

特集 高精度放射線治療における画像の役割

総説

高精度放射線治療における画像の役割

—放射線生物学的視点を加えて—

高橋 健夫、新保 宗史、本戸 幹人、西村 敬一郎、山野 貴史

埼玉医科大学総合医療センター 放射線科

The role of imaging in the highly precise radiotherapy : A radiation biological point of view

Takeo Takahashi, Munefumi Shinbo, Mikito Hondo,
Keiichiro Nishimura, Takafumi Yamano

Department of Radiology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

要旨

放射線療法の治療計画において正確な画像情報は必須である。特に3次元治療が標準となりつつある現在、腫瘍自体(肉眼的腫瘍体積;GTV)の正確な同定と、放射線治療を施行する際の位置精度情報において画像情報の果たす役割は極めて大きい。定位放射線治療をはじめとして高線量を局所に投与することが可能となり、放射線治療の治療成績は大きく向上しているが、従来以上に放射線生物学的視点を加味して判断することも忘れてはならない。がん遺伝子変異や細胞増殖能などの腫瘍細胞自体の性質と低酸素状態などの腫瘍環境の影響を画像化できれば、IMRT(強度変調照射)などの高精度治療ではさらに効率の良い治療が可能となる。そのためには形態学的画像診断だけでなく、FDG-PETに代表される機能的画像診断の治療計画における役割が今後ますます大きくなると考えられる。

Abstract

Correct image information is important in the treatment planning of radiotherapy. We require correct imaging informations in the identification of gross tumor volume (GTV) and quality assurance of the positioning precision. And not only the anatomical image but also the functional image such as FDG-PET is important in a treatment planning of highly precise radiotherapy. When we are able to diagnose the truly existing range of cancer cells precisely, more highly precise radiotherapy is enabled, and improvement of local control rate is expected. As for the functional imaging, the evaluations of the anoxia environment become important in the radiotherapy as well as the metabolic evaluation of the tumor in future.

Key words

高精度放射線治療、PET、放射線生物学、バイオイメージング、high precision radiotherapy, PET, radiation biology, bio-imaging

別刷請求先：〒350-8550 川越市鴨田辻道町1981

埼玉医科大学総合医療センター 放射線科 高橋健夫

TEL：049-228-3511 FAX：049-226-5284

はじめに

放射線治療の近年の進歩は著しく、定位放射線照射を初めとして高精度な治療が実現している。非侵襲的な定位照射は機器の進歩に伴い体幹部に対しても可能となり、放射線治療によりがんを切らずに治すことが、疾患によって可能となり始めている。また腫瘍の形状に合わせた線量分布の作成が可能な強度変調照射 (IMRT) も行われている。これらの放射線治療の進歩は物理学的側面の関与が大きいわけであるが、さらなる治療成績の向上を目指すためには絶えず物理学的視点と生物学的視点の両側面から考えていく必要がある。高精度放射線治療においては形態画像の果たす役割が非常に大きいわけであるが、細胞の活動度など生物学的因子を加味した画像情報の役割も重要度を増している。

物理学的視点

放射線治療において局所効果を上げるためには線量増加が必要となるが、従来の2次元の通常放射線治療では有害事象の観点から投与線量が限定されてきた。近年、IMRT (強度変調照射) により原発巣ならびにリンパ節領域の形状に合わせた照射が可能となり、周辺の正常組織への線量を減らせることで、従来の放射線治療では70Gy程度が上限であった線量がさらに増加可能となり、有害事象を軽減した上での局所制御の向上が可能となっている。高精度放射線治療を行うためには、(1) 位置精度の高いセットアップと、(2) 標的 (腫瘍病変) の正確な同定が重要である。すなわち日々の照射の正確性を求めるための画像の利用と、照射範囲を正確に決定するための画像利用に分けて画像情報の必要性を考える必要がある。特に治療計画用の画像撮影が、通常の画像診断と異なるのは放射線治療時の患者の体位や位置座標の精度がきわめて重要な点にある。肺などの呼吸性移動が問題となる部位では種々のCT撮像法、例えば呼吸抑制下CTやスロースキャンCT、呼吸器同期CT、4D-CT¹⁾らが工夫され治療計画に用いられている。前立腺癌では超音波画像を用いた位置照合システムも用いられている²⁾。実際の治療計画においては腫瘍の存在範囲の同定が重要である。腫瘍が確実に存在する肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume; GTV) の正確な同定が可能となれば、3次元的に病変局所に

