

A Monthly Journal of Medical Imaging and Information

映像	情報
メディカル	NOVEMBER 2012

Medical 11

2012 Vol. 44 No. 12

特集

最新の放射線治療 ～臨床応用と課題～

企画：山下 孝(公益社団法人アイソトープ協会 常勤理事)

- ・最近の重要なエビデンス：非小細胞肺癌の放射線治療における線量増加／岡嶋 馨ほか
- ・粒子線治療の展開 国内外の設置状況と計画／藤田 敬ほか
- ・塩化ストロンチウム Sr-89 の内用療法／池田 恢ほか
- ・ゼヴァリン® による低悪性度 B 細胞性リンパ腫治療の現状と展望／織内 昇
- ・直腸癌局所再発に対する重粒子線治療の現状と展望／山田 滋ほか
- ・進行再発癌への治療：当院における転移性脊椎腫瘍に対する積極的放射線治療／井上俊彦
- ・進行再発癌への治療：増感剤併用／柏原賢一ほか

製品紹介

放射線治療関連製品

連載

認定・専門技師が語る 最新! IVR テクニック①

「小児インターベンション～バルーンによるインターベンションの現況」

武田和也 (榊原記念病院 放射線科)

Tips! 次の一手 極意伝授⑨

「320列面検出器 CTを用いた冠動脈撮影における強制終了による 1-beat scan」松谷英幸 (高瀬クリニック 放射線部)

ふみぼんが行く!⑩

「第 40 回・日本磁気共鳴医学会大会」石森文朗 (聖麗メモリアル病院)

The 37th International Healthcare Engineering Exhibition

HOSPEX
ホスピタリティジャパン Japan 2012

特別企画 手術映像システム・
画像処理コーナーの見どころ紹介

進行再発癌への治療：当院における転移性脊椎腫瘍に対する積極的放射線治療

井上俊彦

都島放射線科クリニック

はじめに

IMRTの登場で、転移性脊椎腫瘍に対する放射線治療に変化が生じた。それは本治療のリスク臓器である脊髄の耐容線量に対する基本的な考え方である。脊髄横断面に均一な線量が投与された際の従来の放射線治療による経験的な耐容線量の考え方に代わって^{1, 2)}、IMRTによる急峻な線量勾配に対応するために脊髄の部分体積線量の概念導入が必要になった³⁻⁷⁾。

本稿では、IMRTによる脊髄打ち抜き照射を使った転移性脊椎腫瘍の初回積極的治療あるいは照射後再燃脊椎腫瘍に対する再照射治療を紹介する^{4, 7-11)}。

転移性脊椎腫瘍に対する低侵襲治療

転移性脊椎腫瘍に対する根治手術の適応は限定される。腫瘍除去、人工椎体置換、除圧、固定の手技としての完成度は高いが、患者負担が大きく、腫瘍残存再燃による追加照射を余儀なくされることもある。

近年、経皮的椎体形成術(骨セメント療法)、メタストロン治療(Sr-89)、ラジオ波治療やIMRTなどの低侵襲治療が大きな期待をもって迎えられた^{4, 8)}。それぞれ積極的な応用を通じて、症例選択と至適治療が追求されている。経皮的椎体形成術とIMRTの併用で短期間に職場復帰を果たせた1例を経験した⁸⁾。

従来の姑息放射線治療の限界

国内で年間21,237件(全放射線治療件数の10.4%)の骨転移の放射線治療が行われている¹²⁾。従来の骨転移治療は生命延長の期待できない状況での治療依頼が多かった。したがって、患者に負担の少ない治療技術が臨床現場で優先された。しかし、腫瘍マーカ、MRIやPET-CTによるスクリーニングあるいは評価のおかげで、無自覚無症状のオリゴメタスタシスとしての骨転移が発見される機会が増えた。その結果、転移・再発病巣への積極的治療が推進され、骨転移照射後の長期生存が珍しくなくなった。

30Gy/10回/2週の除痛目的の線量投与が果たして現在でも骨転移の標準治療であるか¹³⁾。分割照射と1回照射の臨床比較研究が今後も主課題であり続けるか¹⁴⁾。一方で、再発癌についても長期予後期待例が明らかにされ、臨床現場における治療方針に多様性が増してきた。

