

ら徐々に増加が行われ、現在は48.0GyEを超える線量まで線量増加がされているが皮膚や肺に重篤な有害事象を認めず、これまで行われてきた9回照射法や4回照射法と同程度の有効性・安全性を担保した治療が1回照射で得られることがわかってきている¹¹⁾。

3) 肝細胞癌

重粒子線を用いた短期照射で極めて高い局所制御が得られる。肝細胞癌症例の多くが背景に慢性肝疾患を有しているため、肝機能の温存が非常に重要であり、高い線量集中性を持ち、正常組織への照射体積を最小限に留められる重粒子線治療のメリットは大きい。52.8GyE/4回/1週法による治療で、95%の5年局所制御率が得られ、副作用も軽微と報告されている¹²⁾¹³⁾。また、腫瘍のサイズによる治療成績の差がみられず、5cmを超える大きな腫瘍でも良好な局所制御が得られるのも特徴である。単発で肝機能良好な症例に限れば、手術成績と遜色ない生存率が得られることが報告されている。現在は、更なる短期照射として45GyE/2回/2日間での治療が行われている¹³⁾。図4に実際の治療例を示す。このような大きな腫瘍でも制御できるのが重粒子線治療の強みである。

4) 前立腺癌

近年増加著しいがんの1つであり、既に1000例を超える症例に対して重粒子線治療が行われている。低リスク群では重粒子線単独、中リスク群では短期ホルモン療法(6ヵ月程度)との併用、高リスク群では長期ホルモン療法(2年以上)との併用で治療が行われることが多い。以前は63.0GyE/20回/5週法で行われていたが、現在は57.6GyE/16回/4週法へ分割回数および治療期間が短縮されている。通常35~40回/7-8週間を要するX線のIMRTや陽子線治療に比較して短期間での治療が可能である。治療成績も高リスク群が半数以上を占める症例を対象にして5年生存率95%、生化学的再発率91%と極めて良好な結果が得られている。57.6GyE/16回/4週法におけるグレード2(内科的治療が必要なレベル)以上の有害反応も直腸で0.9%、下部尿路(膀胱・尿道)で2.6%と、X線の3D-CRTやIMRT、更には陽子線治療と比較して低頻度となっている¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。近年、52.6GyE/12回/3週と更に治療期間を短縮した治療法も開発されている。

5) 骨・軟部腫瘍

骨軟部腫瘍の多くが放射線抵抗性であり、X線やガンマ線を用いた従来の放射線治療では根治が困難だったものであり、重粒子線治療の役割は非常に大きい。重粒子線治療は16回/4週法で行われることが多いが、52.8GyEから73.6GyEまでの線量増加試験が行われ、有効性・安全性の観点から70.4GyE/16回/4週が推奨線量と考えられている。骨軟部腫瘍全体で5年局所制御率79%、5年生存率61%と良好な治療成績が得られている¹⁷⁾¹⁸⁾。仙骨部の切除不能脊索腫瘍に対しては、中央値で500cm³を超える大きな腫瘍を相手にしているにも関わらず、5年局所制御率89%、5年生存率86%と極めて良好な成績が報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。また最近、駆幹部の切除不能骨肉腫の治療成績が報告されたが、5年局所制御率62%、5年生存率33%、腫瘍体積が500cm³以下に限ると5年の局所制御率、生存率がそれぞれ88%、46%と手術不能例を対象にも関わらず、切除可能な症例を対象とした過去の手術の報告に匹敵する成績が得られている²⁰⁾。骨・軟部腫瘍は、従来は手術以外に根治が見込める治療法がなかった疾患である。重粒子線治療は根治率の高い新たな治療選択肢として提示され得るものであり、切除不能症例では絶対的適応と考えて良い。

6) 直腸癌術後骨盤内再発

直腸癌に対する初期治療は言うまでもなく手術であるが、術後に骨盤内局所再発が起こることが少なくない。術式の改良や補助療法の発達により再発率は低下しているものの、依然として5-20%程度に見られるのが現状である。再手術困難例では、これまでX線治療が主に行われてきたが、放射線抵抗性を示し

その治療成績は残念ながら極めて不良であった。2001年より主に手術不能例を対象に重粒子線治療の臨床試験が開始され、73.6GyE/16回/4週法での治療により、許容範囲内の副作用レベルで、5年で95%の局所制御率と42%の生存率が示されている。この成績は再手術可能例に対して手術が施行された過去の手術成績に匹敵するものである²¹⁾²²⁾。

7) その他

その他にも、重粒子線治療で優れた治療成績が得られているものは数多い。本邦では比較的稀であるが、脈絡膜悪性黒色腫に対する極めて高い局所制御効果と眼球温存率は、本疾患に対する重粒子線治療の役割を確固たるものになっている。消化器癌では、最も予後の悪いがんの1つである膵臓癌に対して重粒子線治療の臨床試験が開始され、切除可能例では術前治療、切除困難例では根治治療として、優れた局所制御と長期生存が期待できる新たな治療法として役割が明らかになりつつある²³⁾。また、食道癌治療においても、肺や心臓への毒性軽減という観点から線量集中性に優れた粒子線治療の利点が生かされる領域である。現在、表在癌に対する根治照射、局所進行癌に対する術前照射の臨床試験が行われており有用性が示されつつある²⁴⁾。その他、子宮頸癌^{11)25)~27)}、脳腫瘍¹¹⁾²⁸⁾²⁹⁾などについても臨床試験が継続されている。

6. 重粒子線治療施設の現状と今後の展開

国内で重粒子線治療を実施している施設は、放医研・重粒子医学センター病院（1994年～）の他、兵庫県立粒子線医療センター（2001年～）、群馬大学重粒子医学研究センター（2010年～）の計3施設である。また現在、産学官連携プロジェクトとして九州国際重粒子線がん治療センター（SAGA-HIMAT）が佐賀県鳥栖市に建設中であり、2013年の治療開始が予定されている。更に、神奈川県立がんセンターにも重粒子線治療施設が建設されることが既に決定しており、数年後には国内計5カ所で重粒子線治療が受けられる体制となる（図5）。海外の既存施設としては、ドイツ（ダルムシュタット、ハイデルベルグ）、中国（蘭州）の3施設であるが、ドイツ（マールブルグ、キール）、イタリア（パヴィア）、フランス（リヨン）、オーストリア（ウィーン・ノイシュタット）、中国（上海）、中国（蘭州：新規施設）、韓国（釜山）、アメリカ（ロチェスター）など、少なくとも9カ所で建設中あるいは計画中であり、世界的にも拡がりを見せている。

重粒子線治療装置の小型化・低コスト化や新しい照射技術の開発も着実に進んでいる。近年開設した群馬大学の施設をはじめ、現在建設中の佐賀、計画中の神奈川の施設は、放医研で蓄積されたノウハウをもとに設計・開発された普及型の小型重粒子線治療装置であり、従来の装置と同等以上の性能を保ちながら、加速器を始め約1/2の小型化と、約1/3の低コスト化が実現されている。新しい照射技術としては、炭素線イオン線ビームを細いビームのまま一筆書きでなぞるように照射する「スキッピング照射技術」が開発された。この照射法では、ビーム利用効率が良く、重粒子線が本来持つ線量分布特性を損なわずに照射でき、線量集中性が更に向上するだけでなく、細かな線量分布の最適化も可能となり、複雑な形をした腫瘍や危険臓器が近接する場合に威力を発揮する。

重粒子線治療の唯一の欠点としては、水平、垂直などの固定方向ビーム治療であり、既にX線治療や陽子線治療では標準となっている回転ガントリーの装備がないことである。その為、それ以外の方向からの照射が必要な場合には患者固定体位を工夫したり、ゆり籠寝台で患者を回転させたりと症例に応じて工夫が必要である。その点を改善する為、放医研では次世代治療システムとして超電導小型回転ガントリー治療装置の建設が今まさに始まろうとしている。

まとめ

重粒子線治療の特徴、がん治療の有用性、治療成績、新しい取り組みなどについて概説した。現在のがん医療においては、ただ治癒を目指すのではなく、治療中および治療後の生活の質を如何に維持して治すかということが求められている。そのような観点から、副作用が少なく、短期間で高い根治性が得られる

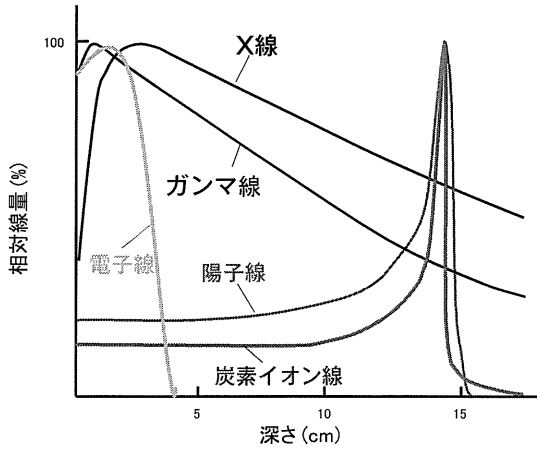


図1 各種放射線の深部線量分布

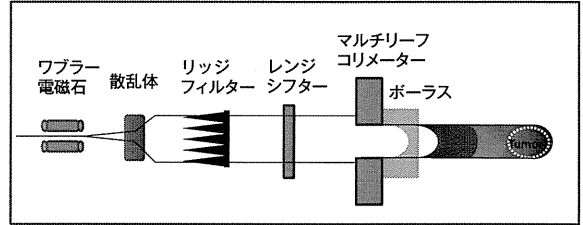


図2 ワブラー法（散乱体法）による重粒子線治療の照射野形成

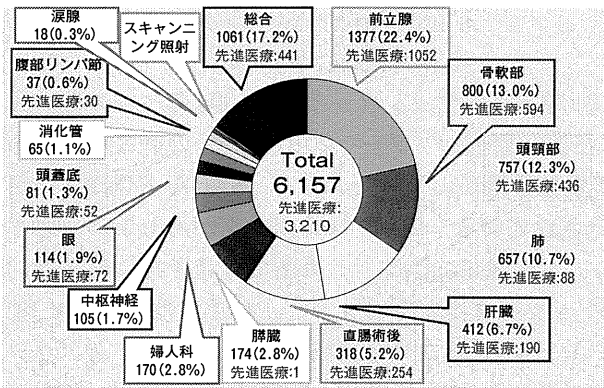


図3 放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター病院における重粒子線治療の対象疾患別症例数と割合 (1994年6月～2011年7月まで)

