

放射線科学

最近の放射線治療 —ミラクル・ピンポイント・ビームの実現に向けて—

小泉 雅彦

国民の3人に1人、さらに近い将来2人に1人ががんで死亡する時代になると言われている。がん治療の一つの柱である放射線治療の需要は高齢化も相まって益々需要が高まっている。放射線治療を受けるがん患者の割合は現在3人に1人に及ばない。欧米並みの3人に2人とは言わないまでも、これも近い将来2人に1人になろうとしている。

そして近年はビックバンとも言える放射線治療機器の新規開発が続いている。臨床現場はこの主に技術面での治療機の進歩のおかげで大変活況を呈していると言っている。標的に正確に「ピンポイント」的に照射する技術を獲得した。治療の効果も高まり「ミラクル・ビーム(奇跡の光線)」と言わんばかりに、摘出が難しい部位にできたがんがこれまで以上に治るようになってきた。今回はこれらの技術を可能とした最近の放射線治療の主に装置面についての発展ぶりをご紹介したい。

1. 放射線治療とその増感

放射線治療は一言で言うと、電離放射線を用いてがん細胞を切らずに叩く治療技術である。その治療効果を高めるには、さまざまな抵抗性の腫瘍に対し如何に放射線の腫瘍制御の働きを高めるか、という言わば「増感」技術が鍵となる。歴史的に種々の方法で放射線治療の増感がなされた。治療成績の向上が図られてきた。

2. 生物学的小よび物理的増感

増感には生物学的小増感と物理的小増感がある。一般に前者の概念は受け入れられている。前者は化学療法などの併用薬物により腫瘍制御の確率を高めるという生物学的小言わば内への修飾的小働きをする増感、すなわち質的小増感である。後者の物理的小増感とは私が勝手に名付けているものである。識者の先生方からはお叱りの声があろう。確かに語幣が若干ある。線量を物理的小に腫瘍に集中させる技術をそう呼んでいる。言わば量的に腫瘍へ線量を集中し、正常

組織への無駄な照射を省くことである。いきおい腫瘍への線量を増加させる。言わば空間的・量的な増感である。

近年の放射線治療の発達には前者より後者の物理的増感技術開発の寄与が大きい。このことを可能にした背景は、まず照射ビームの高エネルギー化とその安定化である。ビームを正確に真っ直ぐ当てただけの高精度のビーム技術である。標的側の固定の技術も高まった。照射側に画像取得システムを加え、言わば標的に対する「目」を持った。これによって正確に当てるというイメージガイドの技術、呼吸への同期の技術も発達した。一方、粒子線治療は大部分国家プロジェクトとしての高額な予算を背景に発展してきた。

以上全てにわたってコンピュータの発展の恩恵を最も受けた医学分野であろうことは論を待たない。これらによって放射線をピンポイント的に正確に照射することが徐々に可能になってきた。切らずに治すミラクルなビーム、まさに奇跡の光とも言わんばかりに切れ味が良くなってきたのである。

3. 放射線治療の二大別

放射線治療は小線源治療と外部照射に二大別される。両者が言わば車輪の両輪のように発達してきた。しかし近年は後者の外部照射ばかりの発展ぶりが目立つ。前者はやや見劣り気味で臨床適応の縮小も一部見られるのは否めない。しかし、両者ともに腫瘍に正確にピンポイント的に照射するための大きな技術革新を遂げてきた。

4. 小線源治療

小線源治療は放射線の線源そのものを腫瘍近傍に配する。最も叩くべき腫瘍の近接から高線量の放射線を直接照射する。実は圧倒的な腫瘍制御の可能性を持つ。急勾配の線量分布が可能である。真の意味で腫瘍に限局して放射線を当てることができる。近接する重要臓器への被曝も外照射よりむしろ避けやすい。そのための前提として正確な線源配置が不可欠である。腫瘍と一緒に動く小線源は呼吸運動にも連動する。「究極の4次元ピンポイント照射」と言う人もいる。小線源治療は大きく分けて管腔内に挿入する腔内照射と放射線源を腫瘍組織内へ直接刺入する組織内照射がある。腔内照射の適応は圧倒的に子宮頸癌である。以前は食道癌、胆管癌、肺癌などの管腔臓器癌にも適応されていた。今は限局的適応となっている。組織内照射は歴史的に舌癌など口腔癌に多く適応されてきた。これも次第に限定的になっているのは否めない。現在では圧倒的に前立腺癌への適応が主流である。

