

高精度外部照射の到達点

鶴貝雄一郎 先生 大船中央病院 放射線治療センター



外部照射は治療機器、物理学、生物学の全てを融合することで発展してきました。今日は、高精度外部照射とはどのような治療なのか、また、私達が目指している到達点は何なのかをお話します。

外部照射の特徴は、次の3点に集約されます。

① 通院治療が可能、② 短期間での治療も可能、③ 高い治療効果と安全性。これらを順次見ていきたいと思います。

放射線治療の流れ

通院治療がどのような流れで行われていくのかを説明します。まず、治療計画を行うために、治療日までにMRIとCTを撮っておきます。当日は台の上にもまず仰向けに寝てもらい、簡易的にCTを撮り、照射直前に、前立腺の位置を毎回正確に合わせます。位置が決まったら、機械がぐるっと回りながら前立腺に集中照射をしていきます。通り道以外は放射線はほとんど当たりません。照射時間は1～2分で、位置合わせの時間も含めると10～20分が治療室にいる時間です。これを既定の回数繰り返します。患者さんには、ほんの短時間、台上に寝ていただくだけで、放射線という本来危険なものを用いるので、我々専門家は非常に注意深く行っており、多くの場合、普通に日常生活をしながら、通院で治療を続けることが可能です。

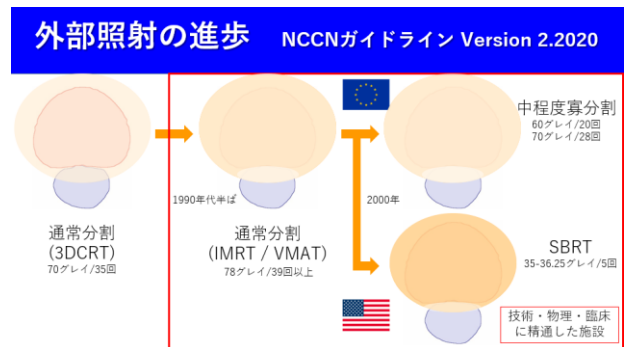
通常分割照射

外部照射は治療期間が長く、患者さんの負担になる時代が長く続いていましたが、近年技術の進歩により、短期間での治療が可能となってきました。

以前の照射技術である3DCRT（3次元原体照射）による通常分割法では、週に5回、やや弱めの放射線を約7週間かけて照射していました。直腸への副作用を抑えようと思えば、このぐらいを上限と考えざるを得なかったのです。

1990年代半ばにIMRT(強度変調放射線治療)という

技術が開発され、前立腺へ強い放射線を当てながらも、直腸への照射線量は低く抑えられるようになりました。IMRTは非常に良い治療法で、治療効果、安全性共に向上しました。



高線量照射が可能となった代わりに、照射回数(は38～39回)が増え、患者さんの通院負担は改善できない状況が続いていました。

寡分割照射

1999年にある重要な研究結果が出ました。それは「生物学的に見れば、前立腺がんには一回に高線量を当てた方が効果的である」というものでした。これが後の寡分割照射につながっていくわけです。

その研究結果を受けて2000年頃から二つの寡分割照射の研究が開始されました。

一つはヨーロッパが中心となった中程度寡分割照射です。これは照射する量を従来より少しだけ増やし、回数を4週間から5週間半に縮める方法です。

・60Gy/20回 (3Gy/回)、70Gy/28回 (2.5Gy/回)等
同じ頃、北米では、照射量をもっと増やして回数を5回で治療するSBRT（体幹部定位照射）という超寡分割照射が開始されました。

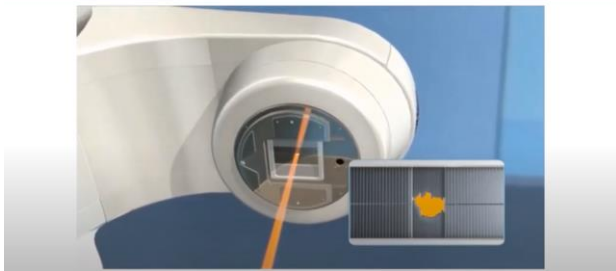
・35Gy/5回(7Gy/回)、36.25Gy/5回(7.25Gy/回)等
最新のNCCNガイドラインでは、限局がんには適切な外部照射法としては、IMRT通常分割、同中程度寡分割、SBRT（超寡分割）の3つがあげられており、もはや3DCRTで多く用いられている70Gy/35回は、妥当で

