

特別講演

放射線治療の光と影

京都大学大学院医学研究科

教授 平岡真寛

私自身は放射線防護と放射線治療は当然両立しなければならないと考えていますが、いかんせん日本では、放射線は悪であるという社会的通念が広く行き渡っています。もうすでに真っ暗やみの日本で、あまり影を言っても、暗やみでは影も見えないだろうということで、影は少しにして、光の部分の今日は多く話したいと思います。

1 放射線による影の部分

1.1 放射線診断による発がん

<スライド1>

まず、影を少し話します。これは読まれた方も多いと思いますが、2004年2月10日の読売新聞の第1面を飾った記事です。がんというのは、3人に1人が亡くなる国民病ですが、そのがんの3.2%が、実は放射線診断による被ばくが原因であるという大変ショッキングな記事でした。覚えている方も多いかと思いますが、

<スライド2>

その背景として、スライドでは15か国、日本やドイツなど先進国も入っていますが、クウェートやクロアチアなどの国も入っています。そういう中で、横軸がX線の診断の頻度です。年間1,000人当たり、

何人がX線診断を受けているかということで、それが発がんリスクにこのぐらい寄与することを示したものです。

これにはいろいろ後日談があり、必ずしも日本のデータは正確ではありませんし、この発がんリスクの寄与の計算も、イギリスは非常にきっちりしているのですが、それを単に外挿しているだけで、必ずしも日本の現状をきっちり把握したものではないということで、かなりの誤解があることは少しご理解いただきたいと思います。

ただ、いずれにしても、日本では非常にX線の検査が多いことは紛れもない事実です。

<スライド3, 4>

この3.2%がどこから来たかということですが、全体の発がん数は全国の統計データで分かります。そして、放射線によるものは、診断によってもたらされる被ばく線量の算定にリスク係数を掛けると、診断による発がん数が出てくる。これを年間の全発がん数で割ると3.2%になるという計算です。

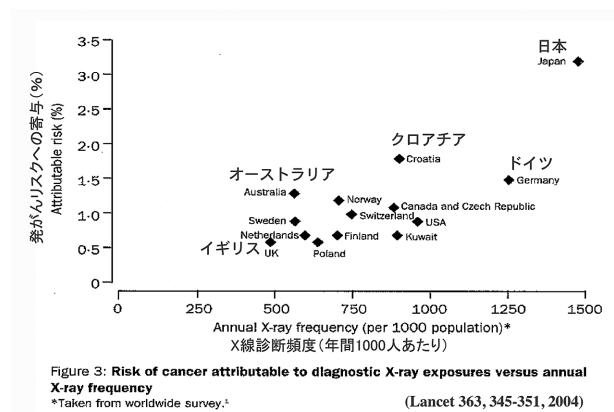
1.2 しきい値なし直線仮説

<スライド5>

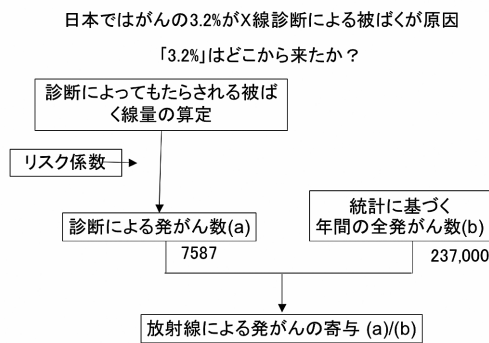
この計算についてもいろいろな意見があり、線量



スライド1

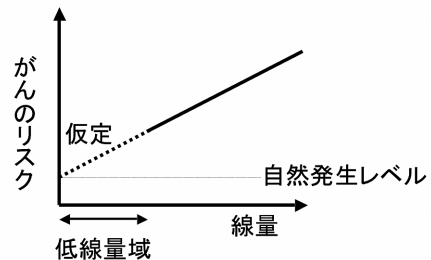


スライド2



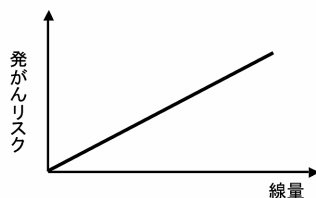
スライド 3

どんなに微量の放射線でも
がんのリスクは増加する？
(しきい値なし直線仮説)



スライド 5

Lancet誌で仮定している「発がんリスク係数」



スライド 4

が増えると発がんリスクが増えるという比例関係がはっきりして始めて計算が成り立つわけですが、実際は非常に少ない線量域の部分(普通、診断で用いられる領域)での比例関係が科学的に証明されているわけではありません。

ただ、放射線というのは安全なものではないということで、低線量域でもある率で発がんが起こるということで、要するに「しきい値なし直線仮説」を採用していることに起因していることもあります。したがって、少し安全を見て、過大に評価していることも関係しているわけです。

1.3 ICRP (国際放射線防護委員会)

1.3.1 ICRP とは

<スライド 6 >

放射線防護に関しては、国際放射線防護委員会(ICRP)が、いろいろな線量制限や防護に関する基本的なことを決めており、先ほどの話もこれに関係しています。この中で、医学や医療あるいは生命科学に関係する基本的な情報、例えば職業人及び一般公衆に対する線量制限などの基準の原案はICRPが作って、各国がその基準に合わせて整備することになっています。

国際放射線防護委員会(ICRP)とは

- 1928年に国際放射線医学会(ICR)の下に、「国際엑스線・ラジウム防護委員会」として設立、1950年に現在の名称に変更
- 放射線医学・生物学・保健物理学等に関する専門家で構成されたボランティア組織
- 放射線に対する防護の基本的考え方と、職業人及び一般公衆に対する線量限度等放射線防護の基準を勧告
- 主委員会、第1-4委員会からなり、第3委員会は医療における放射線防護と安全を担当
- Publication 73 "Radiological Protection and Safety in Medicine" は一般的な概要を述べられ、その後、CT、IVR など特定の領域に絞った出版を逐次刊行している。

スライド 6

ICRP の中には四つの委員会があり、その第3委員会が医学に対する委員会です。最近、その委員会での活動が活発になっており、医療被ばくに対する各種の勧告やガイドラインが数多く出されています。放射線の手技、例えば胸部の写真やCT、IVR、放射線治療など個別な刊行物が出されており、安全にかつ放射線による利益を多くの人が享受できるようにという観点で活動が行われています。

1.3.2 医療被ばく—正当化と最適化— <スライド 7 >

ICRP の勧告等の中で、医療被ばくに対する基本的な考えが書かれています。すなわち、医療被ばくは基本的に対象が患者さんというか、医療に対して何がしかのリスクがある人が対象であり、マイナスよりプラスの面が多いことが前提です。医療被ばくは、基本的に人に対してプラスになるという性善説に基づいて決まっていることを、医療人は理解して有効に使用する責務があります。

すなわち、医療被ばくに関しては、いかなる規制も制限されないということがあります。これは今年(2005年) 以来年に新しい基本的な勧告が改定される

ICRP 2005年勧告案
パラグラフ(215)[つづき]

この種の被ばく(医療被ばく)は、いかなる規制によっても制限されない。これを規制するのは医師のみである。したがって医師は、これらの処置に関するリスクとベネフィットを常に認識しなくてはならない。近年の、医師の訓練不足によると考えられる患者の放射線傷害障害事例からも、教育の必要性が強調される。Justification(正当化)とOptimization(最適化)が基本

スライド7

のですが、その中でもそのまま踏襲されます。したがって、医療被ばくを規制できるのは医師のみです。この中で医師の方も多いかと思いますが、ぜひそれを心に刻んでいただきたい。だから、放射線の診療をするときは、それに伴うリスクとベネフィットを常に認識しなければいけないということです。

医療被ばくのときに考えるべきは、Justification(正当化)と、Optimization(最適化)です。

正当化というのは、本当にその検査が必要かどうかということです。例えば、腹部の骨盤の検査をするとき、超音波ではだめなのかということがあります。超音波であれば被ばくする必要がない。必ずCTを使わなければいけないのか、X線検査をしなければいけないのかを考える必要があります。

日本では検診が大変盛んですが、国際的に検診が有用と認められているのは、乳がんに対するマンモグラフィーだけです。日本でも乳がん検診にマンモグラフィーを国策として進めているわけですが、マンモグラフィーは軟X線を使いますから、非常に曝射時間も長くて被ばく線量が多いというマイナス面があります。そのために今、いろいろな学会が協力して、少ない線量で最適な画像を撮るという基準が作られています。ですから、同じ検査をするにしても、それに従って、なるべく少ない線量でよりよい画像を得ることが、特に医師に必要なようになってきたということで、医療被ばくの正当化が実現できるということです。

1.4 放射線治療による過剰照射

<スライド8>

今日、放射線の治療の話をするわけですが、放射線治療については、数年前までは影の部分はあまり出てきませんでした。逆に言えば、放射線治療はそのぐらい日本では関心が極めて低かったと言うべきかもしれません。

ICRP Publication 86 放射線治療患者に対する 事故被曝の予防

スライド8

しかし、この数年間、東京の有名な病院や、富山県など近隣の県の幾つかの病院で、しかも多くが有名な公的病院や大学病院で、放射線治療に伴う過剰照射、あるいは過少照射がありました。当然、必要な線量を当てていなかったら、がんが治らないのですから、必要以下の照射も非常に大きな事故ですが、そういうことが頻発するようになりました。放射線治療のことも、そういう影の部分から注目されてきたという面があります。

ICRPでも、幾つかの事例を出しています。それを深く勉強しておけば、起こらなかった事故であろうということばかりです。

<スライド9>

一つ、これは外国の例ですが、1996年、コスタリカの報告が出されています。要するに、新しい治療装置のビームの校正をしているときに、線量率の計算を間違ってしまったということで、実際の必要な線量よりも60%以上長くX線が当たってしまったという事故があったわけです。

<スライド10>

脳と脊髄に過剰な照射を受けたため、四肢の麻痺

ケース6: ^{60}Co のビーム校正の誤り (1996:コスタリカ)

- 遠隔治療装置の線源が交換された。
- ビームの校正中、時間の読み取りが混乱して、結果的に線量率を過少に評価した。
- 治療時間はその誤った線量率で計算された。
- 治療時間は正しいものよりも60%以上長かった。
- 115人の患者に被害を与えた。

