

新たに保険収載された 放射線治療

今回の特集は、新たに保険収載された放射線治療として、前立腺癌・腎細胞癌・膵癌・骨転移に対する体幹部定位照射と、アイソトープ治療について第一線でご活躍されている先生方にご執筆頂きました。体幹部定位照射の部分はJASTRO Newsletter115号の特集「肺・肝臓以外の体幹部定位照射の動向～適応の拡大を考える～」の続編に相当します。115号が発行された2015年3月には前立腺・腎臓・膵臓・骨転移に対する体幹部定位放射線治療は保険収載されてはおりませんでした。諸先輩方の尽力により2020年4月には保険収載されました。これらの治療法が日常臨床で行われる機会が増えていることとします。また、アイソトープ治療についても143号「 α 線治療」や119号「非密封放射線療法(内用療法)について」でも特集しておりますが、今回の特集によって保険診療で行われるアイソトープ治療についてご確認頂き、患者へのよりよい医療の提供に繋げて頂けると幸いです。本特集が皆様の日常臨床のお役に立てますと幸いです。

斗南病院 鬼丸力也

前立腺定位照射：保険収載から6年余

●足利赤十字病院 放射線治療科 塚本 信宏

2016年に限局性前立腺癌に対する定位照射(SBRT)が保険適応となりました。NCCNガイドライン前立腺癌(Version 1.2023)には、技術、物理、臨床的に熟練している施設で定位照射は許容されるとされていますが、放射線治療計画ガイドラインや前立腺癌診療ガイドラインではSBRTの記載はほとんどありません。私は2016年当時に勤めていた病院の副院長先生(泌尿器科部長)に呼び出され、前立腺SBRTをやるように言われ本当に困りました。IMRTはすでにやっていましたが、5回で80Gy相当をかけちゃうなんてよほど気をつけないととんでもないことが起こるだろうと思いました。吉岡靖生先生に教えてもらえないと考え、大阪大学まで押しかけていろいろ聞きました。以来6年間、前の勤務地で約420例、別の病院で140例程度のSBRTを行っています。せいぜい6年の経過観察なので、まだ何とも言えませんが、有害事象は多くの報告(文献1-5)と同程度で、とらえやす安心しています。

今回は前立腺SBRTについてのご依頼をいただきましたので、会員の皆様の何かの参考になることを目指し、思いつくままに書いてみます。単なる個人の感想もありますので、読み物としてお楽しみください。

高精度照射から寡分割照射へ

昔の2～4門照射等の外照射では必要な線量がかげられませんでした。IGRT、IMRT等の高精度照射が登場し、処方線量が上がったことで制御率が向上し、手術と同等、特に低リスク群では治って当たり前の治療になりました。それでも治療期間は約2か月と長期で、畜尿、排便管理など手間もかかります。自分ではこんな治療を受けたくない、PSA検査など金輪際受けるものかと思っていました。現在、NCCNガイドラインでは3～5週間程度で終わる中等度寡分割が好ましいとされています。もともと前立腺癌は、一般的な腺癌に比べ、 α/β が小さいことが知られていますので、寡分割照射への流れは必然と思われますが、はじめのうちは周囲臓器の耐容線量が不明なために一回2Gyの通常分割になっていたのだろうと推測されます。

超寡分割照射は、5回程度、1～2週間の照射なのでSBRTと呼ばれていますが、前立腺では、標的が腫瘍でなく、尿道や健常実質を含む前立腺全体であるという点で、いわゆるSBRTとは根本的に異なります。しかし、低い%isodoseで処方する点では、少ない回数のIMRTでもありません。やってみると前立腺のSBRTには独特な事情がいっぱいあります。

前立腺 SBRT では標的内に OAR がある

まず、尿道が標的内にある問題です。普通に考えると尿道の線量制約を超えない処方線量で照射すればよいことになりますが、これでは昔の4門照射とあまり変わりません。尿道と直腸が主なOARですが、これらのOARから離れた前立腺実質には余計にかけても有害事象は増えません。それなら、OARの線量を上げない範囲で前立腺実質の線量を上げようという考えが起きます。ですが、尿道は見えにくいので、自信をもって描出できないことも多いのです。ジョージタウン大学のコリンズ先生から聞いたのは、上げられるところだけ上げたいのだから、「尿道はこれ」という輪郭でなく、「尿道は絶対この中にある」という輪郭さえ描けば十分だということです。コンツールというのは病変や臓器の輪郭と思っていましたが、実は線量分布を最適にするためのガイドにすぎないと知って驚きました。

SBRT におけるマージンの意味

マージンについても驚きの発見がありました。図1はASTRO会員にメールで2018年に調査した直腸側のPTVマージンです(文献6)。通常分割と中程度寡分割では半数以上が5mmで、ほとんど3mm~5mmですが、SBRTでは2/3が3mmで、0mm、2mmを加えると3mm以下がほとんどを占めます。実は線量分布に関して、小線源治療とSBRTを比較した論文はSBRT当初よりあります(文献7)。SBRTの考え方は通常分割や中程度寡分割のようなIMRTの延長ではなく、むしろ小線源に近いのです。線量分布も多様に設定できますので、術者に依存するところも小線源と共通する特徴です。線量制約は重要ですが、線量分布が大事で、DVHは最適化の基準ではなく、最後の制約確認のみに用います。

