

進歩した放射線治療

Recent Advances in Radiotherapy

松本 康男

Yasuo MATSUMOTO

要旨

近年、コンピュータ技術の高度化と治療装置の高性能化により、放射線治療は急速に発展した。周囲正常組織への放射線量を極力抑え、腫瘍だけに高線量を照射する放射線治療（高精度放射線治療）が様々な臓器で可能となってきた。放射線治療の分野では、目まししい勢いで次々と新しい治療技術・治療装置が開発され、それに伴い新しい用語も増えている。最近の放射線治療の進歩について、強度変調照射、画像誘導放射線治療、動体追跡照射（呼吸同期治療）、適応放射線治療など、放射線治療医以外には、ほとんど耳にすることのない専門的用語から新しい放射線治療を解説した。

はじめに

放射線治療の特徴は臓器の機能および形態の温存が可能で、比較的低浸襲な治療であることが大きな特徴である。定位放射線治療や強度変調放射線治療などの高精度放射線治療は、コンピュータ技術の高度化と治療装置の高性能化によってはじめて可能となった。さらに画像誘導技術や動体追跡照射の開発は3次元治療から動き（時間）の要素を取り入れた4次元治療へと更なる進展を遂げた。腫瘍に限局して高線量を投入する放射線治療技術が確立し、周囲臓器への放射線量を極力抑えた治療が可能となってきた現在、様々な病状への対応が期待できる治療となってきている。

放射線治療には大きく分けて、身体の外から放射線を照射/治療する「外部照射」と放射線物質を体内に入れて治療する「内部照射」（密封および非密封小線源治療）に分類される。外部照射の多くは、高エネルギーX線と電子線である。陽子線・重粒子線治療はごく一部の限られた施設で行われる。内部照射および粒子線治療については、今回紙面の関係で扱わず、多くの施設で利用可能な高エネルギーX線治療の最前線について述べる。

I 放射線治療計画

放射線治療がどのように計画され、どのように行われているのかについては、医療者でも知る機会は殆どないと思われる。治療計画装置としてコンピュータが導入される以前は、「2次元」的な治療計画であった。バリウムなどの造影検査や断層画像、診断用CTなど参考にできる臨床画像をフルに活用して、X線透視画像で腫瘍の位置や広がりやを推定し、照射範囲を決定した（図1）。小線源治療などの特殊な放射線治療を除き、診断画像から深部病巣の正確な位置や広がりやを把握し、照射野を作成することが、主な放射線治療医の仕事であったため、放射線診断医が治療医を兼ねることも可能であった。しかし、コンピュータ技術が進歩してCT画像データを取り込んだ再構成（3次元）画像を放射線治療計画に利用できるようになってからは、治療技術も複雑化し、診断医が治療医を兼ねることは難しくなった。病巣に対してどのように照射するのが一番理想的か、周囲臓器の耐容線量を超えないようなプランにするにはどのように照射すべきか、等々、2次元計画では至難であった多方向からの照射計画が簡単に作成できるようになり、治療計画でのバリエーションは格段に多様化した。

三次元原体照射（3D-CRT: 3 Dimensional

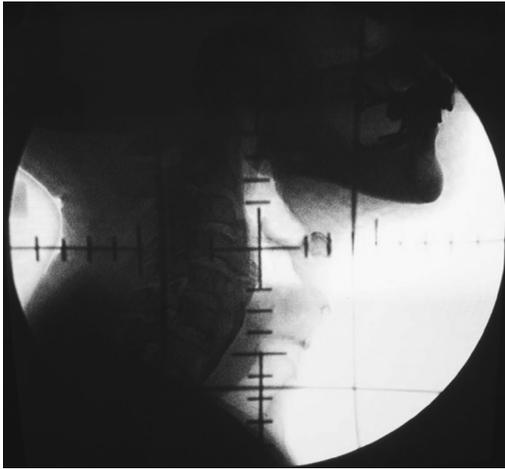


図1-1 X線シミュレーターのX線透視画像透視で確認しながら、照射したい場所に照射野を設定する。



図1-2 X線シミュレーターで撮影したX線画像撮影したX線フィルム上に皮膚鉛筆で照射野を描画する。

Conformal Radiotherapy) は、腫瘍をコンピュータでの立体画像 (3D) として再現し、多方向からターゲットに局限して照射する治療計画・技術をいう。3次元画像で確認しながら治療計画が可能になったことで、放射線治療は大きく進歩した。しかし、3次元治療計画自体はあくまでもコンピュータ内のシミュレーションに過ぎない。PCで描画したターゲットに正確に照射するためには、実臨床での放射線治療精度が保証・担保される必要がある。

