

最近の放射線治療の動向：定位放射線治療と寡分割照射について

弘前大学 細川洋一郎

はじめに

癌の原因は、遺伝子の変異による組織の異常増殖であり、従って長く生きることが可能になるほどに、遺伝子の異常をきたす機会が多くなり増加する。従って、高齢化社会に突入した日本人には避けられない疾患であり、治療成績向上のため色々な治療法が試行されてきた。現在、癌の治療は、手術療法、放射線療法、化学療法で行われており、このことは、癌に対してこれらの治療が有用であるという証左でもある。放射線は一般に人体に有害であり、低線量における診断用の放射線の利用において議論、特に低線量域における発癌が話題にされるが、放射線治療では、その有害性を利用して癌細胞を撲滅する。大別して、放射線治療は、大型の照射装置で人体外部から照射する外部照射と、放射性元素を封入して、その線源を組織に刺入したり、腔内に装填したりして照射する密封小線源治療がある¹⁾。本稿では、進歩の著しい外部放射線治療装置がもたらした定位放射線治療を概説する。

放射線治療機器の進歩と定位放射線治療の成立

医用工学の発達に伴い、画像上で腫瘍の描出が可能になり、さらに CT 画像上に照射された線量が表示されるようになったことから、治療計画を画像上で 3 次元的にシミュレーションすることが可能となっている（図 1）。また、治療装置自体における、マルチリーフコリメーターの開発および制御技術の向上により、直線加速器の照射野形状の自由度が増大し、照射方向から、腫瘍の形状に合わせた照射が可能になった（図 2）。このように、治療

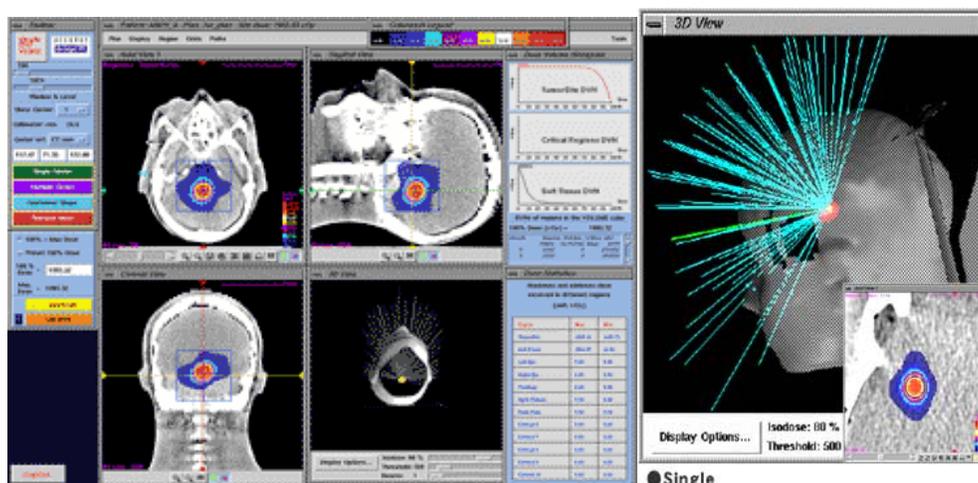


図 1 サーバーナフによる治療計画例（千代田テクノル資料）

計画のシミュレーション技術と、照射野形状の多様化と、精度の向上が定位放射線治療という新しい放射線治療技術を生み出した。定位照射とはピンポイント照射ともよばれ、照

射野で高精度に位置決めをした標的に対し光子を集中的に照射する方法である。従って、対象疾患として、腫瘍自体が小型であることが必要条件で、かつ辺縁が明瞭な浸潤性でない腫瘍のほうが良い。一般的な直線加速器でも定位照射は可能になったが、一方で、定位放射線治療専用装置も開発され、それがガンマナイフとサイバーナイフである。