SBRTでは、比較的少ないマージンでPTVが設定され、急峻な線量勾配でPTVが囲われます。70%~80%程度の低い%isodoseで処方されることが多いようです。急峻な線量勾配で囲まれると、ちょっとのずれで標的の線量が下がりそうですが、そうではありません。一般にSBRTでは、有名な 0.7σ のPTVマージン(文献8)は成立しません。標的内を均一な線量で照射する方法では、照射位置がずれたとき、PTV

の辺縁に半影がかかり線量低下が起こるわけですが、逆方向にずれても、標的内側の線量は一定なので当然線量増加は起こりません。ところが、急峻な線量勾配で囲まれた標的の辺縁部では、線量低下も起こりますが、逆方向にずれたときは線量増加が起こります。ずれがランダムに起これば、辺縁線量は変化しにくいのです。

ではSBRTでマージンは何の役に立つのでしょうか。CTVにそれぞれ3mmマージンと5mmマージンでPTVを作り、PTV辺縁処方を行うと、CTVの辺縁は5mmマージンのほうがより内側になるので、3mmマージンに比べCTVの辺縁線量は高くなります。PTVを急峻な線量勾配で囲むことを前提として考えるSBRTでは、PTVマージンの増加は、空間精度低下への耐性強化ではなく、線量増加として作用するところが意外な点です。サンディエゴサイバーナイフセンターのフラウ先生は病変部の近い辺縁は、実際の前立腺輪郭より大きく囲むといいと教えてくれました。極論するとSBRTではPTVマージンは照射位置精度とあまり関係なく、投与線量と密接に関係し、経験上必要だけ付けているだけという印象です。

金マーカやスぺーサの利用

図2はASTRO会員の金マーカやスぺーサの利用状況です。案外、使われている割合が高いと思いませんか。実際使ってみるとスぺーサは強い味方です。前立腺は照射中のわずかな時間でも数mm動くことがあるといわれています(文献9)。しかも急に動くこともあり、また、変形もあります。今も、どうやったらうまく照射できるのか試行錯誤の毎日ですが、スぺーサが入ると明らかに動きが減りました。Interfractionもintrafractionも両方です。Pitch変動が大きく苦労していたのも嘘のように少なくなり、金マーカ同士の相対位置も安定するようになりましたので、前立腺の変位も変形も減ったものと思います。もちろん、前立腺・直腸間に隙間ができますので、線量分布に利点が大いなのはあたり前です(文献10)。泌尿器科の先生にお願いして入れてもらえるなら、照射時の気苦労がずいぶん減ると思います。

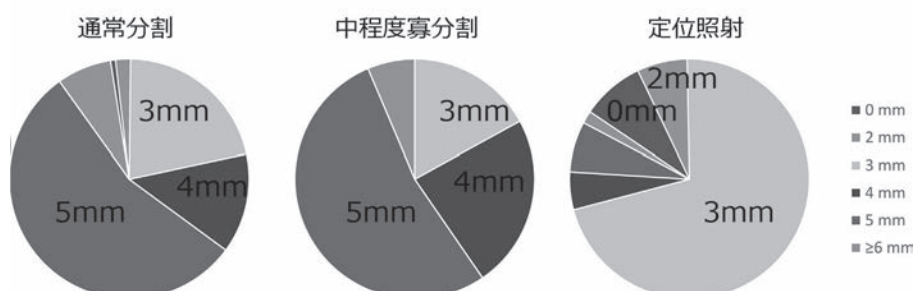


図1 前立腺照射の後方PTVマージンの分割法による違い(文献6 一部改変)

最後に

もしこれから前立腺のSBRTを始めようと思われている先生がいらっしゃいましたら、この治療は特に海外で、すでに多くの経験が蓄積されている治療なので、論文を読むだけでやってみようと思わずに、数多くやっている施設の実際のやり方や考え方を十分に調べてから始めると失敗が少ないと思います。例えば、HYPO-RT-PC（文献3）では、通常分割に比べSBRTの方が、尿路系の急性有害事象についてやや多いとされ、PACE-B（文献5）では同程度と報告されています。どっちが本当？SBRT大丈夫？という話ではありません。SBRTと呼ばれる方法でもいろいろなやり方があって、やり方によって有害事象に差がでるというだけです。患者にとっては結果がすべてですから、あれこれ悩むより、良い結果を出せるやり方をしっかり真似ることはよい考えだと思います。

参考文献

1. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 15;104 (4) :778-789.
2. Katz AJ, Kang J. Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. *Front Oncol*. 2014;4:240
3. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394: 385–95.
4. Dams R, MD, Jiang NY, Fuller DB et al. Stereotactic Body Radiotherapy for High-Risk Localized Carcinoma of the Prostate (SHARP) Consortium: Analysis of 344 Prospectively Treated Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021.110 (3) : 731–737.
5. Tree AC, Ostler P, Voet H et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B) : 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23,1308-1320
6. Lindsay S. Rowe, Jeremy J. Mandia, Kilian E. Salerno et al. Bowel and Bladder Reproducibility in Image Guided Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results of a Patterns of Practice Survey. *Advances in Radiation Oncology* 2022; 7, 100902
7. Fuller DB, Naitoh J, Lee C et al. Virtual HDRSM CyberKnife Treatment for Localized Prostatic Carcinoma: Dosimetry Comparison With HDR Brachytherapy and Preliminary Clinical Observations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70 (5) , 1588–1597.
8. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, et al. The probability of correct target dosage : dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 : 1121-1135, 2000.
9. Xie Y, Djajaputra D, King CR, et al. Intrafractional motion of the prostate during hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:236-246.
10. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Apr 1;97 (5) :976-985