はないと明記されています。ただ、SBRTは照射技術、物理、臨床すべてに精通した施設で行うべきとも記載されていて、日本でも実際に行われている病院は限られています。

IMRT / VMAT

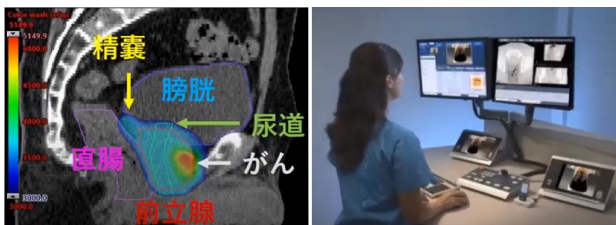
この治療期間短縮に大きく貢献したのが、IMRTとその進化版 VMAT（回転式IMRT）です。

IMRT / VMAT 理想の照射を形に



これは、放射線治療医が、頭に描いた理想的なあてかた（線量分布）を、コンピュータの力を借りて、実現する技術のことで、照射の範囲、角度、線量を目まぐるしく変化させ、理想的な線量分布を作っています。

VMATの技術を用いると、**SIB**という治療効果をさらに上げる技法が使えるようになります。すなわち一回の照射で、治療範囲内により強く照射する領域をつくる照射法で、当院では4段階の強弱をつけていますが、この辺りの考え方は、施設によって異なります。この照射計画を立てているのが医学物理士です。（左図）



SIB

IGRT

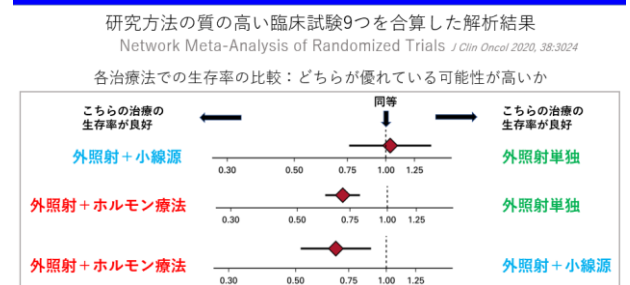
同じくらい大切なのが**IGRT**という技術です。右図にある様にこれを駆使するのが放射線技師という職種で、照射の直前や照射中に得られる画像情報をコンピュータに取り込んで、再構成を行い、治療中の位置情報を補正しながら正確に照射する技術です。熟練した技師さんなら1mmのずれでも分かります。

治療機器、照射技術の向上により、短期間での治療が可能となり、今も、外部照射は進歩し続けています。

治療効果の比較

前立腺がんと診断された際、NCCNガイドラインで進行の度合いによる治療の適用を見ると、外照射は、がんの進行度に対して適用範囲が最も広がっています。さらに、ホルモン療法併用と小線源治療併用のオプションがあります。これらは、基本的に「予後不良の中リスク」以上での適用となりますが、治療後の「生存率」という点ではどうなのか、9つの臨床試験を合算した研究結果を見ていただきましょう。

外照射単独 vs. 外照射+ホルモン療法 vs. 外照射+小線源



綱引きのイメージで、図の「横棒」を引っ張り合っているとってください。1のラインにまたがっておれば同等、どちらかに近寄っていれば、近い方が優れているということになります。

外照射+小線源と外照射単独では、明らかな差はつきませんでした。ホルモン療法併用の外照射と外照射単独では、併用のほうが優れていました。外照射（ホルモン療法併用）と外照射+小線源（ホルモン療法併用なし）では、ホルモン療法併用のほうが優れていました。この結果を見て、ホルモン療法併用の重要性を再認識させる研究結果でした。

外照射+ホルモン療法とトリモダリティを比較したカナダのデータがあります。

外照射+ホルモン療法 vs. 外照射+ホルモン療法+小線源

ASCENDE-RT trial 2002~2011年	外照射+ホルモン療法	外照射+ホルモン療法+小線源
PSA検査での非再発率		👑
転移なく生存している確率 全生存率	👊	
安全性(重症合併症の少なさ) 生活の満足度(QOL)	👑	

