

## がんの放射線治療の現状と獣医療における展望

森 崇<sup>†</sup>

岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

Radiation therapy for cancer: current status and future directions in veterinary medicine

Takashi MORI<sup>†</sup>

\*Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

## 1 はじめに

私が大学の学生だった20数年前は、放射線防護の観点からの放射線生物学の講義はあったものの、腫瘍に対する放射線治療についての講義は存在していなかった。卒業後数年してから、オルソボルテージユニットを用いた放射線治療に立ち会うようになり、それなりの効果を感じてはいたものの、皮膚の急性障害も強く、あくまで外科治療の補助的なもの、あるいは手術不適症例に対して緩和的に選択されることがほとんどであった。その後、獣医学領域でもリニアックを導入する病院が徐々に増え、2010年に岐阜大学附属動物病院にも導入された。その間放射線治療は劇的な進化を遂げていた。物理学とコンピューターの進歩により、放射線の照射制御が高精度化され、腫瘍に対して線量を集中させることができるようになった。これにより、正常組織に対する副作用を低減することができるようになり、深部の限局した病巣に対して、臓器の形態や機能を温存して治療できるという放射線治療本来の利点を生かせるようになった。医学領域では、良好な局所制御から手術の代替療法となった領域も多い。私たちの施設でも、犬口腔内メラノーマに対する放射線の治療成績は過去の外科摘出の報告と同等の成績が認められており、現在ではほぼ全例で放射線治療を行っている。獣医学領域では費用の問題もあるため、最先端の照射技術が広く臨床に用いられているわけではないが、研究論文として報告され始めてきており、今後徐々に普及していくと思われる。本稿では、放射線治療に用いる新しい照射技術を紹介し、今後の展望や問題点もあわせて概説したい。

## 2 3次元原体照射 (three-dimensional conformal radiation therapy : 3D-CRT)

多方向から腫瘍の形(標的体積)に一致させたX線を照射する技術で(図1)、現在広く用いられている照射方法である。3D-CRTの狙いは2つある。1つは正常組織の被曝を低減し放射線障害を減少させること、もう1つはそれにより病変部の線量を増加させることによる局所制御率の向上である。複雑な形状をした腫瘍に一致させた線量分布を得ようとする試みは、かなり以前から行われており、1960年代には高橋が多分割絞りをを用いて、原体照射法と名付けた回転照射法を考えだし、臨床に適用している[1]。しかし、当時はCTのような病巣と正常組織の位置関係を3次元で確認する方法がなく、普及することはなかった。その後CTの普及に伴い、3次元での線量計算が可能となり、3D-CRTが広く行われる様になった。この照射を行うためには、腫瘍形状に一致したX線を照射するための多分割絞り(multi-leaf collimator : MLC, 図2)とCT画像を基に3次元での線量計算を行う3次元治療計画装置(radiation treatment planning system : RTPS)と呼ばれる、特殊なソフトウェアが必要である。治療計画は、まずCT画像上に腫瘍及び標的体積、危険臓器(organ at risk : OAR)の輪郭を描いていくことから始まる。その後X線ビームの数、入射角度、比重配分を設定し、CT値から得た電子密度データから標的とOARの線量を計算する。計算された線量分布を検討し、適切でなければ再度ビーム設定をやり直し再計算する。このような治療計画法はフォワードプランニング(forward planning)と呼ばれる。

† 連絡責任者: 森 崇 (岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科)

〒501-1193 岐阜市柳戸1-1 ☎058-293-2962 FAX 058-293-2928 E-mail : tmori@gifu-u.ac.jp

† Correspondence to : Takashi MORI (Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University)

