第28回放射線治療分科会教育講演

最近の¹⁹²Ir 高線量率治療の動向

池 田 恢

国立がんセンター中央病院放射線治療部

近年になり高線量率イリジウム照射装置が我が国にも導入され、平成6年4月からは保険請求も可能となった。今後、⁶⁰Co 線源の動向とも絡んで普及が予想されるので、それに携わる医師、技師側でも相応の対処が望まれる。最近の高線量率治療の動向につき、著者の前任地である大阪大学において、および現任地での臨床経験などをもとにして述べたい。

1. 小線源治療の利点と歴史

小線源治療をここでは「放射線を放出する密封された小線源を用い、標的である腫瘍の表面あるいは腫瘍内に高線量を投与できる効率のよい治療」と定義する（Table 1）。従って、この治療の利点は良好な線量分布にあり、また機能・形態の保存が可能なことにある。

Table 1

密封小線源治療とは
放射線を放出する密封された小線源を用い、標的である腫瘍の表面あるいは腫瘍内に高線量を投与できる効率のよい治療
密封小線源治療の利点
良好な線量分布
機能、形態の保存が可能
手技の発達—後装填法 Afterloading—

歴史的には他にも述べられるが、外照射装置や周辺の機器の発達と無縁でなく、相互に関わりあって発達してきた。その要因を挙げると Table 3 のようになる。即ち、

Table 3.1 組織内照射の進歩の要因

- 1) 後装填法（Afterloading）の導入
予め標的内にガイドおよび模擬線源を挿入して定位の確認を行ったのち本線源を挿入する方法。術者の線源操作時間を短縮する（ないしは0にする）ことができる。
- 2) ハイテク化
線源の細小化、医療技術や周辺機器の開発、高精度化した照射技術により余裕をもって挿入操作ができる。
- 3) コンピューター化
線量計算、線源管理などが容易になった。

Table 3.2 高線量率小線源治療の特徴

- 1) 照射時間が短縮される。
患者は外来または一般病棟での管理が可能である。
- 2) 医療従事者の被曝はない。
- 3) 頭頸部、婦人科系腫瘍の他にも気道、食道、胆道に適応を拡大できる。

Table 2 歴史

Sources	Calculation of Dose	Other Machines Prevailing
1960 LDR: ²²⁶ Ra, ²²² Rn, ¹³⁷ Cs, ⁶⁰ Co, ⁹⁰ Sr- ⁹⁰ Y	Manchester (Paterson-Parken法)	⁶⁰ Co, 200 KV-X, Betatron
1970-80 LDR: ¹⁹² Ir, ¹⁹⁸ Au, ²²⁶ Ra, ¹²⁵ I HDR: ⁶⁰ Co-Afterloading	Computer Calculation	Linac (6 MV-X)
1990 HDR: ¹⁹² Ir, MDR: ¹³⁷ Cs (Afterloading)	Computer Optimization	Linac (10 MV-X,E)

後装填法の導入が最も大きな要素であるが、他にもコンピュータ化、ハイテク化という時代的進歩も関わっている。

2. 高線量率治療の利点

この様な進歩を踏まえて近年の高線量率治療装置が登場している。高線量率治療の特徴は Table 4 の通りで、このうちでも照射時間の短縮は、高齢者や合併疾患を有する患者の管理、あるいはテンプレートという患者の行動を束縛する治療での患者の訴えをよりうまく解消できるなど、患者にとって、ひいては医療従事者にとっても大きなメリットであり、計り知れない利点である。

高線量率治療としてはわが国では若林（北海道大学）の考案（1965年）以来、線源サイズの大きい ^{60}Co 装置が普及しており、上記の特徴が利点として認められた。ここで、最近になって生じた出来事は、著者の理解する所

Table 4 microSelectron 装置の特徴

- 1) 検定時370 GBq の ^{192}Ir 線源（半減期74.6日）を用いた後装填法による高線量率管内、組織内照射装置で、線源ガイドの外径は5~6 Fr. (1.6~1.9 mm) と細い。
- 2) コンピュータ制御など、現代の高技術が導入されている。また、安全性が重視されている。
- 3) 線源のチャンネル数は18チャンネルまで、移動距離は12 (~24) cm と長く、移動間隔は2.5 (~5) mm と細かいため、自由度が極めて大きい。
- 4) 投与線量は至適化が可能で、program が自由に組める。

Table 5

適用部位の多様化

容易に挿入できる

(口腔内、子宮、食道、直腸その他)

手術時の併用

(臍、肺縦隔、脳、膀胱、胆道その他)

IVR との併用(胆道)

内視鏡との併用(食道、気道、直腸)

テンプレート使用(前立腺、婦人科系)

