特 集　変化する肺癌治療

Topics 4

放射線治療新技術の位置づけ

中山　優子

要旨：近年，放射線治療の物理的進歩により，正常組織への照射線量を可及的に低くし腫瘍へ高線量照射することが可能になった．画像を利用して高精度に放射線治療を行う画像誘導放射線治療や，呼吸性移動に対する新しい技術が開発され，末梢型早期非小細胞肺癌に対して定位放射線治療が施行されるようになった．日本において，手術可能 IA 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の第 II 相試験が施行され，安全性や有効性が示された．これらに対して，炭素線治療や陽子線治療などの粒子線治療も試みられている．

キーワード：放射線治療，肺癌，画像誘導放射線治療，
定位放射線治療，粒子線治療
Radiotherapy, Lung cancer,
Image-guided radiotherapy, Stereotactic radiotherapy,
Particle therapy

連絡先：中山　優子
〒241-0815　神奈川県横浜市旭区中尾 1-1-2
神奈川県立がんセンター放射線腫瘍科
（E-mail: nakayamy@kcch.jp）

はじめに

近年，放射線治療の領域では，画像診断やコンピューター技術，治療装置の進歩による技術革新が進んでいる．それに伴い肺癌に対する放射線治療では，CT 治療計画に基づく三次元放射線治療や定位放射線治療などが施行されるようになった．肺癌は，放射線治療を施行するうえで，他臓器癌と異なるいくつかの特徴がある．物理学的な点として，肺という空気密度の中に腫瘍が存在することによる線量分布の不確かさ，腫瘍の呼吸性移動に対して正確に照射する技術の難しさがあげられる．また，正常肺・脊髄・食道・心臓など重要臓器に囲まれており，これらへの有害事象を可及的に避けなければならない．生物学的見地からは，組織型による放射線感受性や腫瘍進展形式の違いがあり，個々の組織型に応じた化学療法との併用方法を含めた治療戦略が必要となってくる．これらを克服すべく，肺癌に対する放射線治療は進歩してきた．粒子線を含めた放射線治療新技術の肺癌治療における現在の役割・位置づけについて述べる．

放射線治療の原則

放射線治療で肺癌の治癒を目指すには，治療可能比を 1 よりなるべく大きくすることが重要である．治療可能比とは，正常組織の耐容線量/腫瘍の治癒線量である．正常組織の耐容線量をなるべく高くし，腫瘍の治癒に必要な線量が少ないほど，治療可能比が高くなる．この治療可能比を高くするために，さまざまな方法が試みられてきた．まず放射線物理学的には，空間的線量分布すなわち腫瘍への線量集中性を高めることにより，早期肺癌に対して定位放射線治療（stereotactic radiotherapy：SRT）が行われるようになった．放射線生物学的には，時間的線量配分，すなわち腫瘍組織への効率よい放射線損傷の蓄積が検討されてきた．この結果として，小細胞肺癌に対する加速過分割照射法（accelerated hyperfractionation：AHF）[1]が確立された．また，腫瘍細胞の増感や正常組織の防護も試みられてきた．

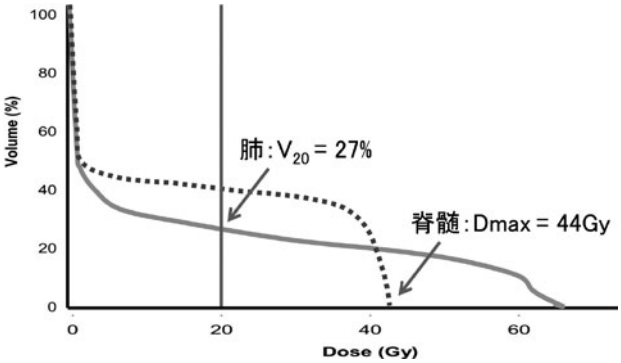

図 1　線量体積ヒストグラム（DVH）．DVH とは，CT 治療計画で輪郭を囲んだ標的やリスク臓器などの関心領域ごとに，線量とその線量が投与された体積との関係を示したものである．リスク臓器として肺では，指標に V_{20}（20 Gy 以上照射される肺体積の全肺体積に対する割合）を用いることが多い．この症例の DVH では，正常肺の V_{20} は 27%，脊髄の最大照射線量は 44 Gy であることを示している．

