

RESEARCH GROUP REPORT

JASTRO 研究グループ “放射線治療における空間的要素の解明” 最終報告

研究グループ代表者 坂本 澄彦

研究グループ幹事 有本 卓郎

SPATIAL PARAMETERS AND THE ORGAN TOLERANCE IN STEREOTACTIC MULTIPLE ARC RADIOTHERAPY: JASTRO RESEARCH GROUP REPORT

Kiyohiko SAKAMOTO, Takuro ARIMOTO

北見日赤放
防衛医大放
北大放
筑波大陽子線
放医研重粒子
国立がんセンター放

有本卓郎
植松 稔
白土博樹
辻比呂志
寺原敦朗
徳植公一

Kitami Red-cross Gen. Hosp.
Defence Medical College
Hokkaido Univ. School of Med.
Proton Med. Science Center, Tsukuba Univ.
National Institute of Rad. Science
National Cancer Center

Takuro Arimoto
Minoru Uematsu
Hiroki Shirato
Hiroshi Tsuji
Atsuro Terahara
Kimiichi Tokuee

研究の目的

1. 3次元集光照射、とくにStereotactic Multiple Arc Radiotherapyやnon-coplanar multiple arc radiotherapyの物理的、空間的パラメータと生物学的効果との対応を明らかにする。

2. 脳、肺、肝などの組織においてSMARTを安全かつ有効に行うための指標を設定する。

研究の背景

1. Gamma-knife, LINACによるRadiosurgery, SRTが脳腫瘍の重要な治療手段として定着しつつあるが、線量や治療における空間的パラメータは

まちまちで、施設差も大きい。データの蓄積されてきた脳の治療においては、共通の障害の指標を設定し、障害の発生と線量、治療部位、治療の空間的パラメータ（容積や線量分布）との関係を明らかにする必要がある。

2. CT治療計画装置の普及、脳SMARTの開発と一般化、リアルタイム確認装置の開発などにより、技術的には、X線SMARTは他臓器の腫瘍にも拡大可能。次世代の早期腫瘍に対する、決定力のある治療法として、肺、肝等での実行可能性を研究する必要がある。

3. 同じく3次元収束の治療である陽子線治療の各

臓器での実績は、空間線量分布の重要性を示している。X線SMARTとの線量分布、臨床、生物効果の比較が必要。

研究組織

分担	氏名 (所属)
研究グループ代表 (総括)	坂本澄彦(東北放科センター) 臨床研究グループ
(実行と解析)	
脳LINAC SRT	徳植公一(国立がんセンタ)
脳Gamma knife	寺原敦朗(放医研)
脳, 頭頸部SRT	白土博樹(北大)
肺SMART	有本卓郎(北見日赤) 植松 稔(防衛医大)
肝Proton	辻比呂志(筑波大陽子線)
肝その他部位のSMART	有本卓郎(北見日赤) 植松 稔(防衛医大)

結 果

1. 脳のStereotactic radiotherapy (SRT)

各施設で治療容積の設定、患者固定法に違いがみとめられた。国立がんセンター、北大では中心(iso-center)線量の80%線量域が腫瘍辺縁をcoverするように設定され、北見日赤では90%線量域が、Gamma knifeでは50%線量域が採用されていた。患者の頭部固定法は、北大では駒井式フレームを頭蓋骨にピンで固定する方式、北見日赤では特製のshellと駒井式フレームを組み合わせた方法(誤差2 mm以下の精度)国立がんセンターでは特製の上顎バイトブロックとshellの組み合わせで行われた。転移性脳腫瘍を対象とした局所制御率no progression rate (CR+PR+NC)は各施設とも生存期間中80-90%で良好であった。

LINAC SRTを行っている3施設より、これまでに約150例の症例を収集し、画像で確認された治療後変化/障害発生と治療のパラメータとの関係を調べた。中間報告では11例の障害発生例が報告され、治療部位(脳内亜部位)、中心線量/分割、治療容積、腫瘍容積を除く50%以上の線量で照射された正常脳容積(V50-Vtumor)等との関連を分析した。その結果、1) 10分割以上の多分割SRT

