

肺定位放射線治療における不均質補正法の評価

松尾 幸憲¹, 成田 雄一郎¹, 中田 学², 中村 光宏¹, 永田 靖^{1, 3},
 溝脇 尚志¹, 高山 賢二¹, 則久 佳毅¹, 楢林 正流¹, 平岡 真寛¹

EVALUATION OF HETEROGENEITY CORRECTIONS IN STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY FOR THE LUNG

Yukinori MATSUO¹, Yuichiro NARITA¹, Manabu NAKATA², Mitsuhiro NAKAMURA¹,
 Yasushi NAGATA^{1, 3}, Takashi MIZOWAKI¹, Kenji TAKAYAMA¹, Yoshiki NORIHISA¹,
 Masaru NARABAYASHI¹, Masahiro HIRAOKA¹

(Received 23 June 2008, accepted 29 September 2008)

Abstract: Purpose: The purpose was to evaluate impact of heterogeneity corrections on dose distributions for stereotactic body radiation therapy (SBRT) for the lung.

Materials and Methods: This study was conducted with the treatment plans of 28 cases in which we performed SBRT for solitary lung tumors with 48 Gy in 12-Gy fractions at the isocenter. The treatment plans were recalculated under three conditions of heterogeneity correction as follows: pencil beam convolution with Batho power law correction (PBC-BPL), pencil beam convolution with no correction (PBC-NC), and anisotropic analytical algorithm with heterogeneity correction (AAA). Dose-volumetric data were compared among the three conditions.

Results: Heterogeneity corrections had a significant impact on all dose-volumetric parameters. Means of isocenter dose were 48.0 Gy, 44.6 Gy, and 48.4 Gy in PBC-BPL, PBC-NC, and AAA, respectively. PTV D95 were 45.2 Gy, 41.1 Gy, and 42.1 Gy, and V20 of the lung were 4.1%, 3.7%, and 3.9%, respectively.

Conclusion: Significant differences in dose distribution were observed among heterogeneity corrections. Attention needs to be paid to the differences.

Key words: Heterogeneity correction, Stereotactic body radiation therapy, Lung

背景

体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) は、従来、頭蓋内病変に対して実施されてきた定位照射の技術を体幹部病変に応用した治療法である。低侵襲治療として近年注目されており、特に肺腫瘍に対するSBRTは、これまでに良好な成績が数多く報告されている。これらの成績を多施設共同試験で確認するべく、日本では日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group, JCOG) がプロトコル0403を、米国では Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) がプロトコル0236および0618を、それぞれ実施中であり、これらの試験結果が注目される。

肺SBRT線量計算においては、施設ごとに線量処方と不均質補正法に関する相違が見られる。例えば、上述のJCOG 0403とRTOG 0236を比較すると、線量処方に関しては前者がアイソセンター(IC)に1回12Gyで合計48Gy、後者が計画標的体積(planning target volume, PTV)の95%体積を含む線

量(D95)を1回20Gy、合計60Gyとすることになっている。また、不均質補正法に関しては、前者がClarkson相当の不均質補正法を用いることとしているが、後者では不均質補正法を用いないこととしている。このように、単純に12Gy×4回と20Gy×3回の比較ではないことが分かる。

治療計画装置における線量計算・不均質補正アルゴリズムの進歩に伴い、不均質補正法に関する相違が著明となり、施設間の比較を困難にしている。JCOG 0403に先だって行われた治療計画比較試験では、施設間較差をもたらす最も有意な因子は線量計算アルゴリズムであった¹⁾。また、線量処方に関して言えば、従来のIC処方から、PTVのD95や最低線量で処方を行う、いわゆる辺縁線量処方への流れが見られる。JCOGにおいても、プロトコル0403に続く肺SBRTプロトコル0702においては、PTVのD95処方とすることになっている。

2005年、Varian社製の治療計画装置Eclipseの新しい線量計算・不均質補正アルゴリズムとして、anisotropic analytical algorithm(AAA)がリリースされ、当院にも導入された。こ

¹京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54) (Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Kyoto University Graduate School of Medicine) (54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, JAPAN), ²京都大学医学部附属病院放射線部(Clinical Radiology Service, Kyoto University Hospital), ³広島大学病院放射線治療部(Division of Radiation Oncology, Hiroshima University Hospital)

れは、いわゆるsuperposition世代の不均質補正法とされ、従来、Eclipse上で用いられてきた旧世代の不均質補正法よりも正確な線量計算ができるものと期待されており、当院でも臨床使用を検討中である。

