

## 肺・肝臓以外の体幹部定位照射の動向 ～適応の拡大を考える～

今回のJASTROニューズレター特集は、我が国では現在保険診療の対象となっていない臓器癌の体幹部定位照射 (SBRT) をテーマと致しました。SBRTは2004年に肺癌や肝臓癌が健保収載され、特に肺癌において、治療成績も良好であることから、順調に普及し、現在全国の主な治療施設においてルーチンに近い形で治療が行われています。しかし、治療装置の進歩により精度が向上したり、治療期間の短縮により患者にとって利点が多い治療であったりしながらも、それ以外の臓器に対するSBRTの適応拡大は、この間行われて来ませんでした。

そこで、今回の特集では、次に保険診療の対象となる可能性の高い疾患、すなわち、腎臓癌、膵臓癌、前立腺癌、および転移性脊椎腫瘍につきまして、その治療経験が豊富な先生方にご登場頂き、治療の実際やその問題点につきまして、ご寄稿頂きました。腎臓癌は、SBRT普及の中心的役割を果たしておられ、またご自身で臨床試験を行っていらっしゃる山梨大学の大西洋先生に、膵臓癌は、CyberKnifeを駆使して日本有数の経験をお持ちの富山サイバーナイフセンターの水野英一先生に、前立腺癌は、JASTROでも口演され、外照射、小線源、SBRTのいずれの経験も持たれる北里大学の石山博條先生に、転移性脊椎腫瘍は、積極的に海外のHigh volume centerに留学して技術を習得し、現在臨床試験を行っている駒込病院の田中寛先生に、それぞれご担当頂きました。各先生方には、ご多忙のところ、詳細に、かつ分かり易く現状を解説頂き、心より感謝申し上げます。

2004年の肺癌や肝癌のSBRTの保険適応を申請する頃には欧米各国と同じような立場で、試行錯誤しながら治療を行っていたことを思い出します。それから10年以上経過し、今回その適応拡大を目指そうとしている現時点では、それらの疾患については海外では数多くの経験がすでにあり、特に有害事象の点からは、非常に参考になる知見もすでに得られています。追随するのは相対的に楽かも知れませんが、実臨床にうまく活かして行く為には、直列臓器に隣接している臓器が殆どのため、十分注意が必要なことと言うまでもありません。各先生が指摘しているような注意点をもとに、うまくエビデンスが集積され、晴れてSBRTの適応拡大がなされることを期待しています。

都立駒込病院放射線科 唐澤克之

### 腎細胞癌の定位放射線治療

●山梨大学 医学部 放射線医学講座・放射線科 大西 洋

#### 腎癌の定位放射線治療—覆された放射線治療抵抗性の俗説

腎細胞癌は、年間1万人あたり1人の発生率で頻度は高くないが、転移の多い難治性癌である。中間発症年齢は50歳代だが時に高齢者にも発生する。比較的緩徐な経過をたどることが多いことから様々な状況で腎細胞癌の有病率症例に触れる機会も多い。その根治的治療法については多くの教科書によると、化学療法や放射線治療に抵抗性なため、外科的腎

切除が標準である。最近では手術手技や装置の発展により、小型腎腫瘍の場合には腫瘍核出術も盛んに行われ、旧来よりは手術も低侵襲で腎機能維持が可能になってきている。しかし、やはり高齢者や全身状態不良症例では手術が困難であったり高リスクであったりする場合も多く、定位放射線治療のような低侵襲根治治療法の普及が望ましく、その有効性と有害事象の評価は重要である。

腎細胞癌の特徴として、インターフェロン、インター

ロイキンIIなどを応用した免疫療法や、近年ではソラフェニブやスニチニブといった分子標的製剤も使用されている。しかし、これらの薬物治療で根治は困難であり、高齢者や腎機能低下者では、治療実施自体も困難な症例もある。

非手術的治療としては、他にRFA(radiofrequency ablation)の有効性が報告されているが、侵襲的治療であり、出血が高率に発生することが難点としてあげられている<sup>[1]</sup>。

一方で、腎細胞癌に対する従来型放射線治療では放射線感受性が低いと考えられ、転移性病変に対する緩和的放射線治療を除いて放射線治療が行われることは少なかった。また健常腎に対する放射線耐容線量(1回2Gy法により、5年で5%の重症機能障害の発生する線量)は、方腎の1/3で50Gy、2/3で30Gy、3/3で23Gyと報告されており<sup>[2]</sup>、腎癌局所に従来型の放射線治療を行う場合には腎機能低下も問題になりやすいと考えられていた。

