インフォームドコンセントが徹底されるなかで、手術可能であっても諸般の理由によって手術を拒否される患者さんも少なからず見受けられる。このような切除不能と判断された症例には放射線療法を主体とした治療が選択されるのが一般的である。ただし放射線療法によっても若干の肺機能低下の可能性があり、肺機能が非常に悪い場合や間質性肺炎または線維化合併症例では放射線療法が安全に適応されるとは限らない。近年開発され改良の進んだ定位放射線治療は、非常に高い安全性と効果が報告されており、手術不可能症例はもちろんのこと、手術可能症例に対しても手術に置き換わる可能性のある治療法として臨床試験が進められている。なお、化学療法は根治目的で単独では用いられない。

3 I期非小細胞肺癌に対する手術療法

現時点では、外科手術療法はI期非小細胞肺癌に対する標準的な根治治療とされている。手術可能であるかどうか判断するために全身状態の術前評価を行うが、特に肺予備能は手術の適否と患者利益を考慮するのに重要である。基本的な手術術式は、肺葉切除+肺門・縦隔リンパ節郭清であるが、肺機能の悪い症例やすりガラス状の腫瘍（ground-glass opacity：GGO）の場合には区域あるいは楔状切除が考えられる。補助胸腔鏡下楔状切除を利用すると、通常肺葉切除の適応にならない低肺機能の症例でも手術を行うことが可能である¹⁾。

4 I期非小細胞肺癌に対する従来型放射線治療法

I期非小細胞肺癌に対する根治目的での従来型放射線治療法の一般的な照射方法を示す。

a) 放射線治療計画

治療計画はCT画像に基づく3次元治療計画が推奨される。自由呼吸下の照射では、GTVの呼吸性移動に十分注意し、必要なITVマージンを決めるため、X線シミュレータ上で呼吸性移動をよく確認するか、1スキャン4秒以上のslow scan CT画像を撮像して治療計画に用いる必要がある。また、線量分布計算上、肺補正の有無は腫瘍と正常組織の線量分布に大き

な影響を与える。できる限り実測値に近い計算アルゴリズムを用いた不均質肺補正を行い、3次元的な線量分布を検討することが望ましい。ただし、過去の文献を参照する場合には、当該文献で用いられている計算アルゴリズムを参照することが必要である。

b 標的体積

GTV：I期非小細胞肺癌では、肺腫瘍のみとする。

CTV：I期非小細胞肺癌では、一般的にはCTVは顕微鏡的浸潤を対象としてGTV周囲に5～10mm程度含むのみである。腫瘍型によってCTVマージンを変える（扁平上皮癌では6mm、腺癌では8mm程度）ことを提唱している報告もある²⁾。腫瘍サイズや組織型に応じて、10～30%程度の領域リンパ節転移があるとされている³⁾が、根治的放射線治療によると10%程度の領域リンパ節再発のみである⁴⁾ことから、予防的にリンパ節領域をCTVに含めることは稀である。

PTV：症例ごとに呼吸性の体内臓器移動などによるインターナルマージンを計測し、CTVに加算してITVを設定し、さらに10mm程度のセットアップマージンをつける。

c 照射ビーム設定法

胸部照射には6～10MV X線を用いることが多い。多くの場合、2～4門照射である。1日1回2Gyの単純分割照射法では、脊髄の耐容線量である40～44Gyを超えないようにする。有害事象としてgrade 2以上の放射線肺炎発症のリスクを低下させるための指標とされている、正常肺容積からPTVと重なる部分を除いた容積における20Gy以上照射される体積の割合 (V_{20})⁵⁾は、I期非小細胞肺癌の場合にはどのような照射ビーム設定によっても40%を超えることは稀であるが、PTV近傍の線量は非常に高くなるので、可能な限りマルチリーフコリメータを用いた3次元的治療計画により多門照射ビーム設定をすることが望ましい。

d 線量分割

線量増加により局所制御率と生存率の向上が報告されている⁶⁾ことから、標的体積の大きさ、患者の状態、施設内で可能な照射技術に応じて可及的に高い線量を設定する。一般的には、60～70Gy/30～35回照射するが、Jeremicらは1日1.2Gy 2回の過分割照射69.6Gyにて、若干良好な治療成績を報告⁷⁾している。近年発達した高精度照射技術を用いてさらに線量増加する試みもなされているが、一般的には80Gy以上は危険とされている⁸⁾。Cheungらは4Gy 12回の加速過分割照射 (accelerated hyperfractionation) 法により局所再発は3年で24%、3年粗生存率30%と従来法よりも良好であったと報告している⁹⁾。最新の照射技術を用いることにより、さらに照射線量を増加させる (92～103Gy) と局所制御率も生存率も向上する (5年局所制御率45%、5年粗生存率28%) という前向き試験結果が報告されている¹⁰⁾。しかし、生存率は定位照射成績のように満足するべきものではない。この原因は照射期間が長期に及ぶことにより、腫瘍細胞の再増殖が加速するためと考えられている¹¹⁾。

5 I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療法

体幹部定位放射線治療の保険適応には、以下のような特別な条件を満たす必要がある。①施設基準と届出、②保険適応対象、③5mm以内の固定精度の実現とQA、の3つである。これらについては、「詳説・体幹部定位放射線治療」¹²⁾に詳述されている。