からは障害発生例はなく、再治療例にのみ生じていること、2) 3-8分割例ではV50-Vtumorが30 ccを越える例、中心総線量40 Gy以上例に多発していた(中間報告)。Gamma knifeでのAVM 200例の解析でも、V50-Vtumorが障害発生に関与する最も有意な因子であった(寺原)。治療後10カ月以降の発生が多いため、最終検討では1年以上観察された症例のみを集積して検討した。(転移性脳腫瘍の平均生存期間は約8カ月で、かなりの症例は障害発生以前に死亡していると思われる)。最終検討の結果以下の結論を得た。なお、BED (Biological Effective Dose: $nD(1+D/\alpha/\beta)$)をもちいて一回等価線量を求めたが α/β ratioの値は2を用いた。

1. Stereotactic RTを行い12 mo.以上観察された脳小病巣116例を解析した。(Table 1)
2. 13/116 (11.2%)で照射野内にCT/MRIで画像変化が出現し、対応する神経症状を呈した(Table 2)。
3. Radiation-induced changeの発症時期はSRT後8-27 mo. (Median 11 mo.)であった。
4. “Eloquent area” (motor cortex, parasellar, brain stem, basal ggl)での発症率が有意に高く、治療容積に関係なくBED 180: 一回等価線量18 Gy ($\alpha/\beta=2$)以上で生じていた。(Fig. 1)
5. “non-Eloquent area”での発症は、再治療例を除くと治療容積33.5 ml (diam.4.0 cm)以上、BED 180: 一回等価線量18 Gy以上の例で生じていた。(Table 3, 4, Fig. 1)

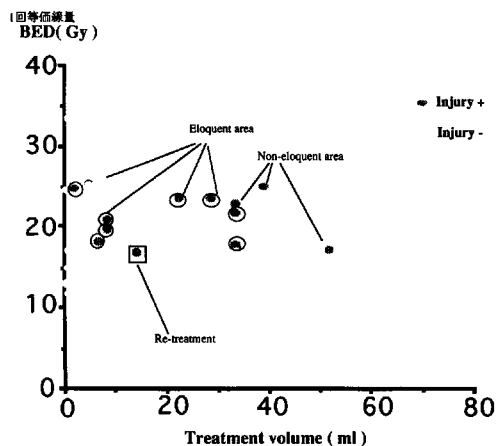


Fig. 1 一回等価線量

Table 1 Patients: Stereotactic Radiotherapy (fractionated irradiation)
Minimum followup of 12 months
Close follow-up by CT/MRI

	Meatastatic	Primary	AVM	Other	Total
国立がんセンター	30	12	3	9	54
防衛医大	6	1	3	4	14
北海道大学	12	1	20		33
北見日赤	13		2		15
	61	13	28	13	116

Table 2 Side Effect: * Developement of neurological symptome
* MRI/CT-detected change in the SRT area
confirmed pathologically or follow-up images

13 / 116	11.2 %	
Median time of developement		: 11mo. (8 - 27mo.)
Eloquent area (motor cortex+Parasellar+Basal ganglia+Brain stem)		: 8 cases
Non-eloquent area (non-motor cotex+Celleberum)		: 5 cases

Table 3 Side Effect and patient factor

Side Effect	(+)	(-)	p-value
Combined with WBRT	0 / 19	13 / 97	0.36
Prior history of RT	4 / 18	9 / 98	0.40
Additional Chemotherapy	1 / 14	12 / 102	0.41
Eloquent location *	8 / 63	5 / 53	0.04 *

13 / 116 (11.2 %)

Table 4 Side Effect and RT parameters

	Side effect (+)	Side effect (-)	p-value
Treatment Volume (ml)	24.1 ml	17.2 ml	0.17
Total Dose (Gy) *	41.8 Gy	35.8 Gy	0.07 *
Single fraction size (Gy)	10.7 Gy	9.8 Gy	0.67
Biolog.Equiv.Dose (Gy) *	240.4 Gy	188.9 Gy	0.04 *