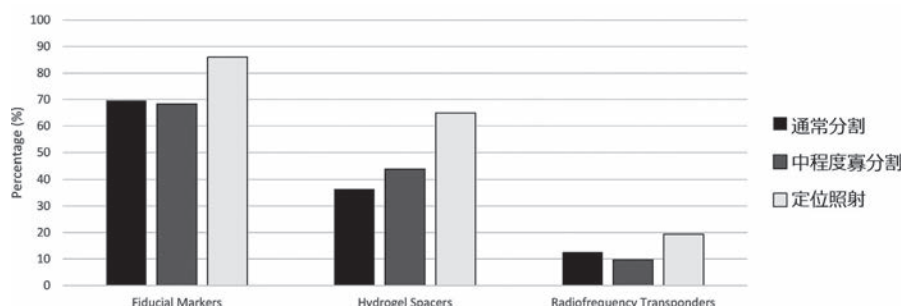


図2 implantable devicesの使用状況 (文献6一部抜粋、改変)

原発性腎癌に対する体幹部定位放射線治療

●山梨大学 小宮山 貴史

【保険診療・ガイドライン上の位置づけ】

2018年の診療報酬改訂において定位放射線治療 (stereotactic body radiation therapy: SBRT) の適応が拡大され、「5cm以下で転移のない原発性腎癌」が保険適応となりました。

ガイドラインでの扱いについてはNCCNガイドライン (Version 4. 2023) においてprimary treatmentのところに手術のほかにablative techniqueやactive surveillanceの記載はありますが、SBRTを含めて放射線治療の記載はありません。また、国内の腎癌診療ガイドライン2017においても局所治療の章に手術療法、経皮凍結療法、ラジオ波焼灼術、監視療法の記載はありますが、やはりSBRTを含めた放射線治療の記載はありません。このことから原発性腎癌の治療でSBRTが選択される割合はまだ低いと考えられます。

【原発性腎癌とSBRT】

従来原発性腎癌は放射線感受性が悪いといわれてきました。このことは腎癌細胞の α/β 値が2.6、6.9と一般的な固形癌細胞の10と比べて小さいこと¹が影響しています。しかしSBRTのように1回高線量の寡分割照射で治療を行う場合には逆にこの特徴が有利に働きます。また、腎臓は並列臓器であることから治療において部分的な高線量域の存在が許容されます。これらのことから原発性腎癌はSBRTの適用に適した病変であるといえます。

後腹膜臓器である腎臓ですが、胸腔内や腹腔内臓器と同様に呼吸性移動が存在することが知られています。自由呼吸下の腎臓の呼吸性移動について4D-CTを用いた62例の検討が報告されています。平均値は左腎0.74cm、右腎0.75cm、最大値は左腎2.15cm、右腎1.92cmという結果でした²。自由呼吸下において腎臓には無視できない呼吸性移動が存在し、SBRTの施行に当たっては病変を含む腎臓の呼吸性移動について症例ごとの評価、対応が欠かせないと考えます。

【治療の実践・治療成績】

線量分割について海外では24-48Gy/3-4分割が、国内では山田班で行われた腎癌に対する定位放射線治療多施設phase I/II臨床試験³で用いられていたプロトコールの60-70Gy/10分割が多く用いられています⁴ (図1)。線量制約について国内では照射腎-

PTVの平均線量がBED3で60Gy未満 (片腎の場合は50Gy未満) といった山田班の線量制約が多く用いられています。

局所制御率は2年で90%以上、全生存率は2年で90%、3年で70%程度です^{5,6}。Grade3-4の有害事象について多くの報告で5%未満と比較的高い安全性が示されています⁴。ただ、有害事象の中で特に注意すべきなのが腎不全です。山梨大学での初期の経験ではI期腎癌13症例 (うち片腎6症例) に60-70Gy/10分割のSBRTを行ったところ、11例 (85%) でbase lineよりも腎不全のgradeが上がりました。Base lineでG2以上の腎不全が認められる症例についてはG3以上の腎不全進行の可能性が高く、注意が必要と考えられます。G4、G5が1例ずつ認められましたが、いずれも片腎の症例であり、片腎の症例については治療の適応や腎臓の線量制約について慎重な検討が必要と考えます⁶。腎不全以外の有害事象では潰瘍、出血、穿孔などの消化管障害に注意が必要です。

他治療との比較については原発性I期腎癌について2004年から2015年のnational cancer data baseを用いた検討が報告されています。腎部分切除、経皮凍結療法、ラジオ波焼灼術、SBRTの4つの治療法が傾向スコアによる調整後に全生存率が比較されました。経皮凍結療法、ラジオ波焼灼術と腎部分切除術の間には有意差が認められませんでした。SBRTは他の3治療すべてに対して有意に低い結果でした⁷。

