

## 定位放射線照射における至適な治療計画・線量処方を考える

名古屋大学大学院医学系研究科 量子介入治療学 大宝和博

約半世紀前に脳疾患に対するガンマナイフ（GKRS）の開発で産声を上げた光子線定位放射線照射（stereotactic irradiation 以下、STI）は、現在高精度対応汎用リニアックを含む様々な機器により多様な照射技術で体幹部を含め広く行われている。しかし至適な線量分布（治療計画法）、線量処方法、線量分割の認識は脳、体幹部いずれも未だ施設間差異が大きい。至適線量分布の認識の違いにより必然的に異なる治療計画が施行されることになる。STIは本来、狭義には標的（GTV-CTV）への十分な線量担保と周囲正常組織の可及的線量軽減の点で最もバランスの良い線量分布にて1回高線量を少数分割で高精度に照射する ablativ radiotherapy と称される治療であることを念頭におき標題について考察する。

### I. 至適な線量分布（治療計画法）

STIの至適線量分布を考えるにあたり、まず脳転移、末梢肺腫瘍など GTV・CTV 境界が（比較的）明瞭で、高精度担保により PTV 内の正常組織が少なくリスク臓器を包含しない状況を前提とする。至適線量分布として PTV に対する高い①線量原体性（dose conformity）と②急峻な PTV 外線量減衰（steep dose gradient）に異論はないと思われるが、③PTV 線量均一性に関しては未だ混沌としており国内では特に肺腫瘍で均一（10%以内）であることが望ましいとされ、また脳転移に対するリニアック STI では PTV を 80%等線量で囲むのが一般的とされてきた（ガイドライン 2012）。

三次元原体照射（3D-CRT）では isocenter ないしは近傍の線量評価点で処方し PTV をなるべく 95%線量以上で包含するよう計画される。辺縁線量（D95）として 95%線量（以上）が目標値（暗黙の了解）であるが、各 multileaf collimator（MLC）に特有な半影を考慮した適切な leaf margin が設定されない場合 90%以下と不十分な場合もある。また、症例に関わらず一律に 5 mm 程度の等方性（均等）leaf margin を設定し 95% isodose cover が不十分な場合（特に頭尾方向）も少なくない。

一方、STIの線量分布（治療計画法）、線量処方法は 3D-CRT と大きく異なる。ガンマナイフでは 50% isodose cover を主体とした不均一標的線量、辺縁処方が現在でも一般的である。また体幹部 STI（SBRT、SABR）ではパイオニアである Blomgren ら（スウェーデン）、植松らはそれぞれ 67%、80% isodose cover 程度での不均一標的線量、辺縁処方で 1990 年代前半に開始した。欧米では不均一標的線量、辺縁処方がその後も現在に至るまで主流である。STI では標的線量の不均一性、すなわち標的内側の急峻な線量増加、中心部高線量が腫瘍内部の乏血性、低酸素状態への効果増強に寄与する期待もあり積極的に許容されてきたが、その意義は 3D-CRT に対する線量分布上の優位性にもある。脳、体幹部を問わず 90-95% isodose に比べ 80%以下の isodose cover ではより conformal で dose gradient に優れた線量分布を作成しやすい。前者ではなるべく conformal な分布を得るには多方向、広範囲からの beam 配置を必要とするが、後者ではより限られた方向からでも可能で肺では対側肺からの beam 入射を回避しやすい。標的線量の均一性と dose gradient の急峻さは相反する点を認識すべきである。肺腫瘍では GTV に通常 5 mm 以上の margin が付加され PTV が設定されるが、高精度ほど PTV 辺縁は実質肺組織（もしくは胸壁など）であり、局所制御に最も関連するのは GTV（～ITV）辺縁線量と考えられ、PTV 内側の急峻な線量増加は実質的な GTV 線量増加に寄与し有益と考えられる。特に周囲を肺組織のみで囲まれた小型末梢肺腫瘍（island type）は GTV 内の側方電子平衡が成立しづらく、GTV 線量担保にはより不均一な PTV 線量が望ましい（*Med Dosim* 40:248;2015）。

GKRS では 8、14 mm collimator（single shot）で dose gradient が最も急峻なのは 52、66% isodose で、multi-shot では shots の重なりで最大線量は高くなるため 40-45% isodose cover が dose gradient の点で有利であるとされる（Paddick 2006）。しばしば shot を target からはみ出す（=leaf margin を多めに付加）ように置かないと達成困難な 50%以上の isodose cover に固執する必要はないかもしれない。リニアック定位では、脳で 80% isodose より低

い (60-) 70% isodose cover が conformity、gradient、GTV 線量担保の点で最適とする報告がある。体幹部では肺で 60% isodose が、肝臓で 70% isodose がそれぞれ罹患臓器の線量軽減、dose conformity 等の点で最適とする報告など (superposition 法)、GKRS のようなより不均一な標的線量を支持する報告が増えている。国内でも最近のガイドライン (2016) では、脳での 80% isodose cover が一般的、肺での 10%以内の線量均一性という記載はいずれもそれぞれ変更、削除された。肺 STI の臨床試験も 80% isodose cover 処方など不均一 PTV 線量、辺縁処方の方向に移行しつつある。これまで国内のかんりの施設が 3D-CRT と STI の線量分布の差異を混同してきた面がある。今一度、各施設で施行されている STI 線量分布が適切かどうか、後述の線量処方法を含め見直されることをお勧めしたい。