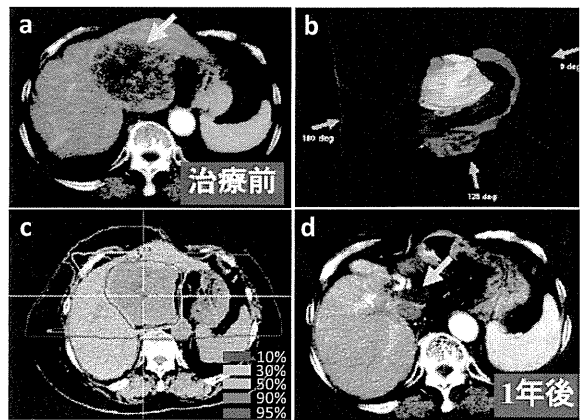


図4 重粒子線治療が施行された肝細胞癌症例 (尾状葉, 径8.5cm)
a: 治療前CT, b: 照射方向 (3門照射), c: 線量分布図, d: 治療1年後のCT
治療後6年以上経過し無病生存中

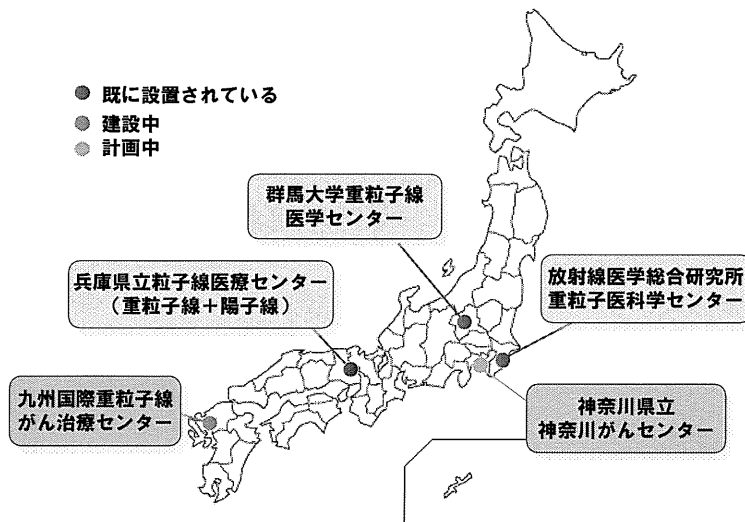


図5 国内の重粒子線施設

重粒子線治療への期待は益々高まっている。現在、重粒子線治療は先進治療の枠組みで行われており、まだ、保険収載はされていないが、X線・ガンマ線では治療困難であった骨軟部腫瘍などを中心に公的保険への適応が既に検討されはじめている。いずれにしても、治療適応の患者が時間的・距離的・経済的困難さのために重粒子線治療が断念されることのないような体制づくりが必要である。重粒子線治療の技術および臨床的エビデンスの多くが放医研を中心とした日本発のものであり、医療分野に限らず現在では数少ない、まさしく「世界に誇れる日本の技術」である。我が国における重粒子線治療の技術開発および臨床研究がこれまで以上に活性化し、今後も世界をリードする存在であり続けることが望まれる。

参 考 文 献

- 1) Kanai T, Endo M, Minohara S, Miyahara N, Koyama-ito H, Tomura H, Matsufuji N, Futami Y, Fukumura A, Hiraoka T, Furusawa Y, Ando K, Suzuki M, Soga F and Kawachi K. Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 : 201-210, 1999.
- 2) Ando K, Koike S, Nojima K, Chen YJ, Ohira C, Ando S, Kobayashi N, Ohbuchi T, Shimizu W and Kanai T. Mouse skin reactions following fractionated irradiation with carbon ions. *Int J Radiat Biol* 74 : 129-138, 1998.
- 3) Castro JR : Results of heavy ion radiotherapy. *Radiat Environ Biophys* 34 : 45-48, 1995.
- 4] Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, Matsuoka Y, Tsuji H, Osaka Y, Hasegawa A, Yamamoto N, Ebihara S and Konno A ; Organizing Committee for the Working Group for Head-And-Neck Cancer. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 358-364, 2004.
- 5) Hasegawa A, Koto M, Takagi R, Morikawa T, Kamada T and Tsujii H. Skull base and head-and-neck tumors. *Proceedings of 10th Heavy ion charged particle therapy symposium : International symposium on heavy ion radiotherapy and advanced technology*. 85-89, 2011.
- 6] Yanagi T, Mizoe JE, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, Kamada T, Okamoto Y and Tujii H. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 15-20, 2009.
- 7] Jingu K, Tsujii H, Mizoe JE, Hasegawa A, Bessho H, Takagi R, Morikawa T, Tonogi M, Tsuji H, Kamada T, Yamada S and Organizing Committee for the Working Group for Head-and-neck Cancer. Carbon ion radiation therapy improves the prognosis of unresectable adult bone and soft-tissue sarcoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jul 9. [Epub ahead of print]
- 8) Mizoe JE, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T and Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma. *Skull base* 19 : 219-224, 2009.
- 9) Miyamoto T, Baba M, Sugane T, Nakajima M, Yashiro T, Kagei K, Hirasawa N, Sugawara T, Yamamoto N, Koto M, Ezawa H, Kadono K, Tsujii H, Mizoe JE, Yoshikawa K, Kandatsu S, Fujisawa T ; Working Group for Lung Cancer. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week. *J Thorac Oncol* 2 : 916-926, 2007.
- 10] Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, Koto M, Sugawara T, Yashiro T, Kadono K, Ezawa H, Tsujii H, Mizoe JE, Yoshikawa K, Kandatsu S, Fujisawa T ; Working Group for Lung Cancer. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 750-758, 2007.
- 11] Okada T, Kamada T, Tsuji H, Mizoe JE, Baba M, Kato S, Yamada S, Sugahara S, Yasuda S, Yamamoto N, Imai R, Hasegawa A, Imada H, Kiyohara H, Jingu K, Shinoto M and Tsujii H. Carbon ion radiotherapy : clinical experiences at National Institute of Radiological Science (NIRS). *J Radiat Res* 51 : 355-364, 2010.
- 12] Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, Mizoe JE, Kamada T, Tsuji H, Yamada S, Kandatsu S, Yoshikawa K, Obata T, Ezawa H, Morita S, Tomizawa M, Morimoto N, Fujita J, Ohto M ; Liver Cancer Working Group. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 1468-1476, 2004.
- 13) Yasuda S, Imada H, Yamada S, Shinoto M, Ohnishi K, Kamada T and Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Proceedings of 10th Heavy ion charged particle therapy symposium : International symposium on heavy ion radiotherapy and advanced technology*. 91-96, 2011.
- 14] Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Hirasawa N, Yanagi T, Mizoe JE, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, Nakano T and Tsujii H. Adverse effects of androgen deprivation therapy on persistent genitourinary complications

- after carbon ion radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 : 78-84, 2008.
- 15) Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H, Kamada T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S, Tsujii H ; Working Group for Genitourinary Tumors. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 1153-1160, 2005.
 - 16) Tsuji H, Okada T, Kamada T and Tsujii H. Prostate Cancer. Proceedings of 10th Heavy ion charged particle therapy symposium : International symposium on heavy ion radiotherapy and advanced technology. 31-36, 2011.
 - 17) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, Yanagi T, Mizoe JE, Miyamoto T, Kato H, Yamada S, Morita S, Yoshikawa K, Kandatsu S, Tateishi A ; Working Group for the Bone and Soft Tissue Sarcomas. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 20 : 4466-4471, 2002.
 - 18) 菅原信二, 今井礼子, 辻比呂志, 鈴木志恒, 岡田徹, 鎌田正. 特別報告 重粒子線がん治療の進歩 : 5000例の治療成績「骨・軟部腫瘍に対する重粒子線治療」. *INNERVISION* 25 : 14-15, 2010.
 - 19) Imai R, Kamada T, Tsuji H, Sugawara S, Serizawa I, Tsujii H, Tatezaki S ; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas. 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 : 1470-1476, 2010.
 - 20) Matsunobu A, Imai R, Kamada T, Imaizumi T, Tsuji H, Tsujii H, Shioyama Y, Honda H, Tatezaki S ; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas. Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk. *Cancer* (in press).
 - 21) 山田滋, 篠藤誠, 安田茂雄, 今田浩史, 鎌田正, 辻井博彦. 特別報告 重粒子線がん治療の進歩 : 5000例の治療成績「直腸がん術後再発に対する重粒子線治療」. *INNERVISION* 25 : 10-11, 2010.
 - 22) Yamada S, Shinoto M, Yasuda S, Imada K, Kamada T and Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for patients with locally recurrent rectal cancer. Proceedings of 10th Heavy ion charged particle therapy symposium : International symposium on heavy ion radiotherapy and advanced technology. 26-30, 2011.
 - 23) Shinoto M, Yamada S, Yasuda S, Imada H, Kamada T and Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for pancreatic cancer. Proceedings of 10th Heavy ion charged particle therapy symposium : International symposium on heavy ion radiotherapy and advanced technology. 100-104, 2011.
 - 24) Akutsu Y, Yasuda S, Nagata M, Izumi Y, Okazumi S, Shimada H, Nakatani Y, Tsujii H, Kamada T, Yamada S and Matsubara H. A phase I/II clinical trial of preoperative short-course carbon-ion radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 2011 Oct 19. doi : 10.1002/jso.22127. [Epub ahead of print].
 - 25) Kato S. Carbon ion radiotherapy for locally advanced cervical cancer. Proceedings of 10th Heavy ion charged particle therapy symposium : International symposium on heavy ion radiotherapy and advanced technology : 97-99, 2011.
 - 26) Nakano T, Suzuki M, Abe A, Suzuki Y, Morita S, Mizoe J, Sato S, Miyamoto T, Kamada T, Kato H and Tsujii H. The phase I/II clinical study of carbon ion therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer J Sci Am.* 5 : 362-369, 1999.
 - 27) Kato S, Ohno T, Tsujii H, Nakano T, Mizoe JE, Kamada T, Miyamoto T, Tsuji H, Kato H, Yamada S, Kandatsu S, Yoshikawa K, Ezawa H, Suzuki M ; Working Group of the Gynecological Tumor. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 : 388-397, 2006.
 - 28) Mizoe JE, Tsujii H, Hasegawa A, Yanagi T, Takagi R, Kamada T, Tsuji H, Takakura K ; Organizing Committee of the Central Nervous System Tumor Working Group. Phase I/II clinical trial of carbon ion radiotherapy for malignant gliomas : combined X-ray radiotherapy, chemotherapy, and carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 69 : 390-396, 2007.
 - 29) Hasegawa A, Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, Jingu K, Iwadate Y, Nakazato Y, Matsutani M, Takakura K ; Organizing Committee of the Central Nervous System Tumor Working Group. Experience with Carbon Ion Radiotherapy for WHO Grade 2 Diffuse Astrocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Nov 19. [Epub ahead of print].

