

1 放射線療法の意義と適応

縦隔腫瘍の発生頻度は比較的低いですが、種類は多彩である。本項では、放射線療法の対象となる腫瘍のうち胸腺腫、胸腺癌、胚細胞腫について解説する。組織型によって治療法や予後は異なってくるので、病理診断が不可欠である^{1,2)}。縦隔腫瘍は通常、TNM分類は使用されない。胸腺腫、胸腺癌の病期分類は正岡分類（表1）が使用されることが多いが、胚細胞由来の腫瘍の病期分類は確立していない³⁾。

胸腺腫：全縦隔腫瘍の約20%を占める胸腺上皮由来の腫瘍で、悪性度の低いものから悪性度の極めて高いものまで含まれている。正岡病期分類I期の場合、完全切除が施行されれば局所再発率はきわめて低く、放射線療法の適応はない。一方、正岡病期分類II期では完全切除例に対しては術後放射線療法を行うことが考慮される。しかしながらその意義ははっきりとしておらず、予後を改善しないという報告と局所再発の抑制効果があるとの報告がある^{4,5)}。正岡病期分類III期の場合、肉眼的に腫瘍を摘出して根治が期待できないことも多く、集学的治療が必要となる。R1切除（病理組織学的癌遺残）では術後照射、R2切除（肉眼的癌遺残）では術後照射（+化学療法）が推奨される⁶⁾。正岡分類IV期の場合は、まずは化学療法を先行させ、腫瘍が縮小してからの集学的治療が望まれる。WHOの病理組織分類における予後との相関も報告されており、治療方針の参考となる⁷⁾。

胸腺癌：組織学的に癌と診断される胸腺原発の悪性腫瘍であり、稀な疾患である。悪性度は高く、早期から遠隔転移をきたしやすく、局所浸潤も著明であることが多い。進行例が多く治療に難渋することが多いため、胸腺癌の治療は確立していないのが現状である。手術のみの根治は困難であり、不完全切除症例のみならず、完全切除症例でも放射線治療、化学療法を合わせた集学的治療が必要となる^{6,8)}。手術困難例では、放射線治療、化学療法あるいは併用療法を行う。

胚細胞腫：胚細胞腫において、予後を決定する重要な因子は組織型である。成熟型奇形腫は良性腫瘍で切除のみで治癒が可能であり放射線治療、化学療法は行わない。悪性胚細胞腫は精上皮腫と非精上皮腫に分類される。精上皮腫であればかなり進行していても化学療法、放射線治療により治癒が可能であるが、非精上皮腫では治療成績は著しく不良である。非精上皮腫では現在は、初期治療として化学療法を行い、病巣が残存すると手術が行われ放射線治療の役割は小さい。

表1 正岡分類

I期	完全に被膜でおおわれているもの
II期	被膜を破って周囲に脂肪組織へ浸潤するもの、あるいは被膜へ浸潤するもの
III期	心嚢・大血管・肺などの隣接臓器に直接浸潤するもの
IVa期	胸膜あるいは心嚢内播種のみられるもの
IVb期	遠隔転移のあるもの

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器（胸腺腫、胸腺癌、胚細胞腫に共通）

GTV：CT画像で認められる原発病巣または切除後の残存病巣である。可視範囲の腫瘍であり、手術時における腫瘍の範囲を示すクリップはGTVに入れる必要がある。完全切除後の術後照射では、GTVは存在しない。

CTV：治療前のCT画像で認められる原発病巣を十分に含む範囲とする。特に、手術所見、病理所見による組織型、進展範囲（被膜外浸潤や切除断端の状況）について考慮する必要がある。縦隔リンパ節腫大は原則として含めるが、全縦隔照射や両側鎖骨上窩への予防的照射は原則として必要ない。

PTV：CTVに呼吸性変動を加味したマージンを取り、さらにセットアップマージンを加えたものとする。

リスク臓器：脊髄、肺、食道、心臓、腕神経叢

2) 放射線治療計画

治療計画は3次元計画で行う。線量制約などの詳細は肺癌の項を参照のこと。縦隔腫瘍の患者は若年者で長期生存者が比較的多いため、心臓全体への線量は原則として30 Gy以下にとどめるべきである。IMRTによりさらに線量分布が改善する可能性がある。

3) エネルギー・照射法

一般的には4~10 MVのエネルギーを用いる。

照射線量については、放射線治療が適応となった理由や切除状況によって決められる。

胸腺腫、胸腺癌に対しては、R0症例（病理組織学的癌遺残なし）では、45~50 Gy、R1症例では54 Gy程度を行う。非完全切除後では60 Gy以上が必要となる。切除不能症例では通常分割照射で60~70 Gyが必要となる。

精上皮腫での放射線治療では、放射線治療単独の場合は全縦隔で30 Gyを行い、その後原発巣に約10 Gyを追加して合計40 Gy程度を行う。化学療法併用の場合は、腫瘍部に限局して通常分割照射で約20~30 Gy程度を行う。非精上皮腫に対しては、推奨される放射線治療法は確立されていないので、化学療法、手術の状況により、照射野、総線量を決定するが、40~60 Gy程度行われることが多い⁹⁾。図1に術後放射線療法の一例を示す。

4) 線量分割

1回線量1.8~2 Gyの通常分割照射法が標準である。

5) 併用療法

浸潤性胸腺腫、胸腺癌では病状に応じてシスプラチンを中心として化学療法が行われている。悪性胚細胞腫においては、シスプラチンを中心とした多剤併用化学療法〔プレオマイシン+エトポシド+シスプラチン（BEP）など〕を初回治療として行うのが標準的である。

3 標準的な治療成績

胸腺腫におけるわが国における10年原病生存率は、正岡I期：100%、II期：98%、III期：78%、IVa期：47%と報告されている¹⁰⁾。WHOの病理組織分類別の10年原病生存率は、Type A：100%、Type AB：80~100%、Type B1：90%、Type B2：50~100%、Type B3：50~70%と報

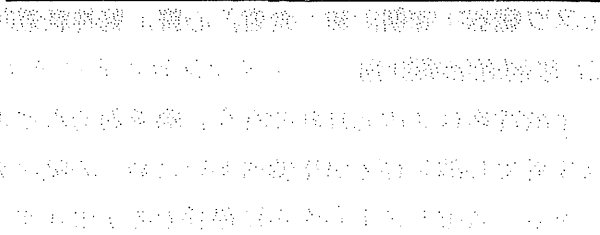
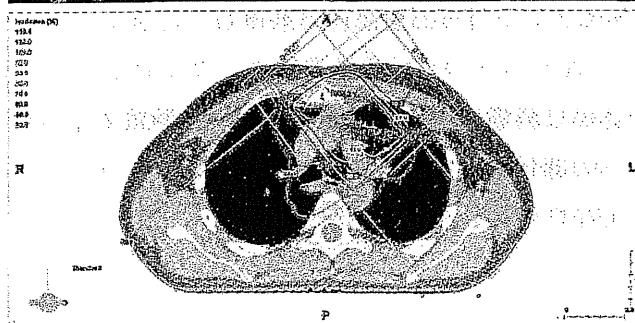
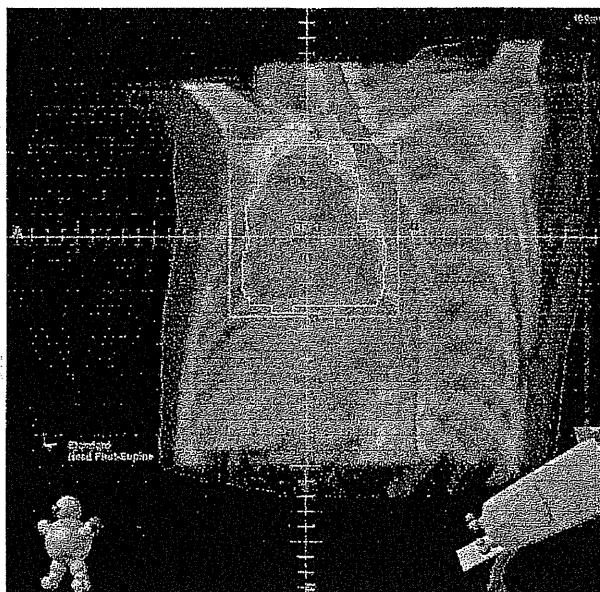
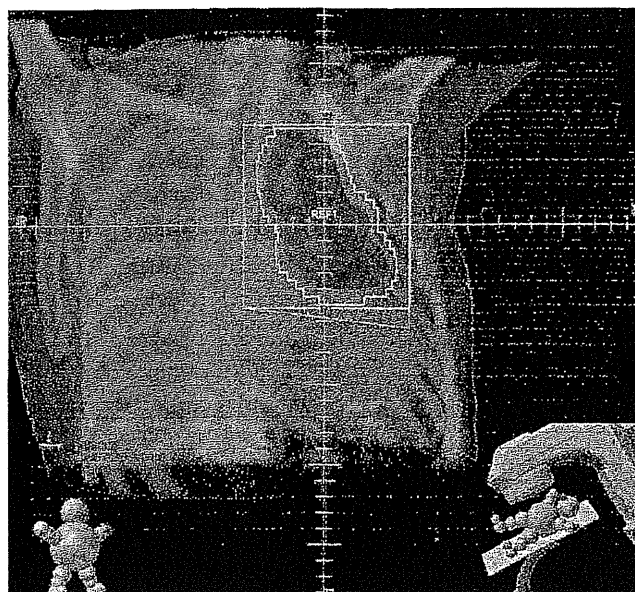