放射線腫瘍医が直面し始めた問題は、短期の症状緩和期待線量投与後の再増悪による疼痛再燃例の増加である。しかも椎骨転移再燃であれば、脊髄耐容線量の点から従来の単純1門または対向2門照射による再照射は困難である。通常、骨転移の疼痛緩和線量は正常組織の耐容線量より低いいため、疼痛再燃時に前照射から数ヶ月以上経過していれば再照射が可能なることもある。一方で、長期予後の期待できる乳癌や前立腺癌など、あるいは他に活動性転移病巣がない例には37.5Gy/15回/3週、40Gy/20回/4週、50Gy/25回/5週の照射法が再増悪を防ぐ観点から望ましい¹³⁾。

これらの場合にも、リスク臓器に及ぼす影響の

少ないIMRTによる局所治療が可能である。反面、従来の1回2Gyの通常分割で長さ5cmあるいは10cmの脊髓全横断面照射を指標として設定されたTD_{5/5}(5年間で5%に副作用を生じる通常分割照射線量)としての50Gyの脊髓耐容線量に対する見直しが必要になった¹⁻³⁾。高精度放射線治療が応用できる現在、急峻な線量勾配に対応するために、脊髓の部分体積線量の概念の導入が必要になった理由である^{4, 5, 7)}。

以下、IMRTによる脊髓打ち抜き照射を使って積極的に脊椎骨転移の初回治療あるいは再発転移に対する再照射の臨床経験を示し、部分体積線量の概念を導入した当院の治療プロトコルを紹介する^{4, 7-11)}。

症例

当院で2007年4月から2011年3月の間にIMRTで治療した第1頸椎から第1腰椎の転移性脊椎腫瘍63例(79部位)を解析対象にした。男性38例、女性25例で、年齢中央値は62歳(36~93歳)であった。PS 0が13名、1が37名、2が16名、3が10名、4が3名であった。頸椎22例、胸椎52例、腰椎5例であった¹¹⁾。

臨床的な生命予後リスク群別にみると、リスク1群に乳癌(7)、前立腺癌(2)、甲状腺癌(6)の計15例、リスク2群に頭頸部癌(6)、腎癌(6)、子宮癌(4)、肉腫(2)、悪性末梢神経鞘腫(1)、眼窩腫瘍(1)、悪性胸膜中皮腫(1)、原発不明癌(1)の22例、リスク3群に肺癌(12)、大腸癌(5)、肝癌(4)、膀胱癌(2)、食道癌(1)、メラノーマ(2)の26例が分類された¹¹⁾。

対象例から第2腰椎以下の症例を除外した理由は、IMRTによる脊髓打ち抜き照射を主対象にし、脊髓部分体積線量による再評価を目的に含めたからである。PS0~2の症例が84%を占めたことからわかるように、多くは除痛目的の姑息照射例ではない。脊髓圧迫による緊急照射も少数(4%)であった。多発脊椎骨転移を対象にしたIMRT例も少数であった。この偏りは、入院施設をもたない高精度放射線治療クリニックであることが最大

の理由である。

治療装置と治療計画

治療装置はNovalis[®]による6 MVX線、治療計画にはBrainScan Ver.5.3[®]あるいはiPlanRT Dose Ver.4.1.1、およびVer.4.1.2[®]を使用した。CTシミュレータはBrightSpeed[®]、MRIはSIGNA HDx[®]で、固定具はVacLok[®]とHipFix[®]、位置決め装置はExacTracシステム[®]と6軸ロボット制御治療寝台を用いた⁴⁾。

照射野内再発あるいは近傍照射歴のある症例について、ShioRIS2.0[®]によって線量分布の重ね合わせによる線量解析で詳細検討し治療した(図1)^{10, 15)}。患者固定法にも独自の工夫を重ね、MRI撮影寝台にNovalis治療寝台と同規格の付属版を改良装着使用し、治療計画CTとMRの融合画像の取得精度を向上させた¹⁶⁾。

線量プロトコルと処方線量

IMRTによるPTV外の急峻な線量勾配を利用すれば、直列臓器の脊髓でも部分体積線量の概念を導入できる^{4, 5, 7, 11)}。初回照射例と再照射例に分けた椎骨転移に対する当院の基本プロトコルを表に示す^{4, 7-11)}。