6. 上述の閾値以下ではBrain SRTはすぐれた局所制御と安全性を示した。

2. 肺のSMART

防衛医大で50例70病巣，北見日赤で35例40病巣の原発性，転移性肺癌の治療がおこなわれ，6-54カ月観察されている（Table 5）。両施設で設定arcの数（10 arc vs 4 arc），一日に治療するarcの数（1 arc vs 4 arc），線量分割（主に50 Gy/10 f vs 60 Gy/8 f），治療時の位置確認法（同室にもうけられたCT-X simulator vs. LINAC CR）などに違いがあるが（Table 6），共通した結論として，1）局所制御は良好で1年93 %（56/60），北見日赤では3年以上無再発無障害例がすでに8例でている（36-54 mo）。防衛医大でも最長37カ月の無再発例を経過観察中である（Table 7）2）5.0×5.0 cm以下の照射野，用いられた線量分割の範囲内で臨床的に問題となる障害は全く生じていない，の2点が得られた。治療後の限局した肺臓炎（症状を伴わずCTでのみ確認可能）の頻度は両施設で大きな差が無く，北見日赤例では約70 %の患者で，治療後4カ月に治療容積の平均0.72倍（CT計測）の限局肺臓炎が生じていた。ただし，肺臓炎の生じ方，大きさには差がありそうで（防衛医大の方が軽度），治療法（一日1 arcか全arc）や線量分割，照射容積に起因する違いの可能性がある，標準SMARTを確立する上で注目される。なお，北見日赤での検討では，CTで肺臓炎を確認できない例でもTc-MAA肺血流SPECTでは高線領域に一致したspot状の血流低下域が7/9例に認められた。肺のSMARTは片肺例，COLD（最悪%DLCO30 %，PaO₂ 50 mmHg）例でも安全に施行可能で，長期観察でも呼吸機能低下は認めなかった。肺門部（Central lesion）例も10例と数は限られているが，治療に起因する障害は最長36カ月認めていない。肺門部障害についてはさらに長期間の慎重な観察を要すると思われる。肺SMARTのpilot studyの結果は以下のように要約される。

1. 肺の限局性腫瘍110病巣がSMARTで治療された（Table 5）。
2. 局所制御は1年以上観察された60病巣で56/60（93 %）と良好である。北見日赤では8例が3年

以上無再発で経過観察中である（Table 7）。

3. 臨床症状を伴わず，CTで検出される限局性肺臓炎が約70 %で確認され，その発生時期は平均4.2 mo.，範囲は約75 %線量域以上だった（Table 7）。
4. CTで検出されない肺障害の検出にTc-MAA肺血流Scintigramが有用だった。肺毛細血管系が最も閾値の低い障害である可能性が高い（Table 7）。
5. 肺SMARTは50 Gy/10 f-60 Gy/8 f，5×5 cmまでの範囲で安全に施行可能で局所制御もすぐれていた。現在の方法では腫瘍径4.5 cmが治療可能。

肺癌のSMARTは現在 1）CTデータ取得時に呼吸移動をさせながら行い，腫瘍の動きを治療計画の中に織り込んでしまう，2）さらに物理的安全率として5-8 mmのmarginを設定する，3）毎回治療ごとにisocenter位置を確認する，などの方法で呼吸同期システムなしで行われている。上記結果よりこの方法で治療可能なのは4.5 cm以下の腫瘍である。肺癌の治療中の呼吸移動範囲は，深呼吸を避ければ予想より小さく，最大8 mm（北大放清水unpublished data）であった。また，北見日赤での毎回の確認でも5 mmを越える修正はまれ（4/320）であった。横隔膜近傍の腫瘍は肝腫瘍と同様の注意が必要と思われるが，呼吸同期による肺癌治療でのGainは期待ほどではない可能性もある。いずれにしても，次世代型治療装置は，簡便で精度の高い位置確認装置（+呼吸同期装置）をシステムとして具備することが望まれる。体幹部腫瘍では，陽子線治療ですでに実績があるように，固定による再現性確保は体幹部では現実的でなく，腫瘍を毎回追跡して治療する方向で考えていく必要があると思われる。電子工学の進歩はそれを実現するところにきている。

3. 肝のSMART

肝腫瘍のLINAC SMARTは症例の集積が悪く，肝のtoleranceにつき十分な結論を出すことは出来なかった。PEIT，TAEの普及が背景にあると思われる。5 cmをこえる腫瘍ではSMARTの線量分布上の利点は（特に呼吸移動を考慮すると）大幅に失われる。北見日赤での少数例（9例）の肝SMART

Table 5 Lung SMARTの対象患者

防衛医大 (NDMC)				
Patients	N=50 (70 lesions)			
	Primary non-small cell ca.			25
	Metastatic lung tumor			25 (45 lesions)
Pathology	SCC:5	Adenoca.:55		
	Other:10			
Tumor size	T≤2 cm:26	2<T≤3 cm:24	T>3 cm:20	
Tumor site	Peripheral:66	Hilar:4		
Months observed		26 lesions observed	≥12mo.	
北見日赤 (KReGH)				
Patients	N=35 (40 lesions)			
	Primary non-small cell ca.			23
	Metastatic lung tumor			12 (17 lesions)
Pathology	SCC:5	Adenoca.:25		
	MFH:3	Hemangiopericytoma:1		
	RCC:5	Pleomorphic adenoma:1		
Tumor size	T≤3 cm:24	T>3 cm:16		
Tumor site	Peripheral:34	Hilar:6		
Months observed		34 lesions observed	≥12mo.	
		6-54 months (8 patients observed	>36mo)	

