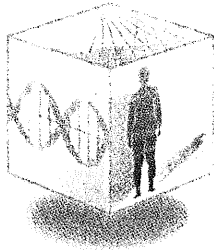


- 14) Onishi H, Araki T, Shirato H et al : Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma : clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study. *Cancer* 2004 ; 101 (7) : 1623-1631.
- 15) Mountain CF : The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000 ; 18 : 106-115.
- 16) Chang MY, Sugarbaker DJ : Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2003 ; 21 : 74-84.
- 17) Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H et al : Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification : the Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 : 1759-1764.
- 18) Shirakusa T, Kobayashi K : Lung Cancer in Japan : analysis of lung cancer registry for resected cases in 1994. *Jpn J Lung Cancer* 2002 ; 42 : 555-562.
- 19) Noordijk EM, vd Poest Clement E, Hermans J et al : Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother Oncol* 1988 ; 13 (2) : 83-89.
- 20) Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB et al : Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer : The Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40 : 149-154.
- 21) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y et al : Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999 ; 26 : 137-142.
- 22) Uematsu M, Shioda A, Suda A et al : Computed tomography-guided frameless stereotactic radiography for stage I non-small-cell lung cancer : 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 666-670.
- 23) Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y et al : Clinical outcomes of a phase I/II study of 48Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 1427-1431.
- 24) Fukumoto S, Shirato H, Shimizu S et al : Small-volume image-guided radiotherapy using hypofractionated, coplanar, and noncoplanar multiple fields for patients with inoperable stage I nonsmall cell lung carcinomas. *Cancer* 2002 ; 95 : 1546-1553.
- 25) Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T et al : Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique : patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer* 2004 ; 45 : 45-55.
- 26) Hof H, Herfarth KK, Munter M et al : Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 6 : 335-341.
- 27) McGarry RC, Papiez L, Williams M et al : Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma : phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 1010-1015.
- 28) Wulf J, Haedinger U, Oppitz U et al : Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases : a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 : 186-196.
- 29) Deslauriers J, Ginsberg RJ, Dubois P et al : Current operative morbidity associated with elective surgical resection for lung cancer. *Can J Surg* 1989 ; 32 : 335-339.
- 30) 中川達雄, 奥村典仁, 三好健太郎 他 : 高齢者非小細胞肺癌手術症例の臨床的検討. *肺癌* 2005 ; 45 : 697-703.
- 31) Yim APC, Wan S, Lee TW et al : VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 70 : 243-247.
- 32) 小泉 潔. 肺癌外科治療長期予後に及ぼす周術期要因. *日胸* 2005 ; 64 : 679-689.



# 6. 肛門癌

---

唐澤克之, 岡本雅彦, 吉田大作

## 1 はじめに

本書に取り扱われている疾患のなかで、現時点で日本と欧米との間で最も手術と放射線治療に対する考え方の差が大きい疾患の1つが肛門癌である。すなわち日本ではまだ外科切除が第一選択と考えられている施設が多くを占めているのに対して、欧米では早期癌はもとより局所進行癌までもが第一選択の治療が化学放射線療法（CRT）であるとされ<sup>1)</sup>、標準的な手術法である腹会陰式直腸切断術（APR）は放射線治療により制御できずに再発した症例の救済のためにとっておくという治療法になっている。この一因は現在までの本邦の放射線治療側のマンパワーおよびアクセスの問題もあるが、この疾患の罹患率が非常に少ないということも外科医の認識を変えるということに至らず、標準治療の発展の妨げになってきたと考えられる。欧米でも30年ほど前まではAPRが標準治療であったが、CRTを術前に行った症例に組織学的CRとなった症例があったことから、パラダイムシフトが起こった<sup>2)</sup>。よって本邦でも今後CRTが標準治療となることが予測されるが、放射線治療サイドとしては本疾患の治療法とその成績の認識が必要である。

人工肛門も管理の仕方によっては社会生活を営むうえでハンディキャップを少なく保つことが可能であるが、確実とはいえないまでも、肛門を残して治癒する可能性がある程度存在する治療法がある場合はそちらが好まれる、という点からみて、人工肛門の有無はQOLに極めて大きな影響を与える因子であるということがいえる。

本項では、本邦における外科成績と欧米でのCRTの成績をまず比較し、続いて本邦初となるCRTの治療成績を記載し、さらに欧米における標準治療法を紹介する。肛門癌の保存的治療法について、今後の発展を期待したい。

## 2 手術との治療成績の比較

欧米での肛門癌のAPRによる治療成績の報告はMedlineを調べた限りでは、最近のもの

は全くない。国内の成績も医学中央雑誌を検索したところ、単施設での報告は見当たらず、唯一大腸肛門病学会の肛門扁平上皮癌の治療の実態調査の報告の1編<sup>3)</sup>のみであった。その報告によれば、全国73施設において肛門扁平上皮癌は226例の治療が行われ、そのうちAPRは143例(68.4%)に施行された。放射線を主体とした治療は16例(7.1%)にとどまった。早期のものに放射線治療例が多かった。年代別には1989年まではAPRの割合が89.0%の症例に、1990～1994年には65.2%に、そして1995年以降では49.0%と次第にその割合は低下してきていた。全例の5年生存率は51.4%で、進行期別ではAPRを行った症例とそれ以外の症例の間で有意な差は認められなかった、としている。

一方CRTの成績は、早期ではNigroらの報告<sup>2)</sup>以降も扁平上皮癌では80～90%のCR率が続き、アメリカでは最も多くの場合APRは救済用とされている。CR率50～75%であるT3以上の腫瘍でも人工肛門造設術は救済用にとっておかれて、全生存率は満足のいくものである<sup>4)</sup>。併用化学療法薬剤としては5-FUとの併用でMMCが主体として用いられており、報告された成績<sup>4)</sup>ではCR率が81～87% (平均84%)、局所制御率は64～86% (平均73%)、5年生存率は66～92% (平均77%)とされている。進行期別にはT1-2は90%以上のCR率、salvageも含めて80～90%の局所制御率、T3-4は50%はsalvageのAPRが必要となるが、もしCRになればAPRは25%しか必要でないとされている。またCRTを行って、CRにならずに再燃するか、もしくはCRになっても再発した症例にAPRを行った結果は約3～5割の長期生存が得られており、まずCRTで高率に治癒させておいて、救済的にAPRを行うということが許容されている。

またCRTと放射線単独の比較では、以前の大きなランダム化比較試験(RCT)の結果<sup>5)6)</sup>より、局所制御率、肛門温存率における優位性から化学療法の併用が標準とされてきているが、放射線単独で外部照射による線量増加<sup>7)</sup>や小線源治療の併用<sup>8)</sup>により、治療成績を上げようとする試みもなされている。しかしこれらは現在欧米で標準と考えられている45Gy/25Fr + MMCの成績と同等な局所制御率および生存率を示すものの、有害事象の発生確率が高く、注意して用いられなければならない。