三次元放射線治療（three-dimensional conformal radiation therapy：3D-CRT）

以前の放射線治療は，X 線透視を用いた二次元的な放射線治療であった．しかし，21 世紀に入ると，CT を用いた三次元治療計画を用いた 3D-CRT が用いられるようになった．3D-CRT とは，標的体積およびリスク臓器（脊髄，食道，主気管支，心臓など）の位置関係を CT を用いて三次元的に把握し，治療ビームの線質や入射方向および照射野などを決定し，適切なアルゴリズムによって線量計算を行う正確な放射線治療法のことをいう．これにより，標的体積やリスク臓器の照射線量や線量均一性などが把握できるようになった．リスク臓器の一つである正常肺に関しては線量体積ヒストグラム（dose-volume histogram：DVH）解析を用いた V_{20}（20 Gy 以上照射される肺体積の全肺体積に対する割合）や平均肺線量（mean lung dose：MLD）により放射線肺臓炎の重症度の予測ができるようになった[2]．一般的には，V_{20} が 35% を超えないように放射線治療計画を作成することが多い．脊髄に対しては最大線量（D_{max}）が耐容線量以下であることを DVH で確認している（図 1）．

また，より正確な標的の決定と照射野の設定が可能となったことにより，予防的縦隔リンパ節照射を省き原発

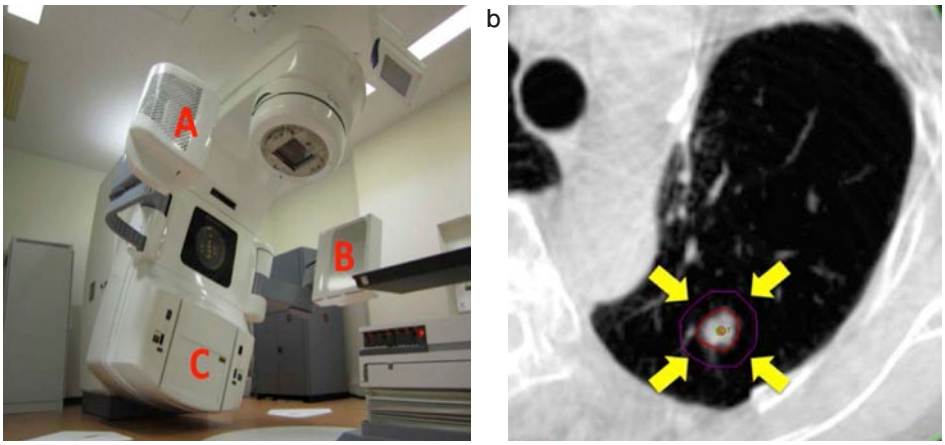

図 2 画像誘導放射線治療（IGRT）．（a）画像取得モダリティを搭載したリニアック．画像取得モダリティを使用することで，治療直前もしくは治療中に患者周囲の任意の角度で位置照合画像を取得することができる．A：X 線管球（kV），B：フラットパネルディテクタ，C：ポータルイメージングデバイス（EPID）．（b）ガントリを回転させながら連続的に画像を取得することで，cone-beam CT（CBCT）を撮影することが可能である．照射直前に撮影した CBCT と治療計画作成時の CT をマッチングさせることで，小さな腫瘍でも適切な照射位置に合わせることができる．

巣と臨床上転移が疑われる腫大リンパ節のみ，すなわち肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume：GTV）のみをターゲットとした病巣部照射野（involved field：IF）が試みられるようになった[3]．IF を用いる目的は，線量増加による局所制御の向上と照射野縮小による有害事象の軽減であるが，現時点では根治的放射線治療として IF を用いることの有用性は明らかになっていない．