放射線を集中させる定位放射線照射や不整型のターゲットに合わせた線量分布を作成し、かつターゲット内の線量勾配をつけることが可能な強度変調照射 (IMRT) をより効果的に行うことができるであろう。実際、正確に標的を認識したうえで3次元放射線治療を施行した場合、線量増加により局所制御率ならびに生存率の向上が認められる³⁾。肺癌や脳腫瘍においてはPET / CTがGTVの作成において有用であることが多く報告されている⁴⁾。さらに定位放射線治療のように急峻な線量分布を用いる治療では腫瘍の辺縁の同定が極めて重要である (図1)。

生物学的視点

放射線治療を考える上では以上のような物理学的側面に加えて、生物学的側面を考慮する必要がある。X線シミュレーターによる2次元放射線治療が主体の時代には、放射線治療成績の向上には生物学的進歩が大きく貢献してきた。放射線治療において重要な点は治療効果比 (= 正常組織の耐容線量 / 腫瘍の治癒線量) をいかに1以上に保つかである。通常分割照射の場合、(1) 正常組織の急性反応、(2) 正常組織の晩期反応、(3) 腫瘍の局所制御の各因子と線量、分割方法の関連を良く理解する必要がある。その中で照射後の正常組織と修復能の差異に着目した多分割照射や放射線増感剤を用いた照射法、さらには増感効果を有する抗がん剤との

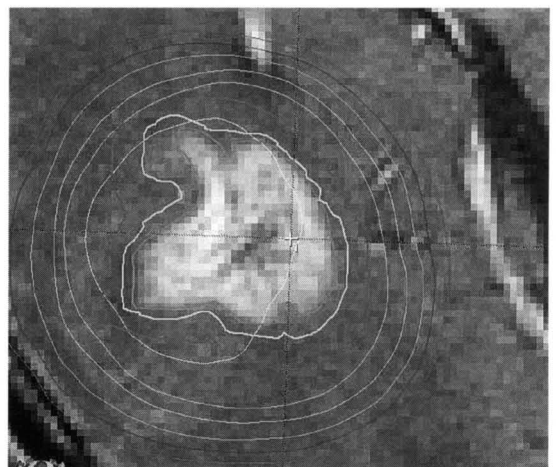


図1.

転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療の線量分布を示す。造影された腫瘍の辺縁の正確な同定や、治療計画時における適切なマージン設定が重要である。

同時併用化学放射線療法などが開発されてきた。特に頭頸部腫瘍における加速多分割照射は成果を上げ、治療成績の向上に寄与してきた。放射線生物学的因子を考える上では(1)腫瘍細胞自身の放射線感受性と、(2)腫瘍組織内の変化(腫瘍再増殖、腫瘍再酸素化)の両面から考える必要がある。腫瘍細胞の放射線感受性に関しては照射後のアポトーシス出現率との正の相関が報告されている。また種々の遺伝子発現(p53, bcl-2など)とアポトーシス出現頻度との正・負の相関も数多く報告されている。近年、DNA損傷修復蛋白(Ku70, Ku80など)の発現程度との相関も子宮頸癌などで報告されつつある⁵⁾。通常これらの因子は病理組織学的検討によるため、画像化により放射線治療計画に利用できればさらに効果的な治療法の開発が期待できる。(2)においては腫瘍内の酸素濃度や低酸素細胞の存在が照射効果に影響を与えることはよく知られている(低酸素環境下では放射線抵抗性)。画像的にみると放射線開始後早期のMRIによるperfusion所見が治療効果と相関しており(図2)、組織内の再酸素化に依存していると考えられる⁶⁾。また照射期間中の細胞増殖分画の変動や加速再増殖などが局所制御や生存率に関連があることが明らかになった。腫瘍組織への照射後に一時的に細胞増殖分画が増加することが報告され⁷⁾、臨床においても放射線治療開始後早期においても確認されている⁸⁾。

