

癌の放射線治療

橋 爪 由美子, 菊 池 雄 三

The radiation therapy for cancer

Yumiko HASHIDUME, Yuzo KIKUCHI

I. 放射線治療の簡単な歴史

放射線治療の歴史は古く、1895年のRoentgenによるX線の発見に始まる。瞬く間に全世界に知れ渡ったほど偉大な発見であり、翌年の1896年にはX線による最初の放射線治療例がVoigtにより報告されている。また、1898年にはCurie夫妻によりラジウムが発見され、放射性同位元素(Radioisotope: 以下RIと略す)による照射も開始された。最初は低いエネルギーのX線しか作り出すことができず、主に皮膚や頭頸部など、表在性の癌に照射された。しかし、1913年にCoolidgeが真空X線管を発明し、徐々にエネルギーの高いX線を作り出すことができるようになった。最初に超高圧X線治療が行われたのは1936年のロンドンとアメリカで、エネルギーは1 MeV程度であった。1940年にはベータトロンが完成し、より高エネルギーのX線照射が可能になると同時に電子線照射も行われるようになった。さらに1950年に放射線治療用ライナックが、翌1951年に ^{60}Co (コバルト)照射装置が完成し、現在の放射線治療装置の主流になっている。1972年にコンピュータ断層撮影(Computed Tomography: 以下CTと略す)が発表されて以来、CTとコンピュータを用いた三次元的な放射線治療計画が可能となり、その進歩はいまだ続いている。¹⁾

II. 現在の放射線治療

1. 放射線治療の方法

放射線治療は大きく外部照射と密封小線源治療に分けられる。

外部照射とはその名の通り、体の外から放射線を照射する方法である。現在病院で一般的に用いられているのは、 ^{60}Co の γ 線、ライナックのX線、電子線である。 γ 線、X線は深部の照射に用いられ、電子線は皮膚やリンパ節などの表在性の部位に用いられる。数分間同じ姿勢で寝ているだけの治療であるため、通院でも容易に行うことができる。

密封小線源治療は γ 線を放出するRIを組織内に刺入、もしくは腔内に挿入して体の中から放射線を照射する方法である。国内で用いられているRIには、 ^{60}Co 、 ^{137}Cs (セシウム)、 ^{192}Ir (イリジウム)、 ^{198}Au (金)がある。このうち、 ^{198}Au は半減期が短いため永久刺入として用いられ、体内に刺入した後取り出さずにそのまま放置される。 ^{198}Au による照射の間は絶えず体内から放射線が放出されるため、線源の放射能が強い間は病院の専用病棟に入院が必要となる。その他の ^{60}Co 、 ^{137}Cs 、 ^{192}Ir は一時刺入として用いられ、計画された時間だけ体内に挿入される。低線量率の ^{137}Cs 、 ^{192}Ir では体内に挿入される時間が長いため(数日～1週間)、専用病棟の入院が必

要であるが、大線量を用いての ^{60}Co や ^{192}Ir の高線量率遠隔操作式・後充填照射装置の治療では専用病棟の入院は必要としない。

2. 放射線治療の適応

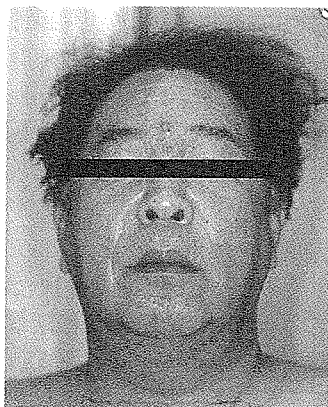
放射線治療の適応は、治癒を目的とした根治治療と症状を和らげるための緩和治療に大別される。

根治治療の適応としては、1)頭頸部腫瘍（舌、喉頭などの早期癌と上咽頭癌）、2)子宮頸癌、3)悪性リンパ腫、4)松果体腫瘍、5)皮膚癌、6)前立腺癌などがあげられる。根治治療の適応となるものの特徴は、1)早期である（腫瘍体積が小さい）こと、2)中等度の放射線感受性である扁平上皮癌をはじめ、悪性リンパ腫、松果体腫瘍など放射線感受性が良いこと、3)組織内照射や腔内照射など、密封小線源治療が行えること、4)病巣の周囲に重要な正常組織がないこと、などがあげられる。これらの部位別の治療成績について筆者らが旭川医大、愛知県がんセンター、金沢大学などで経験してきた症例の5年生存率、局所制御率を【表1】に示す。²⁻⁸⁾