当院では1998年より、孤立性肺腫瘍に対するSBRTを開始し、これまでに250例以上を実施してきた。これまでの治療経験を新しい不均質補正法であるAAA上で生かし、継続していくためには、現在の治療計画がAAA上でどのような線量分布として表示されるかを認識しておく必要があると考えた。また、他施設における治療計画との比較に際しても、不均質補正法の影響を検討する必要があると考えた。本研究の目的は、肺SBRTにおける不均質補正法の違いが治療計画装置上の線量分布に与える影響を評価することである。

方法および対象

当院において、2006年3月から2007年2月の間に1回線量12Gy、総線量48GyのSBRTが実施された。孤立性肺腫瘍28症例の治療計画を対象とした。左肺11例、右肺17例であった。対象症例の腫瘍径は平均23.9mm(範囲10~37mm)、PTV体積は平均38.0ml(範囲13.5~88.0ml)であった。

1. 治療計画

当院における肺SBRT治療計画の概要は、以下の通りである。

内的標的体積(internal target volume, ITV)は、4秒スキャンCTで同定される腫瘍影および周囲のmotion blurで定義し、PTVはITVにセットアップエラーとして5mmマージンを加えたものとする。照射野はPTVに5mmのリーフマージンを設定する。使用する放射線治療装置はClinac 2300C/D (Varian社製)で、X線エネルギーは6MV、6~8門の固定多門照射法(このうち4門以上がノンコプラナー照射)を使用する。治療計画装置はEclipse。線量計算アルゴリズムはpencil beam convolution (PBC)。不均質補正法はBatho power law (BPL)をそれぞれ使用する。線量処方ICで1回12Gyを4回、合計48Gyとする。

2. 線量分布再計算

臨床で用いられた治療計画をEclipse (Varian社製)に転送後、ガントリ角度やカウチ角度、マルチリーフコリメータの形状およびmonitor unit値は変更せず、不均質補正法のみを以下の3条件に変更し、再計算を行った。計算グリッドサイズはいずれも2.5mmとした。

- ① Pencil beam convolution version 7.2.35.0—BPL不均質補正あり (PBC-BPL群)
- ② Pencil beam convolution version 7.2.35.0—不均質補正なし (PBC-NC群)
- ③ Anisotropic analytical algorithm version 7.5.14.3—不均質補正あり (AAA群)

3. 評価項目

それぞれの不均質補正法において、以下の線量指標を評価した。

IC線量、ITVの平均線量 (Mean)、最低線量 (Min) および D95、PTVのMean、Min、D95、最高線量 (Max) および homogeneity index (HI)、正常肺 (PTVを除く両肺で定義) のMean、20Gy照射体積 (V20)、15Gy照射体積 (V15) および 5Gy照射体積 (V5)。

4. 統計解析

各線量指標において、不均質補正法 (PBC-BPL、PBC-NC、AAAの3群) および症例 (28例) の2要因について、二元配置分散分析で評価した。不均質補正法の要因効果がある場合には、Tukey HSD法でどの群間に有意差があるのかを評価した。統計学的有意は $P < 0.05$ で定義した。統計解析にはフリーソフトR version 2.6.2を使用した。

結果

各線量指標の平均および標準偏差をTable 1に示す。分散分析では、いずれの線量指標においても、不均質補正法の要因効果は有意と判定された ($P < 0.001$)。

IC線量に関しては、PBC-BPL、PBC-NC、AAAにおける平均が、それぞれ48.0Gy、44.6Gy、48.4Gyとなり、PBC-NCが他の2群より有意に低い値 ($P < 0.001$) であった。PBC-BPLとPBC-NC間の平均差は3.4Gy (処方線量の7.0%に相当) であった。PBC-BPLとAAAの2群間に有意な差は認められなかった ($P = 0.461$)。しかし、個別の症例をみると、腫瘍径が10mmと小さな1例では2.3Gy (処方線量の4.9%) と、比較的大きな差が認められた。その他の症例では1.4Gy以下 (処方線量の3%未満) であった。

PTV D95においては、PBC-BPL、PBC-NC、AAAの平均はそれぞれ45.2Gy、41.1Gy、42.1Gyとなり、いずれの群間も有意差が認められた。PBC-NCとPBC-BPL間の平均差は4.2Gy (処方線量の8.7%) であった。一方、PBC-NCとAAA間の平均差は1.0Gy (処方線量の2.2%) であり、AAAとPBC-BPL間に比して小さかった。