適用方法の進歩

直接挿入から後装填へ

(ガイド使用, plastic tube technique, template technique)

低線量率 (LDR) と高線量率 (HDR)

一時挿入と永久挿入 HDR: 分割照射

Fig. 1 microSelectron 本体

では、日本アイソトープ協会での ^{60}Co の詰め替え作業に人的問題と汚染管理の問題が生じ、線源供給の継続はできるが非常に困難になるのが判明したことである。このため他の線源への代替を医療側が決定し、こうして高線量率 ^{192}Ir 治療へと移行することになった。高線量率 ^{192}Ir 治療装置の特徴については、著者は Nucletron 社製の microSelectron を専ら使用してきたので、その特徴を示す。(Table 4, Fig. 1)

3. 適用部位と具体的手技

適用できる部位と手技は以下の通りである (Table 5, Fig. 2)。舌 (可動部) 癌に対しては、従来、後装填式の ^{192}Ir ヘアピンを用いた低線量率照射を行っていたが、高線量率イリジウム照射装置の導入に伴い、ガイドチューブを顎下より挿入し、口内表面線量を十分に確保するためボタンを二重に重ね合わせる連結ダブルボタン法を開発し、治療を行っている¹⁾。投与線量は低線量率照射の口内粘膜反応の程度と出現消退の時期に合致させ、線源より 5 mm 離れた平面で 60 Gy/10 Fr./5 - 6 日の照射線量とした²⁾。治療成績は局所制御に関しては低線量率照射と比べ差がない。

上咽頭へのブースト治療には、 ^{60}Co 線源の場合に使用

Fig. 2 種々の部位への適用 (Nucletron 社パンフレットより)

1. 気管支, 2. 食道, 3. 頸部腫瘍, 4. 舌, 口腔底, 5. 脳, 6. 乳腺, 7. 子宮頸,
8. 子宮体, 9. 前立腺, 10. 膀胱, 11. 胆道, 12. 上咽頭

Table 6

根治目標としての組織内照射の適応拡大
乳腺, 膀胱, 前立腺
集学放射線治療での Boost 治療としての小線源治療
1) 従来, 外照射のみでは局所制御が得られなかった部位への Boost
気管支, 上～中咽頭, 食道, 脳
2) 手術後, 断端残存部分への Boost
乳腺, 胆道
3) 手術不能癌に対する適用
膀胱
4) 再発癌に対する Boost

していた上咽頭用アプリケータが上咽頭上壁側壁への近接度がよいので, ^{60}Co 線源時代のものをそのまま使用している³⁾。上顎洞に対してはモールドを作成し, 照射を行った。上咽頭癌の副咽頭間隙への再発例に対してはガイドチューブの一端を上中咽頭側壁に, 一端を耳介下部に導いて照射を行った。

気管・気管支に対しては, 気管支鏡生検鉗子孔を通してガイドを挿入置換する方法を繰り返すことで, 6 Fr. の

ガイドが3本まで挿入可能であった⁴⁾。

食道に対しても適用している。食道腔内照射の方法は我が国において開発普及している方法で, 高線量率照射の場合にも ^{60}Co 装置のために土器屋の開発したバルーン式がイリジウム照射装置の場合にも使用可能である⁵⁾。

胆道の場合には PTC ドレナージ内瘻内にガイドチューブを挿入することで照射が可能である⁶⁾。

骨盤・会陰部腫瘍に対しては, 各種のテンプレート装着によるガイド針挿入で照射が可能であり子宮頸癌傍子宮組織への浸潤例や, 直腸癌局所再発などへの適用⁷⁾のほか, 著者は未だ経験していないが, 前立腺への経会陰的適用が可能である。この際には, CT 等で針挿入位置を正確に把握できる。このような周辺技術の導入も照射技術の開発に寄与している。

手術の際に肉眼的ないし顕微鏡的遺残のみられる場合にはガイドチューブを術中に留置しておき, 術後出診可能となったら照射を行う⁸⁾。

4. 医学面での問題点

医学面での問題点は, 投与線量に関する事柄であり, 高線量率に伴う投与線量とその基準点, 分割照射の場合

Fig. 3 37%致死線量 (D_0), 外挿値 (n) の線量率による変化 (Hall, EJ)¹⁰⁾

Table 7 問題点とその克服—医学面—

線量率, 線量配分に未知の部分がある
線量の評価の問題 (評価点, 投与線量)
局所制御と障害
腔内, 組織内照射の区別が曖昧になった
(確立された方法を除いては) 変革の時代に入ろうとしている。