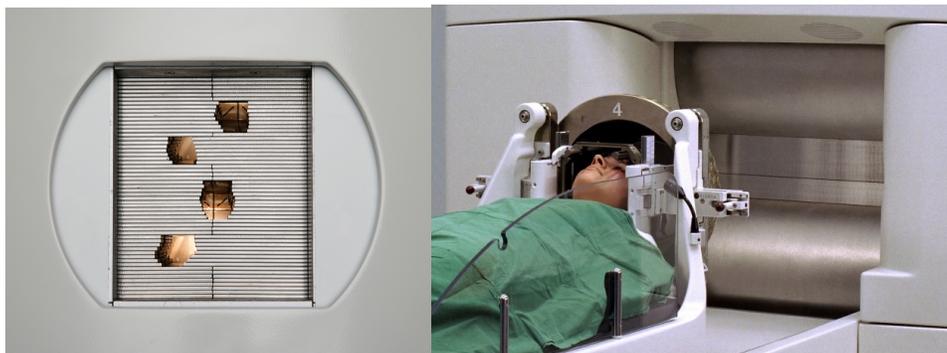


図2 マルチリーフコリメーター (Electa 資料) 図3 ガンマナイフによる治療風景 (Electa 資料)

ガンマナイフは、頭部定位放射線治療専用装置で、1868年にLaksellらにより開発された²⁾。ガンマナイフの頭部格納部分には201個の⁶⁰Coの線源が半球状に配置されており、その線源の収束部に患部を設定し、治療を行う。ガンマナイフでは侵襲性の頭蓋フレームが患者に必要であるが、1回照射で治療を終了できるという長所がある(図3)。一方、サイバーナイフはスタンフォード大学のAdlerらにより、1980年代後半から開発が進められた³⁾。この装置は小型の直線加速器を産業用ロボットに搭載したもので、従来の直線加速器のような回転運動を中心とした制限が照射野の設定にないことである。このことにより、任意の方向からのX線照射が可能で、かつ腫瘍の形状に適合した線量分布が得られる⁴⁾。また、サイバーナイフシステムには病変追尾装置が附属しており、治療室天井から診断用X線撮影をおこない、CT上の治療計画との患者の位置を補正することが可能である(図4)。



図4 サイバーナイフシステム全景 (千代田テクノル資料) 図5 直線加速器による定位放射線治療 (Electa 資料)

しかしながら、これら定位放射線治療専用装置は、一般の放射線治療は行えず、どこの

施設でも導入できるわけではない。そのため、従来の直線加速器を使用し、位置的な誤差を最小限にし、線量集中性を高めた定位放射線治療が行われている（図 5）。腫瘍に対する放射線の集中性を増加させるため、マルチリーフコリメーターにより照射野を腫瘍形状に成形し、5 門から 8 門の多門照射で治療が行われる。また、呼吸性移動による体幹部臓器の移動に対応する照射法（呼吸停止照射法、呼吸動機照射法、呼吸動機追跡法）も考案され、体幹部の定位放射線治療も行われるようになった⁵⁾。体幹部定位放射線治療は一部で保険適応され、5cm 以下の肺癌や肝癌等では治療が認められている。

また、定位放射線治療の大きな特徴として、通常照射法では困難とされるような大きな線量を短期間で照射するということがあげられる。先に、ガンマナイフが 1 回照射で治療可能であることに触れたが、非小細胞肺癌では、通常照射法では総線量 60Gy を 30 回に分割して照射（2Gy/日）するのに対し、定位放射線治療では総線量 48Gy を 4 回の分割で照射する。このように、治療回数が減らせるのであれば、煩雑な操作が減少し、治療期間が短くなり患者の利益にも適う。通常の照射方法より分割回数を少なくし、1 回線量を大きくする照射方法を寡分割照射（かぶんかつしょうしゃ）と呼び、以前からその試みが存在はしたが、定位放射線治療により脚光を浴びたと言って良い。

