

特集1：最新医療における放射線の役割

最新医療における放射線治療の役割

生島 仁 史

徳島大学病院放射線部

(平成18年10月30日受付)

(平成18年11月5日受理)

はじめに

がん治療における低侵襲性の希求と、高精度放射線照射装置及び画像診断装置の普及により、本邦における放射線治療患者数は急速な増加傾向を見せている。新たな照射技術の開発は高い精度で大線量を病巣に集中させることを可能とし、それによって得られる良好な局所制御から手術の代替療法となった領域も多い。本稿では最新の放射線照射技術を紹介し、現代医療における放射線治療の役割について概説する。

高エネルギー放射線治療システム

放射線治療は照射方法により外部放射線治療と密封小線源治療に大別される。外部放射線治療は高いエネルギーの放射線を体外から病巣に照射する治療法であり、放射線治療の多くはこの外部照射法により施行されている。近年、各種画像診断装置と照射技術の進歩により外部放射線治療精度は著しく向上した。CT、MRI、PETにより取得した腫瘍や周囲正常組織のデータを用いて放射線照射範囲を設定していく Image-Guided Radiation Therapy (IGRT) や三次元的に照射することで腫瘍に局限して高い線量を投与できる Stereotactic Radiosurgery (SRS) は副作用を増加させることなく腫瘍制御率を格段に高めることが可能である。これらの高精度外部放射線治療は従来手術が第1選択とされてきた脳腫瘍や肺腫瘍に対しても病巣数やサイズが適応内であれば手術と同等の局所制御が期待できる治療法である。密封小線源治療は、小さな放射線源を癌に近接させて照射する治療方法で、口腔内癌、食道癌、早期肺門部癌、胆管癌、女性器癌、前立腺癌に対して適用される。初期の口腔内癌、表在食道癌、低リスク前立腺癌では機能や形態を温存し

ながら手術に匹敵する治療成績が得られている。また、子宮頸癌に対しては密封小線源治療によって適切な線量配分が実現できるため、局所進行癌であっても殆どの症例で原発巣を制御することが可能である。

徳島大学病院放射線部の高エネルギー診療部門は、外部放射線治療のために3次元放射線照射計画が可能な治療計画装置2台と放射線エネルギーの異なる3台の直線加速器を設置しており IGRT, SRS や Stereotactic radiotherapy (SRT: 分割定位放射線治療) が可能である。密封小線源治療は、比放射能の高い小さなイリジウムペレット線源を遠隔操作で癌病巣に挿入することができる遠隔操作式後装填システム (Remotely controlled after-loading system: RALS) と前立腺癌治療専用のヨウ素125永久挿入システムを設置している (図1)。放射線治療装置および治療計画装置は同一の放射線治療管理システムで統括され放射線治療に必要なさまざまなパラメータの管理・設定・照合・記録を行っている。また、病院情報システムや画像統合診断管理システムとオンラインで結合し患者基本情報や画像情報を取得、治療実施データを配信している。病院情報端末からの放射線治療オー