局所制御は良いが、生存率が十分でないのが腎癌SBRTの現状であり、今後生存率を高めていく治療開発が望まれます。

【画像変化】

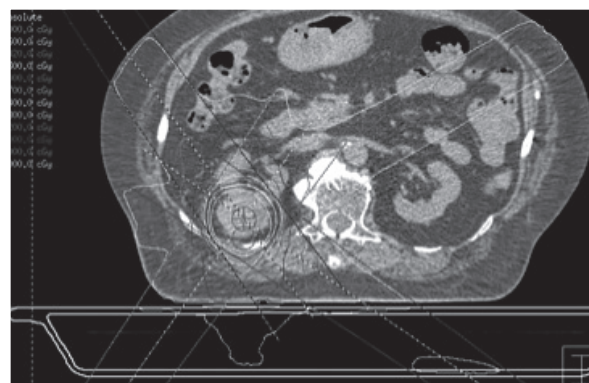


図1) 症例提示 80歳女性
右腎癌 (臨床診断) に対して60 Gy / 10分割 (PTVD95%処方) の定位放射線治療を施行

腎癌SBRT後の画像変化で特徴的なのは腫瘍径の緩徐かつ持続的な縮小と照射腎の萎縮です。

SBRT施行後の腎癌の腫瘍径は年単位かけてゆっくりと持続的に縮小します(図2)。山梨大学でのstage I腎癌13例での検討においてもゆっくりと、持続的な腫瘍縮小効果が報告されています⁶。

もう1点、照射腎については萎縮が認められます(図2)。腎癌SBRT14症例について行われた検討では観察期間中央値17か月の時点で体積の中央値が被照射腎は照射前の82.6%と著明に縮小(萎縮)しているのに対して、対側腎は照射前の99.3%とほぼ変化がなく、萎縮も代償性肥大も認められませんでした。また、照射後の腎体積変化(萎縮の程度)と腎機能(血清クレアチニン値)には関連が認められていません⁸。

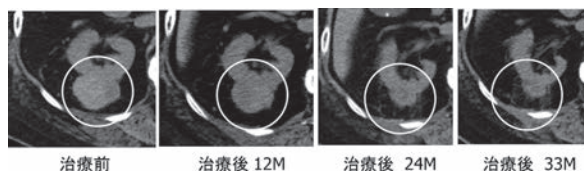


図2)症例提示

図1の症例の治療後経過(腫瘍縮小と腎萎縮)

【まとめ】

腎癌はSBRTに適した特性を持っています。新しく保険適応が認められましたが、ガイドラインに記載はなく実臨床で選択される機会もまだ少ない状態です。局所効果は良好(年単位でゆっくり縮小)ですが、他治療と比較して生存率が低く、今後は生存率を高めるための治療開発が求められます。有害事象は慢性腎不全に注意が必要でとくに片腎症例や治療前の腎機能不良症例については適応や線量制約について慎重な検討が必要です。

文献

- 1.Ning S, Trisler K, Wessels BW, Knox SJ. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer*. 1997 Dec 15;80 (12 Suppl) :2519-28.
- 2.Siva S, Pham D, Gill S, Bressel M, Dang K, Devereux T, Kron T, Foroudi F. An analysis of respiratory induced kidney motion on four-dimensional computed tomography and its implications for stereotactic kidney radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2013 Oct 26;8:248.
- 3.UMIN-CTR: UMIN000004172
- 4.Correa RJM, Louie AV, Zaorsky NG, Lehrer EJ, Ellis R, Ponsky L, Kaplan I, Mahadevan A, Chu W, Swaminath A, Hannan R, Onishi

H, Teh BS, Muacevic A, Lo SS, Staehler M, Siva S. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol Focus*. 2019 Nov;5 (6) :958-969.

- 5.Siva S, Pham D, Kron T, Bressel M, Lam J, Tan TH, Chesson B, Shaw M, Chander S, Gill S, Brook NR, Lawrentschuk N, Murphy DG, Foroudi F. Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: a prospective clinical trial. *BJU Int*. 2017 Nov;120 (5) :623-630.
- 6.Funayama S, Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, Marino K, Araya M, Saito R, Aoki S, Maehata Y, Nonaka H, Tominaga L, Muramatsu J, Nakagomi H, Kamiyama M, Takeda M. Renal Cancer is Not Radioresistant: Slowly but Continuing Shrinkage of the Tumor After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2019 Jan 1;18:1533033818822329.
- 7.Uhlig A, Uhlig J, Trojan L, Kim HS. Stereotactic Body Radiotherapy for Stage I Renal Cell Carcinoma: National Treatment Trends and Outcomes Compared to Partial Nephrectomy and Thermal Ablation. *J Vasc Interv Radiol*. 2020 Apr;31 (4) :564-571.
- 8.Yamamoto T, Kadoya N, Takeda K, Matsushita H, Umezawa R, Sato K, Kubozono M, Ito K, Ishikawa Y, Kozumi M, Takahashi N, Katagiri Y, Onishi H, Jingu K. Renal atrophy after stereotactic body radiotherapy for renal cell carcinoma. *Radiat Oncol*. 2016 May 26;11:72

脊椎 SBRT - 新たな武器を我々はどう使うのか

●がん・感染症センター 都立駒込病院 伊藤 慶

【はじめに】

2020年4月、脊椎転移に対する体幹部定位放射線治療（SBRT）が保険収載されました。脊椎SBRTで特筆すべきは、直列臓器である脊髓と標的が常に隣接している点で、脊髓と腫瘍の間に急峻な線量勾配を形成する必要があります。輪郭描出を行う医師、治療計画を作成する医学物理士、治療体位の再現や位置補正を行う放射線技師、各工程に高い精度が要求される高精度治療の究極型だと認識しています。その結果、脊椎SBRTでは標的への高線量照射が可能となり、従来の緩和照射と比較して高い局所制御割合が示されています⁽¹⁾。