小線源はその線量率つまり時間当たりの線量強度を基準に、 $\geq 12\text{Gy/hr}$ の高線量率 HDR(high dose rate)と $0.4\sim 2\text{Gy/hr}$ の低線量率 LDR(low dose rate)に二大別される。

4-1. 高線量率 HDR(high dose rate)小線源治療

HDR では遠隔操作式後充填法 Remote Afterloading System: RALS を使う。予めアプリケーションを配置する。線源を後から挿入するという一時留置法である。完全リモコン化によりスタッフの被曝は軽減された。最近では従来の太いコバルト(Co-60)線源から径 1mm 程度の細いイリジウム(Ir-192)線源が主となった。細いアプリケーションへの挿入が可能となった。腔内照射挿入用のタンデム・オボイドも以前より細くなった。また、舌や前立腺といった臓器内に多数本の金属針やポリエチレンチューブのアプリケーションを配置することもできる。ソフトウェアの発達で CT 画像を利用した 3 次元線量分布の最適化が可能となった。HDR 装置は Nucletron 社製マイクロセレクトロン® (注: 商品名について®の記号を付す。) が代表的である。

HDR の治療適応は子宮頸癌への腔内照射が主体である。組織内照射は阪大グループでは前立腺癌や頭頸部癌などに適応しているが、国内外とも盛んではない。HDR 機器は中京圏でもコバルト線源の廃棄が進み、今や大学、がんセンターなどでしか設置されていない。

4-2. 低線量率 LDR(low dose rate) 小線源治療

前立腺癌などに対する組織内照射の適応の主流は LDR である。LDR は 2003 年に保険適応が認められたヨード(I-125)シードによるインパクトが大きい。急激に普及拡大している。

低線量率 I-125 線源は $\phi 0.8\text{mm} \times 4.5\text{mm}$ 半減期 59.4 日のシード、言わば小粒状の線源である。臓器や腫瘍に永久刺入される。長時間かけて照射するものである。比較的早期の低リスクの前立腺癌に適応されている。11~15MBq 程度の放射能のシードを数 10~100 個程度前立腺に刺入する。経会陰式アプローチと経直腸エコー(TRUS)ガイドを組み合わせる。格子上テンプレートの碁盤の目状に正確に前立腺に針を刺入していく。シードをカートリッジに充填し、ミックアップリケータ®をガイド針に装着し、プッシュワイヤーで後方から押し出すという刺入方法を確立した。これに治療計画コンピュータの発達が加わった。刺入の正確さが飛躍的に向上した。精密な線量分布形成が可能となった。このことで治療成績も向上した。

中京圏では岐阜大学が先駆的に開始し、名古屋大学、愛知県がんセンター、藤田保健衛生大学などで行われている。前立腺癌では殆どの病期で前立腺全摘の外科手術と、外照射、小線源治療つまり組織内照射がほぼ同等の成績となるに至っている。

5. 高精度外部照射

小線源治療にもまして急速な発展を遂げているのは外部照射である。近年の外部照射の発達には照射位置の高精度化と、線量分布の精密化である。前者が定位照射として発展した。後者は3次元原体照射として発達した。その究極が強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT)である。