図2 術後放射線治療における治療計画
直交2門照射の照射野と線量分布図を示す。

告されている^{7,11)}。胸腺癌の5年原病生存率は正岡I・II期：88%，III期：51.7%，IV期：37.6%と報告されている¹⁰⁾。小細胞癌，未分化癌，肉腫癌等の高悪性度と組織学的に分類される症例と比較して，扁平上皮癌，類表皮癌等の低悪性度と分類される症例は予後がやや良好である⁸⁾。また，完全切除が予後を規定する最大の因子となっている¹⁰⁾。悪性胚細胞腫瘍では予後を規定する一番の因子は組織型である。精上皮腫では，放射線のみでも効果は良好であり，その5年生存率は90%以上とされる。非精上皮腫での5年生存率は約30%と報告されている¹²⁾。

4 合併症

放射線治療に伴う急性期および晩期有害反応には以下のものが挙げられる。

急性期有害事象：放射線性食道炎，放射線性皮膚炎，骨髓抑制，放射線肺臓炎

晩期有害事象：放射線肺線維症，心外膜炎，心不全，放射線脊髄症

縦隔腫瘍においては広範な照射野になることも多く，後に放射線肺臓炎による重篤な呼吸障害を生じる可能性がある。特に化学療法を併用する場合には耐容線量が低下するため注意が必要である。また，心臓への過線量は長期生存例において心血管病変の危険度を増加させるので注意が必要である。

参考文献

1) 三上隆二，徳植公一：がん・放射線療法 2010 (大西 洋他編)，東京，篠原出版，pp805-811, 2010.

- 2) 植松稔, 佐藤導直: 放射線治療計画ガイドライン・2008 (日本放射線科専門医会・医会他編), pp143-146, 2008.
- 3) Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48 : 2485-2492, 1981.
- 4) Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 115 : 5413-5420, 2009.
- 5) Ogawa K, Uno T, Toita T, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma : a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 94 : 1405-1413, 2002.
- 6) Thymomas and Thymic Carcinomas. NCCN Clinical Practice Guide lines in Oncology (NCCN Guidelines™). <http://www.nccn.org/index.asp>
- 7) Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma : a clinical study of 273 patients. *Cancer* 94 : 624-632, 2002.
- 8) Ogawa K, Toita T, Uno T, et al. Treatment and prognosis of thymic carcinoma : a retrospective analysis of 40 cases. *Cancer* 94 : 3115-3119, 2002.
- 9) Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, et al. Primary germ cell tumors in the mediastinum : a 50-year experience at a single Japanese institution. *Cancer* 97 : 367-376, 2003.
- 10) Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors : a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 76 : 878-884, 2003.
- 11) Chalabreysse L, Roy P, Cordier JF, et al. Correlation of the WHO schema for the classification of thymic epithelial neoplasms with prognosis : a retrospective study of 90 tumors. *Am J Surg Pathol* 26 : 1605-1611, 2002.
- 12) Moran CA, Suster S. Primary germ cell tumors of the mediastinum : I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. *Cancer* 80 : 681-690, 1997.

A 乳房温存療法

1 放射線療法の意義と適応

1) 意義

乳房温存手術後の放射線治療は、これまで行われたランダム化比較試験のメタアナリシス¹⁾で、乳房内再発を有意に減少させ、生存率も向上させることが示されている。非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma *in situ*; DCIS) に関しても、ランダム化比較試験が行われ、乳房温存術後の放射線治療が局所再発を有意に減少させることが示されている²⁻⁴⁾。

2) 適 応

乳房温存手術を受けた患者では、基本的に全例が適応となる。放射線治療を実施できない患者では乳房温存手術そのものを避けるべきである。放射線治療を避けるべき状態は以下の通りである。

絶対的禁忌：妊娠中、患側乳房や胸壁に照射歴あり

相対的禁忌：背臥位にて患側上肢の挙上が困難、活動性の強皮症や SLE の合併、色素性乾皮症

一方、70 歳以上でホルモン感受性の T1N0M0 患者において、標準的な内分泌療法が施行される場合には、放射線治療の省略も許容できると考えられている⁵⁾。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：術後であり GTV は存在しない。

CTV：温存乳房全体である。近年、腫瘍床のみに放射線照射する加速乳房部分照射 (accelerated partial breast irradiation: APBI) も行われているが、まだ臨床試験でのみ行われるべきであり、現段階では温存乳房全体を CTV とするのが標準治療である。腋窩郭清が行われた場合には、腋窩リンパ節領域を積極的に CTV に含む必要はない。腋窩リンパ節転移が 4 個以上の場合、鎖骨上下窩リンパ節領域への照射が推奨されている。腋窩リンパ節転移 1~3 個の場合、症例によっては鎖骨上下窩リンパ節領域への照射を考慮する⁶⁾。胸骨傍リンパ節領域の照射の意義については不明である。

PTV：CTV に呼吸性移動等を考慮したできる限り少ないマージンをつける。

リスク臓器：対側乳房、患側肺、心臓 (左側乳癌の場合)、脊髄 (鎖骨上下窩へ照射する場合)、腕神経叢 (鎖骨上下窩へ照射する場合)

2) 放射線治療計画

全乳房照射は両側あるいは患側上肢を挙上して接線対向 2 門照射で行うのが一般的である。その際、治療体位の再現性を高めるために固定具を使用することが望ましい。サイズが大きく下垂した乳房では側臥位あるいは腹臥位での照射も考慮される。