保険適応対象は、以下のとおりである。

- ①原発病巣の直径が5cm以内で転移病巣のない原発性肺癌または原発性肝癌
- ②直径が5cm以内でかつ3個以内で他病巣のない転移性肺癌または転移性肝癌
- ③直径が5cm以内の脊髄動静脈奇形

体幹部定位照射で最も基本となる「5mm以内の固定精度」とは、毎回の照射中心の、治療計画時に設定した照射中心に対する、臓器の体内移動を除いた移動距離(3次元的な各軸方向の最大値で示す)が5mm以内であることであり、毎回の照射時に確認し、記録を残しておくことが必要である。

図1aに、体幹部の固定と呼吸動作の抑制、および位置合わせに用いられている固定具(商品名:ボディフレーム)を示す。図1bに、呼吸停止下照射に用いる呼吸換気量モニタリング装置(商品名:アブチェス)を示す。

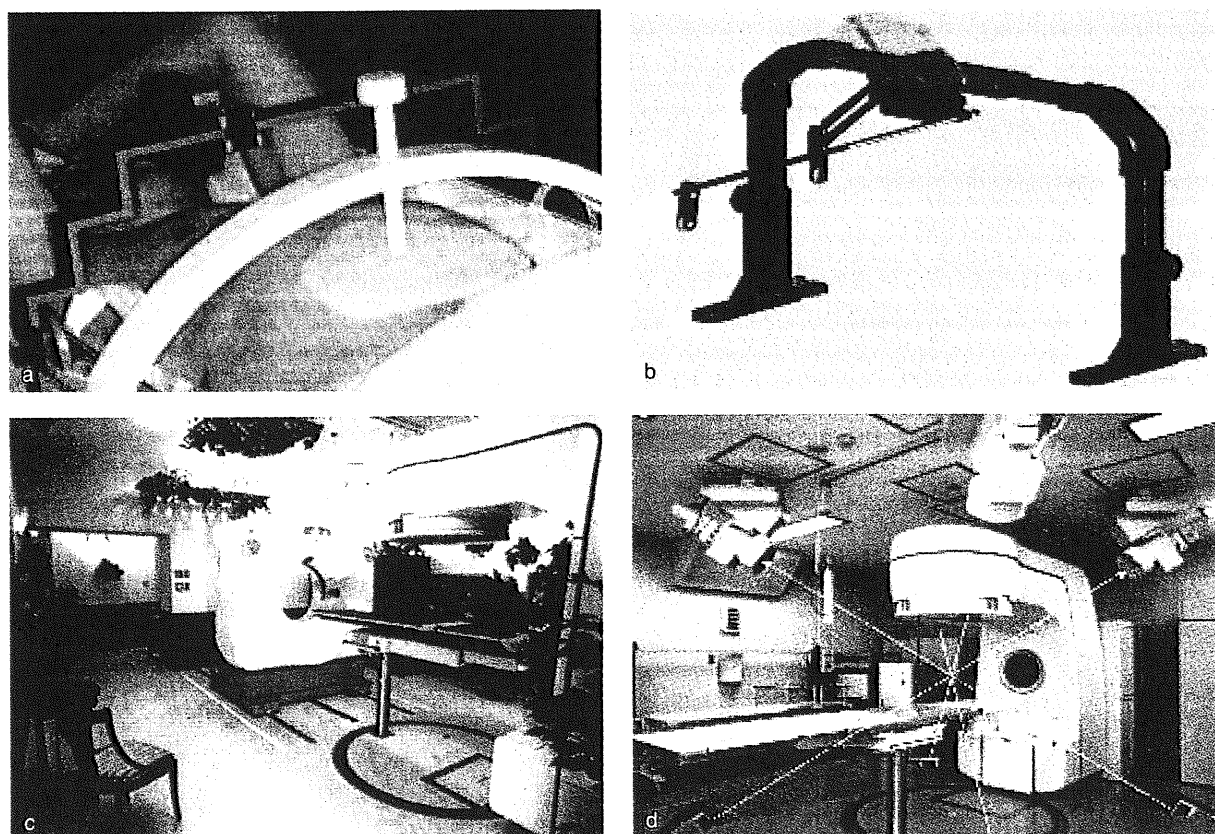


図1 体幹部定位放射線治療に用いられる機器・道具

a: ボディフレームと付属の腹壁圧迫板, b: 呼吸モニタリング装置(アブチェス)
c: CT一体型リニアックシステム, d: 動体追跡照射システム

また、高精度の固定精度の再現を可能にする、自走式CT一体型リニアック(図1c)、動体追跡照射装置(図1d：北海道大学提供)を示す。

a) 放射線治療方法

定位放射線治療は、従来型の放射線治療と異なり、高精度な治療計画と照射実施が要求される。

b) 標的体積

2mm以下のスライスで撮影された治療計画用CT画像を用いる。撮像時の呼吸状態が自由呼吸下か呼吸停止下か、またfast scanかslow scanか、などによって部分容積現象や微細構造のイメージに差があるので、個々の施設において肺腫瘍モデルファントムを用いて、腫瘍構造のイメージ化について検証しその特性を理解しておくことが重要である。

GTV、CTVの設定は従来型放射線治療と同様であるが、CTV=GTVとする施設も多い。

ITV：各施設で用いている呼吸性移動対策の特性を十分理解し、個々の症例における呼吸性移動を正確に計測して、internal marginを症例ごと、また3次元的各方向ごとに設定する必要がある。