中京圏はこれらを実現する高精度外部照射機の大変なバブルが訪れている。全国的にも新治療機導入の最先端地域となっている。

5-1. 定位照射

照射中心位置精度が頭頸部領域で2mm以内、体幹部領域で5mm以内が定位照射の保険適応の定義となっている。定位照射は前者が中心であったが、近年後者つまり肺・肝の原発性・転移性腫瘍への適応が盛んになってきた。一般に「ピンポイント照射」というのは定位照射のことを指す。最近では、この位置精度を正確に測り標的に照射するイメージガイド治療が展開されている。

5-1-1. ガンマナイフ*

201個のコバルト60線源をプラネタリウム状に散りばめる。それらから射出するガンマ線をコリメータを通し真っ直ぐ一点の焦点に集中させる。脳腫瘍、頭頸部腫瘍を対象としガンマ線源と頭蓋の間にヘルメット型のコリメータを位置させる。多数本のガンマ線は集中した球形の線量分布を作り腫瘍を叩く。位置精度が最大のポイントである。ヘルメット型コリメータを、しっかりと頭蓋骨にピン固定する。ガンマ線によりあたかもナイフの様に脳腫瘍を切り刻むイメージなのでこの命名がなされた。ナイフというのは手術的語句で、一回で治療を完遂させるという意味もある。一回で行うSRS(stereotactic radio-surgery)が原則である。

国内では小牧市民病院で先駆的に開始された。中京圏では他に名古屋共立病院、塩川病院(鈴鹿市)などに設置され、盛んに治療が行われている。

5-1-2. リニアックによる定位照射

ガンマナイフが多数のガンマ線源を用いるのに対し、リニアックベースすなわち直線加速器からの X 線を多方向から集中させる。ガンマナイフと同じような線量集中を得る。ガンマナイフになぞらえて一回で行う SRS も行い、リニアックナイフとも称される。

5-1-2-1. サイバーナイフ*

小型リニアックを溶接型6軸ロボットのヘッドにつけ多方向からφ5mm程度～6cmの細い円型ビームを射出する。これにもナイフという言葉が付いており SRS にも使う。ガンマナイフとは違いむしろ SRT (stereotactic radiotherapy) といって分割放射線治療にて使うことが多い。ピン固定が不要で、脱着可能なシェル固定が可能だからである。頭部、頭頸部腫瘍に用いられる。

国内で20台を超え、中京圏では津島市民病院と総合青山病院に設置されている。最新機では体幹部の照射も可能になった。追尾照射による呼吸同期も実現されている。

5-1-2-2. ノバリス*

Varian 社製の通常リニアックをベースとする。定位照射機として特化させた tune up 機である。中京圏では名古屋セントラル病院と名古屋共立病院に設置されている。ExacTrac®という独自の患者位置合わせシステムを有する。天井に据え付けた CCD カメラより患者を体表に置いた赤外マーカの位置座標を読み取り位置を概略補正する。天井の2つの位置方向から床に向かう2直交方向の X 線イメージを撮り、精密な位置補正をする。2段階の位置補正をして、定位固定を実現している。SRT を施行する。後述する MLC が 3mm 幅であり高精細な照射形も実現する。

旧来機は 6MV エネルギーの X 線単体で 10x10cm 角の照射野に限られ欠点であった。新型のノバリス Tx®は 40x22cm の照射野で multi energy も可能となりこの欠点が克服された。

5-1-2-3. IGRT、コーンビーム CT

上記サイバーナイフ、ノバリスとも言わば標的への「目」を持つが、これらを含め最近の高精度機は build-in で IGRT (Image guided radiotherapy) 機能を有する物が主流である。まずリニアックと CT を相対させ同一治療台で患者位置を CT 計測し照射する Focal System®が開発された。名古屋大学に設置されてい

る。さらにリニアックと同軸直交方向に kV-X 線イメージである on board image を積むもの、リニアックの MV-X 線照射ビームをそのまま使い、相対する EPID(electronic portal image device)でイメージを得るものがある。これらの 2 次元画像から患者を 3 軸方向に位置補正をし、定位照射を実現する。さらには、これらのイメージを回転させながら複数枚の画像を取得し CT 画像を得る cone beam CT 機能が開発された。3 次元 CT 画像からの位置補正を可能としている。上記ノバリス Tx も on board image を有し、治療台(couch)に pitch、roll の回転自由度を持たせ 6 軸補正をも可能としている。

