

国立国際医療センターにおける高精度放射線治療装置の開発

近藤 達也 伊丹 純

要旨 1992年以来国立国際医療センターにおいては体幹部に応用可能な定位的放射線治療装置の開発を行ってきた。その開発の歩みを回顧するとともに、体幹部腫瘍に対する定位的放射線治療の優れた治療効果を概説した。さらに、現在の取り組みとして体表座標を利用した高精度放射線治療装置の開発について述べた。

(キーワード：定位的放射線治療，放射線外科療法，体幹部腫瘍)

DEVELOPMENT OF THE HIGH PRECISION RADIATION THERAPY SYSTEM IN INTERNATIONAL MEDICAL CENTER OF JAPAN

Tatsuya KONDO and Jun ITAMI

(Key Words : stereotactic radiation therapy, radiosurgery, extracranial tumor)

脳外科医にとって定位脳手術は、生検や治療に欠かせない手段でありなじみの深い手技である。その定位脳手術の概念を放射線治療に導入したのが Leksell らが開発したガンマナイフである¹⁾。ガンマナイフでは、201個のコバルト60の小放射線源を半球状に配置して、コリメータでその放射線線束を半球の中心部に集中させる。その中心部に定位的に脳病変を位置させることにより、脳病変に極めて集中性の高い放射線治療を施行することができる。すなわち、ガンマナイフでは、頭部を侵襲的に固定することにより病変部の位置座標を高精度に再現できるため、病変部の位置誤差を考慮することなく病変部に絞った照射野設定が可能である。さらに、3次元集光照射により放射線線束を一点に集中させることによって病変への線量分布の集中性を高めている。放射線治療における1回分割線量は、晩期有害事象の発生に大きくかわることが示されており²⁾、中枢神経系のように晩期有害事象としての神経壊死が臨床的に大きく問題となる組織では1回大量照射は永らく禁忌とされてきた。ガンマナイフによる定位的放射線治療の導入により、線量分布の集中性を高めれば20 Gy 程度の1回大線量照射が有

害事象なく施行可能なことが示されてきた。同様な治療法が直線加速器（リニアック）やマイクロトロンなどの超高压X線発生装置でも可能なことが Lutz らにより示され³⁾、脳疾患に対する定位的放射線治療は大きな拡がりを見せた。われわれは、1991年にはこの脳腫瘍に対する定位的放射線治療と同様な照射法が体幹部の腫瘍にも応用可能であると考え検討を開始した。脳腫瘍と異なり体幹部腫瘍の定位的放射線治療の際には種々の困難が予想された。まず、ガンマナイフのような半球状のヘルメット構造の照射装置は、体幹部には応用不可能であり、超高压X線発生装置のガントリーと寝台の回転により3次元集光照射を施行しなければならない。その際には、ガントリーおよび寝台の機械的精度をガンマナイフに近くまで改善せねばならず、また、ガントリー回転と寝台回転を組み合わせるため双方の衝突を避ける3次元集光照射治療計画を作成する必要がある。また、脳腫瘍では頭蓋骨を侵襲的に固定することにより腫瘍の位置座標は正確に再現可能であるが、体幹部の場合そのような方法をとることは不可能である上に、呼吸などの生理的運動のために腫瘍位置は移動する。このような諸問題を解決

国立国際医療センター 病院長 放射線科
別刷請求先：近藤 達也 国立国際医療センター 病院長 放射線科
〒262-8655 新宿区戸山 1-21-1
(平成17年8月9日受付)
(平成17年9月16日受理)

するために、新エネルギー・産業技術総合開発機構 New Energy and Industrial Technology Development Organization (以下 NEDO) に「体幹部定位的放射線治療装置の開発」を提案し、NEDO の開発課題として Science 誌上 (Vol. 357, 1992年5月14日発行) での公募の結果、1992年日立メディコおよび日立製作所が合同で応募した「マイクロトロンを使用した体幹部定位的がん治療装置の開発」が採択されるにいたった。その NEDO 採択課題を臨床面からサポートするために厚生省 (当時) が「がん研究助成金「体幹部定位的放射線治療装置の開発とその適正線量の研究」も採択され、2002年に至るまで吉岡、近藤、伊丹の国立国際医療センターのメンバーがそれぞれ班長をつとめた。国立国際医療センターと日立メディコ・日立製作所では毎月の合同会議で開発の方向を検討した。その結果、1996年末にプロトタイプ of 体幹部定位的放射線治療装置が完成し⁴⁾、1998年国立国際医療センターに設置された。図1にシステム全体の構成図を示す^{4) - 6)}。全体の治療の流れを述べると、まず、頭部から膝下におよぶ全身固定用のベッドをそれぞれの患者ごとに作成する。患者はそのベッドに横たわったまま治療計画用のヘリカル CT が施行され、同時に腹壁に投射されるレーザー変位計を用い呼吸運動も採取される。実際の定位的放射線治療は終末呼吸時