肺V20に関しては、PBC-BPL、PBC-NC、AAAの平均は、それぞれ4.1%、3.7%、3.9%となり、いずれの群間の平均差も統計学上は有意であった。

全症例で平均化したITVおよびPTVの線量体積ヒストグラムをFig. 1に示す。

考察

肺は組織組成が不均質であり、不均質補正法の有無やその種類によって、治療計画装置上に表示される線量分布が大きく異なる。本研究で検討したBPL法は、組織空中線量比 (tissue-air ratio, TAR) もしくは組織最大線量比 (tissue-maximum ratio, TMR) の値を利用して不均質補正が行われて

Table 1 Dose-volumetric data calculated under three conditions of heterogeneity correction with the same monitor units

		Mean±SD			P-values*		
		PBC-BPL	PBC-NC	AAA	PBC-BPL vs. PBC-NC	PBC-BPL vs. AAA	PBC-NC vs. AAA
IC dose (Gy)		48.0±0.0	44.6±1.9	48.4±0.8	<0.001	0.461	<0.001
ITV	Mean (Gy)	47.8±0.2	44.3±1.8	46.7±1.2	<0.001	0.005	<0.001
	D95 (Gy)	46.4±0.8	42.3±2.1	44.3±1.6	<0.001	<0.001	<0.001
	Min (Gy)	45.5±1.3	41.3±2.4	42.4±2.0	<0.001	<0.001	0.013
PTV	Mean (Gy)	47.4±0.3	44.0±1.8	45.6±1.5	<0.001	<0.001	<0.001
	D95 (Gy)	45.2±0.9	41.1±2.1	42.1±1.8	<0.001	<0.001	0.035
	Min (Gy)	42.8±2.0	38.7±2.8	38.9±2.2	<0.001	<0.001	0.843
	Max (Gy)	49.5±0.6	47.1±1.6	49.4±0.7	<0.001	0.863	<0.001
	HI	1.16±0.07	1.22±0.09	1.27±0.07	<0.001	<0.001	<0.001
Lung	Mean (Gy)	3.1±0.8	2.8±0.7	3.0±0.8	<0.001	0.874	<0.001
	V20 (%)	4.1±1.5	3.7±1.3	3.9±1.4	<0.001	<0.001	<0.001
	V15 (%)	6.4±2.5	5.7±2.1	6.2±2.4	<0.001	0.077	<0.001
	V5 (%)	15.4±4.6	14.0±4.3	15.6±4.8	<0.001	0.285	<0.001

* P-values by Tukey HSD test

SD, standard deviation; IC, isocenter; ITV, internal target volume; PTV, planning target volume; HI, homogeneity index; PBC-BPL, pencil beam convolution with Batho power law correction; PBC-NC, pencil beam convolution with no correction; AAA, analytical anisotropic algorithm.

いる²⁾。この補正法では、不均質部の位置を加味した散乱線量寄与の近似計算はしているが、不均質部の形状や側方または後方散乱成分の影響は考慮していない。その計算結果は非電子平衡領域であるビルドアップ領域、不均質領域の境界、小照射野で10%の誤差が生じると記されている³⁾。superposition/convolution法およびモンテカルロ法は、非電子平衡領域を考慮できるため、均質領域はもちろん、不均質領域および不均質領域の境界における線量計算精度も他の不均質補正法よりも高いとされている⁴⁾。AAPM Task Group Report 85の中で、肺組織からある程度離れた点における線量評価であれば、単純な一次元equivalent path length法でもよいが、腫瘍と肺の境界部分の線量計算にはsuperposition/convolution法もしくはモンテカルロ法を推奨している⁵⁾。本研究で用いた不均質補正法について言えば、多くの場合のIC線量評価ではBPLも許容されるが、肺組織とICの間にある程度の距離をおけない場合、つまり、腫瘍径が小さい場合のIC線量評価や辺縁線量評価には、AAAが必要と考えられる。

原発性肺癌の局所制御は線量依存性であることが知られている。Onishiら⁶⁾は、日本で実施された肺SBRT 245例を検討し、ICにおける生物学的効果線量(biologically effective dose, BED)が100Gy以上の群と100Gy未満の群で局所再発率に有意な差が見られ、前者で8.1%、後者で26.4%の局所再発率であったと報告している。Onimaruら⁷⁾の報告によれば、IB期肺癌においてはSBRTの局所制御率がIC線量40Gyと48Gyとの間で有意な差が見られ、使用した不均質補正法によって、局所制御率に有意な差は認められなかった。Wulfら⁸⁾は、多施設からのSBRT治療成績をまとめ、IC線量およびPTV辺縁線量と局所制御に関する検討を行っている。不均質補正法に関する詳細は不明であるが、局所制御と辺縁線量の間に相関が見られたと報告している。

