
シンポジウム

肺癌治療の進歩

Advances in the Treatment of Lung Cancer

第 712 回新潟医学会

日時 平成 27 年 12 月 12 日 (土) 午後 1 時から
会場 新潟大学医学部 有壬記念館

司会 土田正則教授 (胸部外科学), 菊地利明教授 (呼吸器・感染症内科学)
演者 西條康夫 (腫瘍内科学), 川口 弦 (魚沼地域医療教育センター)
岡島正明 (呼吸器・感染症内科学), 小池輝元 (胸部外科学)

1 肺癌治療のオーバービュー (最新治療の変遷を踏まえて)

西條 康夫
腫瘍内科学

2 肺癌放射線治療の進歩 ～魚沼基幹病院の新型放射線治療機器のご紹介～

川口 弦
新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院
放射線治療科

Progress of Radiation Therapy for Lung Cancer
～ Introduction of the new radiation therapy device of Unuma Kikan Hospital ～

Gen KAWAGUCHI

*Department of radiation oncology, Unuma Institute of Community Medicine,
Niigata University Medical and Dental Hospital*

要 旨

進行肺癌に対する放射線治療は、長年研究が重ねられているにも関わらず、大きな進展が見られないのが実情である。その一方、限局型肺癌に対しては、多方向から病巣部に集中的に放射線を照射する体幹部定位放射線治療が急速に普及してきている。治療成績は3年局所制御率が90%以上と報告されており、手術に匹敵する可能性がある。

魚沼基幹病院には、上記の体幹部定位放射線治療に適した機能を有する最新の放射線治療機器である TrueBeam と動体追跡システム SyncTraX が導入された。

動体追跡システムは、呼吸性移動のある標的臓器に留置した金マーカーを2組の位置照合用 X 線撮像装置がリアルタイムに追跡し、治療計画装置で想定した特定の位置にマーカーが来たときのみ照射を行うものである。この機能により、体幹部定位放射線治療のようなピンポイントの治療において、より精度を高めることが可能となる。また、TrueBeam をはじめとする汎用型放射線治療機器の上位機種では、高線量率の X 線出力が可能となっており、動体追跡放射線治療の治療時間の延長という弱点を改善することができる。

TrueBeam および動体追跡システム SyncTraX の組み合わせにより、より安全・確実に体幹部定位放射線治療を行うことが可能である。

キーワード：肺癌，動体追跡，放射線治療，SyncTraX，TrueBeam

緒 言

肺癌に対する治療の第1選択は手術であるが、切除不能例、高齢者、全身状態不良などに関しては放射線治療が適応となる。特に Stage I の非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療に関しては良好な成績が多数報告されており、手術と同等かどうか論じられるようになってきている。

2015年12月、新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院にて魚沼医療圏域初となる放射線治療が開始された。現在は「動体追跡システム」を準備中であり、2017年4月以降に稼働予定である。同システムを使用することで、より精度の高い体幹部定位放射線治療を行うことが可能となる。今回、肺癌に対する現在の放射線治療技術の概要とともに、新型の動体追跡システム SyncTraX を紹介する。

肺癌に対する放射線治療方法の進歩 (線量・分割回数・照射範囲について)

肺癌は、生物学的特徴の違いから大きく小細胞肺癌と非小細胞肺癌の2つに分類されており、治

療方針も異なってくる。

限局型 (Limited disease: LD) の小細胞肺癌に関しては、化学療法併用通常分割照射 (45Gy/25回/5週, 1日1回照射) と加速過分割照射 (45Gy/30回/3週, 1日2回照射) を比較した臨床試験 (INT0096) において、後者が有意に生存を改善した¹⁾。この結果をふまえて、手術可能なI期症例を除く、限局型小細胞肺癌に対してはシスプラチンとエトポシドを併用した加速過分割照射が治療の第1選択となっている。しかし線量が不十分との意見もあり、現在進行中の45Gyの加速過分割照射と高線量群を比較した2つの大規模研究 (RTOG0538, CALGB30610) の結果が期待されている。