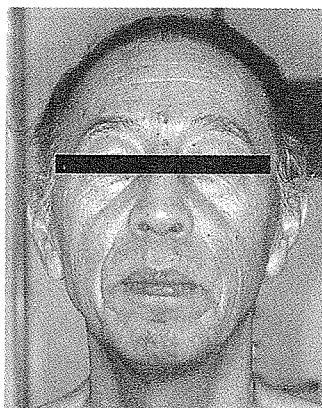
緩和治療の適応としては、1)転移性脳腫瘍、2)転移性骨腫瘍、3)上大静脈症候群、4)気道閉塞、5)食道閉塞、6)出血などがあげられる。後述の定位放射線照射もその目的のために行われるが、生活の質（Quality of Life：以下QOLと略す）を高める治療が求められる今日、その重要性は大きい。緩和治療の一例として上大静脈症候群を来した小細胞肺癌の治療前・治療後の変化【図1】を示す。上大静脈症候群は縦隔にある病変が上大静脈を狭窄、または閉塞することにより生じる症状を総称したものである。主症状として、顔面浮腫、頸部腫脹、上肢腫脹、胸壁静脈拡張、起座呼吸があげられる。緊急の放射線治療が第一選択となり、腫瘍を縮小させ、速やかに症状を改善する。

表1 根治治療の成績

		5年生存率	5年局所制御率
舌癌	T1	95.0%	—
	T2	78.0%	—
	T3	52.0%	—
	Ⅲ・Ⅳ期	53.0%	62%
上顎癌 喉頭癌（声門部癌）	I期	100.0%	—
	Ⅱ期	92.0%	—
	Ⅲ期	52.0%	—
	Ⅳ期	52.0%	—
悪性リンパ腫 ホジキン病	I期	93.0%	—
	Ⅱ期	90.0%	—
	Ⅲ期	77.0%	—
	Ⅳ期	61.0%	—
非ホジキン・リンパ腫	I期	74.0%	—
	Ⅱ期	54.0%	—
子宮頸癌	I期	100.0%	95.80%
	Ⅱ期	74.0%	82.30%
	Ⅲ期	63.0%	71.20%
	Ⅳ期	0.0%	0%
松果体腫瘍	全例	84.5%	—
	～1978年	76.9%	—
	1979年～	100.0%	—



a) 治療前



b) 治療後

図1 上大静脈症候群の治療例

3. 放射線治療の技術

放射線治療で与えられる放射線の量（線量）とその効果には【図2】のような関係がある。線量が多ければ多いほどその効果も高くなるが、同時に副作用も強く出てきてしまう。その結果癌は治癒しても副作用に悩まされることになる。

放射線治療の大きな命題は、正常組織に与えられる線量を低くして、癌に大線量を与えることである。現在放射線の照射方法には1方向のみから照射する1門照射、90度の直角方向や180度の対向方向から照射する2門照射、多方向から照射する多門照射等の固定照射や、360度体の周りを回転しながら照射する回転照射、ある角度だけ回りながら照射する振り子照射等の運動照射がある。この様々な照射法の中から、癌の大きさ、部位、深さ、周囲正常組織の有無等が考慮され、最適な照射法が決定される。基本的には180度方向の対向照射が多く使用されるが、乳癌では肺になるべく放射線が当たらないように、円の接線のような照射（接線照射）が行われる。また、前立腺癌のように体の中心部には回転照射が行われる。その際、照射する形（照射野）が癌の形状にそって変化していく照射法もあり、これは三次元（原体）照射と呼ばれている。

実際癌に放射線を与えるときには、まず、癌の位置、大きさ、照射する方向、1回に与える線量が決定される（放射線治療計画）。現在ではCTを用いて計画されることが多く、体の内部が横断面の画像として見ることで照射する標的（ターゲット）を決定することが容易である。その後照射法を決定し、1回に与える線量を計算する。この場合もCTの寄与は大きく、CTによって得られた体の情報をコンピュータに転送して、肺、骨、軟部組織などの電子密度に基づいて補正した線量計算が行われる。CTやコンピュータが普及していなかった時代は手計算により照射線量が決定されていたが、現在はより精度の高い線量計算が行われている。

