

### Ⅲ. 肺癌に対する定位放射線治療

#### 1. 目的, 意義

定位放射線照射とは、頭蓋内腫瘍において開発された固定精度を1～2mm以内に保つ高精度照射法の事である。具体的には、病変（以下ターゲット）を正確に固定し、そのターゲットに正確に放射線を集中させることによって、周辺の正常組織への照射を可能な限り減少させ、かつ腫瘍への照射線量の増加を狙う治療法である。元々は1960年頃よりガンマナイフ、1983年頃よりリニアックラジオサージャリーが臨床応用され、主に脳腫瘍に対して開発されてきた技術である。それが1990年代に入って体幹部に応用されるようになり体幹部定位放射線治療（米国ではstereotactic body radiotherapy: SBRT, 欧州ではextracranial stereotactic radiotherapy: ESRT）とよばれている<sup>1-3)</sup>。体幹部定位放射線治療は、現在主に肺野型の孤立性肺癌に対して行われ、手術に匹敵する良好な局所制御率と生存率が示されている。

#### 2. 病期分類における適応

原発性肺癌：腫瘍最大径が5cm以内で、リンパ節転移や遠隔転移のないT1N0M0およびT2N0M0が好適である。ただその中でも腫瘍の存在部位が縦隔に近接して、大線量が正常臓器に照射される可能性が高い場合は適応が難しい。

転移性肺癌：腫瘍最大径が5cm以内で3コ以内、原発巣が制御されかつ他臓器転移のないもの。

#### 3. 放射線治療

##### 1) 標的体積

GTV：肺野条件のCT画像で確認できる体積である。

CTV：GTVの周辺に位置する癌細胞の微小な浸潤を含む体積であるが、孤立性肺腫瘍の場合はGTVと同一と見なすことが多い。

ITV：呼吸性移動を考慮に入れる必要があり、吸気時CTと呼気時CTとを撮像して両者の腫瘍の最大移動範囲を含める方法や、後述するlong time (slow scan) CTを撮像して呼吸性移動を含めたCT画像を撮像する方法がある。

PTV：ITVに対して各施設独自のセットアップマージンを加える必要がある。また、PTV辺縁部に十分な線量を照射するためには、PTVに少なくとも5mm程度のリーフマージンを設定する必要がある。

CT撮像条件については治療時の呼吸条件にあわせた撮像法で行うべきであるとされる。同期法や息止め法の場合はそれに準じてCTを撮像する。また自由呼吸条件下照射の場合はできるだけ照射時の条件に近似させる目的で4秒程度のスキャン時間をかけて1枚のスライス画像をゆっくり撮像するいわゆるlong time (slow scan) CTな

いし深吸気位と深呼気位のCT画像を2回撮像してITVを決定する方法がある。(呼吸性移動対策の項目参照)

## 2) 放射線治療計画

体幹部定位照射においては、beam's eye view やroom's eye viewなどの再構成三次元画像を用いることによって、照射方向や門数、放射線のエネルギーなど様々な要素を組み合わせて照射野を決定する(図1)。ノンコブラナー三次元固定多門照射法やSMART (static multiple arc radiotherapy) (多軌道回転原体照射) が用いられることが多い。通常六門以上の固定多門照射でも400度以上の回転照射でもほぼ類似した線量分布が実現可能である。治療計画の目標値は、ターゲット内の線量の均一性(10%以内)と20Gy以上照射肺体積(V<sub>20</sub>)の縮小(15%以内)である。もちろんフレームによる線量の減弱補正や、肺による不均質補正を行った三次元線量計算も必要である。

治療計画において最も重要な点は、複数のリスク臓器の線量制約を満たすことである。表1にJCOG 0403多施設共同臨床試験(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)で用いているリスク臓器に対しての線量制約を示す。肺は40Gyが100cc以下と肺平均線量が18Gy以下で、15Gyが25%以下、20Gyが20%以下、脊髄は最大線量が25Gy、食道・肺動脈は40Gyが1cc以下と35Gyが10cc以下、胃・腸は36Gyが10cc以下と30Gyが100cc以下、気管・主気管支は40Gyが10cc以下、皮膚表面も40Gy以下、その他の臓器(肋骨や肝臓を含む)は48Gyが1cc以下と40Gyが10cc以下である。なお、この線量制約はクラークソン法を用いた線量計算に基づいている。