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

塩山 善之 (しおやま よしゆき)

九州大学教授 (大学院医学研究院 重粒子線がん治療学講座)。医博。

◆略歴：1965年熊本県に生まれる。1990年九州大学医学部卒業。1997年九州大学大学院医学系研究科博士課程単位取得後退学。2000年筑波大学臨床医学系助手、同講師。2006年テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター客員研究員。2008年九州大学大学院医学研究院講師を経て、2010年より現職。放射線医学総合研究所客員研究員、重粒子線がん治療臨床研究班員・重粒子線治療ネットワーク会議委員。

◆研究テーマと抱負：高精度X線がん治療，粒子線がん治療。これら先端的な放射線治療に関する研究・教育を通じて体に優しく根治性の高いがん治療の確立を目指しています。

◆趣味：テニス，読書（警察小説）



Title	遠隔放射線治療計画支援：当院の現状と将来
Author(s)	渥美, 和重; 中村, 和正; 吉留, 郷志; 塩山, 善之; 佐々木, 智成; 大賀, 才路; 吉武, 忠正; 篠藤, 誠; 浅井, 佳央里; 坂本, 勝美; 平川, 雅和; 本田, 浩
Citation	福岡医学雑誌 103(8) p159-162; Fukuoka Acta Medica 103(8) p159-162
Issue Date	2012-08-25
URL	http://hdl.handle.net/2324/25168
Right	

This document is downloaded at: 2013-01-23T19:07:40Z

 原 著

遠隔放射線治療計画支援：当院の現状と将来

¹⁾九州大学病院別府病院放射線科²⁾九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学³⁾九州大学大学院医学研究院 重粒子線がん治療学講座

渥美和重¹⁾, 中村和正²⁾, 吉留郷志¹⁾, 塩山善之³⁾, 佐々木智成²⁾, 大賀才路²⁾,
吉武忠正³⁾, 篠藤 誠²⁾, 浅井佳央里²⁾, 坂本勝美¹⁾, 平川雅和¹⁾, 本田 浩²⁾

Remote Radiation Planning Support System

Kazushige ATSUMI¹⁾, Katsumasa NAKAMURA²⁾, Satoshi YOSHIDOME¹⁾, Yoshiyuki SHIOYAMA³⁾,
Tomonari SASAKI²⁾, Saiji OHGA²⁾, Tadamasu YOSHITAKE³⁾, Makoto SHINOTO²⁾, Kaori ASAI²⁾,
Katsumi SAKAMOTO¹⁾, Masakazu HIRAKAWA¹⁾ and Hiroshi HONDA²⁾

¹⁾Department of Radiology, Kyushu University Beppu Hospital²⁾Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University³⁾Department of Heavy Particle Therapy and Radiation Oncology,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Abstract We constructed a remote radiation planning support system between Kyushu University Hospital (KUH) in Fukuoka and Kyushu University Beppu Hospital (KBH) in Oita. Between two institutions, radiology information system for radiotherapy division (RT-RIS) and radiation planning system (RTPS) were connected by Virtual Private Network (VPN). This system enables the radiation oncologists at KUH to perform radiotherapy planning for the patients at KBH. The detail of the remote radiation planning support system in our institutions is as follows: The radiation oncologist at KBH performs radiotherapy planning and the data of the patients are sent anonymously to the radiation oncologists at KUH. The radiation oncologists at KUH receive the patient's data, access to RTPS at KBH, verify or change the radiation planning at KBH: Radiation therapy is performed at KBH according to the confirmed plan by the radiation oncologists at KUH. Our remote radiation planning system is useful for providing radiation therapy with safety and accuracy.

Key words : Remote medicine, Remote radiology, Remote radiation planning

はじめに

日本の放射線治療の問題点として、高齢化に伴うがん患者の増加と放射線腫瘍医、医学物理士等のスタッフの不足が挙げられる。さらに、技術の進歩により、定位放射線治療、強度変調放射線治療、画像誘導放射線治療などの高精度放射線治療

が普及し、放射線治療そのものが高度で専門性の高い、複雑なものとなってきている。これらに対応する放射線腫瘍医の負担は、予想をはるかに超えて重いものとなっている。また、地域がん診療連携拠点病院や地方中核病院においては、高額な予算を使って高精度放射線治療機器を導入したにもかかわらず、放射線腫瘍医の適切な人的供給ができず、機器の性能を十分に発揮できていない施設も多く、非常勤医師による診療支援によってかろうじて治療を実施できている施設も少なくない。近い将来においては放射線治療専門医数の絶対的

Address for correspondence : Kazushige ATSUMI
Department of Radiology, Kyushu University Beppu Hospital,
4546 Tsurumihara Tsurumi Beppu Oita 874-0838, Japan
Phone : +81-977-27-1600, Fax : +81-977-27-1605
E-mail : kaatsumi@med.kyushu-u.ac.jp

な不足は解消される見込みは少なく、限られた人的資源の下で、放射線治療専門医の有効利用や作業効率の改善を迫られているのが現状である。

この問題を解決する一つの方法として、情報工学技術 (Information Technology, IT) を利用した遠隔放射線治療支援の導入が挙げられる。IT を利用した遠隔医療は、放射線画像診断¹⁾や病理診断の分野において広く実用化されており、放射線治療分野に関しても徐々に普及しつつある。遠隔放射線治療支援は、放射線腫瘍医が不足している施設に対し、放射線治療の品質向上とがん医療の均てん化に寄与しうる有用な方法のひとつであり、遠隔放射線治療支援を安全かつ高品質に運用することを目的として、平成 22 年に日本放射線腫瘍学会 (Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology, JASTRO) より遠隔放射線治療計画支援ガイドライン²⁾が作成された。ガイドラインでは、遠隔放射線治療計画支援とは画像を主とした医療情報を電子化し、様々な通信技術を用いて異なる複数の施設間において医療情報を転送し、放射線治療計画を中心とする放射線治療の診療支援・評価・指導などを行うものと定義され、運用時に守るべき指針が示されている²⁾。また、平成 24 年 3 月に作成された「がん対策推進基本計画 (案)」では、放射線治療の推進として、「医療安全を担保した上で、情報技術を活用し、地域の医療機関との間で放射線療法に関する連携と役割分担を図る」とされており³⁾、今後ますます情報技術を活用した連携が重要になると考えられる。

九州大学病院 (福岡県福岡市、以下、本院) と九州大学病院別府病院 (大分県別府市、以下、別府病院) では、2011 年 4 月より、本院から別府病院に対する遠隔放射線治療支援システムを導入し、実用化されている。九州大学病院での概要を述べ、遠隔放射線治療支援の今後について論ずる。

方 法

別府病院 (約 100 床、放射線治療年間新患者数 150 例程度) においては、2012 年 4 月の時点で、常勤の放射線治療専門医 1 名 (放射線治療経験 7 年)、放射線治療担当技師 2 名で、放射線治療部門情報システム (治療 RIS; 横河医療ソリューションズ株式会社)、治療計画装置 (XiO; Elekta 社)、リニアック 1 台を用いて、放射線治療診療を行っ

ている。これに対し、本院は常勤放射線治療専門医 7 名 (放射線治療経験 5 ~ 20 年)、放射線治療担当技師 9 名 (うち 1 名は医学物理士) で、治療計画装置 8 台、リニアック 2 台、サイバーナイフ 1 台、高線量率腔内照射装置 1 台などにて、新患者数 1000 例を超える症例の放射線治療を行っており、豊富な症例経験を有している。その経験を生かし、本院より別府病院への遠隔放射線治療支援を行っている。

今回構築した遠隔放射線治療支援システムでは、本院と別府病院の間でのセキュリティ確保のために VPN (Virtual Private Network) を介して、治療 RIS および治療計画装置を接続している (Fig. 1)。伝達する情報には、暗号化を施し、内容が判読できないようにしている。治療 RIS については、原則的に本院と同一のシステムを利用しているため、VPN にて接続することにより、ストレスなく本院から別府病院へアクセスできる。一方、本院での主たる治療計画装置 (Eclipse; Varian 社製) は別府病院と異なるため、別府病院と同一の機種 (XiO) 1 台を本院にも設置し、その端末同士を接続している。