スライド9

続き: ^{60}Co のビーム校正の誤り (1996:コスタリカ)

- 独立した校正を行わなかった。
 - 新しい線源にしては治療時間が長いことに気が付かなかった。
- 写真: 脳と脊髄に過剰照射を受け、四肢麻痺、会話不能になった小児患者



スライド 10

と会話不能になったという小児腫瘍の患者さんがガイドラインの表紙になっています。死に至る疾患の治療であっても、きっちりとした対処しなければいけないことが書かれています。

少し影の部分を上上げましたが、これからは光の部分をお話したいと思います。

2 放射線の光の部分－放射線治療－

2.1 がん治療における放射線治療の重要性－日本における放射線治療専門家の不足－

<スライド 11>

まず、放射線の診療は、診断・治療を含めて、最近非常に重要になってきています。診断もどんどん検査が増えていきますし、新しい課題ができていくことはご存じだと思いますが、今日は治療に話を絞ります。

NHKが「NHKスペシャル」という番組を2か月ぐらい前に放映しましたが、一つの特徴は、患者団体がたくさん参加して、その中で、いかに日本のがん診療が必ずしも患者さんの立場に立っていないかということを前面に打ち出した番組になっていたことでした。

そこで言われていたのは、がんの診療はチーム医療である、すなわち各種の専門家が集まって、チームとして1人の患者さんに対応するということであります。それは医師だけに限らず、放射線技師も検査部の技師も看護師さんも、いろいろな方が関係する。

がんの治療は、手術療法、抗がん剤療法、放射線療法、いわゆる大きく3本柱があるわけです。その中で、日本では外科偏重の治療が行われていることが一つあります。ただ、外科の先生も決して外科だけで治ると思っているわけではなく、抗がん剤や放射線治療の助けが必要だと思っているのですが、日本には十分な抗がん剤や放射線治療の専門家がいない

Structure of Radiation Oncology

	Japan*	United States#
Survey year	1995	1994
Population (x10 ⁶)	125.6	271.6
Facilities	682	1,542
No. new patients	71,696	560,262
% of cancer patients	15%	49%
Radiation oncologists	886	2,771
(Approx. 400 FTE)		
Physicist	60	1,169

* JASTRO Structure Survey in 1995; JASTRO 9: 231-52, 1997
Sem Rad. Oncol. 7: 108-13, 1999

スライド 11

いので、結果的に外科中心になってしまっている面があることも明らかになったわけです。

そういう中で今、厚生労働省では、がんの「均てん化政策」を省を挙げて進めているわけです。がんは、要するに3人に1人が亡くなる普通の病気です。風邪と同じような普通の病気を、住んでいる場所によって受ける医療の質が違うのは、基本的人権に関するという考え方があるわけです。どこでも、あるレベル以上の医療を受けなければいけないということで、全国に拠点病院を作って、そこで均等な医療を提供しようということです。そういう検討を数年前から始めて分かったことは、あまりにも放射線治療の専門家、抗がん剤の専門家が少なくて、拠点さえ作れないということです。そういう中で今考えられているのは、各県にまず一つ、放射線治療や抗がん剤の専門家も入れた拠点病院を作って、そこから人を養成していこうということになったわけです。

スライドに示す「Structure of Radiation Oncology」は、大阪大学の先生方が調査したのですが、どのくらい日本で放射線治療医が足りないかということです。1994年と95年の調査で見ますと、アメリカでは完全な専門医が3,000人近くいる。日本では886人とありますが、診断も兼ねている先生が多くて、本当にフルに放射線治療ができる人は300人ぐらいだと言われています。

そういう中で、アメリカでもヨーロッパでも、がんにかかった患者さんが最初に放射線治療を受ける率は大体半数ですが、日本では15%ぐらいということで、3分の1ぐらいしか受けていないという実態が明らかになったわけです。

2.2 放射線治療件数の増加

<スライド 12>

ただ最近、非常に放射線治療の患者さんは増えて

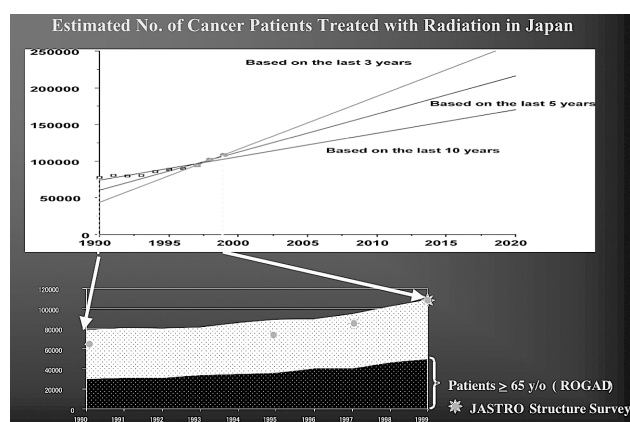
います。全国の調査では2000年ごろから急に増えており、このままいくと今10万人ぐらいなのが、10年ぐらいたったら25万人ぐらいの人が受けるのではないかと、その状況にどう対応していくかが大きな問題になっているわけです。

<スライド13>

スライドは、私の病院（京都大学医学部附属病院）の放射線治療件数の変遷を示しています。私が入局したのが1977年ぐらいで、そのときはあまり患者さんが多くありませんでしたし、実際、放射線治療で治してほしいという人は多くはありませんでした。患者さんの診療に関しても、それほど重い責任を持てなかったし、持たなくてもよかったのです。ところが最近、患者さんも、その当時と比べると倍以上になっていますし、本気で治してほしい患者さんが大部分です。だから、こちらも緊張して治療しなければいけない時代になってきました。全国どこでもそうです。多分この5年間で、多くの病院で放射線治療を受ける患者さんが倍増していると思います。

<スライド14>

スライドは、泌尿器領域の放射線治療件数の変遷



スライド12

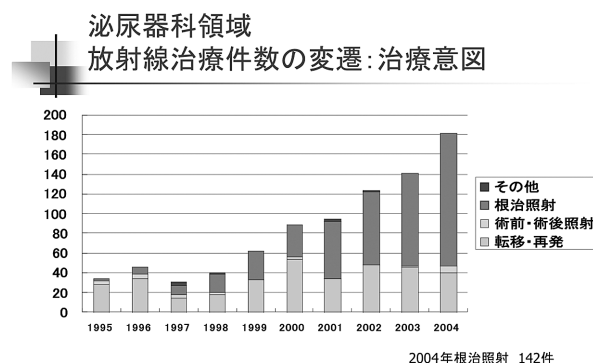
を示しています。特に最近では前立腺がんが増えているということで取り上げたのですが、昔はこの緑、要するに転移とか再発の患者さんに対して、放射線治療が行われておりました。だから、どちらかといえば、もうやるものがなくなって、放射線治療でもするかという形で紹介されたので、私たちも気楽だったわけです。

ただ残念なことは、最後に放射線治療を持ってくると、大体、最後に亡くなります。そうすると、放射線治療をしたから、その副作用で亡くなったと言われ、ますます放射線治療の人气がなくなったという、我々は不幸な歴史を持っています。

そういう中で、要するに根治照射で、治してほしい、治らないと困るという形で来る患者さんが非常に増えています。

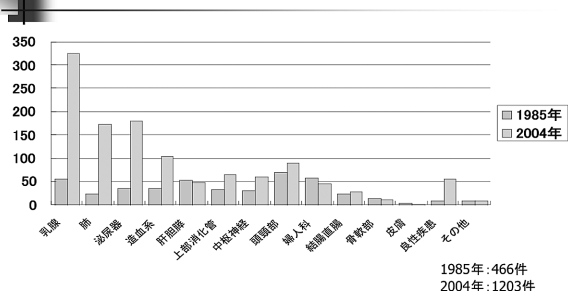
<スライド15>

最近、前立腺がんが非常に増えていて、多くの方が前立腺の根治照射として放射線を希望されています。その背景には、欧米のいろいろな臨床の結果から、手術するのも放射線治療するのも差がないというエビデンスが出てきて、患者さん自身が放射線治



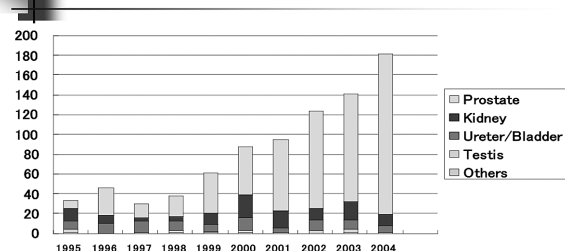
スライド14

放射線治療件数の変遷: 1985 vs. 2004



スライド13

泌尿器科領域 放射線治療件数の変遷: 臓器別



スライド15

療を希望することが非常に増えてきました。患者さん自身がそういう治療があることを見つけ出して、病院に来るという時代になってきたのだと私たちは今実感しています。

2.3 放射線治療の歴史

2.3.1 放射線の殺細胞効果

<スライド16>

そういう時代になって、我々は今どういうことをやっていて、放射線治療はどのように進歩したかを少しお話しします。

放射線によってなぜ細胞を殺すかということです。放射線のターゲットは、細胞の核内に存在するDNAです。いかに放射線が効率よく細胞を殺せるかという例えとして、人を死に至らす放射線エネルギーは、温かいコーヒー1杯をすすったときの体内エネルギーの増加に相当するに過ぎないという話があります。だから、いかに放射線は効率よく死に至らしめるかということです。これは他の物理的なエネルギーとは、比べものにならないぐらいの効率の良さです。それで殺人兵器にもなるわけです。問題は、がん細胞にも正常細胞にもターゲットは存在するということです。

2.3.2 放射線治療の目指すもの

<スライド17>

したがって、安全に、しかも効果の高い放射線治療を行うためには、いかにがんに対して選択的な損傷を起こすかを考える必要があるわけです。

その方法には二つあり、一つは生物学的な方法です。これは同じ放射線が当たっても、がん細胞だけがバタバタ死んでいって、正常な細胞は死なないという夢のような話です。これは実用面では遅れてい