これに対して、画像誘導技術や呼吸性移動対策といった近年の照射技術の発達とともに、腎癌へも体幹部定位放射線治療が応用されるようになってきた。実際の照射技術的には、片腎の場合には腎機能が低下して造影困難であるためGTVの囲みにMRIを参考にする必要がある場合があること、1-4cm程度の呼吸性移動があること、周囲(特に前方)には腸管が近接しておりまた腎門部には腎盂・尿管・血管など耐用線量の不明な臓器が存在していること、などに十分注意と対策を立てた上で、高度な技術・経験・判断が必要である。

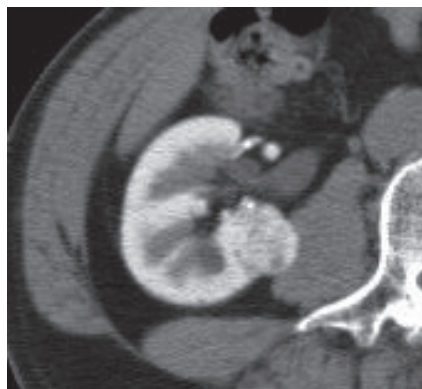
腎細胞癌は二種類のインビトロの腎癌細胞実験によると $\alpha/\beta$ 値が低い(2.6と6.9)という報告<sup>[3]</sup>もあり、理論的には定位放射線治療のような手法を用いて1回大線量で照射することによって治療成績が向上することが理論的にも期待され、定位放射線治療の対象疾患としての妥当性があると考えられる。腎細胞癌に対する定位放射線治療については脳転移病変に対するガンマナイフ治療として経験が積み、

Mori Yらは、35名52病変の腎細胞癌脳転移に対して平均辺縁線量17Gyのガンマナイフ治療に平均線量29.3Gyの全脳照射を加えて治療し、90%の局所制御率とCR 21%、PR 44%の局所縮小効果を報告した<sup>[4]</sup>。Shuto Tらは69名314病変の腎細胞癌脳転移に対して平均辺縁線量21.8Gyのガンマナイフ治療で、82.6%の局所制御率を報告した<sup>[5]</sup>。その後、Svedmanらは頭蓋外の原因性または転移性腎細胞癌に定位放射線治療のphase I/II試験を行い、32Gy/4回から45Gy/3回の線量によって93%の局所制御率と10%未満の有害事象発生率を報告した<sup>[6]</sup>。また同じSvedmanらは、腎細胞癌局所については7例に対して30-40Gy/3-4回の定位放射線治療によって6例の局所制御(観察期間10-70ヶ月)と1例のみの軽度の腎機能障害を報告した<sup>[7]</sup>。Sivaらは10本の論文のシステマティックレビューにより126症例の局所制御が93.9%であったと報告した<sup>[8]</sup>。

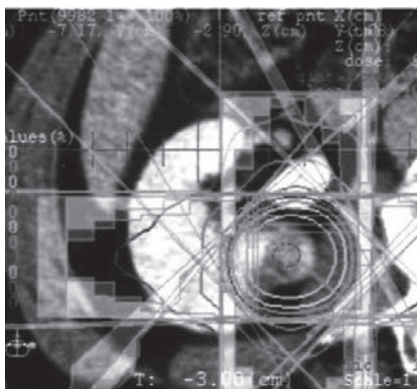
前述のMori Yらの報告によると脳転移の定位手術的照射後の腫瘍の縮小速度が緩徐である症例が示されているが、原発巣に対する定位放射線治療の我々の経験でも治療後の縮小速度は年単位に及ぶ緩徐な場合が多く(図)、数年間縮小が持続した腎細胞癌の剖検結果で病的には90%の腫瘍病巣が壊死に陥っていた症例を報告した<sup>[9]</sup>。照射後の腫瘍縮小速度が非常に緩徐であることは腎細胞癌の特徴の一つであり、従来から放射線抵抗性であるとされていた一つの理由とも考えられ、この特性を知っておくことは照射後の評価をしていく上で重要である。

