

原発性及び転移性肺腫瘍に対する定位放射線治療

— 当院における初期治療経験 —

櫻田 亮¹⁾ 兼坂 直人²⁾ 井上 真吾¹⁾
 小泉 潔¹⁾ 岩崎 豊³⁾ 川名 理絵³⁾
 千葉 英明³⁾ 日向 伸哉³⁾ 阿部 公彦²⁾

¹⁾東京医科大学八王子医療センター放射線科

²⁾東京医科大学放射線医学講座

³⁾東京医科大学八王子医療センター放射線部

【要旨】 定位放射線治療は、治療標的の位置精度を高く保ち、これに対し3次元的に多方向から放射線を集中的に照射する治療方法である。頭蓋内の腫瘍については古くから行われてきた治療であるが、近年、肺や肝臓など体幹部の腫瘍でも良好な治療効果が報告されるようになった。

我々の施設でも、最近、肺腫瘍に対して定位放射線治療を開始した。初期経験ではあるが、良好な治療結果が得られているので報告する。

2003年1月から2005年7月までに肺悪性腫瘍8例の定位放射線治療を行った。原発性の非小細胞肺癌5例に対し6 Gy×10回(3例)、5 Gy×10回(1例)、7 Gy×7回(1例)、転移性肺腫瘍3例に対し5 Gy×8回、5 Gy×9回、6 Gy×8回の定位放射線治療を行った。

治療後経過観察が可能であった4症例について治療後1~3ヶ月毎に撮影されたCT画像上で、治療効果および放射線肺障害の有無とそれらが画像上確認されるまでの期間を検討した。また、治療に起因した有害事象による自覚症状の有無や加療の有無を検討した。観察期間は5から26ヶ月である。

治療期間中に有害事象の発生はなく8症例全て治療計画通りの照射が行われた。経過観察可能であった4症例はいずれも治療後1~7ヶ月後に画像上完全寛解(以下CR)が得られた。局所の放射線治療後変化は3~8ヶ月後に4症例とも生じたが、入院を必要とするような重篤な放射線肺炎を起こした症例はなかった。

はじめに

定位放射線治療は、治療標的(Clinical target volume, CTV)の位置精度を高く保ち、これに対し3次元的に多方向から放射線を集中的に照射することで正常組織に対する影響を抑えつつ腫瘍にのみ短期間に高線量を投与する治療法であり通常分割照射では得られない高い局所制御を期待できるものである。

聴神経鞘腫や転移性脳腫瘍などの頭蓋内腫瘍についてはコバルト線源を用いた γ -Knifeや直線加速器

(リニアック)を用いたLinac Radio Surgeryなどの定位放射線治療が以前より盛んに行われてきたが、10年ほど前から体幹部の小腫瘍に対する定位放射線治療の良好な結果が報告されるようになり¹⁾²⁾、従来は頭頸部に限られていた保険適応が2004年より体幹部にも認められることとなった。

現時点では照射方法、1回線量や照射回数などに定まった基準が確立していない。また、設備の点でも通常の治療とは異なる次元の照射精度が求められるため、放射線治療を行っている全ての施設で行うことが

2005年10月4日受付、2006年3月1日受理

キーワード: 定位放射線治療、肺癌、肺転移、放射線肺障害

(別冊請求先: 〒193-0998 東京都八王子市館町1163 八王子医療センター放射線科 櫻田 亮)

出来る治療法ではない。定位放射線治療は非侵襲的治療で、治療効果は手術と同等との報告もあり⁴⁾、今後高齢化社会を迎え適応症例の増加が予想される治療法の一つである。

我々の施設でも、頭頸部腫瘍に対する定位放射線治療は標準的治療で多数例の経験がある。最近、肺腫瘍に対しても定位放射線治療を開始し、良好な治療結果が得られたので初期経験ではあるが文献的考察を加えて報告する。