非小細胞肺癌の Stage III は根治的放射線治療法の良い適応である。35年前に RTOG7301²⁾にて治療法が確立されて以来、リンパ節転移の予防領域を含めた60Gy/30回前後の根治的放射線治療法が広く行われてきた。しかし、その治療成績は生存期間中央値が16~22ヵ月、5年生存率が15~20%と十分なものではない³⁾。その原因の一つとして、局所制御のための線量が不足していると考えられていた。2015年、同時併用化学

放射線療法における標準線量 60Gy/30 回に対する高線量 74Gy/37 回の生存期間延長効果を検討した RTOG0617 第 III 相試験の結果が報告された⁴⁾。この試験では両群とも予防的リンパ節照射は許容されていなかった。全生存期間中央値は 60Gy 群が 28.7 ヶ月、74Gy 群が 20.3 ヶ月、HR 1.38 (95% CI 1.09 - 1.76, $p = 0.004$) であり、予想に反して標準線量群の成績が良好であった。原病死に関しては両群に有意差はなかったが、治療関連死は高線量群に多くっており、高線量投与はむしろ有害である可能性が示唆された。現在まで、同時併用化学放射線療法において、60Gy を超える線量投与による治療成績向上のエビデンスは無く、60Gy/30 回の線量が標準となっている。また、進行非小細胞肺癌の照射野に関しても、限局照射か予防領域を含めた照射かの決着はついておらず、今後の検討課題となっている。しかし、20Gy 以上照射される肺野の体積が 30% を超える場合など、有症状の放射線肺炎のリスクが高くなるなどの報告が複数あり⁵⁾⁶⁾、肺野が過度に照射される場合や高齢者等に対しては限局照射を積極的に選択することも必要となる。

肺癌に対する体幹部定位放射線治療

定位放射線治療は、多方向から放射線をピンポイントで照射することで、大線量を腫瘍部位に集中し、かつ周辺臓器への照射範囲を可能な限り縮小させる方法である。1950 年代、スウェーデンの脳外科医師によって頭蓋内腫瘍に対する定位放射線治療専用装置「ガンマナイフ」が開発された。1990 年代よりその技術が肺癌などの体幹部の腫瘍に応用され始め、急速に普及した。手術不能の stage I 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の諸家の報告では 3 年局所制御率がいずれも 90% 以上と良好な結果を示している⁷⁾。

2015 年、非小細胞肺癌に対する手術と体幹部定位放射線治療の無作為比較試験である STARS trial および ROSEL trial の解析結果が報告された⁸⁾。対象は大きさ 4cm までの転移がない外科的切除可能な非小細胞肺癌であり、定位放射線治療群 31 例、

手術群 27 例、観察期間中央値はそれぞれ 40.2 ヶ月と 35.4 ヶ月であった。3 年局所制御率は手術群で 100%、定位放射線治療群で 96% ($p = 0.44$) と両群とも良好であったが、3 年全生存率はそれぞれ 79% と 95% ($p = 0.037$) と後者が良好であった。本研究はサンプルサイズが少なく、観察期間も短いという制約があるため、解釈には十分に注意する必要があるが、少なくとも手術に匹敵する可能性があることが示唆された。

魚沼基幹病院の新型放射線治療機器 ～動体追跡システム SyncTraX～

魚沼基幹病院には汎用型放射線治療装置の上位機種である TrueBeam (バリアンメディカルシステムズ)、および動体追跡システム SyncTraX (島津製作所) が導入されている。これらは特に肺癌に対する定位放射線治療に適した機能を有している。

<動体追跡システムとは>

1998 年、北海道大学の白土らによって動体追跡システムは開発された。これは呼吸性移動を伴う肺や肝臓などの腫瘍において、よりターゲットに一致した照射を行うことができるように支援する呼吸同期放射線治療システムの一つである。呼吸同期により、正常組織の照射体積が減少し、有害事象を軽減できる可能性がある。