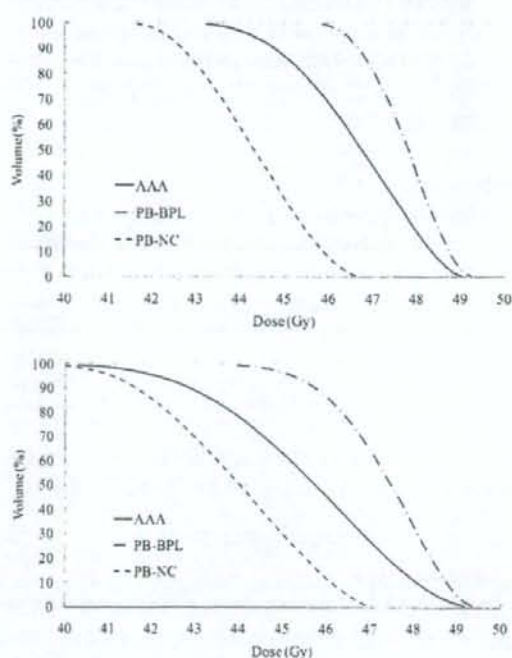


Fig. 1 Averaged dose-volume histograms of ITV (a) and PTV (b).

Abbreviations are the same as in the Table 1.

放射線治療後の肺障害予測因子として、肺の平均線量やV20などの肺線量指標がよく用いられる^{9), 10)}。不均質補正法による肺線量指標の違いも検討されている。Da Jaegerら¹¹⁾は、手術不能もしくは局所進行肺癌の放射線治療におい

て、equivalent path length法とsuperposition/convolution法を比較し、両者の間に平均肺線量が17%、V20で12%の差が見られたと報告している。本研究で肺の線量指標に関して、不均質補正法間で統計学的な有意差が認められたが、実質的な差は平均肺線量が0.1-0.3Gy、V20で0.2-0.4%と、小さなものであった。しかし、本研究の対象症例は比較的小さい孤立性肺腫瘍であり、今後、大きな病変を対象とした場合には、肺線量指標においても不均質補正法が問題となる可能性がある。

このように、肺SBRTにおいては線量分布の評価が治療効果および有害事象の両面から重要であり、その正確な評価には不均質補正法が重要な役割を果たしていることが分かる。しかしながら、これまでの肺SBRTに関する報告においては、不均質補正法が実施されていないものや、使用された不均質補正法に関する記載がないものが見られる。前述の通り、RTOG 0236では不均質補正を行わず、PTV D95で1回20Gy、合計60Gyの処方を行うこととなっている。Xiaoら¹²⁾は、RTOG 0236に登録された治療計画に関し、不均質補正を行って再計算した結果を報告している。用いられた不均質補正法の詳細は不明であるが、PTV D95は不均質補正なしの場合で平均60.6Gyであったのに対し、不均質補正を行った場合では平均55.9Gyであり、平均差は4.7Gy(処方線量60Gyの7.8%相当)であった。Dingら¹³⁾は、RTOG 0236プロトコルに則った治療計画10例を用いて、不均質補正なし(PB-NC)、modified Batho補正法(PB-MB)、そしてAAAの3群を比較検討している。それによれば、PTV D95はAAAと、PB-NC群間では処方線量の10%以内の差であったが、PB-MBとPB-NC群間では最大45%の差が認められたとされる。本研究の結果では、AAAとPBC-NC間のPTV D95の平均差1.0Gy(処方線量の2.2%)に比べ、PBC-BPLとPBC-NC間の平均差は4.2Gy(処方線量の8.7%)と大きく、Dingら¹³⁾と同様の傾向が見られている。

不均質補正法の違いにより、治療計画装置上で表示される線量分布が有意に異なり、十分な注意が必要である。本研究の結果から、当院において、不均質補正法をPBC-BPLからAAAに移行する際にIC線量処方であれば、同じ処方線量のままで従来とは同様の治療計画になることが示された。しかし、辺縁線量処方を行う場合には、PBC-BPLからAAAへの単純な移行は、実投与線量に大きな差を生じ得るために注意を要すると考えられた。

謝辞：本研究の一部は、厚生労働科学研究費(がん臨床研究事業)「定位放射線治療による予後改善に関する研究」「高精度治療技術による低リスク高線量放射線治療に関する臨床研究」および日本学術振興会科学研究費補助金(20229009)の支援を受けた。