1回線量中央値は5Gy(2.8~20Gy)、分割回数中央値は9回(1~20回)、総線量中央値は48Gy(20~67.5Gy)であった。初回照射(29部位)の椎体BED₁₀中央値は75.0Gy(58.7~100Gy)で、脊髓BED₂(D_{1cc})は中央値70.4Gy(22.9~179.2Gy)であった。再照射(10部位)の椎体BED₁₀中央値は73.9Gy(58.5~84.0Gy)であった。初回脊髓BED₂(D_{1cc})中央値は85.0Gy(40.3~100.1Gy)で、今回の脊髓BED₂(D_{1cc})中央値は54.5Gy(19.1~97.0Gy)であった。照射間隔の中央値は22ヵ月(8~98ヵ月)で、累積BED₂(D_{1cc})中央値は144.0Gy(59.4~177Gy)であった¹¹⁾。脊椎目標処方線量はBED₁₀で80Gyであるが、脊髓BED₂の100Gy未満の制限条件を優先するために、実

図1 60歳男性、腎癌

左腎摘出後18ヵ月に第2～3頸椎転移に対して、他院で左右対向2門照射40Gy/20回/28日の治療を受けた。2008年9月(31ヵ月後)に同部再発に対してIMRTで45Gy/10回/16日の処方線量を投与した。IMRTの19ヵ月後頸椎転移腫瘍は完全消失し、25ヵ月後の現在生存中。頸椎転移に対する左右対向2門照射(脊髄 D_{1cc} : $BED_2 = 80$ Gy) とIMRT(脊髄 D_{1cc} : $BED_2 = 76$ Gy) の各線量分布をShioRIS2.0[®]による重ね合わせによって脊髄累積線量(D_{1cc} : $BED_2 = 156$ Gy)を推定した。

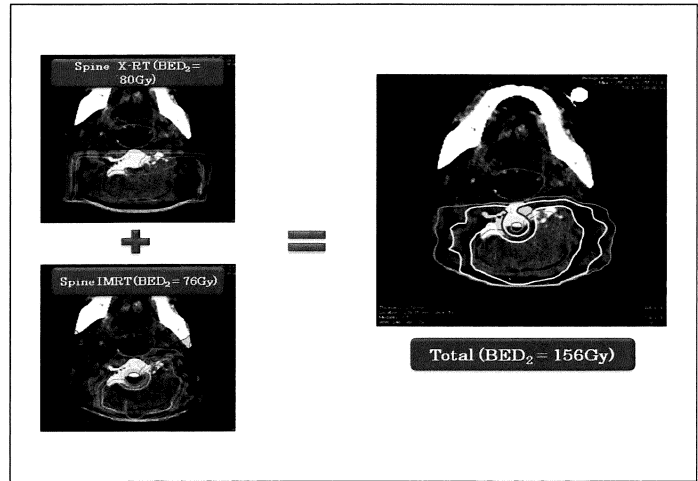


表 転移性脊椎腫瘍に対するプロトコル

■初回照射の場合

脊髄への制限: $BED_2 < 100$ Gy

目標処方線量: $BED_{10} = 80$ Gy

■再照射の場合

①累積 $BED_2 < 150$ Gy 脊髄への制限

②各照射の $BED_2 < 100$ Gy

③1回目と再照射のインターバル > 6 ヶ月

目標処方線量: $BED_{10} = 80$ Gy

際には BED_{10} で75Gy程度であることが多い。

標的の椎骨転移病巣に対して、7～11本の強度変調ビームによるIMRTで処方線量を設定した。同時に、IMRTによる打抜き(ドーナツ)照射で同レベルの脊髄に対して耐容線量以内に収まるように線量制限を設けた。椎体から脊柱管内の脊髄中心に向かって1mm進むにしたがって、10%強の線量低減が可能であり、2mm離れると30%の線量減が得られる(図2)^{4, 8)}。