画像誘導放射線治療（image-guided radiotherapy：IGRT）

非侵襲的に体内の病変を治療する放射線治療では，外から「見えない」腫瘍にいかに正確に照射するかということが大きな課題とされてきた．近年，放射線治療における X 線画像取得技術が飛躍的に向上し，治療時に取得する X 線画像情報をもとに照射位置を決定する，IGRT と呼ばれる分野が確立された．IGRT は，広義には診断・治療計画作成時からフォローアップまでを通じて，放射線治療のあらゆる過程で治療効果を上げるために医用画像を活用する方法をいう．これにより，高い精度をもって，標的に照射することができるようになった（図 2）．また，肺癌は呼吸性に移動するため，全呼吸位相の腫瘍をカバーするように照射野を設定すると，大きな腫瘍や下葉原発の腫瘍では，照射野が広くなり肺障害のリスクが高くなる．そこで呼吸性移動を小さくする方法として，酸素吸入や腹部圧迫，呼吸停止法が用いられている．また，自由呼吸下で一定の部分の呼吸位相にのみ照射する，呼吸同期照射法も用いられている．精度の高い方法として，腫瘍の近傍にマーカーを留置し，透視下でマーカーがある一定の領域を通過するときのみ照射する，動体迎撃照射法も開発された．

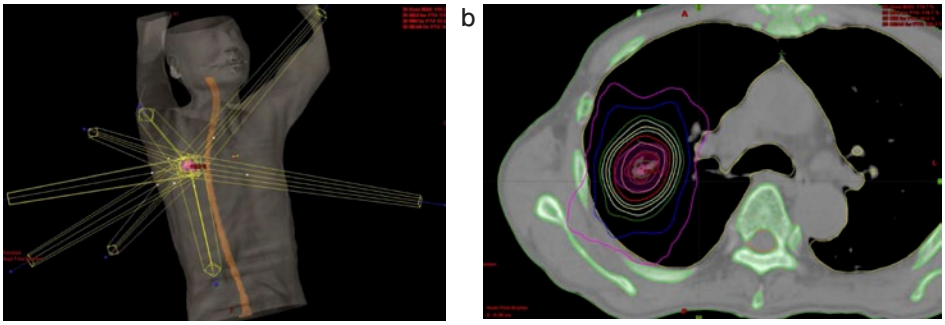

図3　定位放射線治療の治療計画プラン．（a）各照射ビーム，（b）線量分布．SRT では，このように放射線を集中して腫瘍に照射することができる．

定位放射線治療（stereotactic radiotherapy：SRT）

これらの物理学的進歩により，末梢型Ⅰ期非小細胞肺癌に対して SRT が施行されるようになった（図3）．SRT 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をいう．病変を正確に同定し，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かぎり減少させ，かつ腫瘍への照射線量の増加を狙う治療法である．1990 年代に入って体幹部に応用されるようになり体幹部定位照射（stereotactic body radiotherapy：SBRT）ともよばれている．末梢型の cT1N0M0 肺癌を対象とすることが多い．日本は先進的な役割を果たしており，T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の第Ⅱ相試験（JCOG0403）が施行された．そのうち，切除可能症例では，Grade 4 以上の有害事象は認められず，対象症例の平均年齢が 79 歳と高齢であるにもかかわらず，3 年全生存率は 76％と良好であった[4]．海外でも，T1-2N0M0 の手術不能 55 例（T1 44 例，T2 11 例）に対する定位放射線治療の多施設共同臨床試験（RTOG 0236）が施行され，3 年全生存率が 56％であった[5]．これらの治療成績は，従来の照射法による治療成績より明らかに良好であり，早期肺癌に対する SRT の役割は大きい．

粒子線治療（particle therapy）

放射線治療の一つとして粒子線治療がある．治療として用いられているのは，陽子線と重粒子線（炭素線）である．X 線と異なる粒子線の特徴として，陽子線と重粒子線に共通している良好な線量分布があげられる（図4）．体内で高線量域（ブラッグピークという）を形成し，病巣への選択的照射が可能となった．質量 12 の炭素核を加速した重粒子線は，X 線より 2～3 倍の高い生物効果（細胞致死効果）を有し，さらに癌病巣内の酸素濃度や細胞