小線源治療の併用は、生存期間の大幅な向上ではなく、前立腺の局所再発を長期的に少なくすることが主な効果なので、PSA検査での非再発率ではトリモダリ

ティの方が優れていますが、非転移生存率、全生存期は、この研究では変わりませんでした。また安全性やQOLに関しては「外照射+ホルモン療法」の方が勝っていました。PSA非再発率が低い効果は、10~15年という長期的な経過で見ると、転移や生存率にも若干影響を与えるでしょうから、小線源併用で発生する合併症のリスクを超えて、トリモダリティに適した患者さんをどう選べば良いのかという、現段階では、予後不良の中リスク以上で、年齢が若く、大きな持病のない方には良い選択肢の一つと考えています。

寡分割照射の位置づけ

外照射の中で、通常分割と中程度寡分割はすべての進行度において推奨されますが、SBRTは予後不良の中リスクから領域リスクでも有望な結果は出ているものの、実施例としてはまだ多くないので、推奨としては3番手となります。

SBRT, PSA検査で見た非再発率

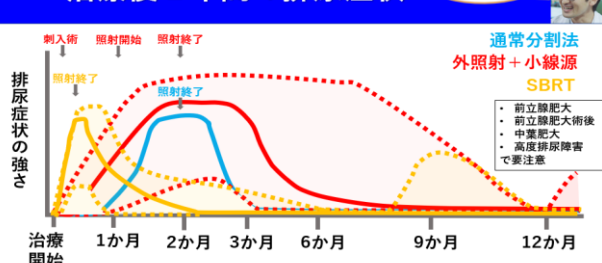
通常分割法(78グレイ/39回) vs. SBRT (42.7グレイ/7回):ランダム化比較試験
5年非再発率 差なし: 両者とも84%
HYPO-RT-PC Trial, Lancet 2019; 394: 385

12個の臨床試験の合算解析 Pooled Analysis of Phase 2 Trials
7年非再発率: 低リスク95%, 予後良好中リスク91%, 予後不良中リスク85%
JAMA Netw Open 2019; 2: e168006

2019年はSBRTにとって重要な年であり、大きな研究が複数でています。その一つは、通常分割法とSBRTを比較した臨床試験で、高リスクを含む患者さんで、5年間非再発率に差はありませんでした。また予後不良中リスクまでの患者さん2100名以上を解析したところ、長期的な非再発率は非常に良好でした。このような研究からも、SBRTは慎重に適用を広げていく段階になったと感じています。

排尿障害（急性期合併症）

治療後1年間の排尿症状



この図は治療後の排尿症状を大雑把に（治療をした患者さんの印象で）示したものです。

青線が通常分割法です。排尿症状は、夜中のトイレの回数で言えば、プラス1~2回ぐらい。小線源併用の場合（赤線）はややきつく、プラス2~3回ぐらい。しかし個人差がかなり大きいようで（赤の破線）、無症状の方もいれば、症状が強くまた1年たってからぶり返す方もいます。黄線がSBRTですが、これも個人差が大きく（黄の破線）、ほとんど症状が出ない方もいれば、治療中の症状が強く出て回復が遅かったり、再びぶり返す方もいます。

これらの個人差の要因として考えられるものとして、前立腺肥大やその術後、中葉肥大（前立腺の形がいびつ）、あるいは治療前の症状が元々芳しくない等などがあり、そのような場合は治療方法や放射線の当て方を工夫しています。

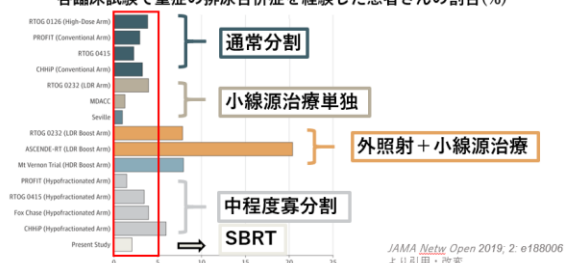
また、排便症状に関して言えば、高精度の治療をしている限り、ほとんど問題はないでしょう。

