

- sion coefficient of the primary lesion correlates with local failure in head-and-neck cancer treated with chemoradiotherapy or radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011;81:339–45
24. O'Sullivan B. Nasopharynx cancer: therapeutic value of chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S118–21
25. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497–505
26. Yamada I, Aung W, Himeno Y, et al. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999;210:617–23
27. Hamstra DA, Lee KC, Moffat BA, et al. Diffusion magnetic resonance imaging: an imaging treatment response biomarker to chemoradiotherapy in a mouse model of squamous cell cancer of the head and neck. *Transl Oncol* 2008;1:187–94
28. Ljumanovic R, Langendijk JA, van Watingen M, et al. MR imaging predictors of local control of glottic squamous cell carcinoma treated with radiation alone. *Radiology* 2007;244:205–12
29. Cao Y, Popovtzer A, Li D, et al. Early prediction of outcome in advanced head-and-neck cancer based on tumor blood volume alterations during therapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1287–90

呼吸器

シリーズ総監修

永井良三 東京大学教授

責任編集

萩原弘一 埼玉医科大学教授

編集

芦澤和人 長崎大学准教授

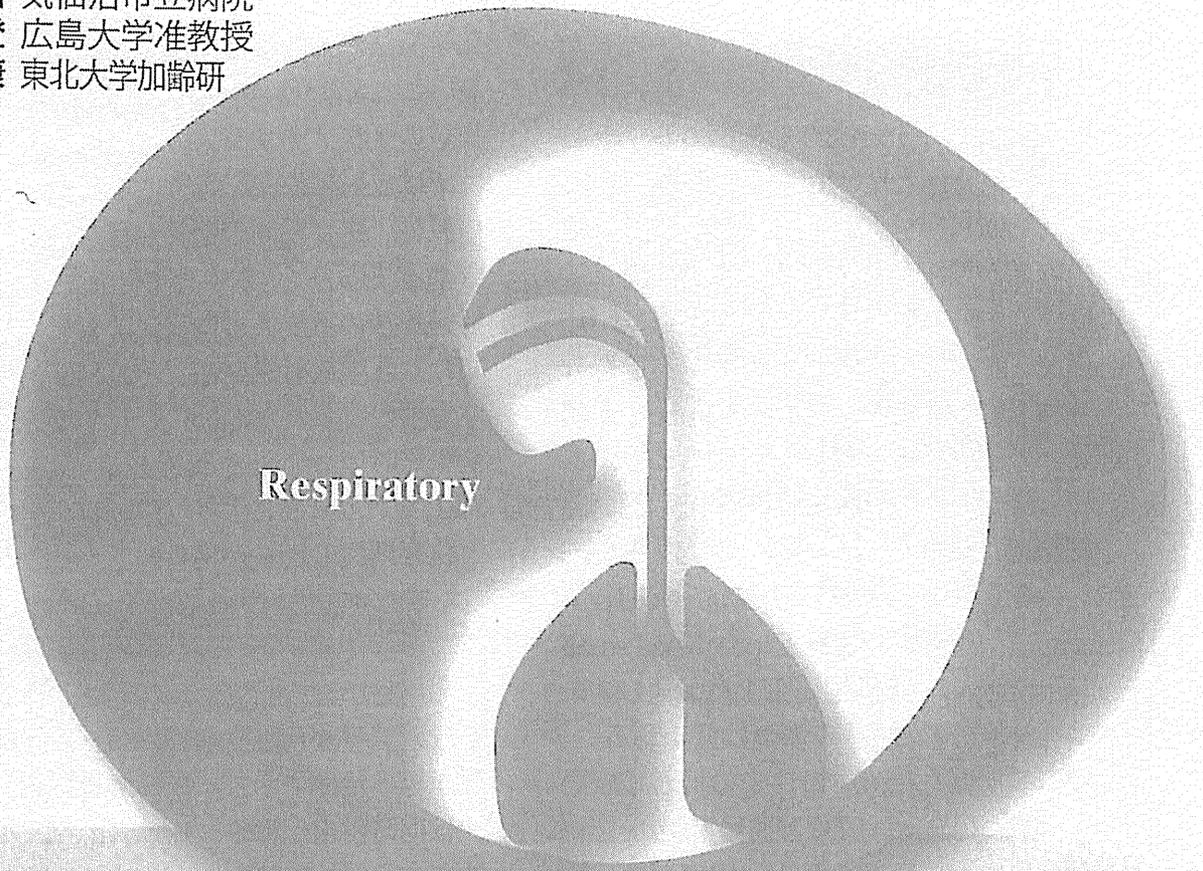
大泉聡史 北海道大学講師

冲永壮治 気仙沼市立病院

服部 登 広島大学准教授

星川 康 東北大学加齢研

研修ノート



呼吸器専門医をめざすなら知っておきたい

臨床現場の エッセンス

180

心構えから診断・治療、各種書類の書き方まで網羅

2-②

代表的治療法
小細胞肺癌

Don't Forget!

- 小細胞肺癌は進行(増大・転移)が早いため、迅速な診断と治療開始が重要。
- 限局型小細胞肺癌に対しては早期かつ短期間での同時併用化学放射線療法が推奨。
- 初期治療奏効例に対する予防的全脳照射は脳転移発生率の低下、生命予後の延長に寄与。

1 基本的な考え方

原発性肺癌の15～20%を占める。一般に非小細胞肺癌と比べて進行が非常に速く、迅速な診断(質的診断および病期決定)と治療の開始が要求される疾患である。時に、腫瘍細胞からの生理活性物質の産生により、Cushing症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)やEaton-Lambert症候群などの腫瘍随伴症候群を呈することがあるのも特徴の1つである。組織型として、小細胞癌(small cell carcinoma)、混在小細胞/大細胞癌(mixed small cell/large cell carcinoma)、混合型小細胞癌(combined small cell carcinoma: 腫瘍性扁平上皮および/または腺様成分の混合)の3つに分かれる。

臨床病期は、治療方針決定の面から限局型(limited disease: LD)と進展型(extensive disease: ED)に分けられる。限局型は、腫瘍が一侧胸腔内・同側肺門リンパ節・両側縦隔リンパ節および鎖骨上窩リンパ節に限局している場合であり、それ以外、つまり多くは遠隔転移を有する場合を進展型と定義される。

早期に転移をきたす症例が多いことから、外科的治療の適応は極めて限られている。一方で、化学療法、放射線療法いずれにも高い感受性をもつため、限局型に対しては化学療法と放射線療法の併用、進展型には

化学療法が主たる治療法となる。転移能が高いことより化学療法の重要性は大きい。複数のメタアナリシスの結果により、限局型では放射線療法を行うことで局所再発率の減少、生存期間の延長が得られることが分かっており¹⁾、本疾患の治療における放射線療法の重要性も同様に非常に大きい。また、化学放射線療法などの初期治療により寛解が得られた症例に対しては、予防的全脳照射(prophylactic cerebral irradiation: PCI)を行うことにより、脳転移再発の減少と生存期間の延長が得られる。

2 臨床病期による治療方針

限局型小細胞肺癌に対しては、化学療法と放射線療法(胸部放射線照射)との併用療法が標準治療である。化学療法と放射線療法は同時併用が推奨されているが、化学療法を先行し放射線療法を行う、逐次併用も選択されることがある。併用のタイミングは照射野の広さや患者の全身状態などを総合的に考慮し決定する必要がある。限局型のうち、まれではあるが、TNM分類で臨床病期I期に相当する場合に限っては、外科的切除術が選択される。また、術後に補助化学療法を加えることによって生存率が改善することが報告されており、臨床病期I期の限局型に限っては、外科的切除+術後補助化学療法が標準的治療と考えられて

告されたからである。また、メタアナリシスの結果でも、化学療法開始後30日以内に胸部放射線療法を開始し、照射期間も30日以内と短い方が生存率を改善することが報告されている³⁾。

ただし、原発巣や転移リンパ節が大きい場合や下葉原発でかつ広範にリンパ節転移がある場合など、正常肺の照射領域が広がってしまう症例では、無理して早期より同時併用化学放射線療法を行うと重篤な放射線肺臓炎を引き起こすリスクが高くなるので注意を要する。このような場合には、まず、化学療法を数サイクル行った上で胸部放射線照射を行った方が安全である。同時併用療法が行えるかどうかの判断については、従来は「照射野が同側肺の1/2を超えない」ことが1つの目安であったが、近年の三次元治療計画では、20 Gy以上の線量が照射される正常肺体積(V20)が少なくとも35%以下であることが望ましいと考えられている。

4 胸部放射線照射の実際

胸部放射線照射の治療計画はCTをベースとした3次元治療計画により行うことが望ましい。微視的な腫瘍の拡がりを含めて臨床的に照射が必要と考えられる体積、つまり、臨床標的体積(CTV)は、肉眼的腫瘍体積(GTV: 原発巣+転移リンパ節)周囲1 cmまでの範囲および同側肺門、気管分岐部リンパ節および上縦隔リンパ節領域までとすることが標準的である⁴⁾。もちろん、鎖骨上リンパ節に転移があれば、それも含まなければならない。さらに、日々の照射の際のセットアップ誤差や腫瘍の呼吸性の動きを考慮したマージンをCTVに付加した計画標的体積(PTV)を設定する必要がある。線量の処方はこのPTVに対して行う。下葉原発の腫瘍では呼吸性の動きが大きいので、その評価および適切なマージン設定が特に重要である。呼吸性移動の評価には、