照射野の目安として上縁は胸骨切痕、下縁は乳房下溝の足方 1 cm、内側縁は正中、外側縁は中腋窩線から後腋窩線とする。

治療計画は治療計画用 CT による 3 次元治療計画を行う。線束の肺野への拡がりを抑える必要が

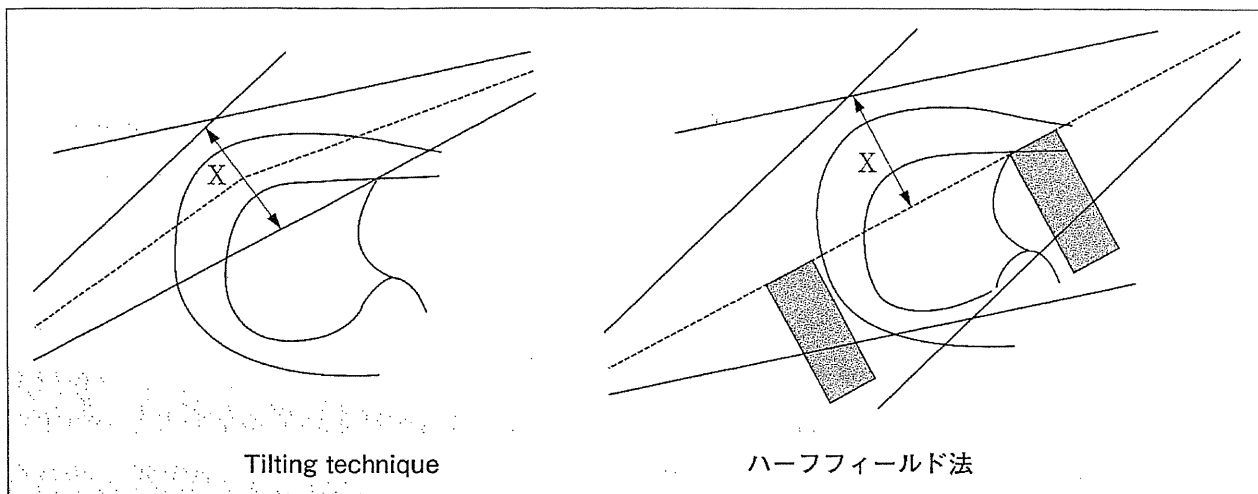
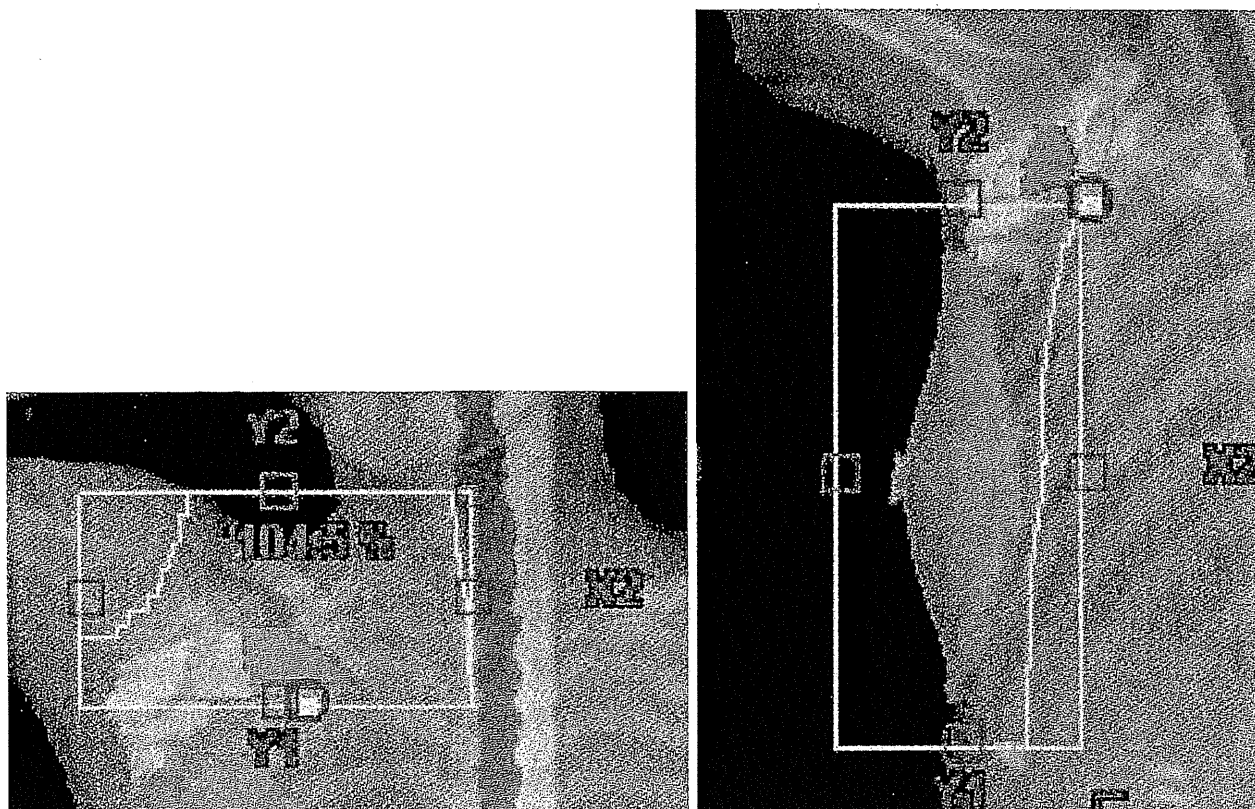


図1 照射野背側面の直線化の方法



a. 鎖骨上下高リンパ節領域照射

b. 乳房照射

図2 ハーフフィールド法

10~15度の斜入とし、内側は正中まで含めて脊髄は遮蔽する。

あり、照射野背側面を直線化するためにビーム軸を5度程度振る方法 (tilting technique), あるいはハーフフィールド法を用いる (図1)。照射野の前縁は呼吸性移動を考慮して乳頭から1.5~2.0 cm程度必要である。鎖骨上リンパ節領域を照射する場合には、ハーフフィールド法を用いるのが一般的である (図2)。

線量計算には不均質補正を行う計算アルゴリズムを使用し、3次元的な線量分布を検討することが必要である。標的基準点はCTV内に設定し、施設内で統一することが望ましく、肺内や密度勾

配の大きな場所に設定するべきではない。

3) エネルギー・照射法

全乳房照射には4~6 MVのX線を用いる。日本人の平均的乳房サイズに対しては10 MV以上のエネルギーのX線は不適である。必要に応じてウェッジフィルタを使用したり、field-in-field法を用いて行われることもある。

腫瘍床に対するブースト照射は乳房内再発のリスクを減少させる。わが国でも原則として全例に行うことが推奨されているが⁷⁾、手術の切除範囲が欧米より大きいことや線量増加が美容結果に及ぼす影響への懸念から、断端近接あるいは陽性例に限ってブースト照射を追加している施設が多い。しかし、若年者（特に50歳未満）ではブースト照射による局所再発抑制効果が大きいので、断端陰性症例でもブースト照射を行うことが推奨される。ブースト照射には通常胸壁面で80%程度となるエネルギーの電子線が用いられる。乳房の大きな症例ではX線による接線照射も用いられる。ブースト照射の位置については、手術時にクリップを留置しておくことが望まれる。クリップが留置されていない場合には、執刀医によるマーキングや超音波検査などを参考に、腫瘍床の正確な位置を把握する必要がある。

4) 線量分割

全乳房照射の線量・分割について、総線量45~50.4 Gy/25~28回/4.5~5.5週が標準となっている。一方、カナダで行われたランダム化比較試験では42.5 Gy/16回/22日と50 Gy/25回/35日が比較され、両者の5年局所再発率、無病生存率に差を認めなかった⁸⁾。したがってこのような寡分割照射も許容し得る方法である。

ブースト照射については10 Gy/5回が最も多く用いられている。ブースト線量は全乳房の外部照射線量により加減し、腫瘍床の総線量を60~66 Gyとする。

5) 併用療法

遠隔転移の可能性が見込まれる症例では、乳房温存術後の化学療法と放射線治療の順序が問題になる。現状では、放射線治療と化学療法の最適な順序に関して十分なデータはないものの、適切な化学療法が施行された場合、6カ月程度の放射線治療の遅れは局所制御に影響しないと考えられている。したがって、化学療法を先行することが実臨床では標準的となっている。放射線治療と化学療法の同時併用については、有効性と安全性についてのコンセンサスが得られていない。特に、アンシラサイクリン系を含む化学療法の同時併用については慎重に判断する必要がある。なお、化学療法を施行しない場合の放射線治療は、手術創が治癒したのち、できるだけ早期に開始することが望ましく、特に20週を超えないことが勧められる⁶⁾。

放射線療法と内分泌療法や分子標的療法との同時併用については、細心の注意のもと行うことを考慮してもよい⁶⁾。

3 標準的な治療成績

7つのランダム化比較試験⁹⁻¹⁵⁾では5~12年時点の解析で乳房温存手術後放射線治療なしの群の局所再発率は18~35%、放射線治療群の局所再発率は2~13%であった。Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)のメタアナリシスでも術後照射により再発（局所領域または遠隔転移）を約1/2に減少させることが示されている¹⁾。

4 合併症

急性期有害事象：放射線宿酔，放射線性皮膚炎，食道炎・咽頭粘膜炎（鎖骨上下窩へ照射した場合）

亜急性期有害事象：放射線性肺臓炎

晩期有害事象：皮膚色素沈着・色素脱失，皮膚毛細血管拡張，上肢浮腫，肋骨骨折，心膜炎，組織壊死，腕神経叢障害（鎖骨上窩にも照射した場合）

B 乳房切除術後の放射線治療

1 放射線療法の意義と適応

乳房切除術後の放射線治療（postmastectomy radiation therapy；PMRT）の意義は，局所領域再発を予防するとともに生存率の向上を図ることである。PMRTが腋窩リンパ節転移4個以上陽性例において適切な全身補助療法との併用によって生存率を向上させることはコンセンサスが得られている¹⁶⁾。腋窩リンパ節転移が1～3個の症例では，統一した見解は得られていないものの，他のリスク因子なども考慮し，行うことが勧められる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：術後でありGTVは存在しない。

CTV：原則的には乳房切除術の手術創を含む胸壁と鎖骨上下窩リンパ節領域。胸壁は乳房温存療法の場合と同等の範囲。PMRTの意義に関する臨床試験の多くが胸骨傍リンパ節領域への照射をプロトコール治療としているが，照射野に含むことの利益は不明であり，必ずしも含める必要はない。