コンピュータを用いた複雑な計算を行って放射線治療計画が成し遂げられると、次は実際に、計画された通りの治療を行うことが必要となる。放射線照射装置は適時、点検がなされ、その精度が保たれている。点検は毎日行われるものもあれば、1年に一度のものもある。この装置の精度管理をしっかりと行い、適正な線量を癌に与えることで患者のQOLを高めることができるのである。

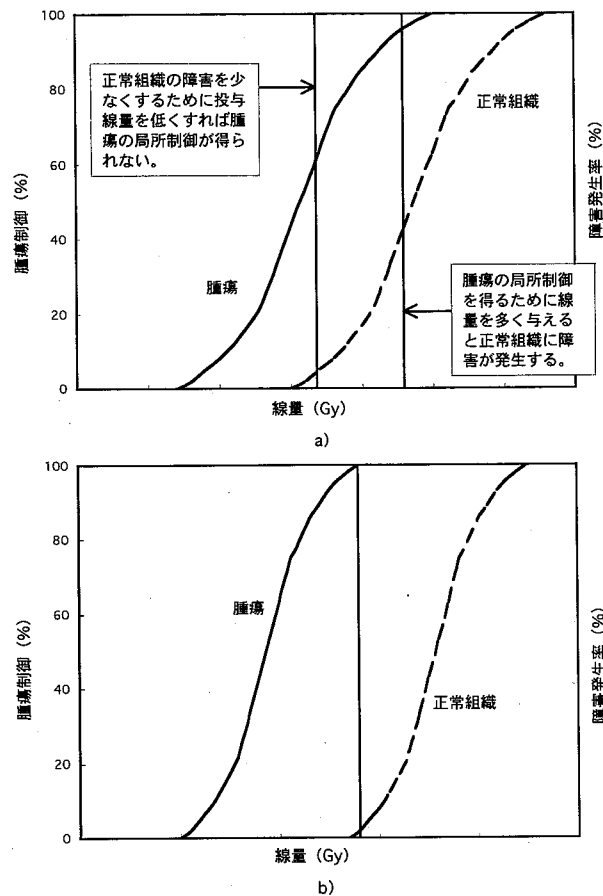


図2 線量-効果曲線

a) 腫瘍と正常組織の放射線感受性にあまり差がない例。高い線量を与えると、局所制御は良くなるが、正常組織の障害も増加する。b) 理想的な例。腫瘍と正常組織の放射線感受性に差があるため、正常組織に障害を起こすことなく高い局所制御が得られる。

III. 最新の放射線治療

1. 三次元照射法

三次元照射法はガントリーが患者の周囲を回転しながらX線を照射する回転照射の一種である。単なる回転照射と違うのは、回転しながらビームの出る形（照射野）が変化して標的（病巣）の輪郭に一致するという点である【図3】。この照射野の変化は照射口にあるマルチリーフコリメータ（Multi-leaf Collimator：以下MLCと略す）により行われている。すなわち、ガントリーが回転しながらMLCが変化し、標的輪郭に一致した照射野が設定され、標的にX線が照射される。ここで、照射野は標的輪郭に一致するが、与えられる線量分布は必ずしも一致していない事に注意したい。

2. 定位放射線照射 (Stereotactic Irradiation)

定位放射線照射は「頭蓋内小病変もしくは体幹部の小病変に対し、4 cm以下の極小照射野 (narrow beam) を用いて定位的に放射線治療を行う方法」と定義されている。細い γ 線やX線を用いて、多方向又は多軌道から小さな標的に大線量を照射する方法である。病巣周囲の正常組織に与えられる線量を最小に抑え、病巣に大線量を与えることが可能となる。小さな標的に大線量を与えるため、正確な固定、線量計算、装置の精度管理が必要となる。この方法は1回で行うStereotactic Radiosurgery (定位放射線手術：SRS) と分割して数回行うStereotactic Radiotherapy (定位放射線照射：SRT) に分けられる。

定位放射線照射は現在、ガンマナイフ装置による方法、通常のライナックを用いる方法、粒子線を用いる方法により行われているが、一般的には前二者が用いられる。

(1) ガンマナイフ

ガンマナイフは1968年にLars Leksellにより考案された頭部専用のradiosurgery装置である。ガンマナイフには201個のコバルト線源が半球状に配置されており、ここから照射されるビームは一点に集中する。治療の精度を高めるために、4本のピンにより患者頭蓋骨に直接フレームを取り付け、そのフレームをガンマナイフ装置にしっかりと固定する。照射は201本のビームを全て使用するのではなく、プラグで穴を塞いで必要なビームだけを使用し、最適な線量分布で行われる。⁹⁾