X線シミュレーターなどの透視装置を用いて評価する方法、スキャン時間を長くしたCT(slow scan法)、四次元CTを用いた方法などがある。また、呼吸性移動の大きな病変を治療する際には、呼吸同期照射や呼吸停止下照射などの方法を用いることにより正常肺の照射容積の拡大を回避することができ、副作用のリスク低減に有用である。

放射線照射は6~10 MV X線を用いることが望ましい。標準的な線量分割としては、通常分割照射法では合計45~54 Gy/25~30回/5~6週、加速過分割照射では45 Gy/30回/3週が推奨される²⁾。加速多分割照射を行う場合には、少なくとも6時間の照射間隔が必要である。なお、通常分割照射では40 Gy、加速過分割照射では30~36 Gyで照射野をGTVに縮小するとともに、耐容線量を考慮し脊髄を照射領域より外す必要がある。小細胞癌は放射線感受性および化学療法感受性が一般的に高く治療期間中に腫瘍が縮小することが多いので、その際には再度治療計画用CTを行った上で再治療計画の方が副作用低減の観点から望ましい。右上葉原発の限局型小細胞肺癌に対する典型的な照射野と線量分布を図2に示す。また、腫瘍により無気肺などを伴う症例の治療を行う場合には、胸部X線写真などで無気肺の状態や腫瘍の部位・形状に変わらないかを小まめにチェックし、必要があれば、これらの変化に合わせて照射野を変更することも重要である。

導入化学療法後に胸部放射線照射を行う場合の照射野設定に関して、予防的リンパ節領域照射が必要かどうか、また、化学療法前と化学療法後どちらの腫瘍体積に照射すべきかなどの点で、まだコンセンサスは得られていないが、原発巣および転移リンパ節(GTV)に限局して化学療法後の体積に基づいた照射野を設定すべきとの意見が多い。該当する症例としては、前述のように、治療前の腫瘍体積や病変の拡がり大きい

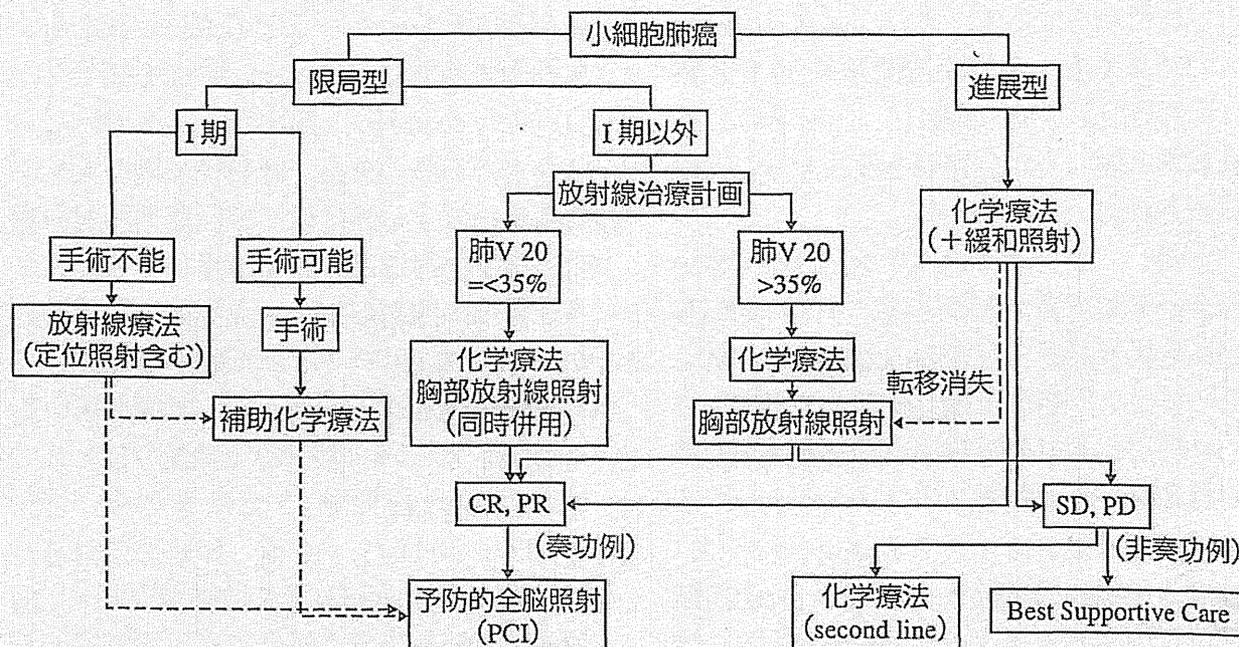


図1 小細胞肺癌の治療フローチャート

いる。ただし、I期でも高齢や併存疾患のため手術が困難な例では、放射線療法(+化学療法)が行われる。放射線療法の方法として体幹部定位照射が選択されることもある。

進展型小細胞肺癌に対する治療は化学療法が主体となり、放射線療法は、脳転移、骨転移の他、原発巣や転移リンパ節によって引き起こされる上大静脈症候群や無気肺など腫瘍に伴って出現する症状の改善を目的とした緩和的照射として行われることが多い。ただし、遠隔転移が化学療法で消失した場合には根治照射に準じて、胸部放射線照射が行われることがある。

化学放射線療法が奏効した症例では、後述のように、脳転移再発リスクを下げ予後を改善する目的でPCIを行う。特に局限型において推奨されている。

これまでのエビデンスをもとに筆者が考える小細胞肺癌治療のフローチャートを図1に示す。

3 局限型小細胞肺癌の化学放射線療法

I期限局型を除いては、シスプラチン(80

mg/m², 日1)+エトポシド(100mg/m², 日1~3)を用いた化学療法(PE療法)4サイクルに胸部放射線照射(総線量:45~54Gy)を併用する化学放射線療法が標準治療である。高齢者やPS不良例においては、化学療法をカルボプラチン(AUC5, 日1)+エトポシド(80mg/m², 日1~3)で行ってもよい。

胸部放射線照射に関しては、通常分割照射法(1.8Gy/回, 1日1回, 総線量45Gy/5週)で行う群と加速多分割照射法(1.5Gy/回, 1日2回, 総線量45Gy/3週)で行う群を比較した臨床試験により、加速過分割照射群が通常分割照射群に比べて生存期間中央値・生存率ともに有意に優れることが示され、現在は、加速多分割照射(1.5Gy/回, 1日2回, 総線量45Gy/3週)で行うことが推奨されている²⁾。

化学療法と胸部放射線照射との併用時期については、化学療法1サイクル目からの同時併用療法が推奨されている。同時併用群と逐次併用群との間や早期併用群と後期併用群との間で生存期間と脳転移発生率を比較した過去の臨床試験で、それぞれ同時併用群、早期併用群が優れていることが報

が期待できるようになった。進展型では、依然、生存期間中央値9～12か月と不良であるが、新規抗腫瘍薬(アムルピシンなど)や分子標的薬剤(ベバシズマブなど)の併用により治療成績の向上が期待される。小細胞肺癌は進行が早く、積極的な治療を行わなければ生存期間は約2～4か月といわれており、迅速な診断と病期および全身状態に応じた適切かつ早急な治療の開始が重要である。

7 注意すべき副作用

胸部放射線照射の際に注意すべき代表的な急性期の有害反応は、放射線食道炎、放射線肺臓炎、血液毒性等があげられる。特に限局型小細胞肺癌の場合には、化学療法と同時に加速多分割照射で行うことが多いため、これらの急性期有害反応は増強され治療の休止を余儀なくされる場合もある。治療中は臨床症状、血液データ、胸部X線写真などを小まめにチェックし有害反応の有無とその重症度を評価し、適切な対処を行う必要がある。放射線肺臓炎は正常肺の照射体積と強く関係し、その1つの指標

として、20 Gy以上照射される正常肺の体積(V20)がよく用いられている。治療計画にあたっては、根治性を損なわない範囲で、V20が正常肺の35%以下、できれば25%以下となるよう努力する必要がある。特に、活動性の間質性肺炎を合併している症例では、放射線治療により間質性肺炎の急性増悪をきたし、時に致命的となることもあり、その適応について極めて慎重な判断を要する。注意すべき晩期有害反応としては、放射線脊髄炎、心毒性があげられる。その内、放射線脊髄炎は絶対に避けるべきものである。脊髄への線量が1回線量2 Gyを超えないこと、総線量としても、放射線単独治療の場合には50 Gy以下(できれば46 Gy以下)、化学療法併用時には40 Gy以下に抑えるよう十分に配慮しなければならない。心毒性としては、心外膜炎による心嚢水貯留、不整脈、心筋障害が時に問題となるが、部分的であれば60 Gy程度の線量が照射されても臨床上問題となることは少ない。一定線量以上の照射体積との関連が大きく、40 Gy以上照射される心臓の体積をできるだけ小さくすることが重要である。



御法度!!

- ❖ 限局型小細胞肺癌には同時併用化学放射線療法が原則であるが、照射野が大きい場合には危険。
- ❖ 治療中は小まめな症状・臨床検査データ・胸部X線のチェックを忘れない。
- ❖ 活動性の間質性肺炎を合併している場合では胸部放射線照射は原則禁忌。

文献

- 1) Warde P, et al : *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 890-895.
- 2) 日本肺癌学会 EBM 手法による肺癌診療ガイドライン 2005 版. 金原出版
- 3) De Ruysscher D. et al. : *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1057-1063.
- 4) 放射線治療計画ガイドライン・2008. 日本放射線科専門医会 / 日本放射線腫瘍学会, (社)日本医学放射線学会編
- 5) Auperin A, et al : *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 476-484.