II 「高精度放射線治療」とは

高精度放射線治療とは、通常放射線治療 (以下、従来法と略す) と比較して、病巣に対して高精度に放射線を集中させて治療することにより、周囲正常組織への線量を抑制し、有害事象の低減を目指した治療技術である。頭蓋内病変では早くから、高精度な放射線治療である「ガンマナイフ」治療が1960年頃より開始された¹⁾。呼吸性の移動があり、固定の難しい体幹部病変に應用されるようになったのは、1990年後半からである^{2, 3)}。精度の高い放射線治療により、リスク臓器への線量の低減を図り、高線量を病巣に照射することが可能となり、臓器によっては明らかな制御率の改善が得られようになった⁴⁾。高精度放射線治療は、定位放射線治療 (SRT: Stereotactic Radiotherapy/STI: Stereotactic Irradiation) と、強度変調放射線治療 (IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy) とがある。(陽子線や重粒子線によるピンポイント放射線治療は高精度放射線治療であるが、定位放射線治療とは呼ばない。)

III 定位放射線治療

SRT/STI (以降はSRTとする) は脳転移に対するガンマナイフ治療で行われた単回照射のStereotactic Radiosurgery (SRS) と、体幹部治療などで用いら

れる複数回照射のStereotactic Radiotherapy (SRT) を含んだ言葉である (現在、この定義はやや曖昧となっている)。体幹部では呼吸性移動などの特殊な状況を克服し高精度に照射する工夫が必要なことから、頭部病変に対するSRTと区別して、Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) と呼ばれる。SBRTが病巣を焼灼・切除するような治療であるという意味からStereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) と表現されることも多い。

SRTは、局限したターゲットに高エネルギーのX線を多方向から集中させる高精度放射線治療で、従来の放射線治療が「面」で照射する治療とすると、SRTは「点」に対する治療ということで、「ピンポイント放射線治療」とも言われる。通常1回線量は通常分割照射よりも高線量で、治療期間も従来の放射線治療より短期間の治療となる。しかし、SRTの定義自体には、大線量であることを含んではいない。腫瘍に集中できるというメリットを考えたとき、より高い線量で殺細胞効果を高めた治療がより合理的であることから、通常照射では利用されない高線量での短期治療が一般的である。

ターゲットが大きくなると、線量の集中性が不良となり周囲正常組織への線量を抑制することが困難となるため、5 cm以内の腫瘍が保険適応として定められた。

小照射野での治療計画が作成できたとしても、固定精度・照射精度が不良であると、高精度治療はできない。定位放射線治療の定義として、照射毎の照射中心での精度が頭頸部で2 mm以内、体幹部で5 mm以内に収まることが最低の必要条件になるが、当院に限らず日常臨床において、この規定より高い精度で治療は行われている。また、呼吸性移動のある肺・肝等の病巣に対する治療に欠かせないのが、呼吸性移動対策である。現在、施設によって

様々な呼吸性移動対策がとられており、呼吸同期システムが装備された治療装置も多くなった。

IV 動体追跡照射

呼吸性移動を伴う病巣への定位放射線治療の場合、あらかじめ病変部近傍に金属マーカーを挿入することにより、この金属マーカーで呼吸による病変の動きを捕らえ照射する。X線透視画像で認識可能な肺腫瘍の場合にはマーカーを用いない治療も行われる。

動体追跡照射（呼吸同期）には「追尾法」と「迎撃法」の2つの方法がある。

1) 追尾法は、呼吸性移動のある病巣にたいして、呼吸性の動きに追随して照射野を動かしながら照射する方法である。各メーカーによりシステムの違いがあるが、ある装置では、前胸部表面に取り付けたマーカーの動きと呼吸位相に応じた腫瘍あるいは金属マーカーの動きを把握することで、呼吸相と病巣の動きの4次元的な予測モデルを作成し、治療時に、その予測モデルに従って照射口を動かし、病巣を追尾しながらX線ビームを連続的に照射する。治療中、呼吸波形は常時監視され、定期的なX線撮影で腫瘍-呼吸相モデルを更新して、患者の呼吸状態の変化にも対応する。