動体追跡システムでは、標的臓器に留置された金マーカーを、2 組の位置照合用 X 線撮像装置がリアルタイムに追跡し、治療計画で想定した呼吸相の特定の位置に来たときのみ照射することで、照射体積を減らすことができる⁹⁾。その他の呼吸同期システムの多くは胸部や腹部の体表上に置かれたマーカーの動きをモニターすることで臓器の動きを計算するものであり、実際の動きとずれが出る可能性を否定できない。一方、動体追跡システムでは、腫瘍近傍の実際の動きを X 線透視下で直接観察しながら確実に照射できることが優れた点である。

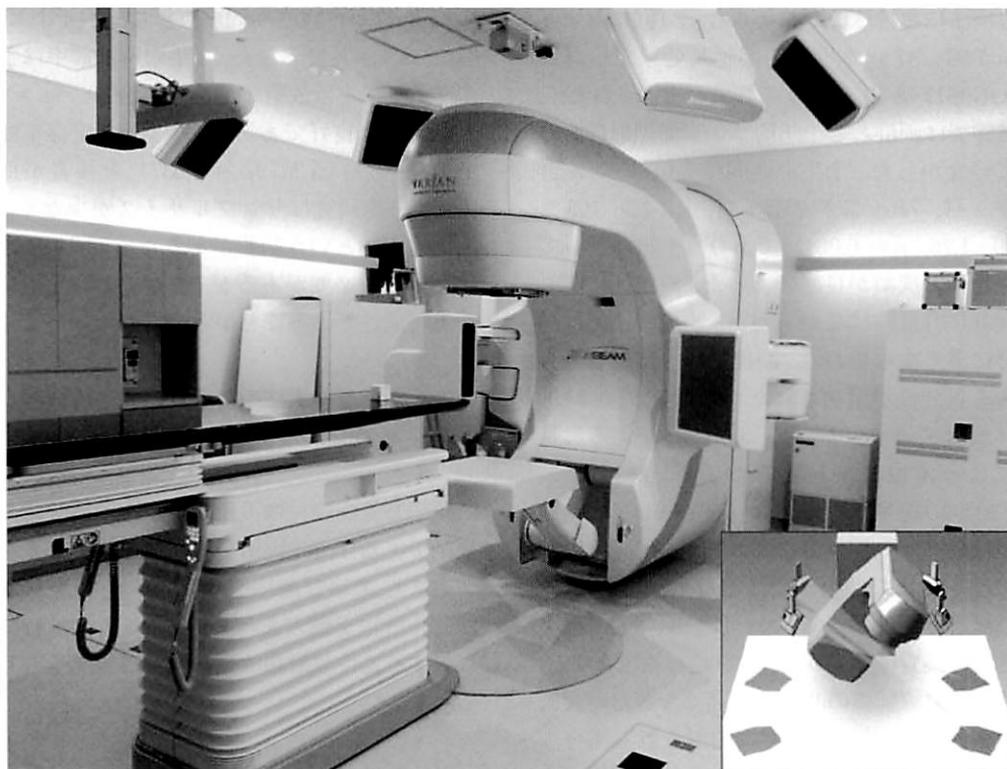


図1 新型SyncTraXシステム

位置照合用装置として床下にX線管球、天井にFlat panel detector (FPD)を4セット装備している。対角線上の管球とFPDが対応しており、任意の2方向から照射中もリアルタイムに金マーカーを追跡することができる。

<最新型動体追跡放射線治療システム SyncTraX >

当院には動体追跡システム SyncTraX の最新型機が導入されている。SyncTraX は2014年8月より北海道大学にて運用が開始され、主に肺癌や肝臓癌に対する体幹部定位放射線治療に用いられている。最新型機では位置照合用X線撮像装置の検出器に、これまでのImage Intensifier (I.I.)ではなく、Flat Panel Detector (FPD)を採用していることが特徴である。そのメリットとして、従来と比較して有効視野が広い(直径約11cm→約15cm)、I.I.が曲面であるのに対してFPDは平面であるために画像のひずみが少ないことがあげられる。