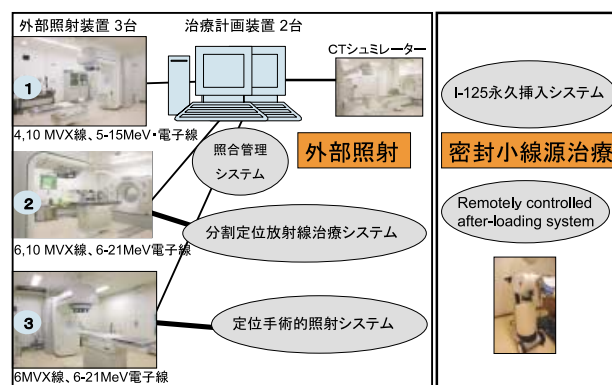


図1 徳島大学病院の高エネルギー放射線治療システム

ダーに始まる外部放射線治療に関するデータフローを図2に示す。放射線治療計画は、治療装置上の座標系を正確に再現できるCT画像を元に立案していく。病巣描出に優れるMRIやPET/CTの画像データは統合画像診断管理システムからオンラインで放射線治療計画装置に取り込みCTデータに重ね合わせることで病巣の輪郭抽出に利用している。立案された治療計画データは照射データ照合管理システムに転送され、これにより直線加速器を制御し実際の照射が行われる。治療開始時の照射位置照合写真は統合画像診断管理システムへ、照射日、照射線量や回数などの実施データは放射線治療データベースサーバに送信され病院医療情報端末から参照することが可能である。

放射線治療が標準的治療となる疾患

多くの頭頸部癌で機能・形態温存を目的とし放射線治療が標準的治療となっている。その代表である声帯癌はⅠ期、Ⅱ期例に対して発声機能を温存する目的で放射線治療が選択され、Ⅰ期では80~95%が局所制御される¹⁾。リンパ節転移、血行性転移が極めて少ないことから放射線治療のみで根治が可能な癌といえる。上咽頭癌は放射線感受性が高い未分化癌、低分化扁平上皮癌が多いことや解剖学的に手術が困難であることより転移を有する症例以外の全例において化学放射線療法が第一選択の治療法となる。小さな上咽頭癌であれば治癒の可能性は高く、80~90%の生存率が得られる²⁾。他にⅠ~ⅣA期子宮頸癌、ⅢB期肺癌、Ⅲ期食道癌、Ⅰ~Ⅲ期前立腺癌、Ⅰ・Ⅱ期悪性リンパ腫において、放射線治療が第一選択の治療

方法あるいは標準的治療法の選択肢の一つとなっている。現在、その多くの領域において放射線増感効果のある抗癌剤を同時併用する化学放射線療法による治療成績の向上が示されている。1999年のAmerican Society of Clinical Oncologyでは、局所進行子宮頸癌の放射線治療に関する5つのランダム化比較試験³⁻⁷⁾のすべてにおいて、化学療法同時併用による30~50%の癌死亡率低下が報告され(図3)、これをうけた米国National Cancer Instituteは、子宮頸癌の放射線治療にシスプラチンを含む化学療法同時併用を行うことが望ましいとする異例のClinical announcementを行った。対象患者の背景や放射線治療法自体に本邦と異なる要素を含んでおりそのまま日本人女性に適用することには問題がある⁸⁾が、30年間進歩の認められなかったこの疾患の治療において成績改善を期待させるevidenceである。従来、手術が第一選択の治療であり手術不能例が放射線治療に回されることが一般的であった食道癌も最近になり化学放射線療法が標準的治療として位置づけられるようになった。1999年Cooper⁹⁾らによって切除可能な局所進行食道癌に対する化学放射線療法の有用性が報告されて以来、国内外で進行食道癌に対する化学放射線療法が普及した。手術単独、もしくは化学放射線療法後に必要ならば手術を追加するというのが現段階での標準治療である。

手術の代替療法としての役割

1951年にLeksell¹⁰⁾によってはじめられたSRSは、病変部を選択的に治療する照射技術である。SRSには201個のコバルト線源から定位的に照射されるガンマ線を1点

