

Fig. 1. Hepatocellular carcinoma images after iodized oil administration. **a** Axial planning computed tomography (CT). **b** Kilo-voltage cone beam CT (kV CBCT) immediately before treatment and after bone-matching registration. **c** In-treatment kV CBCT.

d Post-treatment, kV CBCT image. **e, f** Brain metastasis images after iodized contrast medium administration acquired by planning CT (**e**) and kV CBCT (**f**)

administration, immediately before treatment. A thermoplastic mask was used for head immobilization. The identical registration procedure was employed, and the tumor position was verified accordingly with no further manual repositioning. These limited experiences have suggested that the spatial relation between the bone anatomy and each of the above two tumors is reasonably well maintained, which agrees with a finding for brain metastases in a previous article.⁵ The significance of this article is to show that the tumor position can be directly verified immediately before treatment without assuming the geometrical invariance between the bone and the tumor.

In conclusion, contrast medium-assisted stereotactic image-guided radiotherapy has been clinically investigated using kV CBCT equipped with a linear accelerator. The low-contrast tumor position was directly verified using kV contrast-enhanced CBCT. The authors believe that the proposed technique facilitates treatment quality assurance.

References

1. Leonardi M, Lavaroni A, Biasizzo E, Fabris G, Penco T, Zappoli F. High-dose contrast-enhanced computed tomography (CECT) with iopamidol in the detection of cerebral metastases: tolerance of the contrast agent. *Neuroradiology* 1989;31:148-50.
2. Sato M, Watanabe Y, Tokui K, Kawachi K, Sugata S, Ikezoe J. CT-guided treatment of ultrasonically invisible hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2102-6.
3. Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, Martinez AA. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1337-49.
4. Nakagawa K, Yamashita H, Shiraishi K, Igaki H, Terahara A, Nakamura N, et al. Verification of in-treatment tumor position using kilovoltage cone-beam computed tomography: a preliminary study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:970-3.
5. Guckenberger M, Baier K, Guenther I, Richter A, Wilbert J, Sauer O, et al. Reliability of the bony anatomy in image-guided stereotactic radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:294-301.

前立腺癌の基礎知識

東京大学医学部附属病院放射線科准教授／緩和ケア診療部部长

なかがわ けいいち
中川 恵一

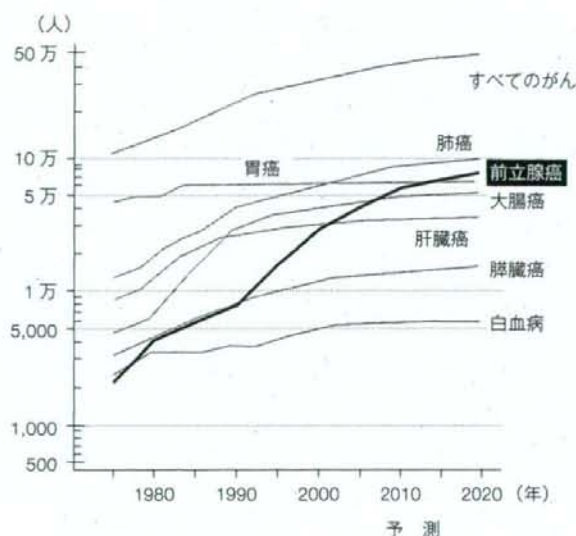


図1 日本人男性の各がんの毎年の罹患数

(大島 明, 他編: がん・統計白書—罹患/死亡/予後, 篠原出版新社, 東京, 2004, p201より)

疫学と背景

前立腺癌は、現在日本で罹患率の増加が著しいがんである。1975年に前立腺癌に罹患した患者は2,000人程度、2000年には約2万3,000人であったが、2020年には7万8,000人以上となり、男性のがんのうち、肺癌に次いで第2番目の罹患数になると予測されている(図1)。

前立腺癌は、加齢によって増えるがんの代表で、65歳以上で増加する。日本人では70歳を超えるとその2~3割、80歳を超えると実に3~4割に前立腺癌の発生がみられる。こうした高齢

者の前立腺癌の25%から半数程度は、治療を必要としないものであり、早期の前立腺癌においては、進行して治療を要するものかどうかの見極めが重要となる。見極めの際には、患者の年齢が重要になるが、その他、全身状態、患者の考え方などを総合的に判断する必要があり、前立腺癌の進行度や悪性度といったがん側の要素だけでなく、がんを含めて、患者を全人的にみる姿勢が必要となる。

今後、3回にわたって、前立腺癌治療における放射線治療の役割について述べる。

表1 前立腺癌のTNM分類

| | |
|----------|--|
| T 原発腫瘍 | |
| T1 | 触知不能、または画像では診断不可能な臨床的に明らかでない腫瘍 |
| T1a | 組織学的に、切除組織の6%以下に、偶発的に発見される腫瘍 |
| T1b | 組織学的に、切除組織の6%を超え、偶発的に発見される腫瘍 |
| T1c | 針生検により確認(例えばPSAの上昇による)される腫瘍 |
| T2 | 前立腺に限局する腫瘍 |
| T2a | 片葉に浸潤する腫瘍 |
| T2b | 両葉に浸潤する腫瘍 |
| T3 | 前立腺被膜を超えて進展する腫瘍 |
| T3a | 被膜外へ進展する腫瘍(片葉、または両葉) |
| T3b | 精嚢に浸潤する腫瘍 |
| T4 | 精嚢以外の隣接組織(膀胱頸部、外括約筋、直腸、拳筋、および/または骨盤壁)に固定、または浸潤する腫瘍 |
| N 所属リンパ節 | |
| N0 | 所属リンパ節転移なし |
| N1 | 所属リンパ節転移あり |
| M 遠隔転移 | |
| M0 | 遠隔転移なし |
| M1 | 遠隔転移あり |

(日本泌尿器学会、他編：前立腺癌取扱い規約 第3版、金原出版、東京、2001より)

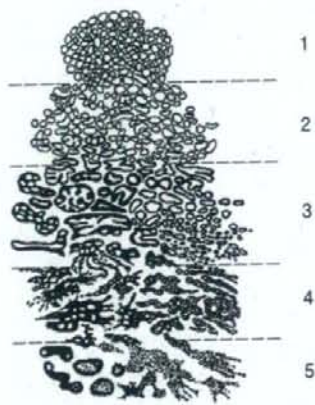


図2 がんの悪性度(グリーソンスコア)

病期と悪性度

病期分類は、腫瘍マーカーであるPSA検査の普及によって、複雑になっている。TNM分類では、前立腺癌を疑って検査を受けるとT1c以上の病期と分類され、前立腺癌を疑わず結果的に前立腺癌が発見された場合にはT1a・bと分類される。PSA値の異常のみで生検を実施し、がんが検出される場合が増えているが、これはT1cと分類される。触診、あるいは画像で異常があった場合は、T2以上となる(表1)。