では、この「局所制御に優れた新治療をどういった対象に使用すべきか」、本稿ではそれを皆さんと一緒に考えてみたいと思います。

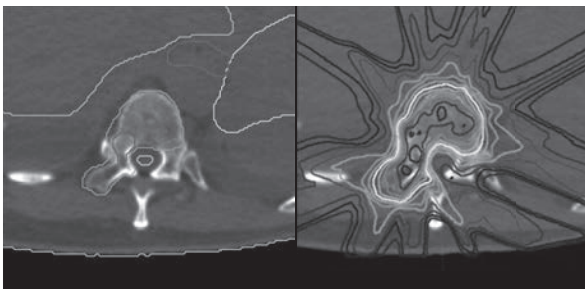


図1 脊椎SBRTの輪郭と線量分布

【診療報酬制度上の記載】

診療報酬制度では「定位放射線治療における体幹部に対する治療については、(中略)直径5センチメートル以下の転移性脊椎腫瘍に対して行った場合にのみ算定し…」と記載されています。つまり、診療報酬上の条件は5cmというサイズのみで、私には「何でもアリ」と書かれているように感じました。しかし、当然この文言は誰彼構わずSBRTを行うことを意図したものではないはずです。

ちなみに、脊椎SBRTに関する報告で5cmを閾値とした臨床成績の違いは示されていないので、5cmは原発性肺癌・肝癌・腎癌SBRTの適応を引用したものと思われます。脊椎SBRTの標的サイズについては、ASTROを始めとする複数のガイドラインで連続2脊椎以下を推奨しており^(2,3)、ほとんどの臨床試験も適格規準に最大連続2脊椎を採用しています。2脊椎はちょうど5cmほどになりますので、結果的には妥当なサイズを示しています。

【治療適応】

保険収載されたことで日常臨床でも用いられる機会が増えた脊椎SBRTですが、「元気な患者だから」「当てやすい病変だから」「保険適応だから」など曖昧な理由でSBRTを選択すべきではないと思います。

具体的には、①有痛性転移、②転移性脊髓圧迫、③オリゴ転移のいずれか（もしくはその重複）が脊椎SBRTの適応になり得ると私は考えています。このように複数の治療適応が存在するため、診療報酬制度ではあえて対象を限定しなかったものと予想されます。以下では、3つの適応それぞれの臨床成績とSBRTが適した症例について論じます。

【①有痛性転移】

既報の遡及的報告によれば脊椎SBRTの疼痛奏効割合は非常に良好です。これは選択バイアスや出版バイアスの影響を受けている可能性があるため、通常照射との比較試験データに注目する必要があります。第III相試験であるRTOG0631試験は、主要評価項目である3か月疼痛奏効割合において、通常照射に対するSBRTの優越性を示しませんでした（SBRT群 40% vs. 通常照射群 57%、 $p=0.99$ ）⁽⁴⁾。一方、SC.24試験は、3か月後の疼痛CR割合でSBRTの優越性を示しました（SBRT群 35% vs. 通常照射群 14%、 $p<0.001$ ）⁽⁵⁾。これらに加え、2件のランダム化第II相試験をまとめたメタ解析では、全適格患者のintention-to-treat解析で3か月疼痛奏効割合に有意差を認めませんでした（SBRT群 45% vs. 通常照射群 36%、リスク比 1.19 [95%信頼区間: 0.93-1.53]）⁽⁶⁾。以上より、SC.24試験を根拠にSBRTは標準治療の一つと言えるものの、RTOG0631試験やメタ解析の結果を踏まえるとSBRTの優越性は不明と解釈できます。本邦の骨転移診療ガイドラインやESTROガイドラインでは疼痛緩和の目的において通常照射を第一選択として推奨しています^(7,8)。

有痛性転移の中でも、「放射線抵抗性腫瘍」「長期予後が期待される患者」「既照射病変」については、通常照射での効果が不十分である可能性が示唆されており、SBRTの恩恵が得られる対象かもしれません。現状、脆弱なエビデンスしか存在しないため、我々JCOG骨転移ワーキンググループでは「照射歴を有する有痛性脊椎転移に対するSBRTと通常照射の比較試験（JCOG2211）」を計画しています。試験立案者の私もどちらの結果に転ぶのか予想できず、一臨床

医としてその結果に強い関心を持っています。

【②転移性脊髄圧迫】

高度な脊髄圧迫に対する標準治療は除圧術+通常照射 (30 Gy/10回) ですが⁽⁹⁾、1年局所増悪割合が約7割との報告から、より強度の高い治療が求められています。

そこで術後照射にSBRTを採用した新たな戦略が試みられています。手術とSBRTの併用療法については、2件の第II相試験とメタ解析において、1年局所増悪割合が約10%、良好な神経機能の維持・改善が報告されています⁽¹⁰⁻¹²⁾。標準治療と直接比較したデータはありませんが、SBRTの高い局所制御割合が患者の利益（歩行機能など）に直接的に繋がるため、SBRTの恩恵が期待できる領域です。

スローンケタリング記念がんセンターの医師によって作成されたNOMS方針決定フレームワークでは、高度な脊髄圧迫に対して分離術+SBRTを第一選択として推奨しています⁽¹³⁾。都立駒込病院でも、分離術を受けた患者（＝6か月以上の予後が期待できる患者）に対しては、基本的にSBRTを選択しています。