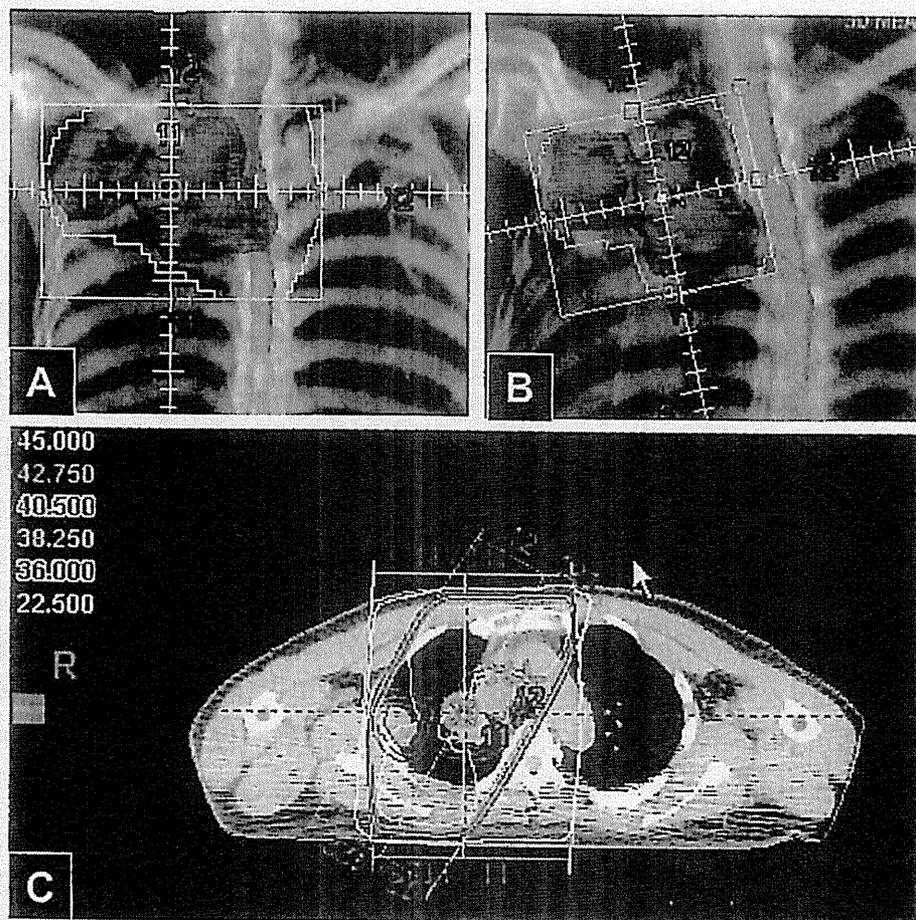


図2 限局型小細胞肺癌に対する胸部放射線照射(45 Gy/30回/3週)の例
A: 30 Gyまでの照射野, B: 30 Gy以降の照射野, C: 合算した線量分布図

めに同時併用化学放射線療法が困難と判断され、腫瘍を縮小させ照射体積を小さくすることを目的に化学療法が先行される場合が多く、このような考え方が妥当と思われる。導入化学療法後では通常分割照射で行うことが多く、肉眼的な腫瘍残存が認められる場合で照射野が大きくなければ60 Gy程度まで行っても良い。

5 予防的全脳照射(PCI)

限局型に関しては、初期治療にて寛解(CRまたはgood PR)が得られた症例に対して、PCIを行うことで有意に脳転移発生率の低下、生存率の向上が得られることが明らかとなり、PCIの追加が推奨されている⁹⁾。PCIの線量分割に関しては、25 Gy/10回と36 Gy/18回の比較試験が行われた結果、両群の脳転移発生率に有意差ないばか

りか生存率はむしろ25 Gy/10回群が良好であることが示されており、現在のところ25 Gy/10回/2週が至適線量分割と考えてよい。

近年、海外の臨床試験およびメタアナリシスの結果、進展型の化学療法奏効例においてもPCIが脳転移再発の減少、生命予後の延長にも寄与することが示された。しかし、このエビデンスが、MRIの普及率が高く治療前の評価として頭部造影MRIがルーチンで行われる日本においても適応してよいかどうかに関しては異論があり、現在、国内でも臨床試験が進行中である。

6 標準的な治療成績

近年、限局型に関しては、適切な同時化学放射線療法を行うことにより、奏効率65～90%(CR率45～70%)、生存期間中央値20～34か月、5年生存率25～30%

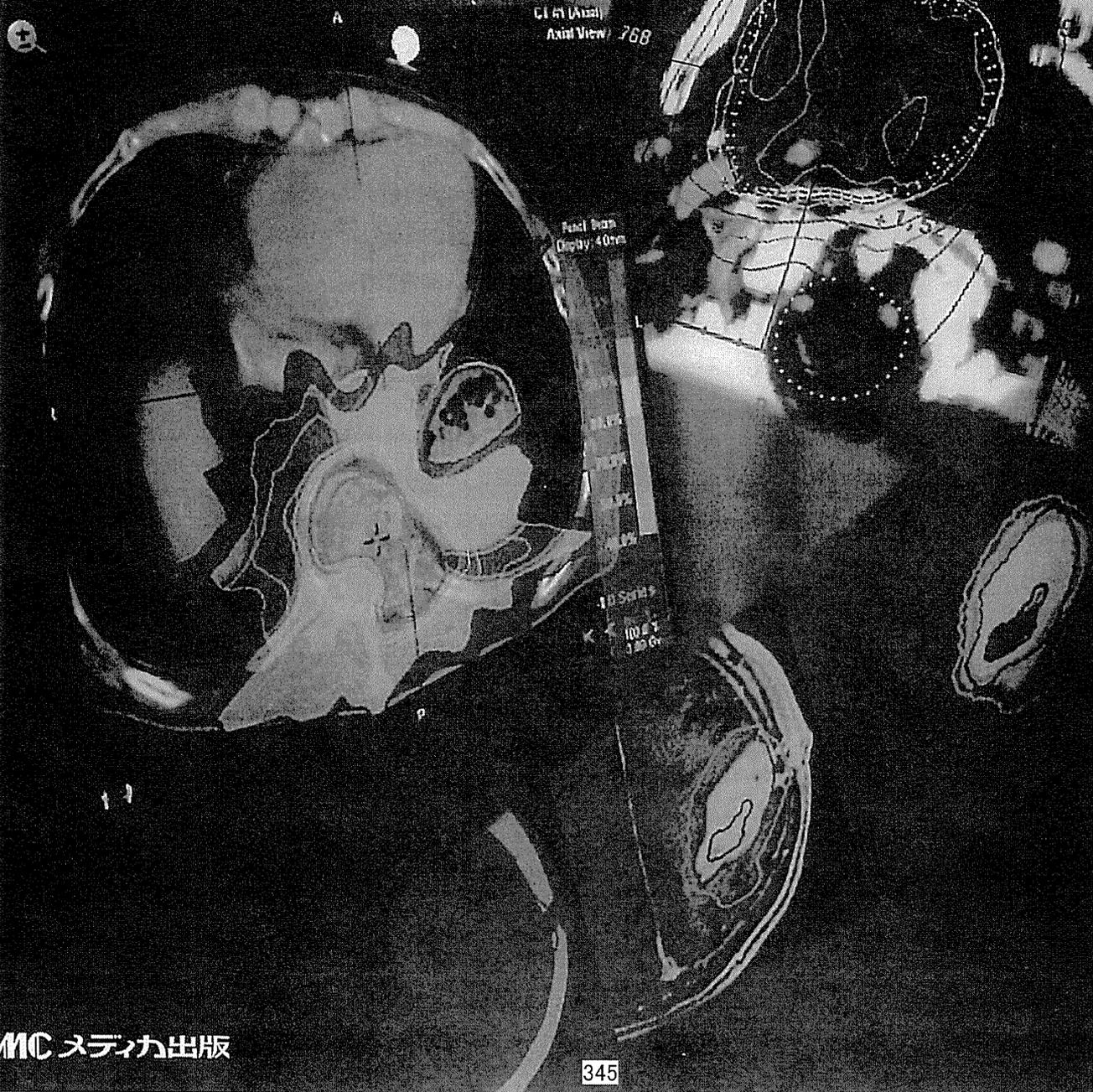
Textbook of Radiosurgery

放射線外科治療の進歩

日本放射線外科学会理事長
関東脳神経外科病院サイバーセンター長

井上 洋 編

日本放射線外科学会 著



執筆者一覧

編集 井上 洋 (いのうえ・ひろし) 日本放射線外科学会理事長

執筆

総論 ①・②章…井上 洋 (いのうえ・ひろし) 関東脳神経外科病院サイバーナイフセンター長

③章…吉武忠正 (よしたけ・ただまさ) 九州大学大学院医学研究院重粒子線がん治療学講座助教

塩山善之 (しおやま・よしゆき) 九州大学大学院医学研究院重粒子線がん治療学講座教授

④章…A…萩原昌宏 (はげわら・まさひろ) 名古屋共立病院名古屋放射線外科センター放射線技師

B…井上光広 (いのうえ・みつひろ) 新緑脳神経外科横浜サイバーナイフセンター放射線治療品質管理室室長

C…太郎田融 (たろうだ・とおる) 浅ノ川総合病院定位放射線外科センター医学物理士

D…須田悟志 (すだ・さとし) 日高病院診療放射線科技師長

E…磯辺智範 (いそべ・ともり) 筑波大学大学院人間総合科学研究科医学物理学准教授

榮 武二 (さかえ・たけじ) 筑波大学大学院人間総合科学研究科医学物理学教授

櫻井英幸 (さくらい・ひでゆき) 筑波大学大学院人間総合科学研究科放射線腫瘍学教授

F…烏飼幸太 (とりかい・こうた) 群馬大学重粒子線医学研究センター助教

⑤章…A…芹澤 徹 (せりざわ・とおる) 築地神経科クリニック院長、東京ガンマユニットセンター

B…斉藤研一 (さいとう・けんいち) 厚南セントヒル病院脳神経科サイバーナイフ室室長

C…森 美雅 (もり・よしまさ) 名古屋共立病院院長、名古屋放射線外科センター治療部長

D…三輪和弘 (みわ・かずひろ) 木沢記念病院・中部療護センター脳神経外科

篠田 淳 (しのだ・じゅん) 木沢記念病院副院長、中部療護センター長

小川心一 (おがわ・しんいち) 木沢記念病院放射線治療科部長

松尾政之 (まつお・まさゆき)