病期的悪性度の分類には、グリーソンスコアが用いられる。これはがんの悪性度を5段階に評価するものである。「1」が最も良性で、「5」が最も悪性を意味する(図2)。前立腺癌の多くは、複数の、悪性度の異なる成分を有しているため、最も多い成分と次に多い成分を合計して、 $3+4=7$ 、などとスコア化する。グリーソンスコアが「6」か、それ以下は性質のおとなしいがん、「7」は前立腺癌の中で最も多いパターンで、中程度の悪性度、「8」～「10」は悪性度の高いがんと考えられる。



図3 外部放射線治療の様子



図4 永久挿入小線源治療の様子

表2 前立腺癌の治療法

| | |
|-------------------|---|
| 待機療法 | 定期的なPSA値の検査、経過観察 |
| 手術療法 | 前立腺全摘除術 |
| 放射線療法 | 外照射法 組織内照射法 |
| 内分泌療法 (ホルモン療法) | 精巣摘除術(去勢術) 薬物療法 LH-RHアゴニスト 抗男性ホルモン剤 女性ホルモン剤 |
| その他の治療 | 化学療法(抗癌剤による治療)など |

治療法の概要

TNM分類とグリーンスコアのほか、PSA値を組み合わせて、患者背景因子を参考にして治療方針を立てる。治療法の柱は、手術療法、放射線療法、ホルモン療法の3つである。T1aなどの早期の場合には、経過観察だけを行う待機療法も行われる。手術療法は、比較的早期の前立腺癌には最も実績があるが、副作用としては尿失禁と性功能障害がある。

放射線療法には、身体の外から放射線を当てる外部照射(図3)と、アイントープを前立腺の中に埋め込む小線源療法(図4)がある。前立腺癌の放射線療法では、放射線の量が多いほど効果が高いことが知られており、強度変調放射線治療(IMRT)などの新しい技術によって、治療効果が高まっている。週5回で7週間程度の通院が普通である。小線源療法は、早期のがんを対象とし、1~3泊程度の入院ですむ利点がある。

ホルモン療法は進行したがん用に用いられ、1カ月ないし3カ月ごとに注射をして男性ホルモンを抑えるLH-RHアゴニスト投与が主流になっている。表2に治療法の一覧を示す。

病期ごとの治療方針

T1~2は、がんが前立腺内にとどまっている

早期がんであり、根治可能と考えて治療を行う(図5-a)。前立腺全摘除術もしくは放射線療法が中心である。

T3は、がんが前立腺の被膜を破って進展しているか、精嚢にまで及んでいる段階である(図5-b・c)。限局がんに比べると根治の可能性は低くなるが、遠隔転移がなければ、治癒の可能性も残されている。治療はホルモン療法単独または放射線療法とホルモン療法の併用で行うのが標準的である。

Tステージに関係なく転移のある進行がん(N1, M1)は、全身に転移がみられる段階であるため(図6)、基本的にはホルモン療法で全身的な治療を行う。転移は、骨転移が主なものとなる。骨転移によって、痛みなどの症状がある場合には、放射線療法が併用されることもある。

ステージ別に薦められる治療方法を表3に整理する。放射線療法が、最も広い適応を持つことがわかる。

治療成績

転移のない前立腺癌に対して、適切に治療を行った場合、8割以上の10年生存率が得られる。しかし、転移のある場合の5年生存率は、3割程度に低下する。



図5 各病期ごとの前立腺癌

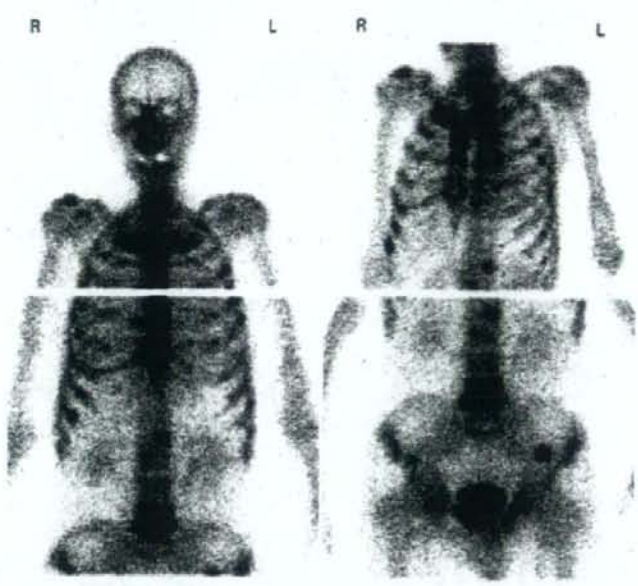


図6 骨シンチグラフィで明らかになった多発性骨転移の例

表3 10年以上の期待余命がある場合の大きな単独初期治療の選択

| | 待機療法 | 手術療法 | 放射線療法 | 内分泌療法 | 密封小線源療法 |
|-----|-----------------------|---------|---------|----------------|------------|
| T1a | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | あまり薦められないが選択可能 | まったく薦められない |
| T1b | 前立腺生検による罹病期を確定することが適切 | | | | |
| T1c | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる |
| T2a | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる |
| T2b | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる |
| T3a | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる |
| T3b | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる |
| T4 | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる |
| N+ | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる |
| M+ | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる | 強く薦められる |

(国立がんセンターがん情報サービスより改変)

(次回は4390号の予定)

前立腺癌の強度変調放射線治療

東京大学医学部附属病院放射線科准教授／緩和ケア診療部部长

なかがわ けいいち
中川 恵一

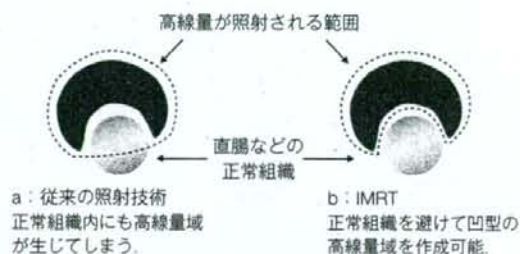


図1 通常照射法と強度変調放射線治療(IMRT)との違い

前立腺癌の治療のうち、放射線を体の外部から照射する外部放射線治療は、前立腺に焦点を合わせ、体外から治療量の放射線を当て、がん組織を壊死させる治療法で、T1cからT4まで、最も幅広い適応範囲を持つ。

治療は通常通院で行われ、1回の治療は10分程度だが、週5日で1カ月半～2カ月程度の通院が必要となる。照射する放射線治療量が多いほど効果は高まるが、前立腺に隣接する臓器(直腸、膀胱など)に対する放射線障害が問題になる。特に直腸の放射線障害は重篤になる場合があり、従来の放射線照射技術では前立腺に高線量をかけると直腸にも影響が大きかったため、照射量に制限があり、根治性にも限界があった(図1)。

体内深くにある腫瘍を外部から照射する場合、放射線は必ず正常な組織を通過してから腫瘍に到達するので、腫瘍のみに100%照射することは原理的に不可能である。それでも放射線治療技術を向上させることによって、周囲の正常組織を避けて腫瘍部分に高線量を与える方法も着実に向上してきた。例えば、図2-aは単純な前後対向2門の照射による線量分布を示しているが、前立腺を含む放射線を照射したい領域(ターゲット：青で囲まれた領域)に十分な線量を与えるた