### 3 国内データの治療成績



肛門癌の放射線治療成績が単施設でまとまったものがないため、その現状を把握する目的で本年1～3月にかけて日本の主要施設に調査票を送付し、後方視的調査を行った。その結果32施設より回答をいただき、全部で140例の調査票が集計され、解析を行った。以下に根治目的で治療された症例のデータ(61例分)を記載する。また肛門癌はⅢ期においてもCRTで十分根治的なため、Ⅲ期(ⅢAおよびⅢB期)も解析対象に含んだ。この場をお借りしてアンケート調査にご協力いただいた施設に感謝申しあげる。

根治目的で治療された61症例の年齢は32～92歳(中央値68歳)、男女比が13:48、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の全身状態 performance status (PS) 0/1/2

/3/不明がそれぞれ23/25/7/1/5, UICCの臨床病期分類(表1, I/II期については巻頭vii頁の表参照)ではI/II/III A/III B期がそれぞれ3/33/9/16, 組織学的には扁平上皮癌/腺癌/類基底細胞癌/移行上皮癌/不明がそれぞれ51/5/3/1/1であった。総線量は40~76Gy, 中央値は59.6Gyであった。5例に小線源治療が施行された。44例で同時化学療法が併用された。化学療法のレジメンは5-FU+MMCが20例, 5-FU+CDDPが16例, 5-FU単独が6例, その他が2例であった。生存者の経過観察期間の中央値は42.5カ月(8.6~108カ月)であった。

治療終了時に41例がCR, 19例がPRであった。2年, 5年の全生存率はそれぞれ90%, 77%であった(図1)。進行期別にはI期が100%, 100%, II期が95%, 75%, III A期が88%, 88%, III B期が80%, 68%であった。局所再発は12例に生じた。またリンパ節再発が6例に, 遠隔再発が6例にそれぞれ認められた。全例の2年, 5年の局所制御率は81%, 73%であった(図1)。放射線の線量と局所制御との間には有意な関係は認められなかった。また進行期別に局所制御率, 生存率に差は認められなかった。また組織別に治療成績に差は

表1 肛門癌のStage分類(III A, III B)

stage 分類	T分類	N分類
stage III A : T1, 2, 3N1 M0 T4N0M0	T1 : 長径2cm以下の腫瘍 T2 : 長径2~5cmの腫瘍	N1 : 傍直腸リンパ節転移 N2 : 片側の内腸骨リンパ節, および/または片側鼠径リンパ節への転移
stage III B : T4N1 M0 anyTN2,3M0	T3 : 長径が5cmを超える腫瘍 T4 : 大きさにかわらず隣接臓器, すなわち腔, 尿道, 膀胱などに浸潤する腫瘍 ※直腸壁, 肛門周囲皮膚, 皮下組織または括約筋などのみへの浸潤はT4に分類しない	N3 : 傍直腸リンパ節および鼠径リンパ節への転移, および/または両側の内腸骨リンパ節, および/または両側鼠径リンパ節への転移

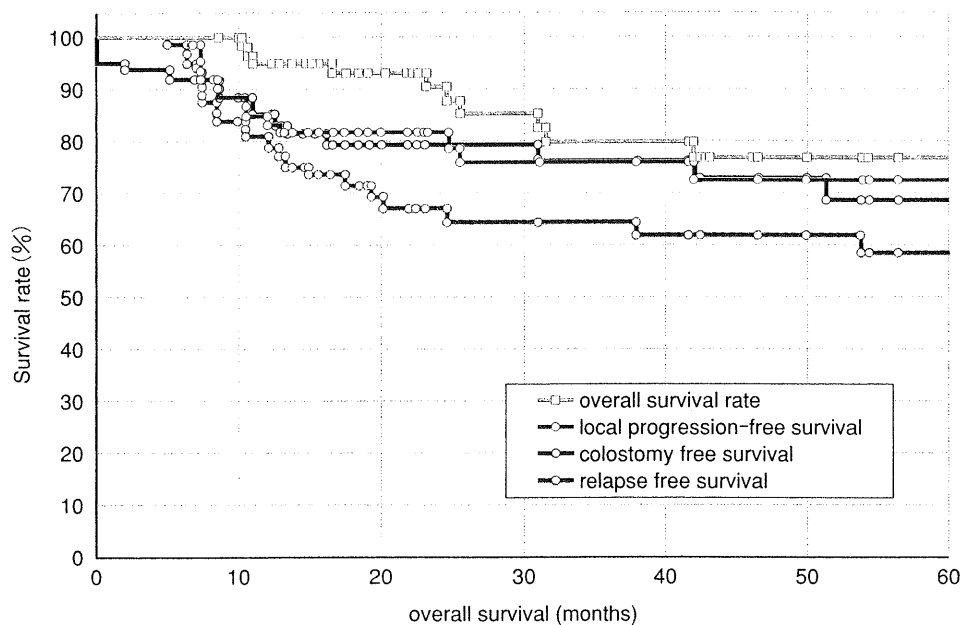


図1 生存率曲線

認めなかった。12例において局所腫瘍未消失，もしくは局所再発により人工肛門が造設された。2年，5年の非人工肛門造設生存率は79%，69%であった（図1）。また全例の2年，5年の無再発生存率は67%，58%であった（図1）。Ⅱ度の有害事象は皮膚粘膜炎24例，下痢5例，悪心5例，白血球減少症4例，貧血2例，食思不振1例であった。Ⅲ度の有害事象は皮膚粘膜炎17例，下痢3例，白血球減少症3例，食思不振3例であった。Ⅳ度の有害事象は皮膚炎1例，瘻孔形成1例であった。

## 4 標準的治療方法

肛門癌の標準治療は現在わが国では確立されていない。欧米ではCRTが標準治療とされている。現在最も標準と考えられている治療方法はRadiation Therapy Oncology Group (RTOG) の肛門癌の第Ⅲ相試験であるRTOG98-11<sup>9)</sup>の標準治療アームであるMMC + 5-FU + 放射線治療45Gy/25Frという方法である。

放射線治療は6MV以上のエネルギーのX線を用いて行う。治療体位は背臥位で，前後対向2門もしくは前後左右4門照射にて行う。1回線量は化学療法との併用のため1.8Gyが望ま

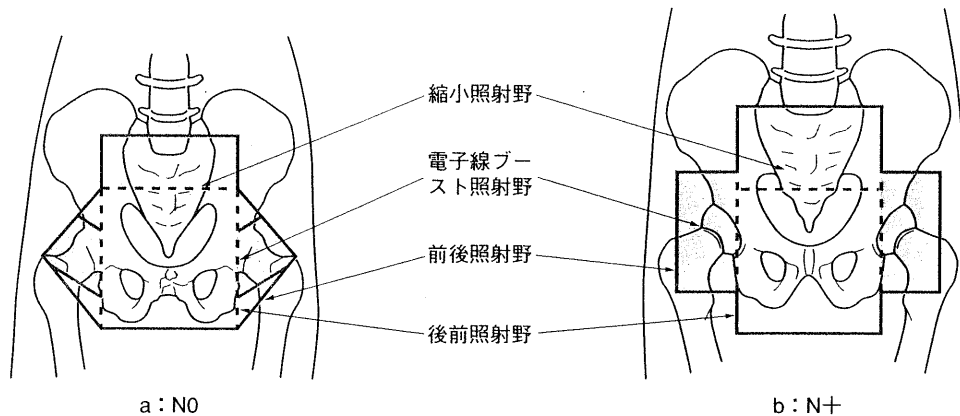


図2 肛門癌の前後対向2門照射野の例 (RTOG98-11 プロトコルより改変)