通常照射法と寡分割照射

もし、癌細胞が正常組織と離れて存在すれば、治療することは簡単で、癌細胞すべてが死滅する大線量を照射すればよい。しかし、現実には癌は正常細胞より発生するのであるから、周囲の正常組織にも放射線が照射されることになり、正常組織の不可逆的な有害事象（壊死等）を生じる線量未満（耐用線量）でしか照射できない⁶⁾。従って、基本的に癌細胞のほうが、正常組織よりも放射線感受性が高い場合でないと、放射線治療は不可能である。つまり正常組織よりも放射線感受性の高い癌では、放射線治療に向いていることになるが、固形癌の代表格である扁平上皮癌などは、正常組織と比較して放射線感受性があまり変わらない。しかし扁平上皮癌のように正常組織に比較して感受性がわずかに高い癌においても、放射線治療の臨床結果から、放射線照射を分割すると正常組織の放射線障害が減少し、しかも癌細胞との感受性の差が大きくなることがわかり、現在、1 日約 2Gy、総線量 60Gy-70Gy で照射する方法が採用されている（図 6）。この分割照射をすると感受性の差が大きくなる理由は、一般に放射線感受性をきめる 4 R（repair, redistribution, repopulation, reoxygenation）で説明されるが、この線量配分は経験的なものであって、放射線生物学的原理に基づき予言されたものではない⁷⁾。マルチリーフコリメーター開発以前の放射線治療装置では、腫瘍の形状に正確に適合させることは困難であり、また、照射方向も制限されていた。従って、物理的線量分布も腫瘍に一致したものは成りえず、正常組織に照射する体積も必然的に大きくなるため、この分割照射による効果を利用していった。しかし、このような大きな照射野が一概に悪い手法とはいえない。リンパ腫のような転移性で放射線感受性の高い腫瘍には有用であり、図 7 に示すようにマントル照射（マ

ントを着たような照射)という形で現在も利用されている。

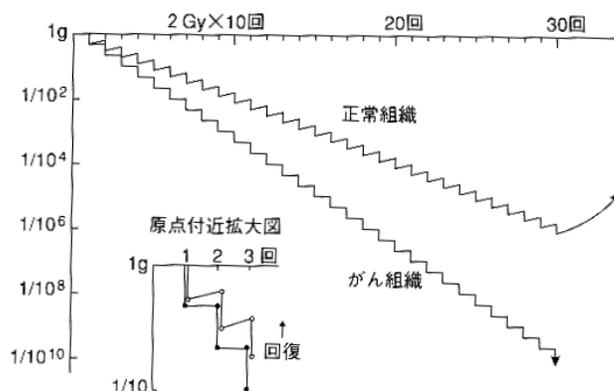


図6 分割照射の説明

正常細胞はがん細胞よりも、分割ごとに回復が大きいことから、障害の程度が少なくなる。(文献1より)

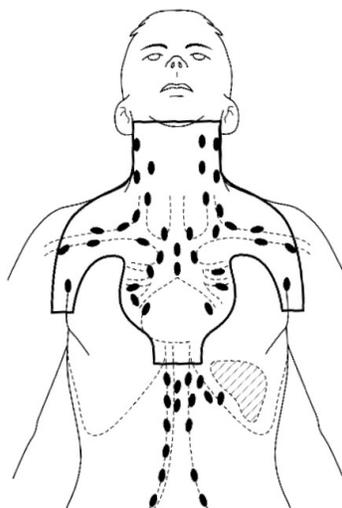


図7 ホジキンリンパ腫のマントル照射例(文献7)より)

一方、光子の照射では、正常組織であれ癌組織であれ、総線量が同じであれば、寡分割で短期間に治療したほうが、生物学反応は大きく、すなわち生物学的な線量が増大する。しかし、前述したように、放射線治療機器の発達にともない、物理学的線量分布が極限まで改善され、しかも治療精度が向上すると、小照射野の場合、高線量で照射される正常組織の体積が著しく減少した。一般に、同一線量を生物に照射すると、照射体積が小さいほうが障害は少ない(容積効果または体積効果)。定位放射線治療のような高精度、小照射野の場合、正常組織に照射される体積は小さく、従来の放射線治療における正常組織の耐用線量よりも、大きな線量が理論的にも投与可能になり、寡分割照射が可能になったと考え

られる。この概念をさらに拡張すると、良性腫瘍の放射線感受性は低いが、定位放射線治療で集中照射すると良性腫瘍でも治療することができる。この場合、良性腫瘍は正常組織と境界が比較的明瞭で、転移の可能性はないから、照射野を正常組織に大きく拡大する必要もなくその点でも有利である。良性腫瘍による例として、脳原発の聴神経腫瘍の治療があり、1回照射による局所制御率は90%以上と良好な結果が報告されている⁸⁾。