めには、照射を避けたい直腸(リスク領域：黄色で囲まれた領域)にも同じ程度の線量が投与されてしまう。これを4門照射(図2-b)、回転照射(図2-c)と照射方向の数を増やすにつれ、ターゲットへの線量を保ったままリスク領域への線量を減少させることが可能となった。

さらに、各照射方向からの放射線の形状をその方向からみたターゲットの形状に合わせるように、マルチリーフコリメータ(MLC)と呼ばれる鉛の遮蔽板で放射線を制御する原体照射法(図2-d)によって、正常組織への被曝を避けるような線量分布が得られるようになった。しかし、それでも直腸の前壁は、前立腺と同程度の放射線量を受けることになる。

そこで、放射線の強さを山脈のように変調させることによって、さらに高度な線量分布を得る試みがなされるようになった。それが強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy:IMRT)と呼ばれる方法(図2-e)である。複数の方向から、コンピュータで計算されたさまざまな強度分布を持つビームを組み合わせることで、腫瘍組織に放射線を集中させて、正常組織への余分な照射を極力抑えた治療がより実現可能となる(図3)。

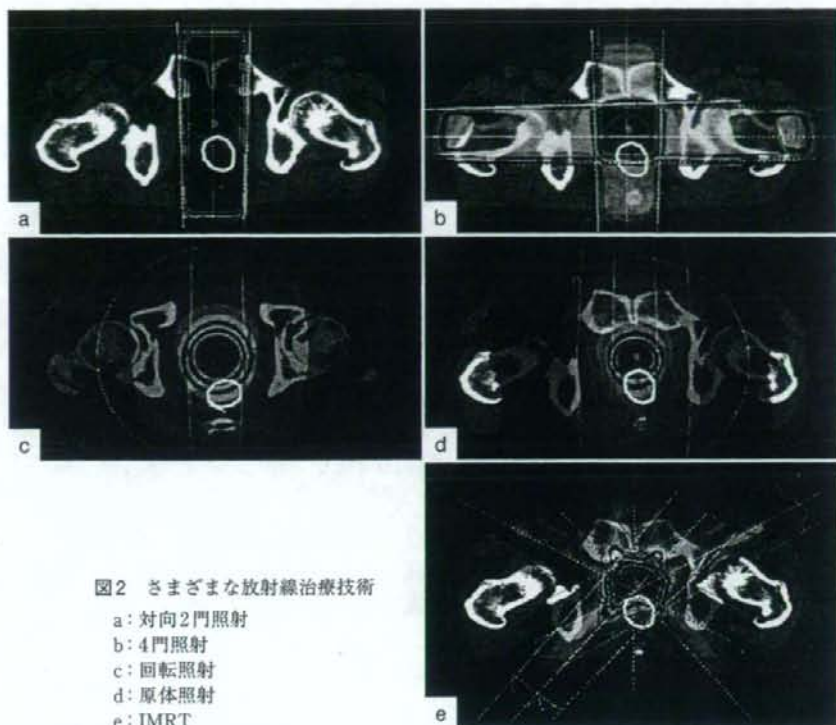


図2 さまざまな放射線治療技術

- a: 対向2門照射
- b: 4門照射
- c: 回転照射
- d: 原体照射
- e: IMRT

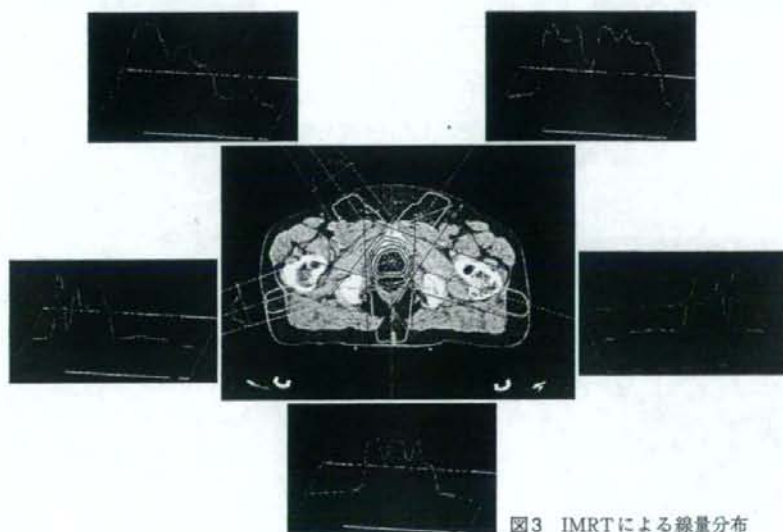


図3 IMRTによる線量分布

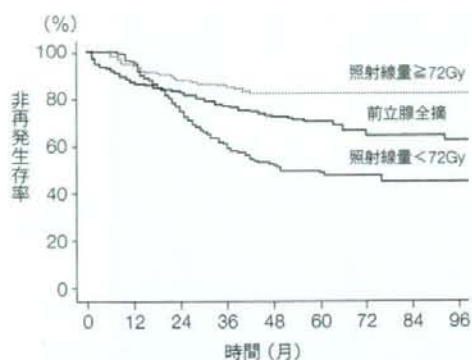


図4 照射線量と生存率

(Kupelian PA, et al : J Clin Oncol 20 : 3376, 2002より)

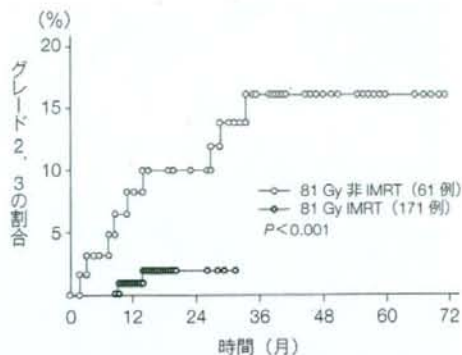


図5 IMRTと直腸の放射線障害

(Zelevsky MJ, et al : Radiother Oncol 55 : 241, 2000より)