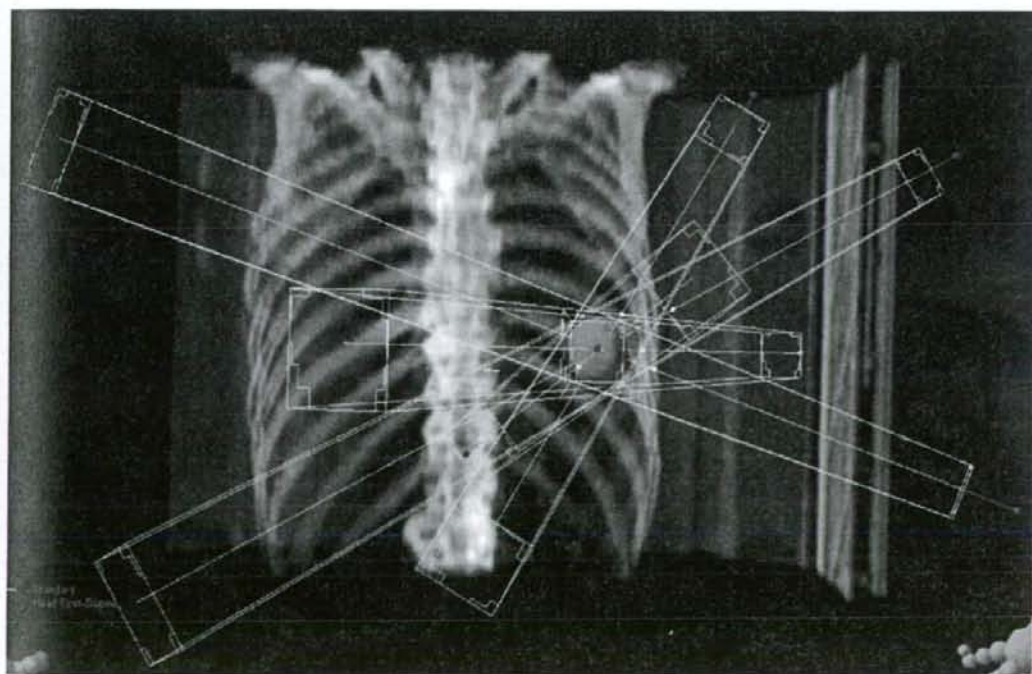


図1. 左肺癌に対する体幹部定位治療計画の一例

また線量表記法については国内では通常はアイソセンターを線量評価点とする場合が多いが、欧米では(80~90%)辺縁線量で表示される場合があるので注意が必要である。その他照射野マージンや線量計算法によっても、治療計画結果が異なってくるので注意が必要である。

### 3) 照射法

#### 体幹部の固定法

現在国内で、入手可能な体幹部定位放射線照射用固定具(いわゆるボディーフレーム)は、いずれもプラスチック製のフレーム内に発砲スチロールの固定具と定位放射線照射用マーカートを使用したものである。ボディーフレームの、おもな構成器具は、体幹部を固定するための全身固定用フレームと、体幹部を定位置に固定するための発砲スチロール球が充填された袋、胸壁上と両下腿に照合点を投影し、また体位の再現性を再確認するためのレーザー器具、患者の大きな横隔膜呼吸を抑制する目的で、患者の季肋下部を板状の圧迫板で圧迫固定する呼吸抑制圧迫板、などである<sup>4)</sup>。

#### 呼吸の調整(呼吸性移動対策の項目参照)

肺腫瘍においては、腫瘍の呼吸性移動を無視できない。患者の呼吸移動に対応した照射法として、大きく分けて呼吸制限法(圧迫<sup>4)</sup>ないし、酸素吸入)、息止め法<sup>5)</sup>、患者呼吸同期法<sup>6)</sup>がある。これらのいずれかの方法によって腫瘍の呼吸性移動(IM: Internal margin)を縮小させる試みが体幹部定位放射線照射には不可欠である。

#### 治療前照合法

放射線治療において毎回の照射前には、適切な部位に照射されるかどうかを高エネルギーX線画像やポータルビジョン、治療室内同室CT等で照合画像を作成し確認する。特に定位放射線照射では、大線量小分割照射を行うために、毎回照射前の照合を行うことが不可欠である。

最もよく行われているのは、毎回の治療前に照射の再現性確認目的で、正面と側面のリニアックグラフィを撮像して、治療計画時のシミュレーションフィルムとの体位の再現性を再確認する。また、これらの治療前位置照合を目的としてCTを放射線治療装置と同じ部屋に設置して毎回の治療前にCTで位置照合を行う施設(CT on rails)も増加している。JCOG 0403ではこれらのセットアップエラーを5mm以内とすることを必須条件としている。

### 4) 化学療法の併用

線量分割については、1回線量12Gy×4回<sup>7)</sup>の他に、1回線量10~12Gy×5~6回<sup>8)</sup>、1回線量7.5Gy×8回<sup>9,10)</sup>、1回線量15Gy×3回などの異なった分割照射法が行われている。これらの異なった照射分割法については、1回線量、総線量、分割回数、 $\alpha/\beta$ 値に基づいたlinear quadratic (LQ) modelを用いた計算法が外挿されることが多く、biological effective dose (BED) =  $nd(1 + d/\alpha/\beta)$  (ただし、n:分割回数 d:1回

線量,  $\alpha/\beta=10\text{Gy}$ ) が100Gy以上である場合の局所制御率は88~96%と大きな差はないようである。この計算式を用いると12Gy×4回は, 1回線量2Gy換算で合計88Gy相当となる。

また線量表記法については, 評価点がアイソセンター線量であるか辺線線量であるのか, 不均質補正の有無, あるいは線量計算法はどのアルゴリズムを用いているかについても注意が必要である。

#### 5) 併用療法

体幹部定位照射は, 通常併用療法が行われることは少ない。

### 4. 標準的な治療成績

大西らは国内13施設からのI期肺癌245症例を集積し, その治療成績を報告した。局所制御率は86%であり, 領域リンパ節再発率は8.2%, 遠隔転移率は14.7%であった。また3年生存率は56%であり, 5年生存率は47%であった。この中で,  $\text{BED}>100\text{Gy}$ の照射を行いなおかつ手術可能であった症例の5年生存率は, IA期が90%でIB期が84%と特に良好であった<sup>11)</sup>。欧米では, ドイツのWulf<sup>12)</sup>やアメリカのTimmermann<sup>13)</sup>らの報告が見られる。いずれも局所効果は良好であるが, 海外からの報告症例数は国内からと比較し, 手術不能例のみを対象とするためか, やや局所制御率が低い。表1に主な施設からの治療成績を示す。

### 5. 合併症 (急性期と晩期)

体幹部定位照射において20Gy以上の照射体積 ( $V_{20}$ ) はおおむね10%以内である。そ

表1. 原発性肺癌に対する体幹部定位照射の諸家からの報告

Author (year)	Total dose /Daily dose (Gy)	Reference point	Local control	Median follow-up	Survival (%)
Uematsu (2001)	50-60/10	80% margin	94% (47/50)	36 months	66 (3-y)
Arimoto (1998)	60/7.5	Isocenter	92% (22/24)	24 months	NA
Timmerman (2003)	60/20	80% margin	87% (30/37)	15 months	NA
Onimaru (2003)	48-60/6-7.7	Isocenter	80% (20/25)	17 months	47 (2-y)
Wulf (2004)	45-56.2/15-15.4	80% margin	95% (19/20)	10 months	32-33 (2-y)
Nagata (2005)	48/12	Isocenter	97% (44/45)	30 months	72-83 (3-y)
Lee (2003)	30-40/10	90% margin	90% (8/9)	21 months	100 (1-y)