PTV：前述のように、5mm以内の照射中心の固定精度を達成したうえで、各施設における適切なset-up marginをITVに加える。なお、照射中の臓器の体内移動は、治療計画においてはinternal marginとして考慮されるため、「5mm以内の固定精度」には含まれない。

照射野絞り位置：肺という空気に囲まれた小肺腫瘍では、PTVをそのまま照射野とすると腫瘍辺縁の線量が著しく低下するため、PTVの周りに3～5mm程度のマージンをとることが必要となる。

c) 線量計算

線量分布計算上、肺補正の有無は照射モニタ値を決定するのに大きな影響を与える。それぞれの施設においてできる限り実測値に近い計算アルゴリズムを用いた不均質肺補正を行い、3次元的な線量分布を常に検討することが望ましいが、用いる計算アルゴリズムによって大きな差を生じるので、過去の文献を参照する場合には、その文献で用いられている計算アルゴリズムと同様のアルゴリズムを用いる必要がある。

d) 呼吸性移動対策と治療計画用CT撮像法

肺は一種の風船であり、呼吸運動により約1～4cmの内部位置移動がある。移動は3次元的に複雑な動きを示すが一般に頭尾方向に最大で、下肺ほど大きい。逆に上肺では前後方向の動きが大きくなりやすい¹³⁾。

体幹部定位放射線治療を行う際の呼吸状態の違いによって分類する場合は、自由呼吸下照射法、浅呼吸指示下照射法、呼吸停止下照射法がある。呼吸位相の違いによって分類した場

表1 照射時の呼吸状態によるCT撮像法とinternal margin (IM)の取り方

呼吸状態	照射方法	CT撮像法	IMの取り方	IMの大きさ	照射時間
自由呼吸または浅呼吸	全時間	slow scan CT	透視画像などで評価した呼吸位相の再現精度とCT上の部分容積現象による画像評価時に必要な追加マージンを加える	大	短
自由呼吸または浅呼吸	同期 迎撃 追尾	呼吸停止下 fast scan CT	それぞれの照射方法に対応する照射中心の再現精度を加える	中 中 小	長 長 短
呼吸停止	呼吸停止下	呼吸停止下 fast scan CT	呼吸停止位置再現精度を加える	小	中

合には自由呼吸下全時間照射法，自由呼吸下追尾照射法，自由呼吸下同期照射法，任意呼吸位相呼吸停止下照射法，呼気相停止下照射法，吸気相停止下照射法がある。呼吸停止方法には，強制呼吸停止法と患者自己判断呼吸停止法の2つがある。呼吸状態に応じたCT撮像法を表1に示す。

呼吸性移動の抑制には，酸素吸入により浅呼吸をさせたり，ボディフレームの付属器で上腹部を圧迫して横隔膜の動きを抑制したりする方法が用いられている。また，呼吸モニタを用いてある呼吸時相での同期 (gating) や呼吸停止を行うこともある。呼吸停止は患者自身の判断でも十分な練習を行えば再現性は良好である¹³⁾。自由呼吸下に腫瘍容積を設定する場合は治療計画用CTで4秒程度のslow scanをする必要があるが，治療計画精度は正確性を欠く可能性がある。

e 照射ビーム設定法

肺の小腫瘍に対して大線量を投与するため，腫瘍内での均一な線量分布をつくることが重要であるが，このためには6MVまたは4MVのX線を用いることが推奨される。一般的には，非同一平面上での6～10門照射または多軌道の運動照射とすることが多いが，多発する(保険適応は3個まで)病変に対して定位放射線治療を追加する場合には，病変同士のビームの重なりを回避するため同一平面上でのビームでもよいとする意見もある。

f 線量分割

エビデンスに基づいた推奨線量，推奨分割法は現在のところ存在しないが，腫瘍中心位置での処方線量がBED (biologically effective dose, $a/\beta = 10\text{Gy}$) で100～120Gy程度の線量を2週間以内で照射することを1つの目安とすればよいと考えられる。日本の多施設研究結果によると，BEDが100Gy以上と未満で局所制御率も生存率も有意差をもってBEDが100Gy以上のほうが良好であった¹⁴⁾。具体的には10Gy×5～6回，12Gy×4～5回，15Gy×3～4回などが考えられる。現在進行中のT1N0M0非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第II相試験では48Gy/4回，総治療期間4～8日，許容総治療期間15日間としている。ただし，線量計算(モニタ値の算出)をする際には，不均質補正の有無，計算アルゴリ

ズムの種類，線量処方点の位置などによりモニタ値が大幅に変わり得ることに十分注意が必要である。

g) 照射時に固定精度を確認する方法

次のような方法がある。①リニアックグラフィー，②EPID (electronic portal imaging device)，③照射室内X線透視または撮像装置，④CT一体型リニアック，⑤動体追跡装置。最も汎用されているのはリニアックグラフィーである。ここで注意しなくてはならないのが，ランドマークとする骨構造は，呼吸性に動かない骨を用いて照合することである。すなわち，呼吸性に移動する肋骨をランドマークとすることは間違いであることに注意が必要である。