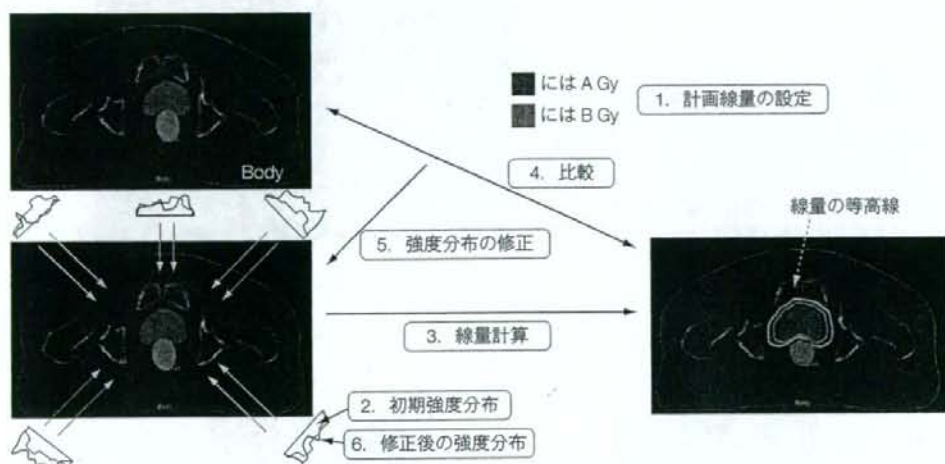


図6 IMRTによる治療計画

最適化の流れ、何度も計算を繰り返し、理想(計画)線量に近づける。

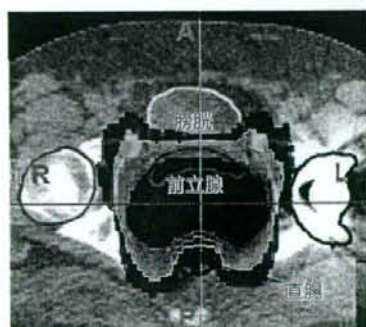


図7 前立腺癌のIMRTの線量分布
直腸が受ける放射線はわずか。

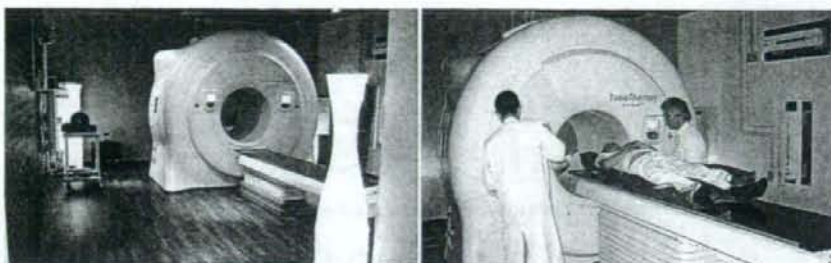


図8 IMRT専用治療装置「トモセラピー」(東京都・江戸川病院)

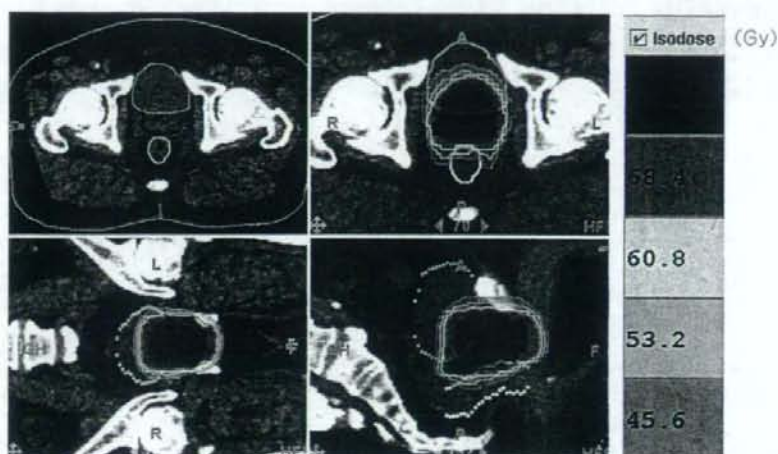


図9 トモセラピーによる線量分布

前立腺癌を根治するには72グレイ (Gy: 吸収される放射線量の単位) 以上の高線量を投与することが望ましいとされている(図4)。しかし、前立腺癌では直腸を囲むように腫瘍が存在するため、通常照射法で高線量を投与した場合には、直腸出血など重篤な副作用を来す頻度が高くなる。その点、IMRTでは凹型の高線領域を作成することにより、直腸を避けながら腫瘍へ高線量を投与することが可能である。前立腺癌に81 Gyを照射した場合の直腸出血の発生率は、通常照射法では10%であるのに対し、IMRTでは2%と大幅に減少するという報告がある(図5)。

現在、日本でIMRTを行うメリットが最も大きいとされ、最も臨床使用が進んでいるのは前立腺癌である。IMRTによって、直腸などの隣接臓器の後遺症を抑えながら、高い局所制御率が得られ、長期生存率も手術に匹敵するものになると期待されている。

IMRTでは、腫瘍部分に予定線量を設定し、さらに正常組織における被曝線量の制限を与え

て、設定された条件と実際に計算された結果の差を最小にする強度分布の最適化プログラムを用いることによって、放射線の最適な強弱や照射方法を導き出すようにしている(図6)。これは、従来までの方法「放射線方法の設定→線量結果を得る」というforward planningと対比して、inverse planningとも呼ばれている。図7にIMRTの線量分布の例を示す。

最近では、IMRT専用の放射線治療装置(トモセラピー)も開発されている。トモセラピーとは、IMRT専用機として開発された放射線治療装置であり、CTのように寝台を可動しながら、細いビームを用いて照射する(図8・9)。トモセラピーでは、通常の放射線治療装置を用いた場合と比較して、IMRTの実践が比較的簡便である。マンパワー不足が深刻な問題となっている日本放射線治療界において、トモセラピーの登場が日本でのIMRTの普及の一助となることが期待されている。

(次回4394号の予定)

特集にあたって

死生学とがん医療の接点を求めて

東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部 中川 恵一

自然との触れ合いや宗教心がなくなり、急速に寿命が延びた結果、今の日本人の生活や意識のなかから死が忘れ去れているかのようである。すべての人間に唯一平等に訪れる死も、その95%を病院のなかに隔離してしまい、皮膚感覚で捉えることができなくなってしまった。そして、戦争も兵役もないわが国で、現在、死に直結するイメージをもつのは、がんである。まさに、がんこそが、現代の「メント・モリ」なのである。

がんは、簡単にいえば、細胞の老化といえるため、世界一の長寿国であるわが国は、世界一のがん大国である。実際、日本人の2人に1人が、生涯にがんに罹患し、3人に1人が、がんで死亡する。しかし、死をみつめることを避けようとするれば、唯一死を想起させるがんという病気は、他人事にしか思えない。その結果、日本人のがんに対する知識や態度、医療体制は、先進国のなかでは、とりわけ後進的である。このことは、がんの治療とケアのアンバランスに、特に観察される。死を敗北、悪として忌避するムードを、医療者と患者が共有する結果、医療現場で

は、「治療>>ケア」の図式が成立してきた。しかし、治癒とは、「治し、癒す」ことを意味する。実際、すべての医療機関に医師とナースが勤務することは、「治」と「癒」の両立の必要性を示すものであろう。

治療とケアのアンバランスは、がん医療のみならず、日本の臨床医療全体にわたる最大の問題点であり、日本の緩和ケアの遅れの原因である。筆者も関わった毎日新聞社による世論調査でも、「緩和ケア」を知っているのは、わずか28%と、衝撃的な結果が出ている。

がんによる痛みを和らげることは、緩和ケアの最も重要な役割だが、モルヒネに代表される医療用麻薬(オピオイド)の使用が中心となる。しかし、このモルヒネの使用量が、日本はカナダ、オーストラリアの約7分の1、アメリカ、フランスの約4分の1程度と先進国のなかで最低レベルであり、さらに、オピオイド全体についていえば、日本は米国のなんと20分の1程度で、世界平均以下の使用量である。いい方を変えれば、わが国のがん患者は、それだけ激しい痛みを耐えているのであ