Tumor Biology Section, Radiation Biology Branch, National Cancer Institute, NIH

E…磯辺智範 (いそべ・ともり) 筑波大学大学院人間総合科学研究科医学物理学准教授

榮 武二 (さかえ・たけじ) 筑波大学大学院人間総合科学研究科医学物理学教授

櫻井英幸 (さくらい・ひでゆき) 筑波大学大学院人間総合科学研究科放射線腫瘍学教授

F…白井克幸 (しらい・かつゆき) 群馬大学重粒子線医学研究センター助教

鈴木義行 (すずき・よしゆき) 群馬大学大学院医学系研究科腫瘍放射線学准教授

⑥章…櫻井英幸 (さくらい・ひでゆき) 筑波大学大学院人間総合科学研究科放射線腫瘍学教授

井上 洋 (いのうえ・ひろし) 関東脳神経外科病院サイバーナイフセンター長

X線治療の場合に局所制御率を落とす原因の一つになっている。また、ガンマ線・X線の効果には細胞周期依存性があり、DNA合成期後半や静止期などでは放射線感受性が低下する。従来型のガンマ線・X線治療で分割照射が採用されてきた理由の一つに、上記の酸素効果や細胞周期依存性に対応しその影響を少しでも軽くすることがあった。

放射線の飛程の単位長さあたりに付与される平均エネルギーのことを線エネルギー付与 (linear energy transfer; LET) と言うが、飛程に沿って生じる電離密度の多寡を示すもので、生物学的影響の違いにも関係してくるものである。ガンマ線・X線は低LET放射線に分類される。

陽子線

陽子線とは、水素の原子核である陽子が加速された粒子線の一種である。治療には、サイクロトロン、シンクロトロンなどの加速器を用いて光の約60～70%の速度まで加速した陽子を用いるため大型の施設が必要となる。

陽子線が体内に入射されるとほぼ直線的に進み、陽子線のエネルギーに依存した飛程近傍で最大のエネルギーを放出し、ブラッグピーク (bragg peak) を形成し停止する。このため、実際の治療に際しては、腫瘍の大きさ、深さに合わせ、ピーク深度の異なるビームを重ね合わせて形成した拡大ブラッグピーク (spread-out bragg peak; SOBP) を用いている。線量分布はガンマ線・X線と比較して非常に優れており、正常組織の線量を抑えて、病変部に高線量を集中することが可能である。

陽子線の作用は、ガンマ線・X線と同様にDNA

に対する間接効果が主体であるが、DNAが直接的に電離、励起されることによって致死に至る直接効果もある程度は持つと考えられる。ガンマ線・X線の生物学的効果を1としたときの、陽子線の生物学的効果比 (relative biological effectiveness; RBE) は、約1.1であり、陽子線も低LET放射線に分類される。

生物学的効果が従来の放射線 (ガンマ線・X線) とそれほど変わらないことから、放射線抵抗性腫瘍に対するインパクトには欠けるが、ガンマ線・X線治療で蓄積されてきた線量効果関係や抗がん薬との相互作用等、過去の臨床的エビデンスを利用しやすいという利点がある。また、すでに回転ガントリが標準的に装備されるようになっている。

炭素イオン線

炭素イオン線 (carbon ion beam) は重粒子線の一種で、炭素原子から電子を剥ぎ取り、大型のシンクロトロンで高速に加速したものである。以前は巨大な加速器が必要であったが、最近では直径20m程度のサイズまで小型化されている。実際の治療においては、炭素イオンを最大で光の約60～80%のスピードまで加速して照射される。

炭素イオン線も陽子線同様に体内に入射してほぼ直進し、入射部分は比較的平らな線量分布を示す。飛程近傍では最大のエネルギーを放出し、ブラッグピークを形成したあと、ピークより深部では急激に線量は減少する。炭素イオン線と陽子線とのブラッグ曲線の形は類似しているが、多少異なる点もある^{1) 2)}。具体的には、炭素イオン線のほうがブラッグピークの幅が若干狭い、ピークと平坦部分の差「ピーク/プラト

3 章 ● 各種放射線の特性

はじめに

医療で使用する放射線とは、物質を通過する際に相互作用を起こし、物質を電離する能力を有する電磁波および粒子線をいう。放射線治療では、放射線そのものの物理学的基礎知識を理解している必要がある。現在、放射線治療では電子線、ガンマ線、X線、粒子線が利用される。粒子線とは、放射線のなかでも電子より重いものをいい、陽子線、炭素イオン線などが含まれるが、とくにヘリウム原子よりも重い炭素イオン線などの放射線は重粒子線とよばれる。

これらの放射線のうち radiosurgery では、ガンマ線、X線、陽子線、炭素イオン線が用いられるため、本章ではこれらの特性について解説する。なお、中性子線もホウ素中性子捕獲療法において用いられるが、現段階で施行可能な施設がごく一部であるため本書では割愛する。

ガンマ線、X線

ガンマ線、X線は電磁波であり、質量、電荷をもたない。総称して光子線 (photon) とよばれ粒子線と比較される。現在の放射線治療の主役を担っている放射線である。ガンマ線とX線は発生の仕組みにより区別され、ガンマ線は原子核内で、X線は原子核外で発生する電磁波である。

現在がん治療を用途として用いられるガンマ

線を放出する核種にはコバルト 60、イリジウム 192、ヨウ素 125、金 198 などがあるが、このうち radiosurgery にて用いられるものはガンマナイフで使用されているコバルト 60 である。コバルト 60 は、半減期は 5.27 年で、1.17 MeV と 1.33 MeV の 2 本のガンマ線を放出する。

一方、radiosurgery で用いられる X線は、直線加速器にて発生させた高エネルギー X線 (4 ~ 10 MV) が用いられる。このため、X線はガンマ線に比べ、ビルドアップ効果が大きく、X線のほうが深いところで吸収線量が最大となる。しかし、いずれも体表近くで線量が最大となったのち、深部にいくに従い線量は徐々に減少していくため、正常組織の線量を抑えて病変部に高線量が集中するためには多方向からの照射が必要となる。

ガンマ線・X線の生物反応は、水を電離・励起することにより生じたラジカルが細胞内の DNA 分子に作用して、その細胞を致死に至らしめる間接効果が主体となる。そのため、酸素の存在下では低酸素下より細胞の放射線感受性が大きくなり、その生存率が小さくなる、いわゆる酸素効果をもつ。細胞実験レベルでは最大で約 3 倍の違いが見られる。

逆に、低酸素環境におかれた、いわゆる「低酸素細胞」はガンマ線・X線に抵抗性を示すこととなる。大きい腫瘍では腫瘍深部で栄養血管からの血液供給不足に陥り、その結果、低酸素細胞の分画が増加すると考えられ、ガンマ線・

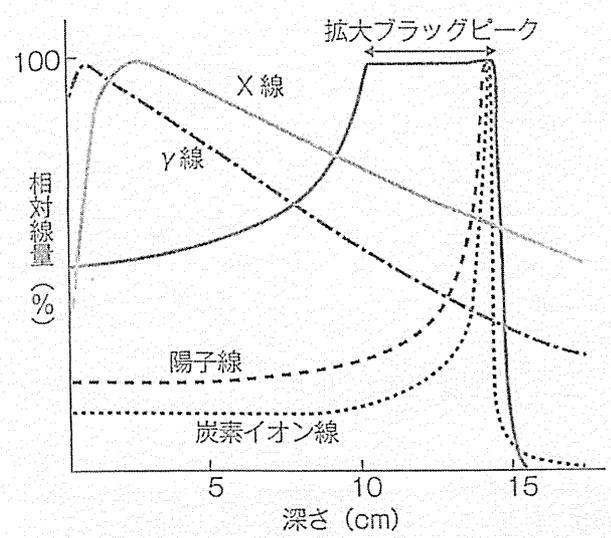


図1 □ 各種放射線の深部線量分布

X線・ガンマ線は体表近くで線量が最大となったのち、深部にいくに従い線量は徐々に減少していくが、陽子線・炭素イオン線は飛程近傍で最大のエネルギーを放出し、ブラッグピークを形成する。

とになる可能性がある。

炭素イオン線は、線量分布上のメリットに加えて生物学的効果が高く、放射線治療抵抗性腫瘍や低酸素細胞等にも効果が期待できる。手術が困難な脊索腫、骨軟部肉腫、頭頸部粘膜黒色