1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

TEL 058-293-2962 FAX 058-293-2928 E-mail : tmori@gifu-u.ac.jp

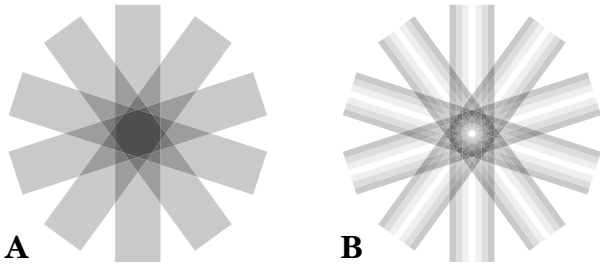


図1 3次元原体照射と強度変調放射線治療の概念図  
3次元原体照射 (A) と比較して強度変調放射線治療 (B) では、複雑な線量分布を作成することができる。

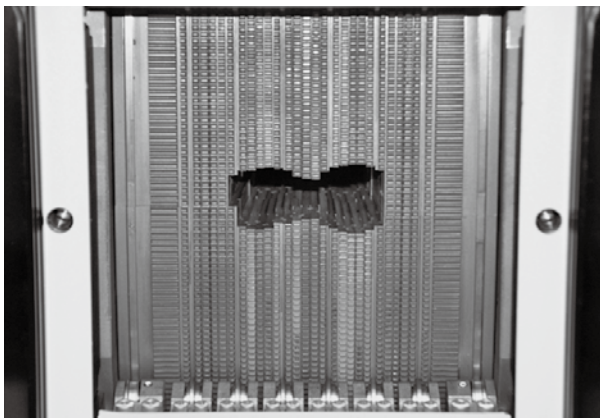


図2 照射ヘッド部のマルチリーフコリメーター

RTPS で作成された治療計画データは、通常ネットワークを介して放射線治療装置に送られ、MLC を制御する。

### 3 強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy : IMRT)

強度変調放射線治療 (IMRT) とは、3D-CRT のようにビームの形状を標的体積に一致させるだけでなく、さらにビーム内の X 線強度分布も変化させる照射法である (図 1)。これにより標的の 3 次元形状へ高度に線量分布を一致させることができるようになる。たとえば、3D-CRT では馬蹄形や照射野内部の打ち抜きは不可能であるが、IMRT では、これらの複雑な形状の線量分布も作成することができる。これは腫瘍形状が複雑で、しかも OAR が近接しているような場合は特に有用である。たとえば脊椎の腫瘍の場合、3D-CRT では OAR である脊髄を含めて照射野を設定しなければならないが、IMRT を用いることで脊髄の線量を低減し、放射線脊髄症の発症リスクを低下させることが可能となる。照射野内放射線強度に強弱をつける方法としてはおもに 2 つある。1 つは MLC を用いる方法で、もう 1 つは補償フィルターを用いる方法である。補償フィルターは、金属を削り出したもので、通常はリニアックの射出部に装着し、X 線を減衰させて照射野内放射線強度を変化させる (図 3)。構造が単純で、空間分解能が高く、

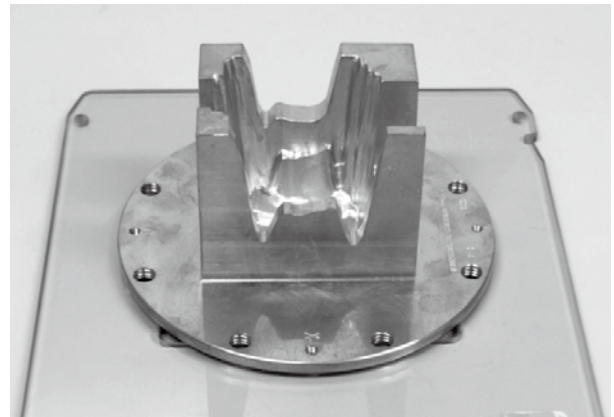


図3 強度変調放射線治療に用いる補償フィルター

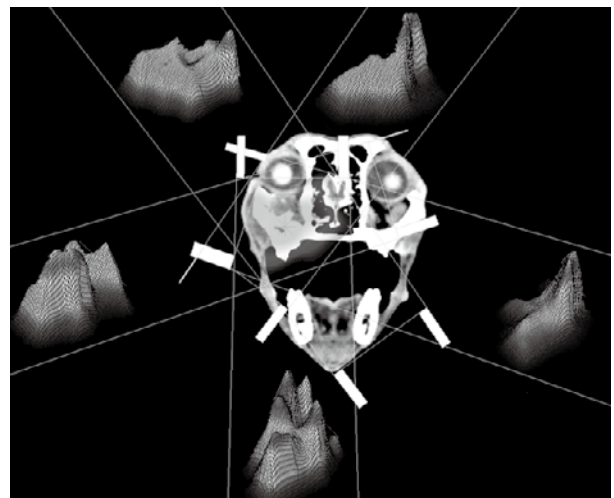


図4 犬の眼窩内腫瘍に対する強度変調放射線治療の線量強度マップ

眼球を避けて凹型の照射野を作成するため、5 方向からそれぞれ図のように照射野内の放射線強度を変化させている。

治療時間が短い、線量検証も MLC の場合と比較すると簡単であるなどの利点はあるものの、患者ごとに補償フィルターを注文、作成しなければならず、治療途中での照射野の変更に対応しにくい等の問題点もあり、現在は MLC を用いた方法が主流となっている。