放射線治療の目指すもの

- がんに対する選択的損傷
 - 生物学的アプローチ
 - 同じ線量が当たっても癌だけが損傷される
 - 物理工学的アプローチ
 - 癌に放射線を集中させる

スライド17

ますが、少しずつ進んでいますし、放射線増感剤といって、特に腫瘍だけに特異に存在する低酸素の部分だけを選択的に増感するような薬の臨床試験が、今行われています。

もう一つの方法というのは、物理工学的に腫瘍だけに絞って、放射線を当てるということです。ねらい撃ちするわけです。これに関しては、最近のIT技術や工学技術の進歩によって、大変進歩しています。今日は少しこちらに絞って、お話を進めたいと思います。

2.3.3 放射線治療における線量－効果曲線

<スライド18>

その前に、放射線による障害は防護と直結するわけですが、障害とがんをやっつけることは表裏一体です。発がんも制がんにはいずれも、線量と効果との関係があります。

大きな、目で見える正常組織の障害を起こす、あるいはがんを殺すというレベルで見ると、ある線量まではほとんど影響がありません。あるところから突然効果が現れてきて、そしてあるところで飽和す

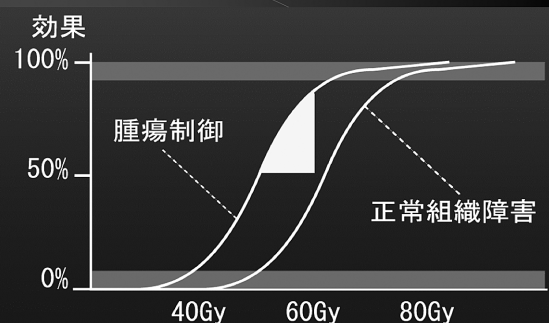
放射線の殺細胞効果

- 放射線のターゲットは、細胞の核内に存在するDNA
- 細胞を効率良く殺せる
 - 致死量の放射線エネルギーは、コーヒー1杯を啜った時の体内エネルギー増加に相当

がん細胞にも正常細胞にも
DNAは存在する

スライド16

放射線治療における線量－効果曲線



スライド18

るという、シグモイドカーブを示すわけです。この非常に急峻に効果が現れている線量域は、正常組織の障害が起こる線量と、がんがよく治ってくることと近いのです。得てして正常組織のほうが早めに出ることがあります。

だから、今までの放射線治療は、がんの治療にとって最適の線量から線量が決められているわけではなく、多くの場合はがんが存在する近くにある、放射線に弱い正常組織が耐えられる線量によって決まってきたという経緯があります。例えば、子宮がんの場合は、その後ろ側に直腸があり、前に膀胱がある。その直腸や膀胱が耐えられる線量によって、子宮がんの線量が決まってきたという経緯があるわけです。そういう中、今までの治療の中で、障害は起こるけれどもなかなか治らないということが起こってきました。

ただ、少し線量を上げるだけで、どっと腫瘍の制御率が上がってきます。例えば、スライドでは40Gyを50Gyに上げるだけで、治る率が30%ぐらい上がる。一方、正常組織を見てみますと、例えば70Gyのところを60Gyにすると、80%ぐらいから40%ぐらい下がるということで、少し正常組織の線量を下げ、少し腫瘍の線量を上げることによって、すごく大きな効果が得られるわけです。

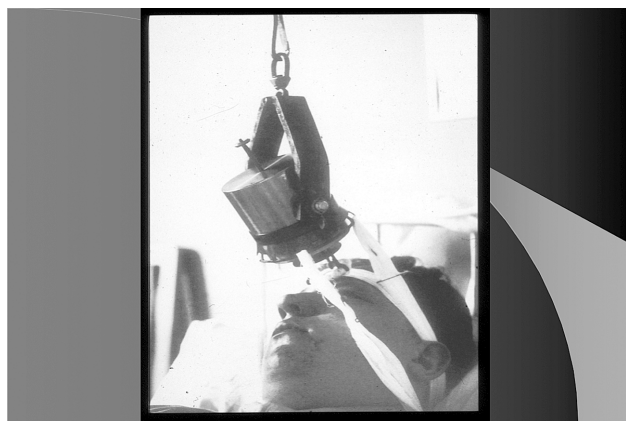
2.3.4 古い放射線治療

<スライド19>

昔の治療装置ですが、この中にラジウムという、非常に高価なRIが入って治療しておりました。

<スライド20>

その50年後の1922年ごろは、装置自身はその当時に比べると非常に発展したのですが、操作している人との間に全然遮蔽がなく、全く放射線防護の考



スライド19



1922年頃の放射線治療装置

スライド20

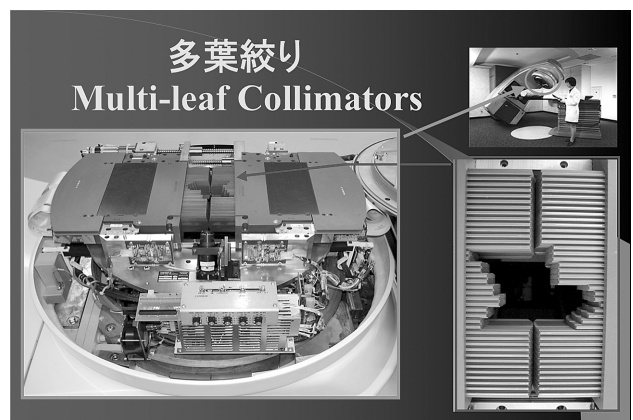
え方がなかった時代です。こういう中で多くの不幸が生じたわけです。

2.3.5 最近の放射線治療技術

2.3.5.1 リニアック「マルチリーフコリメーター(多葉絞り)」ー

(1) マルチリーフコリメータービームの制御ー
<スライド21>

最近のスライドのような装置になっています。リニアック(Liniac: 直線加速器)が今の中心となる装置です。このヘッドのビームの出る部分が、非常に大きくなっています。そこをアップした構造(スライド左の拡大写真)では、放射線のビームが出る部分に、マルチリーフコリメーター(Multi-leaf Collimators: 多葉絞り)といって、非常に厚い鉛の板が入っています。その一つ一つの厚みが、最近では最も薄いもので3mmぐらい、普通は5mmぐらいのものが出たり入ったりする。また、ヘッドには、マルチリーフコリメーターを制御する部分が組み込まれている。すなわち、ビームを非常に精度よく制御することが可能になったわけです。

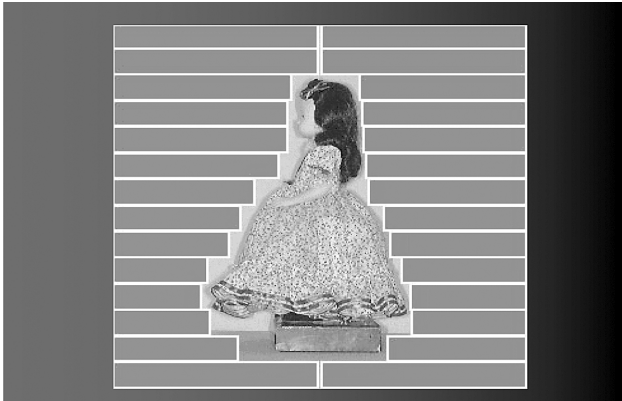


スライド21

(2) マルチリーフコリメーターの原理

<スライド 22, 23, 24>

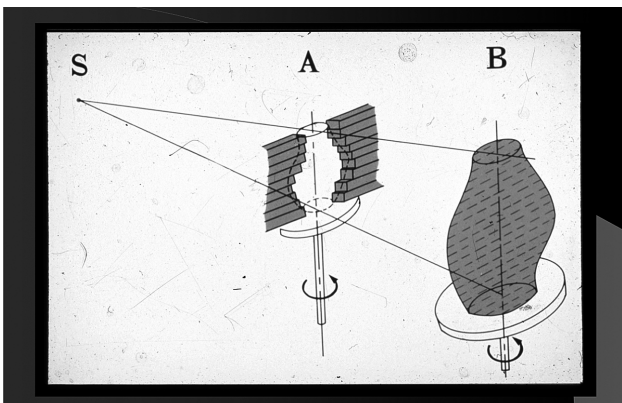
この原理は、スライドのように人形を例にとって説明すると、人形がぐるぐる回るわけですが、実は人形がただ回っているわけではなく、出すビームのサイドが回っているわけです。ビームをぐるっと回していきまると、その見る角度によって、腫瘍の形状が変わってきます。それに合わせて、先ほどのマ



スライド 22



スライド 23



スライド 24

ルチリーフコリメーターを変えていきますと、ぐるっと1周回ったときに、腫瘍の形に合った放射線量域ができるわけです。

2.3.5.2 原体照射

<スライド 25>

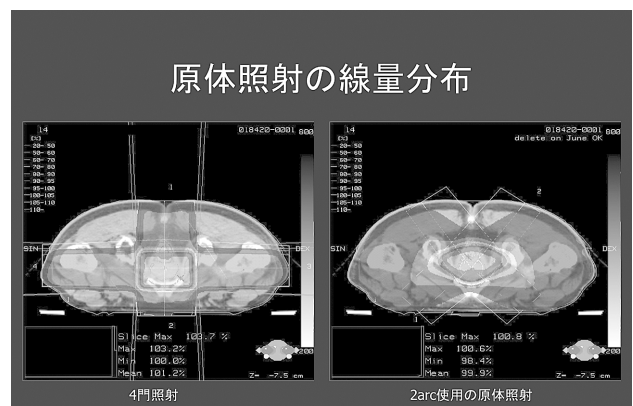
これは実は今からもう35年以上前に、名古屋大学の高橋信次先生が発明された原体照射という方法です。そのときは、なかなかこれを実現するだけのコンピューター技術や精密な加工技術がなくて、あまり実用化されませんでした。

<スライド 26>

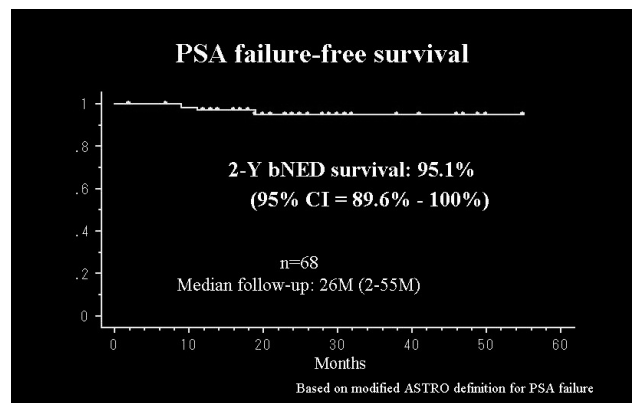
最近はやっと実用化されるようになり、前立腺がんや膀胱がんなどに使われています。例えば、スライドは原体照射を使った前立腺がんの成績です。まだ観察期間は短いのですが、非常にいい成績が得られています。