h) 線量分布の例

線量分布の一例を図2に示す。マルチリーフを備えた施設では，角度ごとに照射野形状が腫瘍形状に一致した3次元原体照射としてより腫瘍に局限した線量分布を得ることができ

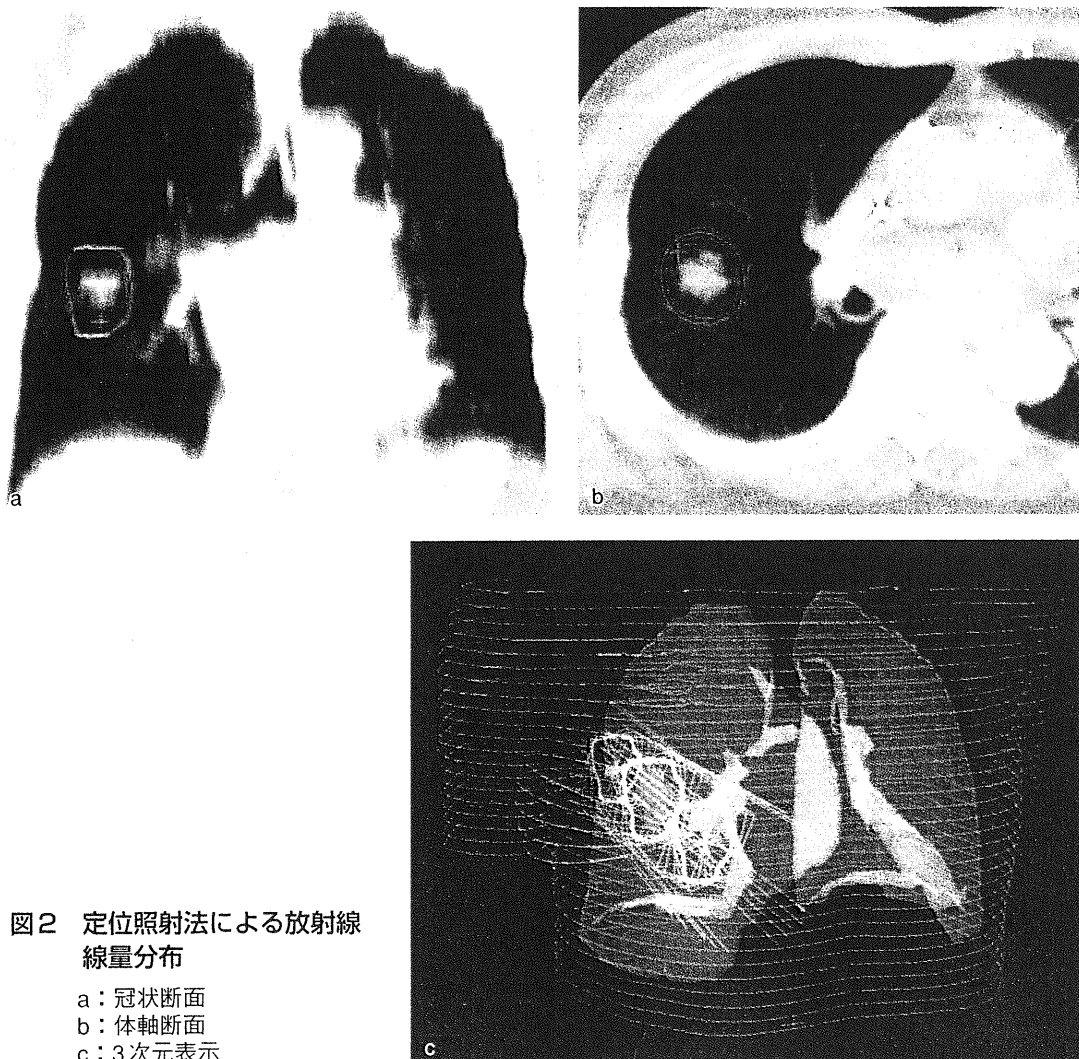


図2 定位照射法による放射線線量分布

- a: 冠状断面
- b: 体軸断面
- c: 3次元表示

る。

6 I期非小細胞肺癌に対する手術・従来型放射線治療・定位放射線治療の成績比較

I期非小細胞肺癌の放射線治療成績はさまざまな報告がある。治療成績を左右する症例背景としては、全身状態 performance status, 年齢, 呼吸機能, 腫瘍サイズ, すりガラス状陰影 (GGO) を含むか, staging に PET を用いているか, などのさまざまな因子が関与するため, 単純な比較は困難であることを知っておかなくてはならない。

a) 手術法

代表的な I 期非小細胞肺癌の手術成績を表 2 に示す^{15)~18)}。

表 2 をまとめると, 5 年生存率は病理病期では pIA 期で 67 ~ 80%, pIB 期で 57 ~ 68%

表 2 I 期非小細胞肺癌に対する主な手術成績

治療法	報告者(文献)	5年粗生存率	備考
手術	Mountain (15)	cIA : 61%, cIB : 40% pIA : 67%, pIB : 57%	世界最大の報告だが, やや古い
	Chang ら (16)	pIA : 80%, pIB : 68%	多数文献のレビュー
	Naruke ら (17)	cIA : 71%, cIB : 44% pIA : 79%, pIB : 60%	日本の成績(国立がんセンター)
	Shirakusa ら (18)	cIA : 72%, cIB : 50% pIA : 79%, pIB : 60%	日本の成績(全国調査)

p : pathological stage, c : clinical stage.