治療 RIS、治療計画装置いずれも、本院端末より別府病院端末へのアクセスが可能で、治療のコンサルトがあった場合の情報の共有や治療計画の確認、実施が可能である。現在、このシステムを用いて、別府病院で放射線腫瘍医が行った治療計画の確認 (二重検証) や指導、難易度の高い症例における治療方針の検討などを、本院の放射線腫瘍医と連携して行っている。2011 年 4 月より 2012 年 2 月の間で、前立腺癌症例 19 例、肺癌に対する体幹部定位放射線治療 6 例に対して、治療計画装置の連携により、線量分布や処方線量、分割回数などの治療計画の確認、指導を行った。具体的には、①別府病院医師が患者診察、説明などを行い、治療計画 CT を撮像し、治療計画を行う、②匿名化した患者情報を別府病院より本院医師に電子メールなどで伝達する、③本院より別府病院の治療 RIS、治療計画端末にアクセスし、別府病院医師が行った治療計画の確認や修正を行う、④確認後の治療計画に基づき別府病院で放射線治療を行う、という流れで行っている。これにより、別府病院における放射線治療診療の品質や安全性の向上に寄与していると思われる。

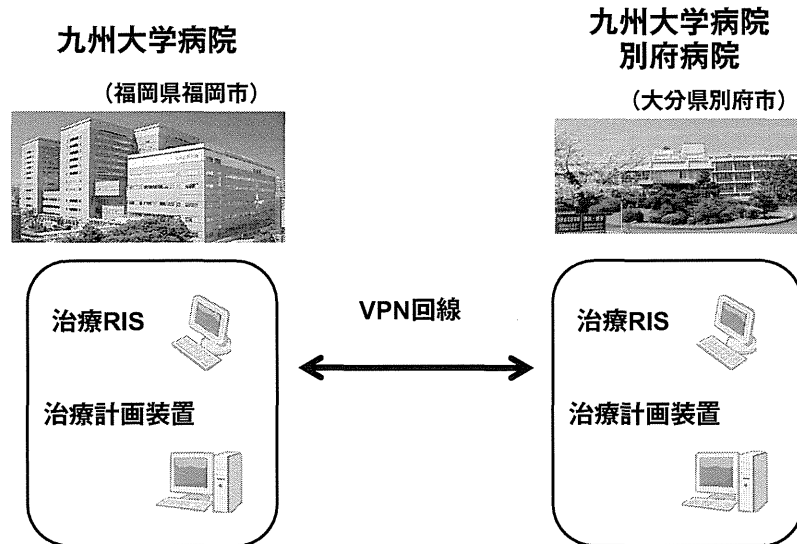


Fig. 1 Construction of a remote radiation support system between Kyushu University Hospital and Kyushu University Beppu Hospital. (Abbreviations : VPN, Virtual Private Network ; RIS, radiology Information System.)

現在の問題点としては、①別府病院で治療計画装置を使用している間は本院から治療計画装置にアクセスできないため、本院からのアクセスに時間的な制約があること、②本院と別府病院で同時に同じ画面を閲覧することができないため、インタラクティブな意思疎通が困難なことがあること、などが挙げられる。

平成 24 年 4 月より、本院および別府病院の病院間の連携として、テレビ会議システムによる連携を導入された。これにより、本院および別府病院間での症例検討やカンファレンスなどが可能となり、放射線腫瘍医を含むスタッフの情報交換、育成などに大きく貢献することが期待される。

考 察

近年、日本各地で遠隔放射線治療支援が広く導入されつつある。今回報告した当院での遠隔放射線治療支援は、常勤の放射線腫瘍医が勤務する施設に対する補助的な放射線治療支援であるが、遠隔放射線治療支援のもう一つの重要な役割として、常勤の放射線腫瘍医が不在の施設に対する放射線治療支援が挙げられる。平成 19-20 年 JASTRO 研究課題によって作成された遠隔放射線治療計画支援ガイドラインによれば、現在導入されている遠隔放射線治療支援はほとんどがこのような施設に対する支援であるとされている²⁾。特に基幹病

院と放射線腫瘍医不在の病院との距離が大きく離れていることの多い東北、北海道地方でこのようなシステムが発達している⁴⁾⁻⁶⁾⁸⁾。常勤の放射線腫瘍医がいない施設に対する放射線治療支援の実践的な運用は、①提出された放射線治療計画書を元に、出張医師が患者の診察と治療に関する説明を行う、②治療計画 CT が撮像され、同データを元に、帰院した医師が派遣元の病院にて遠隔で治療計画を行う、③同計画を元に実際の照射が施行される、④出張医師が実際の照射記録を確認し、定期的に患者を診察する、という運用で行われている。

現在、北部九州の放射線治療施設で、常勤放射線腫瘍医不在の場合には、放射線腫瘍医が非常勤医師として各施設に週 1、2 回派遣され、限られた時間内で、放射線治療依頼を受けた患者の初回診察から患者の病状把握、治療の説明、治療計画、治療開始時の確認、治療開始後の定期的な診察まで、放射線治療に関するあらゆる診察を行っている場合が多い。今後、遠隔放射線治療支援システムを導入することにより、派遣先の病院での治療計画の時間を節約し、患者との対面で行う診察や治療の説明に時間を割くことが可能である。これにより、限られた数の放射線腫瘍医でも、カバー出来る放射線治療施設の増加に対応可能であろう。また、十分な放射線治療経験を持つが、新規導入

された治療計画装置の操作には習熟していない医師に対して、放射線治療計画を支援するといった新しい運用もあり得るかもしれない。

遠隔放射線治療支援の問題点として、設備投資や個人情報の管理などのセキュリティ面、正確な情報伝達、患者の診察や治療に関する説明等の重要性、実働時間に見合った診療報酬の評価など、いくつかの点が挙げられている。当院で使用しているネットワークは、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン⁶⁾で、安全性は高いとされているVPNを用いたクローズドなネットワークであり、また、伝達する情報は暗号化されており、セキュリティ面での安全性は担保できているものと思われる。

今回用いた遠隔放射線治療支援システムでは、基幹病院および支援先病院の双方に同一の治療計画装置が必要であったが、Windowsベースで動く治療計画装置では、ネットワークのセキュリティを確保すれば、Remote Desktopにより安価に治療計画支援用ネットワークを構築できる⁸⁾⁹⁾。今後はこのようなコスト面にも十分配慮する必要がある。

平成24年3月に公開されたがん対策基本計画(案)では、放射線療法の推進として、「国や地方公共団体は、拠点病院をはじめとする入院医療機関などと、放射線療法の質を確保し、地域格差を是正し均てん化を図るとともに、人員不足を解消する取組に加えて、一部の疾患や強度変調放射線治療などの治療技術の地域での集約化を図る」とされている³⁾。また、「医療安全を担保した上で、情報技術を活用し、地域の医療機関との間で放射線療法に関する連携と役割分担を図る」ことが求められている。放射線腫瘍医数が十分ではない現状では、このような情報技術を活用し、遠隔放射線治療支援システムを構築することは、がん対策基本計画の方向性に合致し、地域の医療機関と基幹病院との連携を効率的に図ることができ、地域全体の放射線治療の診療のレベルアップに貢献し、放射線治療の品質と安全性の向上につながることを期待される。

しかし、遠隔放射線治療支援システムはあくまで治療計画の支援のみであり、定期的な放射線腫瘍医の診察は必須である。遠隔放射線治療計画支援ガイドラインには、「放射線治療期間中、放射線

腫瘍医が定期的に治療施設で患者を診察する必要がある」とされており、状態の変化があった場合には治療施設の主治医あるいは担当医が患者を診察する体制を整える必要がある。

結 語

当院における遠隔放射線治療支援システムの現状について報告した。遠隔放射線治療支援システムは、安全で高品質な放射線治療を提供するための有効な手段と思われる。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「がん医療の均てん化に資する放射線治療の推進及び品質管理に係る研究」から一部補助を受けて実施された。

参 考 文 献

- 1) 九州モデルの現状と将来展望(特集 遠隔画像診断) 中田肇, 羽賀靖, 本田浩. 映像情報 medical 40: 386-390, 2008.
- 2) 遠隔放射線治療計画支援ガイドライン 平成19-20年 JASTRO 研究課題「遠隔放射線治療計画支援の運用指針作成」研究班.
- 3) 第32回がん対策推進協議会資料, <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000023yyd.html>
- 4) 小川芳弘, 根本建二, 高井憲司, 坂谷内徹, 菅原俊幸, 奈良崎覚太郎, 神宮啓一, 宮地秀夫, 高井良尋, 山田章吾, 諭栄. Remote disk mount方式を用いた遠隔放射線治療システムの構築. 日本放射線腫瘍学会誌 18: 39-42, 2006.
- 5) 根本建二. 遠隔放射線治療支援システムの構築. 新医療 28: 99-102, 2001.
- 6) 根本建二. 遠隔放射線治療支援の現状と将来—遠隔放射線治療計画を中心に—インナービジョン 20: 104-109, 2005.
- 7) 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第4.1版 厚生労働省
- 8) 鈴木恵士郎, 青山英史, 影井兼司他. 遠隔放射線治療計画システムの開発, <http://www.noastec.jp/kinouindex/data2008/pdf/03/S05.pdf>
- 9) 馬場祐之, 富高悦司, 村上龍次, 水上直久, 森下昭治, 山下康行. Remort desktop を利用したリアルタイム遠隔放射線治療計画・支援システムの構築. 日本放射線腫瘍学会誌 16: 249-252, 2004-12-25.

