

放射線治療の発達：特に肺癌に対する定位放射線照射の応用について

寺嶋，廣美
九州大学大学院医学研究院保健学部門医用量子線科学分野

塩山，善之
九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野

野元，諭
九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野

大賀，才路
九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野

他

<https://doi.org/10.15017/9476>

出版情報：福岡醫學雜誌. 99 (1), pp.1-6, 2008-01-25. 福岡医学会
バージョン：published
権利関係：



総 説

放射線治療の発達

—特に肺癌に対する定位放射線照射の応用について—

1) 九州大学大学院医学研究院 保健学部門 医用量子線科学分野

2) 九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学分野

寺嶋廣美¹⁾, 塩山善之²⁾, 野元 諭²⁾, 大賀才路²⁾, 吉武忠正²⁾,

鳥羽隆史²⁾, 渥美和重²⁾, 大西かよ子²⁾, 本田 浩²⁾

はじめに

生命が発生して 35 億年, 宇宙に満ちあふれていた放射線は生物の進化にも影響を与えたであろう。人類が放射線の存在を初めて認識したのは 1895 年にレントゲンによって X 線が発見された時からである。透過した X 線が映し出す画像は生体観察を可能とし, 医学をはじめ科学に革命的な進歩をもたらした。X 線は発見直後から生体を透過すると共に, 皮膚炎や脱毛などの強力な生物作用を起こすことが観察された。癌の治療に放射線の臨床応用が進められ今日に至っている。現在 100 年を経過して見事に花開き, 手術に匹敵するほどの精密な治療法に進化し続けている。放射線治療は身体に優しい治療で, 早期がんから末期がんまで幅広い適応があり, 多くの利点と特徴を備えた治療法である。本稿では放射線治療の発達の歴史, 適応と治療効果について解説する。

1. 放射線照射装置と照射方法の発達

現代のリニアックに代表される外部照射装置と照射法の発達と変遷をみると, この 10~30 年間の発達が目覚ましい。1950 年に放射線治療用の直線加速器 (Linear accelerator, リニアック, ライナック) が完成し, 1970 年代よりリニアックが普及し, 性能の向上と共に放射線治療器の主力となった。1972 年に CT が発明され, 病巣を 3 次元的に確認する事が可能となり, 治療計画装置と照射法に革命的進歩をもたらした。治療計画装置は 1987 年に日本 (京都大学) で CT と一体となった CT シミュレータが開発され, 3 次元の治療計画が可能となった。さらにコンピュータの発達と共に, 治療装置は治療計画装置と一体となった「放射線治療システム」として急速に発達しつつある。現在の精密な治療は定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy, SRT), 定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery, SRS), 強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy, IMRT) へと進歩した。さらには病巣を追跡しながら照射する 4 次元照射, 動体追跡照射 (real-time tumor-tracking radiotherapy) へと進化した。照射精度においても誤差は 1 cm から 1 mm, さらに 1 mm 以下のレベルへと改善され, 手術のレベルに迫っている。特に脳腫瘍において手術とともに根治的治療法としての役割を果たすようになり, 肺癌や肝臓癌, 前立腺癌においても同様である。

また 1970 年代には速中性子線, 陽子線の粒子線治療装置が, 我が国と欧米にて設置され臨床応用が始まった。しかし建設費用が非常に高価であることから, 一般の病院には設置されていない。国家的・地域的プロジェクトとして研究と開発が進んでいる。日本では放射線医学総合研究所で 1970 年に速中性子線治療, 1978 年に陽子線治療, 1994 年に重粒子線 (炭素線) による治療が開始された。2008 年 1 月現在, 国

Hiroshi TERASHIMA¹⁾, Yoshiyuki SHIOYAMA²⁾, Satoshi NOMOTO²⁾, Saiji OHGA²⁾, Tadamasa YOSHITAKE²⁾, Takashi TOBA²⁾, Kazushige ATSUMI²⁾, Kayoko OHNISHI²⁾ and Hiroshi HONDA²⁾

¹⁾ Radiological Sciences Course, Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