表 3 I 期非小細胞肺癌に対する主な従来型放射線治療成績

治療法	報告者(文献)	照射による局所無増悪率	5年粗生存率	5年原病生存率	備考
放射線	Sibley ら (20)	cI 期全体で 51%	cI 期全体で 13%	cI 期全体で 32%	50 ~ 80 Gy 局所再発は 49% で, 線量に依存する。局所制御されている症例群の予後は良好
	Hayakawa ら (21)		cI 期全体で 23%	cI 期全体で 39%	日本の 10 施設成績 (149 名) 55 ~ 75 Gy (平均 65 Gy) 死因の 57% が局所再発
	Jeremic ら (7)	cI 期全体で 55%	cI 期全体で 30%		1 回 1.2 Gy の hyperfractionation 69.6 Gy
	Cheung ら (9)		cI 期全体で 30% (3 年粗生存率)		4 Gy 12 回の hypofractionation 急性皮膚炎が 30% に生じた
	Kong ら (10)	68%	cI 期全体で 35%		3 次元原体照射による局所線量増加の有効性・安全性を唱えた最初の前向き試験。92 ~ 103 Gy (1 回 2.1 Gy) の線量群で局所制御率, 生存率ともに良好

注) c : clinical stage

であり、臨床病期ではcIA期で61～72%、cIB期で40～50%である。

b) 従来型照射法

前述のように、手術と放射線治療のランダム化比較試験は存在せず、対象患者の背景因子が大きく異なるため単純な比較はできないが、4cm未満の切除可能病変で、内科的に手術不能かまたは手術療法を拒否した70歳超の患者さんに関する報告によると、根治的放射線療法後の5年生存率は、根治目的で手術療法を施行した同年齢層の過去の成績とほぼ同様であったとする報告もある¹⁹⁾。

代表的なI期非小細胞肺癌の従来型放射線治療成績を表3に示す⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾²⁰⁾²¹⁾。

表3のデータをまとめると、照射による局所無増悪率は線量に依存して34～68%、5年粗生存率は13～35%、5年原病生存率は32～39%となる。

c) 定位放射線治療

I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の定まった治療計画や線量分割はなく、各施設によってさまざまな方法がとられている。多施設研究グループの多数例の分析によると、BED > 100GyとBED < 100Gyでの局所無増悪率の比較ではBED > 100Gyで有意差をもって局所制御が良好であった¹⁴⁾。表4に国内外の主要施設の定位放射線治療成績を示す^{22)～28)}。照射方法は異なってもBEDで100Gy以上の定位照射により良好な局所制御率と生存率が得られていることがわかる。アメリカでは日本の約2倍のBEDを処方しているが、安全性については許容されるとしている。日米の違いについては今後注意深く経過を追っていく必要があるだろう。

次に、肺定位照射のパイオニアであり肺定位照射成績のgold standardとしての植松らの報告²²⁾と、これとは別に全国主要13施設でBED (α/β 値 = 10とする)で100Gy以上照射したI期非小細胞肺癌症例の治療成績¹⁴⁾を表5に示す。植松らの単独施設での報告とほぼ同様の局所制御率・生存率が得られていることがわかる。

表4 I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績(単一施設ごとの比較)

報告者(文献)	患者数	総線量*	1回線量*	BED**	中間観察期間	局所増悪率	3年粗生存率
植松ら(22)	50	72 Gy	7.2 Gy	124 Gy	60カ月	6%	66%
永田ら(23)	42	48 Gy	12 Gy	106 Gy	52カ月	3%	82%
福本ら(24)	17	48～60 Gy	6～7.5 Gy	99～137 Gy	24カ月	6%	NS
大西ら(25)	26	72 Gy	7.2 Gy	124 Gy	24カ月	8%	75%
Hofら(26)	10	19～26 Gy	19～26 Gy	55～94 Gy	15カ月	20%	NS
McGarryら(27)	47	75 Gy	25 Gy	262.5 Gy	15カ月	13%	NS
Wulfら(28)	12	57～72 Gy	19～24 Gy	165～245 Gy	10カ月	5%	NS

*：線量は isocenter にて計算。 **：BED：biologically effective dose ($\alpha/\beta = 10$ Gy) recalculated at the isocenter.
NS：明記されず。

表5 I期非小細胞肺癌に対する定位照射治療成績(植松らの報告と多施設データの比較)

	植松ら(文献22)	多施設データ(文献14から改編)
症例数(合計)	50	223
T1N0M0	24	144
T2N0M0	26	79
観察期間(中間値)	22～66(36)カ月	10～128(38)カ月
局所制御率	94%	90%
肺門・縦隔リンパ節転移	4%	9%
遠隔転移	14%	19%
grade 3以上の有害事象	0%	3%
3年粗生存率	66%	59%
3年原病生存率	88%	78%
5年粗生存率	55%	49%
5年原病生存率	81%	73%
手術可能症例の3年粗生存率	86%	82%
手術可能症例の5年粗生存率	77%	72%