PTV：CTVに呼吸性移動を考慮したできる限り少ないマージンを付ける。

リスク臓器：対側乳房，患側肺，心臓（左側乳癌の場合），脊髄，腕神経叢（鎖骨上下窩へ照射する場合），腕神経叢（鎖骨上下窩へ照射する場合）

2) 放射線治療計画

胸壁照射は両側あるいは患側上肢を挙上して接線対向2門照射で行うのが一般的である。

胸骨傍リンパ節領域を照射野に含まない場合胸壁照射は乳房温存療法における全乳房照射とほぼ等しくなる。鎖骨上下窩リンパ節領域に対する照射野との接合はハーフフィールドブロックを用いることが多い。胸骨傍リンパ節領域を照射野に含む場合は，部分的に深い接線照射が提唱されている¹⁷⁾（図3）。

3) エネルギー・照射法

照射には4～6MVのX線を用いるが，胸壁の照射にはビルドアップを考慮してポーラスの使用が望ましい。

4) 線量分割

45～50.4 Gy/25～28回/4.5～5.5週が最も多く用いられている。

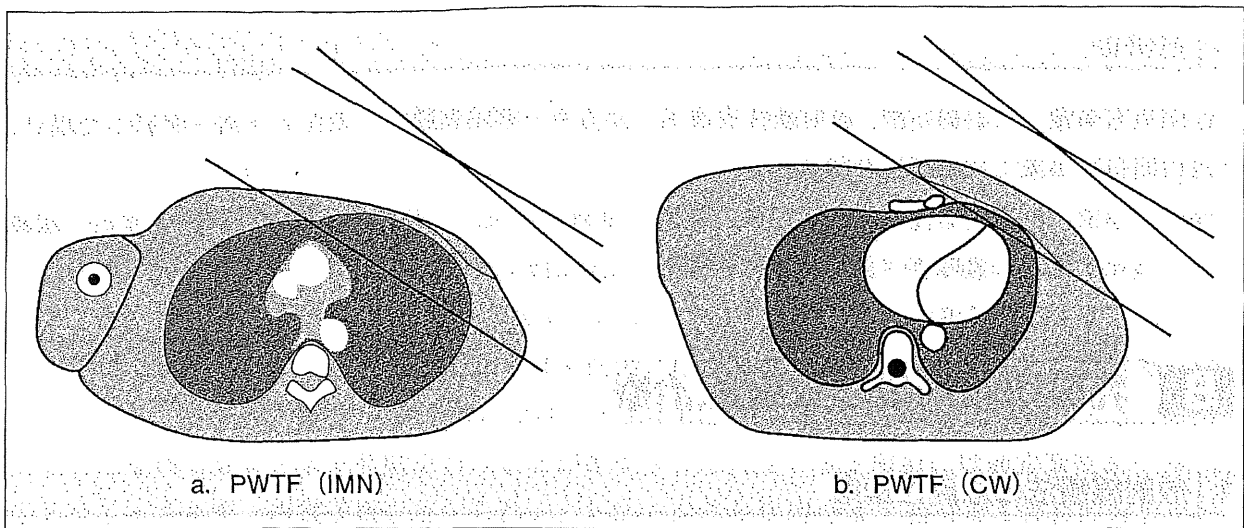


図43 Partially Wide Tangential Field (P WTF)

鎖骨傍リンパ節転移の頻度が高い第3肋間までは照射野幅を広くとって「deep」な接線照射を行い (a)、それより尾側では転移の頻度が少ないので照射野幅を狭くすることによって肺および心臓の被曝を軽減する (b)。(Pierce LJ, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 より引用)

5) 併用療法

乳房切除後放射線治療が必要となる進行乳癌においては、乳房温存術後照射と同様に、適切な化学療法が施行された場合、6カ月程度の放射線治療の遅れは局所制御に影響しないと考えられている。したがって、現状では化学療法を先行させることが標準的になっている。同時併用については、温存術後と同様に、安全性に関してコンセンサスはなく、施行するには十分な検討が必要である。

3 | 標準的な治療成績

EBCTCGによって40のランダム化比較試験(半数以上が腋窩リンパ節転移症例で、計20,000例の症例を含む)を対象にメタアナリシスが行われ、PMRTは胸壁再発をおよそ1/3に軽減させることが示された¹⁶⁾。また、リンパ節転移陽性例に限ると、放射線治療により5年局所再発率が17.1%、15年乳癌死亡率は5.4%低下した。

4 | 合併症

急性期有害事象：放射線宿酔、放射線性皮膚炎、食道炎・咽頭粘膜炎(鎖骨上下窩へ照射した場合)
 亜急性期有害事象：放射線性肺臓炎
 晩期有害事象：皮膚色素沈着・色素脱失、皮膚毛細血管拡張、上肢浮腫、肋骨骨折、心膜炎、組織壊死、腕神経叢障害(鎖骨上窩にも照射した場合のみ)

参考文献

- 1) Darby S, McGale P, Correa C, et al Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death : meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 378 (9804) : 1707-1716, 2011.
- 2) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 16

- (2) : 441-452, 1998.
- 3) Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand : randomised controlled trial. *Lancet* 362 (9378) : 95-102, 2003.
 - 4) Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ : ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24 (21) : 3381-3387, 2006.
 - 5) NCCN Guidelines. Breast cancer version2. 2011.
<http://www.nccn.org>
 - 6) 日本乳癌学会編 : 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2011年版, 東京, 金原出版, 2011.
 - 7) 大川智彦, 秋山 太, 伊藤善之, 他 : ガイドラインに関する臨床研究 乳房温存療法における手術術式に対応した乳房照射法. *乳癌の臨* 13 : 843-855, 1998.
 - 8) Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 362 (6) : 513-520, 2010.
 - 9) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 31A (10) : 1574-1579, 1995.
 - 10) Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer : an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 88 (22) : 1659-1664, 1996.
 - 11) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer : 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet* 348 (9029) : 708-713, 1996.
 - 12) Renton SC, Gazet JC, Ford HT, et al. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22 (1) : 17-22, 1996.
 - 13) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 17 (8) : 2326-2333, 1999.
 - 14) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347 (16) : 1233-1241, 2002.
 - 15) Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer : a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 39 (12) : 1690-1697, 2003.
 - 16) Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 366 (9503) : 2087-2106, 2005.
 - 17) Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall : dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (5) : 1220-1230, 2002.

E 定位放射線治療

1 定位放射線照射とは

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1~2 mm以内に保つ高精度照射法のことである。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。もともとは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。

用語の定義上は、定位放射線照射は2つに分類される。まず1回照射を定位手術的照射（stereotactic radiosurgery, 通称ラジオサージャリー）と呼び、次に2回以上の分割照射を定位放射線治療（stereotactic radiotherapy）と呼ぶ。一般的に、転移性脳腫瘍の場合は通常18~25 Gyの大線量を1回のみ照射するラジオサージャリーが行われる。しかし聴神経腫瘍のように正常組織と腫瘍が近接している頭蓋底腫瘍の場合、正常神経機能の温存を重視して、分割した定位放射線治療が行われることが多い。また上咽頭がんなどの頭頸部がんに行う場合も、通常は分割照射が用いられる。

定位放射線照射の技術は1990年代に入って体幹部（主に肺腫瘍と肝腫瘍）に応用されるようになってきた^{1,2)}（図1）。脳腫瘍と異なり、体幹部腫瘍に定位放射線照射を行ううえで大きな課題となるのは、体動や呼吸移動による腫瘍の動きの制限である。一般的に肺がんに対する放射線治療で最も懸念される放射線肺臓炎は、その肺照射体積（ V_{20} ）と強く相関する。また

もう一方で、定位放射線照射は通常3~5回の小分割回数で行われるため、1回の照射における位置のずれが局所再発に直結する可能性があるからである。

以上の点より、脳定位放射線照射においては正確な患者固定法が、体幹部定位放射線照射ではそれに加えて呼吸調整法と毎回の治療前の照射野照合法の確立が非常に重要となる。

2 脳定位放射線照射の条件

脳定位放射線照射の保険適用条件を表1に示す。

3 脳定位放射線照射で用いられる装置

具体的に脳定位照射で用いられている装置には、下記のものがある。

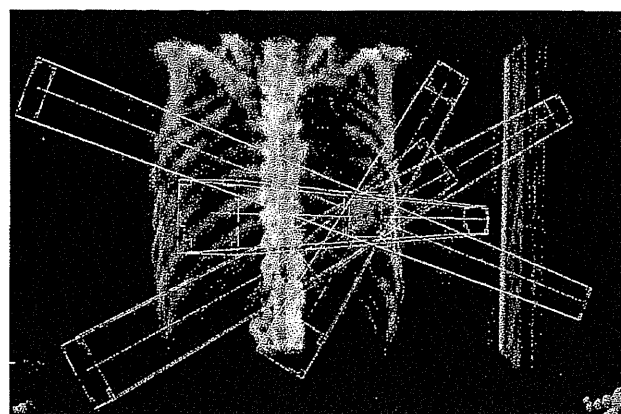


図1 体幹部定位放射線照射
多方向より肺腫瘍に放射線を集中させる。

表1 脳定位放射線照射の保険適用条件

1. 患者あるいはそれに連結された座標系において照射中心を固定精度以内に収めるシステムであること
2. 定位型手術枠を用いた方法、または着脱式固定器具を用いた方法であること
3. 照射装置の照射中心精度が1 mm（健康保険では2 mm）以内であること
4. 治療中を通じて上記固定精度を保つこと