(Received for publication May 23, 2012)

1 放射線療法の意義と適応

喉頭癌はその発生部位により声門部癌、声門上部癌、声門下部癌に分類され、声門部癌（70.4%）が最も多く、声門下部癌は稀である。また、早期癌がその約7割を占め、60歳代後半～70歳代の男性に多い。病理組織は大部分が扁平上皮癌である。形態、発声機能も温存の観点から放射線治療の果たす役割は極めて大きい。2006年 American Society of Clinical Oncology (ASCO) のガイドラインでも、放射線治療あるいは喉頭温存手術による喉頭温存を目指す方向性が明記されている¹⁾。T1-2N0症例では放射線治療がまず選択される。声門上部 T1-2 症例、声帯運動障害があり浸潤傾向の強い T2 症例に対しては化学放射線療法あるいは喉頭温存手術が推奨されている。ただし、放射線治療と喉頭温存手術の併用は喉頭機能の障害リスクの観点から避けるべきである¹⁾。以前は T3-4 症例の大半が喉頭全摘を受けていたが、近年では、化学放射線療法や喉頭温存手術を主体とした治療法による喉頭温存を図るべきとする考えが一般的になりつつある。ただし、再発時の救済治療として喉頭全摘術を選択肢として残していることが前提となる。T4 症例で腫瘍が軟骨を越えて軟部組織や皮膚、舌根などに広く浸潤している場合には、通常、喉頭摘出術が選択される²⁾。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV

- ① GTV primary : 診察および各種画像検査 (CT, MRI, PET) 所見により総合的に決定される原発巣の範囲。CT や MRI 等の画像診断では微小病変や表在性病変の描出に限界があり、必ず、間接喉頭鏡または喉頭ファイバーによる所見を参考にする必要がある。声門部癌 T1-2 (声帯運動制限のみ) では声帯病変のみでよいが、声門上部あるいは下部浸潤を伴う T2 症例では浸潤方向に GTV を拡大する。
- ② GTV nodal : 触診および各種画像検査 (CT, MRI, PET, 頸部エコー) により浸潤ありと判断されるリンパ節で CT または MRI で短径 10 mm 以上の頸部リンパ節、短径 5 mm 以上の後咽頭リンパ節。それ以下のサイズのリンパ節でも不整に増強されるものや PET で有意な高集積を示すものは含める。

CTV

① CTV primary

声門部癌 : T1N0 では声帯全体、T2N0 では浸潤方向により声門上部あるいは下部まで含める。

声門上部癌または声門下部癌 : GTV-primary + 微視的病変 + 声帯。

嚥下運動による喉頭の動きも考慮する必要もあり、頭尾側にはさらに 5~10 mm 程度の ITV マージンを加える。

- ② CTV nodal : GTV nodal としたリンパ節に 5~10 mm のマージンを付加する。節外浸潤を疑うリンパ節に対しては 10~20 mm 程度にマージンを拡大し、隣接する筋肉を適宜含めることを考慮する。

③ CTV prophylactic : DAHANCA, EORTC, GORTEC, RTOG のガイドライン³⁾を参考にす
る。

声門部癌 : T1-2N0 症例では、通常リンパ節転移は稀でリンパ節領域の予防照射は必要ない²⁾。ただし、声門上あるいは声門下浸潤が広範囲にある場合は、両側レベル II-III を含める。T3-4 または N+ 症例ではレベル VI および両側レベル II-V を含める。

声門上部癌または声門下部癌 : T1-2N0 症例でも約 20% にリンパ節転移が出現するため¹⁾、声門上部は両側レベル II-III、声門下部は両側レベル II-IV を含める。T3-4 または N+ 症例ではレベル VI および両側レベル II-V を含める。

PTV : 固定具 (熱可塑性シェル) を使用すること前提として、CTV に 5 mm 程度のマージンを付加し PTV とする。IGRT を用いる場合に、施設毎に検討された固定精度結果に基づいて PTV マージンを縮小することも許容される。

リスク臓器 : 早期の喉頭癌では照射野は小さいので喉頭軟骨、披裂部、喉頭蓋、甲状腺、頸動脈等がリスク臓器となる。頸動脈については 60 Gy 以上照射された場合には脳卒中、頸動脈狭窄・閉塞のリスクが増大するとされる。進行癌あるいは術後照射では照射野範囲は広がるので、リスク臓器の耐容線量に注意する。化学療法併用例では脊髄最大線量は 45 Gy 以下に抑える。その他のリスク臓器の詳細は本章「IV. 上咽頭癌」(p. 88) の項を参照する。

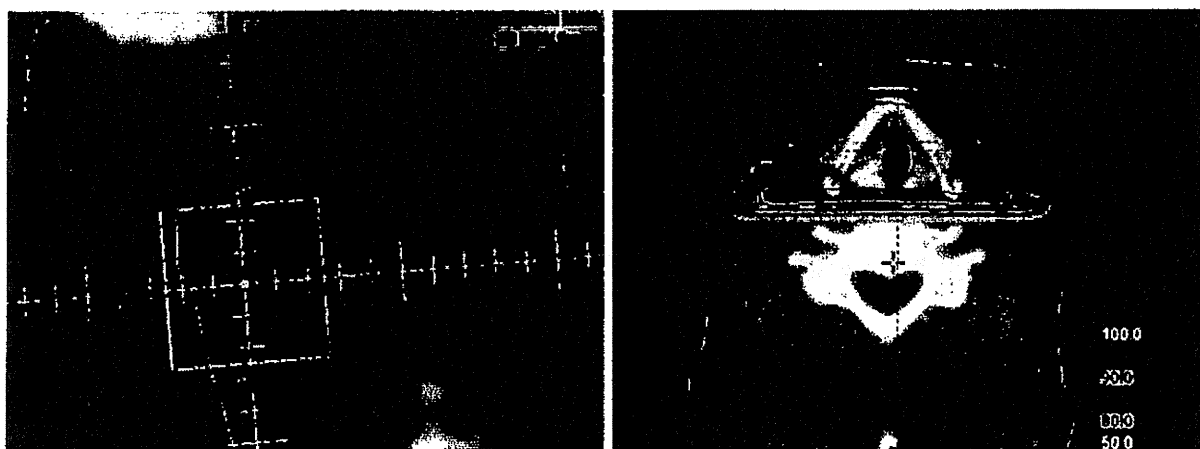
2) 放射線治療計画

セットアップ誤差および治療中の患者の動きを抑制するために頭部または頭頸部用の固定具 (熱可塑性シェル) を使用することが望ましい。PTV 辺縁部に十分な線量を投与するために 5 mm 程度のリーフマージンを付加して照射野を設定する。近年では 3 次元治療計画が原則である。2 次元治療計画 (X 線シミュレータ) で照射野を設定する際には、必ず 3 次元治療計画装置上で照射野を再現し線量分布を確認する。X 線シミュレータは嚥下時の喉頭の動きを確認して照射野を設定できる利点もある。

3) エネルギー・照射法

X 線のエネルギーは 4~6 MV を用いる。10 MV の X 線では成績が低下することが報告されている^{4,5)}。声門部癌 T1N0 および声帯外への浸潤がない T2N0 症例では、喉頭に対する 5×5~6×6 cm 程度の矩形照射野が用いられる。T1N0 においては 5×5 cm と 6×6 cm では局所制御率に差はないと報告されている⁶⁾。照射野上縁は甲状切痕上方・舌骨下縁 (舌骨上喉頭蓋を含める必要はない)、下縁は輪状軟骨下縁、前方は喉頭部の皮膚面から 5~10 mm、後方は椎体前縁とする。図 1 に T1N0 症例の照射野を示す。声門上部あるいは声門下部に浸潤する T2N0 症例では GTV が頭尾方向に拡大するため進展方向に 1~2 cm 程度の照射野の拡大が必要になり、5~6×6~7 cm 程度の照射野となることが多い。通常、左右対向 2 門照射で行われ、適宜ウェッジフィルタを用いて線量の均一化を図る。声帯全体が ±5% 以下になるようにウェッジ角度を選択することが望ましい。

声門上部癌および声門下部癌の T1-4N0 症例、声門癌 T3-4N0 症例では、CTV primary + CTV prophylactic に適切なマージンを付加した PTV1 に対して 40~45 Gy の照射を行った後、CTV primary にマージンを加えた PTV2 へ照射野を縮小、脊髄を照射より外して 60~70 Gy までブースト照射を行う。図 2 に T1-2N0M0 声門上部癌の照射野を示す。N+ 症例では、CTV primary + CTV nodal + CTV prophylactic に適切なマージンを付加した PTV1 に対して 40~45 Gy の照射を行った後、CTV primary + CTV nodal にマージンを加えた PTV2 へ照射野を縮小し 60~70 Gy ま