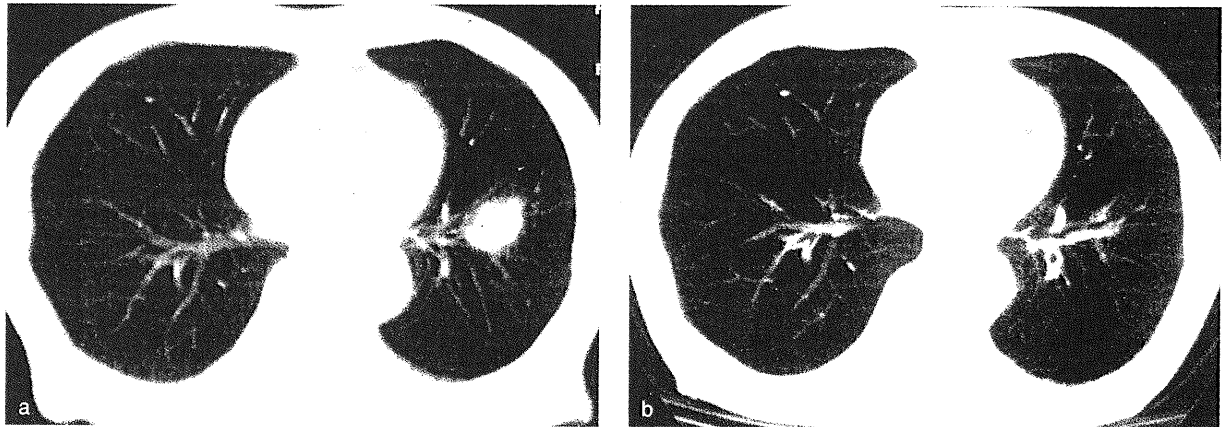


図3 肺癌定位照射例

a: 照射前, b: 照射後6カ月。80歳, 男性。T2N0M0腺癌, 72Gy/10回/5日間。照射後6カ月で腫瘍は完全に消失。放射線肺炎も発生せず。その後3年間無再発健存中。

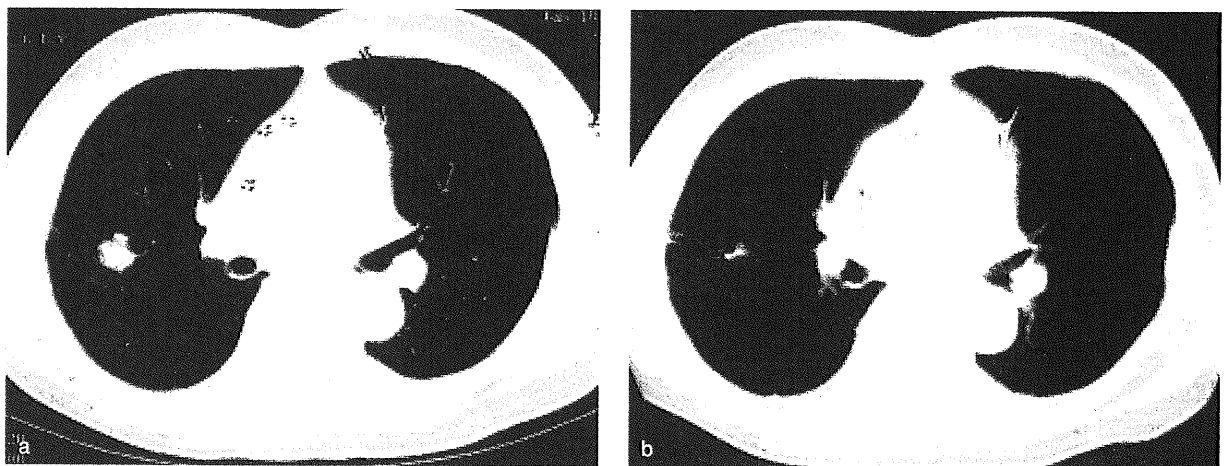


図4 肺癌定位照射例

a: 照射前, b: 照射後12カ月。78歳, 男性。T1N0M0腺癌, 72Gy/10回/5日間。照射後6カ月で腫瘍はほぼ消失し癒痕様になった。その後2年間無再発で健存中。

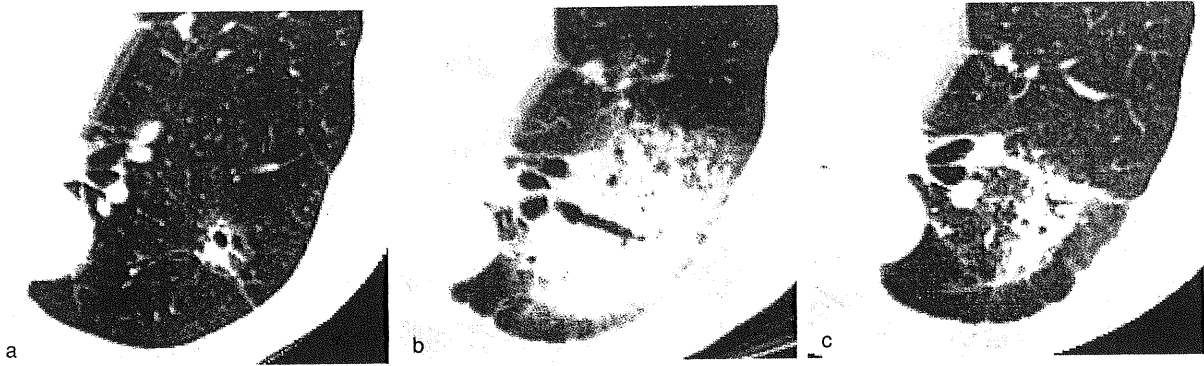


図5 定位放射線治療後の肺炎の経過

a: 照射前, b: 照射後5カ月, c: 照射後12カ月。74歳, 男性。T1N0M0 腺癌, 72Gy/10回/5日間。照射後3カ月で高線量域にほぼ一致して硬化肺様の放射線肺炎が発生したが, 症状は軽微な咳のみであった。12カ月後, 放射線肺炎は縮小し腫瘍部位と一体化して器質化している。