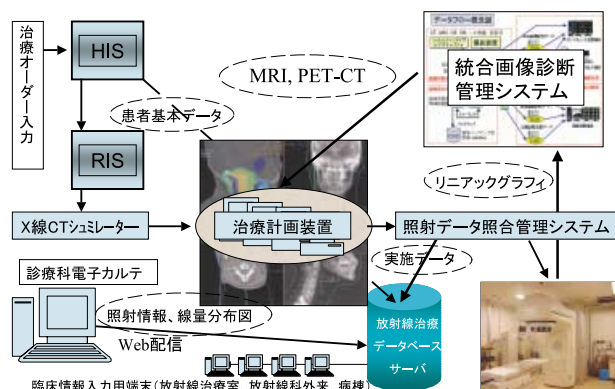


図2 放射線治療に関するデータフロー

HIS: Hospital Information System, RIS: Radiology Information System

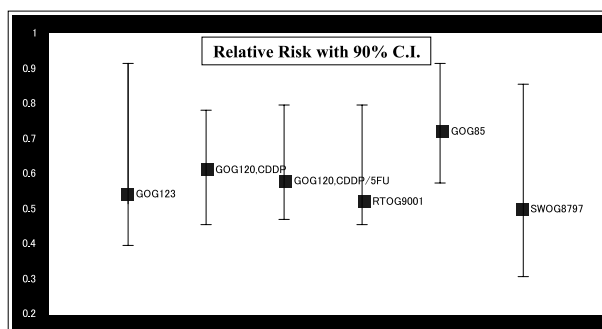


図3 化学放射線療法に関する5つのランダム化比較試験から報告された生存の相対危険度推定値

GOG: Gynecologic Oncology Group, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, SWOG: Southwest Oncology Group, C. I.: Confidence interval

に集中させる方法（ガンマナイフと称される）と直線加速器からのX線を円弧状の運動をさせながら照射し集光させる方法の二つがある。本邦では1998年の保険収載以後急速に普及し、最大径3 cm以下4箇所以下の転移性脳腫瘍に対しては手術に代わって標準的治療法となった。当初は頭部専用の治療装置であるガンマナイフのみであったが、同様の治療を汎用の直線加速器で実現させるシステムが開発された。直線加速器による定位放射線照射は品質保証・品質管理に関してガンマナイフに比しはるかに高度な技術が必要とされるが、放射線生物学的に利点のあるSRTが可能である点や体幹部への適応拡大が可能な点で優れており、2004年度には肺および肝腫瘍に対しても保険収載されている。国内の複数の施設から報告されたI期非小細胞肺癌245病巣に対する定位放射線治療の局所制御率は経過観察期間24ヵ月で86.5%¹¹⁾と高く、重篤な有害事象は殆ど生じていない。胸腔鏡下手術やラジオ波焼却療法と競合する領域ではあるが、低浸襲性においてSRTが最も優れており、晩期放射線有害事象を含めた治療成績の客観的な評価がなされれば、I期肺癌に対しても手術の代替療法となり得る治療法である。

口腔内癌や女性器癌に対して、ラジウムやセシウムによる治療が約1世紀に亘って行われてきた密封小線源治療はRALS導入により大きな変革を遂げた。治療時間が短縮されたことにより患者の身体的負担は著しく軽減され、アプリケーション開発は多くの臓器への密封小線源治療の適用を可能とし術者の被曝も無くなった。現在では子宮をはじめとした女性器癌、口腔内癌、軟部組織腫瘍、胆管癌、早期肺門癌に対して施行されている。また本邦で2003年から実施可能となった低リスク前立腺癌に対するヨウ素125永久挿入療法は、先行する米国で前立腺全摘術に匹敵する成績が示していること、身体的負担が少ないことから前立腺全摘術の代替療法として今後最も治療件数の増加が予想されている治療法である。

緩和医療における放射線治療の役割

緩和的放射線治療は癌の転移や直接浸潤による疼痛、浮腫、神経症状の改善を目的に行われている。根治的放射線治療に比較して患者の身体的負担は軽度であり、全身状態が不良であってもその適応を検討することができる。緩和医療への関心の高まりに伴って紹介患者数は増加し、徳島大学病院における2005年新規放射線治療患者