治療成績

63例の当院での椎骨転移に対するIMRT後の全生存中央値は14ヵ月、1年および2年累積生存

率は54%と29%であった。

12ヵ月時点での死亡を目的変数とし、性別、年齢、PS、初回治療から椎骨治療までの期間、原発巣の残存病変の有無、他臓器転移の有無、リスク群別、照射野内再発および近傍照射歴の有無を説明変数とした多変量解析で、リスク群別、初回治療から椎骨治療までの期間と他臓器転移の有無が抽出された⁹⁾。骨転移の原疾患や治療経過を考慮した予後規定因子に基づいたスコア化の提案があるが^{17, 18)}、日常診療における簡便さを優先して、リスク群別の予後比較を検討した。1群、2群、3群のリスク別生存中央値は、おのおの26ヵ月、21ヵ月、6ヵ月であった($p = 0.0004$, $DF = 2$)(図3)。

IMRT後の標的病巣再燃例は6(8%)例で、 BED_{10} は79Gy未満であった。したがって、脊椎

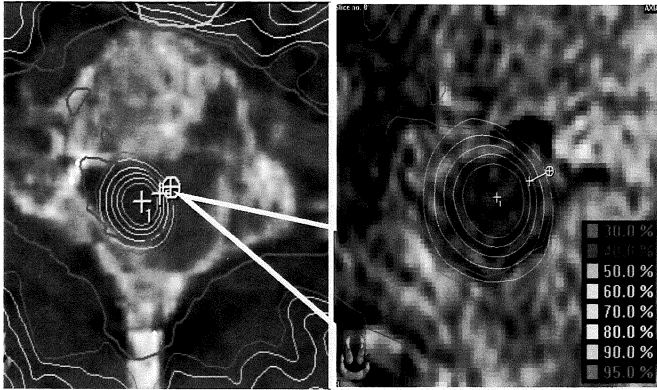


図2 50歳代女性、原発不明癌

左手背しびれで発症2年後、MRIとPET-CTで転移性第7頸椎腫瘍と診断された。2009年2月椎体転移に対してIMRTによる脊髓打ち抜き照射で54 Gy/9回/11日の処方線量を投与した。

95%線量レベルでの椎体 $BED_{10} = 80$ Gy (2Gy換算 = 67Gy) を投与する条件では (a)、2mm離れると65%になり、脊髓 $BED_2 = 100$ Gy (2Gy換算 = 50Gy) への急激な線量低下が可能であった (b)。39ヵ月後の現在、左4・5指のしびれが残存するが、無再発生存中である。

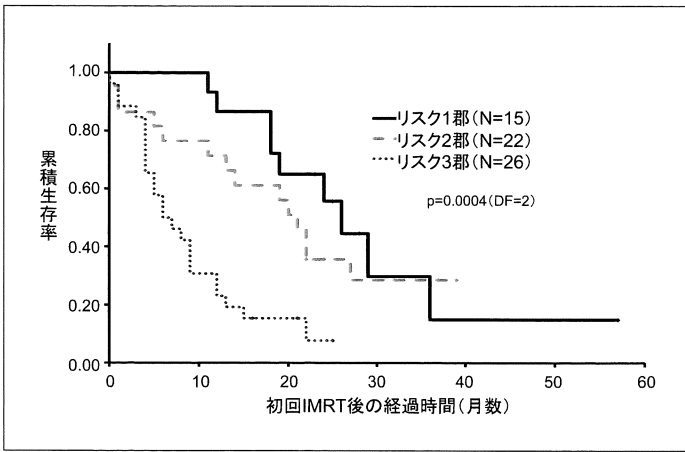


図3 椎骨転移に対するIMRT後のリスク別生存率

1、2、3群の生存中央値はおのおの26ヵ月、21ヵ月、6ヵ月。1年および2年リスク別生存率は各々87%と56%、71%と36%、23%と8%であった ($p = 0.0004$, $DF = 2$)。

リスク1群：乳癌(7)、前立腺癌(2)、甲状腺癌(6)、リスク2群：子宮癌(4)、腎癌(6)、頭頸部癌(6)、眼窩腫瘍(1)、骨軟部組織肉腫(3)、悪性胸膜中皮腫(1)、原発不明癌(1)、リスク3群：肺癌(12)、肝癌(4)、脾癌(2)、食道癌(1)、大腸癌(5)、メラノーマ(2)。

に対して BED_{10} 80 Gy の処方線量を目標にした当院の基本計画は現時点で妥当である。これは EQD_2 66 Gy 超の線量と等価なので、従来の照射法であれば、 $TD_{50/5}$ (5年間で50%に副作用を生じる通常分割照射線量) である70 Gy に近い線量に相当する。そのためには、急峻な線量勾配をもつIMRTによる打ち抜き照射を応用することが必須である。DVHの部分体積線量による評価として、