<スライド 27>

また、副作用(直腸有害事象)も非常に少ない、そういう成果が得られています。



スライド 25



スライド 26

2.3.5.3 三次元放射線治療(3D-CRT)

(1) 三次元放射線治療の特徴

<スライド28>

しかし、原体照射は二次元的な治療なのです。要するにある面でぐるぐる回している。最近のはやはり三次元的な治療です。二次元から三次元にするによって、より病巣に対して線量を増やすことができますし、三次元的にすることによって、正常組織を守ることにより容易になったわけです。それが三次元放射線治療です。

(2) 三次元放射線治療の1例ーガンマナイフー

<スライド29>

その走りとなったのはガンマナイフという装置です。これはスウェーデンの脳外科のレクセル先生が1950年代にコンセプトを出して、25年ぐらいかけて完成した装置です。原理は非常に簡単で、患者さんにヘルメットを被せて、ドーム状のものに頭ごと突っ込んで、それで固定するという方法です。このドームの中に201個のガンマ線源が入っていて、それが1点を集中しているということです。だから、201方向からビームを集中しますと、そこにべらぼうな



スライド29

線量が当たるといことです。

だから、この先生は脳外科ということもありますし、要するに手術メスの代わりにガンマ線を使おうというわけです。だから、ガンマ線によるラジオサージャリー(Radiosurgery:放射線手術)という考え方で、こういう治療法を開始したわけです。

2.3.6 ラジオサージャリー

<スライド30>

最近では、通常のリニアック(直線加速器)を用いたラジオサージャリーも考えられました。

2.3.6.1 ラジオサージャリーのための治療計画

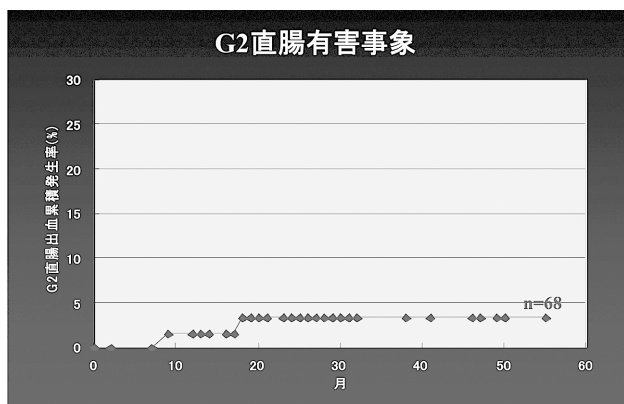
<スライド31>

クリティカルな眼球や視神経、脳幹部を避けて、脳の病変部に集中照射すれば、1回に大線量を与えることができるわけです。

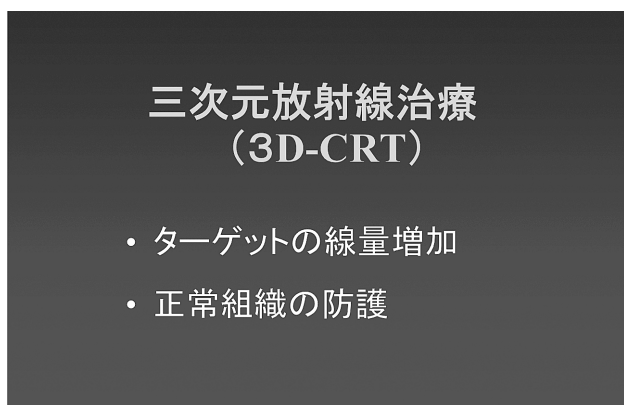
2.3.6.2 腎臓がん脳転移

<スライド32>

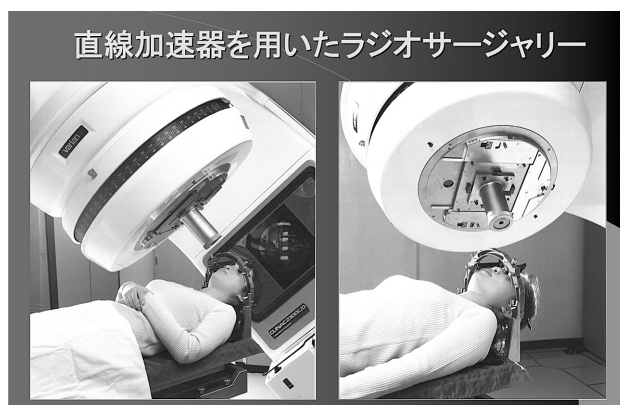
例えば、腎臓がん脳転移例では30 Gy というべら



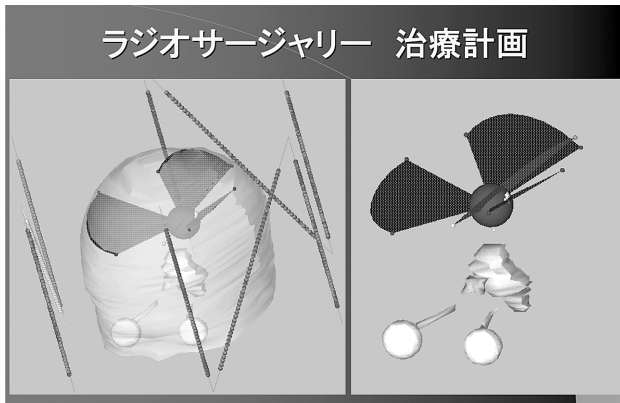
スライド27



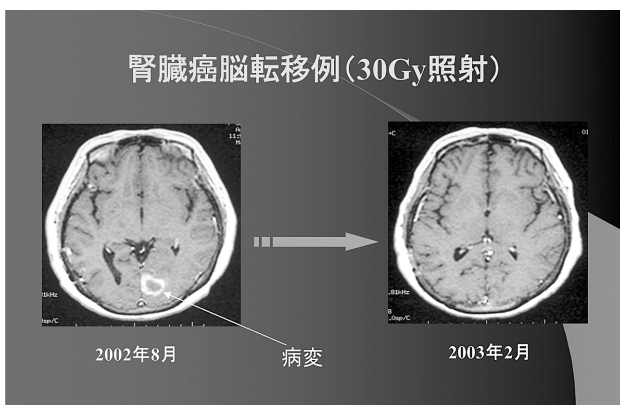
スライド28



スライド30



スライド 31



スライド 32

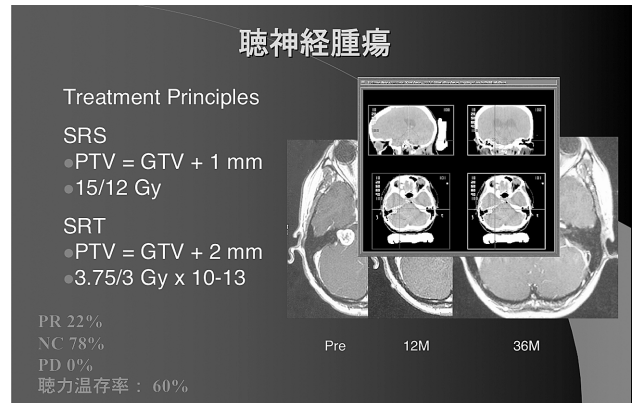
ばうな線量を1回に当てる。しかもそれによって、腎臓がんという、放射線にかなり抵抗性のあるものも仕留めることができるということです。

2.3.6.3 聴神経腫瘍

<スライド 33>

あるいは、それまであまり放射線治療の適用とらなかったものについても、これが適用とされるようになったこともあります。

例えば、聴神経腫瘍がその代表で、手術が適用になるわけですが、聴神経から出る腫瘍ですから、この腫瘍を完全に取り除くとすると、聴神経そのものも傷つけてしまうわけで、聴力が維持できないということです。そういう中で、特に分割してこういう治療をしますと、我々の成績でも、60%の方が聴力を温存しながら、腫瘍が制御できるようになってきました。だから、こういう新しい放射線治療技術が出てくることによって、放射線治療の適応そのものが広がってきて、それによって、それまで聴力が温存できなかったことができるようになってきたという、これは光の部分です。



スライド 33

2.3.6.4 ラジオサージャリーの利点

<スライド 34>

このラジオサージャリーが出てきて分かったことは、1回大線量をボーンと当てることによって、腫瘍によっては手術に匹敵するような大きな効果が得られている。ちょこちょこ当てるのではなくて、ボーンと当てるということです。

あと、治療に要する期間が短い。1回照射の場合は1泊2日でいける。外国では泊まらなくて、そのまま帰れるということがあります。

それから、場合によっては手術不能な深いところの病変も、治療が可能であるという利点が明らかになったわけです。これがガンマナイフの大きな教訓であります。

3 最先端の放射線治療

3.1 定位放射線治療—日本発の治療技術—

3.1.1 定位放射線治療の特徴

<スライド 35>

このように手術不能な脳内病変でも放射線治療が可能だったら、脳以外の病気に対して、こういう手

ラジオサージャリーの利点

- ・一回大線量照射により、手術に匹敵する大きな効果
- ・治療に要する期間が短い(1泊2日)
- ・手術によるリスク(出血・感染)、麻酔によるリスクがない
- ・手術不能な深部の病変も治療可能
- ・分割照射により機能の温存が可能

スライド 34

体幹部腫瘍に対する 定位放射線治療

- 脳内病変に対する技術の集積、臨床成果
- 早期であっても放射線治療成績の不良な体幹部腫瘍が少なくない
- 有害事象の軽減
- 対象(保険収載:2004年)
 - 非小細胞肺癌
 - 肝がん

