

小線源治療の現況と将来

放射線治療の理想はがん病巣にだけ照射することである。この原則を考え、1903年に電話を発明したBell A.G. が米国医学雑誌編集長宛に書簡を出し、ラジウム線源を癌病巣の中心に直接刺入することを提言している。最近の高精度放射線治療の進歩はこの原則を物理学とコンピューター技術を利用して実現する工夫の歴史過程でもある。

密封小線源治療はその局所制御率の高さから、"Gold Standard Procedure" として従来より行われてきたが、1962年に遠隔操作式後充填照射装置 (RALS) の開発により術者の被ばく問題が解決し新展開を迎えた。現在は低線量率 (LDR) と高線量率 (HDR) の異なる照射法を臓器別・病巣別に適切に使って治療されている。

しかし、当院のデータでは放射線治療を行う全症例の中で1974年は23%に小線源治療が行われていたが、30年後の2003年には8%にまで減少している。Ⅲ期子宮頸癌症例の減少が主原因である。またセシウム線源による低線量率小線源治療は安い診療報酬の問題や2001年の線源製造中止を契機に衰退している。しかし、細く小さい高線量率イリジウム線源の開発や、2002年9月に承認された前立腺癌に対するI-125線源による低線量率組織内照射が普及したことにより、限られた病巣ではあるが標準的な治療法として行われている。

小線源治療は視診・触診を駆使して患者をよく診察し、正確な病巣所見を把握して適切な標的範囲に照射することが重要である。幸い、診断学やIT技術の進歩により線量計算の容易化と照射技術や精度管理も進歩しつつある。しかし本治療法は手技的な熟練性も要求されることから、治療施設の適正配置と人材育成も課題として残されている。

外部照射では呼吸同期やIGRTによる4次元の治療が普及しつつあるが、まだ標的に均等に照射する工夫のレベルである。しかし組織内照射においては、硬く放射線抵抗性の腫瘍部分には意識的に線源を密に配置したりし、RALSの持つ空間的線量分布の自由度を駆使した治療が行える利点があり、腫瘍内強度変調放射線治療が可能であることから、いわば小線源治療は5次元の治療法とも言える。

今後は、定位放射線治療や強度変調放射線治療や画像誘導放射線治療などの外部照射技術との比較や使分けに関する検討が必要となると思われる。

本特集では、子宮頸癌、前立腺癌、頭頸部癌、乳癌を中心に本領域を先導している筆者により「現状と将来」を報告頂いた。皆様の指針となり参考となれば幸いである。

独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター 院長 (放射線治療科) 西尾 正道

小線源治療の現況と将来

● 国立がん研究センター放射線治療科 伊丹 純

小線源治療では、密封された小線源を患者の腫瘍近傍に直接配置することにより放射線治療を施行する方法である。1898年のCurie夫人によるラジウムの発見後、1900年にはすでに開始されており、第2次世界大戦前においてはがんに対するほとんど唯一の根治的放射線治療であった。小線源治療は、患者の体腔内に線源を留置する腔内照射と腫瘍内に線源を

刺しこむ組織内照射、体表腫瘍の上に線源を貼り付けるモールド治療に分類される。また、線量率からみた場合、1時間あたり0.4-2Gy程度が照射される低線量率照射と1時間あたり12Gy以上が照射される高線量率照射にも分けられる。高線量率小線源治療の場合は、高比放射能の線源 (10Ci程度の線源) が用いられるため、被ばくの観点から医療者は線源を直

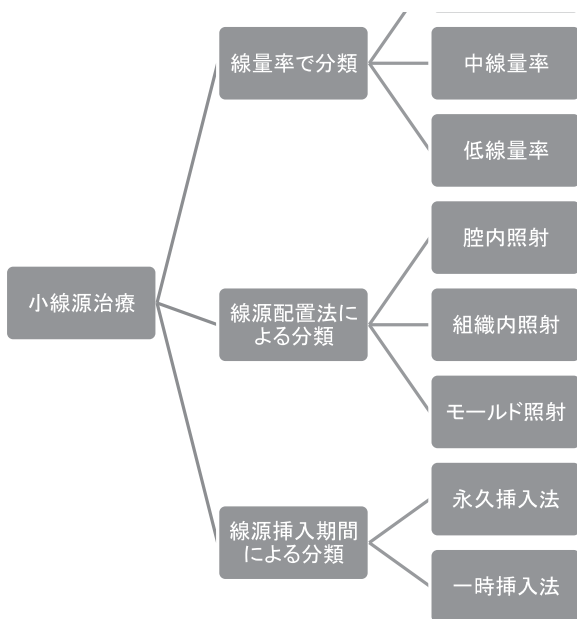


図 1. 小線源治療の分類

接保持できず、必然的に後充填法 (Afterloading 法) が採用される。Afterloading 法では最初はアプリケータだけが挿入されて、その後遠隔操作で線源がアプリケータ中に送り込まれるのである。その他、線源の体内留置時間から、粒子状線源を体内に永久に植え込む永久挿入法と、挿入後一定の時間後抜き去る一時挿入に分けられる。永久挿入は必然的に低線量率照射であり、また高線量率照射は一時挿入でしか施行できない。(図 1) 小線源治療の最大の特徴は腫瘍内または腫瘍のごく近傍に線源を直接挿入するため、小線源は腫瘍の生理的運動とともに動き、外部照射で問題となる set up margin や internal margin を考慮する必要がないことである。さらに、線源が腫瘍近傍にあるため、逆二乗の法則で腫瘍周囲の線量は急激に低下する。この二つの要因により、小線源治療においては、腫瘍に集中した線量の投与が可能なのであり、観血的ではあるが今だに放射線腫瘍学の重要な部分を占める治療法である。その逆の側面として、小線源の挿入や刺入が適切行われない場合、腫瘍の低線量から再発につながり、小線源治療の適切な施行のためには放射線腫瘍医の技術を要する。小線源治療において、どのように線源を配置して患者に挿入したり刺入したりするのが最適なのかはすでに第二次世界大戦前にはマンチェスター法などにより完成していた。その際用いられたのはラジウム線源であった。第 2 次世界大戦後、原子炉によるコバルト 60 の生産や、直線加速器などの発展により高エネルギー X 線外部放射線治療が発展することにより、小線源治療

