講演 13

肺癌に対する高精度エックス線治療

松尾幸憲¹

はじめに

放射線治療の成績を向上させるためのアプローチとして、大きく二種類がある。ひとつは生物学的アプローチで、同じ線量を投与しても正常臓器の障害は低減し（防護）、病変への効果が高くなるように誘導する方法（増感）である。局所進行肺癌で用いられる同時併用の化学放射線療法は、抗癌剤の放射線増感効果を利用するものである。また、小細胞肺癌で用いられる過分割照射法（1日2回照射）は晩期の有害事象を増やすことなく局所効果を高める方法で、がん細胞と正常細胞の放射線感受性差を活かした生物学的アプローチの1つと言える。

もう一方が物理的アプローチで、高精度放射線治療はこのアプローチに沿った放射線治療法の総称である。物理工学的な技術を用いて、高線量を病変に集中させるとともに正常臓器への線量を低減させることを目標とする。本稿ではX線による高精度放射線治療の技術を概説し、肺癌における代表的な高精度治療である体幹部定位放射線治療の臨床的事項について解説する。

1. 高精度放射線治療総論

一般的に放射線治療はTable 1に示すように治療計画、位置照合・修正、治療ビーム照射の手順を経て行われる。いずれの手順においても、高精度放射線治療に向けた技術革新が行われた。代表的な技術について以下に解説する。

1.1. 三次元治療計画

照射野形状やビーム角度、ビーム出力時間を決めるために、従来はX線透視をベースとした二次元放射線治療計画が行われていた。昨今ではCTシミュレーターが一般的となり、病変と正常臓器の形状および位置関係を三次元的に把握できるようになった。また、胸部は空気主体の肺、水に近い縦隔組織、肋骨や椎体などの骨組織な

ど密度の異なる組織が混在した状態である。正確な線量分布シミュレーションを得るには組織の不均質性を補正する必要があるが、コンピュータ技術の進歩により現実的な時間で実行可能となった。肺癌診療ガイドライン2015年版では、CTシミュレーションによる三次元治療計画がグレードA、不均質補正はグレードBでそれぞれ推奨されている。

1.2. 画像誘導放射線治療

治療計画で立案された線量分布を、実際の治療時に再現するためには、まず患者位置を正確に再現することが必要である。位置確認のためには治療用X線の短時間曝写（リニアックグラフィー、LG）が一般的であるが、診断用X線を別に装備し高画質の画像を得ることのできる装置が増えつつある。2方向同時撮影や回転撮影（コンビームCT）することで、三次元位置の確認を行う場合もある。治療日毎に三次元位置を把握し、必要に応じて位置ずれを補正する治療は画像誘導放射線治療（image-guided radiotherapy, IGRT）と呼ばれる。平成22年より施設基準を満たしてIGRTを行う場合には300点/回の画像誘導加算が認められた。

1.3. 体幹部定位放射線治療

定位照射とは、高い位置精度で高線量の放射線を局所に集中させることによって、腫瘍の局所制御率の向上を図るとともに、合併症の軽減を図る治療法である。本治療は分割方法により以下の2つに分けられる。1回照射で治療する定位手術的照射（stereotactic radiosurgery, SRS）と、分割照射にて治療する定位放射線治療（stereotactic radiotherapy, SRT）である。脳以外の体幹部に対する定位放射線治療は特に体幹部定位放射線治療（stereotactic body radiotherapy, SBRT）と呼ばれる。SBRTは平成16年より保険適応となり、主として肺および肝臓における孤立性腫瘍（原発癌ならびに転移性腫瘍）が適応疾患となっている。

¹ 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学。

論文責任者：松尾幸憲。

Table 1. 放射線治療の手順と高精度治療技術

手順	内容	代表的な技術
治療計画	体内の線量分布をシミュレーションし、適切な照射野および照射強度を設定する。	CT シミュレーター、三次元放射線治療計画装置
位置照合・修正	照射直前に病変位置を確認。治療計画時と差異があれば修正する。	画像誘導放射線治療 (IGRT)、6 軸補正寝台、体幹部用固定具
治療ビーム照射	治療計画で示された線量分布を再現できるように精密にビームを制御する。	体幹部定位放射線治療 (SBRT)、強度変調放射線治療 (IMRT)、動体追尾照射

Table 2. 体幹部定位放射線治療実施に必要な施設基準

1	放射線科を標榜している保険医療機関であること
2	放射線治療を専ら担当する経験年数 5 年以上の常勤の医師がいること
3	放射線治療に関する機器の精度管理等を専ら担当する者（診療放射線技師、医学物理士等）がいること
4	放射線治療を専ら担当する経験年数 5 年以上の診療放射線技師がいること
5	治療計画用 CT 装置を備えていること
6	三次元放射線治療計画システムを備えていること
7	照射中心に対する患者の動きや臓器の体内移動を制限する装置を備えていること
8	微小電離箱線量計または半導体線量計（ダイヤモンド線量計を含む）および併用する水ファントムまたは水等価固体ファントムを備えていること
9	毎回の照射中心の固定精度が 5 mm 以内であることを照射時に確認・記録していること
10	放射線治療に関する機器の精度管理に関する指針とそれに沿った実施記録を残していること