表2 体幹部定位放射線照射の保険適用条件

1. 放射線科を標榜している保険医療機関であること
2. 放射線治療を専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を専ら担当する者（医学物理士・診療放射線技師）がいること
4. 放射線治療を専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を備えていること
6. 3次元放射線治療計画装置を備えていること
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および水ファントムまたは水等価固体ファントムを備えていること
9. 毎回の照射中心の固定精度が5mm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伴った実施記録を残していること

a | ガンマナイフ

国内に50台以上普及している脳定位照射専用装置であり、201個のコバルト線源が5列に配置されている。コリメータヘルメットには4, 8, 14, 18mmの4種類が取り換え可能であり、線源焦点間距離は400mmである。

最新型のガンマナイフパーフェクションは4, 8, 16mmの3種類のコリメータを内蔵し、192個の線源からのビームに対するコリメータサイズを自動的に可変可能となっている。

b | サイバーナイフ

6MVのXバンド小型直線加速装置をロボットアーム先端に取り付けた治療装置である。従来は脳専用であったが、近年体幹部定位放射線照射にも適応可能となった。

c | 通常型直線加速器（リニアック）

通常型リニアックのガントリに円筒形の専用コリメータを付設することによって、球形に近い高線量分布を作成可能である。2~3mm程度のマイクロ多分割コリメータを用いて、円筒コリメータを用いずとも、より腫瘍形状に近接した線量分布を作成することも可能である。近年は画像誘導装置としてリニアックに画像撮影装置を付設した装置が頻用される。

4 | 脳定位放射線照射の適応

脳腫瘍で定位放射線照射の適応となる病変は大きく分けて、①脳腫瘍（脳転移、聴神経腫瘍、髄膜腫）、②脳血管性病変（脳動静脈奇形）、③脳機能性病変

（三叉神経痛、てんかん）に分類される。脳転移や脳動静脈奇形は辺縁線量が18~25Gyを用いることが多く、三叉神経痛などには80Gyの大線量が照射される。治療成績として、脳転移の局所制御率は80~90%、脳動静脈奇形の閉塞率は60~90%とされる。

5 | 体幹部定位放射線照射の条件

体幹部定位放射線照射を保険診療として行うためには、表2のような施設基準を満たし地方社会保険事務局に届け出ておく必要がある。

6 | 体幹部定位放射線照射の実際**a** | 患者固定法

現在入手可能な体幹部定位放射線照射用固定具は、いずれもプラスチック製のフレーム内に発泡スチロールの固定具を使用したものや真空密着型の物がある。最近の画像誘導技術の進歩により、照射前後の位置補正（inter-fractional エラー）が可能となったが、治療中の位置補正（intra-fractional エラー）は難しいので、固定具は必須である。

b | 呼吸移動の調整

肺腫瘍においては、腫瘍の呼吸移動を無視するわけにはいかない。患者の呼吸移動に対応した照射法として、大きく分けて、①呼吸停止法、②呼吸制限法（腹部圧迫法）、③呼吸同期法がある。これらのいずれかの方法によって腫瘍の呼吸移動（体内マージン）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。

呼吸停止法とは、患者に音声や光による合図で呼吸を一時的に停止させて、その間に照射することを繰り返す音声同期欠照射法である。呼吸停止法は、一般的には安静呼吸相で停止させ、理論上は体内標的体積 (ITV) を最小限に減らして、照射体積も最小限に設定可能となる。また呼吸停止を行うための補助具も頻用されている³⁾。

板状の固定具やベルトを用いて季肋部を圧迫することによって、患者の大きな横隔膜の動きを抑制する呼吸制限法もある。X線透視下で腫瘍の動きを確認し、通常 10 mm 以上の動きがあれば抑制することが多い⁴⁾。ただ現実には肺がんで 10 mm 以上動いて呼吸抑制を行うのは全患者の 20~25% 程度である。

他方では患者に自由に呼吸をさせながらも、照射を呼吸位相 (主に呼気相) に同期させる呼吸同期法が開発されている。具体的には、患者の胸壁に赤外線マーカーを付着させたり、腫瘍内に金属マーカーを挿入したりして患者呼吸を感知しながら照射する方法が一般的である。

⑨ ターゲット決定と CT 撮影条件

高精度放射線治療計画においては、通常 1~3 mm 間隔で撮像された CT 画像を用いて、放射線腫瘍医が肉眼的腫瘍体積 (GTV)、臨床標的体積 (CTV) ないし ITV およびリスク臓器の輪郭を入力する。CT 撮像条件については上記の治療時の呼吸条件に合わせた撮像法で行うべきである。呼吸同期法や呼吸停止法の場合はそれに準じて CT を撮像する。また呼吸抑制法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 秒以上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 scan CT ないし slow scan CT 撮像法が用いられる。これらの CT 撮影法によってターゲット定義が異なることに注意が必要である。

近年は 4 次元 CT (4D-CT) 撮像法の技術が導入されている。これは、CT 撮影時に患者体表面上に赤外線マーカーなどを配置し患者の呼吸シグナルを取得し、これを用いて動画 CT を再構成して 4D-CT 画像とするものである。これらの 4D-CT は全呼吸位相のターゲット情報 (maximum intensity projection : MIP 像) が得られるので、体幹部定位放射線照射には非常に有用である。

⑩ 治療計画について

ターゲット決定後に、beam's eye view や room's eye view などの再構成 3 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さまざまな要素を組み合わせて照射野を決定する。ノンコプラナー 3 次元固定多門照射法や定位多軌道回転照射 (SMART) が用いられることが多い。通常 6 門以上の固定多門照射でも、40° 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 20 Gy 以上照射肺体積 (V_{20}) の縮小 (<15%) である。通常体軸に垂直な方向からの照射に加えて、数門の 20~40° 寝台角度を回転させた照射を含めて、合計 6~8 門の 3 次元照射を行うことによって、この条件を実現可能である。もちろん肺による不均質補正を行った 3 次元線量計算は必須であり、フレームを用いる場合は線量の減弱補正も考慮が必要である。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を線量評価点とする場合が多いが、近年 D_{95} (標的体積の 95% をカバーする線量) や (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、治療計画が異なるので注意が必要である。

⑪ 治療前照合法について

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 線画像やポータル画像、治療室内同室 CT など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。筆者らは毎回の治療前に、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 (照射装置を用いて照射前に撮影する確認画像) 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した。その結果、毎回の治療前照合によって、通常 2~3 mm 以内の誤差範囲で照射を行うことが可能であった。JCOG0403 多施設共同臨床試験ではこれらのセットアップエラーを 5 mm とすることを必須条件としている。近年、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) や画像誘導放射線治療 (IGRT) 装置に付設された X 線装置を利用して、コーンビーム CT な

表3 体幹部定位放射線照射の治療成績

報告者 (報告年)	総線量 (Gy)	1日線量 (Gy)	線量評価点	局所制御率	観察期間中央値
Uematsu (2001)	50~60	10	80% マージン	94% (47/50)	36 ヶ月
Arimoto (1998)	60	7.5	アイソセンタ	92% (22/24)	24 ヶ月
Timmerman (2003)	60	20	80% マージン	87% (30/37)	15 ヶ月
Onimaru (2003)	48~60	6~7.5	アイソセンタ	80% (20/25)	17 ヶ月
Wulf (2004)	45~56.2	15~15.4	80% マージン	95% (19/20)	10 ヶ月
Nagata (2005)	48	12	アイソセンタ	97% (44/45)	30 ヶ月
Xia (2006)	70 (50)	7 (5)	アイソセンタ	95% (41/43)	27 ヶ月
Baumann (2009)	45	15	67% マージン	92% (53/57)	35 ヶ月