の地位は一時脅かされたものの、セシウム、コバルト、そしてイリジウムなどの新線源の導入により 1970 年代後半からは小線源治療のルネッサンスと呼ばれた。さらに 1980 年代に入り高比放射能のイリジウム線源が導入され、10Ci 程度の放射能をもつ非常に小さな線源が供給されるようになり、高線量率腔内照射とともに高線量率組織内照射も可能となった。高線量率組織内照射では、針状の中空のアプリケータを腫瘍内に刺入し、アプリケータを Afterloading 装置に連結し、ワイアの先の線源がアプリケータ内に遠隔操作で挿入される。その線源はアプリケータ内の計画された位置に、計画された滞留時間だけとどまり計画された線量分布を作り出す。高線量率照射における治療時間は 30 分以内であり、照射時間以外は一般病棟で管理される。低線量率照射では患者は線源を挿入された状態で放射線病棟 (適切に放射線が遮蔽された管理区域内の病棟) に入院しなければならない。医師や看護師の医療従事者の被ばくが避けられない。そのため、低線量率照射が施行できる施設は徐々に減少しているのが現状である。しかし、低リスクを中心とした前立腺がんの治療に用いられるヨウ素 125 シード状線源の場合、ヨウ素 125 のエネルギーは 27keV と非常に低く、ほとんどが患者体内で吸収されてしまうため、一般個室病棟での入院管理が可能となり、現在前立腺がんのヨウ素 125 シード状線源による治療は、放射線病棟を持たない多くの病院でも施行されている。

このように小線源治療は新たな放射線線源の導入とともに大きく変容してきている。最近の大きなトピックスは、Image-guided brachytherapy (IGBT) の導入である。特に、高線量率照射においては、最初アプリケータのみが患者内に留置されるため、アプリケータが配置された状態で CT や MRI が撮像され、それによりアプリケータと CTV の位置関係の把握が可能である。もちろん MRI 撮像が可能なアプリケータも開発されねばならない。それにより腫瘍に合わせてアプリケータ内の線源滞留位置や線源滞留時間の調節が可能である。外部照射における Inverse planning と同様な計算も可能となっている。子宮頸がんの腔内照射は 70 年以上の間マンチェスター法に基づき、オボイドとタンデムの組み合わせ、さらには A 点および B 点線量を用いて治療が施行されてきた。しかしアプリケータ挿入時の CT や MRI を撮影することにより、リスク臓器や CTV とアプリケータの相関が解明され、DVH が得られるようになってきた。腔内照射によるリスク臓器の耐容線量や腫瘍制御率が DVH により解析されるようになってきている。また、大きな CTV をカバーするため腔内照射に組織内照射を加えるなどの工夫により長年のマンチェスター法により得られてきた局所制御率改善の可能性が指摘されている。(図 2, 3) 高線量率照射の大きな特徴は、線源の移動様式を変化させることにより線量分布をある程度自由に変化さ

せることができることであり、IGBTに非常に適する治療法である。IGBTの確立が今後の小線源治療の中心となるであろうし、それにより小線源治療の線量分

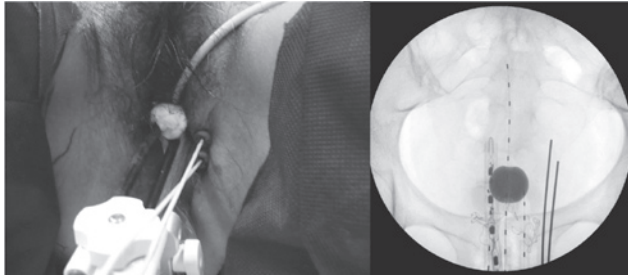


図2. 左傍子宮組織進展が改善しないので左傍子宮組織に組織内アプリーケータを局所麻酔下に追加刺入

布評価に客観性が付与され、より科学的な小線源治療が展開されるであろう。

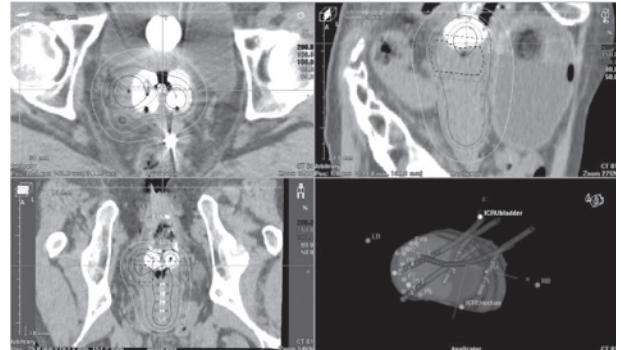


図3. 腔内+傍子宮組織組織内照射

日本の子宮頸癌腔内照射の現状と今後我々がなすべきこと

●琉球大学大学院医学研究科放射線診断治療学講座 戸板孝文

子宮頸癌治療ガイドライン2011にて、いよいよ放射線治療は早期癌に対する手術と並列する標準治療と位置づけられました。局所進行癌に対する同時化学放射線療法 (CCRT) についても、臨床試験 JGOG1066 で欧米と同様の有用性・安全性が確認されました。放射線治療に対する婦人科腫瘍医の見方は確実に変化してきています。

子宮頸癌の標準放射線治療は外部照射+腔内照射です。高精度外部照射の著しい進歩を受けて一部に腔内照射不要論もありますが、現時点でエビデンスは十分でなく、特に大腫瘍例に対する十分な線量投与は腔内照射 (±組織内照射) でしか達成できません。

我が国の放射線治療の現場からは、限られた時間とマンパワーの制約で腔内照射まではとても手がまわらないとの声が聞かれます。時間・マンパワー不足は、我が国の放射線治療現場のキーワードです。一方、高精度外部照射は大変な時間と人力を使う治療方法ですが、日本中で時間・労力を厭わない熱心な治療が行われています。では、なぜ同じような時間・労力が子宮頸癌の放射線治療 (腔内照射) には費やされないのでしょうか。腔内照射の苦痛を緩和するための前処置 (鎮静・鎮痛) がなぜ普及しないのでしょうか。なぜ未だに前時代的な全骨盤照射と2方向X線写真の2D腔内照射計画なのでしょう。おそらく外 (患者さん、他科の医師) からは、とても不思議なバランスにみえると思われます。たとえX線写真の2D計画であっても腔内照射にかかる時間・手間と治療成績・合併症は相関し、前立腺癌のIMRTと同様だ

と思います (本音ではより強いと思っていますが)。前立腺癌IMRTにおける患者固定、綿密な計画と検証、連日の排便排尿のコントロール・IGRT、等の濃厚な時間・手間の普及と、子宮頸癌腔内照射のお寒い現状との大きな乖離の原因はどこにあるのでしょうか。