Introduction

Kenichi Nakagawa(部長, 准教授)

る。しかし、現実には、モルヒネなどを適切に使って痛みのない患者のほう
が長生きする傾向があるのだ。食事も
とれ、睡眠も確保できるので、当然な
のだが、「麻薬」の死のイメージを見
いだす傾向はなかなか払拭できない。
これも、やはり「死の忌避」が根底に
あるからだろう。死を避け、生きてい
る間を少しでも長くしようと思っ
て、苦しい時間を増やしているどころか、
命の時間そのものも短くなってしまっ
ているのだ。日本人の死生観のあり方
が、がんの医療においては、具体的な
患者の損失として顕在化するのである。
世界一のがん大国、日本の医療の盲点
といえる部分である。

しかし、昨年に施行されたがん対策
基本法は、この流れを大きく変える可
能性がある。全体目標は「がんによる
死亡者の減少」の他、「すべてのがん
患者及びその家族の苦痛の軽減並びに
療養生活の質の維持向上」であり、重
点的に取り組むべき課題として、放射
線療法、化学療法、がん登録の推進と
ともに、「治療の初期段階からの緩和
ケアの実施」が定められた。本特集で
も、厚生労働省健康局総務課がん対策

推進室の加藤室長補佐が解説されてい
る。

今回の特集では、緩和ケアと死生の
問題との関連に最大の力点を置いてい
る。臨床医学系の雑誌の体裁としては
異例ともいえるが、実際、執筆を頂い
たタイトルのなかにある、「死」の文
字の数は5つに上る。また、東京大学
大学院人文社会学系研究科を中心とし
たグローバルCOE (GCOE) 研究「死生
学の展開と組織化」の研究組織から、
島園進教授、清水哲郎特任教授に参加
をいただいている点も特徴的である。

この死生学GCOEは、島園教授が提
点リーダーとなり、筆者も事業推進担
当者の1人として参加している。ここ
で、そのホームページから、島園先生
の研究への取り組みを要約する。多く
の医療者にも、死生学研究に関心を
もってもらいたいからである。

「死生学は新しい学問である。それ
はまず医療と人文・社会系の接点で求
められている。現代の病院は死に往く
人々のケアに多くの力をさかねばなら
ないが、自然科学的アプローチによる
近代医学の枠内ではその方法がわから
ない。1960年代から欧米ではホスピス

運動が急速に広がり、死に直面した患
者や家族のニーズに応えるための死生
学の教育・研究が進められるようにな
った。生命倫理に関わる多くの問題
が噴出してきたのも同時期である。臓
器移植や体外受精や遺伝子診断が可能
になり、これまではとても克服できな
かった困難を超えて、人々の欲求を充
たすことができる可能性が大幅に増大
しつつある。だが、医療がその力を強
めていく一方で、どこで医療の介入に
限界線を引くのかという難しい問題に
直面するようになってきた。このため
医療臨床と医学研究の現場では日常的
に死生観に基づく倫理的判断が問われ
るようになっていく。」

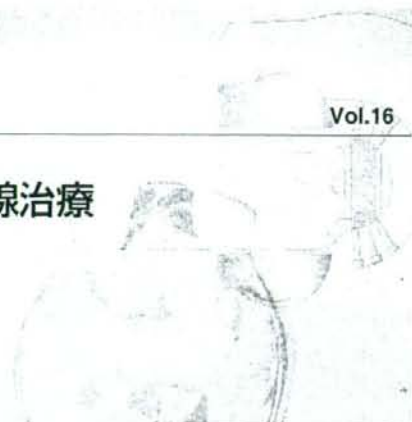
筆者が、東京大学医学部附属病院で
緩和ケアに取り組み始めたときに立て
た目標の1つが、「東大全学での死の
研究」であった。GCOE研究では、人
文科学の現代的実践現場への関与にも
重点を置いており、夢が叶ったことにな
る。人文科学と医学が相互に刺激し
あうダイナミックな展開を期待したい。
そして、本特集が、その足がかりの1
つになれば幸いである。

体幹部疾患に対する定位放射線治療

Stereotactic radiotherapy for body tumors

中川恵一 Keiichi NAKAGAWA

東京大学医学部附属病院放射線科



◎体幹部定位放射線治療は、転移性脳腫瘍に対するガンマナイフに代表される定位放射線治療の成功をその根拠としている。これは、がん病巣への放射線量の絞り込みが可能であれば、高線量を副作用なしに投与でき、周囲の免疫学的環境に悪影響を与えないため、高い治癒率と低い障害率が得られるだろうという“放射線治療の根本原理”に基づく。ただし、頭蓋内腫瘍と違い、肺がんの体幹部腫瘍では、金属フレームなどによる固定が困難で、臓器と腫瘍の生理的運動も問題となる。放射線治療は、こうした問題の解決をめざして、さまざまな技術的開発をはかってきた。体幹部定位放射線治療はまさに、高精度放射線治療の試金石なのである。幸いこれまでの臨床成績は、外科手術と同等以上のものとなっている。体幹部定位放射線治療での成功が、さらなる放射線治療の飛躍につながると期待する。

Keywords 定位放射線治療, 体幹部定位放射線治療, 放射線治療, 肺がん, ガンマナイフ

定位放射線治療の歴史はガンマナイフとともに始まった。ガンマナイフはスウェーデンのカロリンスカ病院の脳神経外科医であった Leksell 教授が考案した装置である。1950 年台に定位的脳手術(パーキンソン病に対する大脳深部の破壊手術)を行う装置を Leksell 教授は開発した。この装置の特徴は、フレームを患部に固定すれば、どこから針を刺してもフレームの中心に針が入る構造である。さらに、この定位脳手術装置を応用し、頭蓋内に針を挿入しないで患部に集中して放射線を照射する装置を開発し、1968 年にはその装置を利用して最初の患者の治療(脳動脈奇形の治療)を行った。装置名ガンマナイフ、治療技術名は定位手術的照射(stereotactic radiosurgery: SRS)と命名した。その後、X 線を用いた分割照射による方法を定位放射線治療(stereotactic radiotherapy: SRT)とし、SRS と SRT を合わせて定位放射線照射(stereotactic irradiation: STI)と呼んでいる(図 1)。

ガンマナイフでの転移性の腫瘍に関する臨床研究から、単発性脳転移性病変に対して定位照射が手術に置き換えられるというコンセンサスが得ら

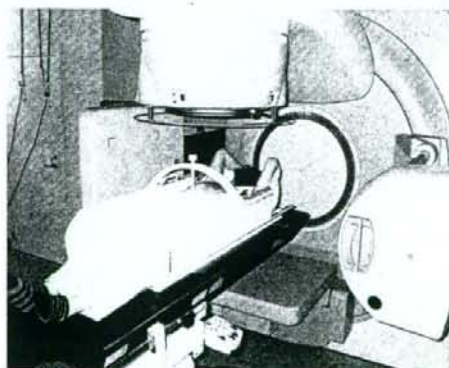


図 1 原発性肺癌に対する定位放射線治療の様子

れたことが重要である¹⁾。さらに、脳転移の多くは肺癌が原発病変であり、肺癌の脳転移性病変を局所的に制御できるのであれば、同じくらい大きさの原発病変も同様に制御できると考えるのは自然な発想といえる。肺癌は近年男性では胃癌を抜いて死因のトップとなった一方で、CT 検診の普及とともに早期肺癌症例は増加しつつある。早