BED_2 100 Gy あるいは既照射例では6ヵ月以上の間隔をあけての累積 BED_2 150 Gy としているのは、安全側に立っての線量基準である^{4, 10)}。

照射野内再発

既往の照射野内再発例は22部位であった。前

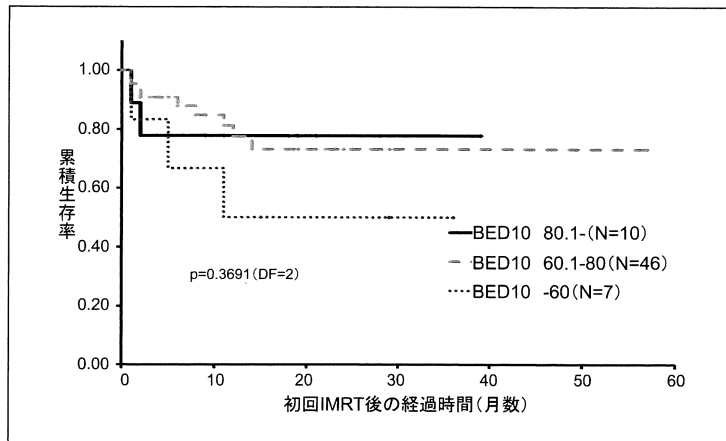


図4 線量(BED10)別に見た転移性脊椎腫瘍の局所非再発生存率
椎骨 IMRT 処方線量 60 Gy 以下、60 Gy 超 80 Gy 以下、80 Gy 超の 3 群別に
みた初回 IMRT 後の 1 年および 2 年累積局所非再発生存率はそれぞれ 50%と
50%、78%と 73%、78%と 78%であった (p = 0.3691, DF = 2)。

治療から今回の IMRT までの期間中央値は 16 ヶ月 (2～98 ヶ月) で、72%は 6 ヶ月以上 3 年以内の症例であった¹¹⁾。近傍照射歴のあるものを加えると 46%に達した。

椎骨 IMRT 処方線量 60 Gy 以下、60 Gy 超 80 Gy 以下、80 Gy 超の 3 群別にみた初回 IMRT 後の 1 年および 2 年累積局所非再発生存率はそれぞれ 50%と 50%、78%と 73%、78%と 78%であった(図 4)。患者の状態がよく、しかも脊髄線量の低減を図る照射技術が可能であれば、18 ヶ月以上の長期局所制御を図ることを目標にするには、BED₁₀ で 60 Gy 以上の椎体処方線量が望ましい。

放射線脊髄炎

照射後 12 ヶ月以上の観察可能 33 例 39 部位 (頸椎 12 例、胸椎 26 例、腰椎 1 例) 中で、重症度 3 以上の放射線脊髄炎は皆無であった¹⁹⁾。唯一、50 歳代女性甲状腺癌第 7 頸椎転移の IMRT 後に重症度 2 の一過性放射線脊髄炎がみられた(図 5)⁴⁾。当院における初期の治療例で、ふり返ってみると画像情報の取得精度あるいは治療計画の考え方や

照射再現性の精度に問題があった。しかし、本例の頸椎転移に対する 40 Gy/5 回は BED₁₀ = 72 Gy (EQD₂ = 60 Gy) で、D_{1cc} の BED₂ は 72 Gy であった。したがって、脊髄線量を 90%と仮定すれば BED₂ = 166 Gy (EQD₂ = 83 Gy)、80%で BED₂ = 134 Gy (EQD₂ = 67 Gy)、70%で BED₂ = 106 Gy (EQD₂ = 53 Gy) になる。脊髄の部分体積線量概念の導入条件下において、この線量レベルが耐容線量の上限に近いと推定された^{4, 7, 10)}。

おわりに

椎骨転移の長期局所制御と部分体積線量概念を導入した脊髄線量の耐容線量の検討で、当院における IMRT の打ち抜き照射による脊椎転移に対する積極的放射線治療プロトコルの妥当性を証明した。その背景には、治療装置の進歩、高精度放射線治療計画の蓄積にもかかわらず、多くの患者が治療を拒否されて悩む状況を見るとき、再発転移に対する治療の現状打開の大切さを再確認した。国内の診療レベル(知識と技術)のさらなる向上が必要である。