【③オリゴ転移】

SBRTの高い局所制御割合と低毒性という治療特性から、SBRTはオリゴ転移に対する転移指向性治療として最も有望です。第III相試験の結果は未だ得られていないものの、適切な対象さえ選択できれば良い結果が得られる可能性は極めて高いと考えています。ここでいう「適切な対象」とはどういったもののでしょうか。

有望な結果を示したSABR-COMET試験では1～2個のみの転移を有する患者が全体の75%、英国の大規模前向き観察研究では95%を占めていました^(14,15)。オリゴ転移は5個以下の転移巣と定義されていますが、SBRTで根治が期待できる対象や生存期間の上乗せが期待できる対象はより限られた集団と考えられます。オリゴ転移SBRT後の予後良好因子として、①若年（65歳もしくは70歳未満）、②全身状態良好（KPS $\geq$ 70）、③緩徐進行、FDG-PET/CTのSUVmax<6.5、④小さい腫瘍（総腫瘍体積<14.8mL）、少ない個数（1-2個）が報告されています^(16,17)。これらの因子を複数満たす患者に対しては、日常臨床でもSBRTを前向きに検討すべきと言えます。

【まとめ】

保険治療と標準治療、目の前の患者にとっての最適な治療。これらは似ているもののしばしば異なります。今回、最適な対象に関する私見を書きましたが、脊椎SBRTのエビデンスが不十分であるため、根拠を持って適応患者の線引きをすることはできません。保険診療上の適応が広く設定されているからこそ、適応判断において我々は臨床医としての真価が問われています。

先生、あなたはこの新たな武器をどう使いますか？

本稿は山梨大学 大西洋教授（JASTRO 健保委員会委員長）に内容のご確認をいただいております。

引用文献

- 1.Zeng KL et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022;114 (2) :293-300.
- 2.Lutz S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79:965-76.
- 3.Jabbari S et al. Cancer J. 2016;22(4):280-9.
- 4.Ryu S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;105:S2-S3.
- 5.Sahgal A et al. Lancet Oncol. 2021;22 (7):1023-1033.
- 6.Ito K et al. Radiat Oncol. 2022;17 (1):156.
- 7.日本臨床腫瘍学会、骨転移診療ガイドライン改訂第2版 2022年、南江堂
- 8.van der Velden J et al. Radiother Oncol. 2022;173:197-206.
- 9.Patchell RA et al. Lancet. 2005;366:643-8.
- 10.Redmond KJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;106 (2):261-268.
- 11.Ito K et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022;112 (1):106-113.
- 12.Faruqi S et al. Pract Radiat Oncol . 2022;12 (2):e65-e78.
- 13.Laufer I et al. Oncologist. 2013;18(6):744-51.
- 14.Palma DA et al. Lancet. 2019;393 (10185):2051-2058.
- 15.Chalkidou A et al. Lancet Oncol. 2021;22 (1):98-106.
- 16.Palma DA et al. Clin Cancer Res. 2015;21 (23):5198-204.
- 17.Greco C et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;104 (3):593-603.

膵臓癌への定位放射線治療について

●国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 稲葉 浩二

定位放射線治療の適応拡大に伴い、膵臓癌への定位放射線治療が保険収載となった。本稿では当院での経験などを基にその現状や課題について述べたい。

一般的に膵臓癌に対して放射線治療を用いるときには化学放射線治療が選択肢となり、ゲムシタビン塩酸塩やS-1を併用した通常分割照射で総線量50-54Gyを1回1.8-2Gyで行う方法が標準的である。しかし、実際には化学療法が施行されることが多く放射線治療が行われることは少ないと思われる。そのため、定位放射線治療が保険適応として認められても、まだまだ定位放射線治療が施行されるのは少ないと思われる。

しかし、膵臓癌は予後が悪いため治療成績を向上させるために様々な取り組みが必要な領域である。放射線治療の分野では強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療といった技術を用いて線量増加の試みが行われてきている。膵癌診療ガイドライン2022年版でもCQ (Clinical Question)として取り上げられており、「局所進行切除不能膵癌に対する放射線療法として、高精度放射線治療（強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療）は推奨されるか？」に対して、「局所進行切除不能膵癌に対して高精度放射線治療を用いた線量増加を行うことを提案する。[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]」となっており、ある程度の期待がこめられている。ガイドラインの解説や明日への提言も含めて読んでいただくことをおすすめしたい。

膵臓癌への定位放射線治療の難しい点はターゲットの近傍に直列臓器である消化管が存在することである。場合によっては消化管はターゲットと接している状態のときもあり、PTVやPRVを設定すると重なりが生じることも多い。そのため、ターゲットへの線量をしっかり担保しながら、かつ消化管の耐容線量を守ることが困難なこともあり、いかにPTVやPRVを小さくできるかが大きなポイントである。正確な位置照合、治療中の呼吸などの動きへの対応、日々の消化管の位置に対応するといった高精度な放射線治療技術が必要である。当院では膵臓癌への放射線治療として通常分割照射も定位放射線治療も行っている。定位放射線治療を行う場合には、現状はほとんどMRリニアックで施行している。実際の照射内容について簡単に述べて現状と課題について確認できればと思う。