対象と検討方法

肺、肝臓など体幹部腫瘍の定位放射線治療の適応について文献的には5 cm以下が対象と報告されている³⁾。我々は腫瘍径4 cm以下で孤立性腫瘍を適応として、2003年1月から2005年7月までに8例の肺悪性腫瘍に対する定位治療を行った。対象症例はT1の原発性肺癌5例(扁平上皮癌2例、腺癌1例、組織型不明2例)、転移性腫瘍3例(肺腺癌1例、舌癌1例、食道癌1例)であり、原発性肺癌5症例はすべてT1症例で、全例全身状態から手術適応なしとされた症例で、原因疾患は低肺機能3例、心疾患2例である。腫瘍の大きさは長径10 mm～37 mm(平均19.8 mm)でいずれも治療対象病巣は1個である。年齢は53歳から85歳(平均72歳)、性別は男性7名、女性1名であり、他施設からの症例は8症例中4例であった。他施設依頼の4症例も良好な治療効果と重篤な有害事象の合併が無かったことを確認できたが、治療後の画像を確認できなかったため画像的解析の対象からは除外した。

当院にて治療後経過観察が可能であった4症例について、治療後1～3ヶ月毎に撮影されたCT画像上での治療効果および有害事象の有無と、それらが画像上確認されるまでの期間および、治療に起因した有害事象による自覚症状の有無や加療の有無を検討した。観察期間は5から26ヶ月(平均13ヶ月)である。

照射方法

照射部位の位置精度の確保と、体幹部の定位放射線治療で問題となる腫瘍の呼吸性移動をできるだけ抑制する目的で、各症例毎に熱可塑性樹脂を用いて患者の体型に合わせて体幹部固定具を製作した(Fig. 1)。体幹部固定具を装着した状態でCTを撮影し計画用画像データの収集を行い、治療計画を施行した。照射に際しては、毎回、照射直前にライナックグラフィー

を撮影し、位置の確認を行った後に照射とした。腫瘍の呼吸性移動を抑制する目的で、(呼吸機能障害を有する患者の場合は)持続酸素吸入を行い、X線シミュレーターによる透視下で腫瘍の呼吸移動が可能な限り5 mm以下に収まるようにした。また、最近は更なる精度向上の試みとして固定具製作時などにスパイロメーターを用い浅く均一な呼吸が照射時に可能なように、患者に対し事前に呼吸訓練を行っている。

治療計画用のCT画像は、安静呼吸下に胸部全体を5 mm厚・5 mm間隔3秒/スキンの条件で撮影し収集。X線シミュレーターで観察した呼吸移動の量を参考にCTの肺野条件(W 2200 L-500)で描出された腫瘍辺縁に対して7～10 mmを加えた範囲をPTV(planning target volume)と設定した。治療計画装置は2004年8月までは米国Varian社製Cadplan、それ以降は同社のEclipseを使用し、治療装置はVarian社製直線加速器CLINAC 2000Cを用い10MV X線にて6～7門のnon-coplanar法固定多門照射にて照射した(Fig. 2)。

照射線量、分割回数は統一された基準が確立していないため、文献を参考にして症例毎に腫瘍径・組織型や全身状態を考慮して決定した⁵⁾。原発性肺癌の場合は60 Gy/10回/12日: 3例、50 Gy/10回/12日: 1例、49 Gy/7回/16日: 1例であり、転移性肺腫瘍の場合は40 Gy/8回/10日: 1例、45 Gy/9回/12日: 1例、48 Gy/8回/10日: 1例である。

結 果

治療期間中に有害事象の発生は無く、治療を行った8症例全例で治療計画通りの照射が行われた。このうち当院にて詳細な経過観察が可能であった4症例の患者背景と治療後経過をTable 1に示す。4症例全てにおいて治療後1～7ヶ月後にCT画像上CRが得られている。照射野内の肺野の影響は4～8ヶ月後に全例で生じた。原発性肺癌は2例ともdense consolidation、転移性肺腫瘍はいずれも僅かなすりガラス影であったが、いずれの症例も自覚症状はなく無治療で経過観察中である。Table 1の症例No. 1とNo. 2はペースメーカー装着者であるが、本体を照射野外になるように設定しており不具合は生じていない。症例No. 4は照射部位はCRを得たものの、治療後間もなく多発肺転移を来し全身化学療法施行し経過観察中である。他の3症例は経過良好で局所再発や転移もなく、外来で経過観察中である。