腫、腺癌、直腸癌術後再発などの放射線感受性の低い腫瘍の場合は第一選択となる⁴⁾。また、陽子線と比べ、物質内での散乱が小さいため、がん組織とその周辺の正常組織に対する線量のコントラストをより高めることができるのもメリットである。炭素イオン線治療は、線量分布、生物学的効果いずれにおいてもがん治療において理想的な特徴をもっていることはまちがいない。今後のさらなる臨床的エビデンスの蓄積と同時に装置の小型化、回転ガントリ開発等が望まれる。

おわりに

以上、本章にて各種放射線の特性について述べた。治療効果をより高く・有害事象をより低くするために、各種放射線の特性について理解し、病変の性質・広がりや周囲の危険臓器の状態に応じた最適な線種の選択が必要である。

文献

- 1) 辻井博彦：重粒子線治療の基礎と臨床：21世紀のがん治療。東京，医療科学社，26-30，2000
- 2) Suit H, et al. : Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. Radiother Oncol 95 : 3-22, 2010
- 3) Brodin NP, et al. : Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. Acta Oncol 50 : 806-816, 2011
- 4) Okada T, et al. : Carbon ion radiotherapy: clinical experiences at National Institute of Radiological Science (NIRS). J Radiat Res 51 : 355-364, 2010

表 1 □ 各種放射線の特性

	X線・ガンマ線	陽子線	炭素イオン線
線量分布	やや不良	非常に良い	非常に良い
LET	低い	低い	高い
RBE	小さい	小さい	大きい
酸素効果	大きい	大きい	小さい
コスト	安い	高い	高い

LET：線エネルギー付与、RBE：生物学的効果比

X線・ガンマ線に比して陽子線は線量分布が優れ、炭素イオン線はさらに生物学的効果が高い性質をもつ。

一比」が大きい、また、陽子の 12 倍の質量を持つ重い粒子であることから、陽子線よりも側方散乱が少ないなどの点である。つまり、炭素イオン線のほうが線量集中性の点でもやや優れていると考えられる。ブラッグピークより深部(飛程終末部分)で核破碎反応によりわずかな尾を引いた形状を呈するがエネルギーも低く臨床的にはあまり問題とはならない。

炭素イオン線は高 LET 放射線に分類され、飛程に沿って非常に密な電離が生じる。よって、その作用は DNA が直接的に電離、励起されることによって致死に至る直接効果が主体となる。このような高 LET 放射線による直接効果では、DNA 二重鎖切断を起こしやすく、細胞修復されにくいという特徴をもつ。炭素イオン線の生物学的作用は非常に高くなり、RBE はガンマ線・X線、陽子線に比して 2～3 倍と高い。また、酸素増感比が小さいため、X線やガンマ線が効きにくい低酸素細胞に対しても有効である。加えて、炭素イオン線は細胞周期による影響を受けにくく、ガンマ線・X線・陽子線が効きにくい DNA 合成期後半の周期の細胞に対しても効果が高い。これらの生物学的特徴は一回照射や少分割照射を行ううえで非常に有利であり、治療期間の短縮に寄与する。

実際の治療における各種放射線の特性の違い

各種放射線の特性の違いを表 1 に示す。

X線・ガンマ線は、近年の照射技術の進歩により、線量分布が向上し、病変への線量集中が可能となっている。その発生装置は陽子線・炭素イオン線に比して、はるかに小型・安価であり、現在の radiosurgery のほとんどがこれらの放射線を用いた治療である。問題点としては周囲に低線量域が広がること、低酸素細胞、放射線感受性の低い腫瘍には効果が乏しいことなどがあげられる。

陽子線・炭素イオン線はその非常に優れた線量分布により周囲正常組織の障害を低減することが可能である。陽子線は X線と同様の生物学的効果であり、X線・ガンマ線治療で積み重ねてきた治療成績を参考としやすい点が利点である。低線量域の広がりによる放射線誘発腫瘍が問題となる小児の例や³⁾、重要臓器が近接する際に有用であるが、現時点は施設数も限られ治療費も高額である。今後、臨床試験においてガンマ線・X線治療と比較した優越性が臨床的に証明でき、それと並行して装置の小型化や低コスト化がうまく進めば、将来的には X線・ガンマ線に代わって放射線治療の主役を任されるこ

がん放射線治療の現状と将来

九州大学大学院医学研究院 重粒子線がん治療学講座 塩山善之

Radiation Therapy for Cancer: Current Status and Future Direction

Yoshiyuki Shioyama

*Department of Heavy Particle Therapy and Radiation Oncology,**Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University**3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan*

e-mail: shioyama@radiol.med.kyushu-u.ac.jp

Radiotherapy has been one of the main options of the cancer treatment, and divided into three types of therapy; external beam radiotherapy, brachytherapy using sealed radiation source, and systemic radioisotope therapy using unsealed radiation source. Recent advances in the treatment planning system and radiotherapy equipment, three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) is becoming the standard treatment for a number of tumors. Stereotactic radiotherapy (SRT) is a special type of 3D-CRT targeting the well-defined tumors using narrow radiation beam. It is used for the treatment of small-sized tumors in the brain, spine and body trunk. Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) is an advanced type of 3D-CRT using intensity-modulation of external beams in order to optimize the isodose distribution. These high-precision radiation therapies allows better tumor targeting, and decrease the risk of side effects, and in the result, improved treatment outcomes.

Recently, particle-beam radiotherapy using ionizing particles (protons and heavy-ions) has been focused in the areas of cancer therapy. While ionizing particles penetrate the tissue, the radiation dose increases up to a maximum near the end of the particle's range (the Bragg peak), and thereafter drops to the almost zero. This feature in the energy deposition profile is very useful to concentrate the dose to the tumor and to decrease the dose to the important normal tissues adjacent to the tumors. Especially, heavy-ions represented by carbon ions have high biological effect to the tumor cells; the relative biological effectiveness (RBE) is considered 2.0-3.0 comparing to the photon (X-ray, γ -ray) and protons. Therefore, heavy-ions therapy is clinically very effective also in the treatment of radio-resistant tumor such as sarcomas, melanoma and adenocarcinoma, and large tumors including large number of hypoxic cells.

放射線療法は、身体の外から患部へ照射する外部照射治療と患部の中または近傍に直接放射線源を挿入し照射する密封小線源治療に大別される。近年のコンピュータ技術の進歩に伴い、CT シミュレーションをベースとした3次元放射線治療が標準的となるなど、特に、外部照射技術は著しい進歩をとげている。中でも、放射線をさまざまな方向から病巣にX線やガンマ線を集中的に照射する定位放射線照射 (Stereotactic Radiotherapy: SRT) やコンピュータ制御で放射線強度を部分的に変化させて線量分布を最適なものとする強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) などの高精度照射技術 (High Precision Radiation Therapy) が開発され、治療効果の向上および副作用の低減に寄与している。

一方、従来用いられていたX線やガンマ線とは異なる性質をもつ陽子線や重粒子線を用いた粒子線治療

の研究及び臨床応用が進み、その高い有用性が注目されている。粒子線には、飛程を持ち停止する直前で線量のピークを形成するという特徴があり、深部臓器の腫瘍に対して効率的に線量を集中させることができるため、副作用及び二次がんリスクの低減が可能である。中でも、重粒子線 (炭素線) は、①よりシャープな線量集中性、②高い生物学的効果 (従来の放射線や陽子線に比較して約 2~3 倍) を持つことにより、従来の放射線や陽子線では治療が困難であった重要リスク臓器に近接した腫瘍や放射線低感受性腫瘍 (肉腫、黒色腫、腺癌など) に対しても高い治療効果が得られ、「がん放射線治療の切り札」と期待されている。

本稿では、がん治療における放射線治療の位置づけ、治療の種類、近年の高精度放射線治療、粒子線治療の進歩について紹介し、その現状と問題点、さらに今後の展望について概説したい。

平成 22 年 10 月 15 日受付・受理 Received and accepted 15th, October, 2010

1. はじめに

現在、日本では2人に1人ががんに罹患し、3人に1人ががんで死亡する時代であり、がん対策は医療の中で最も重要視し取り組むべき事項である。放射線治療は、その言葉の通り「放射線を用いた治療」であるが、ほぼ全ての悪性腫瘍（がん）が対象とされ、外科療法、抗がん剤治療（化学療法）と並んで、がん治療の3本柱の1つとして重要な役割を担っている。放射線治療の利点は、非侵襲治療（観血的でない）で身体的負担が少ない、機能・形態の温存が可能、早期から進行期まで適応が広い（Fig. 1）、早期がんの治療成績は手術に匹敵するなどが挙げられる。逆に欠点としては、治療効果が腫瘍の放射線感受性にある程度依存する傾向にある、時に治療時に放射線の副作用が問題となるなどが挙げられる。高齢化社会を迎え、さらに、治療中及び治療後の生活の質（Quality of life: QOL）を重要視される時代となり、その役割は益々重要性を増してきている。現在、がん患者における放射線治療の適応率は日本では25-30%程度と、欧米の適応率（50-60%）と比較はまだ低いが、年々増加傾向であり5-10年後には欧米並みの数字になると予測されている。放射線治療に一般的に用いられている放射線としては、X線、ガンマ線（いわゆる光子線）、電子線、ベータ線である。また、放射線治療は、外部照射と内部照射に大別でき、内部照射はさらに密封小線源治療と非密封小線源治療（アイソトープ内用療法）に分けられる（Fig. 2）。外部照射にはX線、ガンマ線及び電子線、密封小線源治療にはガンマ線放出核種、アイソトープ内用療法にはベータ線放出核種が用いられている。アイソトープ内用療法は主に核医学領域で扱われるものであり、本稿では、外部照射と密封小線源治療について述べる。