²⁾ Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Progress of Radiotherapy and Stereotactic Radiotherapy to the Early Lung Cancer

内でも粒子線治療装置が6施設で稼動し、世界で最も多い国となっており、さらに4箇所で建設準備が進行中である。

2. 放射線治療の適応と役割—外科のメス、内科の薬の役割—

放射線治療は根治的照射から緩和的照射まで適応範囲が広く、悪性腫瘍であれば殆どが適応となる。放射線治療は様々な腫瘍の性質と臓器の耐容性によって、あるいは症状や全身状態なども考慮されて用いられる。ある場合は外科療法のメスと同様な根治的療法としての役割を果たし、ある場合は内科医の用いる薬剤のように対症的役割も果たす事が出来る。手術と同じ局所療法であり、根治的な放射線治療は手術の適応と重複する場合が多い。

3. 定位放射線治療とその適応

癌の治療において近年大きく変化し進歩したものに脳腫瘍、肺癌がある。いずれも手術が第一選択であった癌であるが、定位放射線治療にて手術と同等の治療成績が得られるようになった。定位放射線照射法とは「多軌道の回転照射あるいは多門照射を用いて、小病変に対して線量を集中的に照射する方法で、照射野の中心精度が頭部では±1 mm以内、体幹部では左右背腹が±5 mm以内、頭尾が±10mm以内のもの」と定義されている。定位放射線治療の発端となったのは、1951年にスウェーデンの脳外科医 Lars Leksell が stereotactic radiosurgery という概念を提唱して治療を行ったことに始まる¹⁾。最初は200 KVのX線を用いたものであったが、1968年にレクセルガンマユニットを完成し、カロリンスカ大学に設置して治療を始めた。201個のコバルトから集中するガンマ線により、癌を手術と同様に1回で治療することからガンマナイフと名づけられた。リニアックを用いた方法は1974年にLarssonによって紹介された²⁾。これが契機となり一般的な放射線治療器であるリニアックに改良を加え、X線の集中精度を高める照射方法として発達したのが定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy, SRT) である。その方法は脳腫瘍にとどまらず、頭頸部腫瘍、肺癌、肝臓癌、前立腺癌へと適用されるようになった。

1回の照射で治療する場合を定位手術的照射 (Stereotactic Radiosurgery, SRS)、分割して照射を行う場合を定位放射線治療 (Stereotactic radiotherapy, SRT) とし、両者を合わせて定位放射線照射 (Stereotactic irradiation, SRI) と定義された。

この方法により、通常の照射方法では困難とされるような大線量を投与できることになり、腫瘍制御率が大幅に改善された。一回の線量は一般に広く用いられてきた2Gy、週5回の通常分割照射と異なり大きく、1回が3Gy~35Gyである。そのため biological effective dose (BED, 生物学的等価線量) に換算することで評価し、通常分割照射と比較することができる。計算方法は Linear quadratic model (LQ モデル) に基づいて算出する。10Gy × 5~6回、12Gy × 4~5回、15Gy × 3~4回ではBED 100Gy以上となる。その効果を通常の分割照射60Gyに比べると、短期間に照射されるため腫瘍の再増殖がなく、約2倍の生物学的効果を生ずると考えられている。

4. 肺癌への定位放射線治療の応用と治療成績の向上

1) 早期肺癌への応用

肺癌において放射線の線量を増加すれば局所制御率は向上することは推測されていたが、周囲の正常な肺の耐容量を超えると放射性肺炎や肺線維症を来すため70~80Gyが限度であった。近年、定位放射線治療により100Gy以上の投与が可能となり制御率が急速に向上した。このような方法が始まったのはまだ10数年前のことである。

1998年、Uematsuら³⁾は肺癌に対してCTとリニアックを同室に一体化して定位放射線治療を行い、その良好な治療成績を報告した。2005年、永田ら⁴⁾は肺癌に対する定位放射線治療の phase I/II study を行って、その成績を報告した。2006年、大西ら⁵⁾はI期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績を、全国14施設からの300症例を集計し報告した。対象は医学的手術不能例が190例、医学的手術可能例が110