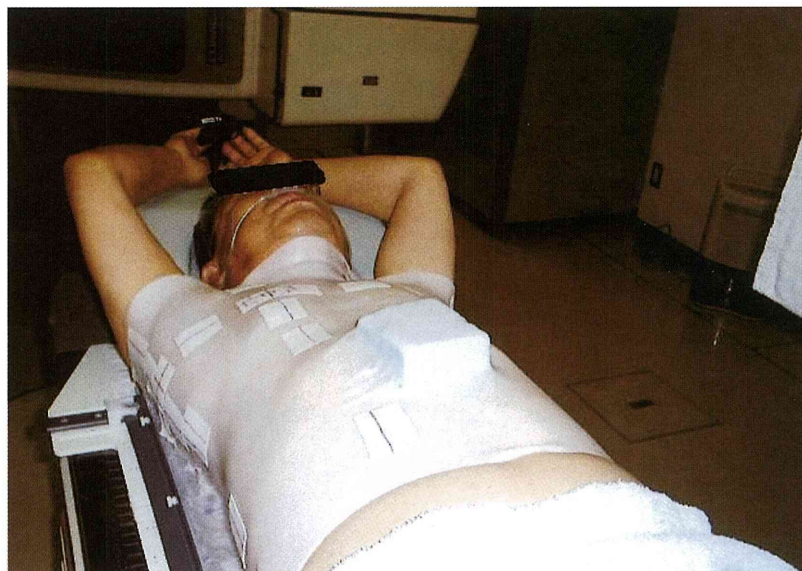


Fig. 1 Bodyshell

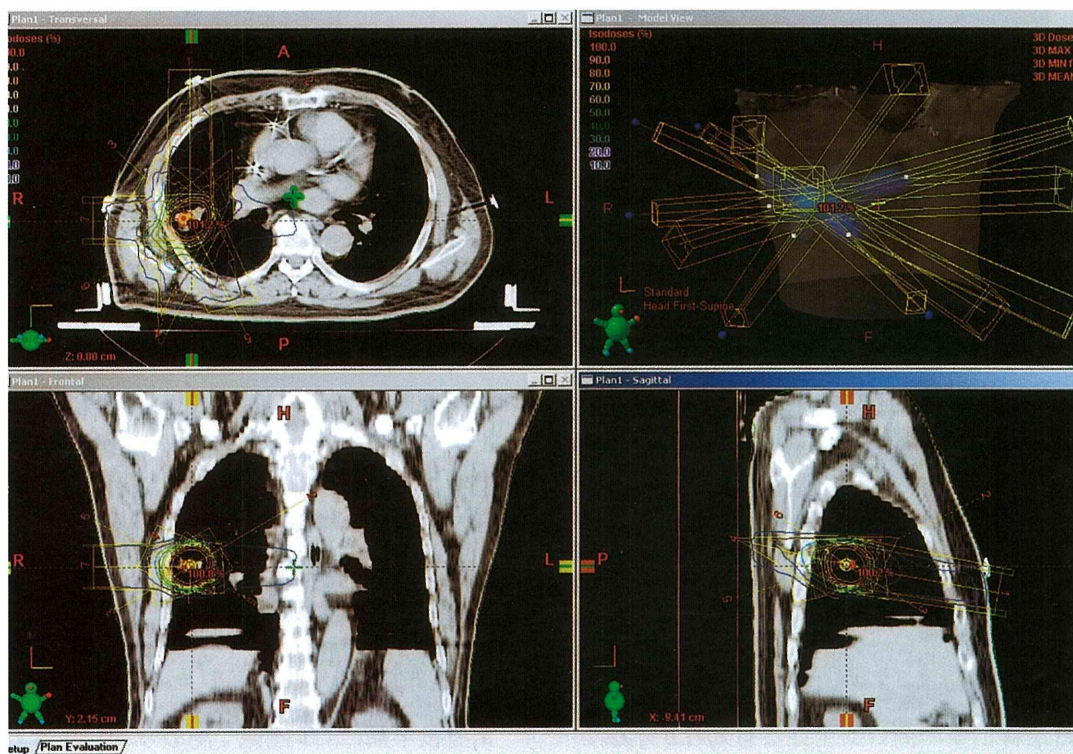


Fig. 2 Treatment plan

Table 1 Summary of lung tumor treated with stereotactic radiotherapy (SRT)