鼠径部は後方からの照射野からは外し，電子線で補う。総線量30.6Gyから上縁を仙腸関節の下縁に下げる。

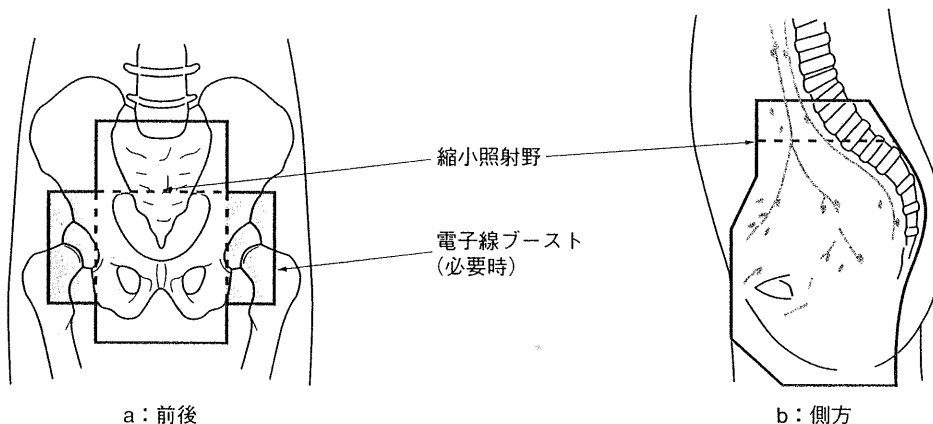


図3 肛門癌の4門照射の照射野の例 (RTOG98-11 プロトコルより改変)

側方照射野では鼠径リンパ節を含むようにする。30.6Gyにて縮小する。

しい。最初の30.6Gy/17Frまでは原発巣，および骨盤内リンパ節と鼠径リンパ節を標的体積とし，照射体積は上縁がL5～Sの椎間，下縁が肛門から2.5cm下方，そして側縁は前後方向からの照射では外鼠径リンパ節を含む範囲であるのに対し，後前方向からの照射では外鼠径リンパ節を含まずに坐骨結節から2cm外側に設定する。側方からの照射野の照射範囲は骨盤と鼠径リンパ節を含む範囲に設定する。そして30.6Gy以降は照射野上縁を仙腸関節の下縁にまで下げて，14.4Gy/Frを追加する(図2，3)。後方からの照射野に鼠径リンパ節が含まれないため，線量が不足する分は電子線で追加する。総線量45Gyを5週間にて投与した後，T2例で残存が認められる例，N+例，T3-4例に関しては，最初の腫瘍の位置から2～2.5cmのマージンを設定して，10～14Gy/5～7Fr追加する。照射法および治療体位は背臥位にてX線照射を行うか，碎石位にて肛門部を直接電子線で照射するかはケースバイケースとする。

化学療法は放射線治療開始の週と第5週に2コース同時併用する。MMCは第1日と第29日に10mg/m<sup>2</sup>をボーラス投与する。5-FUは第1～4日と第29～32日に1日あたり1,000mg/m<sup>2</sup>を持続投与する。

以上がRTOGによる標準治療法であるが，同じプロトコルで試験治療とされている治療法はMMCの代わりにCDDP (75mg/m<sup>2</sup>)を用い，CDDP + 5-FUで2コースのネオアジュバント治療を行ったうえで，さらに2コースCDDP + 5-FUを放射線治療と同時併用するもので，現在症例の集積は終了しており，今後あるいは標準治療となる可能性がある(その後この成績は2006年のASCO(米国臨床腫瘍学会)で発表されたが，CDDPを使用したグループの優位性は示されなかった)。

## 5 代表的な治癒症例

以下にCRTで治癒が得られた症例を提示する。なお，症例の提示には群馬県立がんセンター放射線科部長の玉木義雄先生の御厚意を頂いた。感謝申上げる。

- ・症例：59歳，女性
- ・病理：P/D SqCC，病期；cT4(vagina inv.) N0M0 III A期
- ・治療方針：CRT(RT + 5-FU + MMC + CDDP)
- ・現病歴：3年前，痔に対し手術施行。その後も肛門部痛持続し，初診1カ月前より下血出現。近医にて直腸診上腫瘤性病変あり，治療目的に外科初診。諸検査の後全麻下に外科にて腫瘍部分切除→SqCC。CRT目的に放射線科受診。シミュレーション後，CRT開始(day 1)

a 初回治療

【放射線治療】

仰臥位	前後対向2門	10MV	1.8Gy/Fr	TD32.4Gy/18Fr (day 1 ~ 25)
照射野縮小	前後対向2門	10MV	1.8Gy/Fr	TD3.6Gy/2Fr (day 26 ~ 29)
照射野縮小	前後対向2門	10MV	1.8Gy/Fr	TD9.0Gy/5Fr (day 30 ~ 36)
照射野縮小	1門	3MV	1.8Gy/Fr	TD5.4Gy/3Fr (day 37 ~ 39)
			合計	TD50.4Gy/28Fr/39days

【化学療法】

5-FU	750mg/body	day 1 ~ 5, 29 ~ 33 (24h)
MMC	10mg/body	day 1, 29 one shot

b 追加治療

2週間後の生検にて残存(+), 再度施行した生検では(-)であったが, 追加治療を施行した。

【放射線治療】

1門	3MV	6Gy/FrTD18Gy/3Fr (day 73 ~ 79)
----	-----	--------------------------------