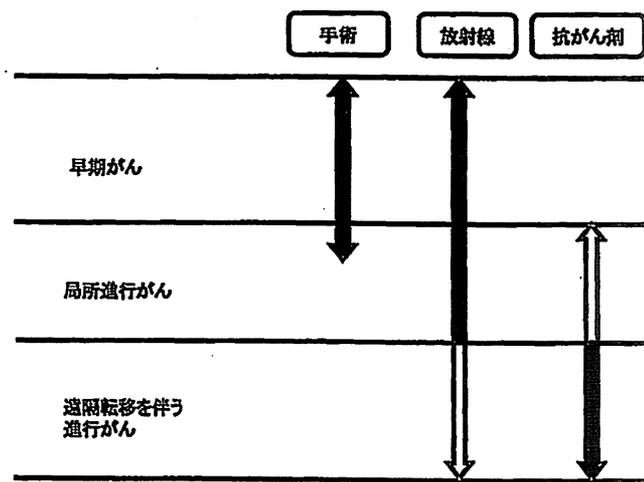


Fig. 1 Three pillars of cancer therapy and each therapeutic range

2. 密封小線源治療

密封小線源療法は、腫瘍の中または近傍に直接放射線源を挿入し照射する治療法であり、腫瘍内に挿入する組織内照射と管腔内に挿入する腔内照射とがある。歴史的には、226-Ra（ラジウム）や137-Cs（セシウム）等の半減期が長いガンマ線放出核種がよく用いられたが、近年では、60-Co（コバルト）、192-Ir（イリジウム）、125-I（ヨード）、198-Au（金）などのより半減期が短いものが用いられている。用いる線源には大きく分けて高線量率線源と低線量率線源があり、高線量率線源用いる場合は、実際の線源を遠隔操作で挿入する Remote After Loading System (RALS) が必要であり、現在は主に192-Irや60-Coが線源として用いられている。1) 医療者の被ばくがない、2) 線量率が高いため治療が短時間で可能、3) 隔離病室が不要などの利点がある。また、線源が小さいため、比較的細いチューブを介して線源挿入が可能のため、適応領域が広いのも特徴で、舌癌をはじめとする頭頸部腫瘍、前立腺癌に対する組織内照射、気管・気管支癌、食道癌、胆管癌、子宮癌に対する腔内照射などに用いられている。低線量率線源を用いる治療としては、198-Au、125-I、137-Csを用いた舌癌、口腔底癌に対する組織内照射やを用いた組織内照射等がある。いずれにしても、密封小線源療法は、線源を腫瘍内または近傍に直接留置するため、腫瘍へ高い線量を集中的に照射することができ、高い局所効果が期待できるのが最大の特徴である¹⁾。但し、解剖学的に線源を挿入することが可能な部位しか適応とならないことや、適応範囲や治療成績が術者の技量に大きく依存することが欠点である。

3. 外部照射

一方、外から放射線を照射する外部照射は、非観血的（手術をせず）に体のどの部位でも自由に照射することが可能であるのが最大の利点である。外部照射の治療装置としては、数十年前まではコバルト照射装置

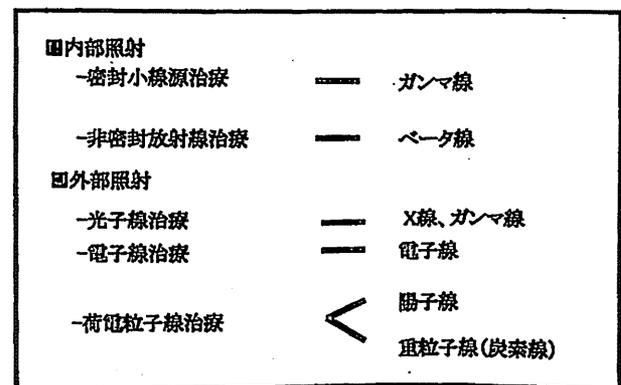


Fig. 2 Classification of radiotherapy and used radiation type

(60-Co) を用いたガンマ線治療が汎用されていたが、現在ではほとんど、医療用直線加速器 (リニアック) をよる高エネルギーX線及び電子線を用いた治療が行われている。それぞれの深部線量分布の特徴を考慮し、深部臓器の腫瘍には高エネルギーX線、表在 (皮膚・皮下) の腫瘍には電子線が主に用いられている。現在のリニアックには、照射野を形成するための装置であるマルチリーフコリメーターが内蔵されている。各リーフ幅も以前は 20 mm 程度と厚かったが、近年では 5 mm、3 mm と非常に細いコリメーターが開発され、より複雑な照射野を形成可能となってきたり、副作用低減に寄与している。

現在の放射線治療の計画は治療計画用 CT をベースにした 3 次元治療計画が主流となっている。具体的には、1) 必要があれば治療時に用いる固定具を作製、2) 次に、解剖学的な基準点を設定し患部を含めた領域の CT を撮像、3) 3 次元治療計画用コンピュータを用いた治療計画、4) 治療計画データの検証、5) 治療装置へのデータ転送、6) 治療実施という流れである。3 次元治療計画用コンピュータを用いた治療計画には、各種標的体積、影響を受ける正常リスク臓器の体積、体輪郭入力、照射角度、照射方向数、各照射方向の照射野形状、照射線量、照射回数、線量分布計算等の様々な項目が含まれる。治療計画上で、まず設定される標的体積は肉眼的標的体積 (GTV) と言われるもので、画像 (診察所見も加味) で明らかに腫瘍が存在する範囲として設定される。但し、CT では描出困難な標的腫瘍に関しては、MRI や FDG-PET などの様々な画像モダリティと治療計画用 CT との融合画像を作成し正確な標的体積の入力が行われる²⁾。GTV に腫瘍の微視的浸潤程度やリンパ節への転移のリスクを考慮したマージンを付加したものを臨床的標的体積 (CTV)、更に日々の照射位置の再現性の精度を考慮したマージンを付加したものを計画的標的体積 (PTV) と呼ぶ。さらに呼吸性移動に代表される体内での標的の動きが問題となる部位では、その動きを考慮したマージンを付加したものを内臓的標的体積 (ITV) として設定しなければならない³⁻⁵⁾。最近では、正確な ITV の決定に 4 次元 CT が有用とされている。

4. 高精度放射線治療

放射線治療の治療効果を向上させる 1 つの方法として、これまでに、抗がん剤との同時併用療法 (化学放射線療法) の有効性が証明され、多くの局所進行期のがんで化学放射線療法が標準療法となっている。また近年では、分子標的薬剤という腫瘍の増殖に関与する特定の分子を狙い撃ちにする新しいタイプの抗腫瘍薬剤との併用療法に関しても臨床試験が行われてい

る。しかし、これらの薬剤との併用療法は治療効果が高まる反面、放射線治療の副作用も増強する傾向にあるのが大きな問題である。その為、放射線治療の空間的線量分布を改善するアプローチが必要とされる。つまり、標的体積への線量集中性を向上させ、腫瘍への線量増加による抗腫瘍効果の向上、正常組織への線量低減による副作用の軽減を目指したアプローチである。そのような目的で開発された照射技術が高精度放射線治療であり、3 次元原体照射 (3D conformal radiotherapy: 3D-CRT)、定位放射線照射 (Stereotactic radiotherapy: SRT)、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) などがそれに含まれる。

その中で、3D-CRT は最も基本的な照射技術であり、マルチリーフコリメーターにより標的体積の形状に一致させた照射野で多方向から照射する方法である。固定された複数角度から照射する方法を固定多門照射 (static conformal radiotherapy)、装置を連続的に回転させながら照射する方法を運動原体照射 (dynamic conformal radiotherapy) と呼ぶ。また、小さな腫瘍を対象に、非常に高い照射位置精度で 1 回に高い線量を集中的に照射する技術を特に定位放射線照射と呼び、頭部・頭頸部領域の治療では 2 mm 以下、体幹部領域では 5 mm 以下の精度で治療することが必要となっている。頭部・頭頸部領域の定位放射線照射に関しては専用治療装置も開発されている。臨床データとしても、脳腫瘍や早期肺癌等の小型腫瘍に対する定位放射線照射により手術に匹敵する良好な治療成績が示されている⁶⁻⁹⁾。Fig.3 には早期肺癌に対する定位放射線照射の例を示す。

一方、IMRT は、3D-CRT の技術を更に進歩させたもので、各照射野内の線量強度を場所によって変化させ、近接する正常組織の線量を更に低減しつつ標的体積への線量集中性を向上させる照射技術である。頭頸部領域の腫瘍や前立腺癌等で特に臨床的な有用性が高い¹⁰⁻¹¹⁾。3D-CRT と IMRT の線量分布の違いを Fig.4 に示す。具体的には、各方向の照射において照射野内を多数のセグメント (サブフィールド) に分けて照射することによって場所による線量の強弱をつけ、更に、各照射方向の線量のウェイトを調節することにより線量分布を最適なものとする方法である。非常に複雑で、もはや治療計画者が頭の中で考えて前向きに治療計画を行うことは不可能な治療法である。実際には、標的体積に照射したい線量や正常リスク臓器に照射される線量の制約などの様々な条件を設定し、治療計画コンピュータにその設定条件を満たす最適な治療計画を計算させるインバースプランニングという方法を用いる必要がある。