No	Age	Sex	Diagnosis	Tumor size (mm)	SRT (Gy/Fr/Days)	CR (month)	Irradiational changes (month)	Status (month)
1	81	F	lung cancer	15	49/ 7/16	6	dense consolidation (8)	alive (26)
2	76	M	lung cancer	28	60/10/12	1	dense consolidation (6)	alive (10)
3	53	M	mets.	17	45/ 9/12	7	ground glass opacity (7)	alive (11)
4	63	M	mets.	10	40/ 8/10	4	ground glass opacity (4)	alive (5)

No. 1: squamous cell carcinoma No. 2: unknown cancer No. 3: tongue cancer lung metastasis No. 4: esophageal cancer lung metastasis



Fig. 3 Primary lung cancer
Lung cancer found in a 76-year-old man; the CT obtained one month after treatment shows almost complete remission. Pulmonary damage showing an infiltrative image corresponding to the irradiated field was noted 6 months later.
Before SRT. 1 month after. 6 months after.

一部症例を提示する。Fig. 3は症例 No. 2、76歳男性、T1N0M0肺癌症例である。60 Gy/10回/12日照射1ヶ月でCT上ほぼCRと診断された。6ヶ月後のCTにて照射野に一致する浸潤影を認めたが、症状を認めなかったため無治療で経過観察中である。Fig. 4は症例4、63歳男性食道癌根治照射後の肺転移例。40 Gy/8回/10日照射4ヶ月後のCTで局所のCRを確認した。肺障害はごく僅かなすりガラス影を認める程度である。

考 察

初期経験であり症例数も少ないが、我々の施設でも肺の定位放射線治療の高い安全性と有効性が示唆された。

文献的には肺や肝臓を含めた体幹部定位放射線治療の奏功率はおおむね90%から100%と報告されている³⁾。最近、大西らにより集計された245症例の多数例での検討でもStage I非小細胞肺癌に対する治療効果は手術と同等と報告されている⁴⁾。今回の検討でも全例でCRが得られ、経過観察期間は5から26ヶ月であるが、再発を認めた症例はない。また、CRが得られた時期は1~7ヶ月後とかなりの開きが見られたが、Aokiらの報告によれば腫瘍の縮小は治療終了後

から2~15ヶ月続いたと報告されており⁶⁾、治療効果判定までにはかなりばらつきがあり経過を見る必要がある。患者にもその旨伝えておくことが望ましいと思われる。腫瘍の縮小時期については明確に検討された文献は見いだせなかったが、我々の経験では治療終了時のCTで既に腫瘍の縮小が確認されたものが8症例中2例認められた (Fig. 5)。いずれも1回6 Gyで10回、12日間で照射した扁平上皮肺癌であり、組織型や線量分割との関連もあると思うが、腫瘍の縮小時期はかなり早いのではないかと印象を受けている。これも症例数の蓄積が必要であり、今後の検討課題である。

治療後早期にCT画像で認められる肺障害として、Takedaらの報告では3~6ヶ月までにすりガラス影を18%、dense consolidationを73%認め⁷⁾、Aokiらの報告でも何らかの放射線肺臓炎像を2~6ヶ月後までに全例で認めている⁵⁾。我々の症例でも3から8ヶ月後までに治療局所に肺障害を全例で認めた。原発性肺癌は2例ともdense consolidation、転移性腫瘍はいずれも僅かなすりガラス影であった。肺の早期反応に関して α/β を8.8 (Cox 1987) として計算すると、転移に用いた線量分割のbiological effective dose (BED) が62.7~70.6であり、原発性肺癌に用いたBED (88