どによって治療前位置照合を行う施設も増加している。

7 体幹部定位放射線照射の適応

体幹部定位放射線照射における保険適用対象疾患は、原発性肺がん、肺転移、原発性肝がん、肝転移、脊髄動静脈奇形である。これらについても肺がんではリンパ節や遠隔転移のないI期の早期病変、転移性病変では、①病変個数が3ヵ所以内、②各腫瘍の最大径が5 cm以内、③原発臓器が制御され、他臓器転移もないもの、が保険適用とされる。これらの病変に対しては1回線量10~15 Gyを3~5回照射することによって、多くは90%以上の高い局所非再発制御率が報告されている。

現在までに12 Gy×4回⁵⁾、10~12 Gy×5回⁶⁾、7.5 Gy×8回、15 Gy×3回などの異なった分割照射法によっても、また欧米からは、Wulf⁷⁾やTimmerman⁸⁾、Xia⁹⁾、Baumann¹⁰⁾らの報告によっても生物学的効果線量(biological effective dose: BED)が100 Gy以上である場合は局所制御率は88~96%と大きな差はない(表3)。

FowlerらはLQモデルを少ない分割回数において臨床的な応用が可能であることを示し、特にBED 100 Gy以上で良好な局所制御効果が期待できるとしている。また「体幹部定位照射は究極的に照射回数を1回まで減らせるのかどうか?」の疑問がある。これについては、欧米からの1回照射の結果が満足すべきものではなかったという報告からも、また腫瘍の中に低酸素分画が存在する限り分割照射が有利であるという放射線生物学的理由からも、実地臨床では3~5回程度の分割照射が照射回数の最低値ではないかと推測される。

体幹部定位照射において20 Gy以上の肺照射体積

(V₂₀)は通常10%以内である。その臨床上的結果として、ステロイドを必要とするGrade 2 (CTCAE v4.0)以上のいわゆる症状のある放射線肺臓炎は非常に低い。つまり定位放射線照射の治療適応として肺野の4~5 cm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である。これはⅢ期肺がんに対する放射線治療におけるGrade 2以上の合併症の頻度が20~30%であることと比較すると十分に低い。I期肺がん症例の大部分はもともと無症状であるために、治療に伴う合併症については慎重になる必要がある。もちろん5 cmより大きい腫瘍を治療したり、呼吸機能の不良な症例を治療する場合は注意が必要で、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肺臓炎のリスクが高いので注意が必要である¹¹⁾。

また肺以外の合併症として、縦隔近傍の中枢側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¹²⁾や、致死的な食道潰瘍の報告など¹³⁾があるので、縦隔臓器(心臓・大血管、気管・気管支、食道など)の領域に照射が不可避な肺門部中枢側肺がんの場合への照射線量と分割回数は慎重になるべきである。近年は、晩期肋骨骨折に関連する報告も散見される。

文献

- 1) Blomgren 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 et al: Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients. Cancer 82: 1062-1070, 1998
- 3) Onishi H et al: A new irradiation system for lung cancer combining linear accelerator, computed tomog-

- raphy, patient self-breath-holding, and patient-directed breath-control without respiratory monitoring devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **56** : 14-20, 2003
- 4) Negoro Y et al : The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor : reduction of respiratory tumor movement and evaluation of daily setup accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **50** : 889-898, 2001
 - 5) Nagata 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
 - 6) Uematsu M 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
 - 7) Wulf J 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
 - 8) Timmerman 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
 - 9) Xia T et al : Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I / II non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66** : 117-125, 2006
 - 10) Baumann P et al : Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* **27** : 3290-3296, 2009
 - 11) Takeda et al : Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med* **26** : 504-507, 2008
 - 12) Nagata Y et al : Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **75** : 343-347, 2009
 - 13) Timmerman R 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

13 放射線腫瘍学

1 放射線腫瘍学とは

1895年にレントゲン博士 (Wilhelm Conrad Röntgen) が X 線を発見した翌年の1896年に放射線療法は開始された。その後、わずか110年余りの間に放射線療法は目覚ましい進歩を遂げており、現在では、手術療法、薬物療法と並ぶがん治療における3本柱の1つに位置づけられている。局所療法である放射線療法と手術療法とを比較した場合の放射線療法の特徴は、臓器の機能と形態の温存が可能であるということである。また、手術と比較して身体への負担が軽く、手術不能な合併症を有する患者や高齢者でも比較的安全に施行可能である。そのために、根治、緩和、予防といったさまざまな目的で用いられることも、放射線療法の重要な特徴の1つである。

従来より、欧米ではすべてのがん患者の約50～70%が放射線療法を受けている。一方、わが国におけるがん患者で放射線療法が施行される割合は30%程度であり、欧米とは大きな差がある。これは、わが国において放射線療法を専門に行う放射線腫瘍医の数が少ないこと、がん治療の中での放射線療法に対する評価がまだまだ低いこと、放射線療法に有利ながんが欧米より少ないこと、などが原因と考えられる。しかしながら、がん患者数の増加に加え、QOLを保ちながらがんを治癒させるといった意識の高まりや、高齢者の増加といった現代社会の中で、わが国においても放射線療法の果たす役割が今後ますます大きくなっていくことは必至である。

近年の放射線療法の進歩は画像診断と機械工学の革新的な進歩に寄与する部分がきわめて大きい。特に X 線 CT や MRI をはじめとする画像診断技術の発達、放射線療法を行ううえでの標的体積 (ターゲット) の形状をより正確に把握することを可能にし、コンピューター技術の進歩により、正確な3次元線量計算が可能となった。また、機械工学の進歩は治療装置の発達に大きく貢献し、高精度放射線療法の実現を可能とした。

2 放射線生物学

近年の放射線療法の進歩は、機械工学の目覚ましい発達によるところがきわめて大きい。他方で、いわゆる古典的放射線生物学が現象論的概念の域を出なかったことにより、放射線療法の進歩における生物学の寄与が少なかった。しかしながら、近年の分子生物学の進歩により放射線生物学においても分子レベルでの解明が進んでおり、今後、放射線療法における放射線生物学の果たす役割は増すであろう。臨床的に特に重要と思われる生物学の項目について、最近の分子生物学の知見を踏まえ簡潔に述べる。

a. 放射線による殺細胞効果

1) 直接作用と間接作用

細胞に放射線を照射すると、放射線は細胞を構成している原子・分子と相互作用し、二次電子を生じる。この二次電子が直接的に DNA を切断する場合を直接作用と呼び、生体の水分子などと反応し発生した遊離基 (free radical) により DNA を損傷する場合を間接作用と呼ぶ。直接作用と間接作用の比率は放射線の種類により異なるが、X 線をヒト細胞に照射して生じる DNA 損傷の約2/3は間接作用によると考えられている。

2) DNA 損傷と修復

放射線により生じる DNA 損傷の種類には、塩基損傷、塩基の遊離、1本鎖切断、2本鎖切断、架橋がある。細胞は DNA 損傷の種類に対応した修復機構を有しており、自身が受けた損傷を修復可能である。細胞にとって致命的な損傷は2本鎖切断であり、放射線療法の抗腫瘍効果は DNA 2本鎖切断に大きく依存する。2本鎖切断は、非相同末端融合修復 (non-homologous end-joining: NHEJ) と相同組み換え修復 (homologous recombination: HR) により修復される。NHEJ は DNA 2本鎖の切断端同士を直接再結合する修復方法であり、鋳型となる遺伝情報を必要としないため、細胞周期によらず作動する。しかし、切断部位の遺伝情報が一部欠損したまま再結合されるため、修復のエラーが多くなる。HR は、DNA の中で切断を受けた部位と同一の遺伝情報をもつ相同鎖 (姉妹染色体) を

鑄型とし、損傷部位を修復する方法で、正確な修復が可能であるが、姉妹染色体が存在するS期後半からG2期でしか行えない。2本鎖切断が1カ所でも修復されないと、細胞は死に至る。

3) 細胞死

放射線生物学においては、正常細胞（筋細胞、神経細胞など）で分化によりそれ以上分裂しない細胞を除き、「増殖能を失うこと」を「細胞死」と定義する。近年、放射線による細胞死にはさまざまな様式が存在することが明らかとなってきた。具体的には、アポトーシス、オートファジー、ネクローシス、老化様増殖停止、分裂期崩壊などがあげられるが、その分子機構についてはいまだ不明な点も多い。また放射線による細胞死は、細胞死が生じる時期により、照射後数回の細胞分裂を経て死に至る分裂死（増殖死）と一度も細胞分裂を行うことなく死に至る間期死に分けられる。分裂期崩壊以外は、分裂死でも間期死でも認められる。

b. 放射線感受性

放射線感受性は細胞の種類によって異なる。また、同じ細胞であっても照射の条件や照射される環境により放射線感受性は異なる。放射線療法は正常細胞とがん細胞の放射線感受性の差を利用しており、治療効果を高めつつ有害事象を減らすため、生物学・物理学両側面から、さまざまなアプローチが試みられている。放射線感受性に影響を与える因子はさまざまであるが、代表的な項目を下記にあげる。