今後の腎細胞癌に対する定位放射線治療の有用性を関連づける特徴の一つにAbscopal effectがある。Abscopal effectとは、照射後のがん抗原の提示と樹状細胞-T細胞系の免疫反応の亢進による非照射部の縮小効果のことであり、悪性黒色腫手術・悪性リンパ腫などと並んで腎細胞癌でも報告されている<sup>[10]</sup>が、通常照射ではその発現頻度が低いことと効果が弱いことからほとんど注目されてこなかった。しかし、定位照射のような1回大線量の照射の方ががん

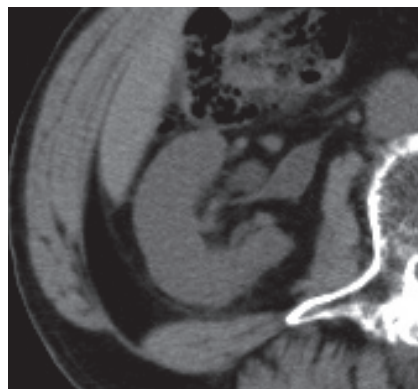
#### <図> 腎細胞癌定位照射症例



定位照射前



線量分布 (70Gy/10回)



定位照射4年後

抗原の提示が亢進してAbscopal effectも生じやすくなり<sup>[10]</sup>、また近年応用が始まっているIpilimumabやNivolumabといった免疫賦活製剤の併用によってAbscopal effectが増強される、と期待されている。

以上のように腎細胞癌に対する定位放射線治療は、手術不能または片腎で腎摘出により透析に陥ることが想定される症例などを中心に有望な治療戦略になるべきであると考えられる。ただし、多数症例での長期成績や、腎周囲に位置する腸管や正常腎・腎盂・尿管・血管の1回大線量で照射した場合の耐容線量は不明であり、今後もさらなる症例の蓄積と経過観察が重要である。我々は2010年から腎細胞癌に対する前向き第I/II相臨床試験を実施中である(UMIN000004172)。症例登録にご協力いただける方は是非筆者までご連絡をいただくとさいわいである。

なお、本稿で述べた「腎細胞癌」とは、組織学的に確認されていない場合でも臨床経過や画像所見によ

り腎細胞癌と考えられた症例を多く含んだ内容であることを書き添えておく。

## 〈文献〉

1. Jacobsohn KM, Urology 69:819-823,2007.
2. Emami B, Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 109-122, 1991.
3. Ning S. Cancer 80 : 2519-28, 1997.
4. Mori Y. Cancer 83:344-353, 1998.
5. Shuto T. J Neurosurg 105:555-560, 2006.
6. Svedman C. Acta Oncol 45:870-875, 2006.
7. Svedman C. Acta Oncol 47:1578-1583, 2008.
8. Siva S. BJU International 110, E737-43, 2012.
9. Onishi H. BMC Res Notes 26;7:270, 2014.
10. Peter JW. Acta Oncologica 45: 493-7, 2006.

## 膵臓癌の定位放射線治療

●富山サイバーナイフセンター 水野英一

### 1. 背景

膵癌は極めて予後不良の疾患である。診断時に切除可能な例は2割程度にとどまり、その5年生存率も15～20%にすぎない。30～40%は切除不能の局所進行例であり、残りの約50%は遠隔転移を有している。平成25年の厚生労働省人口動態統計によれば、我が国における膵癌年間死者数は約3万人で、悪性腫瘍の中では肺、胃、結腸に次ぐ第4位である。他部位の腫瘍に較べて増加傾向が強く、治療においてはいまだに画期的な進歩が見られていないのが現状である。膵癌においては、遠隔転移が制御されない限り生存期間の大幅な延長は困難であると考えられる。

膵癌に対する放射線治療のおもな目的は、手術不能局所進行例に対する化学療法併用(CRT)による局所制御、また疼痛緩和、消化管の通過障害軽減、減黄などQOLの改善である。体幹部定位放射線治療(SBRT)の場合、有害事象を増やさずに治療期間を大幅に短縮できるという点が期待される。さらに、全身化学療法とSBRTの併用が生存期間の延長に結びつくかどうかに関しては、今のところ結論は出ていないものの、今後注目されるであろう。