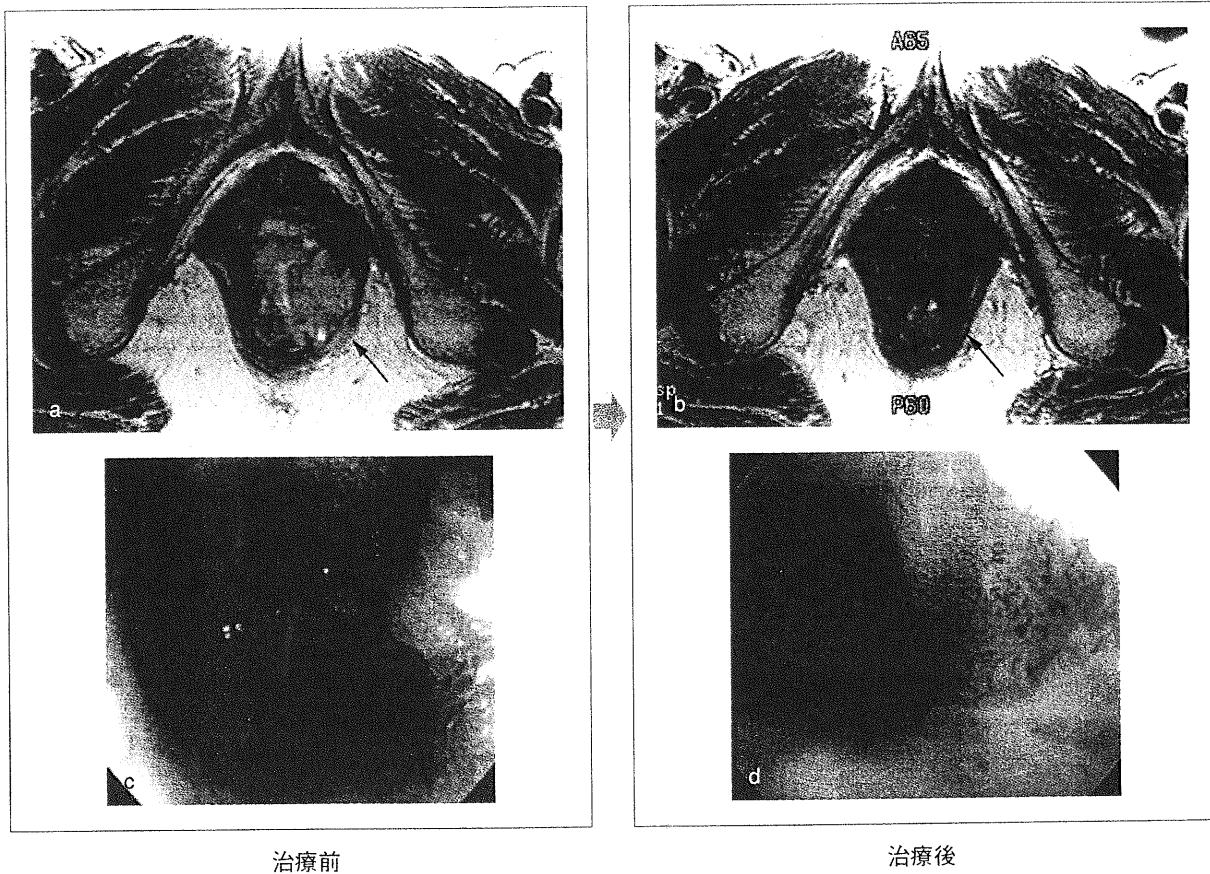


図4 MRI：肛門左壁に腫瘍（原発巣）を認める(a)。治療により完全に消失している(b)。  
内視鏡：肛門左壁に周堤を形成したII型の腫瘍を認める(c)。同じく治療により完全に消失している(d)。

## 【化学療法】

5-FU      750mg/body    day 73 ~ 78  
CDDP      100mg/body    day 73

### c) 治療効果

- ・効果判定：CR [触診 + MRI + 内視鏡上] (図4)
- ・有害事象：皮膚炎 (肛門, 陰唇) G-2
- ・腫瘍マーカー：CEA 8.5 (day 37), 0.9 (day 95)
- ・治療後経過：6年8カ月後無病生存中

## 6 合併症

総線量は60Gy程度で極端に多くはないものの、化学療法の併用からさまざまな合併症(有害事象)が生じる。急性期に頻発するものとしては、皮膚粘膜炎、血球減少症、下痢、悪心・嘔吐等の消化管症状などである。遅発性の有害事象としては皮膚粘膜の萎縮、消化管の瘻孔形成、そしてリンパ節への照射による下肢の浮腫、肛門部への過線量による肛門の壊死などである。

## 7 経過観察上の注意

鼠径リンパ節への再発は好発するため、同部の触診および超音波検査は重要である。局所制御を観察するために直腸診は必須である。

肛門癌の場合、反応が緩徐であるため、CRとならない症例でも数カ月してCRとなることがある。アメリカでは6週間ごとに経過を観察し腫瘍が大きくなってこなければ、経過観察を続ける方針をとっている施設もある。

また本治療法は、局所を制御すると同時にQOLを保持することが重要である。原発巣がCRになるまで時間がかかることから、規定の治療の終了時にCRとなっていないために、総線量を60Gyを超えて投与していく際には有害事象に対する注意が必要である。

## 8 まとめ

肛門癌、特に扁平上皮癌は早期癌および局所進行癌ともにCRTによる良好な治療成績が報告され、欧米ではCRTが標準治療とみなされて久しい。一方今回の調査により、わが国における肛門癌に対する(化学)放射線療法の実態がわかり、これまで報告されてきた欧米の成績、およびわが国での手術の成績と比較しても遜色のない成績であることがわかった。本疾患が稀な疾患で放射線の治療法および抗癌剤の併用法等まだ確立したものはないが、今



後CRTが治療法の主体となるためにも，わが国でも多施設共同試験が行われなければならない。またその際には外科医の協力が必須である。

## ● 文献

- 1) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/anal/healthprofessional>
- 2) Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr : Combined therapy for cancer of the anal canal : a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974 ; 17 (3) : 354-356.
- 3) 鮫島伸一，澤田俊夫，長廻 紘 : 本邦における肛門扁平上皮癌，痔瘻癌の現況，第59回大腸癌研究会アンケート調査報告。日本大腸肛門病会誌 2005 ; 58 : 415-421.
- 4) Minsky BD : Cancer of the anal canal. Leibel SA, Phillips TL eds, *Textbook of Radiation Oncology*, 2nd ed, Philadelphia ; Saunders, 2004 ; 913-922.
- 5) UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party : Epidermoid anal cancer : results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996 ; 348 : 1049-1054.
- 6) Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al : Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer : results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 (5) : 2040-2049.
- 7) Martenson JA Jr, Gunderson LL : External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* 1993 ; 71 (5) : 1736-1740.
- 8) Papillon J, Montbarbon JF : Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 1987 ; 30 (5) : 324-333.
- 9) <http://www.rtog.org/members/protocols/98-11/9811.pdf>
- 10) Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al : Intergroup RTOG 98-11 : A phase III randomized study of 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin, and radiotherapy versus 5-fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy in carcinoma of anal canal. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (suppl).