IMRT の治療計画は 3D-CRT のものとは異なり、先に標的体積と OAR の目標線量を RTPS に設定し、コンピューターが X 線ビームの設定を試行錯誤することによって最適条件を決めてゆく (図 4)。そのためこの治療計画法はインバースプランニング (inverse planning) と呼ばれる。作成された治療計画は、実際に患者に対して照射する前に、計算通り照射されているか検証を行うが、この作業に通常数時間を要する。医学領域においては、IMRT 機能を持った治療機器が導入されている病院は多いが、この複雑な検証作業とそれをこなせるだけの人員が確保されていないために、実際に

IMRTを行っている施設は一部にすぎないといわれている。

#### 4 画像誘導放射線治療 (image-guided radiation therapy : IGRT)

IMRTなどで線量分布を標的体積に対して高精度に一致させられたとしても、治療時の位置が合っていないければ、その有効性は発揮することができず、かえってOARの照射線量が高くなってしまふ危険性もある。体表の腫瘍を除き、特に体腔内の腫瘍については、通常肉眼的に確認することができない。画像誘導放射線治療(IGRT)は、治療直前あるいは治療中に、同室に設置または治療器に搭載されたX線透視装置やCTを用いて、RTPSの位置データとの誤差を算出し、その補正を行ってから治療を行う方法である。

放射線治療には、必ず位置の不確かさが存在する。その主なものは、患者のセットアップ時の誤差や呼吸や消化器の蠕動運動などの体内臓器の動きなどがある。通常それらの誤差は、治療計画時にセットアップマージン及びインターナルマージンとして標的体積に組み入れて設定するが、当然それらのマージン部分には正常組織が存在することになる。IGRTによってこれらのマージンを減らすことができれば、正常組織に対する放射線障害のリスクを減少させることができ、さらに標的への線量増加も可能となる。

臓器の移動は、おもに以下の2種類に分けられる。1つは毎回の治療ごとに認められる臓器の移動であるinter-fractional motion、もう1つは治療中の臓器の動きであるintra-fractional motionである。inter-fractional motionはおもに消化器の内容物や蠕動運動、尿の貯留状態、腫瘍の大きさの変化などによる。一方intra-fractional motionは呼吸性移動によるものが大きい。intra-fractional motionに対応するためには、何らかの方法で放射線照射を呼吸に同期させる必要がある。医学領域にて現在行われている方法としては、患者が自発的に呼吸を止める方法や、センサーにて呼吸運動を感知して同期させる方法、あるいは腫瘍の近傍に金属マーカーを埋め込み、そのマーカーを追尾して一定の位置にきた場合のみ照射する迎撃照射が実用化されている。獣医領域で用いる場合は、人工呼吸下にて同期させるのが現実的であろう。

#### 5 定位放射線治療 (stereotactic irradiation : STI)

定位放射線治療(STI)とは、細径の放射線をあらゆる方向から、高精度(装置の照射中心精度1mm以内)で標的に対して集中して照射する方法である。1回の照射で終了する定位手術的照射(stereotactic radiosurgery : SRS)と、数回の分割照射を行う定位放射線治療

(stereotactic radiotherapy : SRT)に分類される。STIの発展には、スウェーデンの脳神経外科医であったレクセルが開発したガンマナイフの貢献が大きいとされている。このガンマナイフの登場により、一回大線量の照射によりそれまで放射線抵抗性と考えられていた腫瘍に対しても良好な局所制御が得られた。また、照射体積が小さい場合には、正常組織の耐容線量が高くなるという体積効果(volume effect)が発見された。その後リニアックを使用したSRTが行われる様になり、現在は体幹部の腫瘍にも適応されている。獣医学分野でもSRTが可能である機種を導入している動物病院は複数存在しており[2]、また治療報告もみられるようになってきている[3-5]。

#### 6 化学放射線療法 (chemoradiotherapy)

放射線治療は照射部位の局所制御には優れているが、微小転移病巣には基本的に効果はない。一方化学療法は、肉眼的腫瘍よりも微小転移病巣に対して有効であると考えられている。そこで、放射線治療と化学療法を併用することで、お互いの欠点を補い合い、さらに放射線の効果の増感作用により局所制御率も高めることが期待できる。医学領域では、手術成績とほぼ同等あるいは上回る成績もみられるようになっており、獣医学領域でも、いくつかの報告がみられる[6-8]。