文 献

- 1) Matsuo Y, Takayama K, Nagata Y, et al.: Interinstitutional variations in planning for stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 416-425, 2007.
- 2) Wong JW, Purdy JA: On methods of inhomogeneity corrections for photon transport. *Med Phys* 17: 807-814, 1990.
- 3) 西蓋武弘: 放射線治療物理学 第2版. 文光堂, 2004, 250-258.
- 4) 館岡邦彦, 川守田龍: Q45 体幹部定位照射に適切な線量計算アルゴリズムについて教えてください 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 大西洋, 平岡真寛(第1版). 中外医学社, 2006, 83-84.
- 5) Papanikolaou N, Battista JJ, Boyer AL, et al.: AAPM Report No. 85, Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. *Medical Physics Publishing*, 2004, pp 100-105.
- 6) 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 multiinstitutional study. *Cancer* 101: 1623-1631, 2004.
- 7) Onimaru R, Fujino M, Yamazaki K, et al.: Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 374-381, 2008.
- 8) Wulf J, Baier K, Mueller G, et al.: Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol* 77: 83-87, 2005.
- 9) 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* 45: 323-329, 1999.
- 10) Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC, et al.: Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 1-9, 1998.
- 11) De Jaeger K, Hoogeman MS, Engelsman M, et al.: Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: re-evaluation of dose in normal lung tissue. *Radiother Oncol* 69: 1-10, 2003.
- 12) Xiao Y, Straube WL, Bosch WR, et al.: Dosimetric Evaluation of Heterogeneity Corrections for RTOG 0236: Hypofractionated Radiotherapy of Inoperable Stage I/II Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: S46-S47, 2007.
- 13) Ding GX, Duggan DM, Lu B, et al.: Impact of inhomogeneity corrections on dose coverage in the treatment of lung cancer using stereotactic body radiation therapy. *Med Phys* 34: 2985-2994, 2007.

要旨：【目的】肺定位放射線治療(SBRT)計画における不均質補正法の違いが治療計画装置上の線量分布に与える影響を評価した。【方法】当院にてアイソセンター1回線量12Gy、総線量48GyのSBRTが実施された。孤立性肺腫瘍28症例の治療計画を対象とした。不均質補正法を3条件(pencil beam convolution—Batho power law不均質補正あり(PBC-BPL群)、pencil beam convolution—不均質補正なし(PBC-NC群)、anisotropic analytical algorithm—不均質補正あり(AAA群))に変更し、再計算を行い、線量指標を評価した。【結果】いずれの線量指標においても、不均質補正法の要因効果は有意であった。アイソセンター線量は48.0Gy、44.6Gy、48.4Gy(それぞれPBC-BPL、PBC-NC、AAA群における平均。以下、同じ)、PTV D95は45.2Gy、41.1Gy、42.1Gy、肺V20は4.1%、3.7%、3.9%であった。【結論】不均質補正法の違いにより、治療計画装置上で表示される線量分布が有意に異なり、十分な注意が必要である。

肺癌に対する体幹部定位放射線治療

松尾幸憲*¹・平岡真寛*²

abstract

体幹部定位放射線治療は早期肺癌に対する治療法の一つとして重要な役割を担いつつある。高い固定精度の下で1回大線量少分割照射を行うことにより、従来の放射線治療と比較して、飛躍的に治療成績が向上した。低侵襲治療で安全性も高いと考えられている。体幹部定位放射線治療は2004年に保険収載となり、今後多くの施設で実施されていくと考えられる。しかしながら、長期的な臨床成績はまだ定まったものではないことに注意が必要であり、日米それぞれにおいて進行している多施設共同臨床試験の結果が待たれる。

I はじめに

定位照射 (stereotactic irradiation: STI) とは、高い位置精度で高線量の放射線を局所に集中させることによって、腫瘍の局所制御率の向上を図るとともに、合併症の軽減を図る治療法である。本治療は分割方法により以下の二つに分けられる。1回照射で治療する定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery: SRS) と、分割照射で治療する定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy: SRT) である。体幹部に対する定位放射線治療は、特に stereotactic body radiation therapy (SBRT) とよばれることが多い。

定位照射は最初に頭部病変に対して開発された技術である。1960年代Leksellによって開発されたガンナイフが有名であり、1980年代には直線加速器を用いた定位照射も行われるようになった。その後、コンピュータ技術の進歩や照射技術の発展、体幹部用固定具の開発などを背景に、体幹部病変に対し定位放射線照射が応用されるようになり、1995年