**詳説**

# 体幹部定位放射線治療

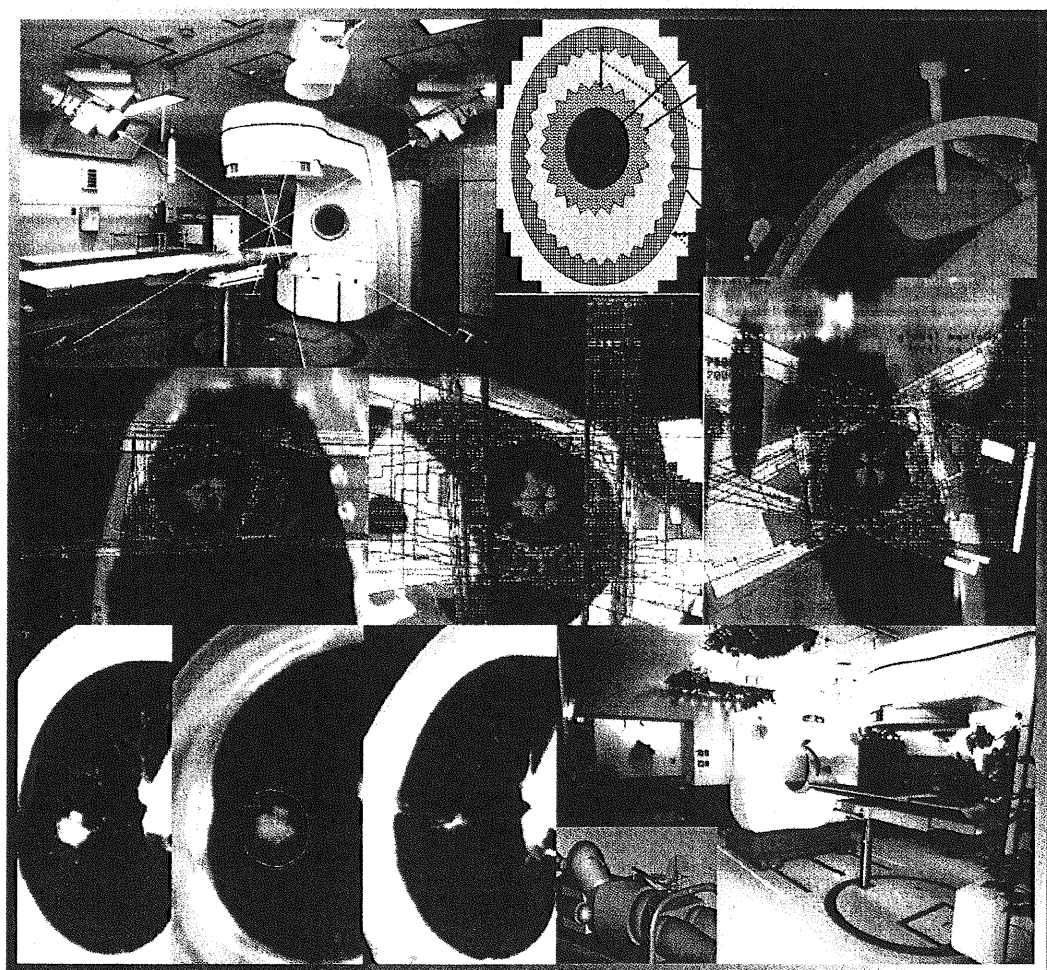
ガイドラインの詳細と照射マニュアル

**監修**

大西 洋  
平岡真寛

**編著**

佐野尚樹  
佐々木潤一  
西尾禎治  
白土博樹  
永田 靖  
小久保雅樹  
高山賢二  
舘岡邦彦  
矢野慎輔



中外医学社

**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

**監修** 大西 洋      平岡真寛

**編著** 佐野尚樹      佐々木潤一      西尾禎治  
白土博樹      永田 靖      小久保雅樹  
高山賢二      舘岡邦彦      矢野慎輔

**後援** 先進的高精度三次元放射線治療による  
予後改善に関する研究班  
(班長 平岡真寛)

中外医学社

## 執筆者（執筆順）

---

平岡真寛	京都大学医学部放射線科
白土博樹	北海道大学医学部放射線科
大西洋	山梨大学医学部放射線科
五味光太郎	癌研有明病院放射線治療科
小久保雅樹	先端医療センター映像医療研究部
永田靖	京都大学医学部放射線科
高山賢二	京都大学医学部放射線科
鈴木実	原子炉実験所附属粒子線腫瘍学研究センター
羽生裕二	東京女子医科大学放射線腫瘍部
高井良尋	東北大学医学部保健学科
唐澤克之	東京都立駒込病院放射線科
石倉聡	国立がんセンター東病院放射線部
木村智樹	香川大学医学部放射線科
青山裕一	名古屋大学附属病院放射線部
佐々木潤一	大阪成人病センター放射線治療科
池田剛	国立がんセンター東病院放射線部
遠山尚紀	千葉県立がんセンター放射線治療部
遠藤裕二	日本大学附属板橋病院中央放射線部
矢野慎輔	京都大学附属病院放射線部
橋本竹雄	癌研有明病院放射線治療科
河野良介	国立がんセンター東病院放射線部
森慎一郎	放射線医学総合研究所重粒子医科学センター医学物理学部
橘昌幸	九州大学附属病院放射線部
山下幹子	先端医療センター映像医療研究部
舘岡邦彦	札幌医科大学附属病院放射線部
佐野尚樹	山梨大学附属病院放射線部
大山正哉	国立がんセンター東病院放射線部
藤田勝久	北海道大学附属病院放射線部
成田雄一郎	京都大学医学部医学物理部
川守田龍	天理よろず相談所病院放射線部
西尾禎治	国立がんセンター東病院放射線部
黒岡将彦	名古屋大学附属病院放射線部
荒木不次男	熊本大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科
水野秀之	放射線医学総合研究所重粒子医科学センター医学物理学部
高橋豊	癌研有明病院放射線治療科
南部秀和	近畿大学附属奈良病院放射線部
吉浦隆雄	産業医科大学病院放射線部
後藤紳一	株式会社 HiArt
渡辺良晴	北海道大学附属病院放射線部
上前峰子	北海道大学附属病院放射線部
小宮山貴史	甲府市立病院放射線科
青木真一	山梨大学医学部放射線科
栗山健吾	山梨県立中央病院放射線科

---

## 1. その他の放射線治療の適応

## 2) 「内分泌療法後の局所再発」ホルモン不応癌での局所再燃に対する放射線治療は有効か？

### 推奨グレード ㉔

ホルモン不応癌の局所再燃に対する放射線治療は、局所制御において利益があるが、生存率を向上させるか否かについては推奨できるだけの根拠が明確でない。

**■ 解説** 現在のわが国の現状では、まだ日常診療で限局性もしくは局所進行性前立腺癌に対して内分泌療法単独治療が行われているケースがあり、そのようなケースで内分泌不応性となって局所再燃した場合に、はじめて放射線療法が行われている。

そのような症例を集積した内外の報告<sup>1-3)</sup>(Ⅲ)によれば、局所の制御は比較的良好であるが、所属リンパ節や遠隔臓器への転移が比較的高率(25-68%)に認められ、5年非再燃生存率も60%以下にとどまっている。特に放射線療法開始時のPSA値が高い(15 ng/mlあるいは20 ng/ml以上)症例は予後不良とされている<sup>1-2)</sup>(Ⅲ)。一方、高リスクの症例を除いた症例に対しては、放射線によりその後のPSA制御が比較的良好で治療の選択肢の一つとなりうると報告されている。

局所進行前立腺癌においては内分泌療法も標準治療の選択肢に数えられているものの、放射線治療+アジュバント内分泌療法もしくは、ネオアジュバント内分泌療法+放射線治療という組み合わせが、標準治療としてすでに定着しているため、前向き試験は現在まで行われておらず、またこれからも行われる可能性は低い。このCQに対する回答を得るためには、例えば内分泌療法単独治療が許容される対象(後期高齢者等)において前向き試験を行うことが必要である。

### ■ 参考文献

- 1) Akimoto T, Kitamoto Y, Saito J, et al. External beam radiotherapy for clinically node-negative, localized hormone-refractory prostate cancer: impact of pretreatment PSA value on radiotherapeutic outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59(2): 372-9.
- 2) Sanguineti G, Marcenaro M, Franzone P, et al. Is there a "curative" role of radiotherapy for clinically localized hormone refractory prostate cancer? *Am J Clin Oncol.* 2004; 27(3): 264-8.
- 3) Nakamura K, Teshima T, Takahashi Y, et al. Japanese PCS Working Subgroup of Prostate Cancer. Radiotherapy for localized hormone-refractory prostate cancer in Japan. *Anticancer Res.* 2004; 24(5B): 3141-5.