(2) ライナックによる定位放射線照射

ガンマナイフは高価な装置であるため購入が難しく、そのため、既存のライナックを用いて同じような定位放射線照射を行う方法が開発された。X線の照射口であるガントリーの回転と患者寝台の回転を組み合わせるもので、多数の方向から小さな標的に細いX線束を集中させることができる。この原理を【図4】に示す。この細いX線束を作り出すために、ライナックの照射口には中心に円形の小さな穴 (直径5 mm～40mm) があいた金属製コリメータが取り付けら

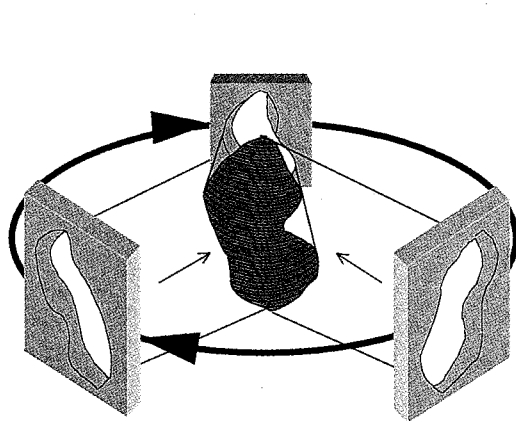


図3 三次元（原体）照射の模式図



図4 定位放射線照射の模式図

れる。標的が頭部の場合、患者の固定は一回照射ではガンマナイフと同じように頭蓋骨にピンでフレームを装着するが、分割照射ではバイトブロックと呼ばれる歯形により取り外しの可能なフレームを装着する。体幹部の場合はボディフレームなどで体をしっかりと固定し精度を保つ。

定位放射線照射の適応としては一般的に、脳動静脈奇形（AVM）、聴神経腫瘍、転移性脳腫瘍などがあげられる。

a. 脳動静脈奇形（AVM）

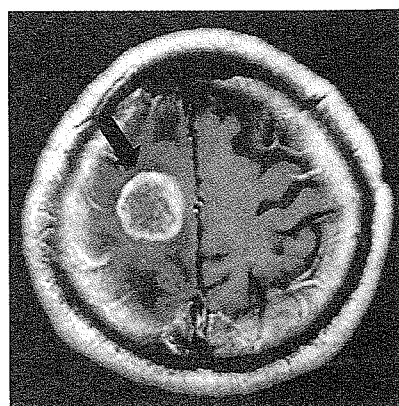
この病気は先天性のものであり、脳の動脈、静脈が異常吻合する。正常な脳では動脈と静脈の間には毛細血管があり、ここで物質交換が行われる。しかし、AVMでは毛細血管がなく動脈と静脈が直接つながってしまうため、物質交換の効率が悪い。AVMの代表的な症状はAVMが破裂することによる「くも膜下出血」に基づく激しい頭痛、悪心、嘔吐、項部硬直であり、痙攣が次に続く。AVMに放射線を照射すると血管が狭窄や閉塞を起こし、AVMからの出血を防ぐことができる。その治療成績は75～92%で手術と同程度、もしくはそれ以上である。¹⁰⁾

b. 聴神経腫瘍

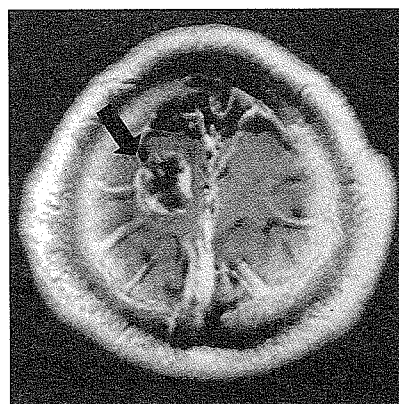
聴神経は聴覚に関係する蝸牛神経と、平衡感覚などの前庭機能に関係する前庭神経から成る脳神経である。主な症状は聴力障害である。聴神経腫瘍は良性であり、手術による全摘にて治療されるが、1) 合併症が起こる、2) 術後には聴力がほとんど失われる、3) 顔面神経障害が発生する危険がある等より、手術に変わる治療として定位放射線照射が行われるようになってきた。しかし、この腫瘍は放射線感受性が低いため、治療の目的は腫瘍の消失ではなく、腫瘍の成長を停止し、悪化することを予防することである。この局所制御は85～100%と良好な成績をあげている。¹⁰⁾