不十分な診療報酬が原因の一つであることは間違いありません。3D計画 (Image-guided brachytherapy: IGBT) については、これまで時間・手間に対するGAINが少ないのでは、との意見が根強かったと思われます (実は私も含め)。が、有望なデータが続々と公表され、JGOG1066試験でも大腫瘍症例に対するこれまでの2D治療の限界を示唆する結果が得られ、計画ソフトも大変使いやすくなり、今後はIGBTを積極的に取り入れて行くべきだと確信しています。しかし、昨年増額されたとはいえ腔内照射の診療報酬はまだ十分ではありません。IGBTを行うことによる加算はもちろんありません。

次に、ここだけの話ですが、腔内照射のあまりスマートでないイメージは陰の大きな原因だと思っています。高精度外部照射と比較し何となく職人芸的なところが、ハイテク放射線治療畑の人たちを引かせてしまっている、と想像しています。が、これからCT/MRIベースのIGBTが普及し、大線量が投与される腔内照射では物理的QA/QCの役割は極めて重要になります。好き嫌いを越えて積極的に関わり、職人芸を科学的にフォローしていただければと強く思います。それにより腔内照射は、あまり適切なたとえではないかもしれませんが、ダヴィンチ手術のようなスマートな

治療に化けるポテンシャルがあると思います。

治療手技を含めた腔内照射の教育は重要です。昨年度「がん医療の均てん化に資する放射線治療の推進及び品質管理に係る研究」班(石倉班)において、群馬大の大野先生が中心となり腔内照射の手技とコツのDVDが作成され、全国に配布されました。現在小線源部会ではガイドラインの大幅な改訂が進み、更にメーカーの協力をあおいでの治療マニュアルの作成も並行して進められています。今後更にさまざまな方法を駆使して、治療手技と計画方法の普及につとめる必要があります。5cmを越える巨大腫瘍をもつ患者さんの多くが完治する疾患は、子宮頸癌以外に

はなかなかありません。早期例についても適切な放射線治療により手術と同等の成績を高いQOLを維持したまま得ることが可能です。子宮頸癌の患者さんを治す喜びと醍醐味を若手DRやスタッフに伝えていくことは最も重要なことだと思います。

早期肺癌のSRT、前立腺癌に対するIMRTなどと同様に、ガイドラインで示された標準治療＝腔内照射を、IGBTも含めた最善の形で子宮頸癌患者に提供していく義務があると思います。そのために高精度外部照射と同様の時間・労力を腔内照射にかける体制を、さまざまな側面から整備・支援し、仕掛けていく必要があります。

婦人科腫瘍に対する小線源治療の現況と将来： 3次元治療時代の幕開けと人材育成の必要性

●群馬大学 大野達也

【高精度治療の仲間入り】

近年、婦人科腫瘍に対してアプリケーション挿入状態のCTやMRIなどを用いた3次元治療計画に基づき小線源治療を行う3D-Image-based brachytherapy (3D-IBBT)、または3D-Image-guided brachytherapy (3D-IGBT)が普及の兆しを見せています。3D-IGBTでは、毎回の治療時画像を用いることにより腫瘍の移動や縮小への対応が可能となるため、線量集中性に優れるという小線源治療の本来の特長を生かして局所制御率の向上と有害反応の軽減を推進することが期待できます。一方、高精度外部照射と異なる点としては、婦人科腫瘍に対する3D-IGBTは画像情報だけでなく内診所見やアプリケーション挿入を始めとする治療手技に支えられていることに注意しなくてはなりません。今後の婦人科腫瘍に対する3D-IGBTの普及と発展を考える際、内診の重要性や小線源治療手技の教育も含めた人材育成が大切であると思います。

【診察の重要性】

頭頸部腫瘍と並び、婦人科腫瘍の診察(内診)は放射線腫瘍学の習得には必須の項目だと考えられます。まず第1に、子宮頸癌のように腫瘍を直に見て触れることができる(もちろん素手ではありませんが)領域は放射線治療の分野ではそれほど多くはありません。特に婦人科領域の内診所見は、FIGO臨床病期を決める重要な診断根拠になります。第2に、内診という主観的な所見は画像と対比させることができます。子宮病変の描出にはMRIが優れていますが、内診所見を対比させることにより、腫瘍の大きさや進展方向

を把握する能力が向上します。補完的に用いることも重要で、体部浸潤はMRIでなければわからない一方で、腔壁の浅いスキップ病変は内診の方が正確に把握できます。とりわけ、内診所見はCTVの尾側と照射野の下縁を決める際の重要な情報となります。もし、照射野外に腔進展があれば、照射した直後から再発することになり婦人科腫瘍医からの信頼も得られません。第3に、放射線治療の経過とともに、腫瘍が縮小していく様子を観察することが出来るため、放射線感受性や放射線反応性の「ものさし」を形成することができます。腫瘍の発育形態による違いはもちろんのこと、扁平上皮癌と腺癌、併用化学療法の有無、腔内照射の前後など、腫瘍の反応は様々です。3D-IGBTのHigh risk CTV (HR-CTV)では治療期間中に反応した腫瘍の辺縁部はグレーゾーンと呼ばれ、画像所見の限界でもありますが、内診所見を補足することでHR-CTVが完成します。第4に、この部位では、生検により病理組織学的、分子生物学的な情報が得られる点も重要です。これまで、腫瘍の反応を早期予測する指標として多くの研究が行われ、放射線腫瘍学、放射線生物学の発展に寄与してきました。

【治療手技の教育】

これまでの小線源治療では、その手技を学ぶ機会には乏しかったと思います。問題点としては、1)もともと治療手技に関する教材が少ない、2)先輩の手技を学んでいるが、他の医師や施設でも同じなのか不安、3)狭い空間で行われるため、手技の肝心な場面が見えない、4)そもそも自施設で行われていないので興味を持ってない、などの理由があったのではない

でしょうか。

厚生労働省がん臨床研究班石倉班において、この度「子宮頸癌に対する腔内照射—手技の基本とコツ」というDVDを制作する機会を得ました。制作の目的は、小線源治療経験の浅い医師を主な対象として、子宮頸癌に対する腔内照射の手技について、基本的事項や注意すべき点を理解してもらうことでした。治療法は2次元の治療計画に基づく腔内照射に限定しましたが、今後の3次元治療計画の時代に向けて画像情報の積極的な利用を推奨しています。主な特徴は、1)この分野で経験豊富な放射線腫瘍医で構成されたグループ内の議論(会議、メール等)を通じて形成されたコンセンサスである、2)婦人科内診模型や腔模型を用いて手技が見えるようにした、3)鎮痛と鎮静、腔内パッキングでは複数の方法を提示したこと、でした。