表2. リスク臓器の線量制約の1例 (JCOG 0403での線量制約)

Organ	Dose	Volume	Dose	Volume
Lung	40Gy	<= 100cc	MLD	<= 18cc
	V15	<= 25%	V20	<= 20%
Cord	25Gy	Max		
Esophagus	40Gy	<= 1cc	35Gy	<= 10cc
Pulmonary artery	40Gy	<= 1cc	35Gy	<= 10cc
Stomach	36Gy	<= 10cc	30Gy	<= 100cc
Intestine	36Gy	<= 10cc	30Gy	<= 100cc
Trachea, main bronchus	40Gy	<= 10cc		
Other organs	48Gy	<= 1cc	40Gy	<= 10cc

なお線量計算には、クラークソン法を用いている。

の臨床上的結果としてステロイドを必要とするNCI-CTC Grade 2以上の問題のある放射線性肺臓炎はわずかに4%程度であった。つまり定位放射線照射の治療適応として肺野の3～4cm以内の孤立性腫瘍を対象とする限り、照射される正常肺の体積も許容範囲内のものである。これは通常の放射線治療における合併症の頻度が20～30%であることと比較すると十分に低い。もちろん呼吸機能の不良な症例を治療する場合は、注意が必要である。特に背景に間質性肺疾患を持った患者群では、致死放射線性肺臓炎のリスクがあるので注意が必要である。日本国内における高精度放射線治療外部照射研究会の全国調査では、致死的な合併症(Grade 5)が全症例中の0.6%で見られており、その中では放射線性肺臓炎が最頻であった。また肺以外の合併症として、縦隔近傍の腫瘍には注意が必要である。現在までに国内外で致死的な咯血の報告<sup>14)</sup>や、致死的な食道潰瘍<sup>9)</sup>の報告がある。縦隔臓器(心臓・大血管、気管・気管支、食道、等)の領域に照射が不可避な縦隔近傍肺癌の場合への適応は、表2の線量制約を満たすように慎重にならざるをえない。

## 6. 参考文献

- 1) Blomgren H, Lax I, Goeranson H, et al. Radiosurgery for tumors in the body: Clinical experience using a new method. *Journal of Radiosurgery* 1:63-74, 1998.
- 2) Uematsu M, Shioda A, Tahara K, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients. *Cancer* 82:1062-1070, 1998.
- 3) Lax I, Blomgren H, Larson D, et al. Extracranial stereotactic radiosurgery of localized target. *Journal of Radiosurgery* 1:135-148, 1998.
- 4) Negoro Y, Nagata Y, Aoki T, et al. The effectiveness of an immobilization device

- in conformal radiotherapy for lung tumor : reduction of respiratory tumor movement and evaluation of daily set-up accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 : 889-898, 2001.
- 5) Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, et al. A new irradiation system for lung cancer combining linear accelerator, computed tomography, patient self-breath-holding, and patient-directed breath-control without respiratory monitoring devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 14-20, 2003.
  - 6) Shirato H, Shimizu T, Shimizu S. Real-time tumor tracking radiotherapy. *Lancet* 353 : 1331-1332. 1999.
  - 7) Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a Phase I/II study of 48Gy of stereotactic body radiation therapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 1427-1431, 2005.
  - 8) Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer : a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 : 666-670, 2001.
  - 9) Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 126-136, 2003.
  - 10) Arimoto T, Usubuchi H, Matsuzawa T, et al. Small volume multiple non-coplanar arc radiotherapy for tumors of the lung, head & neck and the abdominopelvic region. In *CAR' 98 Computer assisted radiology and surgery*. edited by Lemke HU, Tokyo, Elsevier, 1998.
  - 11) Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 101 : 1623-1631, 2004.
  - 12) 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* 60 : 186-196, 2004.
  - 13) Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation : Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 124 : 1946-1955, 2003.
  - 14) Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a Phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 24 : 4833-4839, 2006.
  - 15) 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, 他. 東京, 中外医学社,

2006年.

- 16) 日本放射線腫瘍学会QA委員会:体幹部定位放射線治療ガイドライン.日放腫会誌  
18:1-17, 2006.

(広島大学病院放射線治療部 永田 靖)

## Oligometastases

近年注目されている再発/転移癌の概念としてOligometastasesがある<sup>1)</sup>。全身検索の結果1個もしくは数個の遠隔転移のみの症例の場合、原発巣とともに遠隔転移部位に局所療法を施行することによりそれぞれを制御することで長期生存が可能な症例群を示す概念として、1995年にHellmannらにより提唱された。局所療法としては手術も挙げられるが、侵襲性の点から放射線療法が選択されることが多い。HellmannらによるOligometastasesの概念のうち原発部位が制御されたのち、遠隔再発として1カ所もしくは数カ所の再発のみを認め、かつ局所治療の意義のある病態はOligo-recurrence<sup>2)</sup>と呼ばれることもあるが、適応癌種はOligometastasesとほぼ一緒である。再発・転移部位の放射線療法の適応としては、肺転移、肝転移、子宮頸癌で腹部傍大動脈リンパ節転移/再発のみを伴った場合、脳単独再発を示した場合が報告されている。

### 参考文献

- 1) Hellmann S, Weichselbaum RR: Oligometastases, J Clin Oncol 13: 8-10, 1995.  
2) Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5000. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: 1366-1369, 2006.