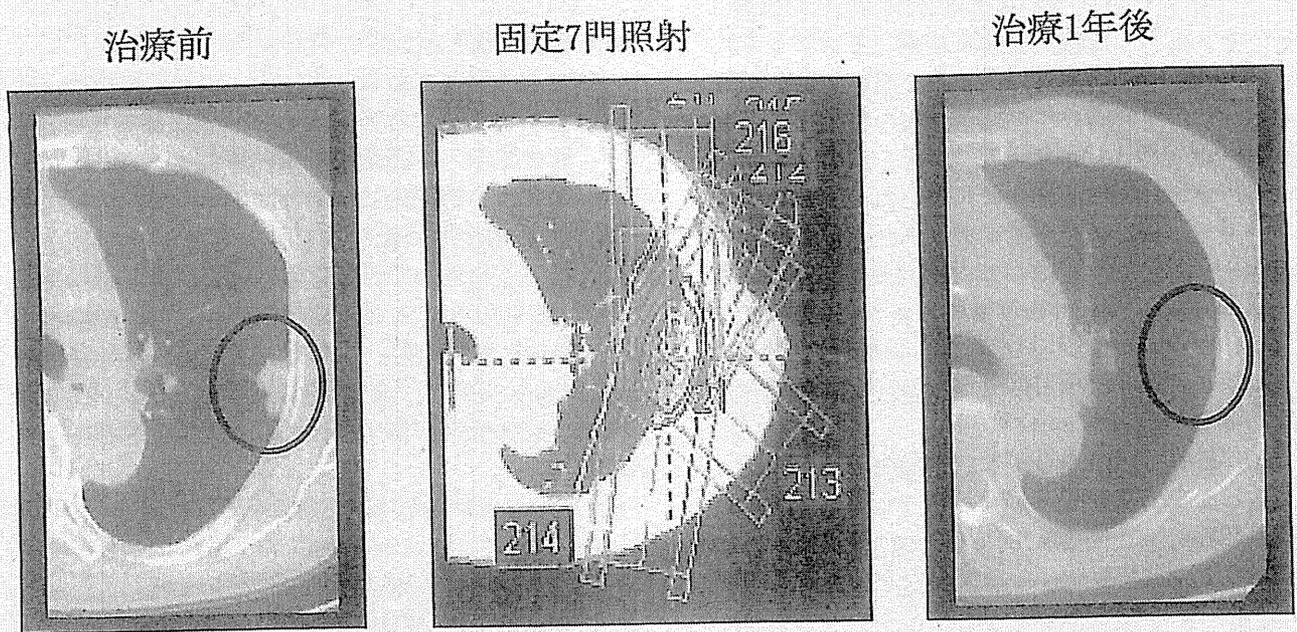


Fig.3 Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for lung cancer

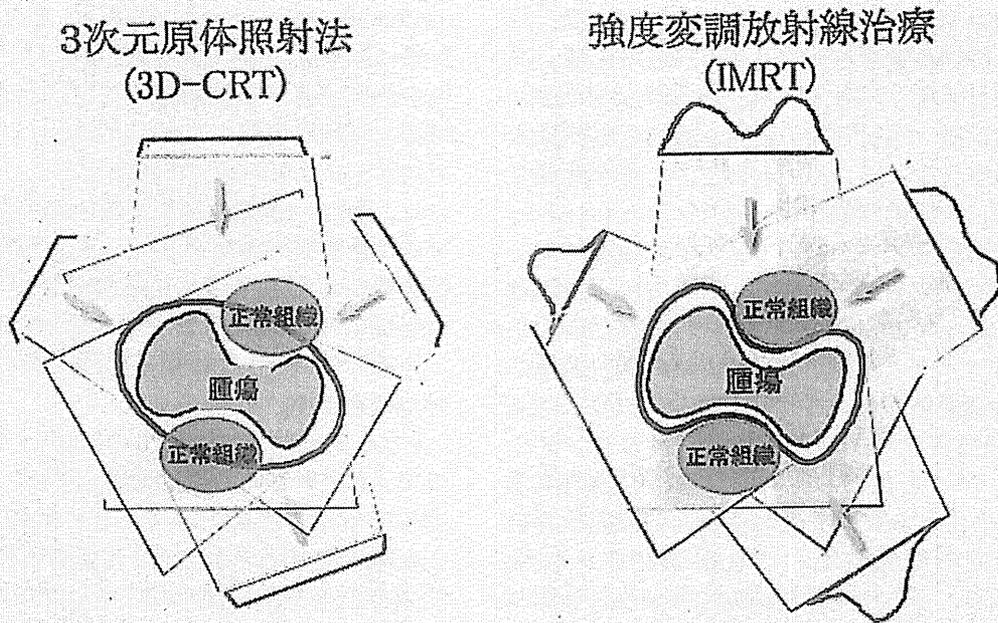


Fig. 4 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) and Intensity-modulated radiotherapy (IMRT). - The difference of dose distribution -

これら高精度放射線治療の精度管理上、最も重要な要素の1つが照射位置精度の担保であり、画像誘導放射線治療 (image-guided radiotherapy: IGRT) という技術が開発された。CT 撮影装置や透視装置が搭載された治療装置を用いて、治療寝台上で治療直前あるいは治療中にリアルタイムで照射位置の照合や補正を行う方法であり、高精度放射線治療を支える技術として非常に大きな役割を持っており、IGRT 対応の様々な治療装置が開発されている。

5. 粒子線治療

上述のように、近年の X 線やガンマ線を用いた高精度放射線治療技術の開発とその進歩は、放射線治療の治療成績向上及び副作用低減に大きく寄与しており、また、そのことが、がん治療における放射線治療の役割を更に重要なものとしているのは間違いない。しかし、X線やガンマ線を用いた治療の問題点や限界も考える必要がある。副作用の面では、X線やガンマ線を用いる限り、その線量分布上の特性から、線量集中

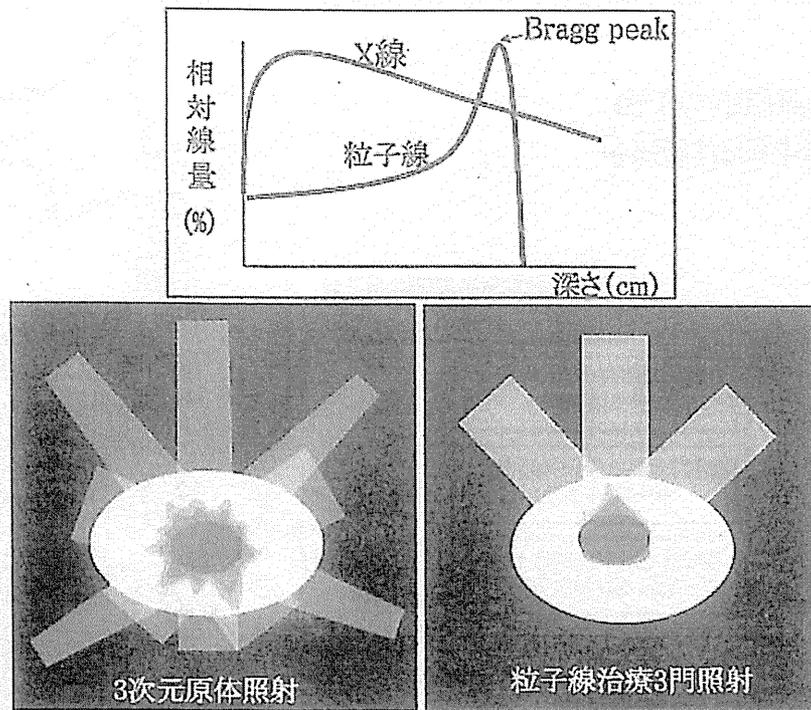


Fig. 5 Conformal radiotherapy using X-ray and Particle-beam radiotherapy. - The difference of dose distribution -

性を高めるにはどうしても多方向からの照射が必要となり、逆に、比較的低い線量ながら周囲正常臓器へ放射線を散らす結果となっていることである。標的体積が小さい場合であれば临床上大きな問題となることは稀であるが、標的体積が大きな症例、放射線治療の副作用がしやすい内因性の要因を持つ症例、抗がん剤や分子標的薬剤を同時併用する場合等では、周囲への低線量照射領域の拡大による副作用が無視できなくなる可能性がある。また、全体での照射容積拡大による二次発がんのリスクを上昇の可能性も危惧されている。治療効果の面では、骨軟部腫瘍や悪性黒色腫に代表される放射線低感受性腫瘍に対する治療効果の限界も指摘されるところである。このような問題点や限界を克服するものとして期待されるのが、荷電粒子線治療と考えられる。荷電粒子線は重粒子線と陽子線に大別され、それぞれ重粒子イオン、陽子をサイクロトロンやシンクロトロンなどの円形加速器で光速の 60-80%にまで加速し照射する治療である。重粒子線では特に炭素線が臨床応用されており、陽子の 12 倍の質量を持つ。重粒子線、陽子線ともに飛程を持ち停止する直前で線量のピーク（ブラッグピーク）を形成するという特徴があり、深部臓器の腫瘍に対して効率的に線量を集中させることができ、副作用及び二次発がんリスクの低減が可能となる。この点が、X線やガンマ線を用いた従来の放射線治療と比べて線量分布上の大きな利点であり（Fig.5）、臨床的なエビデンスも構築されつつある¹²⁻¹⁵⁾。最近では、標的体積内を