放射線治療と化学療法の併用方法にはいくつかの方法がある。現在多く用いられている方法は、放射線治療と化学療法を同時に行う、同時化学放射線療法である。この方法では、両者の相乗効果を期待して抗癌剤をほぼ規定量で投与する場合と、放射線に対する増感作用を期待して、少量の抗癌剤を頻回に投与する場合がある。同時化学放射線療法のメリットとしては、抗腫瘍効果が高まる可能性があげられる。しかし、デメリットとして正常組織に対する急性障害が増強されることが知られている。また、効果判定の際に、それぞれの効果を確認することができない。その他の方法として、放射線治療と化学療法を別々に連続して行う方法である、連続化学放射線療法も行われる場合がある。

近年癌細胞の細胞分裂・増殖に関連するシグナル伝達経路や関連遺伝子に関与する分子を標的とする、いわゆる分子標的薬が次々と開発されている。国内初の動物用分子標的薬である、トセラニブ(パラディア錠、ゾエティス・ジャパン(株)、東京)も先日発売されたばかりであり、動物のがん治療も新たな進展を見せている。当然分子標的薬と放射線治療の相乗効果があるのではないかと考えられ、特に放射線耐性の腫瘍細胞では、上皮成長因子受容体(EGFR)の変異が多く認められたことから、抗EGFR抗体であるセツキシマブ(アービタックス注射液、ブリストル・マイヤーズ(株)、東京)の併用効果が



図5 空間的分割グリッド照射に用いるグリッドブロック  
このグリッドブロックを射出部に装着し、グリッド状のX線を得る。

期待されていた。しかしながら、セツキシマブと放射線治療の併用については、いまだ評価が一定しておらず、その併用効果については明らかになっていない [9, 10]。さらに、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 阻害薬と放射線の併用で消化器障害が増強するとの報告が複数存在する [11-13]。トセラニブも VEGFR 阻害薬であるため、今後放射線治療との併用には十分な注意が必要と思われる。

### 7 空間的分割グリッド照射 (spatially fractionated GRID radiation therapy : SFGRT)

空間的分割グリッド照射 (SFGRT) は、ビームを何本ものグリッド状にして照射する方法である (図5)。通常は巨大な腫瘍に対して、緩和的に単回大線量照射する方法で用いられる [14, 15]。グリッド状に照射するため、正常組織は体積効果によって障害が起きにくく、また、腫瘍は照射されていない部分もバースタンダー効果によって細胞死が起きることを利用している。バースタンダー効果とは、放射線が照射されていない部分にも細胞死が起きる現象で、正確な機序についてはいまだ不明であるが、SFGRTによって、腫瘍壊死因子 (TNF) の発現亢進、セラミドの合成、及びトランスフォーミング増殖因子 (TGF) の発現低下を認め、これらがバースタンダー効果の機序である可能性を指摘している報告がある [16]。

SFGRTは、あまり一般的に行われている方法ではないが、治療が1回で終了できるため、全身状態や、通院あるいは経済的な問題等により複数回の照射が困難である場合に大きなメリットとなる。獣医学領域での報告は存在しないため、現在私たちの施設では dose escalation を行いながら、試験的に症例に使用している。

### 8 大線量小分割照射の問題

放射線治療が高精度されるに従い、線量勾配は急峻となり、照射プロトコールも大線量小分割照射が増加しつつある。また、動物に対する放射線治療は、麻酔による不動化が必須であるため、人のような通常分割照射が行いにくいという側面もある。しかし大線量小分割照射については、通常分割照射と比較して、その生物学的効果の詳細がわかっていない部分も多い。たとえば同じ総線量でも、一回線量が異なると生物学的効果が異なる。そこで異なるプロトコールの治療効果や毒性の予測を行うため LQ モデルという理論がしばしば用いられているが、大線量の場合、LQ モデルがどの程度の精度を持つかについてはよくわかっていない。in vitro の試験では約 6Gy 以上では過大評価する可能性が指摘されており、それを補正したモデルが報告されているが [17, 18]、in vivo の腫瘍がこれらに当てはまるのかについては議論がある。したがって、小分割照射については、今後の治療データの集積が必要であり、LQ モデルについて再評価されるべきであることが指摘されている。

### 9 人材及びコスト面の問題

獣医学分野における放射線治療は徐々に広がりつつあるが、解決しなければならない問題も存在している。その1つは人材の問題である。現状ではほとんどの国内の施設が、放射線治療担当の獣医師 1～数名で、導入時のコミショニング (試運転) から、日常の線量校正及び機器の品質管理、治療計画、照射を行っていると思われる。今後 IMRT や IGRT が広く行われるようになると、その線量検証や機器の品質管理の作業量は大幅に増大することとなる。また、それらに対応するためには、高度な医学物理の知識が必要となってくるため、これらの人材をどうしていくかは非常に大きな問題となってくるだろう。事実国内の医学分野においても、病院専属の医学物理師資格保持者が少なく、品質管理面で問題を抱えていることが指摘されている。