(北里大学医学部放射線科学 新部 譲)

## II. 大腸癌

### 1. 放射線療法の目的・意義

大腸は盲腸からS状結腸までの結腸と直腸の二つに大別できる。結腸癌に関しては、緩和的治療のほかは一般には用いられないためエビデンスは殆どない。一方、直腸癌に関しては手術の補助療法や緩和的治療として放射線治療が多く用いられており、本稿では直腸癌を中心に概説する。

直腸癌治療の第一選択は手術である。直腸癌における放射線治療の役割は、(1) 切除可能例での術前あるいは術後の補助療法としての役割(縮小手術、および再発率の低減)、(2) 切除不能および局所再発例において、術前照射により切除を可能にする役割、(3) 同症例において切除可能とならないまでも、除痛や延命を目的とする役割(緩和的治療)等が挙げられる。

術前照射により局所制御率が向上することはメタアナリシスによって確認されている<sup>1,2)</sup>。しかし、生存率への寄与は相対的に小さいものとなっている。術前放射線療法に化学療法を併用することの有用性については、ランダム化比較試験(RCT)の結果、生存率、括約筋温存率は両群で差はなかったが、術前化学放射線療法群で、急性期有害事象の頻度が有意に高いものの、局所制御率、pCR(pathological complete response)割合は有意に高かったと報告されている<sup>3)</sup>。一方術後照射もRCTやメタアナリシスで局所再発を減じることが知られているが<sup>2)</sup>、生存率への寄与は少なく、むしろ化学療法を併用することにより、有意に生存率が改善するというRCTは多い<sup>4)</sup>。よって現在では、手術の補助療法としては、化学放射線療法が標準とされている<sup>5)</sup>。

術前化学放射線療法と術後化学放射線療法を比較検討したRCTの結果では<sup>6)</sup>、生存率は両群で差がなかったが、術前照射群で局所再発率が有意に低く、Grade3, 4の急性期および晩期有害事象の頻度も有意に低かった。さらに登録時に腹会陰式直腸切断術が必要と判断された症例のうち、括約筋温存が可能になった割合は術前照射群で有意に高かったと報告されており、術前化学放射線療法が標準化されつつある。

日本では海外に比べ、側方リンパ節郭清を積極的に行うことが多く、局所再発率が低いと補助放射線療法を行わない傾向にあるが、一方側方リンパ節郭清例では排尿障害、性機能低下など自律神経障害の問題もあり、自律神経の温存に関して術前照射の有用性を指摘する報告もある<sup>7)</sup>。

### 2. 病期分類による放射線療法の適応

T1~2N0は手術が優先される。T3~4N0ないしN1~2は術前照射が原則として適応となり、症例により術後の補助化学放射線療法も行われる場合がある。切除不能例もしくは術後の局所再発例には化学放射線療法を行い、切除可能となった場合は切除を行う。手術の際に外科的剥離断端が陽性か近接する場合に術中照射等を加えることも



ある。術前治療にもかかわらず依然として切除不能の場合は化学療法と、照射野を縮小して放射線療法を加える。また再発癌の疼痛などに対して症状緩和目的にも用いられる。

### 3. 放射線治療

#### 1) 標的体積

**GTV**：根治術後の照射の場合存在しないが、それ以外の場合は残存腫瘍（術後照射の場合）もしくは原発巣+腫大したリンパ節である。隣接臓器への浸潤が疑われる場合にはその部分もGTVに含める。

**CTV**：GTV周囲に0.5～1 cm程度のマージンを取り、原発巣GTVに対しては頭尾側に2～3 cm程度マージンをとる。

所属リンパ節領域として、T3までは直腸間膜（直腸傍リンパ節含む）、内腸骨リンパ節領域（閉鎖リンパ節含む）、仙骨前リンパ節領域とし、腹側の臓器（膀胱、前立腺、子宮、膣）に浸潤するT4ではさらに外腸骨リンパ節領域を含める。

**PTV**：臓器移動やセットアップエラーを考慮してCTVに1 cm程度のマージンを加えた範囲とする。

実際の照射野の上縁はL5/S1レベル（内外腸骨動脈分岐部含む）、下縁は原発巣下縁から3～4 cm下方（腹会陰式直腸切断術後の際には会陰部術創を含む）、側縁は小骨盤壁から1～2 cm外側まで、後縁は仙骨前面から1～2 cm後方まで（仙骨への浸潤が疑われる場合は仙骨全体を含める）、前縁はT3までは恥骨結合後縁付近、T4では恥骨結合前縁から1 cm前方付近になる。図1に代表的な照射野を示す。

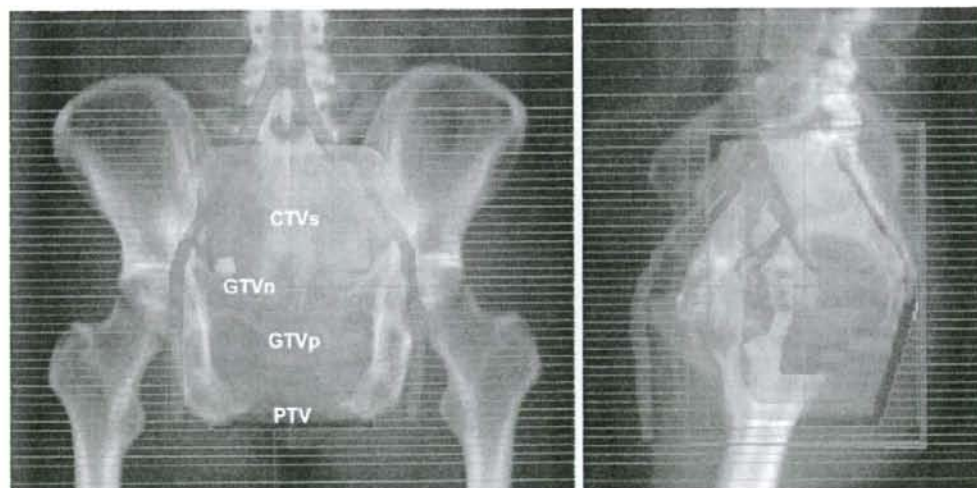


図1. 直腸癌（T3N1）の照射野の例  
 (GTVp: 原発巣, GTVn: 転移リンパ節, CTVs: 所属リンパ節領域)