通常分割照射の場合、治療経過中の治療効果判定は40Gy前後(4週後)に行われることが一般的であるが、より早期に治療効果判定の予測がつけば治療方針の決定、たとえば化学放射線療法を継続するか手術療法に移行するか等の判断が速やかに行える。子宮頸癌では照射開始1週後の病理組織において、細胞周期における増殖分画の割合が増加した群で予後が良好であったと報告している。これは治療開始早期における放射線感受性の高い周期への再分布(recruitment)を見たものであると考えられている。このように照射開始後早期においては必ずしも腫瘍の死滅程度だけが局所制御率や予後に相関するわけではないので注意を要する。いずれにしてもこの時期におけるFDG-PETを中心とした機能画像により腫瘍の動態を把握できれば、治療方針の決定や放射線治療方法の工夫に大いに役立つと考えられる。

現在普及しつつあるCTやMRI画像を基にした3次元治療計画によるIMRTにおいては投与線量増加が可能となるため、当然局所制御率の向上が見込まれる。このため標的病変に放射線を集中させる工夫や位置精度の向上に関心が向けられてきた。しかし進行癌など多くの場合、定位照射のような極端な線量増加ができないため、さらなる治療成績の向上を図るには生物学的因子を加味した照射方法の工夫が求められている。

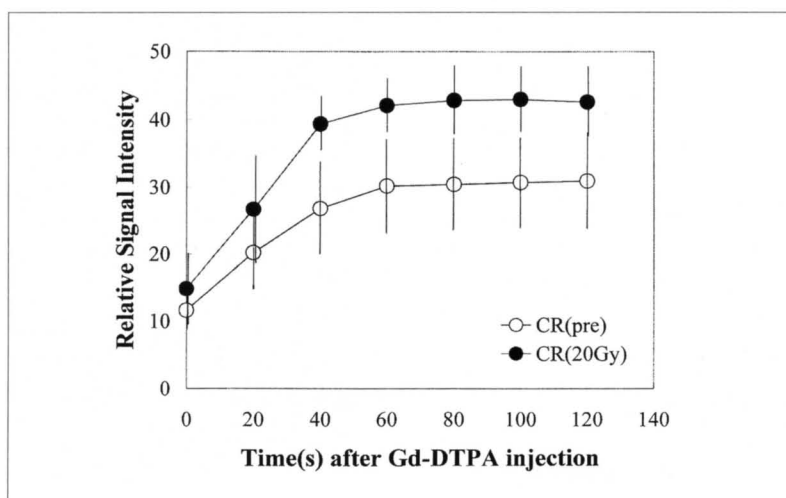


図2. 頭頸部癌患者に対する放射線治療中のMRI perfusion studyによる評価。放射線治療後にCRとなった照射効果が良好な群では、20Gy時点で治療前に比べperfusionの増加が認められる⁶⁾。

バイオイメージングと高精度放射線治療

近年のPET画像検査は細胞内の代謝能を視覚化する点において目覚ましい発展を遂げている。さらにPET/CT検査においてはCTとの組み合わせでさらに診断精度が増しており、放射線治療計画にも用いられ始めている⁹⁾。FDG-PETの有用性は多岐にわたり(1)病期決定、(2)放射線治療計画時の標的の決定、(3)治療効果判定、(4)予後予測などが挙げられる。現在、実際の臨床で放射線治療にFDG-PETが用いられているのは(1)、(2)の観点からである。化学放射線療法が普及してきた食道癌においてはリンパ節転移の有無の同定が他のモダリティに比べ容易であり、照射野範囲の決定に重要な役割を果たしている¹⁰⁾。肺癌では無気肺を伴う場合の肉眼的標的体積の決定や縦隔リンパ節転移の同定に有用である。照射野の設定に際してCTのみの場合とPET/CTを比較したところ、PET情報を加味することでGTVを縮小でき医師間でのばらつきが減じるという報告がなされており^{11) 12)}、PET/CTは治療計画において重要な役割を担うことになると考えられる。切除不能非小細胞肺癌では化学放射線療法が標準治療であり照射は一般的に60Gyが用いられるが、近年さらなる局所制御ならびに治療成績の向上を目指し欧米で予防的照射領域を省き、画像で腫大が明らかな腫瘍病巣に対して3次元的な照射法を用いての線量増加試験が行われている。今後さらにがん細胞が真に存在する病巣の正確な同定が重要となる。肺癌においてはPET/CTがCTに比べ敏感度、特異度ともに良好であるという報告が多い。さらにそのPET/CT所見に基づく治療計画を行った放射線治療後の再発パターンの検討では照射野外の領域リンパ節再発の頻度は低率であったと報告されている¹³⁾。今後、治療計画においてPET画像は必須のものとなると考えられる。