### 2. 海外からの報告

これまでの膵癌に対するSBRTに関する報告は、大部分がサイバーナイフ(CyberKnife、以下CK)を用いたもので、2000年のStanford大学からの報告<sup>1)</sup>を皮切りに、多くの論文が見られる。対象としては手術不能局所進行膵癌に対する根治照射が多いが<sup>2)3)4)5)6)7)8)</sup>、CRTや根治術後の局所再発への照射<sup>9)10)11)12)13)</sup>、術後断端陽性例に対する追加照射<sup>9)11)</sup>、初回治療としてのCRT後のboost照射<sup>12)</sup>などもみられた。処方線量は15～55Gy/1～6Fr、PTVマージンは、CKを用いた報告に限ればほとんど3mm以下であった。治療適応、処方線量、PTVマージンなど、臨床面、技術面においていまだに研究途上といえる。生存期間中央値は一部の報告を除きほとんどが11～14ヶ月であり、25～28分割の通常照射を用いたCRTによる治療成績と較べて遜色なかった。Grade3以上の晩期消化管有害事象については、初期の報告でPTVマージンが5mmを超える場合<sup>13)</sup>や、SRSで照射が施行された場合<sup>2)</sup>では10～20%台と高かったが、最近の報告では低下傾向で、とくにここ4年以内の局所進行膵癌に対する根治照射においては、いずれも0%と報告されている<sup>8)11)13)</sup>。適切なプロトコルを用いることにより、治療効果と安全性を両

立させることが可能であることが示唆される。

### 3. 呼吸性移動対策

膵癌は多くの場合消化管が近接しているため、PTVマージンを縮めることが、一回大線量照射を行うにあたっての条件となる。そのため、膵のSBRTにおいては厳密な呼吸性移動対策が求められる。CKでは腫瘍内や近傍に埋め込んだ金属マーカを使うことにより、正確な追尾が可能となる。海外では経皮的穿刺や、上部消化管内視鏡を介した腫瘍内へのマーカ挿入が行われている。一方わが国では現時点で保険適応のあるマーカはVisicoil®のみであり、これは経皮的な挿入を前提としている。そのためとくに膵頭部・鉤部病変の時には挿入困難である場合が多い。Visicoil®の使用が困難な場合は、血管内の塞栓コイルが代用となりうるものの、呼吸追尾照射用マーカとしての保険適応はない。また膵癌では腫瘍内の血管構造が荒廃していることが多く、腫瘍から離れた部位への挿入となることもある。その場合は一般にPTVマージンを大きく設定する必要がある。

### 4. 富山サイバーナイフセンターでの経験

富山サイバーナイフセンターでは、2012年9月にCKを用いた膵癌の定位照射を開始し、2014年までに7例の治療を行っている。内訳は手術不能局所進行膵癌に対するCRTが2例、術後局所再発に対する制御目的の照射が2例、遠隔転移を伴う症例に対する膵への緩和照射が3例であった。処方線量は35～60Gy/5～24Fr、追尾用マーカとしては、3例でVisicoil®、4例で血管塞栓コイルを使用した。疼痛緩和効果は緩和照射全例で確認された。急性有害事象は2例でGrade2の悪心が認められたのみである。これまでのところ、確認できた限りでは局所増悪やGrade3以上の晩期消化管有害事象は認められていない。まだ経験症例数は少ないものの、CKによるSBRTは安全な治療であることが示唆される。

### 5. 今後

我が国で膵SBRTを行うにおいての問題は、追尾マーカの選択肢の少なさと、定位照射としての保険適応がないという点である。これらが解決されれば、我が国でも膵癌の治療においてSBRTという新たな選択肢ができることになる。

#### 【参考文献】

- 1) Koong AC, Le QT, Ho A, et al.: Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58: 1017-21,2004.
- 2) Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, et al.: Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 72: 678-86,2008.
- 3) Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al.: Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 115: 665-72, 2009.
- 4) Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al.: Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 78: 735-42, 2010.
- 5) Polistina F, Costantin G, Casamassima F, et al.: Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. *Ann Surg Oncol.* 17: 2092-101, 2010.
- 6) Shen ZT, Wu XH, Li B, et al.: Preliminary efficacy of CyberKnife radiosurgery for locally advanced pancreatic cancer. *Chin J Cancer.* 29:802-9,2010.
- 7) Goyal K, Einstein D, Ibarra RA, et al.: Stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the pancreas. *J Surg Res.* 174:319-25,2012.
- 8) Gurka MK, Collins SP, Slack R, et al.: Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol.* 8:44,2013.
- 9) Mahadevan A, Shanmugam L, Kaplan I, et al.: Fractionated radiosurgery for pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 69:S307,2007.
- 10) Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ, et al.: Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients. *J Gastrointest Surg.* 14:1547-59,2010.
- 11) Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE, et al.: Stereotactic Body Radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol.* 34:63-69,2011.
- 12) Lominska CE, Unger K, Nasr NM, et al.: Stereotactic body radiation therapy for