・最新のトモセラピー、サイバーナイフ（いずれもAccuray社）には、腫瘍追尾システム（Synchrony, X sight Lung Tracking）が装備され、X線画像において目視が可能な肺腫瘍の場合は、体内に金属マーカーを挿入することなく、腫瘍自体の位置を解析し、追尾照射を行うことができる。（これには適応可能な条件があり、装置附属のX線透視装置で腫瘍が確認できなければ、マーカーなしの照射は不可能である。）

・VERO-4 DRT（三菱重工業）（線形加速器システムMHI-TM2000）は、呼吸性移動する腫瘍の位置に合わせて動く照射口を持っており、動体追尾放射線治療を行う。赤外線認識センサー及びX線透視複合システムを用いることで、体内のターゲットの位置を捉え、リアルタイムに照射ビームを腫瘍に誘導することができる。

2) 迎撃法は、照射中の腫瘍あるいは、腫瘍近傍の金属マーカーなどがX線透視で（腹部臓器などではMRIで監視する装置もある）、あらかじめ設定された範囲内にある時だけ照射する方法である。

・Real position management respiratory gating system（RPM, バリアン社）

胸部または腹部に配置した赤外線反射マーカーの移動量を赤外線追跡カメラで連続取得することに

より、呼吸位相を監視し、呼吸位相に合わせて照射のオン/オフを制御する。ターゲットとなる腫瘍の呼吸性移動を把握するため、4次元CT画像から最も安定している終末呼気相を抽出し、これに適切なマージン設定をして計画標的体積を作成する。治療中も呼吸相のずれや、腫瘍の位置ズレなども修正しながら治療が行われる。

・SyncTraX FX4 version（（株）島津製作所）

ターゲットとなる腫瘍近傍に留置した金属マーカーを附属した2方向のX線透視システムにより、病巣の3次元的位置をリアルタイムに計算し、病巣がターゲット内に入った時のみ照射する。前述のRPMのように胸部皮膚表面に置いたマーカーで腫瘍の動きを「推測して照射」するシステムとは異なり、言葉での指示が難しい超高齢者や軽度の認知障害の患者への適応も可能である。

V 定位放射線治療の保険適応疾患

2004年に原発性肺癌／肝癌および転移性肺癌/肝癌が保険適応疾患となり、2020年4月に診療報酬決定に伴い、SBRTの保険適応が大幅に拡大された。その内容は以下となっている。

- 1) 原発病巣が直径5 cm以下であり転移病巣のない原発性肺癌、原発性肝癌又は原発性腎癌、3個以内で他病巣のない転移性肺癌又は転移性肝癌
- 2) 転移病巣のない限局性の前立腺癌又は膀胱癌
- 3) 直径5 cm以下の転移性脊椎腫瘍
- 4) 5個以内のオリゴ転移及び脊髄動静脈奇形（頸部脊髄動静脈奇形を含む）

保険適応疾患の拡大で、より多くの患者が短期で、しかも局所効果の高い治療を受けることができるようになった。

VI 強度変調照射（IMRT）

IMRTはIntensity Modulated Radiation Therapyの略称で、高度なコンピュータ技術によって従来法では不可能であった複雑な形状に対応した線量分布の作成が可能である（図2）。病変部周囲の正常組織の線量を抑えて、病巣に高線量を集中させることで、腫瘍制御率の向上や合併症の軽減が期待される画期的な治療技術である。一般的に投入する放射線量を増やせば腫瘍制御率は上昇するが、投与線量の増加は、同時に周囲臓器への線量増加にもつながり、合併症の確率も高くなる。そのため、従来法では、腫瘍の発生母地の組織や周囲の正常組織の許容できる線量（耐容線量）が投与線量の制約となって、十分な線量を投与できないことをしばしば経験する。従来法では、各方向の放射線ビーム内の強度はほぼ均一だが（図3-1）、IMRTでは、マルチリーフコリ

メータ（ビーム形状を様々な形状にできる多分割絞り）をダイナミックに照射口に入出力させることで照射野形状を刻々と変化させ、照射野内のビーム強度に変化をつける（図3-1）。それぞれのビームを多方向から組み合わせて、合算し、線量分布が最適となるようなプランをPCで作成させる。IMRTで利用されるインバース・プランニングという計算法は、ターゲットの線量や周囲臓器の線量などをあらかじめ