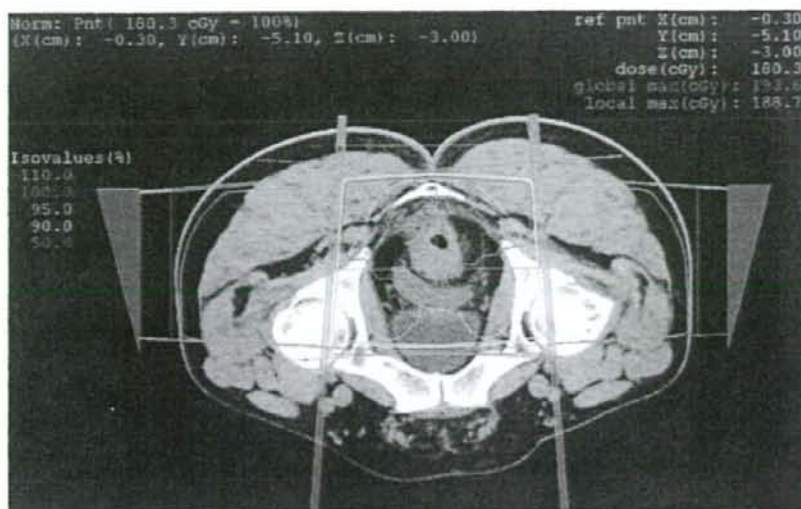


図2. 三門照射での線量分布図

## 2) 照射法

側方からの照射では10MV以上のX線を使用する。照射体位は治療体積内の腸管の体積を減少させるため、腹臥位が望ましい。また固定は必須ではないが、ペリーボードを使用し、治療体積内の腸管の体積を減少させることが望ましい。

治療法はウエッジフィルタを用いた両側方および後方からの三門照射もしくは前後および両側方からの四門照射にて行う。図2に三門照射の線量分布図を示す。小腸・膀胱の有害事象の発生を回避する観点からは前後対向二門照射は使用すべきでない。

総線量が45Gyを超える場合、Shrinking-field techniqueを使用するのがよい。術後照射の場合、腫瘍床もしくは腫瘍残存部をマークするクリップが放射線治療計画上役に立つ。腹会陰直腸切断術後時、会陰部の照射のみを電子線で行う方法は、骨盤部の照射野とオーバーラップすることがあり推奨できない。また、人工肛門のある症例では前後方向のビームから人工肛門を可能な限りはずすようにする。

術後再発例には再発部位に小線源治療（高線量率組織内照射）が行われることがある<sup>8)</sup>。

## 3) 線量・分割

術前照射の場合40～50Gy/20～28回/4～5.5週、術後照射の場合も50Gy/25～28回/5～5.5週が標準的な線量分割である。肉眼的病変が残存する場合には50Gyの時点で極力腸管を照射体積からはずし、60Gy程度まで追加する。

一方、ヨーロッパでは放射線単独で25Gy/5回/1週の術前短期照射も行われている<sup>9)</sup>。この線量分割では1回線量が大きいため多門照射での照射が必要で、また化学療法の併用は行われていない。肛門機能、腸管障害など今後の晩期障害を含めた長期的な経過観察が必要である。

#### 4) 併用療法

術前照射、術後照射とも、化学療法との同時併用が標準的である。併用する化学療法は5-FUが標準で、投与方法として、持続静注法とボラス投与方法がある。

外科的剥離断端が陽性か近い場合には同部位に術中照射が追加されることがある。使用される電子線のエネルギーは、腫瘍の厚さに依存するが、概ね9～15MeVで、ピーク線量が、断端が顕微鏡的に陽性の場合が15Gy程度、肉眼的に陽性の場合が20Gy程度投与される。いずれの場合も神経、尿管を照射範囲からはずすことが必要である。また、局所再発例には外部照射に温熱療法の併用が有効なこともある。

#### 4. 標準的な治療成績

局所再発率はT3～4N0ないしN1～2で補助療法として術後に化学放射線療法を加えた場合8～13.5%、切除不能例に外照射と術中照射を加えた場合16%、局所再発例に外照射と術中照射を加えた場合(局所再燃率)25～40%である<sup>10)</sup>。

5年生存率はT1～2N0が80～95%、T3～4N0ないしN1～2が40～75%、切除不能例が20～46%、局所再発例は5～20%である。

#### 5. 合併症

急性期有害事象として、悪心、下痢、膀胱炎、肛門痛、皮膚炎、会陰部皮膚炎(下部直腸癌で会陰部が治療体積に含まれた場合)などがあるが、可逆的である。腸管への急性障害として下痢が最も頻発する。特に5-FU等の化学療法との併用時に重症化することがある。Grade 3 (NCI-CTC)以上の急性期有害事象の頻度は放射線単独で3～5%、化学療法との併用で20%に達する。術後の合併症として、腸閉塞、吻合部離開等がある。晩期有害事象として、頻便、瘻孔形成、腸閉塞、潰瘍形成等がある。Grade 3以上の晩期有害事象の頻度は5%程度である。小腸の放射線感受性が高いため、小腸への線量は45Gy/25回/5週程度に抑えることと、治療時体位を腹臥位にして、さらにペリーボードを使用することにより、できるだけ照射体積から小腸の体積を減らすことを考慮する必要がある。膀胱への晩期有害事象として膀胱容積縮小による頻尿が挙げられる。

#### 6. 参考文献

- 1) Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. JAMA 284: 1008-1015, 2000.
- 2) Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet 358: 1291-1304, 2001.
- 3) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med

- 355 : 1114-1123, 2006.
- 4) Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324 : 709-715, 1991.
  - 5) Lopez M. Adjuvant therapy of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 37 (2 Suppl) : S86-91, 1994.
  - 6) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 1731-1740, 2004.
  - 7) Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, et al. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 44 : 1274-1280, 2001.
  - 8) Kuehne J, Kleisli T, Biernacki P, et al. Use of high-dose-rate brachytherapy in the management of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 46 : 895-899, 2003.
  - 9) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345 : 638-646, 2001.
  - 10) Myerson RJ, Mohiuddin M, Rich TA. Rectal cancer. In: *Clinical Radiation Oncology*. Gunderson LL and Tepper J E eds, New York, Churchill Livingstone, 2000, p728-747.