スライド 35

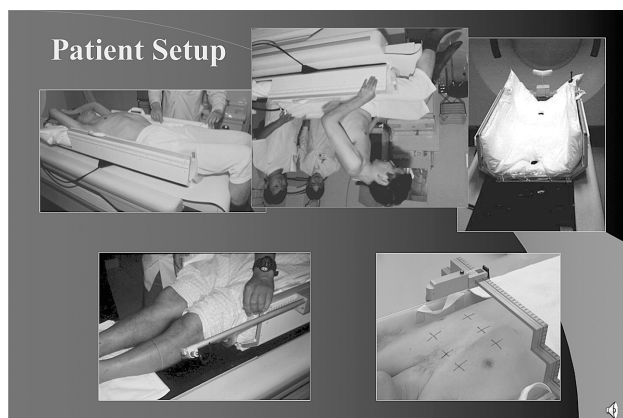
法が使えないかということで、今関心が高まっています。

その最も対象となっているのが肺癌です。日本では被ばくの問題がありますが、CTによる肺癌検診というのもあり、早期で肺癌が見つかります。その一方で、例えばたばこの関係で、いろいろな呼吸の障害があるとか、あるいは高齢者が増えたということで、なかなか手術できない方が増えている。そういう方に、こういう技術が応用できないかということが始まりました。

これは実はもう数年前から始まっており、高度先進医療という形でずっと我々はやっていたのですが、2004年に保険収載されました。適用は非小細胞肺癌と肝臓がんです。

3.1.2 定位放射線治療における固定・多方向照射 ＜スライド 36＞

定位放射線治療では固定が大事で、フレームの中に患者さんに入っていただきます。それで固定をして、放射線を多方向から照射します。



スライド 36

＜スライド 37＞

照射に際し、患者ベッド、ガントリーを回転させて、病変に向かって多方向から放射線を照射します。

＜スライド 38＞

定位放射線治療は、細くしたビームを三次元的に腫瘍に集中照射し、クリティカルな臓器を避けて、腫瘍をねらい撃ちにする技術です。

3.1.3 定位放射線治療の対象

＜スライド 39＞

原発性肺癌における定位放射線治療の適応として、4 cm 以内の孤立性肺癌、手術不能あるいは手術を拒否された症例、病理学的に確定されている、酸素供給を必要としない、一般全身状態(performance status)が2以下、脊髄に隣接していない、という条件があります。

3.1.4 定位放射線治療を行った肺癌の症例

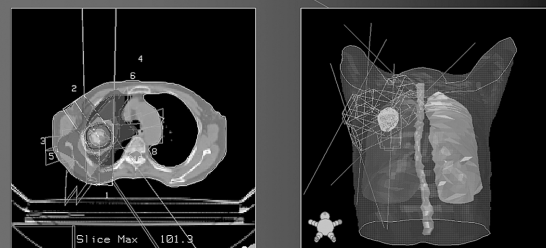
＜スライド 40＞

少し症例をお見せいたしますが、こういう小さな



スライド 37

三次元治療計画



細くしたビームを三次元的に腫瘍に集中照射する

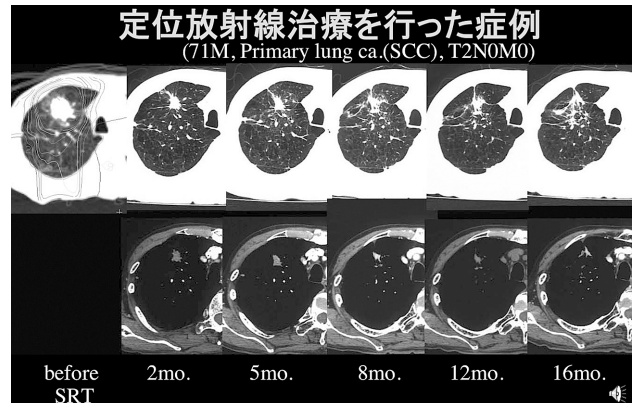
スライド 38

対象

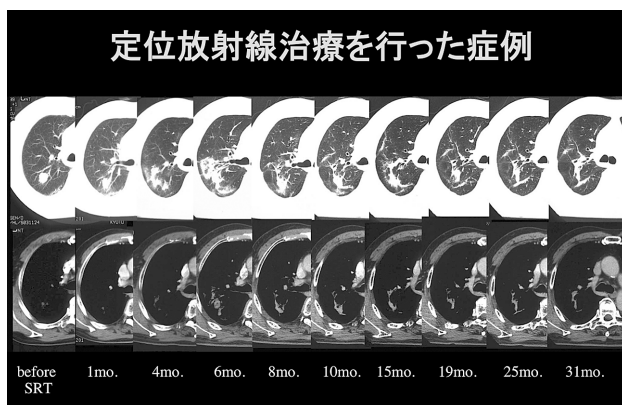
原発性肺癌

- ・ Solitary tumor less than 4cm
- ・ Inoperable or refused operation
- ・ Histologically confirmed
- ・ No necessity for oxygen support
- ・ Performance status ≤ 2
- ・ Not close to spinal cord

スライド 39



スライド 41



スライド 40

ものであれば、最終的に消えている。しかもそこに非常に小さく絞って放射線を当てるということで、けっこう派手に見えるかもしれませんが、放射線に伴う放射線肺臓炎の範囲が非常に少ない。実際、症状も非常に少ないというメリットもあります。要するに1回線量を非常に多くしています。1回12Gyという、普通だったら2Gyしか出さない6倍の線量を当てる。だから、本来であれば障害が強く出るのだけれど、照射を絞り込んで病気のところだけねらい撃ちをしているということで、むしろ障害が少なくなっていることがこの治療のもう一つの特徴です。

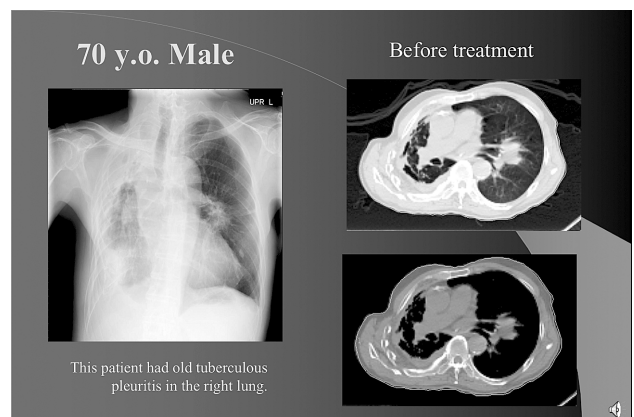
これは少し大きな偏平状になっていますが、これも同じように消えます。

<スライド 41>

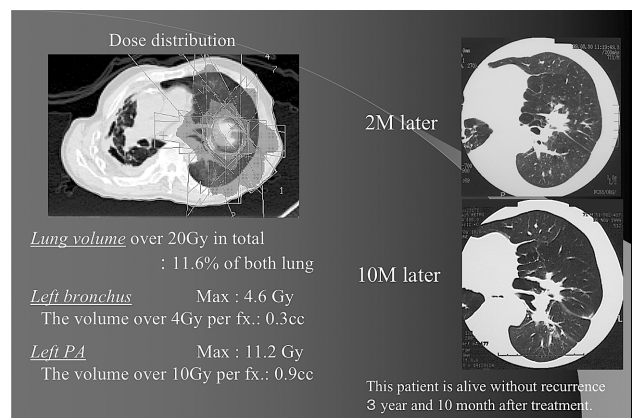
これはもう少し深刻な患者さんですが、片肺を結核(TB)で使えないという片肺気胸の患者さんが、ちょうど肺門のところ、肺の中樞のところに腫瘍ができてしまった。だから、この患者さんにとってはがんが治ることも大事ですが、呼吸不全、肺障害を起こさずに、このがんを治療することも大事なのです。がんが治っても、呼吸障害を起こすと何の意味もないわけです。

<スライド 42, 43>

そういう中で、非常に慎重に治療を適用して、肺が許容できる線量を当てられるような計画を行うと、この方はもう5年たっていますが、元の呼吸状態を維持しながら、今も生存されています。



スライド 42



スライド 43

3.1.5 定位放射線治療の肺がん治療成績

3.1.5.1 局所制御率

<スライド44>

こういう方法を用いますと、局所が大体90%以上はコントロールできるということです。だから、今まではそういう早期の小さな肺がんは手術しか方法がなかったのですが、なかなか手術が難しい人にとっては、それに代わりうる治療法ができたということです。だから、これは決して手術を否定しているわけではなくて、手術以外にも放射線治療というオプションが、こういう早期肺がんにもできてきたことをお話しているわけです。

例えば、学生食堂に行ったとき、定食が一つしかないよりも、二つあって選ぶほうが学生さんもハッピーですね。そういう意味では、患者さんにとっても幾つか選択肢があったほうがいいわけです。そういう時代になりつつあるという、一つの例だご理解いただきたいと思います。

3.1.5.2 I期非小細胞肺がんの治療成績

<スライド45>

保険を通すために、全国的な統計をとったのですが、全国13施設で281例の患者さんがおられました。そういう中で、あまり細かいことは言いませんが、とにかく早期のがんであるということです。そのうち、全体の3分の2は手術できないという患者さんで、3分の1は手術はできるのだけれど、できたら手術をしたくないということで来られた患者さんでした。

<スライド46>

そういう中で全体の生存率を見ますと、手術可能な人のほうが当然いいわけです。手術できない人も、従来の成績よりはずっといいということがあります。

I期非小細胞肺癌の 定位放射線治療(国内13施設)

症例数	281例
年齢	39-92歳 (median 76歳)
全身状態	PS0 104例; PS1 124例; PS2 44例; PS3 9例
組織型	扁平上皮癌:122, 腺癌:131, その他:28
病期	IA期:178例, IB期:103例
腫瘍径	7-58 (median 23) mm
肺合併症の有無	有り 172例, 無し 109例
手術可能性	不能177例, 可能104例

スライド45

粗生存率 手術可能例 vs. 手術不能例



スライド46

<スライド47>

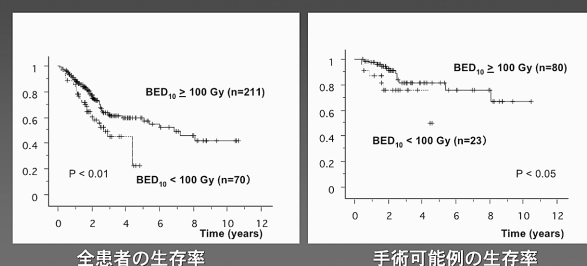
適切に放射線治療ができた人だけをとりえてみると、非常にいい成績だったということで保険収載されました。実は、定位放射線治療は日本発の治療技術ですが、今はアメリカやヨーロッパで、この治療の臨床試験が非常に精励に行われているということで、日本発の医療技術が世界に普及しつつあるということです。

局所制御率

- Kyoto: 48Gy/4fr/12d: 96%(49/51) 20mo
- Arimoto: 60Gy/8fr/11d: 92%(22/24) 24mo
- Uematsu: 50-60/5-10/5d: 94%(47/50) 36mo
- Wulf: 30-37.5Gy/3fr/5d: 89%(54/61) 9mo
- Takai: 45Gy/3fr/5d: 89%(17/19) 15mo
- Timmerman 60Gy/3fr/5d: 100%(23/23) N.A.