reirradiation of localized adenocarcinoma of the pancreas. *Radiat Oncol.* 7:74,2012.  
13) Tozzi A, Comito T, Alongi F, et al.: SBRT in unresectable advanced pancreatic

cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol.* 8:148,2013.

## 前立腺癌の定位放射線治療

●北里大学医学部放射線科学（放射線腫瘍学） 石山博條

余談から入って申し訳ないのですが、ジャーナリストの堤未果さんが書いた「沈みゆく大国アメリカ」という新書を最近読みました。詳しくは述べませんが、あちらでは医療が「商品」であり、すべてが自由主義経済の論理で回っているという話です。医学的な必要性よりも保険会社の利益が優先されるシステムだそうです。大げさに書いている部分も多いのでしょうかけれど大変みたいです、米国。

そんな米国ですが、前立腺癌は罹患数が男性の1位、死亡数が肺癌に次いで2位です(2013年)。ですから医療を商品と捉える経営者にとって、前立腺癌は有望なマーケットです。豊富な品揃えはお客さんにとって魅力ですから、ロボット手術、ブラキセラピー、IMRT、陽子線といった治療法の多様さはむしろアピールポイントなのかも知れません。ダビンチとかサイバーナイフなどキャッチーな名前を付けるのも戦略の一つなのかとも思います。SBRT(定位照射)では響きが悪いからセイバー(SABR)という名前にしようとしている論文があって、冗談かと思いきや本気だったりします<sup>[1]</sup>。

そんな米国で前立腺癌の定位照射が急速に広まってきた理由を素人なりに考えてみれば、やはり儲かるからなのだと思います。2014年の米国の診療報酬をみるとIMRT35回が20,748ドルに対してSBRT5回が12,903ドルとなっており、SBRTはIMRTの約2/3の報酬が得られます。それでいて照射回数は1/7で済むため、じゃんじゃん患者を受け入れることが可能です。QAQCは同じく手間がかかるとはいえ、病院に入る報酬はSBRTを増やすほど増加するカラクリなのだと思います。

また前立腺癌SBRTのパイオニアたちの多くがサイバーナイフを使用していますが、前立腺癌に対するSBRTを広めることは、その販売元(A社)にとっても重要なマーケティング活動です。なにしろもっとも患者数の多い癌ですから。同社のCEOはセールス・マーケティング畑の出身で年収は4,800,000ドル(salary.com参照)、いわゆるミリオネアだったりします。下降

していた株価は彼がCEOになってから安定していますし、有能な経営者なのでしょう。ちなみに米国放射線腫瘍医の平均年収は266,900～519,677ドル程度なので桁が違います。ドクターたちの献身的な研究成果がお金に形を変えてCEOに流れていくわけですね。

お金中心の社会で気分が悪いですが、見方を変えてみれば非常に合理的な診療をしているとも言えます。効果が同等なら35回のIMRTより5回のSBRTを選ぶのが普通ですし、労少なくして功多いから経営者の収入が100万ドル単位なのでしょうから。

さて、米国では経済の論理も味方にして急速に広まった前立腺癌SBRTですがscientificにはどうなのか。もちろん有望な治療法です。まず前立腺癌の $\alpha \cdot \beta$ 比が非常に小さい(正常組織より小さい)と考えられていることが挙げられます。1999年の最初の報告以来15年以上覆ることがなかった概念ですし、前立腺癌に対してはSBRTなどのhypofractionationが治療可能比を上げるのに有効な事は、現在は大多数の放射線腫瘍医の同意を得られるものと思います。

もう一つは高線量率組織内照射(HDR)のデータがあることです。前立腺癌に対するHDRは1970年代終盤～1980年代には既に始められており、最近では10年を超える経過観察の成績も次々と報告されています。HDRは通常、少数分割(5分割以下)であるためSBRTの照射スケジュールは既に検証済みと言ってよい状況です。