完成後、腔内照射を実施している国内の173施設に対してDVDを配布した際に、腔内照射の現状把握とDVDの有用性の評価を目的にアンケート調査を行いましたので紹介させていただきます。調査内容は、①回答者の腔内照射の経験年数、②治療の現状(鎮痛・鎮静、ゾンデ・タンデム挿入、アプリケータ挿入、パッキング、治療計画)、③DVD視聴後の理解度とし、5段階評価方式としました。回答は、74施設161名の医師から得られ、腔内照射の経験年数が3年未満の医師が48%を占めていました。鎮痛・鎮静の現状について、「少し難しい」と「とても難しい」が82名(51%)を占めていましたが、DVD視聴後は42名(26%)が「よく理解できた」、83名(52%)が「まあまあ理解できた」と回答しました。ゾンデ・タンデム挿入については、「少し難しい」と「とても難しい」が78名(48%)を占めていましたが、DVD視聴後は52名(32%)が「よく理解できた」、83名(52%)が「まあまあ理解できた」と回答しました。アプリケータ挿入は、「少し難しい」と「とても難しい」が50名(31%)を占めたものの、DVD視聴後は44名(27%)が「よく理解できた」、78名(48%)が「まあまあ理解できた」との回答でした。パッキングの現状については、「少

し難しい」と「とても難しい」が91名(57%)を占めました。DVD視聴後は67名(42%)が「よく理解できた」、62名(39%)が「まあまあ理解できた」と回答しました。治療計画は、「少し難しい」と「とても難しい」が69名(43%)を占めました。DVD視聴後は45名(28%)が「よく理解できた」、68名(42%)が「まあまあ理解できた」と回答しました。このことから、腔内照射の現場では、治療経験の浅い医師が半数を占めるという現状が見えた一方で、DVD視聴後の理解度は高く、その有用も確認できました。いずれの日にか、3D-IGBTのDVDを制作する必要性もあると感じています。(このDVDは、特定非営利活動法人放射線治療支援センターのホームページで公開されています。)

【今後の展望】

3D-IGBTでは、具体的にどのような治療の個別化が可能となるのでしょうか。群馬大学では、小線源治療室内に設置されたCTを用いて3D-IGBTを行っています。例えば、萎縮した小さな子宮に発生した頸癌、断端癌、bulky頸癌などでは3D-IGBTは有用です。特に、腫瘍がbulkyで不整形の場合、均等な線量分布の拡大では近接するリスク臓器の線量も増加させてしまうため、不足分を組織内照射用のニードル針の追加によって補うハイブリッド小線源治療を開発しました。これら症例の観察結果も今後研究発表していきたいと思えます。

今後の課題としては、1)3D-IGBTの国内における現状把握、2)本邦の治療スケジュールに基づく、腫瘍制御に必要な線量指標と晩期有害事象に対する線量制約のデータ集積、3)CTベースの3D-IGBTにおけるCTV(通常、HR-CTV)やQAのコンセンサス形成、4)治療手技の教育プログラム確立、5)多施設共同の前向き試験によるエビデンスの創出、などが挙げられます。こちらは、国内のエキスパートの先生方とも連携して進めていけたらよいのではないかと考えております。

小線源治療の世界的展望と日本におけるプロジェクト

●東京医療センター放射線科 萬 篤憲

1) 世界の潮流

欧米においても小線源療法の伸びは必ずしも一定ではない。むしろ国や地域による差が広がっている。乳房の小線源治療は米国でずば抜けている。前立腺

のシード治療は北米でずば抜けている。子宮体癌の術後照射は欧米でもっとも栄えている小線源治療である。子宮頸癌の治療はアジア、南米が中心である。食道の治療は南アフリカやインドで盛んである。中国

のシード治療は前立腺以外の臓器に盛んに利用されている。各種がんの罹患数や国の医療・経済などが複雑に絡む結果、その地域でもっとも効率に優れ、効果の良い治療が普及していく。将来の日本の経済力や地域性をどう読み解くかが小線源治療を定着発展させるカギでもある。

2) 小線源治療ガイドライン化プロジェクト

外照射の急速な進歩と機器の大型化、高精度化、高級化に押され、従来花形であった小線源治療の市場は萎縮気味である。放射線治療のテキストにおいても割かれる頁数はへり、小線源治療のテキストも国内では10年以上販売されていない。外照射に比べ手技に重きが置かれやすく、エビデンスが少ないのは事実である。しかし、小線源治療は依然として頭頸部、婦人科などの早期癌にはもっとも有効で無駄のない治療であり、高精度な外照射だけでは決して代用できない(T1N0の舌癌、膣癌を考えてみればよい)。子宮や前立腺などの進行癌では小線源治療を併用したほうがより効果的である場合も少なくない。外照射に遅れながらも画像誘導が導入される。乳腺のように可能性を秘めた新しい分野もある。食道のように緩和にも有用な臓器もある。最近では照射後再発への救済小線源治療の流れもある。これらの技術を若手に伝授し、伝統を守り、さらに進化させるために小線源治療部会が主体となり、物理QAおよび臨床ガイドラインを作成する計画が進行中である。主要臓器については若手の必修研修プログラムに役立つようにJASTROのホームページから入手できるようにする。技師や物理士から要望のある日本版QAマニュアルの形で具体的に作業を進められるガイダンスを提案する。来年度にはこれらを充実させた製本を出版し、古典から最新にいたる小線源治療を国内でも安全に普及させるように小線源部会でプロジェクトを進行させている。

3) 前立腺癌I-125シード療法の日発プロジェクト

2003年9月に日本で初めてI-125シード線源永久

挿入療法が行われてから8年半が経過した。現在は国内113施設で年間3500件以上、これまでに2万件以上の治療が行われている。北米で年間5万件、欧州で7千件とされる。国内の前立腺癌手術件数が年間1万5千件であることを考えるともう少し増える可能性がある。シード治療は1回1-2時間の手技で終わること、治療成績が予想以上に良いこと(手術と同等ないしそれ以上)、手術より患者の負担が少ないことが泌尿器科学会でも評価を受けている理由である。放射線腫瘍医と泌尿器科医の良好な関係に加え、看護師、技師、物理士、病理医、そして世界中の小線源治療医や医療機器産業界との交流をてこに、さまざまな知恵を総結集したベンチャー的集学的産学医療といってもよい。勿論、日本人として匠の技が生かせることもマッチしている。総決算としての大きな収穫は大規模な多施設臨床研究が進行していることである。JPOPSは全国施設の前向き登録であるが、7000件という日本全体の治療総数の4割が登録されたことは世界にも誇れる偉業である。SHIPは中間リスクに対する内分泌療法併用のランダム比較試験であり、付随試験として治療3年後の生検(SHIP36B)も進行中であり、世界的にも貴重な臨床データが蓄積されつつある。現在登録集積中のTRIPでは高リスクに対して小線源に外照射、内分泌療法併用のランダム比較試験であり、やはり大変注目度が高い。これらを通して日本全体の技術向上と均てん化が急速に進んだことは特記すべき事項である。これらの研究はJPSS(シード研究会)とTRI(臨床研究情報センター)の協力により実現されている。これらの源流は、I-125シード線源のための安全管理ガイドラインに始まり、QA物理ガイドライン、1年以内死亡時の対応ガイドライン、診療指針を定期的に発刊してきた厚生労働省がん研究班の戦略の成果でもある。グローバルネットワークを利用した集学的治療の発展は小線源治療にとって大変重要である。小さな輪を繋げながら欧米やアジアとの密接な関係を構築していく努力が望まれる。