1) Bergoni-Tribondeauの法則

ラットの精巣に放射線を照射した影響から得られた結論を、法則化したものである。

- ① 細胞分裂頻度の高いものほど放射線感受性が高い。
- ② 将来分裂回数の多いものほど放射線感受性が高い。
- ③ 形態および機能が未分化なものほど放射線感受性が高い。

この法則には例外も多いが、組織の放射線感受性を大雑把に予想するには有用である。

2) 酸素効果

一般に、酸素存在下では、無酸素下や低酸素下と比べ、2～3倍放射線感受性が高くなり、これを酸素効果と呼ぶ。これは有酸素下では、ラジカルの発生により放射線の間接作用が高まること、また低酸素下では低酸素誘導因子 HIF-1 などの影響により細胞が低酸素応答を起こすことなどが原因と考えられている。

3) 細胞周期

同じ細胞でも細胞周期によって放射線感受性は異なる。一般に、G2期後半からM期で最も放射線感受性

が高くなり、S期後半からG2期前半で最も抵抗性となる。放射線抵抗性の原因は、その時期にHRが作用するためと考えられている。

c. 分割照射

がんと正常細胞との治療効果比を上げるために古くから用いられている方法が分割照射である。分割照射の有用性を生物学的に説明する理由が4Rとしてまとめられている。

1) 修復/回復 (repair/recovery)

細胞は放射線による損傷を修復することが可能であり、同一の放射線線量を2回に分け時間間隔をおいて照射したとき細胞生存率は上昇する。一般に、正常細胞のほうが腫瘍細胞よりも修復が早く完了すると考えられている。

2) 再分布/同調 (redistribution/reassortment)

放射線によりG2/M期チェックポイントが活性化し、G2アレストが生じると、照射により生き残った放射線抵抗性のS期後半の細胞が、放射線感受性の高いG2/M期で蓄積するため、この時期に次の照射を行うとより高い致死効果が得られる。

3) 再酸素化 (reoxygenation)

有酸素細胞が死ぬことで酸素消費量が減り、生き残った放射線抵抗性の低酸素細胞が一部酸素化される。したがって、分割照射を繰り返すことで低酸素細胞の放射線抵抗性を克服できる。

4) 再増殖 (repopulation)

分裂の速い細胞では、照射期間中に再増殖が生じる。腫瘍細胞の再増殖率は治療終了近くで増加し、この現象は加速再増殖と呼ばれる。このため、総治療期間が長くなると局所制御率が低下する。

d. 今後の展望

近年は多数の分子標的治療薬が開発され、これら分子標的治療薬と放射線療法の併用による治療成績の改善を期待し、特に欧米ではさまざまな臨床試験が行われている。今後、放射線の生物影響について分子レベルでの解明がさらに進み、個々の放射線感受性を予測する有用なバイオマーカーが発見されれば治療の個別化が可能となるであろう。また、腫瘍や正常組織に対して特異的に作用する放射線増感剤・放射線防護剤などが開発されれば、放射線療法にとって1つの大きなブレイクスルーとなることは間違いない。

3 放射線物理学

a. 放射線の種類

放射線とは、空間や物質を通過してエネルギーを放射、伝播するものであり、質量をもつ粒子線と質量をもたない電磁波とに分類される。放射線療法に用いられる放射線はいずれも通過する物質と相互作用を引き起こし、その物質を電離する電離放射線である。放射線の線量とは単位質量あたりに付与された平均エネルギーのことであるが、そのエネルギーは発生した電離量に比例する。線量が高いということは、その場所で電離が多く発生しDNA分子の破壊を引き起こしやすいことを意味する。

粒子線には、電子線、 β 線（電子）、陽子線、 α 線（ヘリウム原子核）、重粒子線（炭素などの原子核）などがある。これらは電荷をもち、その電場によって直接的に電離を引き起こす直接電離放射線に分類される。電磁波には、X線、 γ 線がある。これらはともに光子であり、発生する場所で分類されている。すなわち原子核内から放出される光子を γ 線、原子核外から放出される光子をX線と呼ぶ。光子は電荷をもたず、物質との相互作用によって電離、励起を引き起こす間接電離放射線である。

なお中性子線は粒子線であるが、電荷をもたず相互作用により原子核から陽子や α 粒子、 γ 線などを放出させ、その粒子の作用によって電離が生じる間接電離放射線である。

b. 治療に用いられる放射線の性質

現在、放射線療法はもとよりX線写真、透視、CTなど画像診断、IVR（interventional radiology）治療など医療に用いられる放射線のほとんどはX線であり、いずれも高速に加速した電子を金属ターゲットに衝突させたときに得られる制動放射線を利用している。

画像診断領域では通常電子を120KV程度の電圧で加速して得られるX線を利用しているが、これを深部への治療に用いると、放射線の減衰が激しく、治療に十分な線量を投与することがむずかしい。そこで放射線療法では、専用の電子直線加速器（リニアック）などを用いて4～20MV程度の加速エネルギーで得られた、より透過力の高いX線を用いる。また、リニアックより直接加速された電子を取り出した電子線治療も行われる。電子線は表面付近で電離を形成するため表面付近の疾患の治療に用いられる。陽子線、重粒子線は、粒子の加速エネルギーに依存した深さで停

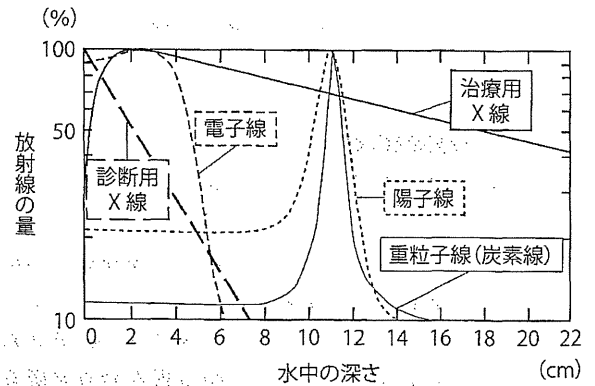


図1 各種放射線の水中における放射線量（模式図）

止し、その直前に多くの電離作用を引き起こすブラッグピークを形成するため、病巣への線量集中性が非常に高い。しかしながら、電子の1,800倍以上の質量をもつ粒子線を治療可能な速度に加速するためには、サイクロトロンやシンクロトロンといった大規模な設備が必要であり、その建設費、ランニングコストも高く、わが国においては近年施設が増えてきたものの、治療可能な施設は限定される。

図1に、各種放射線の水中での減衰の様子を示す模式図（深部線量百分率曲線）を示す。

4 放射線療法

a. 外部照射法

外部照射法とは、身体の外側から体内の病巣に対して放射線照射を行う方法である。放射線源は、リニアックによるX線、電子線が主として用いられており、陽子線、重粒子線による治療は、シンクロトロンなど専用の大型加速器をもつ施設に限られる。1回の治療時間は通常10分程度であり、その間の患者の安静を保つことが可能であれば、部位を問わず適応がある。現在主流のリニアックは、多分割絞り〔マルチリーフコリメーター（multileaf collimator：MLC）〕を備えており、病巣の形に応じてX線ビームを変形させて照射を行うことができる。まず治療時の体位を決定し、その体位でCTを撮像する。このCT画像を治療計画装置（radiation treatment planning system：RTPS）へ転送し、病巣、正常組織などの3次元的位置関係を明らかにする。リニアックは照射口付近で出力される放射線量のモニタリングを行って出力を調整するが、患者の病巣に到達した線量を直接検知し、出力調整することはできない。そのため、あらかじめ照射する場所、方向、形状、投与線量、出力などのシミュ

レーションを行って照射法、機器の制御パラメータなどを決定する。

b. 密封小線源療法

密封小線源療法とは、放射性同位元素の密封された線源（密封小線源）を病巣の表面や内部に配置して放射線を照射する方法である。放射線は、線源からの距離の2乗に比例して急速に線量が低下する。このためこの照射法では、きわめて限局した病巣へ大線量を集中させることができる。反面、求める線量分布を得るためには、正確な線源配置が必須である。