これら cone beam CT 機能を持たせた IGRT 特化機としては他に Varian 社製 Trilogy[®]や Elekta 社製 Synergy[®]などがある。中京圏では前者が社保中京病院、後者が大雄会病院などに設置されている。

5-2. 3 次元原体照射から IMRT へ

線量分布の精密化を計った技術。最近の発展が最も著しい分野。線量分布の精密化に寄与したのは、鉛ブロックの短冊化による multi-leaf collimator (MLC) 技術である。腫瘍形に合わせた照射野のトリミングが可能となった。

5-2-1. 3 次元原体照射

MLC により照射野が精密化し、CT 画像に基づく 3 次元治療計画の精度も高まった。腫瘍形に合わせた線量分布を作るのが 3 次元原体照射である。多方向からの照射はスポットライトと同じ原理により中心部で集光される。腫瘍形への一定の線量集中は可能となる。現在前立腺癌、膵癌など多くの原発腫瘍に適応される。しかし 3 次元原体照射では 100%均質なビームを照射する。外に凸の線量分布しか得られない。

5-2-2. 強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT)

一方 IMRT は照射ビーム内部に強度の変調すなわち線量密度の強弱つまり疎密を持たせる。このことで内に凹んだ線量分布が可能になった。例えば、前立腺癌への照射では標的の前立腺には高線量を照射する。かつ内に含まれる直腸部には低線量になるよう分布を凹ませる。不整形の線量分布を形成できる。

IMRT により腫瘍部へは線量集中を、正常組織への過照射の軽減がさらに可能となった。現在、脳腫瘍、頭頸部腫瘍、前立腺への保険適応がなされている。MLC を搭載する多くの高精度リニアックで実施可能である。

5-2-3. トモセラピー (Tomotherapy) *

究極の IMRT 専用機。小型リニアックを CT のように螺旋回転させる。サメの歯形のような照射口の細隙から腫瘍形に合わせ自在にビームを on/off し、線量密度を形成するもの。多発腫瘍への同時照射も可能である。現在全国で 10 台を超えた。中京圏は全国一設置されている。木沢記念病院、愛知県がんセンター、名古屋第二日赤にある。皆様お馴染みの機械かもしれない。

5-3. 呼吸同期法

さらには呼吸同期技術の発達である。肺腫瘍など胸部、上腹部の照射では呼吸のため 1-3cm 程度の位置変動を常に考えなければならない。つまり自由呼吸での照射であれば照射標的として呼吸変動分のマージン(余裕)を持たせた照射野の拡大が必要となる。いきおい正常肺など危険臓器への照射体積が問題となる。そこでこの生理的変動に合わせた照射の同期が求められた。体幹部定位照射では 1 回線量が 10Gy 超と大きいため、とりわけ重要である。たとえ 5mm の位置精度が実現されていても呼吸変動がそれよりもずっと大きければ意味をなさない。

呼吸同期の技術には、まずは浅呼吸実現の心窩部圧迫板、酸素吸入、能動的呼吸制御 (Active Breathing Control: ABC) といった安定呼吸制御を前提にする。呼吸同期法は照射ポートの開閉を呼吸に合わせる gating 法、あるいは、呼吸方向に腫瘍標的を追尾する tracking (tracing) 法に二大別される。いずれも各種の照射系に合わせた開発が盛んになっている。呼吸変動の読み取りが重要で体表面の動きを把握するセンサー技術も開発されている。また同期をより円滑に行うため、患者にメトロノームを聞かせる、視覚的 feed back をかけるなどして協力してもらう、といった工夫も併用されている。