670人の中で緩和治療目的のみの患者は127人（19%）に及んでいた。転移性骨腫瘍は緩和的放射線治療が最も多く適用される疾患である。疼痛緩和効果は70～80%の症例に認められ、約40%で完全緩解が得られる¹²⁾。通常の治療は2週間を要するが、全身状態を考慮してさらに短期で照射する方法もある。疼痛軽減は照射開始後2週間以内に出現し数ヶ月以上維持できることが多い。疼痛を伴う病巣である限り、原発臓器や組織型に関係なく治療適応があり、放射線抵抗性腫瘍とされる悪性黒色腫や腎細胞癌であっても同程度の治療効果を期待できる。上大静脈症候群は胸部疾患により上大静脈が閉塞あるいは高度に狭窄される結果、上大静脈を經由する心への血液還流が障害され頸部から顔面・上肢に鬱血をきたすことを特徴とする病態である。さまざまな胸部疾患がその原因となるが、85～97%は悪性腫瘍であり肺癌が約80%で最も多く、放射線治療は、主に非小細胞肺癌において第1選択の治療方法となる。主に肺癌による上大静脈症候群を対象とした放射線治療の有効性は、症状改善率が70～94%¹³⁾であり、自覚症状の改善は治療開始後3～4日、他覚的な臨床所見の改善は1～3週で認められる。悪性腫瘍患者の約5%に生じる¹⁴⁾脊髄圧迫症候群は脊髄神経障害、疼痛、脊椎支持性破綻をきたす病態で、原疾患の殆どが進行期である。予後が限られた状況で患者のQOLを著しく低下させる本病態に対する治療においては、迅速な診断と適確な治療方法の選択がなされなければならない。脊髄機能予後を予測する場合最も重要な因子は治療開始時の神経症状であり、完全対麻痺は脊髄梗塞を意味し不可逆であることが多い。放射線治療開始時に歩行可能な症例であれば約80～95%で歩行機能が維持され、不全対麻痺例でも約35～65%に歩行機能回復が得られるが、完全対麻痺に至ると僅かに0～30%に歩行機能回復が認められるのみである¹⁵⁻²¹⁾。脊髄圧迫症候群の治療に関してはカナダから文献的考察に基づくガイドラインが示されたが²²⁾、放射線治療へのステロイド大量療法併用の有効性、神経症状発現前の症例に対する放射線治療の有効性が明らか²³⁾な以外は、放射線治療の至適線量・分割方法や手術適応、中等量のステロイド併用などについて明確な指針を与えるものはなく、今後さらに研究を重ねる必要がある。

おわりに

癌診療においてその重要性を増してきた放射線治療で

あるが、本邦と米国を比較するとまだ大きな隔りがある。癌患者が放射線科を初診で訪れることはなく、各診療科で治療方針が決定された後で紹介を受けることが一般的であるため、その適応が常に適切に判断されているとはいえない。癌の治療方針を決定する場面において、患者に対して常に放射線治療に関する適切な説明がなされることが必要である。