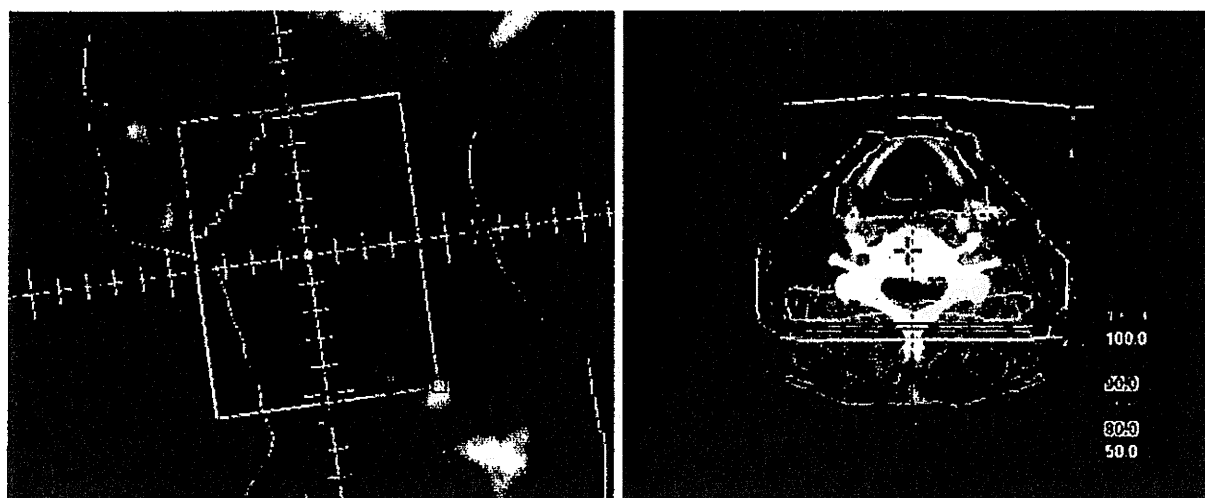


a. 照射野

b. 線量分布

図1 声門部癌 T1N0M0 の照射野 (a) と線量分布 (b) の一例

照射野の上縁は甲状軟骨上方・舌骨下縁, 下方は輪状軟骨下縁, 後方は椎体の前縁付近。本例では 15 度ウェッジを使用。



a. 照射野

b. 線量分布

図2 声門上部癌 T1-2N0M0 の照射野 (a) と線量分布 (b) の一例

原発巣+微視的進展範囲, 前頸部リンパ節, 両側の上・中・下内深頸リンパ節を含める。腫瘍の進展範囲によっては上縁を変化させる。本例では 15 度ウェッジを使用。

でブースト照射を行う。X線のみでは脊髄を外すことが困難な場合には、適宜、電子線照射を組み合わせる。

局所進行喉頭癌の治療では、可能ならば IMRT が望ましい。

4) 線量分割

T1 では 60~66 Gy/30~33 回/6~7 週, T2 以上では 70 Gy/35 回/7 週の通常分割照射が標準分割照射法である^{7,8)}。声門上癌では T1N0 でも 70 Gy 程度の照射を行う施設もある。近年では 1 回線量を上げて治療期間を短縮する加速照射を行う傾向もあり、欧米ではすでに 63 Gy/28 回/5.5 週での治療が比較的多く行われている。国内では、声門部癌 T1N0 を対象に行われた 1 回線量 2 Gy (総線量 60~66 Gy) と 2.25 Gy (総線量 56.25~63 Gy) とを比較し 2.25 Gy 群で有意に局所制御率が良

好であったとの報告がある⁹⁾。また、週6回照射で治療期間を短縮する試みもあり、晩期有害事象の増加がなく、治療成績が向上したという報告もなされている¹⁰⁾。進行癌に対して治療成績の向上を目的として過分割照射や加速過分割照射も行われている。最近のメタアナリシスでは、通常照射と比べ5年局所制御率を約6%、全生存率を約3%上昇することが示されている¹¹⁾。別のメタアナリシスでは、過分割照射は生存率を向上させるが、加速過分割照射で休止期間が入った場合や総線量を低減した場合には生存率への寄与は少ないとされる¹²⁾。

5) 併用療法

化学療法との併用：III-IV期進行期喉頭癌に対しては化学療法併用が一般的に行われている。同時併用療法が標準的である。急性期有害事象は多くなるものの、局所制御率の向上による喉頭温存と遠隔転移の抑制が期待できる。RTOG 91-11では、進行喉頭癌を対象に導入化学療法後に放射線治療を行う群、同時併用放射線療法群、放射線治療単独群の3群を比較し、生存率には有意差はなかったが、局所制御率および喉頭温存率は同時併用群で有意に良好であったと報告されている¹³⁾。最近のメタアナリシスの結果でも、同時併用化学療法が照射単独に比較して有意に予後が良好であることが示されている¹⁴⁾。同時併用薬剤としては、シスプラチン単剤がエビデンスのある薬剤である¹⁵⁾。5-FU系統の薬剤や多剤併用が有用かどうかは現在のところ明らかではない。

手術との併用療法：術後照射は、再発ハイリスク因子である顕微鏡的断端陽性や節外浸潤陽性が認められた症例、または、多発リンパ節転移、神経周囲浸潤などの中間リスク因子の症例を対象に行われる。術後照射の治療計画については本章「X. 舌癌」(p.115)の項を参照する。

3 標準的な治療成績

5年局所制御率は声門部癌ではT1N0で80~95%、T2N0で70~85%、声門上部ではT1N0で70~80%、T2N0で60~70%と早期喉頭癌の治療成績は比較的良好である⁷⁾。T3-4声門癌の局所制御率はT3で40~70%、T4で30~60%と報告されているが⁷⁾、主に放射線治療単独での治療成績であり化学放射線療法ではさらに良好となる可能性がある。

4 合併症

急性期有害事象：咽頭・喉頭粘膜炎、皮膚炎、唾液分泌障害、味覚障害、嚥下障害、喉頭浮腫、嗄声、粘膜出血等

披裂部、喉頭蓋、頸部の浮腫は比較的高頻度に認められる。回復に6~12カ月かかることもある。4MV X線で60Gy前後の照射の場合、披裂部浮腫の頻度は照射野5×5cm²で4%、6×6cm²で21%と報告され、照射体積が大きい症例で頻度が高い¹⁶⁾。

晩期有害事象：喉頭浮腫、軟骨壊死、下顎骨壊死、嗄声、唾液分泌障害、味覚障害、頸部リンパ浮腫、嚥下機能障害、甲状腺機能低下、皮膚・粘膜障害、頸動脈狭窄、二次発がん等

喉頭の軟骨壊死は、1%以下の頻度といわれているが、治療後も喫煙している症例に多いとされている。喫煙は有害事象の発生率が高くなるばかりでなく、治療成績を下げる要因にもなるため、治療中より禁煙を勧めるべきである。

参考文献

- 1) Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer *J Clin Oncol* 24 : 3693-3704, 2006.
- 2) Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. T1-T2 vocal cord carcinoma : a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. *Head Neck Surg* 10 : 373-377, 1988.
- 3) Gregorie V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymphnode levels and related CTVs in the node-negative neck : DAHANCA, RORTC, GOTEK, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 69 : 227-236, 2003.
- 4) Izuno I, Sone S, Oguchi M, et al. Treatment of early vocal cord carcinoma with 60Co gamma rays, 8/10 MV x-rays, or 4 MV x-rays-- are the results different? *Acta Oncol* 29 : 637-639, 1990.
- 5) Akine Y, Tokita N, Ogino T, et al. Radiotherapy of T1 glottic cancer with 6 MeV X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 : 1215-1218, 1991.
- 6) Teshima T, Chatani M, Inoue T. Radiation therapy for early glottic cancer (T1N0M0). Prospective randomized study concerning radiation field. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18 : 119-123, 1990.
- 7) Mendenhall WM, et al : Larynx, (in) Halperin EC et al eds : Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, Lippincott, 2007, pp975-995.
- 8) Inoue T, Inoue T, Ikeda H, et al. Prognostic factor of telecobalt therapy for early glottic carcinoma. *Cancer* 70 : 2797-2801, 1992.
- 9) Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0) : results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64 : 77-82, 2006.
- 10) Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck : DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 362 : 933-940, 2003.
- 11) Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. *Lancet* 368 : 843-854, 2006.
- 12) Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 6 : 28, 2006.
- 13) Forastiere AA, Gopfert H, Maor MH, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349 : 2091-2098, 2003.
- 14) Pignon JP, Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92 : 4-14, 2009.
- 15) Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trials of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101 : 498-506, 2009.
- 16) Inoue T, Inoue T, Chatani M, et al. Irradiated volume and arytenoid edema after radiotherapy for T1 glottic carcinoma. *Strahlenther Onkol* 168 : 23-26, 1992.

Anti-IL-6 receptor antibody does not ameliorate radiation pneumonia in mice

TOSHIYUKI OGATA¹, HIDEYA YAMAZAKI⁴, TERUKI TESHIMA², TAKAHIRO TSUCHIYA²,
NORIHIRO NISHIMOTO⁵ and NARIAKI MATSUURA³

Departments of ¹Radiation Oncology, ²Medical Physics and Engineering and ³Functional Diagnostic Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka 565-0871; ⁴Department of Radiology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-856; ⁵Laboratory of Immune Regulation, Wakayama Medical University, Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan

Received March 20, 2012; Accepted May 9, 2012

DOI: 10.3892/etm.2012.582

Abstract. We previously showed that early administration of monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody (IL-6RA) does not prevent radiation-induced lung injury in mice. The purpose of this study was to investigate whether a higher dose and longer course of IL-6RA treatment was effective in ameliorating radiation pneumonia. C57Bl/6J mice received thoracic irradiation of 12 Gy, and were intraperitoneally injected with the IL-6RA, namely MR16-1, or with control rat IgG 4 times, once immediately following exposure and then weekly from 1 to 3 weeks after irradiation. Enzyme-linked immunosorbent assays were used to analyze the plasma levels of IL-6 and serum amyloid A (SAA). Lung injury was assessed by histological staining with haematoxylin and eosin (H&E) and by measuring wet lung weight. We observed marked upregulation of IL-6 in IL-6RA-treated mice compared to the IgG-treated control group, whereas IL-6RA did not increase the production of SAA in the group receiving irradiation. However, radiation pneumonia, as evaluated by H&E staining and lung weight showed no differences between the IL-6RA-treated mice and the controls. Long-term treatment with high-dose IL-6RA does not ameliorate radiation pneumonia.