他の問題としてはコストの問題も存在する。一般的に機器の導入時に数億円、また維持費用として人件費まで含めると年間数千万円程度は必要となる。これら的高額な初期投資や必要経費が存在する中、収支を黒字にするのは大変な努力が必要である。個人的には、現在の高度な放射線治療の効果を広く周知し、治療件数を増加させるのが一番重要ではないかと考えている。

### 引用文献

[1] Takahashi S : Conformation radiotherapy. Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer, Acta Radiol Diagn (Stockh), Suppl

- 242:241+ (1965)
- [2] Farrelly J, McEntee MC : A Survey of Veterinary Radiation Facilities in 2010, *Vet Radiol Ultrasound*, in press.
- [3] Covey JL, Farese JP, Bacon NJ, Schallberger SP, Amsellem P, Cavanaugh RP, Milner RJ : Stereotactic radiosurgery and fracture fixation in 6 dogs with appendicular osteosarcoma, *Vet Surg*, 43, 174-181 (2014)
- [4] Mariani CL, Schubert TA, House RA, Wong MA, Hopkins AL, Barnes Heller HL, Milner RJ, Lester NV, Lurie DM, Rajon DA, Friedman WA, Bova FJ : Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs, *Vet Comp Oncol* (2013)
- [5] Nolan MW, Griffin LR, Custis JT, LaRue SM : Stereotactic body radiation therapy for treatment of injection-site sarcomas in cats: 11 cases (2008-2012), *J Am Vet Med Assoc*, 243, 526-531 (2013)
- [6] Fidel J, Lyons J, Tripp C, Houston R, Wheeler B, Ruiz A : Treatment of oral squamous cell carcinoma with accelerated radiation therapy and concomitant carboplatin in cats, *J Vet Intern Med*, 25, 504-510 (2011)
- [7] Marconato L, Nitzl DB, Melzer-Ruess KJ, Keller MA, Buchholz J : Chemotherapy and radiation therapy in 4 dogs with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary tract, *Can Vet J*, 53, 875-879 (2012)
- [8] Williams LE, Pruitt AF, Thrall DE : Chemotherapy followed by abdominal cavity irradiation for feline lymphoblastic lymphoma, *Vet Radiol Ultrasound*, 51, 681-687 (2010)
- [9] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Yousoufian H, Rowinsky EK, Ang KK : Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival, *Lancet Oncol*, 11, 21-28 (2010)
- [10] Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, Galvin JM, Bonner JA, Harris J, El-Naggar AK, Gillison ML, Jordan RC, Konski AA, Thorstad WL, Trotti A, Beitler JJ, Garden AS, Spanos WJ, Yom SS, Axelrod RS : Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation Plus Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522, *J Clin Oncol* (2014)
- [11] Jakob J, Rauch G, Wenz F, Hohenberger P : Phase I trial of concurrent sunitinib and radiation therapy as preoperative treatment for soft tissue sarcoma, *BMJ Open*, 3, e003626 (2013)
- [12] Barney BM, Markovic SN, Laack NN, Miller RC, Sarkaria JN, Macdonald OK, Bauer HJ, Olivier KR : Increased bowel toxicity in patients treated with a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGFI) after stereotactic body radiation therapy (SBRT), *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87, 73-80 (2013)
- [13] Mangoni M, Vozenin MC, Biti G, Deutsch E : Normal tissues toxicities triggered by combined anti-angiogenic and radiation therapies: hurdles might be ahead, *Br J Cancer*, 107, 308-314 (2012)
- [14] Buckley C, Stathakis S, Cashon K, Gutierrez A, Esquivel C, Shi C, Papanikolaou N : Evaluation of a commercially-available block for spatially fractionated radiation therapy, *J Appl Clin Med Phys*, 11, 3163 (2010)
- [15] Neuner G, Mohiuddin MM, Vander Walde N, Goloubeva O, Ha J, Yu CX, Regine WF : High-dose spatially fractionated GRID radiation therapy (SFGRT): a comparison of treatment outcomes with Cerrobend vs. MLC SFGRT, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82, 1642-1649 (2012)
- [16] Penagaricano JA, Griffin R, Corry P, Moros E, Yan Y, Ratanatharathorn V : Spatially fractionated (GRID) therapy for large and bulky tumors, *J Ark Med Soc*, 105, 263-265 (2009)
- [17] Park C, Papiez L, Zhang S, Story M, Timmerman RD : Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70, 847-852 (2008)
- [18] Guerrero M, Li XA : Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy, *Phys Med Biol*, 49, 4825-4835 (2004)