Blomgrenら¹⁾が肺や肝臓に対する定位放射線治療の報告を行った。日本からは1998年Uematsuら²⁾が肺に対する定位放射線治療の成績を報告している。以後、日本を中心に肺腫瘍に対する定位放射線治療の成績が数多く報告され、肺定位放射線治療の領域では日本が先駆的な役割を果たしている。

肺癌治療における定位放射線治療の利点は侵襲が少ない点にあり、低肺機能や併存疾患のために手術困難な早期肺癌症例において定位放射線治療は非常に重要な役割を担うと考えられる。本稿では体幹部定位照射、特に肺癌に対する定位放射線治療の現状とその実際について概説する。

II 定位放射線治療の特徴

定位放射線治療の特徴として、従来法と比較して1回大線量を少ない回数で照射すること、および高い固定精度が必須であることが挙げられる。

まず、少分割照射の理解のために生物学的等価線量 (biologically effective dose: BED) について簡単に述べておく。放射線治療においては総線量が同

*1 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学

*2 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学教授

1. 放射線科を標榜している保険医療機関であること
2. 放射線治療をもつばら担当する経験年数5年以上の常勤の医師がいること
3. 放射線治療に関する機器の精度管理などをもつばら担当する者（診療放射線技師，医学物理士等）がいること
4. 放射線治療をもつばら担当する経験年数5年以上の診療放射線技師がいること
5. 治療計画用CT装置を備えていること
6. 三次元放射線治療計画システムを備えていること
7. 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を備えていること
8. 微小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），および併用する水phantomまたは水等価固体phantomを備えていること
9. 毎回の照射中心の固定精度が5 mm以内であることを照射時に確認・記録していること
10. 放射線治療に関する機器の精度管理に関する指針と，それに沿った実施記録を残していること

表1
施設基準

じであっても1回線量が大きいほどその生物学的効果は高いとされている。異なる線量分割法の生物学的効果を示す指標として用いられるのがBEDである。1回線量を d (Gy)，照射回数を n (回)とした場合，BEDは次の式で表される。

$$BED = nd (1 + d / [\alpha / \beta])$$

ここで $[\alpha / \beta]$ は組織ごとに定められる値で，一般的に急性反応組織（含む腫瘍）では10Gy，晩期反応組織では3Gyが用いられることが多い。例えば1回2Gyの総線量70Gyであれば腫瘍に対するBEDは84Gy₁₀であり，1回12Gyの総線量48GyのBEDは105.6Gy₁₀となる。後者において腫瘍に対する生物学的効果がより高いことがわかる。ただし，このBED式では腫瘍の再増殖現象は考慮されていない。

肺癌の放射線治療において局所制御は線量依存性であると考えられているが，Martelら³⁾によれば通常分割法（1回2Gyを週5回）の照射では総線量を84.5Gy（腫瘍BED 101.4Gy₁₀）まで増加させても30ヵ月局所制御生存率は50%にすぎない。総線量を増加しても通常分割法のままでは治療成績がそれほど向上しない理由は，総治療期間延長に伴い腫瘍再増殖の影響が大きくなるためと考えられている。そこで治療成績向上のためにMehtaら⁴⁾は1回線量増加によるBED増加を提言し，さらにFowlerら⁵⁾は腫瘍再増殖が無視できるほど短期間に高BEDの少分割照射を実施すれば大幅に局所制御が向上するとしている。これらが肺癌の定位放射線治療における1回大線量少分割照射の理論的根拠となっている。

ただし，従来の前後対向2門照射のような正常組織を大きく含める照射法であれば，1回線量を上げ

ることに伴う晩期障害の増加はほぼ必発である。これを避けるためには病巣への線量集中が必要であり，高い固定精度および高度な照射技術が必須となるのである。

III 対象疾患

体幹部定位放射線治療は2004年に保険取載となったが，原発性肺癌の場合に対象は転移のない直径5cm以内の腫瘍となっている。また，保険治療の厳格な適用・運用のために施設基準（表1）が設けられており，実施施設はこれを満たし地方社会保険事務局長に届け出ることが求められている。

適応禁忌に関しては，体幹部定位放射線治療ガイドライン⁶⁾中に言及されており，絶対的禁忌として妊娠，相対的禁忌として当該部位への放射線治療の既往，重篤な間質性肺炎，肺線維症，重篤な糖尿病・膠原病，ステロイドの常用がある。また，食道潰瘍穿孔や肺動脈出血による死亡例が報告⁷⁾されており，腫瘍が縦隔に近い場合は定位放射線治療の適応は慎重に検討されるべきであろう。