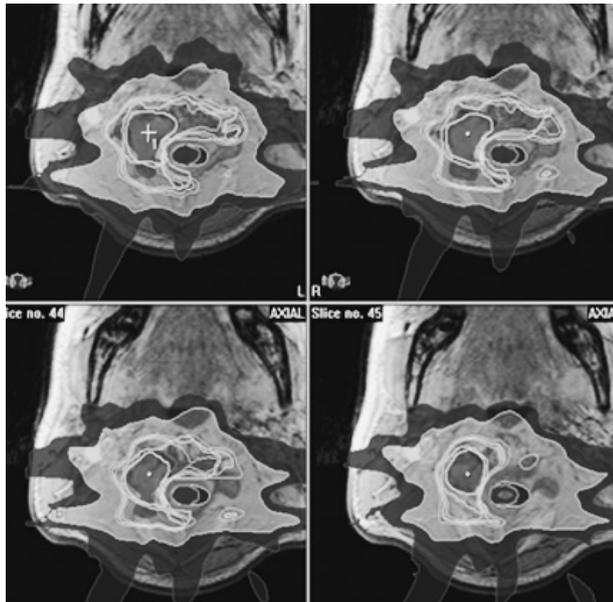


図2 悪性黒色腫の頸椎転移に対するIMRT

放射線感受性の低い悪性黒色腫の頸椎転移巣への線量を極力高くして、頸髄の線量を可能な限り低減するために、IMRTを用いた照射を行った。頸髄の線量を抑制した照射が可能。

め規定して、計算させる方法であり、人間が試行錯誤を繰り返しても、理想的な線量分布を作成することは殆ど不可能に近いが、PCが最適なプランを素早く算出する（図4）。

近年では、IMRTの応用型で、回転照射に強度変調機能を加えた強度変調回転照射法（Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT）という技術も開発された。回転速度や線量率（線量/時間）をも変化させながら強度変調照射を行うという極めて高度なコンピュータ技術で可能となった。このVMATを利用することにより治療時間の大幅な短縮が可能となった。IMRTに特化した専用の放射線治療装置として、アキュレー社のトモセラピー（Tomotherapy）がある。

・トモセラピーの大きなメリットの1つは、照射野のつなぎ目を作ることなく長い範囲を治療できることである。40cmを超えるような長い範囲を照射する場合に非常に神経を使うのが、「つなぎ目」である。照射野の辺縁と辺縁をつなぎ合わせて均一な線量にすることは、理論的には可能だが、実際の照射においては極めて不確定である。この不確定要素のため、脳・脊髄腫瘍における全脳全脊髄照射などで照射期間中につなぎ目の変更がよく行われる。しかし、トモセラピーは治療台を移動させながら照射する装置で、つなぎ目をつくることなく、均一に精度よく照射できる。さらにIMRT専用機でもあることから、周囲正常組織への線量も制御でき有害事象の低減を図ることが可能である。