期肺癌(とくに Stage I)に対しては、通常照射法では手術に太刀打ちできなかったのであるが²⁾、定位照射は根治的治療として大きな期待を集めながら臨床応用されはじめ、最近明らかとなりつつある成績は非常に期待できるものとなっている。

■ 体幹部定位照射の定義

体幹部定位照射とは「比較的小さい腫瘍(保険診療上は 5 cm 以下)に対して治療計画時の照射中心位置を治療中に高精度(保険診療上は三次元の角軸方向に最大 5 mm 以内)に再現すること、三次元的多方向から照射することにより高線量照射容積を小さくし、通常照射法では困難とされるような大線量を照射する方法」と定義される。

■ 体幹部定位放射線治療の歴史

早期の肺癌や肝癌に対しては、従来は放射線治療よりも手術療法が第一選択とされていた。従来の放射線照射技術では病変のまわりの正常組織に障害が生じる可能性があったために、十分な線量を照射することができないという難点があったからである。理論的には癌病巣にだけ放射線を集中できれば、無限に放射線がかけられ、癌は 100% 治るのであるが、机上の空論だった。

しかし、脳病変に対する定位放射線照射の技術が体幹部腫瘍に適応拡大されるようになったことで状況が変わった。体幹部の定位放射線照射では病変の輪郭に一致した放射線を多数の三次元方向から照射することにより病変部には放射線を集中させつつ、周囲の正常組織に対する被曝を極力抑えることが可能となったのである。

実際、転移性脳腫瘍など、頭蓋内病変に対する定位放射線治療の開始から約 20 年遅れて体幹部腫瘍(首から下の癌)への定位放射線治療の臨床応用が開始された。したがって、歴史といっても最初の臨床報告からほんの 10 年程度しかないことになる。はじめて体幹部腫瘍に対して定位的に照射して論文に著したのは、1995 年の Blomgren ら

の報告が最初である³⁾が、東大病院でも、1990 年ごろより世界初の CT 一体型リニアックを用いて、転移性肺癌、転移性肝癌などの定位放射線治療を行ってきた。さらに、ライナックそのものを用いて CT を撮影する技術(超高圧 X 線 CT)を応用して体幹部定位放射線治療の技術を確立している⁴⁾(図 2~4)。その後の体幹部定位照射に対する報告のほとんどは日本発で、現在では国際的にも肺癌に対して定位照射が盛んに行われているが、大規模な治療経験は日本からの報告が代表的であり、世界中が日本の治療成績を注目し、参考にしているのが現状である⁵⁾。

■ 体幹部定位照射施行の現状

わが国で体幹部定位照射を施行している施設数は現在約 70~80 施設で、年間に約 500 以上の症例が定位的方法で体幹部腫瘍に対して照射を受けているものと推定されている。平成 16 年(2004)4 月から保険診療対象となり、これをきっかけとして照射施設・照射症例数は飛躍的に増大している。2004 年 8 月からは Japanese Clinical Oncology Group (JCOG) の放射線治療研究グループにおいて、T1N0M0 非小細胞肺癌を対象にした前向き phase II 臨床試験が開始されており、150 例近くの症例が登録されている。治療成績の報告を世界中が息を呑んで心待ちにしている状況といえる。

■ 体幹部定位放射線治療の成績

この技術と臨床経験の発展については日本が世界をリードしているといっても過言ではない。もともと症例蓄積が進んでいる早期の非小細胞肺癌については従来の放射線治療成績を凌駕する好成績が報告され、患者や病院の期待度は非常に大きくなってきている(表 1)。手術の IA 期、IB 期の 5 年生存率がそれぞれ 67%、57%であるのに対して、定位放射線治療の多施設研究の結果ではそれぞれ 77%、68%と定位放射線治療が上まわっている。しかも、手術成績は手術した結果により



図2 原発性肺癌における定位放射線治療前のCT画像



図4 原発性肺癌における定位放射線治療後のCT画像

正確に診断した病理病期で成績を出しているが、定位放射線治療成績は臨床診断に基づく臨床病期による。臨床病期の3~4割は病理病期では進行した病期に入るといわれており、臨床病期に基づく

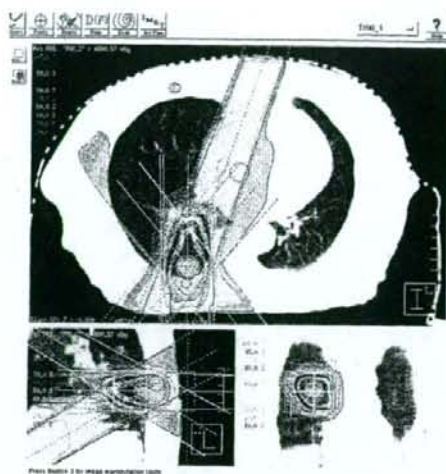


図3 定位放射線治療の線量分布

表1 標準的な手術成績との比較(5年粗生存率%)

| 施設名 | Mountain | JCOG | NCCH | TMU | 肺定位照射 |
|--------|----------|------|------|-----|-------|
| T1N0M0 | 67 | 80 | 74 | 84 | 90 |
| T2N0M0 | 57 | 63 | 53 | 64 | 84 |

Mountain: 海外の大規模手術成績,
 JCOG: 日本の多施設共同研究グループ手術成績,
 NCCH: 国立がんセンター手術成績,
 TMU: 東京医大(肺癌手術で定評がある)手術成績。
 (山梨大学: 大西 洋のデータから)

定位放射線治療成績の対等性または優位性は間違いないものといえる。

安全性に関しては現在までに照射を終了した肺癌患者は、すくなくとも照射中から直後にかけてもまったく症状はなく、照射後2~4カ月後に軽度の咳がでる程度の軽い副作用が10人にひとりくらいである。死亡率と何らかの後遺症発生率が手術(肺葉切除)でそれぞれ2.9%、15%であるのに対して定位照射ではそれぞれ0%、2%であり、定位照射の安全性が手術に比べていかに高いかがわかるであろう。

体幹部定位放射線治療の課題と展望

一方、固定さえすれば動きのない頭蓋内病変と

は異なり、体動や呼吸性移動の大きい体幹部腫瘍に対する定位放射線治療では技術的課題が山積しているのも事実である。とくに体幹部腫瘍では再現性や呼吸性または内臓運動性移動に関する十分な対策が必要である。定位照射の定義上、治療計画時の照射中心を照射時に5mm以内の精度で再現されていることを何らかの方法で証明してから照射をする必要もある。