Introduction

Radiation pneumonia, an interstitial pulmonary inflammation, and subsequent radiation lung fibrosis are significant dose-limiting complications, and may threaten the quality of life of patients receiving radiation to the thorax. At the cellular and tissue levels, radiation pneumonia presents as an edema

of the interstitial space, infiltration of inflammatory cells and thickening of the alveolar septa. Although the molecular mechanism underlying radiation pneumonia is complex and obscure, pro-inflammatory cytokines, chemokines and cell adhesion molecules are likely to be implicated (1,2). Many researchers have shown that cytokines play important roles in the pathogenesis of radiation pneumonia (3,4). Interleukin-6 (IL-6), which was originally identified as a B-cell differentiation factor (5), is now known to be a multifunctional cytokine that regulates acute phase response, immune response and inflammation (6,7). IL-6 is produced by a variety of cells such as T cells, B cells, monocytes, macrophages, fibroblasts, endothelial cells and several tumor cells (8). Clinical as well as experimental findings have suggested the involvement of IL-6 as a pro-inflammatory cytokine in radiation pneumonia (9-12). Indeed, IL-6 production has been found to be elevated in both humans and animals with radiation pneumonia. Therefore, we previously investigated whether monoclonal anti-IL-6 receptor antibody (IL-6RA) treatment could provide a new pharmacological intervention strategy for ameliorating radiation-induced lung injury (13). However, early intervention using IL-6RA was not able to prevent radiation-induced lung injury. One possible explanation for this finding is that long-term continuous administration of IL-6RA may be necessary to reduce lung toxicity. Radiation-induced lung injury is a chronic phenomenon mediated by a variety of cells such as inflammatory cells responding to the release or activation of downstream cytokines, growth factors or chemokines. In this study, we examined the effect of a higher dose and longer course of IL-6RA treatment on radiation pneumonia in mice following lethal whole thorax irradiation.

Materials and methods

Mice and irradiation. Eight-week-old specific pathogen-free female C57Bl/6J mice were obtained from Charles River Laboratories Japan, Inc. (Yokohama, Japan) a week before testing. The mice were maintained and the study protocol was established according to guidelines of the Institutional Animal Care and Use Committee at Osaka University Graduate School

Correspondence to: Dr Toshiyuki Ogata, Department of Radiation Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
E-mail: ogata@radonc.med.osaka-u.ac.jp

Key words: interleukin-6, radiation pneumonia, cytokine

of Medicine. The mice were anesthetized by an intraperitoneal (i.p.) injection of pentobarbital (40 mg/kg) immediately before irradiation. The whole thorax was irradiated with 4 MV X-rays from a linear accelerator (EXL-6SP; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) at a dose of 12 Gy delivered at a dose rate of ~ 1.8 Gy/min with a 1.0-cm bolus material on the surface. This dose is estimated to be an approximately lethal dose (LD) 50/360 (the lethal dose required to kill 50% of the C57Bl/6J mice within 360 days) (14). The field was 2.5 cm in length in the cephalocaudal direction. Mice were randomly assigned to one of four treatment groups ($n=6$ /group): radiation and IL-6RA (IL-6RA 12 Gy), radiation and control (IgG 12 Gy), sham radiation and IL-6RA (IL-6RA 0 Gy), and sham radiation and control (IgG 0 Gy). Mice were sacrificed 30 days after irradiation.

IL-6RA (MR16-1) injection. Basic characteristics of the rat anti-mouse IL-6 receptor monoclonal antibody, MR16-1 (Chugai Pharmaceutical, Co., Ltd., Tokyo, Japan), have been described in a previously published study (15). Mice were first injected i.p. with 2 mg of MR16-1, or control rat IgG antibody (ICN Biomedicals, Inc., Irvine, CA, USA) immediately following irradiation. Subsequent weekly injections of IgG control or 0.5 mg of antibody were administered from 1 to 3 weeks after irradiation.

Analysis of circulating IL-6 and SAA. Blood samples were collected via cardiac puncture at the time of euthanasia and plasma was obtained by microcentrifugation at $4,000 \times g$ for 5 min. Plasma concentrations of IL-6 (Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, USA) and serum amyloid A (SAA) (Immunology Consultants Laboratory, Inc., Newberg, OR, USA) were measured using commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits according to the manufacturer's instructions.

Histological analysis. For histological examination, lung tissue was fixed in 10% neutral-buffered formalin, embedded in paraffin wax, sectioned ($5\text{-}\mu\text{m}$) and stained with haematoxylin and eosin (H&E). Following H&E staining, we evaluated edema of the interstitial space, infiltration of inflammatory cells, thickening of the alveolar septa and vessel thrombosis.

Statistical analysis. Comparison between pairs of groups was performed using the non-parametric Mann-Whitney U test due to the small sample number. A P-value of <0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results

Body weight as an indicator of the systemic toxicity of radiation pneumonia is presented graphically in Fig. 1; no differences in body weight were observed among the 4 groups.

Mouse plasma levels of IL-6 and SAA, one of the major acute-phase proteins of inflammation and tissue damage in mammals, were determined using specific ELISAs. The IL-6 levels in the IgG 0 Gy, IL-6RA 0 Gy, IgG 12 Gy and IL-6RA 12 Gy groups were 4.4 ± 1.2 , 73.9 ± 63.8 , 15.6 ± 2.7 and 77.0 ± 41.8 pg/ml, respectively (Fig. 2A). A significant increase was observed in the IL-6 level in the IL-6RA 12 Gy group

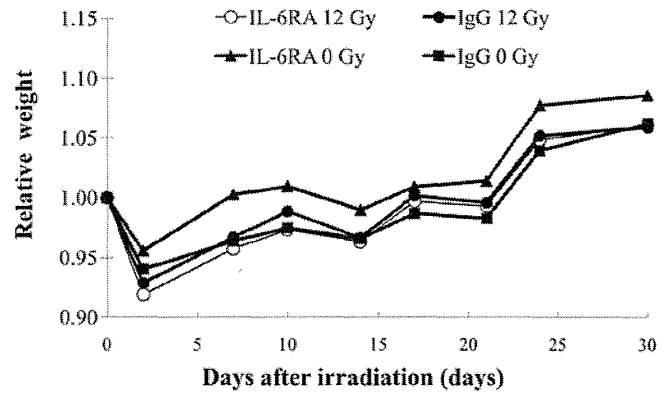


Figure 1. Effect of IL-6RA-treatment on body weight. Data are presented as relative weight using the weight at Day 0 after irradiation for normalization.

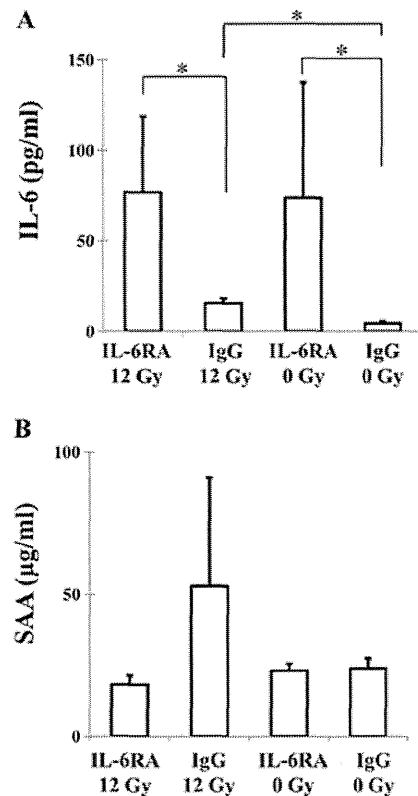


Figure 2. Effects of IL-6RA-treatment on (A) IL-6 and (B) SAA production 30 days after irradiation. Each bar represents the mean \pm SD ($n=6$ /group). *Statistical significance.

compared to the IgG 12 Gy group. The mice in the IL-6RA 12 Gy group also had significantly higher levels than the IgG 0 Gy group. A marked increase in the level of IL-6 was found in the IgG 12 Gy group compared to the IgG 0 Gy group. The SAA level in the IgG 0 Gy, IL-6RA 0 Gy, IgG 12 Gy and IL-6RA 12 Gy groups were 23.9 ± 3.6 , 23.1 ± 2.4 , 52.9 ± 38.1 and 18.2 ± 3.3 $\mu\text{g/ml}$, respectively (Fig. 2B). The mice in the IgG 12 Gy group exhibited higher SAA protein levels, but this was not statistically significant, compared to the other groups (Fig. 2B). The IL-6RA 12 Gy group showed low SAA protein levels in plasma. No significant difference was found in the SAA level between the IL-6RA 0 Gy and IgG 0 Gy groups.

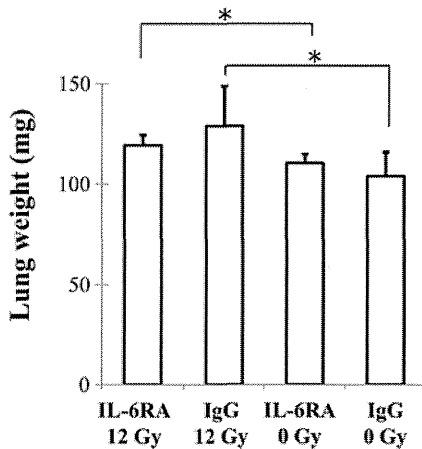


Figure 3. Effect of IL-6RA treatment on radiation-induced lung injury indices 30 days following irradiation. Wet lung weight following 12 Gy of single irradiation to the whole thorax. Data obtained from 6 animals in each group are presented as means \pm SD. *Statistical significance.

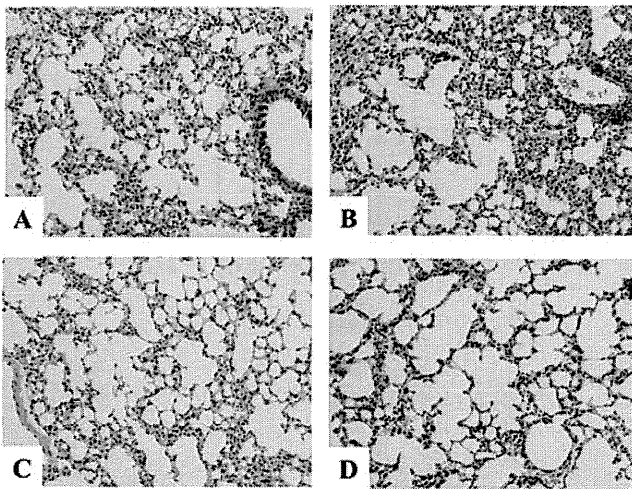


Figure 4. Histological analyses using H&E staining for irradiated or non-irradiated mice lung tissue 30 days after irradiation. (A) IL-6RA 12 Gy, (B) IgG 12 Gy, (C) IL-6RA 0 Gy and (D) IgG 0 Gy.