前立腺癌 HDR — 特に HDR monotherapy について —

●大阪大学大学院医学系研究科放射線治療学 吉岡靖生

前立腺癌に対する高線量率小線源治療 (high-dose-rate brachytherapy: 以下HDR) は、本邦においては1994年に大阪大学で始まった。欧米の先行施設に倣い、外照射のブースト治療としてHDR

を導入した。1年の経験の後、外照射を全く併用しないHDR monotherapyを1995年より大阪大学で開始した。これは世界初の治療法であり、その初期成績を報告した2000年の論文は、前立腺癌HDR

monotherapyの最初の報告として現在でも引用される。すなわち、前立腺癌HDR monotherapyは日本から世界へ発信した治療法であることを強調しておきたい。

1995年当時の線量分割は48 Gy/8回/5日を用いた。1年間安全性を見た上で大丈夫と判断し、1996年からは54 Gy/9回/5日として、約10年間症例を蓄積した。この線量分割は、当時舌癌に対して大阪大学で行っていた60 Gy/10回/5～7日を参考に、前立腺癌の α/β 値はある程度低いであろうこと、会陰部に針を留置する限界は5日であろうことを考慮して、できる限り1回線量を落として治療期間を延ばしたもので、我々としては可能な限り安全側に振ったつもの線量分割であった。

前立腺癌の α/β 値が1.5 Gy云々のデータが出始めたのは2000年前後である。それ以降は、1回大線量を用いるHDR monotherapyは放射線生物面でも有利であるとの考え方が広まった。もともと放射線物理面では、小線源治療独特の線量集中性に加え、線源停留位置/停留時間の最適化というツールも有するHDRは、線量分布においては他のいかなる放射線治療モダリティより優れるとの見方もある。これに生物学上の利点加わり、HDR monotherapy

は死角のない最強の治療であるとも考えられる。汎用型リニアックにおける1回線量2.5～3 Gy程度のhypofractionationと区別し、1回線量6～10 Gyあるいはそれ以上を用いるHDR monotherapyの線量分割を、“extreme hypofractionation”という語で表す論文もある。このHDR monotherapyの臨床成績や線量分割をやって、サイバーナイフなどの定位照射に応用する動きも出てきている。

1990年代は世界でも非常に珍しかったHDR monotherapyであるが、2000年代前半から臨床試験が進められ、2010年代には論文発表も目立つようになってきた(表1)。HDR monotherapyでは全線量を時間的にどのように配分するか、時間的線量分布の自由度も高い。もっとも極端は例では英国とスペインで19 Gy/1回照射という線量分割が用いられている。1回照射となればアプリケーション偏移の問題や、患者入院等の問題も一気に解決するが、一方、これまでの複数分割照射における再酸素化や細胞周期の同期などの利点を放棄しているようにも考えられ、個人的には少し危険性を感じないわけではない。大阪大学では2005年から用いている45.5 Gy/7回/4日の線量分割でも良好な初期成績を得ており、今後も慎重に効果・安全性を確認する予定である。

表1. 世界の前立腺癌 HDR monotherapyの線量分割

著者	施設	国	治療開始(年)	論文発表(年)	症例数	総線量(Gy)	分割回数	1回線量(Gy)	
Yoshioka	Osaka University	Japan	1995	2000	7	48	8	6	
			1996	2011	112	54	9	6	
			2005	2012*	63	45.5	7	6.5	
Demanis	California Endocurietherapy	USA	1996	2011	157	42	6	7	
Martinez	William Beaumont	USA	1999	2001	41	38	4	9.5	
			2005	2012	50	24	2	12	
			2005	2012	44	27	2	13.5	
Martin	Offenbach	Germany	2002	2004	52	38	4	9.5	
Hoskin	Mount Vernon	UK	2003	2008	34	34	4	8.5	
			2003	2008	25	36	4	9	
			2003	2008	55	31.5	3	10.5	
				2012*	110	26	2	13	
					2012*	24	19	1	19
Ghadjar	Bern	Switzerland	2003	2009	36	38	4	9.5	
Barkati	Melbourne	Australia	2003	2012	19	30	3	10	
			2003	2012	19	31.5	3	10.5	
			2003	2012	19	33	3	11	
			2003	2012	22	34.5	3	11.5	
Yoshida	Osaka National	Japan	2004	2010	4	38	4	9.5	
			2004	2010	43	49	7	7	
			2004	2010	17	54	9	6	
Prada	Asturias	Spain	2008	2012	40	19	1	19	

*: 学会発表 (いずれも World Congress of Brachytherapy 2012)

小線源治療の現状と将来 — 前立腺癌 HDR-BT —

●川崎医科大学放射線科（治療）教室 平塚純一

【ロウテック高精度治療】

組織内照射の最大の特徴は、標的に合わせた線量分布が得られ、臓器固有の動きに対応できることである。「三次元照射治療」や「IMRT」「粒子線治療」などの治療技術の進歩は著しいが、限局性病変に対する組織内照射治療は、適切な線源配置さえ得られれば、理論的にはどのような外照射よりも有効性が高く障害が少ないはずである。小線源組織内照射はPTVとCTVの差を究極まで低減することのできる高精度放射線治療である。前立腺癌治療においては高リスク症例を除いてPTV=CTV（前立腺+精嚢の一部）を採用している施設がほとんどである。ここに落とし穴がある。この事は以前より指摘されてきた事ではあるが、刺入アプリケータと前立腺との間で「相対的ズレ」が生じる問題である。つまり、刺入時には、適切な位置関係に合ったアプリケータと前立腺が刺入操作や照射という物理的刺激による前立腺および周辺組織の浮腫で時間経過とともに前立腺がアプリケータから相対的に遠ざかって行く事となる。アプリケータが皮膚面から抜けると言うものではない。この点を解決しなければ、高精度組織内照射治療を名乗る事は出来ない。タイミング良く本年5月に開催された第14回小線源治療部会（当番世話人：伊丹 純先生）のシンポジウムでは「アプリケータ位置ずれ解消のこころみ」が取り上げられ各施設の工夫が発表され議論された。2回目以後の照射に関しては、①「相対的ズレ」を見越してアプリケータを深めに刺入しておく②「相対的ズレ」を確認しその距離分アプリケータを押し込む③照射直前に再度CTを撮影しそれに基づき再度治療計画を作成する④1回刺入1回照射にする等々各施設の実情に合った対応策が述べられた。本治療が含有するいくつかの問題点を一つ一つ解決していくことが必要である。今後は、本治療の欠点を克服することで、IGBTの流れと相まって治療医の心のこもった「ロウテック」による高精度組織内照射治療になっていくものと思われる。