c. 転移性脳腫瘍

肺癌や乳癌はよく脳に転移を来す。転移性脳腫瘍は脳原発の悪性腫瘍と同様、激しい頭痛や嘔吐、意識障害、運動障害などで発症する。転移性脳腫瘍は画像上で境界が明瞭であり、形も球形に近いため、約3cm以下の小さなものは定位放射線照射の適応となる。従来の治療では摘出手術に全脳照射を加えたり、全脳照射単独が行われたりしてきた。しかし、定位放射線照射では、手術に比べて入院期間が短く、また手術の適応とならないような部位でも治療を行うことができる。治療成績は73～94%である。¹⁰⁾ ライナックによる定位放射線照射を行った肺癌転移性脳腫瘍の症例を【図5】に示す。



a) 治療前



b) 治療後

図5 転移性脳腫瘍の治療例
腫瘍の消失が認められる（→）

3. 新しい密封小線源治療

密封小線源治療には最近まで主に ^{226}Ra (ラジウム) が使用されてきた。しかし、 ^{226}Ra は半減期が1600年と長く、線源の破損によりラドンガスが発生するため、現在では用いられない。その代わりに、最近注目を集めているのが ^{192}Ir である。 ^{192}Ir は半減期が74日、 γ 線エネルギーは平均0.37MeVと低く、腫瘍に線量を局限できるため、密封小線源治療用の線源としては有用である。また、線源はイリジウム白金の合金として使用され、化学的、物理的に安定で、細く柔らかな小さい線源形状として使用できる。したがって、今まで密封小線源治療の対象とならなかった気管支や胆管などの細い管腔臓器、前立腺などの小さな臓器にも使用でき、その適応が拡大されている。密封小線源治療のネオ・ルネサンスの到来である。また、外部照射と同様、コンピュータの発展により三次元的な治療計画も行われ、CT上に線量分布を重ね合わせて表示させ、その評価を行うことも可能である。臨床的には、最近増加している前立腺癌に対する ^{192}Ir 組織内照射で良好な成績が得られ(2年無病生存率90%)、 ^{125}I (ヨウ素)、 ^{103}Pd (パラジウム)などの永久刺入線源の使用認可に伴って益々発展していくものと思われる。

4. 粒子線治療

粒子線も放射線の一種であり、陽子や重粒子など、電子より重い粒子を加速したものである。

わが国では、筑波大学陽子線医学利用センターや国立がんセンター東病院で陽子線治療が、また、放射線医学総合研究所では炭素イオンを用いた重粒子線治療が行われ、さらに今年は新たに若狭湾エネルギー研究センター、兵庫県立粒子線医療センターで治療が開始される。

陽子や炭素イオンなどの荷電粒子は、X線と違い、体表近くの線量は少なく、ある深さで一気に最大となり(ブラッグピーク)、それより先にはほとんど線量が照射されないという特徴がある。結果として、そのブラッグピークを病巣の位置に合わせることで周囲正常組織への照射を限りなく少なくし、病巣に大線量を与えることが可能となる【図6】。このように粒子線は線量分布が優れているという特徴を有する他、重粒子線では生物学的効果比(Relative Biological Effectiveness: RBE)が大きく、酸素効果比(Oxygen Enhancement Ratio: OER)が小さいなど、 γ 線、X線の従来の放射線はもとより、陽子線にもない高い生物学的効果を有する【図7】。