FDG-PETは優れた診断能以外に治療効果判定や治療効果予測にも有用であると報告されている。特に放射線治療開始後早期のSUV値と治療効果の間に相関があると述べているが¹⁴⁾、治療早期に効果予測が可能となれば治療方針の決定(例えば放射線治療継続か手術へ移行するか等)に大いに役立つ。前項でも述べたように治療開始早期に治療効果や予後予測が可能となれば、治療方針の

決定がより容易になる。通常40Gy前後になっての効果判定のため、判定中にいったん照射を休止してしまうと特に扁平上皮癌については治療効果の低下がみられることから、より早期に判定することが望ましい。

FDGは糖代謝に依存し通常酸素環境下で細胞分裂旺盛な細胞に集積するが、近年、アミノ酸代謝イメージングにメチオニン、また細胞増殖評価目的でフルオロチミジン(FLT)を用いたPET検査も開発されつつある。

放射線抵抗性である低酸素細胞集団の画像化も近年試みられ¹⁵⁾、18F標識のニトロイミダゾール誘導体であるFMISO(fluoromisonidazole)やCu-ATSMの開発が進行中である。特に後者の集積機序はFDGと異なり低酸素環境下で細胞分裂が停止している領域に対してであり、今後期待される薬剤である。放射線治療、特にIMRTにおいてはブースト照射の治療計画において有用であると考えられる。低酸素細胞は放射線抵抗性であることから局所再発の大きな要因となっているため、その部分に対し追加ブースト照射を選択に行うことが可能となれば治療成績の向上に結びつく可能性があると考えられる。

細胞内の代謝能に加えがん細胞自体の特徴、すなわち細胞の蛋白や遺伝子発現まで可視化しようという試みも行われ始め、分子イメージングも現実のものとなろうとしている。腫瘍内の細胞動態や放射線抵抗性部分の局在が生物学的画像で把握できれば、IMRTのような腫瘍内の線量強度を変えて行うことでより効果的かつ有害事象をおさえた放射線治療が可能となる。そのためには腫瘍の活動度や正常組織の機能を可視化することが求められる¹²⁾。

アポトーシスの画像化も試みられている¹⁶⁾。照射後のアポトーシス出現率と照射効果の相関はin vitroやin vivoの実験結果で明らかにされており、一般に照射効果が良好な腫瘍においてはアポトーシス出現率が高い。照射期間中の早期におけるアポトーシスの出現頻度は局所制御率予測に有用な可能性がある。ただし固形がんでは基本的にアポトーシスの出現率は高くなくin vitroの結果が臨床にそのまま使えるわけではないことを念頭に置く必要がある。

イメージベースの小線源治療

小線源治療は腫瘍に線量を集中させる治療手段として古くから用いられており、子宮頸癌に対しては腔内照射が重要な役割を担っている。子宮頸癌は進行癌であっても腫瘍に対して腔内照射で十分な線量が投与できれば、外照射との併用で局所制御可能な疾患である。現在の腔内照射は標準化された優れた治療法であるが、この際に線量投与の基本となったのがA点、B点という解剖学的位置座標である。国内では高線量率腔内照射は標準治療が確立し、病期による線量配分は配慮されているが、これらの点を指標に治療計画を行うため、腫瘍サイズや腫瘍の形状には配慮がなされていない。それでも良好な治療成績を得ていることから、外照射と腔内照射の組み合わせ方や線量配分や分割法の面において優れた治療法であるといえる。欧米においても従来はA点線量を基準にしていることには変りなかった。子宮頸癌の診断においてはMRI検査を中心に形状・進展範囲を詳細に検討している中、欧州を中心に腔内照射の見直しが行われ始めており、近年、GEC-ESTROでMRI画像を元にした子宮頸部の腫瘍の形状を基に標的を規定し、それに対する推奨線量を決め腔内照射を行う