のみ施行される呼吸同期照射であるため、治療計画用 CT 画像の終末呼吸時の CT 画像のみが抽出再構成され 3 次元集光照射治療計画が実行される。照射野はアイソセンターにおいて 0.5 cm ϕ から 5 cm ϕ まで 5 mm ごとに変更可能であり、腫瘍の大きさによって最適な照射野を選択する。また、腫瘍輪郭および耐容線量決定臓器輪郭を入力すると、3 次元の錯綜した臓器相互関係を明確に示すために極座標の概念を利用した 2 次元的な照射野マップが表示され、耐容線量決定臓器を避ける入射線束方向および治療装置ガントリーと治療寝台の衝突しない稼動範囲が容易に把握できる⁷⁾。照射マップを用いて線束入射方向を決定した後に、入射方向ごとの線量割り振りを行い、腫瘍および各臓器の dose volume histogram (DVH) が計算される。DVH を見ながら線束方向ごとの線量割り振りを変更していく。終末呼吸時にのみ放射線治療を施行する

間歇的照射を行うため運動照射ではなく、固定多門照射を計画する。すなわち、ある線束方向からの放射線治療が終了した後に、次の線束入射方向に治療装置のガントリーおよび寝台が回転して行くのである。採用された治療計画は治療制御システムに転送され実際の照射時のマイクロトロンのガントリーおよび寝台の動きを制御する。実治療直前に患者は固定ベッド内に仰臥したまま治療計画用 CT が撮影され、体位のずれが最終的に補正される。その後患者は固定ベッドごとマイクロトロン治療寝台に移送され、アイソセンターが再現された後に、呼吸信号にしたがい終末呼吸時にのみ X 線が照射され、治療計画にしたがってマイクロトロンのガントリーおよび治療寝台が動いて所定の治療が遂行される (図2)。マイ