(国立がんセンター中央病院放射線治療部 伊藤芳紀,  
東京都立駒込病院放射線診療科 唐澤克之)

### Ⅲ. 肛門癌

#### 1. 放射線療法の目的・意義

肛門癌の60～80%は扁平上皮癌であり、比較的放射線に対し感受性が良好である。現在までに根治切除と放射線治療単独もしくは化学放射線療法とは直接的に比較されていないが、少なくとも化学放射線療法により根治切除と同等の局所制御率は得られ、なおかつ大部分の症例にて肛門括約筋が温存できるため、化学放射線療法の持つ意義は非常に大きいとされている。以下に重要な臨床試験を簡単にまとめる。

英国(UKCCCR; UK Co-ordinating Committee on Cancer Research)のランダム化比較試験(RCT)では<sup>1)</sup>、肛門の扁平上皮癌に対し45Gyの放射線治療に5-FUとマイトマイシンCを併用することにより、3年で放射線単独群では279例中164例(59%)が再発したのに対し、化学療法併用群では283例中101例(36%)が再発したのみで、再発の危険率を46%減少させ( $p < 0.0001$ )、原病生存率も有意に向上した( $p = 0.02$ )。European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)のRCTでも<sup>2)</sup>、局所進行肛門癌(T3～4N0～3かT1～2N1～3)に対し、45Gy/25回の放射線治療後、6週間の休止期間をおいてPRもしくはCR例には15～20Gy追加をする。もし45Gyでそれ以下の反応か、治療終了後に残存が残った場合は手術を行うこととした。化学療法は5-FUとマイトマイシンCを用いた。5年で化学療法併用群が局所制御率および肛門温存率で各々18%、32%向上した。晩期合併症の発生率は両者で差がなかった。

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)とEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)によるRCTでも5-FUとマイトマイシンCの併用により、4年の無病生存率(73% vs. 51%;  $p = 0.0003$ )も肛門温存生存率(71% vs. 59%;  $p = 0.014$ )も向上した<sup>3)</sup>。

以上より、現在肛門癌には化学放射線療法を第一選択とし、再発例には救済手術を行うことが標準治療となっている<sup>1-3)</sup>。一方日本の現状は徐々に化学放射線療法が施行される施設は増えているものの、まだ第一選択の治療と言えるまでには至っていない。

2006年にはRTOGによる5-FUとマイトマイシンC併用と、5-FUとシスプラチンの導入化学療法後の5-FUとシスプラチン併用を比較したRCT (RTOG98-11)の中間解析の結果が得られ<sup>4)</sup>、シスプラチンの使用により、5-FUとマイトマイシンCの併用の群を血液毒性では有意に減らせたものの、肛門温存率で下回り( $p = 0.02$ )、少なくとも全生存率で上回る可能性は低く、現在のところ肛門癌の標準治療は放射線治療と5-FU・マイトマイシンCの同時併用であるとされている。

2007年第1版のNational Comprehensive Cancer Networkのガイドラインでも5-FUとシスプラチンの併用は治療オプションから外れている<sup>5)</sup>。

## 2. 病期分類による放射線療法の適応

2 cm以下でリンパ節転移や遠隔転移のない腫瘍 (T1N0M0) は放射線治療単独で治療する。2 cmを超える腫瘍については5-FUとマイトマイシンCの化学療法を併用した化学放射線療法で治療する。

## 3. 放射線治療

### 1) 標的体積

**GTV**：表在性で肛門管の遠位部にあり、長径2 cm以下で高分化な腫瘍は原発巣のみをGTVとする。それ以外では原発巣及び腫大したリンパ節をGTVとする。

**CTV**：GTV周囲に1 cm程度のマージンをつけCTVを設定する。原発巣の頭尾側方向に関しては肛門管の全ての範囲をCTVに含むようにする。また手術標本の観察結果より約3～6割の症例が骨盤リンパ節転移を、約15～20%の症例が鼠径リンパ節転移をそれぞれ有しているため<sup>6)</sup>、骨盤リンパ節 (内腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節、直腸周囲リンパ節および仙骨前リンパ節) と鼠径リンパ節をCTVに含むことが推奨される。

**PTV**：CTVにセットアップエラーと内部移動を加味して1 cm程度のマージンをつけてPTVを設定する。

二次元的な治療計画では、解剖学的には上縁は岬角を含み、下縁は肛門縁を十分に含む。外側縁は鼠径リンパ節を十分含むように設定する。但し上縁については、照射野が大きくなることを考慮し、腫大したリンパ節がなければ、30Gy程度で仙腸関節下端まで縮小することが推奨される。MD Anderson Cancer Centerからの報告によれば、岬角から仙腸関節下端までの範囲 (仙骨上部の高さ) の予防照射を行わなかった症例で骨盤内再発が多く見られたとされている<sup>7)</sup>。また照射範囲の広さのため、外腸骨リンパ節領域は鼠径リンパ節に転移がある場合のみ照射範囲に含めるという考え方もある。

### 2) 照射法

鼠径部の照射も行うので、前後対向二門による全骨盤照射にて照射する。図1に代表的な照射野を示す。但し鼠径部の照射は股関節～大腿骨頸部を含むため、同部を前方からの照射時のみ照射し、後方からの照射時は遮蔽して、不足分を電子線で補うか、遮蔽せずに途中から電子線に変更するなどして、股関節～大腿骨頸部の線量を低減させる。電子線のエネルギーは適切なものを用いる。もしくは鼠径部を最初から電子線で照射し、骨盤内後方臓器を三門もしくは四門 (ボックス) で照射する方法もある。治療の終盤に腫瘍残存部位のみに限局させる際には、小腸が可及的に照射されないように、多門照射や肛門部への電子線照射を行う。また直腸癌と同様骨盤X線照射と併用して会陰部の照射のみを電子線で行う方法は、骨盤部の照射野とオーバーラップすることがあり、一般的には推奨できない。