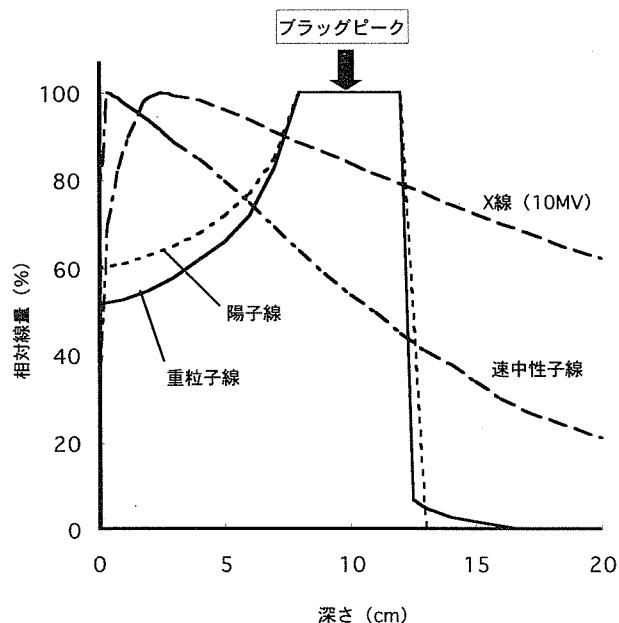


図6 種々の放射線の深部量百分率

陽子線、重粒子線はある深さで大線量を与え(ブラッグピーク)、それより深部には到達しない。

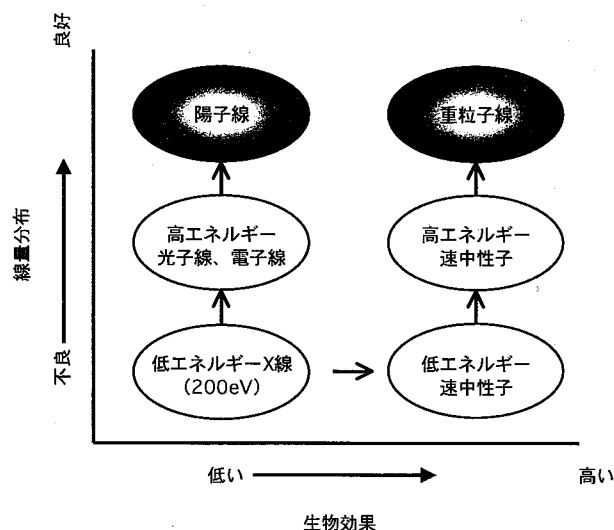


図7 陽子線と重粒子線の違い

放射線医学総合研究所では、炭素イオンを用いた重粒子線の第I/II相試験が行われ、これまでの放射線治療では効果の見られなかった悪性黒色腫、軟部組織腫瘍などで著しい効果が得られ、最終報告が待たれるなど、その期待は大きい。

IV. 放射線治療の近未来

これまで述べてきたように、放射線治療の命題は「周囲正常組織に与える影響を限りなく少なくして、大線量を病巣に正確に与える」ことである。それが今現実のものとなった技術は強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiotherapy: 以下IMRTと略す) という新しい三次元照射法である。

・IMRT治療の原理

三次元照射では標的輪郭に一致した照射野で照射を行うことしかできなかったが、IMRTでは与えたい線量分布を作成し、そこからコンピュータによる計算で照射方法を決定できるため、標的輪郭に一致した線量分布で照射を行うことが可能である。

実際の照射にあたっては、今までのように照射野内に均一な強度のビームを与えるのではなく、不均一な強度のビームを照射する。そのためにはブロックを用いた(照射時間を増減した)様々な照射野を重ね合わせ、多方向から三次元的に標的に最適な線量分布を作り出す【図8】。このためには従来のように標的体積に対し、任意に照射野、照射方向などを選択して線量分布を作成し、より望ましい線量分布、照射条件を選択する治療計画(forward planning)に代わって、標的体積に一致した線量分布から逆に照射パラメータを決定する逆向きの治療計画(inverse planning)が必要である【図9】。

IMRTの照射方法は、ガントリーもMLCも固定して照射する「step & shoot法 (固定リーフ多門法)」, ガントリーは固定されるがMLCは動きながら照射する「dynamic MLC法 (リーフ運動制御法)」, 及び、ガントリーもMLCも動きながら照射する「tomotherapy (ガントリー回

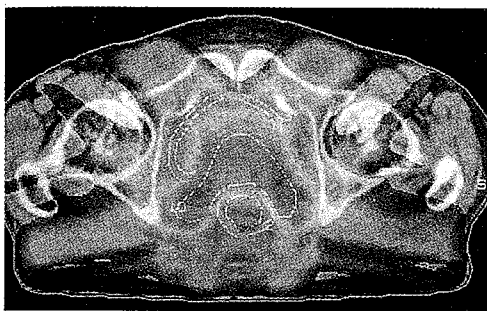


図8 IMRTによる治療計画例

転強度変調照射)」の3つに大別される。以下、各方法について簡単に説明する。¹²⁾

1. 「step & shoot法」

最初にガントリーがある角度で固定される。そこでMLCにより照射野の形状が設定され、照射が開始される。指示された時間だけX線が照射されると照射が停止され、MLCは次の照射野の形状を設定する。そして再び指示された時間だけ照射が行われる。これを繰り返す、その角度での照射が全て終了した後、ガントリーは次の角度に回転され、同様に照射が行われる。このように、ガントリーが固定され、MLCによって複数の照射野を重ね合わせて強度を変調する照射法である【図10】。