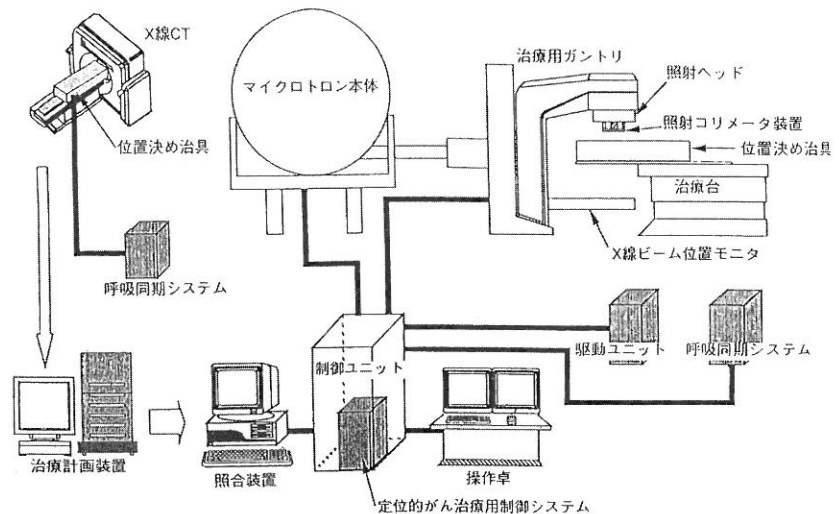


図1 体幹部定位的放射線治療システムの構成図

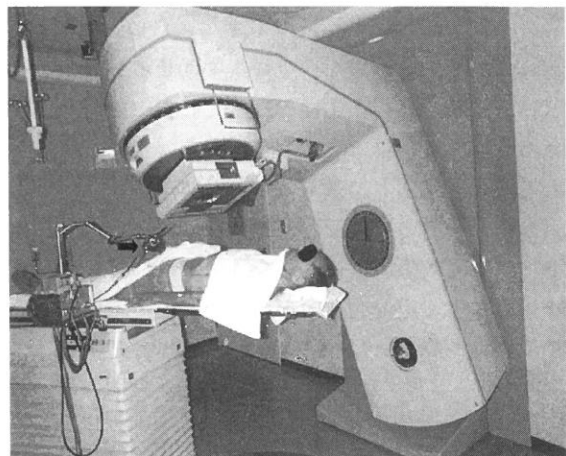


図2 体幹部定位的放射線治療の実際。呼吸採取装置を矢印で示す。マイクロトロンガントリーおよび寝台は治療計画にしたがって自動運動する。

クロトロン機の機械的精度は照合装置により常に確認され、アイソセンターの照射位置精度はガントリー回転および寝台回転下で±0.46 mm を達成している。

当初の発想が、ガンマナイフの体幹部への敷衍であることもあり、1回大量照射による腫瘍制御を目指した。第1相段階としては、主に肺の転移性腫瘍で直径3 cm 以下のものに対して、腫瘍辺縁線量20 Gy/1回から治療を開始した。すでにガンマナイフでは3 cm 以下の脳腫瘍に対しては1回線量20 Gy の照射が有害事象なく可能であることが示されている⁸⁾。中枢神経系では最小機能単位が直列に連結されているためわずかな正常組織のダメージが臨床症状として発現してしまう。それに対して肺や肝臓では最小機能単位が並列に連結されており、わずかな正常組織のダメージは臨床症状として発現しない。従って同様の線量分布で照射された場合、中枢神経系に比較して肺や肝臓では症状が出現しないことが多く、直径3 cm 以下の肺腫瘍に対する辺縁1回線量20 Gy は、充分耐容範囲内であると考えられた。1回腫瘍辺縁線量20 Gy より始めて35 Gy までは有害事象なく照射可能であることが示された(図3)⁹⁾。また、辺縁線量を増大することにより腫瘍制御率の向上も認め、辺縁線量30 Gy 以上では、肺悪性腫瘍の83%に局所制御が得られた⁹⁾。臨床的に問題となる放射線肺臓炎は極めて稀であった。また、放射線肺臓炎が発生してもきわめて限局された範囲で発生するに過ぎず、通常の放射線肺臓炎で上昇が見られるLDH 値の上昇は観察されなかった。それに対して、KL-6 の早期の上昇が、定位的放射線治療後の放射線肺臓炎の発生の予想に非常に有用であることも示された¹⁰⁾。1回大線量照射による定位的放射線治療の効果は、

副腎腫瘍や肝腫瘍でも確認された¹¹⁾。1回大量照射の利点としては、照射が1回で終了するために患者の負担が非常に軽いこと、全治療期間の短縮により照射中の腫瘍細胞の再増殖を考える必要がなく制御率が向上する可能性があげられる。しかし、1回で治療が終了してしまうため腫瘍細胞の再酸素化による感受性増加が期待できない懸念があることも事実である。われわれの検討結果からは、直径が3 cm 以下の腫瘍であれば1回辺縁線量30 Gy 以上で良好な局所制御が得られることが示された^{8) 9)}。しかしながら、1回線量が35 Gy を越えると1回の照射時間が1時間を超えてしまうことがあり、体位保持の観点からも問題がある。そのため、3 cm 以上の腫瘍に対しては1回10 Gy、計5回、総線量50 Gy の照射を5日間で施行し、良好な結果が得られている。

体幹部腫瘍に対する定位的放射線治療は、われわれを始めとして、いくつかの日本の施設で開発された日本発の技術である。T1N0M0 の非小細胞性肺癌においては、外科的切除が第1選択の治療法であったが、われわれの施設の成績も含み定位的放射線治療により外科的切除と同等の局所制御率が獲得できることが示された¹²⁾。今後さらに体幹部腫瘍に対する定位的放射線治療の症例を集積して、日本発の技術としてエビデンスを作っていく必要がある。