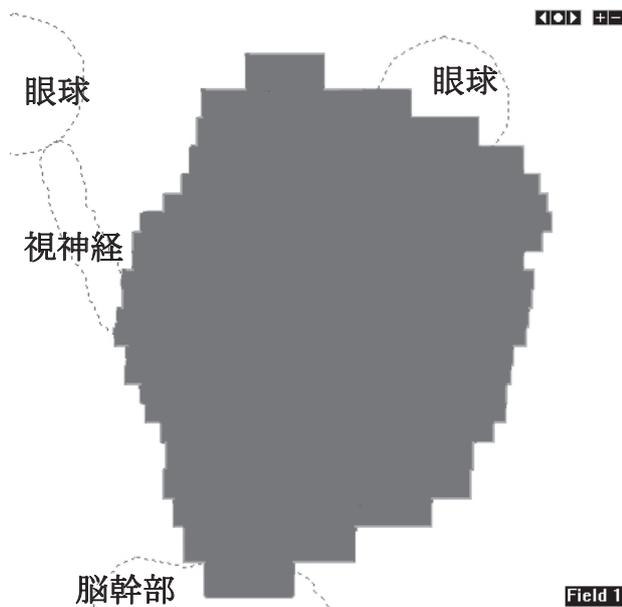


図3-1 一般的な放射線治療
照射野内はほぼ均一に照射される。

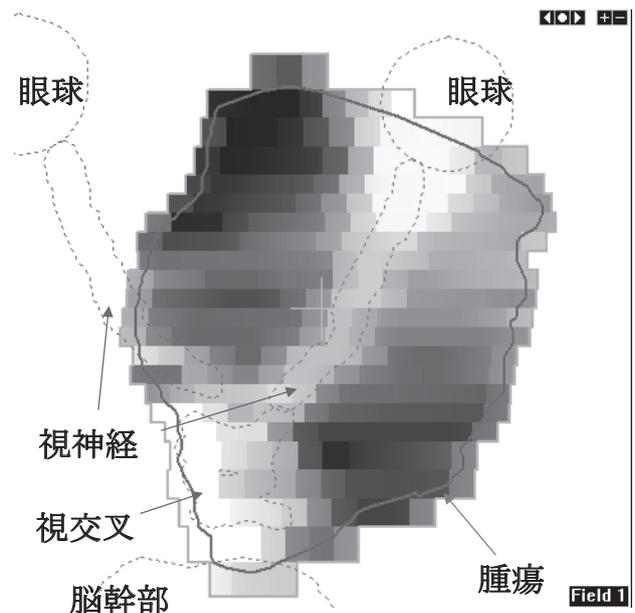


図3-2 強度変調照射（IMRT）

照射野内に遮蔽する板（マルチリーフ）が入り出て、照射野内の線量に強弱をつけている。

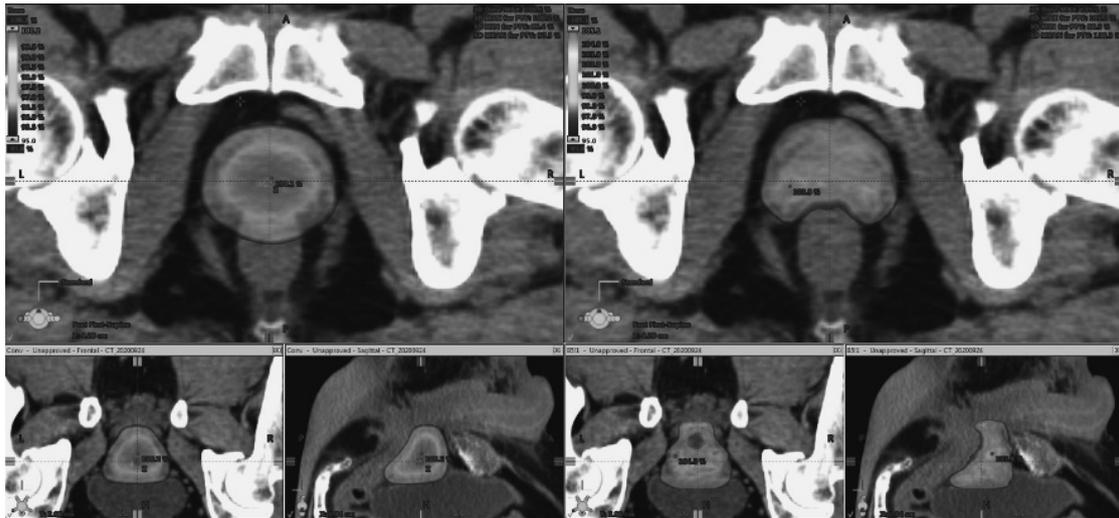


図4 前立腺に対する放射線治療 左：3D-CRT 右：IMRT (VMAT)
3D-CRTでは直腸の線量が落とせないが、IMRT (VMAT)では、直腸への線量を低減できる。

IMRTの保険適応疾患は2010年に「限局性固形悪性腫瘍」と大きく拡大されており、多くの臓器への適応が可能である。

以上のように非常に複雑になってきた高精度放射線治療に必要な不可欠な技術が画像誘導放射線治療 (IGRT: image-guided radiotherapy) である。

Ⅶ 高精度放射線治療を支える技術

1) IGRT

IGRTは、放射線治療の開始直前に治療装置あるいは治療室に付属しているX線あるいはCT (コンビームCT) 装置で画像を取得し、治療計画時の画像との位置誤差を修正して治療する技術で、これにより体表面のマーキングより精度の高い治療が可能となった。皮膚マーキングのみで位置合わせを行い照射する場合、誤差が大きいため部位や臓器に応じて広めのマージン設定を行う。体内構造物で位置合わせができる場合、マージンはより小さくすることができる。これにより周囲正常組織への線量を制御すると同時に、腫瘍への線量増加にもつながり、ひいては局所制御率、そして生存率にもつながることになる。

初期のIGRTは、体内の骨構造を照合することで、位置精度を担保してきた。しかし、骨構造での位置合わせでは、照合した骨の近傍にある病巣の精度は高いが、位置照合した骨構造から離れた病巣や呼吸性移動のある病巣などでは、当然のことながら精度は低下する。そのようなニーズから治療寝台上でCT撮影ができる治療装置が出現した。当初は治療で使われる高エネルギーX線 (MV: メガボルト) でのCT撮影であったため、画像の質が悪く軟部臓器の判別は困難であった。撮影X線 (KV: キロボルト) でのCT撮影ができるようになって、骨以外