Wet lung weight was determined as a measure of pulmonary edema and consolidation. There were no differences in the lung weight of the IgG 12 Gy and IL-6RA 12 Gy groups (Fig. 3).

The H&E-stained lungs of the mice in both the IgG 12 Gy and IL-6RA 12 Gy groups showed an increased acute inflammatory infiltration in the interstitium (Fig. 4). However, no significant difference was found between the IgG 12 Gy and IL-6RA 12 Gy groups. No damage to the lung structure was observed in the IgG 0 Gy or IL-6RA 0 Gy groups.

Discussion

Radiation pneumonia and subsequent radiation lung fibrosis are major dose-limiting complications for patients undergoing thoracic radiotherapy. Recent research findings support the existence of a mechanism of cellular interaction between lung parenchymal cells and circulating immune cells, which is mediated by a variety of pro-inflammatory cytokines, chemokines, adhesion molecules and pro-fibrotic cytokines (1,2).

Since IL-6 is a pleiotropic cytokine that plays essential roles in the regulation of the immune response and inflammation, IL-6 receptor monoclonal antibody treatment has been identified as a promising treatment for rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, Castleman's disease and Crohn's disease (16-19). IL-6 has also been implicated in the pathogenesis of radiation pneumonia (9-12) and is synthesized by type II pneumocytes, alveolar macrophages, T lymphocytes and lung fibroblasts (3). We therefore hypothesized that blockage of the IL-6 signaling pathways could offer an attractive therapeutic target for the amelioration of radiation-induced lung injury. However, early IL-6RA treatment was not able to mitigate radiation-induced lung injury (13).

Rübe *et al* (12) showed that radiation-induced release of IL-6 in the bronchiolar epithelium of C57Bl/6J mice could be detected a few hours and several weeks after irradiation. Anscher *et al* (20) reported that long-term administration of the small-molecule inhibitor of TGF- β was more effective in reducing radiation-induced lung toxicity than short-term administration. Rabbani *et al* (21) demonstrated that prolonged administration of the novel catalytic anti-oxidant, AEOL 10150, after irradiation protects against radiation-induced lung injury. However, treatment with AEOL 10150 before and for a short time after irradiation had no significant benefits. Therefore, we hypothesized that long-term continuous administration of IL-6RA might be necessary to reduce lung toxicity. In this study, we used a higher dose and longer course (2 mg of MR16-1 initially, followed by 3 doses of 0.5 mg MR16-1, weekly for 3 weeks) of IL-6RA treatment than we used in our previous study (2 doses of 0.2 mg MR16-1, weekly) (13). In addition, we used the C57Bl/6 strain of mice, which more easily develops radiation-induced lung injury than the Balb/c mice used in the previous study. Usage of a different mice strain or irradiation dose may have resulted in changes in the results from our previous study.

In our previous study, we were not able to administer IL-6RA more than twice, since we were concerned that repeated treatment with a rat antibody would result in the production of mouse anti-rat antibodies. Recently, Tomiyama-Hanayama *et al* (22) examined the effect of IL-6RA concentration, by using the treatment regimen that we used in this study, on renal injury in apolipoprotein E-deficient mice and confirmed the safety of an intensive dose.

We found a significant increase in the IL-6 levels in the radiation and IL-6RA treatment group compared to the radiation only group. Nishimoto *et al* (23) reported that serum IL-6 markedly increased after IL-6RA administration in both rheumatoid arthritis and Castleman's disease through inhibition of IL-6R-mediated consumption of IL-6. Despite the increase in serum IL-6 levels, IL-6RA treatment has been shown to dramatically ameliorate inflammatory manifestations and to normalize the levels of acute phase proteins such as C-reactive protein in rheumatoid arthritis and Castleman's disease. Since one possible explanation for the increase in serum IL-6 following IL-6RA treatment is that IL-6RA may inhibit the clearance of IL-6 from serum, the measurement of serum IL-6 levels only may be a limitation in evaluating radiation pneumonia. Consistent with this report, our data revealed that IL-6RA treatment maintained the same SAA protein level as in the IgG 0 Gy group. Acute phase protein SAA is known as a sensitive systemic marker of inflammation and tissue damage (24).

Furthermore, IL-6, acting synergistically with tumor necrosis factor or IL-1, plays an important role in the induction of the SAA gene and IL-6RA inhibits this synergistic effect of IL-6 on SAA production (25). Since SAA did not increase in the IL-6RA-treated mice receiving irradiation in this study, IL-6 action may be inhibited. We previously observed that IL-6RA treatment suppressed the radiation-induced increase in IL-6 as compared with the IgG control group 50 days after irradiation (13). Such a discrepancy may be due to differences in the protocol of antibody administration and time of assessment.

Our findings suggest that elevation of IL-6 may not be involved to a great extent in the mechanism behind the development of radiation pneumonia, but instead reflects the inflammatory state of the lung due to the development of radiation pneumonia. Measurement of plasma IL-6, as an acute phase inflammatory cytokine, may therefore indicate the severity of inflammatory state of the radiation-induced lung injury, although Rube *et al* (26) reported that IL-6 levels do not provide a predictive risk assessment for radiation pneumonia in patients irradiated for non-small cell lung cancer. The utility of IL-6 measurement should be validated in future studies, since IL-6 also increases in patients with pulmonary diseases such as infectious pneumonia, interstitial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease (27).

Limitations of our study included the lack of evaluation of data over long periods of time and the relatively small number of mice used. We evaluated radiation-induced lung injury in only acute interstitial inflammation (30 days) as IL-6 has been implicated in the pathogenesis of radiation pneumonia. Saito-Fujita *et al* (28) demonstrated that IL-6-knockout mice exhibited attenuated radiation-induced lung fibrosis. Additional research is required to determine the optimal timing, antibody dose and duration for therapy using this approach for the prevention of lung injury after radiation therapy.

In conclusion, the findings demonstrated that intervention using IL-6RA does not ameliorate radiation pneumonia. Therefore, more detailed studies are required to identify the possible strategies for the inhibition of cytokine signaling as a method for mitigating lung injury caused by radiation therapy.

Acknowledgements

The authors are indebted to Kumie Hirai, Kazumasa Minami and Masaru Isono for the excellent technical support.

References

1. Tsoutsou PG and Koukourakis MI: Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 1281-1293, 2006.
2. Brush J, Lipnick SL, Phillips T, Sitko J, McDonald JT and McBride WH: Molecular mechanisms of late normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol* 17: 121-130, 2007.
3. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, McDonald S and Finkelstein JN: A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 99-109, 1995.
4. Chen Y, Williams J, Ding I, *et al*: Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol* 12: S26-S33, 2002.
5. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, *et al*: Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 324: 73-76, 1986.
6. Nishimoto N and Kishimoto T: Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 4: 386-391, 2004.
7. Nishimoto N and Kishimoto T: Interleukin-6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2: 619-626, 2006.
8. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M and Taga T: Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 86: 1243-1254, 1995.
9. Chen Y, Rubin P, Williams J, Hernady E, Smudzin T and Okunieff P: Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 641-648, 2001.
10. Chen Y, Hyrien O, Williams J, Okunieff P, Smudzin T and Rubin P: Interleukin (IL)-1A and IL-6: applications to the predictive diagnostic testing of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 260-266, 2005.
11. Rube CE, Wilfert F, Palm J, *et al*: Irradiation induces a biphasic expression of pro-inflammatory cytokines in the lung. *Strahlenther Onkol* 180: 442-448, 2004.
12. Rube CE, Uthe D, Wilfert F, *et al*: The bronchiolar epithelium as a prominent source of pro-inflammatory cytokines after lung irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 1482-1492, 2005.
13. Ogata T, Yamazaki H, Teshima T, *et al*: Early administration of IL-6RA does not prevent radiation-induced lung injury in mice. *Radiat Oncol* 5: 26, 2010.
14. Chiang CS, Liu WC, Jung SM, *et al*: Compartmental responses after thoracic irradiation of mice: strain differences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 862-871, 2005.
15. Okazaki M, Yamada Y, Nishimoto N, Yoshizaki K and Mihara M: Characterization of anti-mouse interleukin-6 receptor antibody. *Immunol Lett* 84: 231-240, 2002.
16. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, *et al*: Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 50: 1761-1769, 2004.
17. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, *et al*: Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 52: 818-825, 2005.
18. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, *et al*: Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 106: 2627-2632, 2005.
19. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, *et al*: A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 126: 989-996, 2004.
20. Anscher MS, Thrasher B, Zgonjanin L, *et al*: Small molecular inhibitor of transforming growth factor-beta protects against development of radiation-induced lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 829-837, 2008.
21. Rabbani ZN, Batinic-Haberle I, Anscher MS, *et al*: Long-term administration of a small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant, AEOL 10150, protects lungs from radiation-induced injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 573-580, 2007.
22. Tomiyama-Hanayama M, Rakugi H, Kohara M, *et al*: Effect of interleukin-6 receptor blockage on renal injury in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 297: F679-F684, 2009.
23. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N and Kakehi T: Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 112: 3959-3964, 2008.
24. Gabay C and Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340: 448-454, 1999.
25. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y and Yoshizaki K: IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun* 314: 363-369, 2004.
26. Rube CE, Palm J, Erren M, *et al*: Cytokine plasma levels: reliable predictors for radiation pneumonitis? *PLoS One* 3: e2898, 2008.
27. Barthelemy-Brichant N, Bosquée L, Cataldo D, *et al*: Increased IL-6 and TGF-β1 concentrations in bronchoalveolar lavage fluid associated with thoracic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 758-767, 2004.
28. Saito-Fujita T, Iwakawa M, Nakamura E, *et al*: Attenuated lung fibrosis in interleukin 6 knock-out mice after C-ion irradiation to lung. *J Radiat Res* 52: 270-277, 2011.