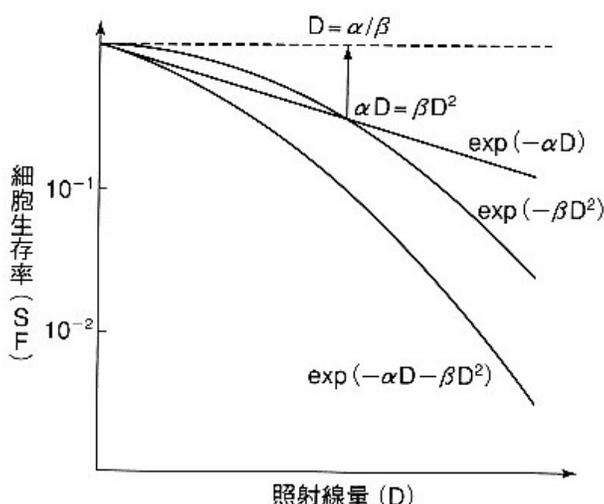


図8 LQモデル(Linear-quadratic model) (文献6)より)

それでは、実際に定位放射線治療における寡分割照射をする場合、治療効果が高く、安全な線量および分割回数とはどの程度なのかという疑問が生ずる。現在、この指標の一つになっているのがLQ(Linear-quadratic)モデルである(図8)。LQモデルは標的理論を拡張し、線量に比例する部分と線量の2乗に比例する部分を併せたもので、細胞生存率を $SF = \exp[-(\alpha D + \beta D^2)]$ であらわす。(Dは吸収線量、 α 、 β は定数)生物学的モデルは *in vitro* で1回照射された細胞の生存率曲線を数値モデルとして分析することから始まったが、LQモデルの長所は、回復が完全で、再分布、再増殖、再酸素化おきなければ、分割照射でも再現性が確保されていることである。一般に急性期反応や癌細胞では α/β 値は10程度、晩期障害は α/β 値は3程度とされており、分割照射による晩期障害の軽減と良く一致する。現在、寡分割照射の臨床試験が行われ、治療成績が集積されつつあるが、最近、実際の放射線治療における短期間の寡分割照射においても、通常分割照射と同じようにLQモデルを適用できることが報告された⁹⁾。一方、LQモデルによる推論に限界のあることも指摘されており、生物学特有の多面的な要素の影響を予想させもする¹⁰⁾。この領域の生物学的解決としては、体積効果の解明も待たれるところである。以上のように、高い位置精度と小照射野による定位放射線治療により寡分割照射の領域が広がっていることは間違いがなく、時間的線量分布の配分という放射線生物学的な問題の解決も併せて、興味が尽きない。

文献

- 1)西尾正道.がんの放射線治療,第1版,東京,2004.
- 2) Maitz AH, Lunsford LD, Wu A, Lindner G, Flickinger JC. Shielding requirements on-site loading and acceptance testing on the Leksell gamma knife. Int J Radiat Oncol Biol Phys18:469-476,1990.
- 3) Li G, Patil C, Adler JR, Lad SP, Soltys SG, Gibbs IC, Tupper L, Boakye M. CyberKnife rhizotomy for facetogenic back pain: a pilot study. Neurosurg Focus 23:2, 2007.
- 4)熊谷孝三.放射線治療技術学,第1版,東京,2006.
- 5)萩野尚.肺癌放射線療法 最近の進歩 ,呼吸 28 : 953-957,2009.
- 6)井上俊彦.放射線治療学,第3版,東京,2007.
- 7)西臺武弘,放射線治療物理学,第2版,東京.2007.
- 8)Vernimmen FJ, Mohamed Z, Slabbert JP, Wilson J.Long-term results of stereotactic proton beam radiotherapy for acoustic neuromas. Radiother Oncol 90:208-212,2009.
- 9) Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Hauptmann M, Shirato H, Bengua G, Onimaru R, Josien Bois AD, Lebesque JV, Sonke JJ.Radiation Pneumonitis After Hypofractionated Radiotherapy: Evaluation of the LQ(L) Model and Different Dose Parameters. Int J Radiat Oncol Biol Phys. (in press)2010.
- 10)細井義夫.前立腺癌治療を例として考える LQ モデルと寡分割照射,第49回日本医学放射線学会生物部会学術大会講演要旨集, p 54,2010.