スライド44

粗生存率 $BED_{10} < 100$ vs. $BED_{10} \geq 100$



スライド47

3.2 強度変調放射線治療 (IMRT) —最先端医療— ＜スライド 48＞

最後により進んだ最先端医療ということで、IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy : 強度変調放射線治療) が進んでいると思います。あまりなじみがないかもしれませんが、実は日本以外の先進国では、放射線治療の根治照射の半分以上はこの治療で行われているという最先端医療です。日本以外の、例えば韓国や中国でも、どんどんこれが普及しているのに、日本ではなかなかこれが普及していかないという事情があります。

その理由の一つには、放射線治療に従事している医師が全然足りない、技師も足りない、病院も放射線治療に対して理解がないということがあります。医学生の方には、非常に大きなマーケットが広がっている放射線治療をぜひ目指してほしい。前途は洋々だと思っています。

3.2.1 IMRT の概念

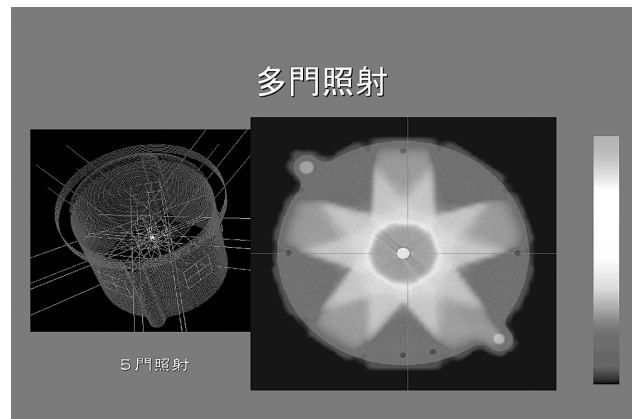
＜スライド 49＞

先ほどのガンマナイフの場合は、スライドのように多方向からビームを集中して、がんをコテンパンにやっつけるという方式です。ガンマナイフでは201方向からビームを集中するので、この中がいかにホットになるかというのが分かると思います。

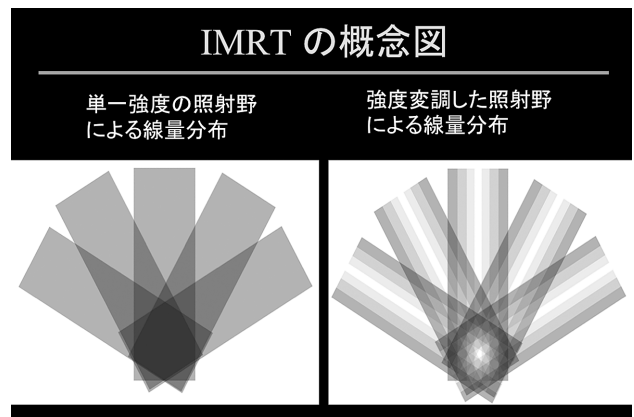
＜スライド 50＞

しかし、IMRTは、ガンマナイフとは全く発想が異なっています。今までは均一なビームを集中する。ところが、このIMRTというのは、むしろ不均一なビームを使うところに特徴があります。

これは空間的に不均質なビームを使っているわけですが、例えばスライドのように外側のビームだけを強くし、そういうビームを5つ集めると、右の



スライド 49



スライド 50

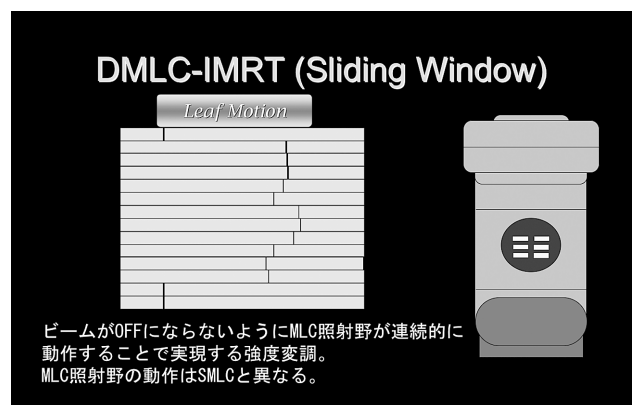
ような線量分布になります。要するに外側だけビームを強くして中を抜く。

＜スライド 51＞

このために今、いろいろな技術があるわけです。例えば、マルチリーフコリメーターのように、コンピューター制御でどんどん動かしていくということです。



スライド 48



スライド 51

3.2.2 前立腺がん

<スライド52>

例えば、前立腺というのは上に膀胱があって、後ろに直腸があります。

<スライド53>

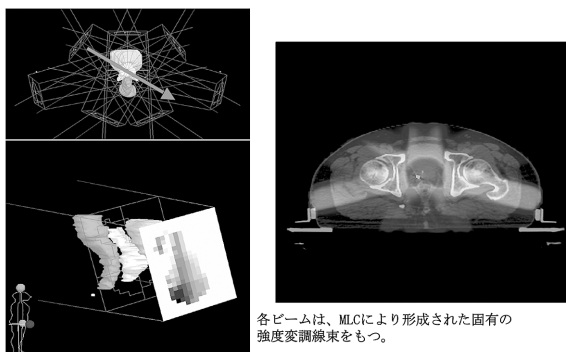
ピンクが直腸で、白が前立腺、膀胱が黄、そういうところを避けながら、黒いところが強いビームで、白いところが抜けているところです。こういう5方向で重ね合わせていきます。

<スライド54>

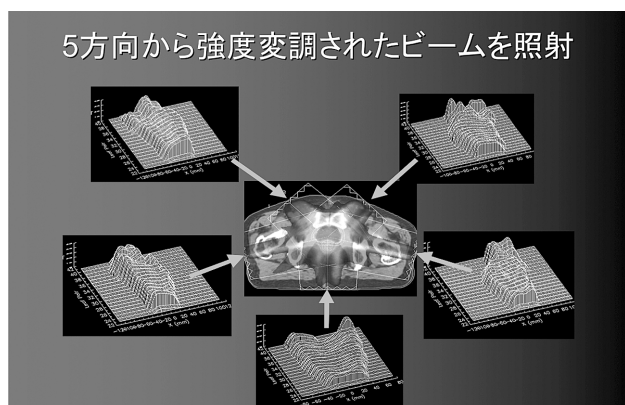
要するに、IMRTと従来の方法とを比べますと、後ろにある直腸をきれいに抜くことができる。たったこれだけのことによって、それまで前立腺に十分な線量を当てられなかったことが可能になったわけです。

<スライド55>

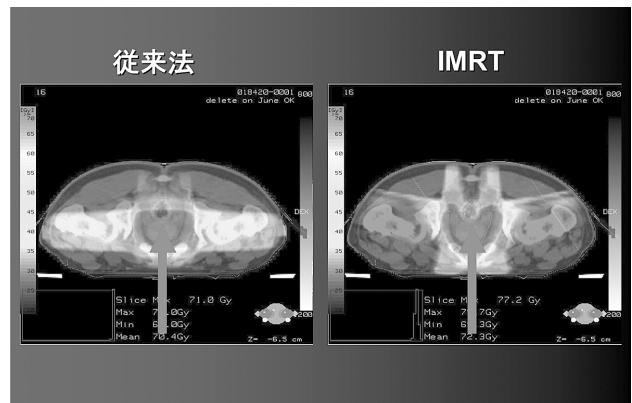
例えば、従来であれば直腸のことを考えると、日本では60Gyぐらいしか当てられなかったのですが、直腸のことを気にしなくなりますと、例えば78Gyとか、アメリカでは90Gyの場合がありますが、当てられる。当てていきますと、どんどん成績が上



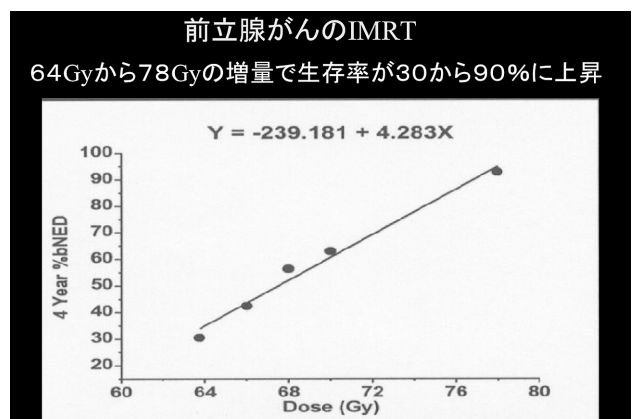
スライド52



スライド53



スライド54



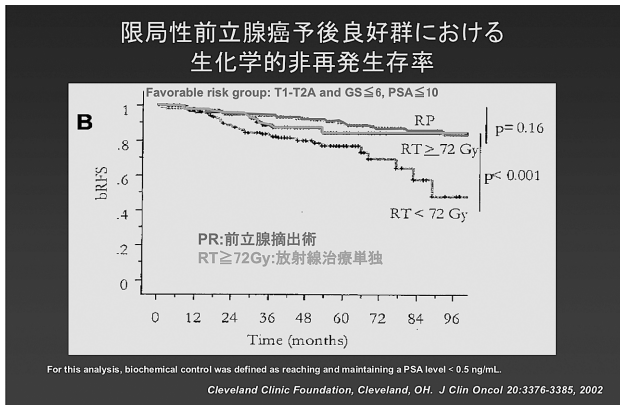
スライド55

がっていきます。64Gyから78Gyの線量アップで、生存率が30%から90%に上昇したというデータが得られています。

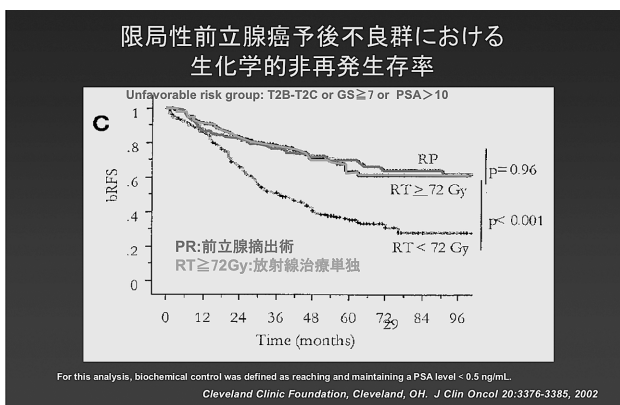
<スライド56, 57>

スライド56はクリーブランド・クリニックの予後良好群の成績を示しています。純粋に手術のランダム試験ではありませんが、72Gy以上を当てますと、手術をしても差がないということです。予後不良群(スライド57)でも同じです。