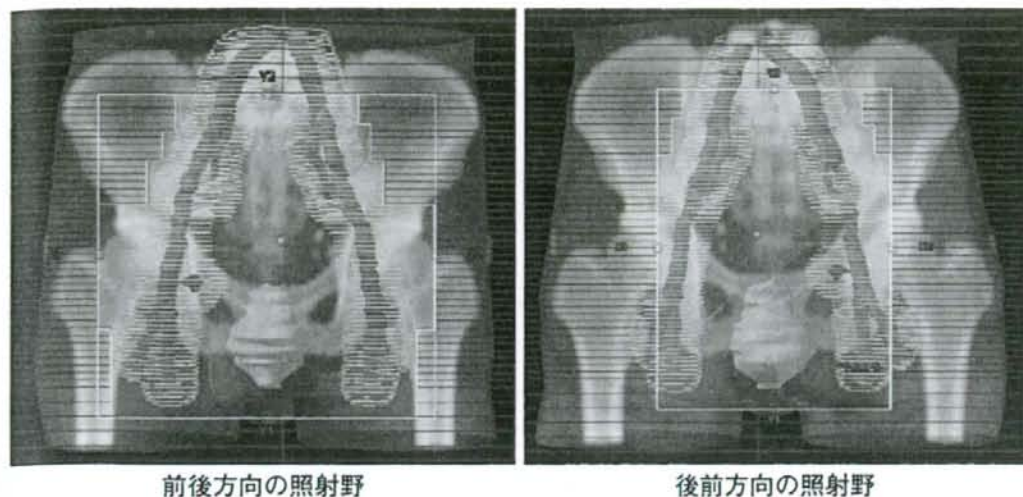


図1. 肛門癌の照射野の例

股関節～大腿骨頸部の線量を低減させる目的で、後前方向からの照射野で同部を遮蔽するため、照射野幅が狭くなる。

### 3) 線量・分割

現在最も米国の教科書に取り上げられているRTOG98-11の線量分割法を中心に記載する<sup>8)</sup>。照射範囲が広い事と、抗癌剤を同時併用することから、1回線量は1.8Gyが望ましい。最初の全骨盤照射領域へは30.6Gy/17回/3.4週程度の照射を行う。そしてその時点で照射野上縁を仙腸関節下端まで下げる。その領域には45Gy/25回/5週まで照射する。但し鼠径リンパ節に転移がない場合は、鼠径リンパ節領域は36Gyにて終了する。T3, T4, N+の症例もしくはT2でも45Gyで残存が認められたら、総線量55Gy～59Gyまで、治療前の腫瘍体積に2～2.5 cmのマーゼンを取った範囲に、追加照射を2.0Gyの1回線量で投与する。化学療法が併用されるため、晩期有害事象を考慮に入れると総線量60Gy程度にとどめることが推奨される。一般に肛門癌の腫瘍縮小には時間がかかるとされる<sup>9)</sup>。一方、放射線単独治療の場合には、予防照射領域には45Gy/25回/5週程度、GTV領域には60Gyないし70Gy程度照射する。

### 4) 併用療法

化学療法として5-FUおよびマイトマイシンCを同時併用する。また、根治的放射線療法後に残存が明らかな場合には切除を検討する。

## 4. 標準的な治療成績

化学放射線療法での局所制御率は70～80%、5年生存率は65～80%程度である。肛門温存率は50～90%である。2006年に行われた肛門癌の(化学)放射線療法の全国集計の結果では<sup>10)</sup>、根治的治療された64例(47例に化学療法併用)において、5年生存率が78%、5年無再発生存率が60%、5年肛門温存生存率が70%と我が国でも諸外国

と同等の成績が得られている。

## 5. 合併症

急性期の有害事象は皮膚炎、粘膜炎、食思不振と、抗癌剤を併用することによる白血球減少症等が挙げられ、Grade3以上の有害事象の割合は約50%に認められる。抗癌剤を併用しているため、時に致命的になる可能性もあることに注意が必要である。晩期の有害事象は便失禁、腸管狭窄、慢性下痢、骨盤痛、瘻孔形成、膀胱障害等が挙げられる。RTOG-EORTC 晩期合併症Grade3以上の頻度は3~18%程度である。腸管の治療体積を減らすこと、および会陰部皮膚の過線量を避けることが必要である。

## 6. 参考文献

- 1) Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research, *Lancet* 348: 1049-1054, 1996.
- 2) 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* 15: 2040-2049, 1997.
- 3) Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 14: 2527-2539, 1996.
- 4) 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 the anal canal. *J Clin Oncol* 24: 180s, 2006.
- 5) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/anal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anal.pdf)
- 6) Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal: A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 54: 114-125, 1984.
- 7) Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 794-800, 2007.
- 8) <http://www.rtog.org/members/protocols/98-11/9811.pdf>
- 9) Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer: Treatment



by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21 : 1115-1125, 1991.

- 10) Okamoto M, Karasawa K, Ito Y, et al. Radiotherapy for anal cancer in Japan: A retrospective multiinstitutional study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66 : S311, 2006.