# 9

## [ 放射線治療の適応と役割 ]

### ① 外部照射の適応と役割

唐澤克之

東京都立駒込病院放射線科

#### 1 背景

高エネルギーX線装置が開発されると間もなく前立腺癌にも根治的外部照射が適用されるようになった。以前臨床的再発しかわからなかったときは、進展速度が早いか遅いかがつかめず、前立腺癌がどのように再発して、どのように進展するかがわからなかった。よってどのように照射したらよいかについて分かりだしたのは比較的最近のことである。すなわちPSAが前立腺癌の腫瘍マーカーであることが判明し、その値の上昇および低下がそれぞれ腫瘍の増大、縮小と相関していることがわかった後に、治療によって如何にPSAが低下していき、そして治療後に再燃していくかが分かり、今までの治療の問題点が分かりだした<sup>1)</sup>。また同時に手術と放射線療法による治療の評価がPSAという同一の尺度で評価可能となった。そして再評価してみると、ある条件の下では、両者の成績に差がないことがわかった<sup>2)</sup>。

そして現在では一定以上の線量が投与されれば、外部照射は限局性前立腺癌に対しては手術と同等であることがわかり、さらに最近では<sup>125</sup>I等の放射性粒子を挿入したり、<sup>192</sup>Irの小線源を使用して組織内照射を行ったり、また陽子線、炭素線等の粒子（重イオン）線を使用したりと放射線治療の治療法が多岐にわたるようになってくるとともに、それらの治療成績もおおむね満足の行くものがあげられて来た。よって治療法の選択には効果の他に有害事象、コスト、余命、その他施設の経験等も含んで、広く検討しなければならない。X線を用いた放射線治療にも三次元原体照射法、強度変調放射

線治療等の特殊な技術があり、最近では直腸、膀胱への耐容線量を超えて投与線量を増加し、治療成績を上げる試みもなされているが、本稿では、外部放射線治療（外部照射）が前立腺癌の治療モダリティとして確立していく過程において用いられてきた従来の照射技法を中心に説明し、外部照射の適応とその役割について解説する。

## 2 外部照射の適応

### 1) 根治的適応

放射線治療は局所療法であるため、根治を目的とする場合には手術と同様に病変が限局していることが必要である。したがって限局性前立腺癌（T1-2N0M0）でリスクの低いものは局所照射のよい適応であり、治療成績も前立腺全摘除術や小線源治療とほぼ同等とされている<sup>3)</sup>。

また、外部照射は前立腺周囲や隣接臓器も含めて照射でき、正常組織の機能を温存しながら治療が可能であるのが特徴であり、局所進行前立腺癌（T3-4N0M0）もよい適応になる。被膜外進展、精嚢浸潤、リンパ節浸潤の可能性を考慮に入れ、標的体積を決定すべきである。限局性前立腺癌と比べ照射範囲が広がるものの、最近では三次元原体照射（3D-CRT）や強度変調放射線治療（IMRT）を用いて周囲の正常臓器への線量を低下させて、根治線量を投与することが可能になってきている。

所属リンパ節転移を伴う場合（N1）は、臨床上遠隔転移のない症例に対しては根治の可能性も残るが、少なくとも予防的骨盤照射の有効性は確立しておらず根治療法としての有効性は明らかでない。すなわちリンパ節転移のある症例は遠隔転移も早晚きたす可能性があり、局所治療による利益が果たして治療を行った時の有害事象の損失を上回るかが明確でなく、また骨盤リンパ節の周囲に存在する腸管の耐容線量を超えない範囲の線量でリンパ節転移の制御が可能かどうか疑問が残るためである。内分泌療法を併用して、限局した照射野で線量を増加させて投与する方法もある。

また逆に局所進行前立腺癌のうち、臨床的にリンパ節転移の確率がある程度高値である場合は、内分泌療法を併用するとともに予防的に全骨盤照射を施行することもある。最近の米国の第III相臨床試験の結果よりリスクの高い症例にはネオアジュバントに内分泌療法を加えて照射範囲を局所だけでなく、全骨盤照射も行うことにより、生化学的制御率が向上したとする成績が出た（RTOG9413）<sup>4)</sup>。この成績については生存率においてはまだ差が出ておらず、より長期の経過観察が必要と考えられる。

## 2) 補助療法としての適応

前立腺全摘除術後の予防照射を行う適応については、確固としたエビデンスはないが、切除断端陽性例、もしくは再発のリスクが高い症例には前立腺床もしくは所属リンパ節も含めた術後照射の適応となる場合がある。線量的には50～60Gy/2Gyにて照射を行う。

## 3) 姑息的適応

術後PSA再発例に対しても局所再発が疑われる場合には局所への放射線治療が行われることがあり、適応を厳選すれば良好な局所制御が得られる<sup>9)</sup>。その場合60～66Gy/1.8～2Gy程度の線量分割が妥当とされている。術後PSA再発例に対する放射線治療については16章(317頁)を参照されたい。同様に前立腺全摘除術後の臨床的再発に対しては、局所再発部位に外部照射を行う適応がある。その場合は周囲の正常臓器を避けつつ、60～70Gy/1.8～2Gy程度の線量分割で治療を行う。

また、骨等の遠隔臓器に転移が認められる場合(M1)でも、尿閉等の尿路症状(局所腫瘍による閉塞症状)が存在する場合は前立腺局所へ外部照射を行うことにより症状を軽減させることができるという適応がある。その場合は30～60Gy/2～3Gy(/回)程度の分割で照射を行う。また有痛性骨転移の場合、転移骨そのものに対して外部照射を行うことにより、除痛効果を高率に得ることができる。その場合の線量は30～40Gy/2～3Gy程度の分割法にて治療を行う。