【Salvage HDR-BT】

放射線照射で治療される患者数が急増している今日あつて、放射線治療後の再発症例も増加してくる。放射線治療後の再発症例に対するSalvage療法として一般的にはホルモン剤投与が選択される。しかし、ホルモン剤で前立腺癌を根治させることは出来ず、いずれホルモン抵抗性癌 となり（平均2～3年）、その1～2年で癌死に至る。高額なホルモン剤の長期

投与による経済的負担、骨粗鬆症、うつ状態など身体的・精神的負担を無視することは出来ない。このような現状を背景にSalvage 治療として組織内照射の可能性を模索する試みがなされている。この10年のLDR-BT救済治療の技術的進歩は大きく、線量分布も良くなってきた。そのことが、尿失禁やGrade3以上の有害事象を減らす結果となっている。一方、HDR-BTは比較的新しい治療法であるが、放射線治療後の再発である点を考えるとHDR-BTの方に利点が多いように思われる。それは、照射部位および照射線量の制御が正確で容易であるからだ。再発巣を制御すること以上に大事なことは、患者に耐え難い障害を出さないことであり、そのためにも照射部位および照射線量を正確に制御出来るSalvage HDR-BTが、今後多用されてくると思われる。

【Focal therapy】

前立腺全摘除術のようなすべての前立腺を摘出する治療と、待機療法という2つの極端な治療法の間他に治療法がないのだろうか？ここに「Male lumpectomy」とも呼ばれるFocal therapyが注目されるようになってきた。すなわち、Whole gland therapy ではなくターゲットを病巣に限局して治療するというものである。また、Focal treatmentとすることにより直腸、膀胱、尿道線量を下げることができ、有害事象を減らせることが示されてきた。Focal therapyの適応となる低リスク症例において腫瘍の位置、広がりを正確に表せる手段が必要である。逆に言えば、そのような手段が開発されなければ、Focal therapyの臨床は進まないであろう。生検の精度向上、画像技術の向上、一側のみ病巣、低悪性度のsecondary tumor が多くなったことで欧米を中心にFocal therapyが再評価されだした。ただ、現状においては時期尚早と思われるが、今後初回治療、救済治療を問わず組織内照射に「Focal therapy」の考え方が入ってくるものと思われる。その時には、照射部位および照射線量を正確に制御出来るHDR-BTの役割はますます重要になってくると思われる。

組織内照射の利点

- 空間的線量分布が最良
- 治療効果が高く、
- 障害は少ないはずである。
- PTV = CTV



(エアーズロック)

小線源治療の現況と将来 — 頭頸部 —

●東京医科歯科大学腫瘍放射線医学 渋谷 均

現在の我々の施設での頭頸部癌小線源治療症例は外科側からの手術回避症例ないしは手術拒否が過半を占めるようになってきている。治療症例の年齢構成は手術例より平均年齢で15才から20才高くなっており、その中でも呼吸や循環器、内分泌などの全身疾患を同時に治療しながら小線源治療を行う患者がほぼ半数を占めている。この事実を冷静に解釈すればこれからの小線源治療の将来が自ずと見えてくる。根治性が高い病期ではあるものの、高齢や合併症などの理由で外科や麻酔側から根治治療が回避された後、何とか伝手を求めて外来を訪れる患者や家族の多くは根治治療への意欲が高い傾向にある。治療医としてはその要望に答えて選択枝に小線源治療を提案しているのが実情である。今後も頭頸部癌の小線源治療ではこれら外科側から根治治療が回避された患者は増加が予測され、この方面での小線源治療の需要は途絶えることはないと考えられる。もちろん多くの患者の中には治療後の高いQOLを望む青壮年の患者も少なからずいるが、これら機能温存を希望しながらネット情報を駆使して外来を受診してくる患者層は全体の1/3前後なのだろうか。

頭頸部癌の低線量率小線源治療は医療関係者の被ばくと言う未解決の問題はあるものの、その高い根治性や手術／外部照射に比較しても治療期間が短く、副作用／障害も少ないなど外科治療に比べて多くの優れた特徴がある。我々の施設ではスタッフの熱意によって低線量率小線源治療技術の維持／継承に努力してきたが、治療データの集積は優に3,000例を超えてきている。その結果を詳らかにすれば線量や線源配置などわずかの治療原則を遵守すれば、下顎骨障害が多いとされている口腔底癌においても障害の発生頻度は低く、起きてもその範囲は極めて小さく、救済手術が必要とされる症例はほとんど無いのが実情である。特に放射性金粒子治療は90才を超えた患者にも適応可能で、全治療期間にわたって経口食事が可能である。口腔・中咽頭癌では最も重要とされる局所制御率もT1,T2、表在T3では8割を超えている。さらに術前検査の徹底により小線源治療中の中断例はない。

ところでこれまでの日本における頭頸部癌の小線源治療の変遷を総覧するとその衰退には悲慘な気持ちを禁じ得ない。往時放射線腫瘍学に足を踏み入れたときに隆盛を極めていた頭頸部小線源治療も今では

日本のみならず世界的にも退潮が著しく、とくに低線量小線源治療はあたかも歴史的遺産ないしは伝統技術の態を呈してきている。腫瘍学会内でもその評価や期待は決して高いとは言えない。この現況を招いた責任の一半は技術の啓蒙と継承を怠ってきた我々小線源治療医にあるともいえるが、大型機器による治療に希望を託し、夢の治療法として過大に喧伝してきたマスコミや国の医療政策にも責任の一端が無いとは言えない。今の日本では頭頸部癌小線源治療へのモチベーションを維持しようとしても治療への支援環境が急速に悪化しているのも事実である。東日本大地震と言う未曾有の震災によって、これまで日本の小線源治療用線源製造の任を担ってきた東海村の原子炉は未だ再開の目処は立っておらず、韓国やオランダなどからの輸入代替品を扱う企業の犠牲的貢献によって小線源治療が細々と維持されているのが現状である。治療医もまた経済的に黒字となるべく十分な患者を集める広報サービス業務は不得手である。この様な状況下では治療病室建設を新設・維持しようとする医療施設や医師はなく、病院改築にあたっては小線源治療病室の多くが閉鎖され続けてきている。せつかく当院などで小線源治療教育の終了した専門医にも縦横な活躍の場は与えられず、小線源治療に興味は持ちつつも、かろうじて前立腺癌や子宮癌の治療に活路を見いだしていかなければならないのが現状である。