晩期合併症

放射線治療では治療後11年ぐらいいは何かの合併症を引き起こす可能性があります。この表は各臨床試験で重度の排尿合併症を経験した患者さんの割合を表にまとめたものです。ほとんどの臨床試験で5%以内です。

各照射法での重症の晩期排尿合併症

各臨床試験で重症の排尿合併症を経験した患者さんの割合(%)



重症の排便合併症についても同様のデータがあります。排便の場合はさらに少なく2~3%ぐらいでしょうか。排尿、排便とも、合併症は、小線源治療併用のほうがかなり多くなっています。外照射に小線源を併用すると、合併症がやや増えるという印象はあるのですが、このデータにおける数値は、わが国の実情から見て、どうも多すぎるように思われます。

性機能にも少し触れておきます。性機能は勃起機能と射精機能に分かれますが、勃起機能については、神経温存手術より放射線治療のほうが維持しやすいです。射精機能については、放射線治療でも長期的には精液がほぼでなくなります。

オリゴメタスタシス（少数転移）

骨盤リンパ節転移の方や、骨転移が3個以下の患者さんが対象です。これらの方々には通常は薬物療法が主体となりますが、近年、外照射を追加することで生存期間が延長することが分かってきました。骨盤リンパ節転移のみの方に対しては、薬物療法と外照射の併用が標準治療の一つです。

領域リスク（転移病巣が骨盤リンパ節転移のみ）
薬物療法と外部照射の併用が標準治療

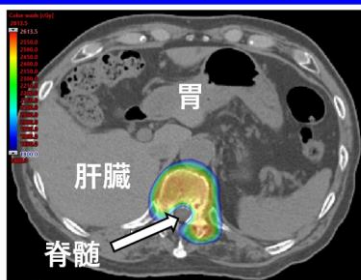


68歳 PSA=105, グリンスコア=8,
多発リンパ節転移

↓
中程度寡分割(28回照射)
SIB-VMAT:放射線量に7段階の強弱

この多発リンパ節転移の方に対しては、28回の照射でSIB-VMATの技術を使い、放射線治療に7段階の強弱をつけて、安全性を確保しながら、強力な治療を行いました。最近このような治療をすることが、非常に多くなってきました。

転移量 少（骨転移3個以下）
前立腺へ照射→生存期間延長 転移病巣への照射意義は？



78歳
PSA=16
グリンスコア=4+4
被膜外進展あり
脊椎(背骨)に2つの転移

↓
SBRT(2回照射)
脊椎等の線量を抑えて照射

骨転移が3個以下の方に対しては、前立腺（原発巣）に放射線治療をすると生存期間が延長する可能性がありそうと言われるようになってきたので、このようなケースにおいても、外照射とホルモン療法の併用で治療することが多くなってきました。

転移病巣へ照射をする意義は、まだ明確にはなっていないのですが、当院では患者さんとよく相談をして、転移巣に対しても照射を行うことがあります。

この方は（前図）脊椎（背骨）に2個の転移があります。この方に関しては、脊髄等への線量を抑えながら、脊椎にSBRTによる照射を2回行いました。

まとめ

最近、治療方針が多様化しています。沢山の選択肢の中でどのように治療を進めていくか。それは患者さんが決めるでもなく、医師が決めるでもなく、お互いの思い、目標・経験・技術・科学的根拠を持ち寄って一緒に意思決定をする過程を経ることで、初めて最適な治療方針が得られるものだと思います。私達医師も一生懸命考えますので、遠慮なくご相談ください。

（要約 鈴木 武）

<参考>

IMRT : Intensity Modulated Radiotherapy :
強度変調放射線治療

SBRT : Stereotactic Body Radiotherapy :
体幹部定位放射線治療"

VMAT : Volumetric Modulated Arc Therapy :
強度変調回転放射線治療"

SIB : Simultaneous Integrated Boost :
標的体積内同時ブースト"

IGRT : Image-Guided Radiotherapy :
画像誘導放射線治療"

オリゴメタスタシス：（オリゴメタとも言う）

「がんが元々の臓器に留まっている状態」と「転移が広汎に認められる状態」の中間の病態を示す概念で、薬物療法に手術や放射線治療などの局所治療を追加することで、余命が延長する可能性があると期待されている。一方で、局所療法の意義がある症例を正確に同定する手段がないなど、問題点も多く指摘されている。