呼吸同期法として最も先駆的で進歩を遂げているものは北海道大学の動体追跡放射線治療装置 RTRT (real-time tumor-tracking radiotherapy) である。肺や肝臓など体内に埋め込んだ金マーカの位置座標を 2 方向の X 線 image で読み込み、呼吸同期を行っている。

5-4. 粒子線治療

もう一つの外照射のインパクトは粒子線である。臨床応用されているのは炭素線、陽子線である。これらはブラッグピーク (Bragg peak) という照射物体内での極大部を持つ。体内深部での線量集中が可能であり、空間物理特性に優れる。また炭素線は相対的生物学的効果 RBE (relative biological effectiveness)

が通常の光子(X、 γ)線の2倍以上と優れているため、殺細胞効果が極めて高い。巨大骨盤肉腫や黒色腫などX線難治性腫瘍へ適応される。手術に匹敵する治療効果を上げつつある。

しかし粒子線治療にはシンクロトロンなど重厚な装置を必須とするため、広い土地に巨大建造物を建設しなければならず、100億円オーダーの高額な費用が必要である。また維持のための電力を始めとするコストも膨大である。

現在では国内7施設が稼働している。陽子線6施設、炭素線2施設、うち兵庫県立粒子線センターでは両方の利用が可能である。続々と設置計画が持ち上がり、平成22年度中に群馬大重粒子センターが稼働する予定である。名古屋市が平成23年の開院を目指して西部医療センター中央病院(仮称)に陽子線施設を開設することが正式に決まっている。

またホウ素中性子捕捉療法も粒子線治療の一方の極として臨床応用されている。ブラッグピークこそ持たないもののホウ素化合物は腫瘍細胞特異的に集積し、中性子線が作用する。細胞レベルでのピンポイント照射とも呼ばれる。現在、京大原子炉と日本原研で行われる。脳膠芽腫や耳下腺再発腫瘍などに実験的に適応されている。原子炉から発生する熱中性子が線源である。近々京大原子炉では加速器による高エネルギーの中性子線も利用可能になる。より深部の悪性脳腫瘍や瀰漫性の肝多発腫瘍などへの適用と治療成績の向上が期待される。

6. 医学物理士の必要性、最後に自分に課せられた任務

以上、最近の凄まじいばかりの高精度の放射線治療機器の開発の様相を概観した。しかし精度が高まり、より高線量の物理的集中が可能になると、その裏腹に線量の誤差、位置精度の狂いがあれば、正常臓器への過照射の危険性はかえって高まることになる。言わば「殺人光線」ともなりうる訳である。そこで治療技術の安全性の担保が大切になる。その意義が益々重要性を持ってきている。安全が確保されなければ、この文章の副題である「ミラクル・ピンポイント・ビーム」も絵空事に過ぎなくなる。

近年では医師と技師だけでなく、この治療技術の安全面の確保のための物理的分野を担当とする医学物理士の必要性が増している。欧米では物理士は博士号を持つものが多く、既に医療職として確立されている。

ここで私事を申すと、実は昨年春に藤田保健衛生大から阪大に移ったのは、この本邦では新しい分野である医学物理の体制作りのためであった。新設のオンコロジーセンターの放射線治療部門の中に医学物理室を立ち上げよ、ということであった。

このため藤田には僅かの在職期間で退職することになり、大変な御迷惑をおかけしました。我儘を聞いて頂きました小林英敏先生はじめ藤田の関係者の方々にはこの場を借りてお詫びいたします。その御恩に報いるために、阪大病院においてこの新しい物理分野をしっかりと確立し、高精度治療技術の安全を保障するために尽力し、医学物理士の人材育成に少しでも貢献したいと考えています。ミラクル・ピンポイント・ビームのさらなる実現のために。

最後にこの拙い書き下ろしの文章を読んで頂いた皆様に感謝いたします。同門の先生方には今後とも是非ご指南ご鞭撻のほどお願いいたします。

(大阪大学医学部附属病院オンコロジーセンター、
放射線治療部門医学物理室・特任教授)