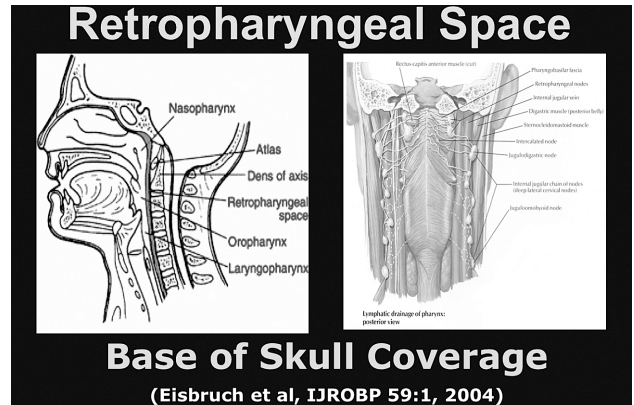
要するに、今までのサブオプティマルな放射線治療では、当然手術には勝てなかったわけですが、こういう高性能な放射線治療を使えば、手術と対等な結果が得られる。そうになると、患者さんとしてはまた二つのオプションができるわけです。手術療法の場合には、尿道をいったん切断しなければいけないので、むしろ尿に対する膀胱、尿路障害に対する影響が心配です。放射線の場合には、直腸障害が問題になる。あとはいろいろなインポテンツの問題もありますが、「あなたは尿路障害のほうが嫌ですか」「直腸障害が嫌ですか」というように、どちらの選択肢を取れるという時代になってきたということです。



スライド 56

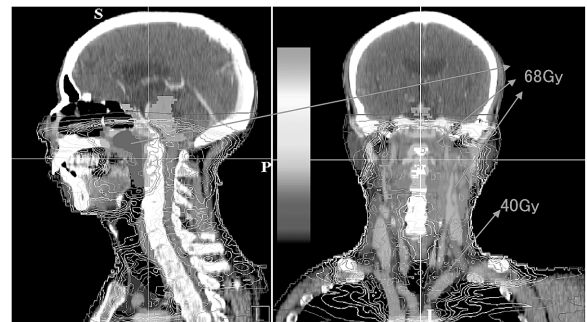


スライド 57



スライド 58

上咽頭がんの IMRT Dose Painting



スライド 59

3.2.3 上咽頭がん

3.2.3.1 上咽頭がん治療の問題点

<スライド 58>

上咽頭がんという病気があります。上咽頭は頭の中にありますが、奥の奥にあるわけです。脳の下にあり、喉の上にある、鼻の奥にあるというふうに、全く外から分からないところです。

<スライド 59>

そういう中で、これを治療する上での問題点は、一つはすぐ頭蓋的な部分に浸潤していった、非常に大きくなって見つかる。だから、局所を制御することが非常に難しいというのが一つです。

それともう一つは、この領域は非常にリンパ節がいっぱいあります。しかも、上のほうにありますから、全部の首に流れる。左も右も流れるし、前も後ろも流れる。そういうリンパ節転移を非常に起こしやすい。だから、基本的には頸部のリンパ節を全部当てる必要があるわけです。そうなりますと、頸部にある唾液腺全体が放射線障害を受けてしまうということで、がんは治ったけれども、唾液腺が出ないために食事がおいしくない、虫歯になりやすい。そのように日常生活する上で非常に不便を感じたわけ

です。

だから、この上咽頭がんで何が問題かという、まずリンパ節に十分な線量を与えることが大事です。首のところに、きっちり均等に放射線を当てる。均等というのは二つの意味があり、予防的な領域と、実際リンパ節があるところとは当然、線量が違うのですが、それぞれについては均等に当てるという意味です。もう一つは、唾液腺で最も大きな耳下腺を守りたい。そういう三つの要求があるわけです。従来の方法では、それが不可能でした。

ところが、IMRT法を使いますと、これは一例で、上咽頭の病気のところは赤くなっていますが、非常に大きな放射線量を与えることができます。首のリンパ節も、腫れているところには少し多めです。予防的なところは少なくして、さらに耳下腺のほうも守ることができる。したがって、局所の効果を上げる一方で、唾液腺障害という、放射線治療の最も泣きどころであるところを守ることができるという、一種の夢のような治療が実際に可能になってきました。

この技術をDose Painting (塗り絵) といいます。要するに体の中の任意の場所を、任意の線量で、塗り絵のように塗り分けていくという技術なのです。

3.2.3.2 上咽頭がんにおけるIMRTの成績 ＜スライド60, 61＞

スライド60, 61のグラフは、局所制御が非常にうまくいっていることを示しています。

IMRTという技術ができて初めて、放射線治療は他の内科的な治療、要するに通常の医療と同じレベルにきたと言えると思います。要するに普通の処方箋は、患者さんを診て、この人にこういう薬が必要だという処方をして、それに合わせて患者さんが飲むという治療ですが、放射線治療は正常組織の障害、あるいは治療技術の障害で、必ずしも処方箋が作れなかったのです。

3.2.4 膵臓がん

＜スライド62＞

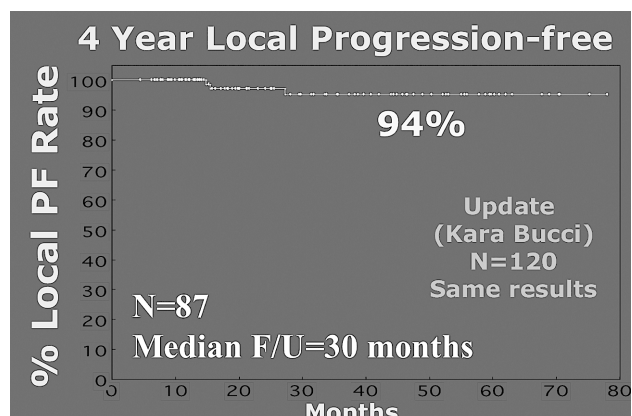
例えば、膵がんを治そうという処方箋ですが、今までの放射線治療は、写真を見て、このように当てればこのようになるという、フォワード・プランニングという方法でした。しかし、このIMRTという方法は、こういう治療がしたいということを処方す

れば、コンピューターのほうで、それに合わせた治療計画を提供できるという方法です。したがって、我々が希望する治療が、やっと実現できる流れができたというのはそういう意味です。

スライドは膵臓がんのところに27～33Gy、要するに30Gy当てたいというプランです。膵臓は近くに腎臓や脊髄、十二指腸、肝臓などがあり、放射線に弱い臓器だらけです。それで膵臓がんの放射線治療はあまり行われなかったし、やっても障害だけだったと思うのですが、例えば腎臓の場合、50%のボリュームが当たる線量を2Gy以下にします。脊髄は5Gy以下、十二指腸は14Gy以下にします。この線量は、今までの長い研究の中で、それぞれの正常組織での耐用線量です。これ以内であれば大丈夫なのです。

＜スライド63＞

スライドのように膵臓のところにだけにホットが出る。周辺の十二指腸はうまく避けられ、腎臓、脊髄、肝臓も守られている。周辺の小腸にも当たらない。これができるれば、膵臓がんも少しは放射線治療が貢



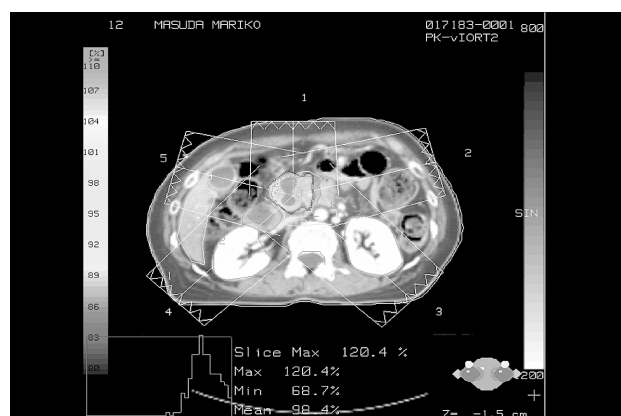
スライド60

The Goals of IMRT Planning		
Targets and OARs	dose (Gy)	
• CTV = PTV	min	27
	max	33
• Kidney	50% vol.	2
• Spinal cord	max	5
• Duodenum / Jejunum	max	14
	10% vol.	12
• Liver	50% vol.	2

スライド62

IMRT NPC				
Center Year	N	Stage	F/U mo	Local Control
Kwong Cancer 2004	33	T1	24	100% (3-year)
Kam IJROBP, 2004	63	51% T3-4	29	92% (3-year)
Chang Taiwan, 2003	84	60% III/IV	12	92% (1-year)

スライド61



スライド63

献できると思うのですが、残念ながら、まだこれはごく一部しか行われていません。

いちばん大きな理由は動きです。脾臓自身は動かないのですが、腹壁は動きますから、それに合わせてうまくビームを調整する技術を今開発中ですが、まだそれが完成していない。しかし、近い将来、脾臓がんにもこの治療ができるのではないかと期待しています。

3.2.5 椎骨腫瘍

＜スライド64＞

例えば、脊椎にできた腫瘍の場合、脊髄に当てずに、脊椎に放射線を当てる。

3.2.6 中皮腫

＜スライド65＞

あるいは最近問題になっているアスベストの関係で、この10年ぐらい、中皮腫がんが急速に増えるのではないかとされています。中皮腫は非常に治療が難しいのですが、放射線は全く無力だったわけです。要するに胸膜に当てようと思うと、肺全体や心