1) 一次刺入

小線源を病巣のある腔内や組織内へ刺入し、目的の線量に達した一定時間経過後に線源を抜去するものを一次刺入という。線源の放射能によって低線量率療法 (low dose rate : LDR) と高線量率療法 (high dose rate : HDR) に大別される。低線量率療法では、術者が直接、針、ヘアピン、ワイヤーなどの形状の線源の刺入、抜去を行う。照射には通常数日間かかり、治療期間中公衆被曝を避けるため、患者は専用の RI (radioisotope) 病棟への入院を要する。高線量率療法では、線源の放射能が高く、照射時間は短時間で終了するが、刺入を直接行うと術者の被曝が問題となる。そのため、病巣のある腔内や組織内へあらかじめ、線源を留置するためのアプリケーターやカテーテルを挿入、刺入して正確に配置しておき、その後線源をアプリケーター内に送り込み、一定時間後に線源を抜去する後充填法 (アフターローディング法) が用いられる。線源の移送、停留、抜去を遠隔操作で行う遠隔操作式後充填法 [リモートアフターローディング法 (remote after loading system : RALS)] を用いるのが一般的である。子宮頸がん、前立腺がん、舌がんなどに用いられる。主な核種は、 ^{192}Ir 、 ^{60}Co 、 ^{137}Cs などである。

2) 永久刺入

生体内で安定な金属カプセルなどに封入された比較的小さな線源を病巣に刺入して配置し、取り出す操作を行わないものを永久刺入という。放射線量は刺入する線源の個数やその配置、物理学的半減期などで決定される。主な核種は、 ^{125}I (前立腺がん)、 ^{198}Au (舌がんなど) などである。

c. 非密封線源療法 (内用療法)

放射性物質や放射性物質を標識した医薬品を投与し、その医薬品の薬理作用によって選択的に病巣に集中させて、その場所で線量を投与する治療法である。放射線医薬品の存在する近辺のみに線量が集中するた

め、病巣のある部位や数に依存せず治療ができる。放射線量は投与する線源の量、物理学的半減期、生物学的半減期などで決定される。主な核種は、 ^{131}I (転移性甲状腺がん)、 ^{90}Y (悪性リンパ腫)、 ^{89}Sr (転移性骨腫瘍) などである。

5 放射線療法の臨床

a. 放射線療法の目的

がん治療の目的は薬物療法や手術療法を含めた一連の治療体系において、治癒を目指した治療か症状緩和を目指した治療かに大別されるが、それに応じて放射線療法の目的も異なってくる。放射線療法が主たる局所療法となる場合には目的に応じて下記のように分類される。

1) 根治的放射線療法

がんの治癒を目的とする治療である。通常は主たる局所療法として放射線療法を行う非手術的療法を根治的放射線療法と呼ぶ。通常の根治的放射線療法では1回あたり1.8~2 Gyの照射を1日1回で、週に5回行い、総線量60~70 Gyを処方する。後述する原発性肺がんや肝臓がんに対する定位放射線療法もこれに含まれる。根治的放射線療法を行う疾患の一般的な条件は、①放射線感受性があること、②標的体積内に全病巣を含みうること、③病巣部周囲の臓器が治療後も機能を維持できることである。有害事象のリスクを容認しうる範囲に抑えつつ、治癒の可能性を最大とするように処方する。

2) 準根治的放射線療法

標的体積内にすべての可視的病巣を含みうるが、腫瘍のサイズや周囲への進展範囲、患者の全身状態などの条件により治癒獲得の可能性が高くないと考えられる場合である。切除不能局所進行がんの多くが対象となる。処方線量とスケジュールは根治的治療に準じるが、治療の進行とともに治癒獲得の見込みがないと判断された際は緩和的治療への移行も検討する。

3) 緩和 (姑息) 的放射線療法

腫瘍病巣に起因する症状を緩和することで患者の状態を改善する目的で行う。骨転移などのがん性疼痛、臓器圧迫症状、腫瘍病巣からの出血などを対象とする。治療のスケジュールは期待される生命予後と症状改善の可能性を考慮して決定する。1回線量を2 Gyより多くし、総線量は50 Gy未滿として根治的治療よりも短期とする (通常は3 Gy×10回の総線量30 Gy) ことが多い。緩和的治療では有害事象のリスクを可能な限り低減する。

4) 予防的放射線療法

放射線療法時点では可視的な病巣を認めないが、将来の出現を予防して治療を維持することを目的に行う。小細胞肺癌の完全寛解後に行う予防的全脳照射などがある。

b. 薬物療法との併用

放射線療法と薬物療法を併用する目的は、標的体積内の局所効果の改善と標的体積外の微小転移の制御である。頭頸部がん、食道がん、肺がん、子宮頸がんなどで根治的放射線療法を行う際に薬物療法を併用する利点を示す報告が1990年代から相次いで出されたことを受けて、多くの局所進行がんにおいて併用化学放射線療法が一般的となった。放射線療法に合わせて化学療法を行う同時併用化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy) が一般的である。同時併用化学放射線療法では放射線増感作用を期待して照射の同日に薬剤を投与する。一方、悪性リンパ腫や頭蓋内胚細胞腫瘍などでは数コースの薬物療法を先行して行ったあとで放射線療法を開始する逐次併用化学放射線療法 (sequential もしくは neo-adjuvant chemoradiotherapy) が行われる。併用化学放射線療法では白金製剤を単剤もしくは他系統の薬剤と組み合わせて用いることが多いが、膀胱がん [fluorouracil (5-FU) または gemcitabine]、肛門管がん (mitomycin C + 5-FU)、悪性神経膠腫 (temozolomide) などでは白金製剤を含有しないレジメンが標準治療となっている。新規薬剤の導入と併せてさまざまな併用方法が試みられている。

c. 手術療法との併用

同じ局所療法である手術と放射線療法を併用する目的は、①肉眼的病巣を主たる対象とした手術では検出と切除が困難な微視的病巣を制御すること、②切除範囲を広範囲とせず臓器の形態と機能の維持を図ることである。感受性に依存しない手術と微視的病巣の制御に秀でる放射線療法の両者の利点を組み合わせる戦略である。併用の順序と時期により、術前照射、術後照射、術中照射に分けられる。

1) 術前照射

予定した手術に先立って放射線療法を行う治療法である。切除予定部位を包含した標的体積に対して照射を行うことで局所制御の改善を期待する。欧米では直腸がんや食道がん、軟部肉腫で行われている。術前照射の際は薬物療法の同時併用が一般的である。

2) 術後照射

病巣切除後に局所制御の向上を目的として行う。術

前から予定して行う場合 (乳房温存療法や悪性神経膠腫など) と術中所見や病理結果を元に実施を検討する場合 (剝離困難例やリンパ節の節外浸潤例など) がある。術後照射においては切除断端陽性例や非治療切除例に対しては残存部位に局所の追加照射 (ブースト照射) を行うことがある。

3) 術中照射

治療切除不可能な病巣に対して病巣部を直視下に限局した範囲に電子線照射を行う方法である。周囲の正常臓器を物理的に避けることで10 Gyを超える大線量を1回で投与できる利点がある。膀胱がんなどで試みられている。

6 放射線療法の有害事象

放射線療法の有害事象は、治療中あるいは終了後3ヵ月以内にみられる早期反応と、治療終了後3ヵ月以降に発症する晩期反応に大きく分けられる。前者には全身的なものと局所的なものがある。食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠など、いわゆる船酔い症状が現れる放射線宿酔が全身的なものの代表であるが、精神的な要因の関与もあり、治療がすすむにつれて改善することが多い。局所的な急性反応は放射線感受性の高い組織 (口腔粘膜、消化管粘膜、皮膚、骨髄) が照射範囲に含まれる場合にみられ、照射範囲が大きいほど、また線量が多いほど反応は強くなる。皮膚炎、口内炎、食道炎、下痢、脱毛、白血球減少などである。反応が強ければ投薬や治療の休止が必要となるが、多くの急性反応は一過性であり、治療終了後に時間の経過とともに回復する。臨床医は治療開始前に、患者に急性および晩期反応について十分に説明すべきである。

臨床的に、より大きな問題となるのは晩期反応である。その原因として、従来は放射線による血管損傷で生じる栄養障害とされていたが、最近では急性反応と同様実質あるいは間質組織の脱落が原因との意見が支配的である。急性反応と異なり、晩期反応に関与している細胞はゆっくり回転しているため、年単位で出現する。消化管潰瘍、皮膚潰瘍、骨壊死、肺線維症、脊髄症、脳症、白内障、浮腫など、照射される部位により種々のものが発生する。消化管潰瘍などは適切な治療により改善する場合があるが、晩期反応は部位によってはいったん発症すると回復は困難であることが多い。しかし、上記に述べたようにその頻度は少なく、CTCAE (有害事象共通用語規準) の grade 3 以上はいずれも数%程度である。一方近年、局所進行がんに対する化学放射線療法の普及に伴い、放射線療法単独