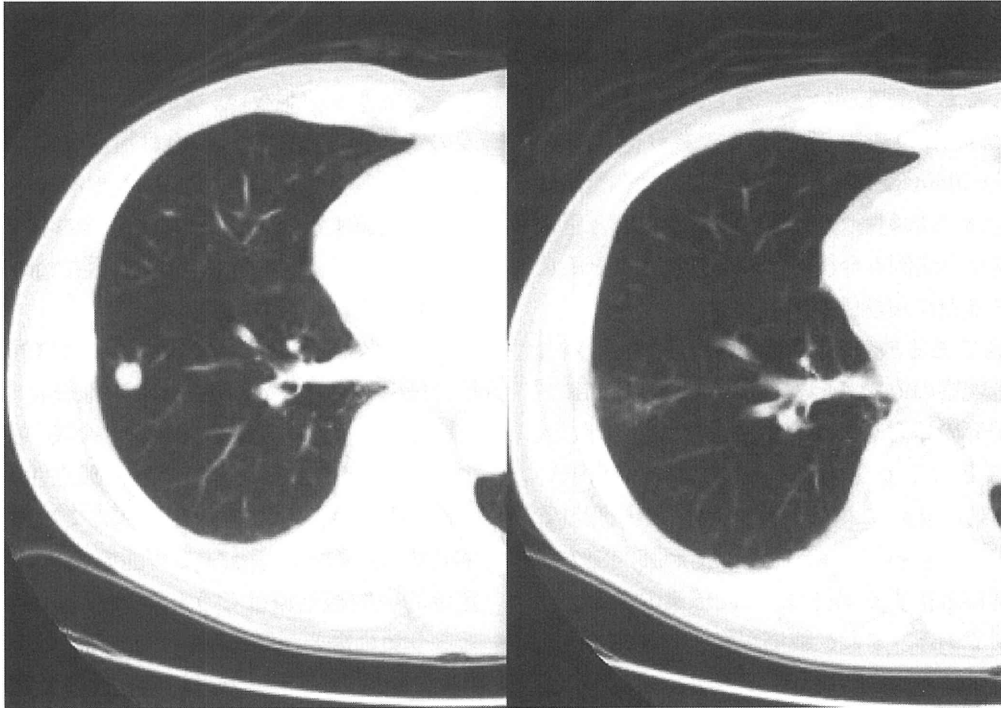


Fig. 4 lung metastasis (esophageal cancer)
 A 63-year-old man with pulmonary metastasis. CR was induced 4 months later. The sole pulmonary damage was a slight ground glass appearance.
 Before SRT. 4 months after

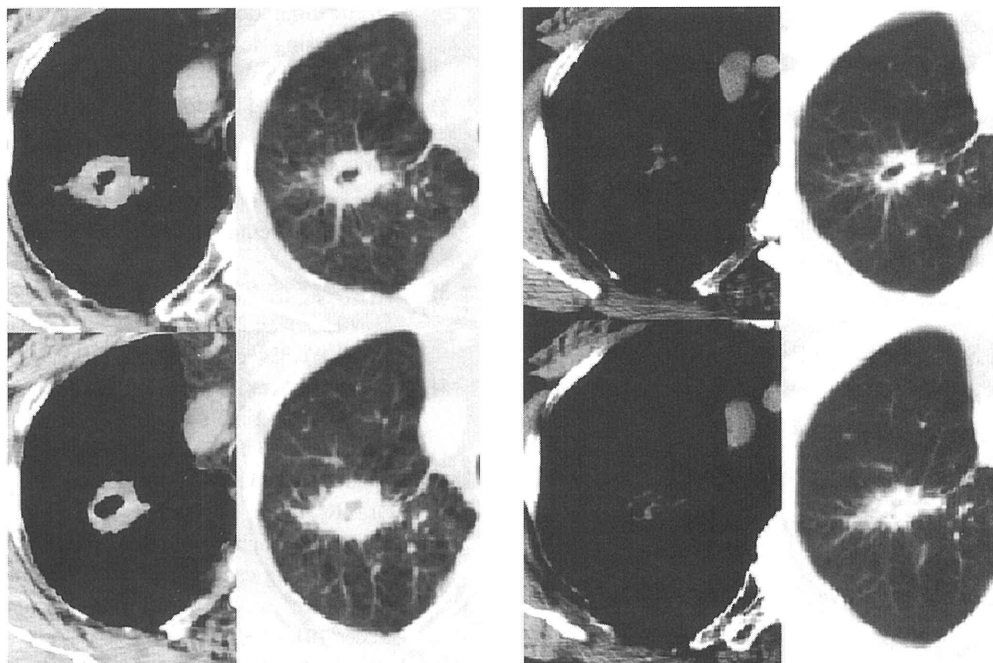


Fig. 5 Primary lung cancer
 A patient with squamous cell carcinoma of the upper right lobe. CT taken immediately after treatment showed tumor reduction.
 Before SRT. End of SRT (60 Gy/10 F/12 D).