臓に当てる必要があったのですが、こういう胸膜だけ当てるのがけっこう大変ですが、一応可能です。

3.3 イメージング技術のパラダイムシフト

3.3.1 バイオイメージングとの融合

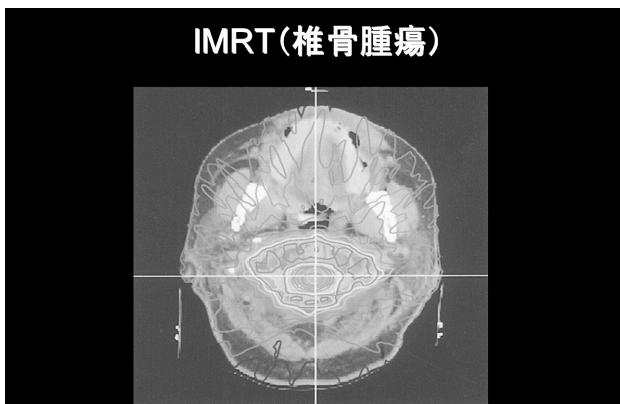
＜スライド66, 67＞

現在、スライド66のようにキャラクターも描けるというところまで来ています。そういう中で、最近、画像がどんどん変わってきて、形態画像だけではなくて、その中で起こっている生態情報まで画像化しようという技術がどんどん進歩してきています(スライド67)。

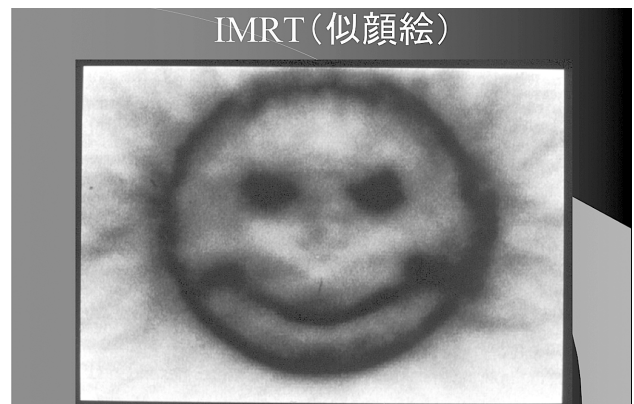
3.2.2 前立腺がんの例

＜スライド68＞

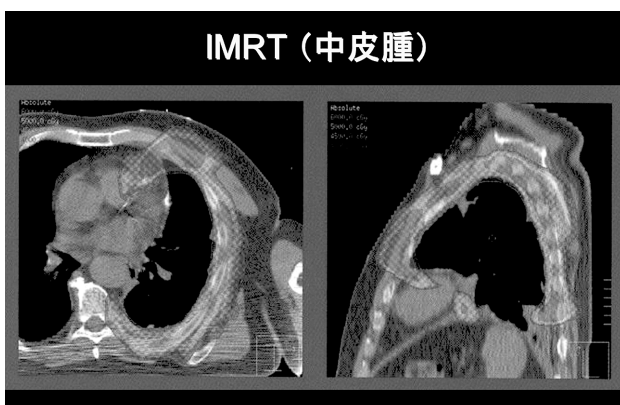
あまり詳しく申し上げませんが、一つだけ前立腺の例を出します。前立腺はMRでもなかなか分かりません。それで結局、2か所バイオプシー(生検)をして、そこから“がん”かそうでないかを決めるのですが、最近の研究で、がんと正常組織の中では、スペクトロスコピー(MRSI)で見ると、スライド下図のように違います。がんにはコリンが多くて、正常組



スライド 64



スライド 66



スライド 65

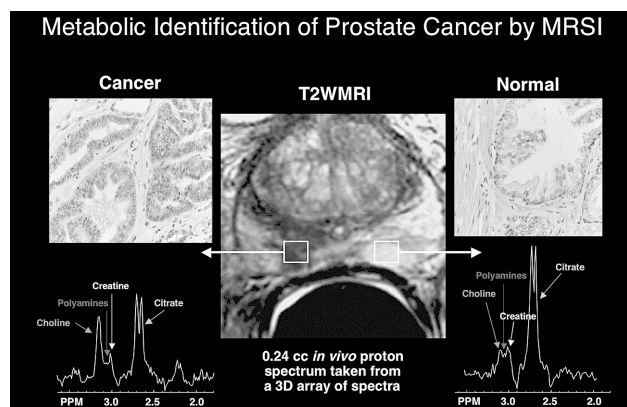
イメージング技術のパラダイムシフト

1. 形態イメージングからバイオイメージング

- ・形態情報
- ・生理情報
- ・代謝情報
- ・生化学情報
- ・分子情報
- ・遺伝子情報

2. 治療技術との融合(特にIMRT)

スライド 67



スライド 68

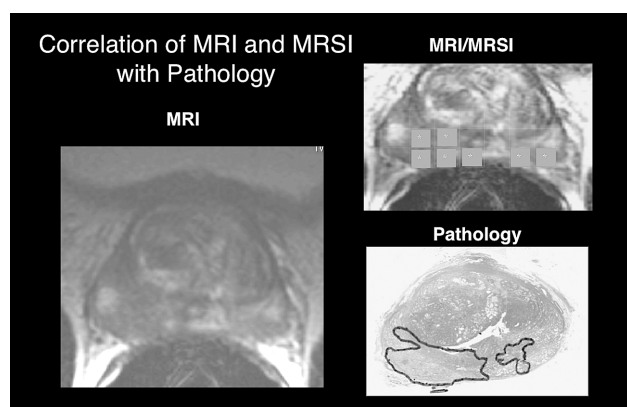
織にはクエン酸が多いということがあります。こういう MR の画像はデジタル画像ですから、それぞれ億セル単位でコリンとクエン酸の比率を合わせると、どこにがんがあって、どこが正常組織かが分かってきます。

<スライド 69>

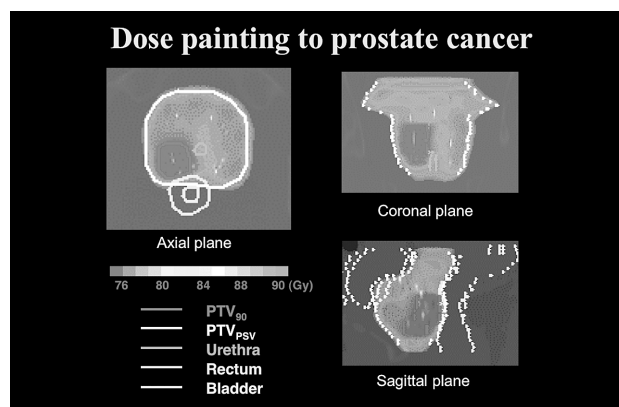
まだまだ像は粗いのですが、プロトンからカーボンのスペクトルへ行くと、もっと小さな画素になっていると言われているのです。そうなりますと、がんのところが実際、病理とうまく合っている。

<スライド 70>

こういう技術が可能になりますと、さっきの塗り絵の技術が使えます。今は前立腺に丸ごと当てているのですが、前立腺の中でも、特にマクロスコピックなはっきりしたがん組織があるところには、たくさんの線量を当てる。その一方で、直腸のあるところには線量を少なくするし、さらには粘膜がんでは、放射線に弱い尿道の周辺には、線量を少なくするという治療が可能になってきています。



スライド 69



スライド 70

4 最後に

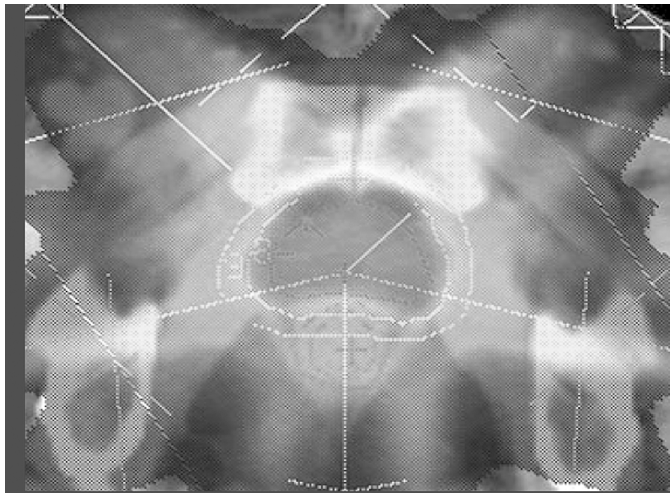
<スライド 71>

スライドは放射線治療の進歩をまとめたものです。強度変調放射線治療と、今日はお話ししませんでした。呼吸・心拍・腸動などの動きを考慮した四次元治療が大変進歩しています。そういう物理工学的な方法と、バイオイメーキングで生態情報を画像化しよう。あるいは分子標的による放射線増感があります。分子レベルで放射線の損傷や修復という分子をターゲットにした放射線増感、分子レベルの放射線増感が可能になってきます。

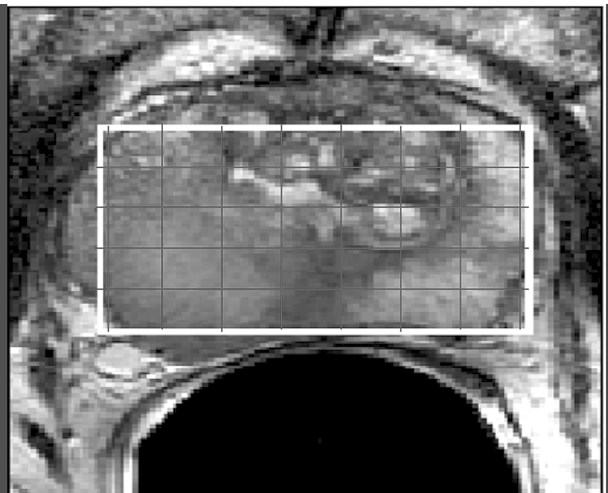
そういうことで、生物学的な腫瘍標的と工学的な腫瘍標的を加味した、個々の腫瘍に合ったオーダーメイドの放射線治療が実現できるのではないかと期待しているわけです。

どうもご清聴ありがとうございました。

(平成 17 年 7 月 6 日に富山医科薬科大学で開催された安全講習会の特別講演の講演録)



強度変調放射線治療
四次元放射線治療



バイオイメージング
分子標的による放射線増感

工学的な腫瘍標的

生物学的な腫瘍標的

オーダメイド放射線治療

スライド71