(東京都立駒込病院放射線診療科 唐澤克之,  
 国立がんセンター中央病院放射線治療部 伊藤芳紀)

唐澤 克之

東京都立駒込病院

▶▶ Key Words : RF 誘電加温, 辺縁効果, オーバーレイポラス, 皮下脂肪, グリッピング法, 高出力ハイパーサーミア

温熱療法は放射線治療や化学療法の効果を増強するため、がん細胞への抗がん剤の取り込みを増加させて、温熱化学療法の効果を増すというような増強方法も存在しますが、本稿では、いかに加温技術を工夫して温熱療法を行うことにより、腫瘍に対して投与する熱量を増加させるかについて、RF 誘電加温を例にとり紹介します。

RF 誘電加温において腫瘍が有効とされる温度まで上昇しない要因は、辺縁効果、皮下脂肪の過熱、電極と体表面との密着性の欠如、体表面の電流などさまざまな原因により、低い腫瘍内温度で患者が皮膚の疼痛を感じてしまうためです。

## 1. 辺縁効果の低減

RF 誘電加温においては、円型の電極の辺縁に電流が過密に集中し、異常高温となり、患者に疼痛感覚を生じさせます。この効果を辺縁効果と呼び、これにより投与できる電力エネルギーが制限を受けます。辺縁効果を減少させるために、電極に付着しているポラスと体表面の間にオーバーレイポラスを置いて、冷却を行うようにします。すると電極の辺縁の電流集中が緩和され、より多くのエネルギーを投与できるようになります。さらにオーバーレイポラスの形状を変化させることにより密着性を改善したり、オーバーレイポラス中の冷却水の温度を低下させるための工夫をしたりすることにより、辺縁効果の減少が期待できます。

## 2. 皮下脂肪の過熱の低減

RF 誘電加温においては、脂肪は筋肉その他の組織に比べ、発熱しやすい。したがって、皮下脂肪の厚い症例は積極的な適応となりません。もし治療を行う場合は、前項のオーバーレイポラスを使用し、接触する皮膚の面積を増やして単位面積あたりの吸収される電流量を減らし、また皮膚表面を十分に冷却しながら加温します。

## 3. 電極と体表との密着の改善

ポラスおよびオーバーレイポラスと皮膚表面との密着が悪いと Hot spot が生じ、疼痛を訴えます。その対処法は、できるだけ大きな電極を選択すること、両側の皮膚が正対していない頸部のような場合には、電極の皮膚への密着を改善させるため、フレキシブルアームを用いて密着させること、またオーバーレイポラスと皮膚表面との間にエコーゼリーを満たしたり、水パッドを置いたりすることなどで、改善が図られます。

## 4. 表面電流の除去

RF 誘電加温では体表面に電荷が集中し、予想外のところに Hot spot が生じて、疼痛の原因となることがあります。それに対して、加温中に患者の四肢をマッサージすることにより、術者の人体を介してアースされ、疼痛が緩和されます。この方法をグリッピング法と呼びます(図1)。また加温中、四肢に別個にオーバーレイポラ

## 加温技術を工夫し腫瘍に対する熱量を増加、 温熱効果の増強により治療成績が向上。

スを配置して、オーバーレイボラスの両端の金属部分をアースすることにより、体表面の電荷を除去し、加温の改善が図られます。

### 5. その他の方法

その他に、神経受容体の少ない背中を密着性の悪い上面に向けて（腹臥位で）加温を行うこと、加温の回数を増やすこと（併用放射線療法の期間が終了した後も続ける）、ボラスの内部の冷却液の組成を0.5%の食塩水を用いてRF波の吸収を減らすことなどの手法があります。

### 6. 高出力ハイパーサーミア

産業医大の今田らは、上述したような種々の技術を駆使し、高出力ハイパーサーミアという方法で、加温出力を可及的に増加させ、温熱療法の効果を高めることに成功しています。彼らは42例の非小細胞肺癌に対して、1500ワット(W)以上の高出力で温熱放射線療法を行い、16

例(38%)にCR(著効・完全消失)、21例(50%)にPR(有効・縮小)、5例(12%)にNC(不変)という結果を得ました<sup>1)</sup>。食道温をモニターした結果では、CR例の食道温の平均が $44.1 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 、PR例が $42.9 \pm 2.2^\circ\text{C}$ 、NC例が $41.4 \pm 0.4^\circ\text{C}$ であり、食道温と治療の一次効果との間に統計学的有意な相関関係が認められました(CR対NC、 $p=0.001$ )。そして生存率ではCR例の平均生存期間が29カ月、PR例が15カ月、NC例が6カ月と1万分の1以下の危険率でCR例の予後が良好であったとされています(図2)。特に予後不良な非小細胞肺癌においてCR例の5年生存率48%は非常に有望です。温熱効果を増強させることにより、治療成績の向上に寄与している一例です。今田らはその他の腫瘍に対しても、高出力ハイパーサーミアを行って良好な成績をあげています。

#### ■ 文献

- 1) 今田肇, 寺嶋廣美: 高出力温熱療法による制癌。加納永一監修: 集学的癌治療の研究と臨床, 森屋出版新社, 273-279, 2002。



図1 グリッピング法

RF誘電加温中、患者の手足をマッサージすることにより、より高出力の加温が可能になる。

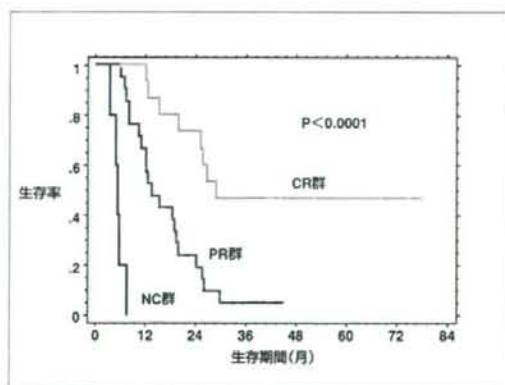


図2 非小細胞肺癌の温熱放射線療法の治療成績(局所効果別) 温熱療法の加温温度が高まるとCRを得られる可能性が高まり、またCRを得ることによって、予後が著明に改善している(文献1より)。

東京都立駒込病院放射線科部長  
唐澤克之

# がんの 放射線治療が よくわかる本

主婦と生活社