～100.9) のおよそ7割程度で、この差が肺障害に差異を生じた要因の一つと思われるが、木村ら⁸⁾は治療後の肺障害のCT像や臨床症状と線量分割の相違につ

いては相関がはっきりしないとしており、腫瘍径と組織型や肺気腫の有無など様々な因子が関与している可能性を指摘しているため、今後一層の症例蓄積が必

要である。また、肺気腫を有する患者の方が、肺実質の無い空洞に腫瘍が囲まれているため治療後の障害が少ないとしており興味深いところである。治療後早期の肺障害は局所の放射線肺臓炎であり病理像は diffuse alveolar damage (DAD)、晩期障害は間質の線維化を特徴とする放射線性肺線維症が生ずると言われており、我々の症例も今後観察期間の延長とともに陰影の変化をきたす可能性があると思われる。

治療後必発である放射線肺臓炎や肺線維症に対しては通常経過観察のみでよい場合が多い。一時的にステロイド内服等の処置を必要とする場合もあるが、入院加療が必要となるような障害を起こす頻度は低いようである。気管支炎による高度の咳嗽や中枢側気管支の狭窄を来した報告例もあり⁹⁾、腫瘍が肺門部の血管や太い気管に近接する場合は、1回線量の軽減などの工夫が必要である。また、腫瘍が胸壁に近い場合は治療後1～数年で肋骨骨折を生ずる可能性が大きいと報告されている。我々の症例では現時点では肋骨骨折は認めていないが、症例数が少なく、観察期間も短いため今後の経過観察が必要と思われる。

肺の定位放射線治療は通常腫瘍径 3～4 cm 以下で3個程度までを適応としていることが多いが、施設により若干の差がある。我々は、腫瘍径 4 cm 以下で孤立性腫瘍を適応として開始したが、有害事象が少なく治療効果が良好なため適応の拡大を考慮中である。線量分割についても、原発性肺癌の場合、総線量 45 Gy、15 Gy×3 回程度の大線量小分割照射から総線量 60 Gy、6 Gy×10 回程度の小線量多分割照射 Stereotactic Radiotherapy (SRT) で治療している施設や、19～26 Gy の1回大量照射 Stereotactic Radiosurgery (SRS) で治療した報告¹⁰⁾もあり、照射条件にかなりの差が認められている。現時点では統一された見解や明確な基準はないが、症例の蓄積とともに標準的な治療法が確立されることが予想される。我々もさらに症例を蓄積し検討を加える予定である。

照射方法や機器も様々であり、体幹部固定具などを用いて呼吸移動を抑制する方法の他に、呼吸同期照射¹¹⁾や動体追跡装置¹²⁾を用いた治療も行われている。用いる X 線も 6MV-X 線が望ましいとされているが、我々の施設では機械的問題から 10MV-X 線を用いているが、現時点では支障をきたしていない。

現状では様々な照射法、線量分割、照射に用いる固定具や照射装置などかなりの相違があるが、多施設での治療成績の検討でも T1 肺癌に対する有効性は手

術と同等と報告されており、手術適応のない末梢型早期非小細胞肺癌に対する有効な治療法であることはもはや疑う余地がない。また、転移についてもある程度の予後が期待できる場合は治療に苦痛を伴わず良好な局所コントロールが期待できる定位放射線治療は検討に値すると考える。また、全身状態に問題がない場合は、外来通院で充分治療可能で quality of life の面からも優れた治療方法である。

現在我々が行っている体幹部の定位的放射線治療は肺腫瘍に対してのみであるが、他施設では肝臓癌や直腸癌への適応も行われている。今後、我が国は一層の高齢化社会を迎え、早期肺癌や孤立性の転移病巣にもかかわらず様々な合併症を抱えているため手術適応の難しい患者が増加する可能性が高いと思われる。定位的放射線治療はこうした患者への有効な治療法となり更に需要が増すことが予想される。我々も、更なる照射精度と治療効果の向上に努め症例の集積と検討を行ってゆく予定である。

文 献

- 1) Blomgren H, Lax I, Nasland I, Svanstrom R: Stereotactic high dose fraction therapy of extracranial tumors using an accelerator. *Acta Oncologica* **34**: 861-870, 1995
- 2) Uematsu M, Shinoda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, Ozeki Y, Aoki T, Watanabe M, Kusano S: FOCAL, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients. *Cancer* **82**: 1062-1070, 1998
- 3) 青山 英、清水伸一、白土博樹: 定位放射線照射。癌・放射線療法 2002 (大川智彦、田中良明、佐々木武仁編集) 334-345、篠原出版新社、2002
- 4) Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Hirokawa Y, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* **101**: 1623-1631, 2004
- 5) Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, Wong JR, Kusano S: Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **51**(3): 666-670, 2001 Nov 1
- 6) Aoki T, Nagata Y, Negoro Y, Takayama K, Mizowaki T, Kokubo M, Oya N, Mitsumori M, Hiraoka M: Evaluation of lung injury after three-