【症例】

I期非小細胞肺癌に対する定位照射後の代表的な経過を示す症例を図3～5に示す。

7 放射線治療中および治療後の対応

a 有害事象

まだ定位照射の歴史は浅く, 線量による長期的な毒性については不明な点が多い。I期肺癌の場合には高線量の照射容積は小さく, 呼吸機能に対する影響は非常に少ない¹⁴⁾が, 肺線維症が基礎にある症例では間質性肺炎の悪化に十分注意が必要である。また, 腫瘍が食道・腹腔臓器・肺動脈・胸壁の近傍に位置する場合には穿孔・出血・潰瘍形成といった合併症が非常に稀だが報告されている。また, 脊髄・心・気管・大動脈に対しては, 1回大線量で照射された場合の合併症は未知の部分が多く残されている。線量制約に関する詳細は, 定位放射線治療ガイドライン¹²⁾を参照されたい。

重症化する頻度は低いが, PTVの大きさや肺基礎疾患の有無により問題になりやすいのは放射線肺炎である。従来型照射法における放射線肺炎の発生リスク指標である V_{20} (正常肺からPTVに重なる部分を引いた容積中の20Gy以上照射された部分の割合) $<40\%$ という目安は, 直径5cm以内程度であれば3次元的な照射ビームの設定により総線量80Gy/40回程度までであれば比較的安全に照射可能である。しかし, 1回大線量で限局性集中照射である定位放射線治療では, 放射線肺炎の明確なリスク指標が確立されていないのが現状であり, 今後多くの症例蓄積と観察期間を増すことによって信頼度の高い指標を提示していかなくてはならない。

これまでの報告を参照する限りは, 肺野末梢型の腫瘍であればBED ($\alpha/\beta = 10\text{Gy}$)で100～120Gyの範囲ならばほぼ安全である。ただし, 症例に提示したように, 肺線維症や間質性肺炎を合併した症例は, 照射野外に及ぶ致死性の放射線肺炎を生じることがあり(図6),

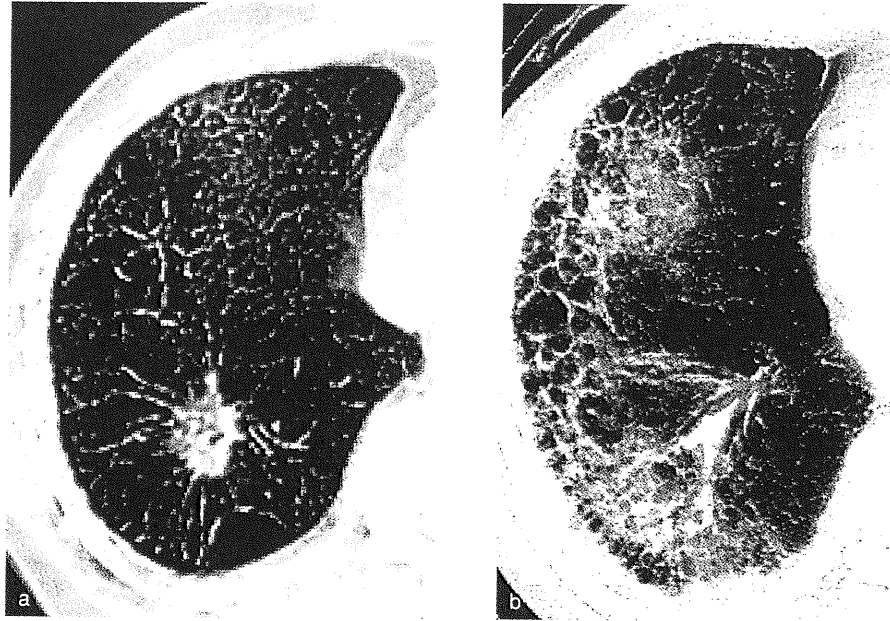


図6 肺線維症のある症例での定位放射線治療後のびまん性間質性肺炎の増悪
a：照射前，b：照射後6カ月。55歳，男性。

表6 死亡率と後遺症発生率：手術と定位照射の比較

治療法と年齢	死亡率	後遺症発生率
部分切除	1.3%	10%
肺葉切除(全体)	3.2%	19%
60歳未満	1.3%	7%
60～80歳	5.5%	14%
80歳以上	8.1%	20%
定位照射	0.5%以下	2%

定位照射の適応から外すか、十分な注意および患者への説明と同意を必要とする。

死亡率や後遺症発生率についての手術¹⁸⁾²⁹⁾と定位照射の比較¹⁴⁾を表6に示す。定位照射法が手術に比べていかに低侵襲で安全な治療かは明らかである。

b) 非治癒および再発例への対応

1) 手術不能患者の場合

従来型放射線治療や定位放射線治療後の局所再発に対しては、一部の施設で再定位照射を追加している報告もあるが、有害事象の重篤化の可能性については不明な点が多く十分な注意が必要である。可能であれば化学療法を行う場合もあるが、高齢者や全身状態の不良な患者が多いことから耐容性が低く、効果については確実ではない。

2) 手術可能(手術拒否)患者の場合

局所再発であれば、救済手術が選択肢になる。照射後の胸膜癒着の可能性は考えられるが、

手術不可能になることはほとんどないと考えられている。また、領域リンパ節に対しては、限局していれば救済手術を行うか、化学療法と放射線治療を組み合わせる可及的に積極的な治療を行う適応が考えられるが、前照射との線量分布の重なりが問題になることも多く、再照射には十分注意が必要である。