米国では2000年には既に前立腺癌に対するSBRT第I/II相試験が始まっています<sup>[2]</sup>。生物学的な裏付けがありHDRの臨床データもありサイバーナイフをはじめとした画像誘導放射線治療(IGRT)が広く使用されるようになった現在、針を刺さないHDRともいえるSBRTが広まっていくのは自然な成り行きだと思われまます。

SBRTを行うためには少なくともIGRTが必要と思われまます、JASTRO構造調査2010によるとサイバー

ナイフ・ノバリス・トモセラピーを合わせると日本に47台ありますし、コンベームCTや同室CTを装備している施設は200施設以上あります。現在はもっと増えていますからSBRTができる下地は十分にあると言えるでしょう。SBRTを使用する場合の線量、分割回数についてはこれまで様々なスケジュールが試されてきていますが、最近のreview paper<sup>[3]</sup>によると一回2Gy換算で100Gy程度を境に有害事象が増加していく様子ですので、処方線量はこのあたりに落ち着くように思います。また分割回数については多くの施設が5回程度を使用しています。あまりに分割回数が少ないと再酸素化など生物学的に重要な要素がspoiledされてしまう可能性が懸念されるからです。いずれにしろ治療成績は十分に良好です。問題点としては他の治療法にくらべて長期の経過観察を経たデータが少ないことですが、これは時間とともに解決すると思えます。無理な線量を照射しないかぎり重篤な有害事象は報告されていません。

前立腺癌に対するSBRTは既にかなり標準化が進んだ治療法になっています。輸入するなら今でしょう。

- [1] Loo BW, Jr., Chang JY, Dawson LA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy: What's in a name? Practical radiation oncology 2011;1:38-39.
- [2] Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (sharp), 33.5 gy in five fractions for localized disease: First clinical trial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1099-1105.
- [3] Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. Eur Urol 2014.

## 脊椎の転移性骨腫瘍に対する定位放射線治療

●がん・感染症センター 都立駒込病院 放射線診療科（治療部） 田中 寛

### 1. 背景

疼痛を有する転移性骨腫瘍に対して放射線治療が用いられることは広く知られている。化学療法の発達により遠隔転移を有する患者の生命予後が延長し、転移性骨腫瘍の治療はより重要なものとなりつつある。照射技術の発達に伴い脊椎に存在する転移性骨腫瘍へ射の定位放射線治療（以下定位照射）の効果と安全性が近年明らかにされつつある<sup>(1,5-9)</sup>

### 2. 海外からの前向き臨床試験の報告

これまでに報告された前向き臨床試験はMD Anderson Cancer Center（以下MDACC）からのphase1-2 trialの報告とRTOG0631（phase2-3 trial）のphase2部分の二つの報告がある<sup>(6,7)</sup>。MDACCのphase1-2 trialでは27-30Gy/3fr.の照射が149人の患者における166の転移性脊椎腫瘍に対して施行された。患者の自己申告による0-10の11段階の疼痛スコア最悪値の平均値が治療前3.4から治療後4週間で2.1まで減少し、primary endpointを満たした。本試験により転移性骨腫瘍に対する定位照射に疼痛緩和効果があることが示された。現在RTOG0631のphase3部分の実施されており、コンベンショナルな緩和照射と疼痛緩和効果の比較が行

われており結果が待たれる。

### 3. 最適な照射スケジュール

定位照射同士を比較する臨床試験の結果は無いが、遡及的な報告で様々な照射スケジュールの特性が比較されている。

MDACC、Cleveland Clinic、University of Torontoの3施設にて定位照射で治療された252例の患者における410病変が治療後に生じる病的骨折に関して遡及的に解析された<sup>(8)</sup>。

全患者の12.35%が病的骨折を生じ、病的骨折が発生するまでの期間は中央値2.46ヶ月、平均値6.33ヶ月であった。サブグループ解析では1回線量が24Gy以上であると病的骨折が39%に観察され、1回線量が20Gyから23Gyでは病的骨折が19%に観察され、1回線量が19Gy以下であると病的骨折は10%に観察された。本データにて定位照射後の病的骨折は1回線量が高い場合に発生確率が上がることが示唆された。