頭頸部癌の治療もIMRTなど新しい技術に若手や世間の関心が移行し、豊かな治療経験のある小線源治療医も定年などで医療現場から退場しつつある。論を俟つまでも無く、口腔癌の中でも大半を占める舌癌の発生は年3,000名と少なく、これを頭頸部／口腔外科医と分け合うにはあまりにも症例数が少なく、年に40,000名から60,000名と推計される前立腺癌や乳癌の1/10にも満たない新患数であることも医療機関や医療者、国民の関心を招き難かったとも言える。しかし、我々の施設ではこれまで小線源治療の治療と研究に目標を選択、集中させる事によって年150例余りの頭頸部癌小線源治療を実施し、医療経済的にも安定した収益が確保できてきている。その優れた治療特性と多くの患者側からの期待に答えるためにも病院や施設の人事や経営に影響を受けにくい持続可能な特化した小線源治療専門施設の開設が俟たれる今日この頃である。

3次元画像誘導小線源治療に関する IAEA/RCAのトレーニング・コースについて

●埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科 加藤真吾

3次元画像誘導小線源治療(3D-IGBT)とは、CT、MRI、USなどの画像を用いて腫瘍内に正確にアプリケーションを挿入して行う小線源治療である。本治療では、腫瘍および正常組織の線量を3次元画像上に投影された線量分布によって正確に評価することができる。さらにDose-Volume Histogram解析を用いて、腫瘍および正常組織の容積線量評価を行うことができる。さらには照射条件を微調整することで、腫瘍の形状や正常組織の位置に合わせた線量分布の最適化を図ることが可能である。このような利点から3D-IGBTは究極のconformal radiotherapyと考えられ、腫瘍制御率の向上と正常組織障害の低減が期待されている。

婦人科領域の腫瘍に対する3D-IGBTは、GEC-ESTROの婦人科腫瘍ワーキング・グループが3次元治療計画についての推奨1, 2)を2005～2006年に発表して以来、世界各国に急速に広まってきている。米国では2009年にAmerican Brachytherapy Societyが行った調査3)で、既に55%の施設が子宮頸癌の腔内照射の治療計画にCTを用いると回答しており、正側X線画像と回答した施設(43%)よりも多くなっていた。我が国でも、先日行われたJASTRO小線源治療部会第14回研究会で、婦人科腫瘍に関する一般演題19題中12題は3D-IGBTに関連する内容であり、本治療への関心が急速に高まっていることが感じられた。

アジア諸国でも3D-IGBTに対する関心は、近年になって非常に高まってきている。私が2007年に3D-IGBTのESTRO schoolに参加した時は、アジアからは初の参加で、他にはタイおよび香港から各1名参加しているだけであった。しかし近年ではフィリピンで出張ESTRO schoolが開催されるまでになっている。さらに国際原子力機関(IAEA)による3D-IGBTに関するトレーニング・コースも開催される予定である。ここで紙面を借りてIAEAのトレーニング・コースについて紹介したい。

IAEAの活動の中に、原子力科学技術に関する研究、開発および訓練のための地域協力協定(RCA)というものがある。IAEA/RCAには、アジア・オセアニア地域の17か国が参加しており、アジア各国の原子力科学技術の研究・開発および訓練の促進および調整を目的に活動が行われている。IAEA/RCAでは、農業、健康、工業など様々な分野で数多くのプロジェクトが行われているが、この中に放射線治療に関するプロジェクトもあり、これまでもアジア地域に

おける小線源治療の質の向上や3D-CRTの導入などのプロジェクト(責任者:群馬大学 中野教授)が行われている。今年からは3D-IGBTに関するプロジェクト(責任者:埼玉医科大学 加藤)も予定されている。3D-IGBTを行うには、アプリケーション挿入時にCTないしMRI画像を撮影し、専用の3次元治療計画装置を用いて治療計画を立てることが必要であるので、資源が乏しく、かつ治療患者が非常に多いアジア地域では施行が困難であることが予想された。しかしアジア各国にアンケートを行ったところ、3D-IGBTを行う用意があるのでプロジェクトを是非行ってほしいという要望が多く寄せられ、本治療に対する関心の高さが示された。本プロジェクトでは、アジア各国の放射線腫瘍医と医学物理士を対象に、子宮頸癌や頭頸部癌など、アジア地域で頻度の高い腫瘍に対する3D-IGBTに関するトレーニング・コースの開催も計画されており、今後の会議でスケジュールが決定される予定である。

■文献

- 1) Haie-Meder C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 74: 235-245, 2005.
- 2) Pötter R, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy - 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78: 67-77, 2006.
- 3) Viswanathan AN, et al. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: A survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 104-109, 2010.

国内のラルス稼働状況と子宮頸癌の治療

●静岡県立静岡がんセンター 放射線治療科 西村哲夫

1. 国内のラルスの設置と稼働の状況

国内のラルス設置状況に関する最近の日本アイソトープ協会の調べによると、2007年より2年おきに見た設置施設数は196→182→176、稼働施設数は182→169→160と減少傾向にあった(図1)。この中で旧型コバルトラルスに限ってみると設置施設数は49→31→14、稼働施設数は40→24→4と激減していた(図2)。このように全国のラルス稼働施設の減少の主な理由は旧型ラルスの廃棄に際して、新たな装置への更新が行われなかったものである。しかし2011年非稼働の16施設のうち旧型ラルスは10施設であったが、残りの6施設はイリジウムラルス使用施設であり、装置を備えていても十分な患者数が確保できずに使用しない施設もあることが推測された。

厚労省石倉班では2009年以来、子宮頸癌のラルス治療の均てん化の検討を行ってきた。2011年の都道府県別ごとの稼働施設数の中央値は2(1~19)であり、1施設のみのは8であった。また全国のがん診療連携拠点病院388のうちラルスが稼働しているものは146(37.6%)であり、拠点病院が稼働施設数に占める割合は146/162(90.1%)であった(検討の段階では上記全稼働ラルス施設数は162とみなした)。すなわちラルス治療はがん診療連携拠点病院がその大きな役割を担っていることが分かった。