IV 治療の実際

以下に京都大学における肺定位放射線治療の実際につき簡単に説明する。

1 固定法

固定具としてELEKTA社製のStereotactic Body Frame[®]を使用し，固定精度はおおむね5mm以内が達成されている。腫瘍の呼吸性移動が大きい場合は，

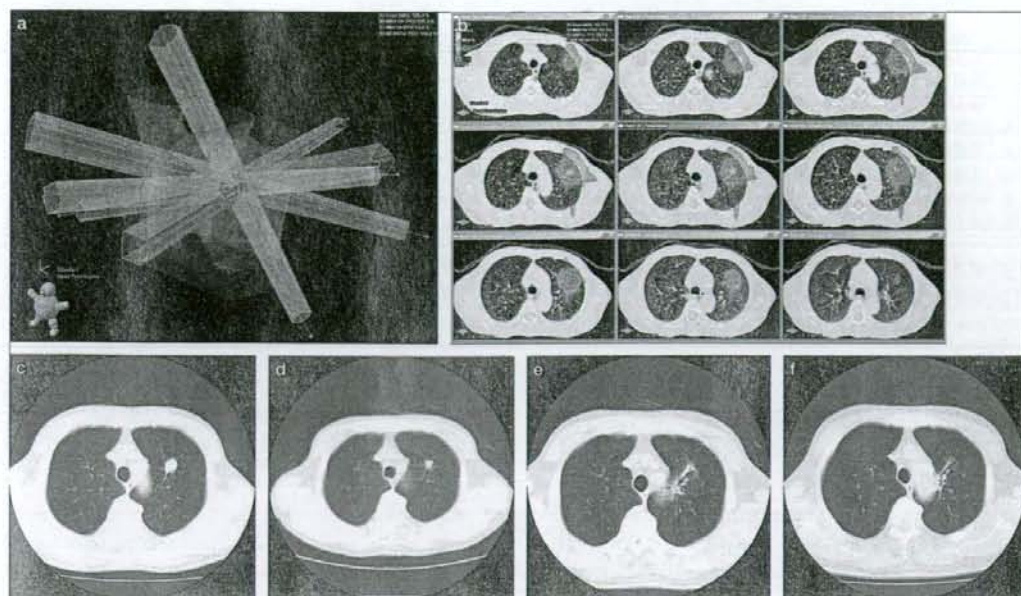


図 実際の治療症例

症例は75歳男性，左肺上葉の扁平上皮癌 T1N0M0 Stage IA，1回12Gyの照射を4回，合計48Gyの定位放射線治療を実施した。

a: 腫瘍に対し6方向よりX線を照射。b: 腫瘍に局限した線量分布が得られている。c: 治療前のCT画像。d: 治療後2カ月，腫瘍の縮小が認められる。e: 治療後8カ月，腫瘍はさらに縮小，治療後の肺変化を伴っているが明らかな症状はみられなかった。f: 治療後11カ月，腫瘍ならびに治療後肺変化はほぼ消失した。

上腹部を圧迫することで呼吸性移動の抑制を図る。

2 治療計画

治療計画用にCTが必要となるが，通常の診断用CTとは異なり，治療時の呼吸状態を再現するために自由呼吸下で撮像を行っている。腫瘍の呼吸性移動を画像に反映させるために，各スライスの撮像時間を呼吸周期相当（京都大学では4秒）まで長くする手法（いわゆるlong-scan-time法）を取っている。長時間撮像によるアーチファクトが問題になるが，比較的簡便に腫瘍の移動範囲を描出できるため，現在のところはこの方法を取っている。呼吸信号を同時に取得し，呼吸位相ごとの撮像が可能な四次元CTが実用化されつつあり，今後はこちらへ移行が進むものと考えられる。

治療計画CTで撮像されたデータを三次元治療計画装置に転送し，標的体積の入力，ビーム配置，線量計算などを行う。京都大学では5～8本のX線ビームを多方向より照射し，病変への線量集中を図っている。

3 照射

できあがったプランを治療計画装置に転送し実際の照射となる。毎回照射前にリニアックグラフィーによる位置照合を行っており，5mm以内の固定精度を確保している。患者セットアップから照合，照射終了まで要する時間はおおよそ40分である。I期肺癌の場合，12Gyの照射を4回行い総線量は48Gy，総治療期間は1週間程度である。