8 I期非小細胞肺癌に対する将来的標準治療確立に向けて

手術(表2)と比較して従来型放射線治療成績(表3)は局所制御が不良であり、生存率も劣ると考えられるが、定位放射線治療成績(表4, 5)は症例数や観察期間が十分でないことに注意が必要であるが、現時点までは手術成績と遜色ない。

また、定位放射線治療成績から手術可能症例のみを抽出して手術成績と比較したとしても、定位放射線治療群は平均年齢が75歳前後と手術群に比べて10歳ほど高く、また手術可能とはいっても何らかの合併症を持ち合わせている患者も多い。病期別の75歳以上と未満の手術成績の比較では、特にI期では年齢により有意差をもって75歳以上では予後不良とする報告がある³⁰⁾。したがって、手術可能症例のみを抽出した定位放射線治療成績は、手術成績に比べてさらに負のバイアスを内在させており、定位放射線治療を支持できる1つの要素であると考えられる。

なぜ腫瘍局所のみをピンポイントで照射する定位照射が、腫瘍を肺葉ごと切除しリンパ節郭清も行う手術成績と並びまた上回る可能性があるかについては次のような考察ができる。

1つは、手術侵襲の存在である。手術侵襲によりサイトカインとカテコラミンが大量に放出されるが、いずれも癌に対する免疫環境を著しく悪化させることがわかっている。Yimらは、開胸下肺葉切除術(open)と胸腔鏡下ビデオ支援手術(video-assisted thoracoscopic surgery: VATS)後の血中IL-6, IL-8の時間的推移を比較して、侵襲の大きな開胸下肺葉切除術にて開胸下肺葉切除術で血中IL-6, IL-8が高値を示すことを報告している³¹⁾。IL-6はがん免疫を抑制し、IL-8はがん細胞を活性化することがわかっており、これらの基礎的事実から低侵襲治療が良好な結果に結びつく可能性があることは説明づけられる。小泉らは、病理病期I期の非小細胞肺癌に対する開胸下肺葉切除術とVATS成績を比較して、低侵襲なVATS成績が良好であったと報告している³²⁾。

また、CT上明らかなリンパ節腫大がなくても20~30%程度リンパ節転移があるはずの臨床病期I期において、定位照射によりリンパ節には全く治療を加えなくてもリンパ節再発が10%程度しかなかったことは、定位照射のような無侵襲に近い治療後は半数以上の転移リンパ節は放置しても必ずしも大きくなってこないことを意味している。

9 まとめ

最先端技術として登場した体幹部定位放射線治療は、I期非小細胞肺癌に対する治療戦略

において、効果・有害事象のいずれにおいても従来型放射線治療に対する優位性はほぼ間違いない。手術と比べた場合の治療成績の比較は成熟していないが、これまでの後ろ向き研究報告をまとめると、効果は手術と遜色なく、また有害事象は少ないことに対する反証はみられない。前向き研究については、JCOG放射線治療グループによるIA期非小細胞肺癌に対する多施設での第II相試験が進められており、現在2年目である。この結果が心待ちにされるが、これまでの後ろ向き研究結果を裏切るものでなければ、いずれ手術とのランダム化比較試験を行う理論的根拠となるであろう。

現時点で既に手術不能患者に対しては、定位放射線治療が第一選択とすべき治療といえるだろうが、手術可能患者を対象にした慎重な第II相または第III相試験により、定位放射線治療が患者の条件（年齢、呼吸機能、全身状態など）によらない標準治療としての地位を確立することができるかどうか試されるであろう。

文献

- 1) Morice RC, Peters EJ, Ryan MB et al : Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest* 1992 ; 101 (2) : 356-61.
- 2) Giraud P, Antoine M, Larrouy A et al : Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 48 : 1015-1012.
- 3) Gdeedo A, Schil PV, Corthouts B et al : Comparison of imaging (iTNM) and pathological (pTNM) staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 ; 12 : 224-227.
- 4) Bradley JD, Wahab A, Lockett MA et al : Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with stage I non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 342-347.
- 5) Graham MV, Purdy JA, Emami B et al : Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 323-329.
- 6) Narayan S, Henning GT, Ten Haken RK et al : Results following treatment to dose of 92.4 or 102.9 Gy on a phase I dose escalation study for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004 ; 44 : 79-88.
- 7) Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al : Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 38 : 521-525.
- 8) Jeremic B, Classen J, Bamberg M : Radiotherapy alone in technically operable medically inoperable, early-stage (I / II) non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 119-130.
- 9) Cheung PC, Yeung LT, Basrur MV et al : Accelerated hypofractionation for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 1014-1023.
- 10) Kong FM, Haken RK, Schipper MJ et al : High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small cell lung cancer : long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 324-333.
- 11) Fowler JF, Chappell R : Non-small cell tumors repopulate rapidly during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 46 : 516-517.
- 12) 大西 洋, 平岡真寛 監修 : 詳説・体幹部定位放射線治療—ガイドラインの詳細と照射マニュアル, 東京, 中外医学社, 2006.
- 13) Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T et al : CT evaluation of patient deep inspiration self-breath-holding : how precisely can patients reproduce the tumor position in the absence of respiratory monitoring devices? *Med Phys* 2003 ; 30 : 1183-1187.