3 次元的に小さなスポットに分割し、細いビームで高速でスキャンするように照射する技術（スポットスキャンニング技術）が実用化され、更に集中性の高い照射が可能となってきている。以下、重粒子線（炭素線）と陽子線の比較について述べる。特に重粒子線（炭素線）は、陽子線に比べて更に線量のピークと平坦部分の比（ピーク/プラトー比）が高く、側方散乱も小さいため、更に線量集中性の高い治療が可能である。また、線量あたりの生物学的効果を X線やガンマ線と比較すると、重粒子線（炭素線）では 2~3 倍、陽子線では 1.1 倍であり、重粒子線（炭素線）は X線・ガンマ線、更には陽子線と比べ明らかに強力な生物学的効果を持ち、骨軟部腫瘍、悪性黒色腫、腺癌など放射線抵抗性と言われる組織系の腫瘍、それ以外にも大型の腫瘍（低酸素細胞成分が多い）、血流が不良な腫瘍、緩徐に増殖する腫瘍など放射線感受性が低い状態と考えられる腫瘍にも高い治療効果が期待できるのが特徴である^{12),6-13)}。また、重粒子線（炭素線）治療では、照射回数が X線や陽子線治療と比べて非常に少なく済むことも臨床上的大きな利点である。現在、国内では、放射線医学総合研究所、兵庫県粒子線医療センター（重粒子線+陽子線）、群馬大学重粒子線医学研究センターの 3 施設が稼働しており、平成 25 年に九州国際重粒子線がん治療センター（佐賀県鳥栖市）、平成 26 年に神奈川県立がんセンターにも開設が予定されている（Fig.6）。

陽子線治療は生物学的効果が X線やガンマ線に近

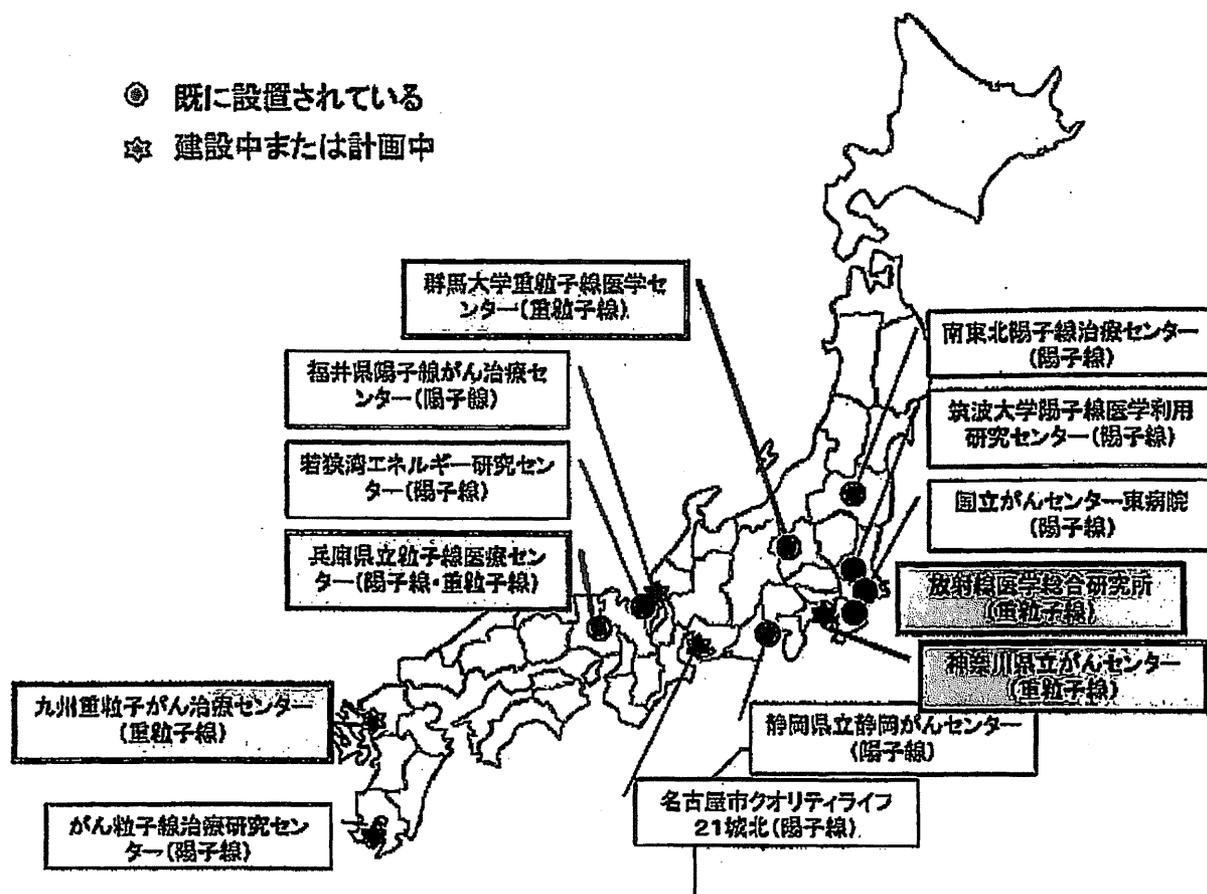


Fig. 6 Facilities of particle-beam radiotherapy in Japan

いため、線量効果関係や抗がん剤併用時の副作用などが X 線やガンマ線を用いた過去のデータをもとに予測しやすく臨床上使用しやすい、装置の小型化や低コスト化の面では重粒子線より有利などの特徴がある。現在、国内では、筑波大学、国立がんセンター東病院、静岡県立がんセンターなど 5 施設が陽子治療施設として稼働しており、新たに、鹿児島、名古屋、福井にも施設が開設予定である (Fig. 6)。上述のように、従来の X 線やガンマ線を用いた治療と比べて線量分布上のメリットがあるのは事実であるが、近年の X 線を用いた高精度放射線治療の進歩も著しいため、陽子線治療に関しては、高精度放射線治療と比較した場合に、明確な臨床的な優越性を示せるかが今後の発展及び普及の鍵となるであろう。

6. 最後に

高精度放射線治療や粒子線治療に代表される放射線治療の進歩により、がん治療における放射線治療の役割と重要性が増してきている。しかし、これらの高精度放射線照射技術は、治療計画から実際の治療に至るまで高い水準の精度管理が担保されて初めて、有効かつ安全な治療となり得るものである。このような意

味において、放射線治療に関連する医療機器の安全管理・保守、治療計画の立案・検証などの精度管理、関連する医用画像の扱いに精通した専門家の重要性と需要が益々増加している。中でも医学物理士には、これらの品質管理プロセスの責任者としての大きな役割が期待されていることは言うまでもない。もちろん、大学や研究機関においては、診療放射線技師や医学物理士等の人材育成のための教育、新しい照射技術、治療計画技術を開発するための研究も重要な業務である。現在、日本においては放射線腫瘍医が 600 名程度、医学物理士が 500 名程度であり、どちらも、まだ絶対的に不足しているのが実状であり、がん患者のための良質な放射線治療の提供と更なる放射線治療学の進歩には、我々放射線腫瘍医同様、医学物理士の人材育成と適正配置が急務である。

以上、非常に雑ばくな内容で恐縮ではあるが、がん放射線治療の現状と将来について概説した。本稿を通じて、放射線がん治療に興味を持たれ、この分野で専門性を生かす道を目指して頂ける方がおられるとしたら望外の喜びである。

参考文献

- 1) Urashima Y, Nakamura K, Shioyama Y, *et al.* Treatment of early tongue carcinoma with brachytherapy: results over a 25-year period. *Anticancer Res*, **27**, (2007), 3519-3523.
- 2) 塩山善之;肺癌放射線治療における代謝画像、機能画像の応用, 映像情報 Medical **39**, (2007), 1090-1095.
- 3) International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Publications, Bethesda, U.S.A. 1993.
- 4) International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), ICRU Publications, Bethesda, U.S.A. 1999.
- 5) 放射線治療計画ガイドライン 2008 日本放射線科専門医会・医会、日本放射線腫瘍学会、(社)日本医学放射線学会編、メデリカル教育研究社
- 6) 塩山善之、中村和正、佐々木智成 他; 肺癌の早期診断と最新治療, 定位放射線療法, 臨床と研究 **82**, (2005), 66-72.
- 7) Sheehan JP, Niranjana A, Sheehan JM, *et al.* Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas : an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg* **102**, (2005), 678-691.
- 8) Aoyama H, Shirato H, Tago M, *et al.* Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* **295**, (2006), 2483-2491.
- 9) Onishi H, Araki T, Shirato H, *et al.* Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* **101**, (2004), 1623-1631.
- 10) Lee N, Puri DR, Blanco AI, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck* **29**, (2007), 387-400.
- 11) Hatano K, Araki H, Sakai M, *et al.* Current status of intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Clin Oncol*. **12**(6), (2007), 408-415.
- 12) Okada T, Kamada T, Tsuji H, *et al.* Carbon ion radiotherapy: clinical experiences at National Institute of Radiological Science (NIRS). *J Radiat Res* **51**(4), (2010), 355-364.
- 13) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, *et al.* Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **59**(5), (2004), 1468-1476.
- 14) Terasawa T, Dvorak T, Ip S, *et al.* Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med*. **151**(8), (2009), 556-565.
- 15) Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, *et al.* Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer* **115**(23), (2009), 5499-5506.
- 16) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, *et al.* Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. **20**(22), (2002), 4466-4471.
- 17) Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, *et al.* Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **60**(2), (2004), 358-364.
- 18) Imai R, Kamada T, Tsuji H, *et al.* Effect of carbon ion radiotherapy for sacral chordoma: results of Phase I-II and Phase II clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **77**(5), (2010), 1470-1476.