- dimensional conformal stereotactic radiation therapy for solitary lung tumors: CT appearance. *Radiology* **230**: 101-108, 2004
- 7) Takeda T, Takeda A, Kunieda E, Ishizaka A, Takemasa K, Shimada K, Yamamoto S, Shigematsu N, Kawaguchi O, Fukada J, Ohashi T, Kuribayashi S, Kubo A: Radiation injury after hypofractionated stereotactic radiotherapy for peripheral small lung tumor: serial changes on CT. *AJR* **182**: 1123-1128
- 8) 木村智樹、村上祐司、権丈雅浩、橋本泰年、松浦寛司、兼安祐子、和田崎晃一、広川 祐、伊藤勝陽：肺癌に対する定位放射線照射による肺障害のCT所見と臨床所見。日本放射線腫瘍学会誌 **17**: 65-72, 2005
- 9) Uno T, Aruga T, Isobe K, Motori K, Kawakami H, Ueno N, Ito H: Radiation bronchitis in lung cancer patient treated with stereotactic radiation therapy. *Radiation Medicine* **21**: 228-231, 2003
- 10) Hof H, Herfarth KK, Munter M, Hoess A, Mutsch J, Wannemacher M, Debus JJ: Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* **56**: 335-341, 2003
- 11) 原 竜介、伊丹 純、有賀 隆、小塚拓洋、山下 英臣、阿部容久、布施雅史、近藤達也、篠原 大、長岡孝行、古曳孝明：体幹部腫瘍に対する呼吸同期定位放射線治療装置の開発。日本医学放射線学会誌 **62**: 156-160, 2002
- 12) Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, Nishioka T, Miyasaka K: Real-time tumor-tracking radiotherapy. *Lancet* **353**: 1331-1332, 1999

Stereotactic radiotherapy for primary and metastatic lung tumors — Early clinical experience —

Akira SAKURADA¹⁾, Naoto KANESAKA²⁾, Shingo INOUE¹⁾
Yutaka IWASAKI³⁾, Rie KAWANA³⁾, Hideaki CHIBA³⁾
Nobuya HINATA³⁾, Kiyoshi KOIZUMI¹⁾, Kimihiko ABE²⁾

¹⁾Departments of Radiology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

²⁾Departments of Radiology, Tokyo Medical University

³⁾Technologist Radiology Division, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

Abstract

Stereotactic radiotherapy (SRT) is a treatment modality with a high CTV accuracy that enables concentrated 3-dimensional irradiation from multiple directions. Although it has been used as a method applied to cases of intracranial tumors, it is also being reported now as a therapeutic approach for tumors of the truncal regions (such as lung and liver tumors). We have recently started conducting SRT on lung tumors. The result of the initial experience have been satisfactory. SRT was performed in 8 patients with malignant lung tumors between January 2003 and July 2005; 5 patients with Stage I non-small-cell lung cancer were treated with SRT 6×10 Gy ($n=3$), 5×10 Gy ($n=1$), 7×7 Gy ($n=1$); and 3 with metastatic lung tumor, who were treated with 5×8 Gy, 5×9 Gy, 6×8 Gy. The CT images obtained from 4 patients every 1 to 3 months after the treatment were used to assess the therapeutic efficacy, the presence (or absence) of radiation damage to the lung, and the time required for the changes to become evident. Moreover, we studied the possible existence of symptoms or treatment-related harmful phenomena. The observation period lasted between 5 to 26 months. No harmful phenomenon occurred during the treatment and all 8 patients completed the irradiation treatment as scheduled. A complete response (CR) was obtained from all in 1 to 7 months after SRT. Although radiation-related local changes developed in all patients 3 to 8 months later, none suffered from severe radiation pneumonitis requiring hospitalization.

<Key words> Stereotactic Radiotherapy (SRT), Lung cancer, Lung metastasis, Radiation injury of the lung