実際の治療症例を示す（図）。

V 治療成績

原発性非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の主な報告を示す（表2）。さまざまな線量分割法がみられるが，局所制御率は上述のFowlerらの予測に合致しおおむね良好である。全生存率が不良であるが，対象患者群には手術不能症例が多く他因死が多く含まれているためと推測される。

Onishiら⁸⁾は，日本のI期非小細胞肺癌の定位放

表2 肺癌定位放射線治療の成績

著者	発表年	症例数	観察期間 中央値(月)	処方線量* (Gy)	1回線量 (Gy)	IC線量 (Gy)	BED† (Gy ₁₀)	局所制御率 (%)	2年全生存率 (%)
Uematsu ⁹⁾	2001	50	36	50~60	6~10	62.5~75	120~125	94	66 (3年)
Onimaru ¹⁰⁾	2003	25	18	48~60	6~7.5	48~60	76.8~105	55 (3年)	47
Wulf ¹¹⁾	2004	20	11	30~37.5	10~12.5	45~56.25	113~162	92	32
Onishi ¹²⁾	2004	35	13	60	6	70~75	119~131	94	58
Zimmermann ¹³⁾	2005	30	18	37.5	12.5	62.5	193	87	75
Nagata ¹⁴⁾	2005	45	30	48	12	48	106	98	83 (T1), 72 (T2)
Nyman ¹⁵⁾	2006	45	43	45	15	63	195	80	71

IC: アイソセンター, BED: 生物学的等価線量

*: 代表的な処方線量のみを記載, †: アイソセンターにおける腫瘍に対するBED ($\alpha/\beta=10\text{Gy}$)

放射線治療症例245例の成績をまとめ報告している。局所制御率は全体で85.5%であったが、BEDとの相関がみられ、BED 100Gy₁₀以上照射された群と100Gy₁₀未満の群に分けた場合、局所制御率はそれぞれ91.9%、73.6%と前者のほうが有意に良好であった。3年全生存率は56%であったが、評価した患者群は手術不能例が約2/3を占めており、手術可能かつBED 100Gy₁₀以上の症例に限れば3年全生存率は88.4%と良好な成績であった。毒性に関して、Grade3以上の肺毒性は2.4%と低いものであった。

VI 今後の展望

これまでに報告された治療成績はほとんどが単施設で後ろ向きの検討であり、症例数が少なく観察期間も短い。より客観的で信頼できる肺定位放射線治療の成績を得るために多施設共同の前向き試験が求められている。日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) が肺定位放射線治療の多施設共同第II相試験 (JCOGプロトコル0403) を2004年8月より実施しており、国内16施設が参加している。この臨床試験においてはT1N0M0非小細胞肺癌の標準手術可能 (拒否) 例、標準手術不能例いずれも対象としており、それぞれに対する定位放射線治療の有効性と安全性を評価する。手術可能例の登録はすでに終了し、現在は手術不能例のみを集積中である。手術可能例に対しては標準治療である肺葉切除に比肩しうる治療成績が得られるかという探索的検討を行い、手術不能例に対しては従来の放射線治療に対する優越性の検討を行う。また、

米国のRadiation Therapy Oncology Group (RTOG) も多施設共同試験 (RTOG 0236) を実施し、すでに症例集積を終了している。今後これらの臨床試験成績が出ることで、早期肺癌に対する定位放射線治療の有効性・安全性が証明されることが期待される。

参考文献

- Blomgren H, Lax I, Naslund I, 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
- Uematsu M, Shioda A, Tahara K, et al: Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer* 82: 1062-1070, 1998
- Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al: Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 24: 31-37, 1999
- Mehta M, Scrimger R, Mackie R, et al: A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 23-33, 2001
- Fowler JF, Tomé WA, Fenwick JD, et al: A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 1241-1256, 2004
- 遠藤真広, 大西 洋: 体幹部定位放射線治療ガイドライン. *日放線腫瘍学会誌* 18: 1-17, 2006
- Carey Sampson M, Katz A, Constone LS: Stereotactic body radiation therapy for extracranial oligometastases: does the sword have a double edge? *Semin Radiat Oncol* 16: 67-76, 2006
- 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 multiinstitutional study. *Cancer* 101: 1623-1631, 2004
- 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
- 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** : 126-135, 2003
- 11) 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
 - 12) 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* **45** : 45-55, 2004
 - 13) Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, et al : Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **48** : 107-114, 2005
 - 14) Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al : Clinical outcomes of a phase I / II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **63** : 1427-1431, 2005
 - 15) Nyman J, Johansson KA, Hultén U : Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer —mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer* **51** : 97-103, 2006