2. 「dynamic MLC法」

最初にガントリーがある角度で固定される。照射が開始されるとMLCが連続的に動いて強度変調された照射が行われる。MLCは一定方向にスライドする仕組みで、線量を多く与えたい領域ではMLCの開いている時間が長く、それほど線量を与えたくない領域では短い時間でMLCが閉じる。その角度での照射終了後、ガントリーは次の角度にセットされ、再び照射が繰り返される【図10】。

3. 「tomotherapy」

ガントリーは三次元照射と同様に患者の周囲を回転し、MLCも合わせて変化する。しかし、その変化は標的輪郭に一致したものではなく、最適な線量分布を作成するためにコンピュータによって求められた照射野を設定する。現在は患者寝台が固定された方法が行われているが、CTのように患者寝台とガントリーが同時に動いてX線を照射する方法も実用化されつつある。

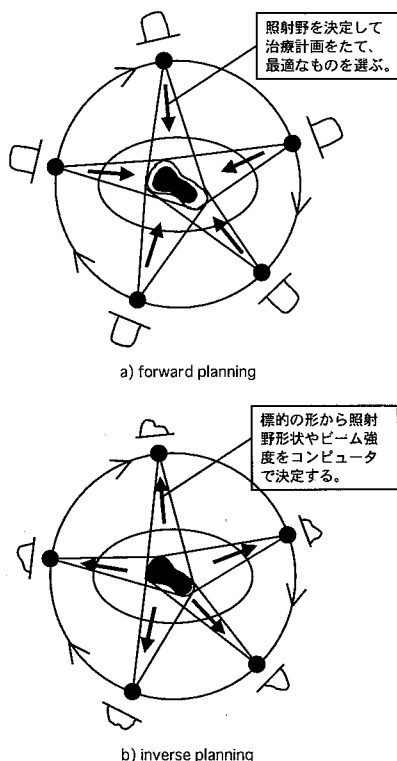


図9 forward planningとinverse planningの違い

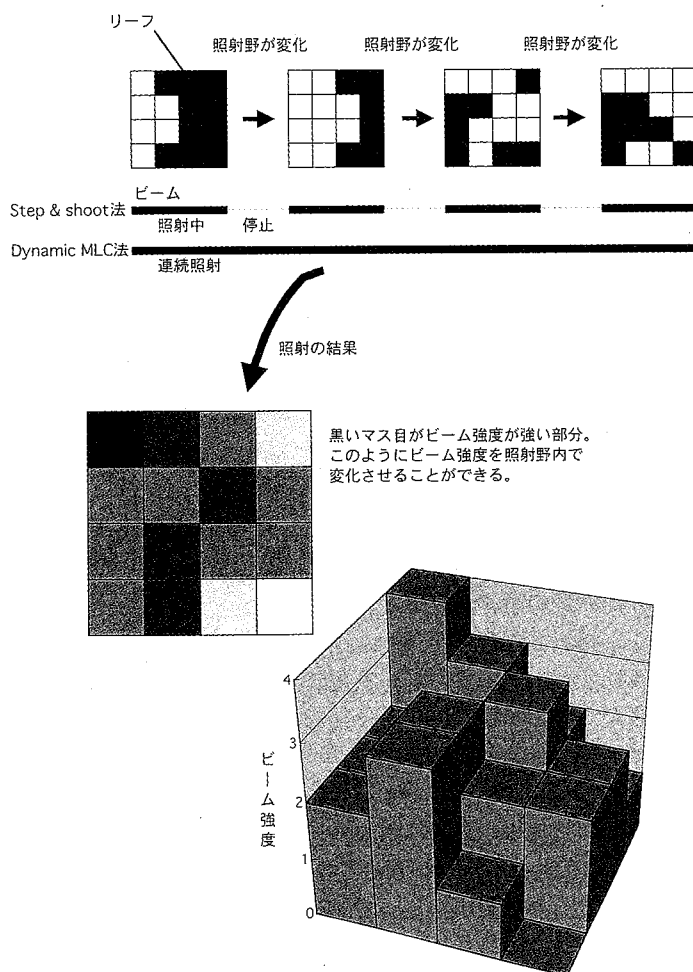


図10 IMRT (Step & shoot法、 Dynamic MLC法) の照射野内ビーム強度変調方法

V. 終わりに

21世紀を迎えての癌治療における放射線治療の役割と20世紀における放射線治療の現状と進歩について概説した。これらの進歩にあたっては、近年のコンピュータや機械工学の発展とともに、CT、MRI (Magnetic Resonance Imaging) などの画像診断技術の飛躍が大きな役割を果たしたことは言うまでもない。今後21世紀は三次元照射法よりIMRTという理想の放射線治療技術が「21世紀は治療の時代」というキャッチフレーズのもと、現実のものとなりつつある。しかし、いかに装置、技術が発展しても、より高度で複雑な治療技術を実現させるためには、装置の保守管理、線量測定などQuality Assurance, Quality Controlに携わる医学物理士、放射線技師の絶え間ない努力とその充実などのマンパワーなしでは成し遂げられないことを銘記せねばならない。(この内容は平成12年度大学公開講座、がん2000－診断・治療の最前線－中、癌の放射線治療－最近の進歩－に基づいて述べたものである。)

参考文献

- 1) 梅垣洋一郎：放射線治療の歴史. 田坂皓ほか編 放射線医学大系30 放射線治療学総論：111-121, 中山書店 (東京), 1983.
- 2) 伊藤義之, 不破信和：早期舌癌 (T1-2, N0) に対する患側頸部予防照射の有用性に関する検討. 日放腫会誌 11 suppl. : 130, 1999.