# 3 主な外部照射の方法

## 1) 正常組織の耐容線量とそれを考慮した照射技法

前立腺癌の外部照射を行う上で、骨盤臓器の中でその耐容線量が問題となる臓器は、直腸、膀胱、小腸そして大腿骨頭(もしくは股関節)である。有害事象のところで再述予定であるが、上記の中で最も頻度が高いのが、直腸出血であり、前立腺と直腸(特に前壁)との分離を最もよく行うためには、側方からの照射成分が必要である。同様に膀胱へも側方からの照射成分により、最もよく分離されるため、この2臓器に関しては、側方からの照射成分が有用である。一方、大腿骨頭に関しては、側方からの成分は同部を直撃するため、前後方向、もしくは斜め方向からの成分も必要となる。そして小腸に関しては、50Gyが耐容線量であり、骨盤予防照射は50Gyで、また精囊腺部分を広くカバーした照射野では55Gy程度で終了すべきである。また前立腺には内分泌療法の助けを借りない場合は少なくとも72Gyの照射が必要であり、また直腸膀胱とも70Gy以上照射される体積を最小に抑える必要があり、以上



の要件を満たすような照射法は以下の様になる。

## 2) 主な照射技法とその線量分布

### (1) 全骨盤照射法

全骨盤照射法は主に原発巣と所属リンパ節を含む領域を照射する方法である。体位は背臥位もしくは腹臥位にて、前後対向2門照射、もしくはそれに両側対向2門を加えた、4門照射で行う。線量分布は図 1a のようになる。メリットは骨盤リンパ節への微小転移が制御される可能性があることである。しかしこの方法のみで、原発巣を治癒させることは不可能であるので、通常は最初からもしくは、40～50Gy 程度この骨盤照射を行った上で、以下のような照射技法を組み合わせ、照射を行う。

### (2) 両側の振子照射法

前立腺の前に存在する膀胱、そして後ろに存在する直腸への線量を低下させるために回転照射の前と後ろ部分を照射せずに、両側方から回転照射を行う方法を振り子に見立てて、振子照射とよぶ。線量分布は図 1b のようになる。

### (3) 前方240度振子照射法

上記の方法と同様であるが、主に後方の直腸への線量を低減するために用いられる方法。線量分布は図 1c のようになる。直腸への線量は低減できるが、線量分布の中心がやや前方に移動するという欠点を持つ。

### (4) ボックス照射法

振子照射と同様によく用いられる照射技法が前後左右からの4門照射、線量分布の形状が箱に似ていることからボックス照射法という、ボックス照射法は側方からの照射野で膀胱、および直腸の線量を減らすことができ、前後対向2門照射法に比べて線量を増加させることが可能になった(図 1d)。

### (5) 斜入4門照射法

斜め30度～45度の方向より、前立腺を照射する方法。この方法の利点は膀胱および直腸の線量が減らせるという利点があるが、しかしあくまでも、精囊腺を照射野に含めないで照射した場合に限られ、大きく設定すると返って直腸は100%線量でカバーされてしまうので、注意が必要である。またこの方法は角度により股関節への照射をさけることができるというメリットを持つ(図 1e)。

### (6) 6門照射法

上述の斜入4門照射法に側方対向2門照射を追加したもの。照射門数は増えるものの、より膀胱と直腸への線量を減らすことが可能である(図 1f)。

### (7) 三次元原体照射法および強度変調放射線治療

前述のように、根治的な放射線治療には内分泌療法との併用がない場合70Gy

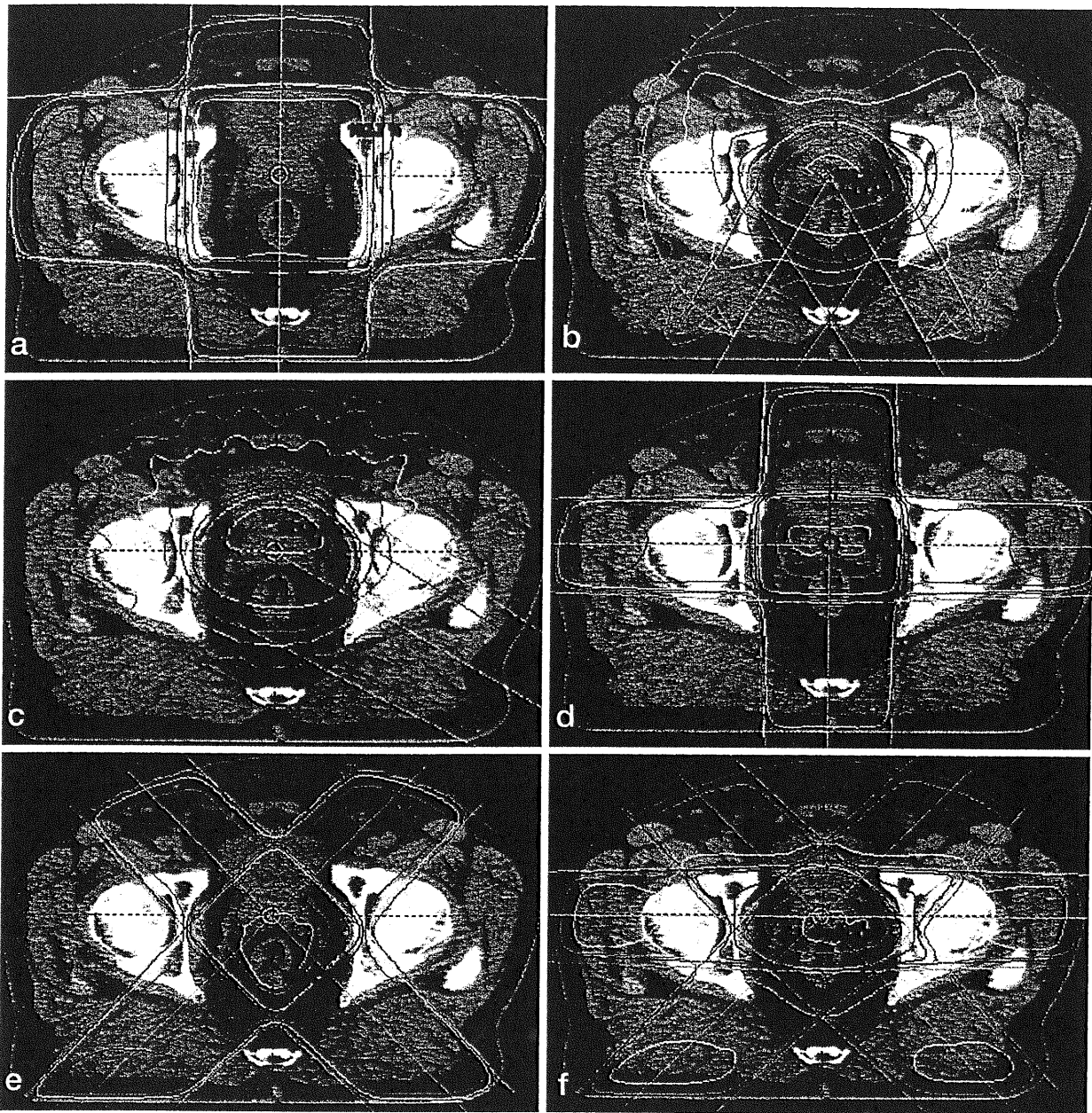


図1 図1 主な照射技法とその線量分布図

a 全骨盤照射法 b 両側の振り照射法 c 前方240度振り照射法 d ボックス照射法 e 斜入4門照射法 f 6門照射法

を超える原発巣への線量投与が必要である。そして後述するようにそれ以上の線量増加により、さらなる局所制御の向上が期待され、最近では70Gyを大きく超えた総線量を用いて治療を行うことが多くなってきた。しかしその場合には直腸膀胱などの隣接臓器における有害事象を考慮しなければならない。それを克服するために登場した照射技術が三次元原体照射法と強度変調放射線治療である。