の臓器や病巣を直接確認しての治療がある程度可能となった。治療装置に附属するコンビームCTは診断用CTと比べて画質の差が大きく、この画質改善が一つの課題である。

このように、連日CTでの位置合わせができるようになると、治療中の腫瘍の変化が確認できるようになる。頭頸部領域の放射線治療で多くみられることだが、咽頭炎や食道炎を来し食餌量が減少し、痩せてくる。痩せてくると体表面から病巣までの距離が治療計画時と変化する。放射線治療は全照射門について皮膚から病巣までの距離が計算されて放射線量が決まってくるため、体内での線量や分布が変化するということが起こる。回数の少ない定位放射線治療では、治療期間が短いので問題となることはないが、治療回数の多いIMRTではこのような変化が問題となる。そこで、考え出されたのが、Adaptive Radiation Therapyである。

2) Adaptive Radiation Therapy (適応放射線治療)

放射線治療は土日祝日などを除いて連日治療を行うが、1カ月以上の治療期間中に、体重減少で体形が変化したり、治療効果で腫瘍が大きく変形したり縮小したりすることがある。治療計画時のCTの状態から、体輪郭や腫瘍の形状・大きさなどが大きく変化した場合、再計画が必要になる。適宜、再計画をして現状に合った最適なプランに変更してゆくことを、適応放射線治療 (Adaptive Radiation Therapy) と呼ぶ。現在、即日に対応できる「MRI-dian (メリディアン)」(ビューレイ社) という装置も開発されている。名前の通り、一般的なIGRTで用いられるCTではなくMRIを利用した治療装置である。そのメリットは、MRIで解剖学的情報を取得しているため、治療装置付属のCTでは難しい軟部組織構造を

明瞭に視認でき、ターゲットとなる腫瘍と周囲の軟部組織の境界も明瞭にリアルタイムに把握できる。ターゲットとなる腫瘍や周囲正常組織の位置関係や動きを把握することで、よりの確に照射することができるメリットは大きいですが、1回の治療時間が長くなる。煩雑な検証作業を必要とするIMRTで、プラン変更を即日対応することは難しく、一般的にはこの作業に数日を要する。

3) 高精度放射線治療を支えるその他の技術

- ・高精度治療は通常照射と比較して治療寝台にいる時間が長く、呼吸性移動などの他に、治療中の体動も問題となる。できるだけ短時間に治療を終了させることで、精度を高めることができる技術として、TrueBeamがある。これは、バリアン社の汎用性の高い放射線治療装置で採用され、線量率(線量/時間)を上げることで、照射時間を短縮できる。SBRTやIMRTを比較的短時間で終わらせることで治療中の体動を抑え精度の高い治療が可能となる。
- ・バリアン社の装置で可能となるHyperArcは、複数の転移性脳腫瘍に対して一度に定位放射線治療を施行することができる放射線治療計画ソフト・技術である。従来、複数の転移性脳腫瘍を治療する場合、転移巣を1個ずつを治療してゆくため、数が多くなると1時間以上の時間を要することになるが、1回で複数の転移に対してSRS/SRTを行うため、短時間で治療が終了でき、患者の肉体的負

担が軽減できる。

まとめ

III期の肺癌は化学放射線療法(CRT)での治療成績が20年以上停滞していたが、近年CRT後の免疫チェックポイント阻害薬(デュルバルマブ)の併用によって、画期的な予後の改善が示された⁵⁾。現在、放射線治療と免疫チェックポイント阻害薬との組み合わせによる治療が急速に脚光を浴びている。医療経済的な観点からは、この現象を手放しで喜べない状況とは考えるが、AI技術を取り込み、新しい放射線治療装置の開発も今後さらに進み、放射線治療は更なる飛躍が期待される。

参考文献

- 1) Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 102 (4): 316-319. 1951.
- 2) Blomgren H, Lax I, Göranson H, et al: Radiosurgery for Tumors in the Body: Clinical Experience Using a New Method. *J Radiosurg.* 1 (1): 63-74. 1998.
- 3) Uematsu M, Shioda A, Tahara K, et al: Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients - A preliminary experience. *Cancer.* 82 (6): 1062-1070. 1998.
- 4) Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al: Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA.* 303 (11): 1070-1076. 2010.
- 5) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 377 (20): 1919-1929. 2017.