以上のデータをまとめると、全国のラルスを持つ施設は、大都市を除くとがん診療連携拠点病院に集約されつつあり、二次医療圏を超えた患者の移動が行われていると考えられる。また場合によっては都道府県の枠(三次医療圏)を超えた患者の移動もあると思われる。なおこれらのデータは2010年の診療報酬の改定の影響は反映していないものと考えられるが、最近新たにラルス治療を始めた2施設もあり今後の動向が注目される。

2. 子宮頸癌ラルス治療潜在適応患者数の推定

国内では子宮頸癌のほぼすべての腔内照射はラルスによって行われている。ラルス治療潜在適応の患者数を推定することにより、ラルス施設数の適正配置について検討した。

日本産科婦人科学会子宮頸癌患者年報に登録され、放射線治療主体で治療が行われた症例と手術主体で治療が行われた症例の半数を合わせてラルス治療の潜在的適応とみなし、子宮頸癌全体の中で占める割合を求めた。一方全国がん罹患モニタリング集計にある全国推定患者数を求めて、潜在適応患者数を算出した。

2007年の子宮頸癌患者年報には5024人が登録された。放射線治療主体で治療が行われた1397人と

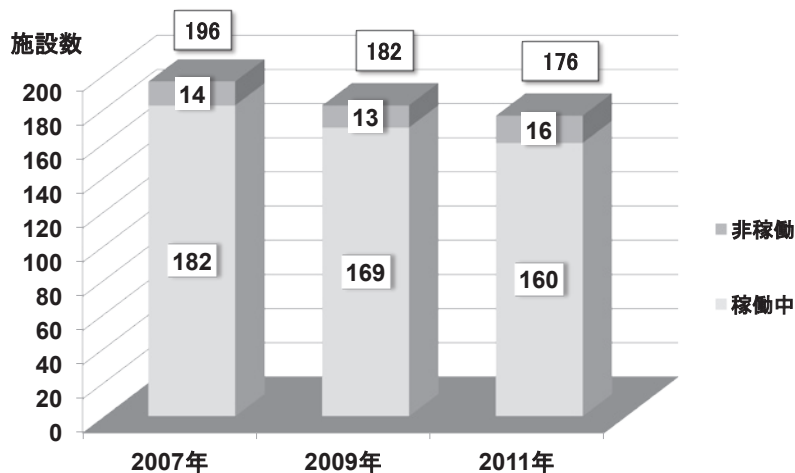


図1. RALSの設置と稼働状況の推移

手術主体で治療が行われた2273人の半数1186人の合わせた2583人(51.4%)をラルス治療の潜在的適応とみなした。一方2005年罹患数推定値は8474人であり、ラルス治療潜在適応患者数は $8474 \times 0.516 = 4357$ 人と算出された。これを人口1億2702万人で割ると人口100万人当たり3.4人がラルス治療の潜在患者になると推定された。この推定値を稼働している各都道府県の1施設当りの患者数に換算すると中央値25(11-81)であったが20人未満が11県、一方40人以上が10県と大きな差があった。これらの現状は患者数の過剰な負荷が掛かる施設がある一方で、少ない患者数のままで非効率的な運用を行わざるを得ない施設のあることが分かった。

3. 子宮頸癌の腔内照射患者の居住医療圏の調査

2010年に腔内照射を行った子宮頸癌患者について特定の県(静岡、沖縄)の施設に協力を得て、居住する二次医療圏別の患者数を調査した。二次医療圏別の子宮頸癌の腔内照射の患者数は沖縄県では1施設で51例の治療が行われ、人口100万人あたりの患者数は平均3.7人で患者が居住する5つの二次医療圏別には1.9~5.6(中央値3.8)だった。一方主として3施設で治療が行われた静岡県では85人の治療が行われ、県外の2例をのぞいた人口100万人あたり患者数平均は2.5人で8つの二次医療圏別では0.8~5.4(中央値2.5)だった。前記の潜在患者数3.4人と比べる特に沖縄県では離島などの問題があるにも関わらず、適切に治療が行われていることが分かる。このような調査は均てん化を考える上で有用と思われる。

4. 患者の選択による子宮頸癌の治療

静岡がんセンターは2002年4月開設され今年で丁度10年が経過した。子宮頸癌については開院当初よりIb期とII期の切除可能な扁平上皮癌については、手術と放射線治療の両方を提示して患者が選択できるようにした。

2002年9月から2008年12月の期間の152名の患者については、手術を選択したものが117名(76%)、放治を選択したものが35例(24%)であった。その全生存割合は手術選択89.2%、放治選択91.3%($p=0.8020$)、無再発生存割合は手術選択79.2%、放治選択85.1%($p=0.4341$)で両群に有意差はなかった。

2011年改定となった子宮頸癌の診療ガイドラインでは、手術と放射線治療は同等の治療としてみなされるようになった。この点に関しては私どもの経験でも全く問題がないと考えている。しかし診療ガイドラインに手術と同等と記載されていても、放射線治療が適切に実施される体制が整っていることが前提である。設備がないから、信頼できる放射線腫瘍医がいないからという理由で、患者に放射線治療の説明が行われないことは避けるべきである。このために各医療機関の内部の診療体制の確立とコンセンサス作りが必要である。また場合によっては医療機関を超えた地域の事情に応じた診療体制を整えることが大切である。

5. まとめ

ラルス治療は子宮頸癌の治療に必須である。都道府県や医療圏別にみると、尚整備の不十分な地域がある。今後はがん診療連携拠点病院を中心とした各地域のネットワーク作りと人材育成が課題と考えられる。

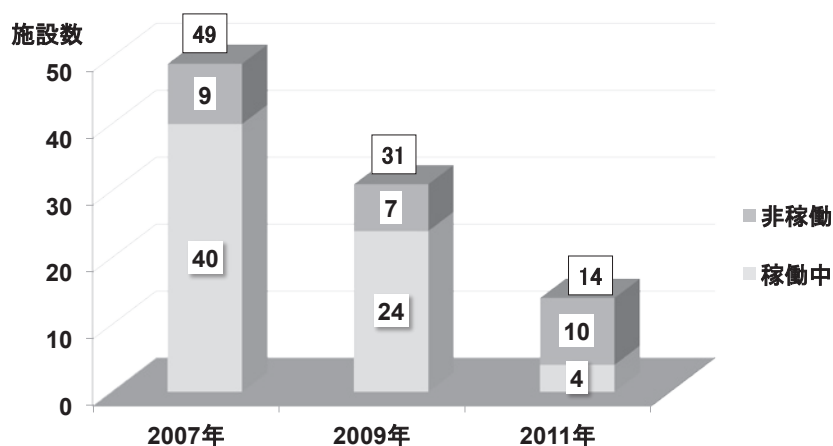


図2. 旧型国産RALSの設置と稼働状況の推移