Table 3. 体幹部定位放射線治療の臨床試験成績

	症例数	年齢	T1/T2	3 年 全生存	3 年 無増悪生存	3 年 局所制御率	有害事象 Grade 3	有意事象 Grade 4
Nordic study ¹	57	75 (59-87)	40/17	60.0%	52.0%	92.0%	29.8%	1.8%
RTOG 0236 ²	55	72 (48-89)	44/11	55.8%	48.3%	97.6%	12.7%	3.6%
JCOG 0403 ³ (手術不能例)	100	78 (59-90)	100/0	59.9%	49.8%	87.3%	10.6%	1.9%

1.4. 強度変調放射線治療

通常の放射線治療において照射野内の X 線強度は一定であるが、照射野内の強度を不均一に調整（＝強度変調）して照射する方法を強度変調放射線治療（intensity-modulated radiotherapy, IMRT）と言う。IMRT を用いると、比較的複雑な形状であっても、隣接臓器への線量を一定レベルに抑えつつ腫瘍への線量を確保することができる。定位放射線治療では正常臓器が照射野内に入ることはほとんどないことを原則としているが、IMRT においては正常臓器への若干の線量は許容している点が異なる。IMRT の欠点は、強度変調に時間を要するために、動きのある臓器に実施が難しいことである。肺癌領域では一般に呼吸性移動が大きいため、IMRT の実施には慎重を要する。局所進行肺癌や悪性胸膜中皮腫への IMRT 適用が試みられているが、まだ一般的とは言えない。

2. 肺癌に対する体幹部定位放射線治療

2.1. 体幹部定位放射線治療の適応

健康保険の観点から言うと、原発性肺癌の場合、転移のない直径 5 cm 以内の腫瘍が保険適応となっている。なお、保険治療の厳格な適用・運用のために施設基準 (Table 2) が設けられており、実施施設はこれを満たし地方社会保険事務局長に届け出ることが求められている。

日常臨床においては SBRT の適応範囲について年齢、病変部位、肺機能などが議論となる。年齢に関しては、80 才代でも肺 SBRT は安全に実施可能という報告が複数あり、年齢だけで適否を判断するべきではない。肺門や縦隔臓器に近いいわゆる中枢型肺癌においては、SBRT 後の食道潰瘍穿孔や肺動脈出血による死亡例が報告されており、適応には慎重を要する。肺気腫症例においては治療後の肺機能低下が軽度で SBRT の良い適応とされる。ただし、間質性肺炎合併例では重篤な放射線肺臓炎のリスクが高いとされており、SBRT の実施は代

替治療法がない場合に限り十分な説明の元に行われるべきである。

2.2. 治療成績

手術不能例に対する SBRT の代表的な多施設臨床試験成績を Table 3 に示す。いずれの試験も年齢中央値 75 才前後で、3 年全生存が 60%、局所制御 90% となっている。

2.3. 今後の課題

JCOG 0403 試験ではアイソセンター（照射野の中心）に 1 回 12 Gy を 4 回、総線量 48 Gy で SBRT が行われ、我が国の一般臨床でも頻用される線量処方である。この場合計画標的体積（planning target volume, PTV）の辺縁は 40 Gy から 42 Gy の等線量曲線で囲まれる。一方米国の RTOG 0236 は PTV 辺縁に 54 Gy（3 回分割）処方を採用した。治療強度としては後者の方が高く、実際局所制御率も高い結果となっている。このような経緯から我が国でもより高い線量での SBRT を検証する第 3 相臨床試験（JCOG 1408）が開始された。同試験では従来治療群（42 Gy/4 回）と線量増加群（55 Gy/4 回）を比較し、線量増加の全生存への寄与が検証される。

I 期非小細胞肺癌の標準治療は葉切除であるが SBRT でも良好な成績が認められたため、両者を直接比較するランダム化比較試験が複数実施された。しかしながら、症例集積不良で途中中止を余儀なくされた。これらの試験のうちオランダの ROSEL 試験および米国の STARS 試験で登録された 58 症例を統合解析した結果が 2015 年に発表された。⁴ SBRT 群の全生存が手術群を上回った（3 年全生存で 95% 対 79%）ため大きな話題となった。しかしながら、予定登録数に及ばない試験を集めた解析にどこまでの意義があるのか疑問は残る。第 3 相試験実施の難しさから、傾向スコアマッチの手法を用いて手術と SBRT の比較を試みる発表が複数なされている。我々の施設においても葉切除と SBRT、縮小手術と SBRT、それぞれを比較し発表した。^{5,6} 現時点での筆者の見解としては、葉切除可能な症例は手術が優先される。高齢などの理由で手術を希望されない場合や、医学的な理由で縮小

手術しか耐容できない症例においては、SBRT の適応は十分検討されるべきである。

終わりに

高精度放射線治療の導入により、肺癌診療における放射線治療の役割は格段に向上した。今後も新たな技術の導入により肺癌の治療成績向上に寄与できるものと期待している。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:3290-3296.
2. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303:1070-1076.
3. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93:989-996.
4. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:630-637.
5. Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, Kawaguchi A, Morita S, Ueki N, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:1122-1129.
6. Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, Kawaguchi A, Ueki N, Nagata Y, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50:2932-2938.