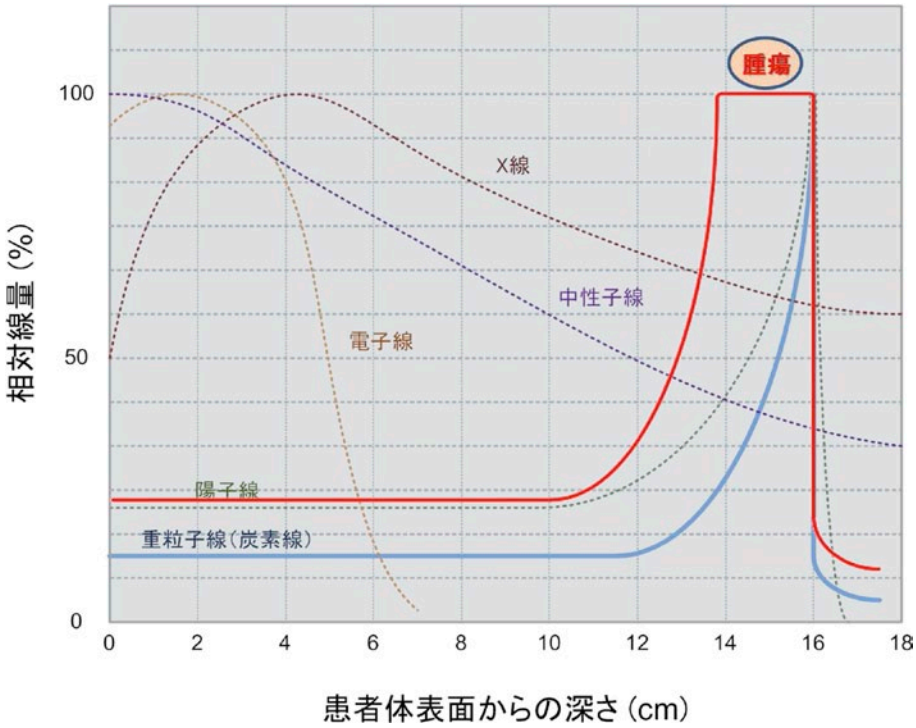

図 4　各放射線の線量分布．粒子線（陽子線と炭素線）は，体表面近くではあまり線量を出さずに，到達飛程の終わりで，一挙に線量を放出する（ブラッグピーク）．ある大きさの病巣に照射するときには，赤線で示すように拡大ブラッグピークを調整して作り，治療に用いる．

周期による放射線感受性の違いにあまり影響されないという特徴をもっている．放射線医学総合研究所において重粒子線治療の臨床試験が行われ，分割回数を 18 回から 9 回，4 回と段階的に減らし，42～50％の 5 年生存率の得られたことが報告されている[6]．現在は 1 回照射法による線量増加試験が進められている．末梢型 I 期非小細胞肺癌に対して，定位放射線治療，陽子線治療，重粒子線治療を比較するランダム化比較試験はなく，各治療法の適応基準は施設によって異なるため，その優劣の判断はむずかしい．陽子線治療では，局所進行非小細胞肺癌に対して化学療法との併用療法で 74 Gy の高線量照射と化学療法の同時併用の第 II 相試験で中間生存期間 29ヶ月の良好な治療成績が報告されている[7]．

おわりに

画像診断やコンピューター技術，治療装置の進歩によって放射線治療の分野には技術革新がもたらされ，腫瘍への線量集中性の増加と正常組織への線量減少が図れるようになった．放射線治療新技術の肺癌への適応を図 5 に示した．末梢型早期肺癌に対する SRT により，治療成績は明らかに向上した．炭素線治療は，その優れた線量分布により正常肺の低線量域を減らすことができるため，X 線治療に比して高線量照射が可能となり，間質性肺炎などの合併症を有する症例への適応という点で期待できる．局所進行肺癌に対しては，3D-CRT が一般的に用いられており，強度変調放射線治療（IMRT）は線量勾配が急峻であり毎回の照射ごとに正確な位置合わせが必要となるため，日本ではほとんど用いられていない．陽子線治療は，X 線治療と生物学的効果が等しいため，炭素線に比して化学療法と併用しやすいと考えられており，米国を中心に化学放射線療法が施行されている．