また、従来機では、床下のX線管球と天井の検出器のそれぞれ2組が別個にU字型のレール上

を移動し、放射線治療機本体に干渉しない角度から撮像することで、精度の高い照合画像を得ることができた。一方、新型機では、固定型のX線管球とFPDをそれぞれ4組据え付け、そのうち適切な2組を自動的あるいは任意に選択することで死角に対応している(図1)。照射角度が変わる際の撮像装置の移動がないため、従来機と比較して治療時間を最大で2分以上短縮することが可能となった。そのため治療中の動き(Intrafractional motion)の減少と、スルーブットを高めるという両面で有利となった。

ほか、最新型のSyncTraXでは有効視野が拡大し、画像のひずみが軽減したことで、金マーカーではなく、骨照合による患者位置決めが新たに可能となる。これは、治療計画用CTの骨位置情報と、

実際に放射線治療台に患者が上がった際の骨位置情報の「ずれ」を、照合用画像から算出し、自動位置補正を行うシステムである。この機能によって、呼吸性移動は無いがより高い精度が求められる、転移性脳腫瘍等に対する定位放射線治療にも対応が可能となる。新潟大学では、類似した骨照合システムが搭載されている治療機 Novalis Tx を用いて頭蓋内病変に対する高精度放射線治療を行っている。その際の「ずれ」はおおむね 1mm 以下であることが検証でわかっている¹⁰⁾。新型 SyncTraX でも同等の精度が期待される。

<高線量率放射線治療機器>

TrueBeam をはじめとする次世代の汎用型放射線治療機器は、線量分布を平坦化するためのフィルターを除くことで、小照射野ながら高線量率での X 線出力を可能とするモード (Flattening Filter Free モード) を搭載しているものが多い。呼吸同期放射線治療は、呼吸相のみに照射するために治療時間が延長してしまうという弱点があるが、この機能により時間を短縮することが可能となる。

結 論

進行肺癌に対する放射線治療は、様々な研究がなされているにもかかわらず、その方法に大きな進展は見られない。その一方、近年開発された限局型肺癌に対する体幹部定位放射線治療は良好な治療成績が多数報告されており、今後も件数が増えると予想される。

魚沼基幹病院に導入された TrueBeam および動体追跡システム SyncTrax を使用することで、より安全・確実に肺癌に対する体幹部定位放射線治療を行うことが可能になる。

参 考 文 献

1) Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al.: Twice - daily compared with once - daily thoracic radiotherapy in limited small - cell lung cancer treated concur-

rently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340: 265 - 271, 1999.

- 2) Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al.: A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non - oat - cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 45: 2744 - 2753, 1980.
- 3) Okawara G, Mackay JA, Evans WK, et al.: Management of unresected stage III non - small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 1: 377 - 393, 2006.
- 4) Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al.: Standard - dose versus high - dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non - small - cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two - by - two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 16: 187 - 199, 2015.
- 5) Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al.: Predictive value of dose - volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 110 - 115, 2003.
- 6) Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al.: Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: S10 - S19, 2010.
- 7) Hiroshi Onishi and Tsutomu Araki: Stereotactic Body Radiation Therapy for stage I Non - small - cell Lung Cancer: A Historical Overview of Clinical Studies. *Jpn J Clin Oncol* 43: 345 - 350, 2013.
- 8) Joy Y Chang, Suresh Senan, Marinus A Paul, et al.: Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non - small - cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol* 16: 630 - 637, 2015.
- 9) Hiroki Shirato, Shinichi Shimizu, Tadashi Shimizu, Takeshi Nishioka and Kazuo Miyasaka: Real - time tumor - tracking radiotherapy. *Lancet* 353 (9161): 1331 - 1332, 1999.
- 10) 川口 弦, 阿部英輔, 青山英史: Novalis Tx の特徴とその運用. *RadFan* 9 (5): 957 - 959, 2011.