の線量配分が適応拡大された領域に関してはなお未知であることである。また ^{192}Ir 線源の減衰に伴い線量率も当然変化してくる訳であるが、投与線量をそれに応じて変化させねばならないのかについても分かっていない。標的容積の大小によっても照射すべき線量とその効果が変わることがわかっているため、問題は複雑となる⁹⁾。臨床経験の蓄積が望まれる。

Fig. 3 は Hall EJ の総説¹⁰⁾ に載せられた線量率の変化 (横軸) にもとづく 37% 致死線量 (D_0) の変化 (縦軸) を示す。 D_0 の値は線量率が高くなるにつれて減少し、同じ生物効果は線量率が上昇すると投与線量は低くてもよくなるということが生物学的に示された。最近では、より複雑になっているが、臨床的にも子宮頸癌治療において低線

量率の場合と ^{60}Co を用いた高線量率の場合とでは、同じ腫瘍制御効果を示す A 点線量には違いがあり、低線量率と高線量率との線量比は約 1.6~1.7 であることが示された¹¹⁾。この値は最近になり大川らにより新データに基づき更新されており、それによると 1.72 である¹²⁾。我々の場合にも等効果線量比は $\text{LDR}/\text{HDR}=1.7$ である^{13,14)}。

適応拡大された部位はそれぞれの周辺臓器の状態も異なるため、このような条件は異なってくると著者は考えている。そのため、大阪大学においては次の 2 つの臨床研究が進行している。舌癌に対する $\text{LDR}: 70 \text{ Gy}/4 \sim 5$ 日に対して $\text{HDR}: 60 \text{ Gy}/10 \text{ Fr.}/5 \sim 6$ 日の比較、および子宮頸癌に対する $\text{MDR}: 40 \text{ Gy}/4 \text{ Fr.}/4$ 週に対して $\text{HDR}: 30 \text{ Gy}/4 \text{ Fr.}/4$ 週の比較 (外照射線量は同一とする) である。その他、本年現在、密封小線源およびその線量率効果に関しては 4 つの研究活動が行われている (Table 8)。このような蓄積を通じて治療方針の一環として採用されるに至ることを念じている。なお、適用手技や問題点については、新たに発刊された小塚隆弘・井上俊彦編「小線源放射線治療」(中山書店, 1993) を参照されたい。

5. 診療面での問題点

Table 8 小線源治療研究班（1994年）

厚生省がん研究助成金山下班
「Ir-192密封小線源によるがん治療の研究」
JASTRO 研究グループ 土器屋班
「密封小線源治療における線量率効果に関する臨床的研究」
がん集学的治療研究財団第14回助成
「新しい高線率小線源治療の各種がんへの集学的利用についての開発研究」
厚生省垣添班「難治がんの集学的治療に関する研究」
小班 「局所ブースト療法としての小線源療法」

i) 手技, 方法の多様さに追いつけるか.

このように手技・方法は多様になったが、必ずしもどの施設でも可能な治療ではない。先行する施設の臨床経験を他施設に活かす方向で考えざるを得ない。

組織内照射と腔内照射とは保険請求の上では区別されているが、現実には同じような手間がかかり、その間の区別は曖昧になってきている。

ii) 線源交換の問題

¹⁹²Irの半減期は74.6日であり、年3～4回の線源交換を必要とする。国立がんセンター中央病院の場合、毎回当たり90万円の費用を要する。Cost performanceの低い治療手段なので、各病院において財政保証ができるかどうか。症例の集中化をはかるべきであろう。

iii) 器具の問題

関係者のご尽力により、本年に至り、高線量率イリジウム照射が保険採用になった (Table 10)。喜ばしいことである。なお従来は小線源治療に要する器具や消耗品は保険請求出来なかったが請求出来るようにならないといけない。消耗品であるガイドチューブ類の代金も結構高額であるので、コスト請求が可能とならないか。また、例えば気管支照射の場合には気管支鏡施行が前提で、さらにチューブ挿入に伴う気管支鏡の頻回挿入操作などをともなうが、気管支鏡検査単独よりも腔内照射の方が点数が低いといった矛盾もある。このような臨床研究は従来は研究費等の支給により賄われる大学などの施設で開発され、普及してきたため、必要経費については顧慮されてこなかった経緯があるが、是正されるべきである。

iv) Quality Assurance と Product Liability

さらにこのような線源強度の測定やメカニズムのチェックに関して quality assurance, quality control を厳重に行う必要がある¹⁵⁾。QAの問題については玖島により別稿で述べられている。高強度の線源を体内挿入する