- 3) 菊池雄三, 斉藤泰博, 河井裕, 早坂和正, 今本哲郎, 天羽一夫, 上北洋一：上顎癌放射線治療症例における予後因子, 局所制御因子の解析. 北海道頭頸部腫瘍研究会誌11: 61-65, 1990.
- 4) 菊池雄三：喉頭癌 stage I・II期症例に対する放射線治療の問題点. 北日本放射線腫瘍学懇話会誌19: 22-29, 1993.
- 5) Kaplan H.S.: Prognosis, in Hodgkin's disease, second edition: 548-597, Harvard University Press (USA), 1980.
- 6) 斉藤泰博, 菊池雄三, 早坂和正, 杉江広紀, 石沢貢, 天羽一夫, 藤田昌宏, 上北洋一, 西野茂夫：非ホジキンリンパ腫 (I・II期) 61例の治療成績の検討－化学療法併用時特に放射線療法前併用の臨床的意義について－. 日癌治誌24: 42-50, 1989.
- 7) Kikuchi Y, Saitoh Y and Ishikawa M: 10 Year Experience in the treatment of Uterine Cervix Cancer using HDR Brachytherapy Technique in Asahikawa Medical College. Brachytherapy Today-ICRO Selectron Seminar 93 Proceeding Brachytherapy Working Conference, Ed by Okawa T, Takahashi M and Mould R.F.: 132-142, 千代田保安 (株) (東京), 1993.
- 8) 斉藤泰博, 菊池雄三, 河井裕, 今本哲郎, 早坂和正, 天羽一夫：頭蓋内germinomaの放射線治療－治療法変遷による比較－. 日放腫会誌 2 : 297-304, 1990.
- 9) 寺原敦朗, 唐澤克之, 赤沼篤夫：ガンマナイフ. 久田欣一編 放射線腫瘍学・免疫核医学：77-94, 中山書店 (東京), 1993.
- 10) 白土博樹：定位的放射線照射法－stereotactic irradiation (STI). 日本医学放射線学会教育委員会編 日本医学放射線学会卒前教育用スライド, 日本放射線腫瘍学会 (東京), 1997.
- 11) 井上武宏, 井上俊彦, 吉田謙：前立腺癌に対する小線源治療：泌尿器外科12(8): 885-889, 1999.
- 12) 永田靖, 平岡真寛：三次元放射線治療計画 (IMRTを含む). 平岡真寛, 笹井啓資, 井上俊彦編 放射線治療マニュアル：45-60, 中外医学社 (東京), 2001.