例の計 300 例であった。照射線量は 1 回 3～35Gy、総線量 20～69Gy で、BED は腫瘍の $\alpha/\beta = 10$ として計算すると 57～180Gy となり中間値は 108Gy であった。5 年局所制御率は BED100Gy 以上群で 83.1% と良好で、BED100Gy 未満群の 44.2% と有為差を認めた ($p < 0.0001$)。手術不能群と手術可能群についての検討では、手術不能群での 5 年粗生存率では BED100Gy 以上群で 43.1%、BED100Gy 未満群で 24.5% と BED100Gy 以上群が有為差をもって良好であった。手術可能群でも BED100Gy 以上で 72.0%、100Gy 未満群で 49.6% といずれも有為差をもって 100Gy 以上群が良好であった。手術可能群でかつ BED100Gy 以上の症例では、5 年粗生存率は stage I A で 74.1%、stage I B で 67.8% と最も良好であった。国内では呼吸同期照射や動体追跡照射などの開発が進み、現在大規模な多施設共同試験が進行中である。

早期肺癌の手術成績に関しては、日本と米国からの報告がある (表 1)^{6)~9)}。国内では 2001 年、Naruke ら⁶⁾が国立がんセンターにおける手術成績を 5 年粗生存率では T1N0M0 で 71%、T2N0M0 で 44% であったと報告した。2002 年、白日ら⁷⁾は肺癌外科手術例の全国集計を行い、5 年粗生存率は T1N0M0 で 72%、T2N0M0 で 50% であったと報告した。国外では 2000 年、Mountain⁸⁾の報告では、T1N0M0 で 67%、T2N0M0 で 57% であった。2007 年 Chang ら⁹⁾は米国における手術成績をまとめて報告した。Surveillance, Epidemiology, and End Result Priogram データベース内で、1988 年～1997 年に根治的外科的切除を受けた非小細胞肺癌 stage I A 期症例、10,761 例の術後生存率を解析した。その結果は 5 年全生存率 58% であった。Ohnishi ら¹⁰⁾は定位放射線治療例 245 例の多施設例の集計で、5 年粗生存率は T1N0M0 77%、T2N0M0 68% と報告した。以上より、手術群と比較しても少なくとも定位放射線治療の成績は劣ってはいないことは言える。

また、大西ら¹¹⁾は肺癌における手術と放射線治療の後遺症発生率を比較し、定位放射線治療のほうが合併症が少ないことを指摘している (表 2)⁷⁾⁹⁾。

2) 九州大学病院放射線科における肺癌治療への取り組み

a) I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療

九州大学病院放射線科では 2003 年 4 月より原発性肺癌、転移性肺癌、孤立性肝腫瘍に対する定位照射を開始した¹²⁾。肺癌では手術不能または手術拒否の I 期非小細胞肺癌に対して、定位放射線治療を行っている。末梢型では 1 回 12Gy、総線量 48Gy/4 回を標準プロトコールとし、3 次元固定多門照射を用いた体幹部定位照射で治療を行っている。本プロトコールは、参加している JCOG 放射線治療グループで行っている I 期非小細胞肺癌に対する体幹部定位照射の、前向き臨床研究で採用している治療方法である。肺門部 I 期癌に関しては、中枢側気管支、肺動脈などの大血管に対する影響を考慮し、通常分割 3 次元照射に定位照射を組み合わせる方法で、腫瘍制御確率の増加と副作用の低減を図っている。治療計画は 5 mm のマ

表 1 定位放射線治療と手術成績 (5 年生存率)

	T1N0M0	T2N0M0
海外手術成績 ⁶⁾ (2000)	67%	57%
国立がんセンター手術成績 ⁷⁾ (2001)	71%	44%
肺癌手術例日本全国調査 ⁸⁾ (2002)	72%	50%
肺定位照射治療成績 ⁹⁾ (2004)	77%	68%

表 2 肺癌における死亡率と後遺症発生率⁷⁾⁹⁾

治療法と年齢	死亡率	後遺症発生率
肺葉切除 (全体)	2.9%	15%
60 歳未満	1.3%	7%
60～80 歳	5.5%	14%
80 歳以上	8.1%	20%
定位照射	0.5%	2%