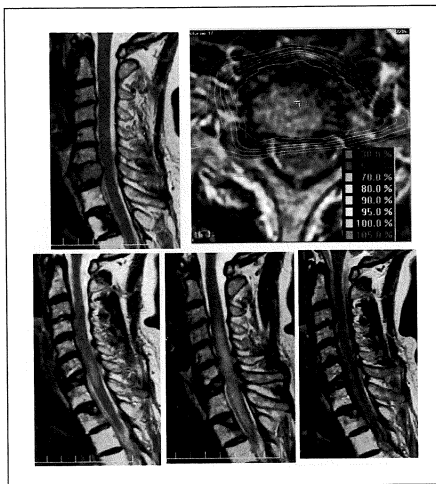


図5 50歳代女性、甲状腺癌第7頸椎転移

IMRT後に重症度2の一過性放射線脊髄炎がみられた。2004年8月胸椎転移(Th2~8)に他院で46Gy/23回/35日の10MV X線前後対向2門照射。2007年7月(35ヵ月後)第7頸椎転移巣の増大を認め、既照射部に近接のため当院を紹介された(a)。IMRTで40Gy/5回/5日の処方線量を投与した(b)。IMRTの16ヵ月後両腕のシビレ(c)、19ヵ月後右小指の脱力、左半身の熱感がみられた(d)。23ヵ月後症状は軽快し(e)、58ヵ月の現在、右前腕の疼痛や左下肢の灼熱感にシビレを訴え、両側多発性肺転移を認めるが、過去3年間肺転移巣のサイズに大きな変化なく経過している。

強調したいことは、治療現場のチームワークである。装置・治療計画がよければすむものではない。医師・物理士の力量だけでも十分ではない。放射線治療技師・放射線治療看護師・病歴管理士・受付業務事務員らを含むすべての職種が心を1つにして、いつも変らぬ態度で仕事のできる場が必要である。

参考文献

- Rubin P et al: A direction for clinical radiation pathology. *Front Radiation Ther Onc* 6: 1-16, 1972
- Emami B et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21(1): 109-122, 1991
- Marks LB et al: Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(3): S10-19, 2010
- Inoue T et al: New approach for treatment of vertebral metastases using intensity-modulated radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 187(2): 108-13, 2011
- Ryu S et al: Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer* 109(3): 628-636, 2007
- Nieder C et al: Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(5): 1446-1469, 2006
- 呉隆進ほか: 脊椎転移のHypofractionation. *癌の臨床* 56: 475-479, 2010
- 井上俊彦ほか: ノバリスによる転移性脊椎腫瘍に対する強度変調放射線治療. *PET journal* (10): 18-20, 2010
- 井上俊彦ほか: 椎骨転移の標準放射線治療を見直す—その理論背景と当院の積極的治療について—. *都島区医師会誌* 110: 22-31, 2010
- 呉隆進ほか: 脊椎の再照射. *癌の臨床* 58(4): 211-215, 2012
- 井上俊彦ほか: IMRTと脊髓部分体積線量の概念導入による転移性脊椎腫瘍の積極的治療. 臨放(in print).
- 手島昭樹ほか: JASTROデータベース委員会, 全国放射線施設の2007年定期構造調査報告(第1報). *日放腫会誌* 21: 113-25, 2009
- 日本放射線専門医会・医会, 日本放射線腫瘍学会, 日本医学放射線学会編集: 放射線治療計画ガイドライン, 2008
- Chow E et al: Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol* 24(2): 112-124, 2012
- 塩見浩也ほか: DICOM-RT Doseを用いた線量分布の重ね合わせ. 第21回日本高精度放射線外部照射研究会(熊本) 2010(口述発表)
- 森田佑子ほか: 頸椎、上部胸椎領域の固定法に関する検討—高精度なIGRTを実現するために. 日本放射線腫瘍学会第24回学術大会(神戸市). 2011(口述発表).
- Katagiri H et al: Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg* 87(5): 698-703, 2005
- Leithner A et al: Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J* 17(11): 1488-1495, 2008
- 有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版 -2004 (CTCAEv3.0 -December 12, 2003)