その詳細については、11章(177頁)を参照されたい。

## 4 病期（リスク群）ごとに目標とする線量

これまでの諸家の報告より、PSA $\leq$ 10ng/ml、Gleasonスコア $\leq$ 6、T2b以下のいわゆる低リスク例は72Gy程度の線量でおおむね生化学的制御が得られることが知られている<sup>2)3)</sup>。

一方、中間リスク群以上においては70Gyかそれ以下の線量ではまだ不十分とする報告が多い。PollackらはMD Anderson Cancer Centerの中間リスク例の治療成績から、線量効果曲線が描ける事を示した<sup>6)</sup>（図2）。そして、70Gyを超える線量増加が治療成績の向上をもたらすであろうことを示した。またHanksらはFox Chase Cancer Centerの症例で中間リスク以上で同じく線量効果曲線が描けることを示した<sup>7)</sup>（図3）。それによると、PSA値が10～20ng/mlのいわゆる中間リスク例では76～78GyでPSA制御がプラトーに達したのに対して、PSAが20ng/mlを超えるいわゆる高リスク例ではその線量域でもまだ十分な制御率は得られなかった。これらの報告より、従来の方法で安全な72Gyまでの線量では十分な生化学的制御が得られてないことがわかる。

よってリスク分類別では、低リスクの症例のみ従来の照射技法が適応になる。それでは、中間リスク、高リスクにはどうアプローチしていけばよいのであろうか。

中間リスク群はPollackらにより、3D-CRTを用いて70Gyから78Gyに線量を増加させたことで生化学的制御率が向上したという報告が有名である<sup>8)</sup>。

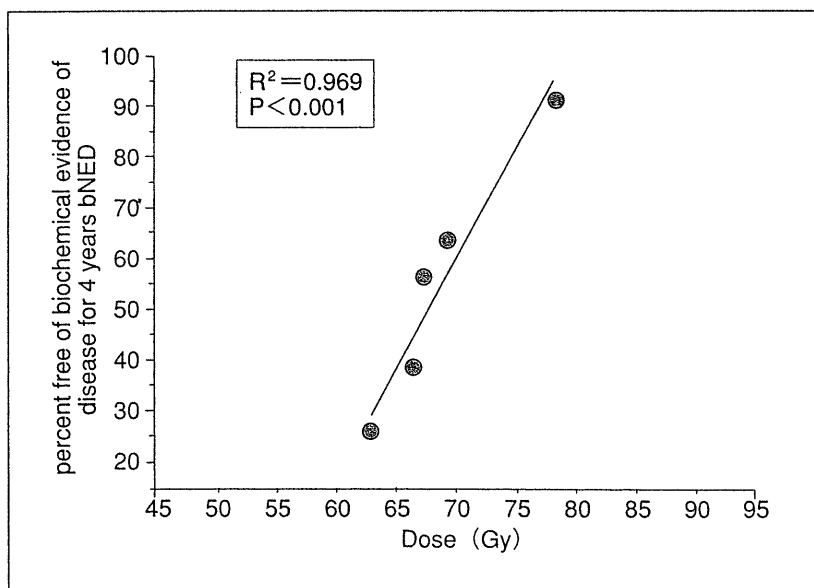


図2 前立腺癌の線量効果曲線 (Pollack IJROBP, 2000より改変)

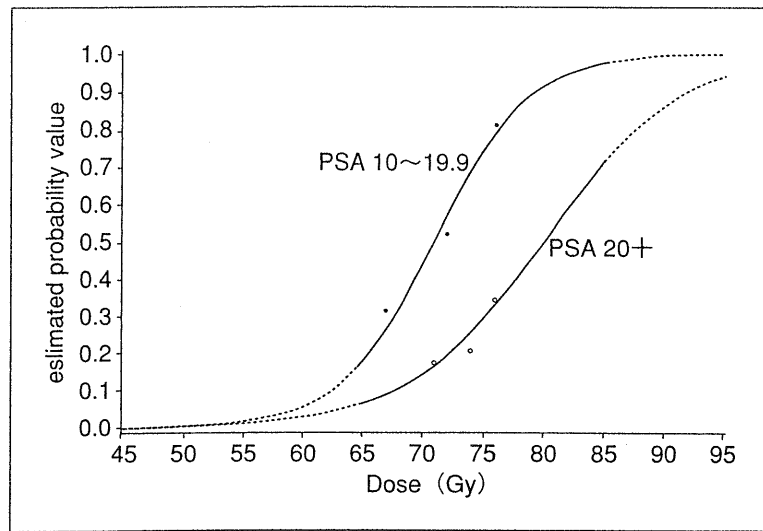


図3 前立腺癌のPSA値による線量効果曲線（文献7より改変）

しかし中間リスクの最近の欧米でのアプローチ法は、まずネオアジュバントに内分泌療法を2～4カ月施行し、そのあと放射線治療を追加するもので、線量は70Gy付近でストップしているものが多い<sup>9)</sup>。成績はまだ短期ではあるが、72Gy程度の線量でも良好な成績があげられている。今後ネオアジュバントの内分泌療法に線量増加を行って更なる成績の向上がみられるかは今後の検討課題である。

高リスクに対しては、80Gy以上に線量増加をして成績の向上をみている施設もあるが<sup>10)</sup>、一般に高リスクはリンパ節転移、遠隔転移の可能性も増すことから、通常70～72Gy程度の通常の線量にアジュバントに内分泌療法を加えて、成績の向上を目指していることが多い<sup>11) 12)</sup>。これまでの内分泌放射線療法の臨床試験では、内分泌療法の併用により生化学的制御率の向上がどの試験でも得られ、またある試験においては、生存率にも内分泌療法の併用が寄与していた。特にGleasonスコアが8～10の症例には長期のアジュバント内分泌療法が薦められる<sup>13)</sup>。内分泌療法の有害事象はリビドの消失、更年期症状、インポテンス等であるが、それが苦にならなければ、内分泌療法の併用は高リスクの症例には強く推奨される。わが国では以前、リスク分類がまだ存在しなかった頃、内分泌療法が当然のごとくに併用されていた。それが、上記の有害事象に関してのQOLの議論がなされるにつれて、安易な併用が考え直されてきた。しかしながら、もともと高リスク症例は、病変が局所だけに留まらない症例も多く含まれており、内分泌療法の併用は薦められるべきである。また内分泌療法併用の詳細については218頁を参照されたし。

内分泌療法を併用した場合の72Gyを超えた線量増加の利益はこれから検証