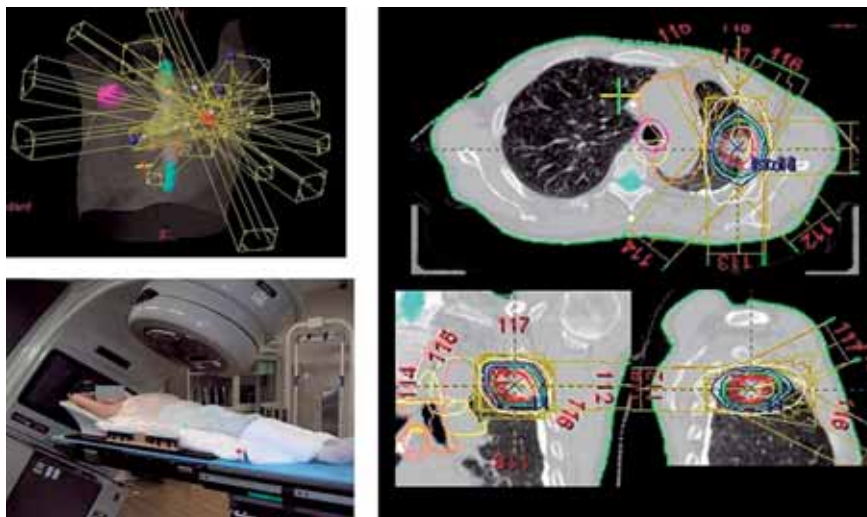


図1 肺癌定位放射線治療：48Gy/4分割/4日間，固定8間照射

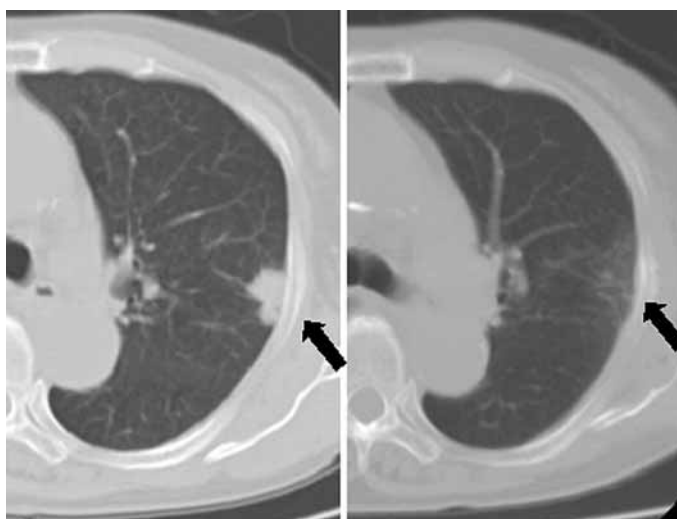


図2 75才，女性，左上葉，扁平上皮癌（cT1N0M0，I A期）
（48Gy/4fr. 3D CRT 7門照射）
左，治療前，左上葉に20mm大腫瘍（→）あり。
右，治療後 1年，腫瘍は消失（→）。

ルチリーフコリメータ（MLC）を用いた照射野形成，3次元シミュレーションによる至適照射方向とビーム数の決定など，正常組織への線量低減，ひいては副作用の低減に努めている¹³⁾。また，FDG-PET画像を治療計画CTと融合させ，腫瘍部の活動性病変の把握に活用し，正確な治療範囲の決定に努めている。2003年4月より肺腫瘍（原発，転移）および，肝腫瘍にて2007年12月までに150例以上の症例に行った。2006年3月までに行った組織診断が確定したI期非小細胞肺癌68例の治療成績は，2年生存率で86%，（T1：89%，T2：79%）であり，局所制御率では全体で88%（T1：95%，T2：72%）と良好であった。