実際、直線加速器による定位放射線治療の診療報酬においても体幹部については以下の要件を満たす必要がある。

① 放射線治療をもつばら担当する常勤の医師(放射線治療経験を5年以上有するものに限る)、放射線治療をもつばら担当する常勤の診療放射線技師(放射線治療の経験を5年以上有するものに限る)がそれぞれ1名以上配置されている。

② 放射線治療における機器の精度管理、照射計画の検証、照射計画補助作業などをもつばら担当するもの(診療放射線技師その他の技術者等)が1名以上配置されている。

③ 当該治療を行うために必要な以下に掲げる機器、施設を備えている。

ア. 直線加速器

イ. 治療計画用 CT 装置

ウ. 三次元放射線治療計画システム

エ. 照射中心に対する患者の動きや臓器の体内移動を制限する装置

オ. 微小容量電離箱線量計または半導体線量計(ダイヤモンド線量計を含む)、水ファントムまたは水等価個体ファントム

しかし、わが国の実情では、体幹部定位放射線治療を支えるマンパワーが不足している。放射線治療の専門医は500名たらずであり、アメリカの1/10以下である。装置の精度管理などを行う物理工学の専門家に至っては、アメリカの5,000人に対して実質20名以下であり、さらに深刻である。そもそもこのマンパワーで、国民のニーズ(10年後には延べ4人に1人が放射線治療を生涯に受ける)に応えられるはずがないであろう。放射線治療の体制整備が喫緊の課題である。

それでも放射線治療が手術に並ぶかまたはそれを上まわる可能性があることは、放射線治療が他の多くの臓器癌において手術に置き換わり第一選択になりうることを示している。

I期の非小細胞肺癌では、領域リンパ節にCTでは転移なしとされても手術をすると3~4割の症例で転移リンパ節が見つかる。しかし、定位放射線治療ではこれらの領域リンパ節に対してはなにも手を加えないが、その後リンパ節転移が生じてくるのはたった10%である。この現象は転移リンパ節の1/3~1/4しか増大しないことを意味し、生体のもつ免疫的な作用が正常に保たれば、かならずしも転移病巣を制御しておく必要はないことを示唆している。つまり生体に優しい放射線治療により肉眼的病巣を制御しておけば、あとは免疫の力を借りて小さな転移は抑えられる可能性を示しているのである。このことは他の癌に対する治療法についてもとても参考になる。

おわりに

早期肺癌に対する定位放射線治療の実績は、強度変調照射法や工夫をこらした三次元照射法にも当てはまるはずである。今後、高齢化が進む日本の癌治療の現場で、高精度放射線治療の果たすべき役割はますます大きくなると確信している。

文献

- 1) Auchter, R. M. et al.: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **35**: 27-35, 1996.
- 2) Harpole, D. H. et al. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer*, **76**: 787-796, 1995.
- 3) Blomgren, H. et al.: Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.*, **34**: 861-870, 1995.
- 4) Nakagawa, K. et al.: Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors: original research in the treatment of thoracic neoplasms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **48**: 449-457, 2000.

- 5) Onishi; H. et al.: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a

Japanese multiinstitutional study. *Cancer*, 101: 1623-1631, 2004.

* * *

次号の特集予告(226巻8号)***

◆ポドサイトの生物学

(企画:河内 裕/新潟大学大学院医歯学総合研究科附属腎研究施設分子病態学分野)

慢性腎不全による血液透析患者数は26万人を超えたと報告されている。また、腎不全の予備軍とも考えられる慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)患者数は約600万人とも報告されている。このような状況下において、腎臓病の発症機序の解明、新規治療法開発に向けた取組みはきわめて重要な社会的な課題である。“蛋白尿”は腎糸球体の障害を示す重要な指標であるとともに、高度の蛋白尿によりもたらされる低蛋白血症はさまざまな病態を引き起こす。また、尿細管は糸球体のバリアーから漏出した血漿蛋白を再吸収しようとするため、過重な負荷が加わり傷害を受ける。最近の研究で、蛋白尿はそれ自体が腎不全へと進行させるもっとも重要な悪化因子のひとつであるということが明らかになっている。多くの腎障害において蛋白尿を抑制・改善することができれば、腎不全への進行を確実に遅らせることができると考えられている。本特集では最近明らかになったポドサイトに関するこれらの知見について、当該分野の研究推進に多大な寄与をされてきた一線の研究者に紹介していただく。

がん治療戦略への
効果を検証する

体幹部照射認可でCyber-Knife II が与える放射線治療への影響

中川恵一 ▶ 東大病院 放射線科



要旨…08年6月、放射線治療装置「サイバーナイフII」が体幹部照射への認可を受けた。特に注目されるのは、肺がんなど、動く腫瘍に対する「シンクロナイズド追尾システム」であり、米国ではすでに良好な臨床成績が得られている。日本では解決すべき課題も多いが、追尾型放射線治療の夜明けを予感させる。

手術と同様に局所療法である放射線治療では、がん病巣に放射線量をいかに集中するか
が最も重要である。仮に、がん細胞だけに放射線を完全に集中することができれば、周囲の正常組織の被曝が皆無となるため、無限に放射線を照射でき、100%の局所制御率が得られることになる。

最近では、脳腫瘍、脳血管奇形などを対象として、1回に大量の放射線量を、頭部の微小な患部に集中させる定位照射が急速に普及しつつあり、この仮想が実現されつつある。頭部腫瘍の定位照射では、当初、専用装置であるガンナイフが先行して研究されたが、現在では直線加速器(リニアック)を用いた

方法が主流となってきた。現在、定位放射線治療は、転移性脳腫瘍や多くの良性脳腫瘍の初回標準治療法として確立されている。

体幹部定位放射線治療の問題点を解決するには

頭部腫瘍での成功を、一般のがんに対しても拡大しようとする研究が進んでいる。肺がん、肝臓がんなどの体幹部腫瘍に対して行う体幹部定位放射線治療は、わが国の研究が世界でも先行しており、すでに04(平成16)年度より保険適用を受けている。しかし、頭部と違い、体幹部は固定が困難な他、標的となる腫瘍が呼吸や心拍などに伴い、運動する。

これまでは、この動きの分を、照射野にセーフティマージンを加えることで、標的が照射野外に出ることを避けてきたが、定位照射では、照射容積が増加することとなり、肺などの正常臓器の障害が大きくなる。この腫瘍の運動こそが体幹部定位放射線治療の最大の問題点である。

この問題の解決には、①腫瘍の動きを追尾する方法(トラッキング照射)、②一定の位置にあるときだけ照射する方法(ゲーティング照射)、③運動自体を抑制する方法、などがある。②のゲーティング照射については、白土らの動体追尾が有名であるが、IMRTと同様に、照射時間が長くなる点で、生物学的には不利である。また、③については、ステレオタックティックポデーター¹⁾やActive Breathing Control²⁾などの形で臨床にも応用されているが、その精度についての検討が必要である。

追尾型放射線治療認可と手法

サイバーナイフは、6軸の自由度を持つロボットアーム(マニピュレーター)で小型リニアックを保持して、最大1200本の細いX線ビームを組み合わせる新しい放射線治療装置である(図1)。X線画像撮影システムを有し、治療計画用のCT画像をもとに構成したDRR(Digital Reconstructed Radiogra-