放射線治療の技術革新が肺癌治療成績向上に寄与するためには，新技術を用いた照射野，線量分割，総線量などの至適照射法の検討が今後の課題である．

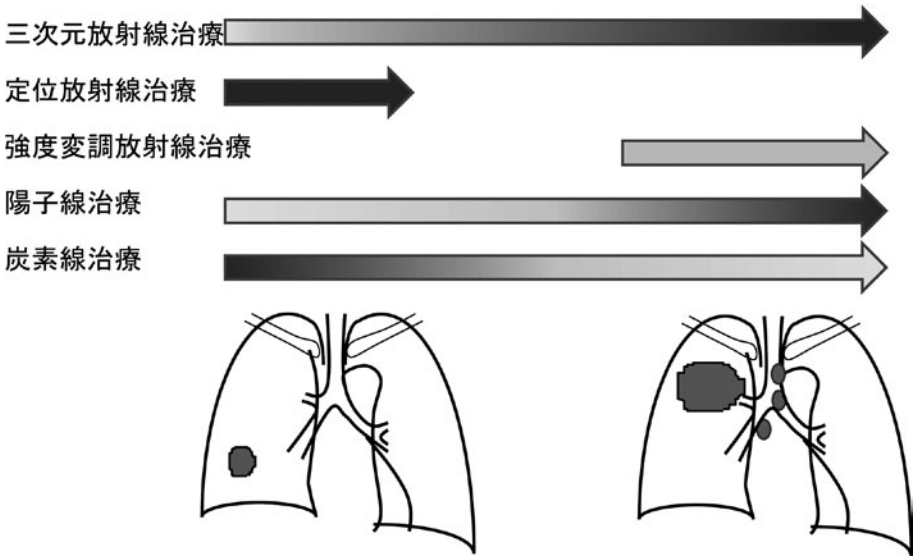

図 5　各照射法の肺癌への適応．現在，早期肺癌に対しては主に定位放射線治療と粒子線治療が用いられ，局所進行肺癌に対しては三次元放射線治療が用いられている．

引用文献

1）Turrisi AT 3rd, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 1999; 340: 265–71.

2）Graham MV, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer（NSCLC）. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 323–9.

3）Yuan S, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. Am J Clin Oncol 2007; 30: 239–44.

4）Nagata Y, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy For T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: First Report for Inoperable Population of a Phase II Trial by Japan Clinical Oncology Group（JCOG 0403）. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012: S46.

5）Timmerman R, et al: Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA 2010: 303: 1070–6.

6）Tsujii H, et al. A rewiew of update of carbon ion radiotherapy. Jpn J Clin Oncol 2012: 42: 670–85.

7）Chang JY, et al. Phase II study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. Cancer 2011; 117: 4707–13.

Abstract

The status of new radiotherapy techniques for lung cancer

Yuko Nakayama
Department of Radiation Oncology, Kanagawa Cancer Center

Achieving local control of lung cancer by means of radiotherapy depends on a balance between the radiosensitivity of tumor tissue and the degree of damage of the normal tissue, especially in lung tissue. Recently, the physical innovation of radiotherapy makes it possible to irradiate higher doses to tumor tissue with lower exposure to normal tissue. Both image-guided radiotherapy, which is radiotherapy with a high degree of accuracy used with imaging modality, and several techniques of respiratory gating or interception for moving targets have been developed. Using these new techniques, stereotactic radiotherapy（SRT）is used to treat patients with peripheral early non-small-cell lung cancer. The phase II clinical trial of SRT for operable stage I non-small-cell lung cancer was safely carried out in Japan with promising survival rates. Carbon-ion therapy and proton therapy, using the same materials as SRT, are investigated.