図1にI期非小細胞肺癌症例の定位放射線治療の治療計画と線量分布を示す。図2に，非小細胞肺癌，cT1N0M0，例の定位放射線治療例を示す。48Gy/4分割/4日間の治療にて，腫瘍は消失した。腫瘍部への線量集中が得られる事により，照射される正常の肺野が減少し，同部への線量が低減化されている。体幹部定位放射線治療では腫瘍が呼吸や心拍などで移動することから，治療中にelectronic portal imaging device（EPID）を用いてシネ画像上のターゲットの位置とそのずれをモニタリングすることが重要である。現在，EPID画像を用いたターゲットの位置とずれを，インプラントマーカーなしに推定する方法の開発を行っている¹⁴⁾。

b) 進行肺癌，再発例に対する治療

肺癌全体の1/3を占めるⅢ期非小細胞肺癌は5年生存率が10%以下と不良であり，放射線治療とCDDPを主体とした化学療法との併用が積極的に行われている。潜在性遠隔転移の制御と局所効果の増強により，生存率の向上が期待される。日本のグループ（JCOG）による比較試験では5年生存率で15.8%：8.9%と放射線単独群に比して化学療法併用群が優れていた。九州大学病院放射線科ではⅡ期以上の症例に関しては，基本的には化学療法を併用し，1回1.8～2.0Gy，総線量60～70Gyの照射を行っている。非治癒切除に終わった症例に対する術後照射，疼痛や呼吸困難などの症状の緩和を目的とした治療なども行っており，肺がんにおける放射線治療の役割はきわめて大きいと考える。また，ハイパーサーミア（温熱療法）は放射線抵抗性の癌や再発癌にも有効であり，放射線と化学療法の増感作用があることから積極的に併用している。特にパンコースト型肺癌では放射線治療との併用にて，局所制御率の向上が認められている¹⁵⁾。また，放射線治療後の再発例では追加照射は有害事象を発生させる危険性から控えることが多い。その様な症例においても，化学療法と温熱療法の併用療法は行うことが可能であり，抗がん剤の増強効果が得られ局所の制御率が向上する。

まとめ

現在，我が国における癌全体の5年生存率は50%を上回るようになり，「癌は不治の病」とのイメージではなくなった。しかし完治するまでの数年にわたる転移や再発の恐れ，疼痛と精神的な孤独感への漠然とした不安など，患者を悩ませる病気である事には変わりはない。放射線治療は手術や化学療法に比べて侵襲が少なく高齢者を含め広い範囲で適用出来る長所を持っている。そのシステムや技術の進歩により，臓器によっては早期発見，早期治療の効果が大きく，手術と同等な治療成績が得られる癌も増加している。しかし我が国では手術や化学療法に偏った治療法が選ばれる場合が多い。国内に800台のリニアックが設置されているにも拘わらず，癌治療において放射線治療の利用率はまだ20%台であり，米国の60%に比べても十分な認識と活用がなされていないのが実状である。癌の治療では治癒と延命を目指すことはもちろんであるが，単に生存期間の延長のみではなく，より良いQuality of life（QOL）を保持しつつ有意義な人生を送る事が重要視されるようになった。放射線治療は身体に優しい治療で根治的にも緩和的にも適応できる治療法であり，もっと利用されて良い治療法である。高齢者がますます増加する社会となり，高精度放射線治療や粒子線治療などの非侵襲的治療の普及への期待が高まっている。

参 考 文 献

- 1) Leksell L : The stereotactic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand 102 : 316-319, 1951.
- 2) Larson B, Linden K and Sarby B : Irradiation of small structures through the intact skull. Acta Radiol Ther Phys Biol 13 : 512-534, 1974.
- 3) Uematsu M, Shioda A, Tanaka K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, Ozeki Y and Aoki T : Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients : A preliminary experience. Cancer 82 : 1062-1070, 1998.
- 4) Nagata Y, Takayama K, Matsuo, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto M, Sakamoto M, Mitsumori K, Shibuya N and Araki N : 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.
- 5) 大西 洋, 永田 靖, 平岡真寛, 白土博樹, 五味光太郎, 山下 孝, 有本卓郎, 新部 譲, 早川和重, 高井良尋, 木村智樹, 武田篤也, 大内 敦, 晴山雅人, 小久保雅樹, 原 竜介, 伊丹 純, 山田和成 : I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績—日本他施設共同研究グループの14施設300症例の成績—. 臨床放射線 51 : 1145-1153, 2006.
- 6) Mountain CF : The international system for staging lung cancer. Semin Surg Oncol 18 : 106-115, 2000.
- 7) Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H and Asamura H : Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification : the Japanese experience. Ann Thorac Surg 71 : 1759-1764, 2001.
- 8) 白日高歩, 小林絃一 : 肺癌外科手術例の全国集計に関する報告. 肺癌 42 : 555-566, 2002.