方向に急速に変わりつつある¹⁷⁾。今後さらに低酸素細胞の局在分布など生物学的パラメーターを組み込んだ画像診断による評価が可能となれば、さらに最適な線量分布を目指した治療計画が可能となると考えられる。子宮頸癌は扁平上皮癌が主であり、低酸素による影響や細胞動態、遺伝子発現と予後との関連が多く報告されている領域であり、今後の画像診断の進歩が治療計画に反映されればさらに治療成績の向上が期待できる領域である。また前立腺癌においても小線源治療は重要な役割を占めているが、前立腺内の腫瘍の局在範囲が詳細にわかれば、線源を集中的に配置することが可能となるため、今後さらなるマクロ病理レベルの画像診断精度が治療計画に求められるようになると思われる。

結語

放射線治療は局所療法であり、局所の詳細な画像診断が治療計画を行ううえで極めて重要である。単に病変の形状だけでなく腫瘍細胞自体の活動度や腫瘍の置かれている環境の評価が容易に画像を介して可能となれば、より精度が高精度な局所療法が実現すると考えられる。

参考文献

1. Maxim PG, Loo Jr BW, Shirazi H, et al: Quantification of motion of different thoracic locations using four-dimensional computed tomography: Implications for radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69: 1395-1401.
2. Kuban DA, Dong L, Cheung R, et al: Ultrasound-based localization. *Semin Radiat Oncol.* 2005; 15: 180-191.
3. Rosenzweig KE, Fox JL, Yorke E, et al: Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 2005; 103: 2118-2127.
4. Giraud P, Kantor G, Loiseau H, et al: Target definition in the thorax and central nervous system. *Semin Radiat Oncol.* 2005; 15: 146-156.
5. Wilson CR, Davidson SE, Margison GP, et al: Expression of Ku70 correlates with survival in carcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2000; 83: 1702-1706.
6. Takahashi T, Honda N, Hosono M, et al: MRI perfusion study in head and neck cancers for early prediction of response to radiotherapy; a preliminary study. *Austral Asian J Cancer.* 2006; 5: 219-223.
7. Takahashi T, Nakano T, Oka K, Ando K: Transient increase in growth fraction estimated by Ki-67 index after irradiation to human tumor in xenograft. *Anticancer Res* 2004; 24: 107-110.
8. Nakano T, Oka K: Transient increase of growth fraction during fractionated radiation therapy for cervical carcinoma. *Cancer* 1993; 72: 2621-2627.

9. Oka K, Suzuki Y, Nakano T: High growth fraction at 9 Gy of radiotherapy is associated with a good prognosis for patients with cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 2000;89: 1526-1531.
10. Leong T, Everitt C, Yuen K, et al: A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2006;78:254-261.
11. Ashamalla H, Rafla S, Parikh K, et al: The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1016-1023.
12. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, et al: Current status of PET/CT for tumor volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007;57:125-134.
13. Klopp AH, Chang JY, Tucker SL, et al: Intrathoracic patterns of failure for non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography/computed tomography-defined target delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1409-1416.
14. Weber WA, Wieder H: Monitoring chemotherapy and radiotherapy of solid tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;27-37.
15. Rajendran JG, Hendrick KRG, Spence AM, et al: Hypoxia imaging-directed radiation treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:44-53.
16. Murakami Y, Takamatsu H, Taki J, et al: 18F-labelled annexin V: a PET tracer for apoptosis imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:469-474.
17. Haie-Meder C, Pötter R, Limbergen EV, et al: Recommendation from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235-245.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619