文 献

- 1) Mittal, B., Rao, D. V., Marks, J. E., Perez, C.A.: Role of radiation in the management of early vocal cord carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 9 : 997 1002 ,1983
- 2) Bailet, J. W., Mark, R. J., Abemayor, E., Lee, S. P., *et al.*: Nasopharyngeal carcinoma: Treatment results with primary radiation therapy. *Laryngoscope* ,102(9) : 965 972 ,1992
- 3) Morris, M., Eifel, P. J., Lu, J., Grigsby, P. W., *et al.*: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 340 : 1137 1143 ,1999
- 4) Rose, P. G., Bundy, B. N., Watkins, E. B., Thigpen, J.T., *et al.* : Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 340 : 1144 1153 ,1999
- 5) Keys, H. M., Bundy, B. N., Stehman, F. B., Muderspach, L. I., *et al.*: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* , 340 : 1154 1161 ,1999
- 6) Whitney, C. W., Sause, W., Bundy, B. N., Malfetano, J. H., *et al.* : Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 1339 1348 ,1999
- 7) Peters, W. A 3rd, Liu, P. Y., Barrett, R. J 2nd, Stock, R. J., *et al.*: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* , 18 : 1606 1613 ,2000
- 8) Ikushima, H., Osaki, K., Furutani, S., Yamashita, K., *et al.* : Chemoradiation therapy for cervical cancer : Toxicity of concurrent weekly chemotherapy, *Radiation Medicine*, 24(2) ,115 121 ,2006
- 9) Cooper, J. S., Guo, M. D., Herskovic, A., Macdonald, J.S., *et al.*: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer : long-term follow-up of a prospective randomized trial(RTOG85 01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA*, 281(17) : 1623 1627 ,1999
- 10) Leksell, L. : The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta. Chir. Scand.*, 102 : 316 319 ,1951
- 11) Onishi, H., Araki, T., Shirato, H., Nagata, Y., *et al.* : Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non small cell lung carcinoma. *Cancer*, 101 : 1623 1632 ,2004
- 12) Blitzer, P.H.: Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* ,55(7) : 1468 1472 ,1985
- 13) Rodrigues, C. I., Njo, K. H., Karim, A. B. M. F.: Hypofractionated radiation therapy in the treatment of superior vena cava syndrome. *Lung Cancer* ,10 : 221 228 , 1993
- 14) Pigott, K. H., Baddeley, H., Maher, E. J. : Pattern of disease in spinal cord compression on MRI scan and implications for treatment. *Clinical Oncology* , 6 : 7 10 ,1994
- 15) Young, R. F., Post, E. M., King, G. A. : Treatment of spinal epidural metastases. *J. Neurosurg.*, 53 : 741 748 , 1980
- 16) Findlay, G. F. : Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 47 : 761 768 ,1984
- 17) Landmann, C., Hunig, R., Gratzl, O. : The role of laminectomy in the combined treatment of metastatic spinal cord compression. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* , 24 : 627 631 ,1992
- 18) Leviov, M., Dale, J., Stein, M., Ben-Shahar M., *et al.* : The management of metastatic spinal cord compression: A radiotheapeutic success ceiling. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 27 : 231 234 ,1993
- 19) Sundaresan N, Sachdev VP, Holland JF, Moore, F., *et al.* : Surgical treatment of spinal cord compression

- sion from epidural metastasis. *J. Clin. Oncol.* ,13 : 2330-2335 ,1995
- 20) Helweg-Larsen, S. : Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. *Acta. Neurol. Scand.*, 94 : 264-275 ,1996
- 21) Maranzano, E., Latini, P., Perrucci, E., Beneventi, S., *et al.* : Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression : An effective and feasible treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* , 38 : 1037-1044 ,1997
- 22) Loblaw, D.A., Laperriere, N.J. : Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: An evidence-based guideline. *J. Clin. Oncol.* ,16 : 1613-1624 ,1998
- 23) Sorensen, S., Helweg-Larsen, S., Mouridsen, H., Hansen, H. H. : Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy : A randomised trial. *Eur. J. Cancer*, 1 : 22-27 ,1994

Current status of radiation therapy

Hitoshi Ikushima

Division of Radiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

New technologies of radiation therapy such as image-guided radiation therapy, stereotactic irradiation, and brachytherapy using remotely controlled after-loading system have made it possible to deliver ideally distributed radiation dose to the target with great accuracy, while sparing the adjacent organs. As a result, tumor control rate by radiation therapy improved markedly and became excellent alternative to surgery for asymptomatic or mildly symptomatic brain tumors, early stage lung cancer, and low-risk prostate cancer. In locally advanced stage of cancer, randomized controlled trials established the chemoradiation therapy as a standard treatment option for patients with head and neck cancer, lung cancer, esophageal cancer, and cervical cancer. Radiation therapy is also a valuable treatment for palliation of local symptoms caused by cancer with consistently high response rates.

Key words : radiation therapy, chemoradiation therapy, image-guided radiation therapy, stereotactic irradiation, brachytherapy