- 9] Ohnishi H, Araki T and Shirato H : Stereotactic hypofractionated high dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma : clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 101: 1623-1631, 2004.
- 10) Chang MY, Mentzer SJ, Colson YL and Linden PA : Factors predicting poor survival after resection of stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 134 : 850-856, 2007.
- 11] 大西 洋, 佐野尚樹, 荒木 力 : 体幹部定位放射線治療 ; その革命的意義の現状と将来. *臨床放射線* 51 : 583-595, 2006.
- 12] Shioyama Y, Nakamura K, Anai S, Sasaki T, Ohga S, Saku M, Urashima Y, Yoshitake T, Toba T, Terashima H and Honda H. Stereotactic radiotherapy for lung and liver tumors using a body cast system: setup accuracy and preliminary clinical outcome. *Radiation Medicine* 23(6) : 407-413, 2005.
- 13) Yoshitake T, Nakamura K, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Toba T, Shiinoki T, Anai S, Terashima H, Kishimoto J and Honda H. Breath-hold monitoring and visual feedback for radiotherapy using a charge-coupled device camera and a head-mounted display : system development and feasibility. *Radiation Medicine* 26(1) : 50-55, 2008.
- 14) 穴井重男, 有村秀孝, 吉留郷志, 中村和正, 塩山善之, 野元 諭, 鬼塚昌彦, 寺嶋廣美 : 対幹部定位放射線治療における EPID ポータル画像を用いたターゲット位置のずれ量推定方法の開発. *日本放射線腫瘍学会誌* 19 : 245-252, 2007.
- 15) Terashima H, Nakata H, Yamashita S, Imada H, Tsuchiya T and Kunugida N : Pancoast tumor treated with combined radiotherapy and hyperthermia-a Preliminary study-. *Int J Hyperthermia*, 7 : 417-424, 1991.

(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

寺嶋 廣美 (てらしま ひろみ)

九州大学大学院医学研究院保健学部門医用量子線科学分野

◆**略歴** : 昭和 45 年 3 月 山口大学医学部卒業・昭和 45 年 4 月 九州大学医学部放射線科学教室入門・昭和 51 年 4 月 国立病院九州がんセンター放射線科・昭和 55 年 4 月 産業医科大学講師 (医学部放射線科)・昭和 62 年 7 月 産業医科大学助教授 (医学部放射線科)・平成 9 年 7 月 九州大学医療技術短期大学部助教授・平成 11 年 3 月 九州大学医療技術短期大学部教授・平成 14 年 10 月 九州大学教授 (医学部保健学科)・平成 19 年 4 月 九州大学教授 (大学院医学研究院)

◆**研究テーマ** : 放射線医学, 放射線腫瘍学, がんの温熱療法

放射線腫瘍学 : 放射線治療もここ 10 年間の進歩はめざましく, 線量の集中が可能となった事でピンポイント的な照射ができるようになった。早期の, 肺癌, 肝臓癌, 前立腺癌や 3 cm 以下の脳腫瘍などは, まさに“切らずに治す”ことも可能となった。

ハイパーサーミア (温熱療法) : 動物実験でその効果を確信し, 放射線治療と温熱療法の併用を臨床に移した。肺癌で確かな手ごたえを感じ, 進行がんにも有効で今も続けている。

◆**趣味** : 山歩き, その他, ハーモニカ, 釣り, 音楽鑑賞