定位放射線治療の場合は、定まった線量分割はないが当院では多くの場合50Gy/5分割を用いている。

画像で描出される部位をGTVとして、 $GTV = CTV$ とすることが多いが、微視的進展のリスクは高いと思われるため、そのあたりも考慮してGTVの輪郭描出を行ったり、GTVに0-5mm程度のマージンをとっている。予防的なリンパ節領域への照射は議論のあるところで、あまりおこなってはいないが、照射範囲が大きくならない範囲で安全に照射範囲に含められるときには予防的な線量を照射することも症例によっては検討している。また、正常組織の輪郭描出も非常に大切である。多くの場合、胃、十二指腸に代表される腸管がターゲットに近接するために、その部位との線量のせめぎあいがおこる。特に病変部位に近い部位の腸管の輪郭描出は慎重に行っている。安全面からは消化管に対してはPRVを設定することもあり、0-5mm程度が多い。

治療計画ではPRVを守ることを優先しつつ、可能な範囲でPTVに線量を処方している。PRVとPTVが重なることも多く、その領域には消化管の耐容線量までしか照射できず、30Gyから33Gyと設定している。そのため腸管に接している部位には30-33Gy/5分割程度しか照射できないために、腫瘍線量が低くなる領域があるところは懸念点である。しっかりとした線量がターゲットに入らない場合には不十分な治療になってしまう可能性もある。

実際の照射はMRリニアックの場合は、MRIでの位置照合、位置照合に使用した照射毎のMRIでターゲットと周囲の正常組織の輪郭描出、線量計算・確認、必要におうじて、そのときのターゲットと正常組織に治療計画を最適化：online adaptive radiotherapy、照射中はシネMR画像でモニターしながら迎撃照射（呼吸止めが多い）という手順で定位放射線治療を行っている。1回の治療で計画再立案も含めて60分前後の時間を要する。このような技術を用いることで消化管が近接する領域への定位放射線治療においても、腫瘍には高い線量を照射して、OARの耐容線量を守ることが可能になる。

膵臓癌に対する定位放射線治療が保険収載されたことにより、ひとつの選択肢として患者さんへの提供が可能になったが、膵臓癌の病態を考えるとどの様な症例に局所治療である放射線治療のメリットがあるかなどは今後の課題と思われる。施行症例数が増えるにつれてさまざまな知見や課題が明らかになっていくと思われる。今後も多くの情報がアップデートされていく領域であり、現状でのひとつの治療法として

皆様の参考になれば幸いです。小型の肺癌や小型の肝腫瘍に対する定位放射線治療のように、その有

用性を示し膵臓癌患者への貢献ができればと考えている。

新たに保険収載された核医学治療 (RI 内用療法)

細野 眞¹、李 在俊¹、立野沙織¹、植原拓也¹、中松清志¹、岡嶋 馨²、西村恭昌¹

1. 近畿大学医学部放射線医学教室 (放射線腫瘍学部門)

2. 近畿大学奈良病院放射線科 (腫瘍部門)

はじめに

近年核医学治療 (RI内用療法)の進歩は目覚ましく、2021年6月に¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ルテチウムオキソドトレオチド (¹⁷⁷Lu)、ルタテラ®)が神経内分泌腫瘍の治療薬として、同年12月に¹³¹I-MIBG (3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I)、ライアット®)が褐色細胞腫・パラングリオーマの治療薬として承認された。いずれも患者様・関係者から待望されていたものである。いずれも承認後に薬価収載されたのち2022年4月の診療報酬改定で放射性同位元素内用療法管理料が算定できることとなった。またこれらを含め治療用放射性同位元素による治療で放射線治療病室 (特別措置病室を含め) に入院する際の放射線治療病室管理加算が2,500点から増点され6,370点となった。

ルテチウムオキソドトレオチド (¹⁷⁷Lu) (ルタテラ®)

ルテチウムオキソドトレオチド (¹⁷⁷Lu) はソマトスタチン類似物質にルテチウム-177を結合させたもので¹⁷⁷Lu-DOTATATEとも呼ばれ、商品名ルタテラ®である (図1)。ソマトスタチンは生体内で抑制性に働くホルモンであるが生体内での半減期は2-3分と短く、そのままでは医薬品としては用いにくい。1980年代にソマトスタチンアナログである (非RI標識の) オクトレオチドが合成され医薬品として末端肥大症・下垂体性巨人症、神経内分泌腫瘍の治療に使われるようになった。まもなくオクトレオチドを放射性核種で標識して核医学イメージング (シンチグラフィ) への応用が図られた。1987年に放射性ヨウ素で標識したオクトレオチド [Tyr³]-octreotideが臨床応用され、その数年のちには、 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]-octreotide (「インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In)」) が登場した。これは、オクトレオチドにキレートDTPAを介して¹¹¹In (インジウム-111) を結合させたもので、放射性ヨウ素標識 [Tyr³]-octreotideに比べてより高い腫瘍/正常組織コントラストを得ることができた。ここからソマトスタチンアナログをイットリウム-90 (⁹⁰Y) や¹⁷⁷Luで標識して神経内分泌腫瘍に用いるPRRT (ペプチド受容体放射性核種治療) が発展していった。PRRTはヨーロッ