Table 9 問題点とその克服—診療面—

手技, 方法の多様さに追いつけるか
線源交換の問題
器具の問題
Product Liability
医療保険, 薬事法との関連

Table 10 中医協諮問内容（1994年）

密封小線源治療
腔内照射 1,000点→1,500点
組織内照射 5,000点→6,000点
高線量率イリジウム照射（新設）→3,000点
注 組織内照射として行った場合は 4,500点を加算する
放射性粒子照射（名称の変更） 放射性粒子→放射性粒子照射

操作で事故が生じた場合、どこまでが製造者の責任で、どこからが施行者の責任かの、いわゆる product liability の問題も解決されていない。

6. 結 論

- 1) 高線量率化は時代の要請である。
- 2) 種々の分野に適応拡大が図られている。
- 3) 我が国は高線量率治療では世界をリードしている。
- 4) さまざまな面で、放射線技師の関与も大きくなる。

参 考 文 献

- 1) 池田 恢, 井上俊彦, 山崎秀哉, 手島昭樹, 村山重行, 古川惣平, 清水谷公成, 佐々木茂, 小塚隆弘: 高線量率組織内照射による舌可動部癌の治療—連結ダブルボタン法—臨床放射線 37: 1121-1124, 1992.
- 2) 佐々木茂, 手島昭樹, 村山重行, 小塚隆弘, 古川惣平, 清水谷公成, 井上俊彦, 池田 恢: 口腔癌に対する高線量率及び低線量率組織内照射後の粘膜反応の比較 頭頸部腫瘍 19(2): 194-197, 1993.
- 3) 茶谷正史, 真崎規江, 手島昭樹, 井上俊彦: ⁶⁰Co 高線量率 RALS による上咽頭癌治療の実例 頭頸部腫瘍 17(2): 1-4, 1991.
- 4) 池田 恢, 井上俊彦, 藤田昌宏, 村山重行, 手島昭樹, 池添潤平, 竹内規之, 河野伸明, 小塚隆弘: 気管・気管支癌への高線量率管腔内照射 日本医放会誌 52: 841-843, 1992.

- 5) 土器屋卓志, 筒井竹人: 食道癌に対する腔内照射(バルーン法) 森田皓三編「新しい密封小線源治療マニュアル」pp. 36-38, 1989.
- 6) 池田 恢, 井上俊彦, 手島昭樹, 村山重行, 小塚隆弘: 肝門部胆管癌に対する新しい高線量率小線源治療装置 (microSelectron) による治療 日本癌治療学会雑誌 **27**: 1758-1763, 1992.
- 7) 池田 恢, 西山謹司, 田中 健, 中西 真, 井上武宏, 真崎規江, 重松 康, 進藤勝久: テンプレートによる直腸癌に対する組織内照射の経験 癌の臨床 **30**: 855-859, 1984.
- 8) 手島昭樹, 大谷雅俊, 井上武宏, 山崎秀哉, 池田恢, 井上俊彦, 小塚隆弘, 村山重行: マイクロセレクトロン HDR を用いた術中チューブ留置による高線量率組織内照射—大阪大学における初期使用経験— 臨床放射線 **38**: 887-891, 1993.
- 9) 白土博樹: 放射線耐容と容積効果 小塚隆弘, 井上俊彦編「小線源放射線治療」pp. 40-49, 中山書店, 1993.
- 10) Hall EJ: Radiation dose-rate: a factor of importance in radiobiology and radiotherapy. Br J Radiol **45**: 81-97, 1972.
- 11) 荒居竜雄, 他: 子宮頸癌高線量率腔内照射における線量率効果 癌の臨床 **29**: 816-823, 1979.
- 12) Okawa, T, Sakata, S, Kita-Okawa, M, Kaneyasu, Y, Inoue, T, Ikeda, H, Takekawa, Y, Nakano, T, Wada, S, Fushiki, M, Dokiya, T, Akuta, K, Miyaji, N, Hishikawa, Y, Ogawa, Y, Miyoshi, M, Haruyama, M: Comparison of HDR versus LDR regimens for intracavitary brachytherapy of cervical cancer: Japanese experience. International Brachytherapy pp. 13-17, 1992.
- 13) Shigematsu, Y, Nishiyama, K, Masaki, N, Inoue, T, Miyata, Y, Ikeda, H, Ozeki, S, Kawamura, Y, and Kurachi, K: Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high-dose rate: a comparative study with a low-dose rate system. Int J Radiation Oncol Biol Phys **9**: 351-356, 1983.
- 14) T. Teshima, To. Inoue, H. Ikeda, Y. Miyata, K. Nishiyama, Ta. Inoue, S. Murayama, H. Yamasaki, T. Kozuka: High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Cancer **72**: 2409-2414, 1993.
- 15) 広川 裕: Ir-192 HDR RALS の QA プログラム (案). 厚生省がん研究助成金山下班第 2 回班会議資料 (1993. 11. 19東京)