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（以下MSKCC）からの遡及的研究では局所制御率に関して報告されている<sup>(9)</sup>。88人の肉腫患者における120か所の転移性脊椎病変が定位照射にて治療され

た。照射スケジュールは1回で行われる定位手術的照射(18-24Gy/1fr.、線量の中央値は24Gy/1fr.)または3-6回で行われる定位照射(線量の中央値は24-36Gy/3-5fr.、線量の中央値は28.5Gy、照射回数の中央値は3回)に分けて解析された。全体での12か月、18か月、24か月での局所制御率は87.9%(95% CI, 81.3% - 94.5%)、83.2%(95% CI, 75% - 91.4%)、77.4%(95% CI, 67.4% - 87.4%)で患者の生存率は60.6%(95% CI, 49.6% - 71.6%)、49.7%(95% CI, 38.3% - 61.1%)、39%(95% CI, 27.6% - 50.4%)であった。定位手術的照射と定位照射を比較すると(定位手術的照射/定位照射 以下同順)12か月、18か月、24か月での局所制御率は90.8%(95% CI, 83% - 98.6%)、88.2%(95% CI, 79% - 97.4%)、85.2%(95% CI, 74.6% - 95.8%) / 84.1%(95% CI, 72.9% - 95.3%)、76.4%(95% CI, 61.8% - 91%)、65.7%(95% CI, 46.7% - 84.7%)で患者の生存率は70.7%(95% CI, 57.5% - 83.9%)、58.9%(95% CI, 44.3% - 73.5%)、43.5%(95% CI, 28.3% - 58.7%) / 46.2%(95% CI, 28.8% - 63.6%)、36.5%(95% CI, 19.5% - 53.5%)、32.6%(95% CI, 15.8% - 49.4%)であった。生存期間の長い傾向にある患者が定位手術的照射を受け、その局所制御率が優位に高かった。

以上のように病的骨折の観点からは1回線量がより低い方が毒性の少ない治療となり、局所制御の観点からは定位手術的照射でより高線量を照射した方がより治療効果の高い治療となると報告されており、現在最適な照射スケジュールは明らかにされていない。

#### 4. 脊椎の転移性骨腫瘍に対する再照射

Chowらは転移性骨腫瘍で治療歴のある病変(脊椎病変に関しては6Gy/1fr. - 20Gy/5fr.の治療歴

のみ許容)に対して8Gy/1fr.の単回照射と20Gy/multiple fractions(以下20Gy/m-fr.)のコンベンショナルな照射をランダム化比較試験にて比較し、20Gy/m-fr.に対する8Gy/1fr.の疼痛緩和効果における非劣性がprimary endpointで証明された<sup>(2)</sup>。

より高線量が照射されている場合は、遡及的研究で30Gy/10fr.の治療後6か月以上期間があておれば8Gy/1fr.の再照射が安全に施行可能であると報告されており、<sup>(3,4)</sup> 他方Sahgalらは定位放射線を再照射で用いる場合の脊椎の耐容線量も遡及的研究で報告した。<sup>(5)</sup>

初回治療においては、通常のコンベンショナルな照射と比較した定位照射の優位性は前向き臨床試験では示されていない。このため、日常臨床ではむやみに定位照射を用いることを推奨する根拠は無い。しかし転移性骨腫瘍に対する再照射に関しては既照射線量が30Gy/10fr.以上である場合、コンベンショナルな照射で再照射を施行する場合の安全性が前向き臨床試験では確認されていないため、定位照射を使用することで脊椎の線量を低減させ治療を行うことも許容される<sup>(1)</sup>。

#### 【文献】

- 1) D. Rades: Nature Reviews 2010; 7:220-229
- 2) E. Chow: Lancet Oncol 2014; 15:164-171
- 3) E. Wong: Radiotherapy and Oncology 2014; 110:61-74
- 4) C. Nieder: IJROBP 2006; 66:1446-1449
- 5) A. Sargal: IJROBP 2012; 82:107-116
- 6) X. Wang: Lancet Oncol; 2012; 13: 395-402
- 7) S. Ryu: IJROBP; 2011; 81: S131-S132
- 8) A. Sahgal: JCO 2013; 31: 3426-3431
- 9) M Folkert; IJROBP; 2013; 88:1085-1091