図2 専用ベスト上に配列された光マーカーとカメラ



図1 体幹部照射への認可を受けたサイバーナイフ装置

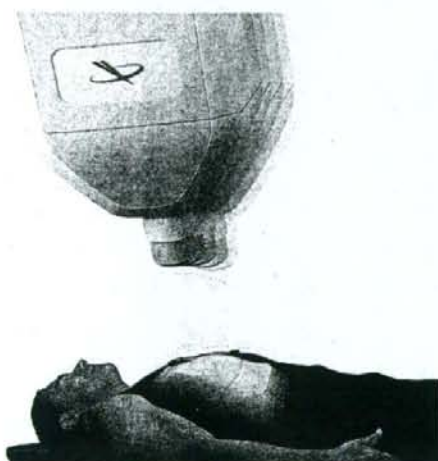


図4 シンクロニーによる肺がんの追尾

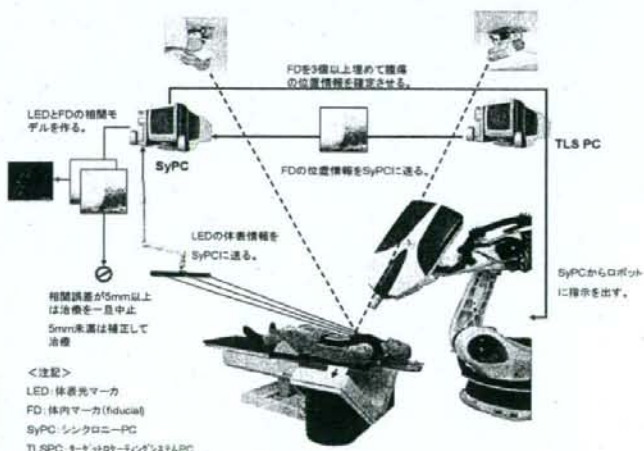


図3 シンクロニーの動作原理

相関モデルを作成する。治療中は光マーカー

次に、体内の動き（病変部位）の情報を取得するために、天井にある2組のX線撮影装置から体内マーカーを撮影し、その動きの情報をシンクロニー制御コンピュータに送り、体表の動きと体内の動きの位置情報に関する相関モデルを作成する。治療中は光マーカー

（FD）と治療中に撮影されたX線画像をリアルタイムに比較して、誤差を算定し、マニピュレータによって照射位置の補正を行う。このため、ガンマナイフのような侵襲式フレームを使用せず高い照射精度を実現している。この考え方は、特に頭部に限定されているものではなく、実際、世界的には、頭部への治療より体幹部の治療実績が上回っている。しかし、サイバーナイフは、これまで頭頸部にその適応が限定されてきたが、ようやく08年6月から体幹部への追尾型治療（シンクロニー追尾システム）も認可された。

シンクロニー追尾システムは呼吸によって移動する病変部位に対して、正確に放射線を照射するために、体表面に対しては光マーカーを取り付け、また病変部位に対しては体内マーカー (fiducial marker) を挿入し、双方の位置関係から相関モデルを作成し、そのモデルに同期して治療をするものである。相関モデルを作成するためには、体表の動きと体内の動き（病変部位）の双方の位置情報を取得する必要がある。まず、体表の動きの情報を取得するために、患者は光マーカーを装着したベストを着用する（図2）。この動きの情報は光信号によってリアルタイムにシンクロニー検出器で取得され、シンクロニーの制御用コンピュータに送られる。

次に、体内の動き（病変部位）の情報を取得するために、天井にある2組のX線撮影装置から体内マーカーを撮影し、その動きの情報をシンクロニー制御コンピュータに送り、体表の動きと体内の動きの位置情報に関する相関モデルを作成する。治療中は光マーカー

の動きをリアルタイムに取得し、その位置情報をもとに、照射時の位置及び照射中の病変部位の動きを予測して、マニピュレータを制御しながら照射する(図3)。

シンクロトロン治療の効果実証と

今後への期待

ピッツバーグ大学メデイカルセンター(ペンシルバニア州ピッツバーグ)では、05年から07年の間に51名の肺がん患者に対してサイバーナイフによるシンクロトロン治療を行った結果を報告している。51名の内訳は、①非小細胞肺がん 原発性ステージ1(26名)、②術後再発(12名)、③転移(13名)であった。

対象患者は、いずれも手術による加療が困難、あるいは手術を拒否した患者で、サイバーナイフによるシンクロトロン追尾治療によって、全60グレイ、3分割の大線量を投与した。中間追跡期間は12カ月で、治療後1年目での局所制御率は、原発性肺がん患者で85%、術後再発患者で92%、転移がんで62%と良好であった(図4)。

なお、米国では、肺がん以外にも、シンク

ロトロン追尾治療を用いた前立腺がんに対する定位照射など、適応の拡大が見られているが、わが国では、体内に挿入する金マーカーの薬事承認がようやく得られた段階であり、本治療法を速やかに実施する環境にはない。また、海外を含めて、シンクロトロン追尾治療自体も評価上である点を理解する必要もある。専門の医学物理士が治療をサポートする体制も必須と考える。しかし、動く腫瘍を追尾して高精度に放射線を集中する技術は、今後も発展すると考えられる。特に、放射線治療中に腫瘍の3次元位置情報をリアルタイムに取得する要素技術に注目したい。

今回のサイバーナイフの体幹部照射への認可が、追尾型放射線治療の夜明けとなることを願うものである。

文献

1. Flickinger JC et al: A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 797-802, 1994
2. Shirato H, Shimizu S, Kitamura K et al: Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (2): 435-42
3. Lohr F, Debus J, Frank C, Herfarth K, Paster O,

Rhein B, Bahner ML, Schlegel W, Wannemacher M: Noninvasive patient fixation for extracranial stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Sep 1; 45 (2): 521-7.

4. Wong JW, Sharpe MB, Jeffrey DA, Kral VR, Robertson JM, Stromberg JS, Martinez AA: The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jul 1; 44 (4): 911-9.

5. Coon D, Gohale AS, Burton SA, Heron DE, Ohsumu C, Christie N: Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of primary, recurrent, and metastatic lung tumors: the role of positron emission tomography/computed tomography-based treatment planning. *Clin Lung Cancer*. 2008 Jul; 9 (4): 217-21.

※ ※

中川恵一(なががわ・けいいち) ●60年東京都生まれ。85年東大医卒。同年同大医学部放射線医学教室入局。社会保険中央総合病院放射線科、東大助手、専任講師を経て准教授。03年より同大医学部附属病院緩和ケア診療部長を兼任。この間スイス Paul Scherrer Instituteへ客員研究員として留学。著書に「放射線治療とEBM」(養老孟司氏との共著)「自分を生きよー日本のがん治療と死生観」(がん放射線治療のススメ)「切らずに治すがん治療」(がん放射線治療で治す)「がんのひみつ」(ドクター中川の「がんを知る」(共著)など多数。毎日新聞で「がんを知る」を連載中。