パを中心に組み込まれ臨床研究としてあるいはコンパッション・ユースとしてさまざまな神経内分泌腫瘍において有効であることが示されたが、厳密な臨床試験がなされないままであった。そこで中腸神経内分泌腫瘍を対象として欧米でNETTER-1試験が実施され、ルテチウムオキソドトレオチド (¹⁷⁷Lu) の安全性・有効性が対照群と比較して検証された。結果は無増悪生存に関するリスクを対照群に比して80%低減するという目覚ましい有効性と高い忍容性が示された。これを元にヨーロッパで2017年に米国で2018年に承認された。日本国内でも患者様をはじめ関係者の切望をうけて富士フイルム富山化学株式会社の企業治験が実施され (参考文献1,2)、2021年6月23日に製造販売承認された。日本国内では対象疾患はソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍とされ発生臓器の制約はない。ルテチウムオキソドトレオチド (¹⁷⁷Lu) 投与後に放射線治療病室 (RI治療病室) または特別措置病室 (一般個室を法令に従って準備した部屋) に入院することになっており、退出基準 (患者の体表面から1mにて18μSv/hの1cm線量当量率) を満たしたのち退院となる。待ち望まれたPRRTの国内導入が実現して高い関心が寄せられ2023年2月時点で全国50施設ほどにて実施されておりさらに増えつつある。

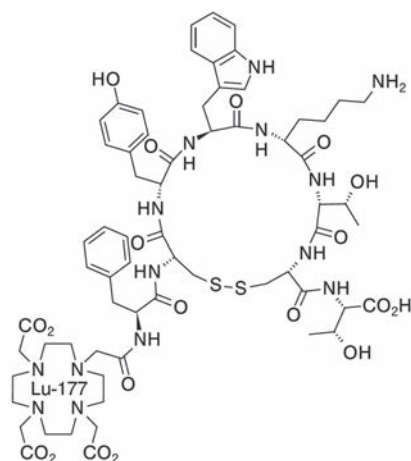


図1 ルテチウムオキソドトレオチド (¹⁷⁷Lu) (添付文書から)

¹³¹I-MIBG (ライアット®)

¹³¹I-MIBGは、MIBG集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ (PPGL) を対象にした核医学治療薬である (図2)。商品名のライアットは Radio Active Iodine ATtacks Tumorsの頭文字に由来するという。¹³¹I-MIBGは交感神経遮断性降圧剤であるグアニジンに類似した3-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) のヨウ素を放射性ヨウ素 (¹³¹I) で置換した化合物で、ノルアドレナリンと同様に受動的拡散とuptake-1の能動的メカニズムで副腎髄質や交感神経終末に取り込まれる。同様にPPGLに取り込まれ放出するベータ線により腫瘍傷害性を示す。効果はPPGLの症状緩和とある程度の腫瘍縮小である。また¹³¹I-MIBGはイメージング製剤として承認され今は供給されていないが、かつては供給されていた時期もあった。なお¹²³I標識3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³I-MIBG) は褐色細胞腫・パラガングリオーマあるいは心交感神経機能のイメージングに承認薬として用いられている。

治療用¹³¹I-MIBGは1980年代半ばから国内で合成されて研究的に臨床の場で治療に使われ始めたが、その後は海外で薬事承認されている治療用¹³¹I-MIBGを患者が個人輸入して自由診療として用いられた時期があった。2011年に厚生労働省からの医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望募集に対して、日本癌治療学会、日本内分泌学会、患者会等が治療用¹³¹I-MIBGの開発を要望した。2012年12月に開催された「第14回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において治療用¹³¹I-MIBGは「医療上の必要性が高い」と評価され、当時の富士フィルムRIファーマ株式会社 (のちに富士フィルム富山化学株式会社、現在はPDRファーマ株式会社) が治療用¹³¹I-MIBGを開発する旨を表明し、ライアット MIBG-I ¹³¹ 静注の承認取得に向けて難治性のPPGL患者を対象とした第II 相臨床試験を実施し (参考文献3)、2021年12月に承認に至った。実施施設は国内で数施設であるが患者様にとっては無くてはならない治療である。また小児の神経芽腫の適応拡大に向けて手続きが進んでいる。

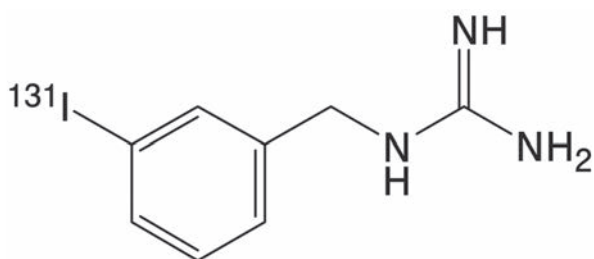


図2 ¹³¹I-MIBG (添付文書から)

まとめ

今後前立腺癌に対する¹⁷⁷Lu PSMAリガンドをはじめさまざまな核医学治療の手法が国内導入される見通しである。それぞれの手法が腫瘍治療のなかでどのように位置づけられるか検討を進めるとともに臨床の場で実施を推進するためのガイドラインや診療報酬、安定した放射性核種供給などの整備がますます求められる。

参考文献

- 1) Kobayashi N, Takano S, Ito K, et al. Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTA0-Tyr3-octreotate in combination with amino acid solution infusion in Japanese patients with somatostatin receptor-positive, progressive neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med* 2021;35 (12):1332-1341.
- 2) Kudo A, Tateishi U, Yoshimura R, et al. Safety and response after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors in phase 1/2 prospective Japanese trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022;29 (4):487-499.
- 3) Inaki A, Shiga T, Tsushima Y, et al. An open-label, single-arm, multi-center, phase II clinical trial of single-dose [¹³¹I] meta-iodobenzylguanidine therapy for patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Nucl Med* 2022;36 (3):267-278.