Table 6 肺SMARTの方法の比較

	防衛医大 (NDMC)	北見日赤 (KReGH)
患者体位	仰臥位	仰臥位
Arc数, 角度	10 arc (5-16)	4 arc
一日のArc数	1-2 arc	4 arc
確認法	同室のCT+Simulator	Linac-CR radiograph
Dose/fr.	50-60 Gy/5-10 fr	60 Gy/8 fr.
Field size	1.5 - 5.1 cm	3.0 - 5.5 cm

Table 7. Lung SMARTの治療結果

Tumor control	NDMC : 24 / 26 locally controlled (>12mo.) 1 case observed and alive NED for 37mo. KReGH : 32 / 34 locally controlled (>12mo.) 8 cases alive NED for 36 - 55mo.
Lung toxicity	NDMC : No clinically symptomatic pneumonitis CT-detected "dense scar" in 70 % KReGH : Transient, mild cough in 2 patients CT-detected "patchy" pneumonitis in 27 / 35 Tc-MAA SPECT detected 7 / 9 CT-negative hypoperfusion area

Table 8. Method of treatment (Liver)

	Proton n=48	KReGH SMART n=9	NDMC SMART n=18
Tumor size	3.0-5.0 cm	4.0-9.0 cm (!)	2.1-4.7 cm
Margin	呼吸同期 0.5 cm	1.0-1.5 cm	1.5 cm
# of Arc	2 or 1 port	4 arcs	10 arcs
Dose	75-80 Gy / 20-25 f	70 Gy / 28 f	50 Gy / 5-10 f

Table 9. Results (Liver)

Toxicity	
GOT elevation (> 2 times than pre-RT value) within 1 - 3 months	
Proton	: 9 / 48
KReGH SMART	: 6 / 9
NDMC SMART	: 1 / 18
Bilirubin elevation (> 2 times than pre-RT value) at 3 months or later	
Proton	: 0 / 10
KReGH SMART	: 4 / 9
NDMC SMART	: 0 / 18
Tumor control	
Proton	: 88.1 % locally controlled (5 years Child A 3.9 cm mean)
KReGH	: 6 / 9 "PR" or better response; but 2 / 9 liver failure
NDMC	: 100 % locally controlled (12 / 23 observed > 12mo.)

例の治療前後のGOT比, Total Bil.比を, 筑波大陽子線治療例48例のそれと比較した. 腫瘍を除く50%以上の線量で照射された正常肝の容積 (V50-Vtumor) の大きさと治療前後のGOT比, Total Bil.比との間に相関が認められた. 腫瘍容積が大きいほど陽子線治療の優位性は明らかであった (中間報告).

防衛医大では比較的小さな腫瘍に対しリピオドール併用, 呼吸同期を用いずに18例が治療された. 12例が1年以上観察され, 全例が局所制御されている (植松). 国立がんセンターでも呼吸同期を併用した限局性肝癌の治療が開始されている (徳植) (Table 8, 9). 今後の展開に期待がもたれるが, 3次元的に10-20 mm呼吸移動する, 大きさが3 cmを超える肝癌をX線SMARTで治療する場合, 呼吸同期は必須である可能性が強い. SMART, non-coplanar arc conformal RT等により線量分割の自由度が拡大する事は確実であるが, まだoptimalな線

量分割について論じられる段階にはない.