60~70% isodose cover plan 作成には 3D-CRT とは全く異なる方法が必要である。Leaf margin は PTV edge に対し 0~マイナス設定 (-5mm 以下も) となることが多く、基本的に PTV が大きいほど照射野 (leaf margin) を狭くする必要がある。Conformal な分布を得るには不均等 (非等方性) な leaf margin 設定が必要である。実際の計画では特に回転原体で dummy target (形状修正した modified CTV など) に対する MLC fit が至便である。しかし本来望ましい線量分布作成のためには“原体照射”的な forward plan では限界があり、inverse plan による標的“部分”照射の積み重ねによる最適化 (VMAT など) が今後中心的な役割を担うであろう。不整形 PTV、リスク臓器近接例では VMAT は一層有用である。その際には標的内側で急峻に線量増加するよう標的内部に dummy 構造を設定し線量制約を加えるなどの工夫が有用である。また、肺 VMAT-STI では計算精度の低いアルゴリズムで作成し X-ray voxel Monte Carlo (XVMC) 再計算するより最初から XVMC 計算での最適化が望ましい。

## II. 線量処方法、線量分割

3D-CRT ではアイソセンター (近傍) 処方が一般的であるのに対し、STI では計画者の意図、治療 protocol の違いにより PTV 線量不均一性が異なるため PTV 辺縁 (D95%など) での処方線量規定がより重要である。それに加え PTV 線量不均一性が分かるよう辺縁線量の % isodose (100%=Dmax or isocenter) を明記すべきである。PTV 平均線量や ICRU 評価点線量も重要な線量評価指標である。さらに肺では最も局所制御に関連すると考えられる CTV (GTV) 辺縁線量の評価 (推定) も重要である (同じ PTV 辺縁線量でも標的線量不均一性や胸壁接触有無等により異なるため)。

脳転移 SRS の推奨線量として国内で圧倒的多数の臨床経験に基づく GKRS の線量処方は参考になる (JLKG0901)。4 cc 未満で 22 Gy(20-24)程度。しかし留意すべきは margin なしの造影病変 (=PTV) 辺縁に対する 50% isodose 主体の線量処方 (D99 程度?) であり、特にマスク固定のリニアック定位で 2 mm 程度の margin を付けた PTV への同等の線量処方は正常脳被曝体積が有意に確実に増加する点に注意すべきである (脳壊死リスク増加)。一方で、80% isodose cover での 18-20 Gy 処方では中心線量は 25 Gy 以下と GKRS に比べ優位に低くなり局所制御の低下につながりやすい。脳 SRS では V12 Gy が 5-10 cc 以内でも脳壊死発生は 20%未満で、それ以上では有意に増加する (QUANTEC 2010)。脳壊死発生を 5%以下にするには 3 cm はおろか 1.5 cm 程度以上でも SRS 適用は慎重にすべきで、分割 SRT を考慮すべきことを示唆する。脳は局所高線量被曝にも脆弱 (SRS での V22 Gy) であり、PTV でなく CTV に対し線量分布を作成し PTV 辺縁に最低限の線量が担保されているか確認するのも一法である。

肺臓炎に関連する線量因子として肺平均線量、V20 Gy などが用いられるが、そもそも線量分割数の差異 (4-5 回、30 回) で生物学的効果が異なることは言うまでもなく注意が必要である。最近の国内臨床試験でも V20 の制約は  $\leq 20\%$  (4 分割) とされることが多いが、 $\geq 5.8\%$  (PTV 外肺) で 43%の症候性肺炎が発生したとする報告 (JROBP 83:e545;2012) もありより厳しい制約が望ましい。また、局所高線量も喀血発症など晩期肺障害との関連が報告されており、肺線量は PTV 外ではなく GTV 外を評価すべきである。MD Anderson の 1000 例以上の解析から BED10 として PTV D95 で 86 Gy 以上 (42 Gy/4 分割相当)、PTV 平均で 130 Gy 以上 (55 Gy/4 分割相当) が局所制御に望ましい線量と報告された (JROBP 95:1226;2016)。Clarkson 法での isocenter 48 Gy/4 分割 (JCOG0403)

は PTV D95 で 42 Gy 相当と推定され (superposition)、局所制御不十分さは辺縁線量の不足ではなく平均線量の不足、いわば標的線量均一性の弊害であることが示唆される。現在、国内では線量増加の趨勢が強いが、前述の肺臓炎発生リスクを考慮すると安易な辺縁線量増加には慎重であるべきで、辺縁線量を増加するよりも標的内部の線量を増加させ、PTV 外線量を軽減する方法へのシフトが至適ではないかと考える。また腫瘍制御線量と安全性の双方を担保するには少数分割に固執せず、脳を含めて体積効果を考慮し標的体積が大きいほど分割数を増加することも考慮すべきである。

### III. おわりに

STI の至適な線量分布、計画法、線量処方について基本的な考え方を述べた。しかしこれは原則であって、実際には脳転移なら病変辺縁の明瞭さなど病態に応じて特に標的線量均一性、線量分割は個々に判断、調整されるべきである。例えば、脳転移術後腫瘍床に対する予防 SRT では CTV 境界は不明瞭かつ動的であるため、均一性高めの線量分布が至適な場合が多い。また、PTV 内にリスク臓器が包含され VMAT でも回避しがたい場合 (視交叉を巻き込む下垂体腫瘍など) では線量均一性を重視した 90-95% isodose cover で ~54 Gy/30 分割 (視交叉) 程度の通常分割照射を STI の精度で行う方法が有用である。画像誘導の進歩を背景に線量分割の自由度が向上するなか、脳 3 cm、体幹部 5 cm を超える病態に対しても線量分割数を増加した STI の適用が有用な場合もある。このように機器、ソフト、照射技術の進歩により STI はその potential をさらに高めている。高精度対応汎用リニアックでも活用次第でかなりの STI 含む高精度照射に対応可能であること、そして現状の光子線治療はまだ多くの改善、発展、普及の余地があることを最後に申し添えたい。