NEDO の開発が終了した後の1990年代後半以降の情報技術の発達著しく、とくに画像処理技術の発展は定位的放射線治療に新たな地平を切り開きつつあるのが現状である。また、放射線治療の分野でも強度変調治療の発展により凹型の線量分布を得ることも可能となり、画像処理技術の発展とあいまって定位的放射線治療を中心とする高精度放射線治療は更に大きく発展しつつある。しかし、高精度放射線治療の施行にはその前提条件として患者体位の高精度な再現が必須である。NEDO の「マイクロトロンを使用した体幹部定位的がん治療装置の開発」においても全身固定ベッドを作成下で平均5 mm 程度のアイソセンターのずれが生じ、治療直前のCTをもとに体位の補正することが必要であった。現状の高精度放射線治療では体位の再現よりも腫瘍位置の再現のみに注意が払われ、腫瘍近傍にX線不透過性マーカーなどが打ち込まれそれを透視で確認しながら放射線治療を行う方法などが考案されている。しかしながら腫瘍の位置再現のみでは線量分布の再現性が確保されない。通常の放射線治療から高精度放射線治療におよぶまですべて、治療計画時と放射線治療施行時の体位の正確な再現が放射線治療の前提となることは強調されなければならない。正確な体位の再現の基本は、簡便で非侵襲的な

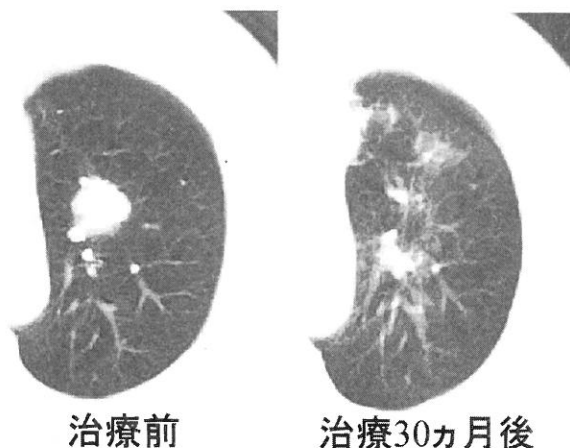


図3 肺扁平上皮がん。35 Gy の1回大量照射後35ヵ月局所制御されている。わずかな放射線肺線維症はあるが臨床症状はない。

体位の定量的把握である。さらに、治療計画時と放射線治療時の体位の違いを定量的に把握し、それを補正するためには体位をどのベクトル方向にどれくらい移動する必要があるかを示すことが必要である。現在、厚生労働科学研究費補助金を得て NEDO の支援を受けた企業とともにそのような定量的体位再現を担保するシステムの開発中である。そのシステムの完成により通常の放射線治療から高精度放射線治療の全てで体位の再現の定量的精度を確保でき、より高精度で簡便な放射線治療の発展に寄与することができるであろう。

文 献

- 1) Leksell L : The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* **107** : 316-319, 1951
- 2) Fowler JF : The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* **62** : 679-94, 1989
- 3) Lutz W, Winston KR, Maleki N : A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **14** : 373-381, 1988
- 4) 日立メディコ, 日立製作所 : 定位的がん治療装置. 医療福祉機器技術研究開発成果報告書. 平成 8 年 11 月
- 5) 原 竜介, 伊丹 純, 有賀 隆ほか : 体幹部腫瘍に対する呼吸同期定位放射線治療装置の開発. *日医放会誌* **62** : 156-160, 2002
- 6) Hara R, Itami J, Kondo T et al : Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating. *Radiother Oncol* **63** : 159-163, 2002
- 7) 伊丹 純, 篠原 大, 長岡孝行ほか : 3次元集光照射の線束入射方向の簡便な表示法について. *照射マップの考案*. *日医放会誌* **58** : 761-763, 1998
- 8) Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D et al : A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **36** : 873-879, 1996
- 9) Hara R, Itami J, Kondo T et al : Clinical outcomes of single fractional stereotactic radiation therapy (SRT) of lung tumors. *Cancer* (submitted)
- 10) Hara R, Itami J, Komiyama T et al : Serum levels of KL-6 for predicting the occurrence of radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors. *Chest* **125** : 340-344, 2004
- 11) 原 竜介, 伊丹 純, 近藤達也ほか : 非肝腹部腫瘍に対する小分割定位放射線治療の初期経験. *日医放会誌*, 2005 (印刷中)
- 12) Onishi H, Araki T, Shirato H et al : Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma : clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* **101** : 1623-1631, 2004