4. その他の部位のSMART

頸部, 腹部paraaortic領域, 子宮, 骨盤領域の限局した原発性, 転移性腫瘍でも北見日赤で約40例のSMARTが行われ, 6-59カ月経過観察されている (Table 10, 11). 5.0×5.0 cm, 48-60 Gy/8 fまでの治療容積, 線量範囲において, 皮膚, 末梢神経, 腸管等周辺臓器に重大な障害は生じていない. 頭頸部では舌, Oropharynx, Hypopharynx T1-3N2bなどの症例で手術に適さない高齢患者など15例が複数Arcを組み合わせた治療をうけ, 48-60 Gy/16-20 f/bid/11-19 dの短期間治療で12-36 mo.無再発, 無障害で経過観察中である. RALSの行いにくいstump carcinoma, Cervical carcinoma 14例でも局所制御13/14例 (8-59 mo) と良好な結果を得ている. 直腸に突出した頸癌1例でGr.III直腸障害を生じたが, そのほか臨床的問題は全く生じていない. 腹部

Table 10. Patients by site of tumor (その他領域)

Patients	Site of tumor	Pathology	Primary / Mets
N=40			
Pelvis& Abdomen n=23	Cervix uteri : 14	SCC : 14	
	Peri-rectal : 4	Adenoca. : 8	Primary : 18
	Para-aortic- Pancreas : 4	Hemangio- sarcoma : 1	Metastatic : 5
	Axilla : 1		
	----- 23		
Head&Neck n=17	Oral cavity- Oropharynx : 6	SCC : 10	Primary : 8
	Parathyroid- Thyroid : 3	Adenoca. : 6	Metastasis : 9
	Scf LN : 5	Undiff.ca : 1	
	Soft tissue : 1		
	Skull base : 2		
	----- 17		
	----- Total 40		

* Observation period: 6 - 59 mo. (34/40 : > 12mo. 12/40 : >24mo.)

Table 11. Preliminary results (その他領域)

Local failure	:	4 / 34 (11.8 %) patients at risk for 12 - 59mo.
Late injury	:	1 / 34 Gr.III rectal complication

para-aortic area, pelvisでも全く消化器症状を伴わない48-60 Gy/8 f/ 14dなどの治療が可能であった。Neck-Supraclavicular area では皮膚反応に注目したが、照射される皮膚の容積が小さいためか3/17例で一時的なmoist skin reactionを呈したのみでulcerationなどは1例も生じていない。線量分布を可能な限り腫瘍に局限して高線量を投与することにより、4 cm以下の腫瘍では、より確実な腫瘍制御を得ることが可能と思われる。Arc相互の組み合わせ方、接合部での線量分布にはさらに検討の余地がある。

4年間のグループ研究の結果以下の結論を得た。

1. 脳におけるSRT/SMARTは高い腫瘍制御率と安全性を示したが

Eloquent areaでは、治療容積に域値がなくBED (1回等価線量: $\alpha/\beta=3$) <18 Gy, Non-eloquent regionでは治療容積33.5 ml以下, BED (1回等価線量: $\alpha/\beta=3$) <18 Gyが障害を伴わず治療可能な範囲であった。

2. 体幹部SMARTは、肺、肝、骨盤領域、その他で良好な腫瘍制御、安全性を示した。肺では5.0×5.0 cm, 60 Gy/8 f/11 dまで安全に治療可能であった。
3. 肝、骨盤、頸部領域では5.0×5.0 cm以下での障害発生例は、一例を除きなかった。
4. 空間線量分布の改善により、より自由度の高い線量分割法の開発が可能になった。
5. 現在の治療計画装置、治療装置、確認装置を一体化した、次世代型治療装置の開発が望まれる。

SMART (non-coplanar multiple arc radiotherapyあるいはnon-coplanar conformal radiotherapy)のpilot studyは以下の点を強く示唆している。

1. 3次元情報を活用した線量分布の改善により、X線外照射で従来の小線源治療、陽子線治療(5 cm以下の腫瘍)と同様の局所に決定力のある治療が可能であること。適用の範囲の自由度、線量分割上の自由度は小線源治療よりさらに拡大すると思われる事。
2. 従来の線量分割を大きく越える線量の投与が比較的安全に行えること。60 Gy/8 f/11 dは $\alpha/\beta=10$ としたとき88 Gy/44 fに、 $\alpha/\beta=3$ では108 Gy/54 fに相当する。

今後の課題として、

1. 物理、電子工学的技術の集積により、現状の治療装置をより“SMART”なものに改善すること。
2. 脳SRTの解析で示されたように、照射野近傍のcritical organをいかに障害から防護するかが、とくにSerial organ (血管、神経系)では重要な因子と思われる。固定多門non-coplanar照射とArc照射の得失の比較、一治療日に全arcを治療することの生物学的効果の得失なども検討を要すると思われる。肺、肝、腎などのpararell organはこのような収束治療に比較的寛容と考えられるが、肺門部、肝門部では血管系の障害による全臓器の障害に発展する可能性があり、慎重な考慮が必要と思われる。