

「放射線治療の進展と治療法について」

慶應義塾大学 茂松 直之 先生

私、慶應病院の放射線科の茂松と申します。このたびは、江川先生、阿曾沼先生、このような機会を作っていただきましてありがとうございます。

がん治療の中の手術、抗がん剤と、もうひとつの3本柱のひとつである放射線治療ということで、放射線治療は、最近ものすごく進歩しています。その話も最後にしますが、本日は、なぜ放射線ががんに効くのかというお話からさせていただきたいと思います。本日の内容としましては、放射線の歴史、生物学ですが、これが非常に重要です。それから、放射線は合併症が怖いということがありますので合併症のお話と、それから最新の放射線治療について、順番にお話させていただきます。

放射線の歴史ですが、110年くらい前にレントゲンがX線を発見したことで放射線が始まるのですが、その1年後には喉頭がんの治療をしています。キュリーが1898年にラジウムを発見し、今から約100年前の1903年に子宮がんの治療に使われました。放射線が発見されて、診断よりも治療の方が先に進んでいったんですね。放射線が発見されてがんに効くということが、その時になぜ分かったのか、私にもよく分かりませんが、治療というのは、100年の歴史を経て研究されているわけであります。キュリーは娘さんと実験をしていたのですが、2人とも白血病で亡くなっています。キュリーが書いたメモが残っているのですが、ラジウムを手で持って実験をしております、メモを書いたものを乾板で焼きますと、いまだにメモから放射線が出ております。そういうものを使って実験をしていたわけで、それで飲み食いをして被爆をし、おそらく白血病になったということで、放射線の怖さがまだ分かっていなかった時代であります。当時は、放射線診断をする際も、医者が被爆をしながら診ていました。(写真を示し)デモンストレーションでこのようなかたちで皆見えています。この方は予防着を着ていますが、皆さん放射線を浴びながら見えています。治療に至っても、当時の乳がんの治療において、この放射線科医は被曝しながら治療をしていたということです。キュリーは、ラジウムを用いて手がぼろぼろになりました。ベクレルは、ラジウム管を胸のポケットに入れていたんですね。そうしたところ、胸にひどいやけどを負ったということです。これはなぜだろう、というところから放射線生物学が始まったわけです。(写真を示し)これはつい最近の、高名な放射線診断医の手ですが、この方は長年手で胃を押しながら胃の透視をやっていたところ、指に皮膚がんが出てきてしまったということです。がんを治すのですが、がんを発生させるというのも放射線の性質です。

なぜそれが起きるのだろうかということで発展したのが、放射線生物学という学問です。放射線は一体何に効くかということですが、放射線は染色体、遺伝子を攻撃します。放射線による影響は、DNAを切ることから始まります。遺伝子が破壊されるということです。ヒトの染色体は46本ありますが、この染色体が切れるということが放射線の影響の始まりで

す。染色体を拡大してみますと、このように細かい構造があり、最終的にワトソン、クリックの二本鎖の DNA になるわけですが、このように分子構造が現在は分かるようになり、遺伝子構造の多くが解明されています。この遺伝子が切れるところから始まります。放射線の生物学的作用は、まず放射線で電離が起きます。体に放射線が当たると、体の中に電子ができ、物理的過程で光電効果やコンプトン散乱により、電離が起こります。その電離が DNA を傷害し、それが遺伝子を切断して細胞を殺します。こういう段階を経ていくのが放射線の作用です。光電効果やコンプトン散乱については省略しますが、色々な物理的過程で、まず電子ができます。その電子が水を攻撃して水酸基ラジカルというものができ、遺伝子を切断します。あるいは、電子そのものが遺伝子を切断することがあるのですが、これが生物学的作用の第一歩です。遺伝子が破壊されるということが放射線の作用です。遺伝子は 2 本あるわけですが、1 本破壊されると一本鎖傷害、2 本破壊されると二本鎖傷害、いっぺんに 2 本同じところで切れると、DNA が切れてしまいます。この切断が、放射線の生物学的作用の一番大きな作用です。一本鎖傷害など、小さな傷害は直せます。Repair、相手を作り直すという機能がありまして、正常の細胞は直せるのですが、一度切れてしまうと直せないということです。DNA が切れると遺伝子が切れやすから、一部分が取れてしまったり、切れたところがくっついて輪を作ったり、1 本入れ替わったり、あるいは、ダイセントリックと言う変な DNA ができるという傷害が顕微鏡で観察できます。実際に顕微鏡で観察しますと、切れた破片が見えたり、ダイセントリックやトリセントリック、リング（輪）、フラグメント（切れ端）というように、変な遺伝子が観察できます。細胞はすぐには死にませんが、遺伝子が切れると、次にその細胞が分裂する時に染色体異常が起き、相手を作れなくて細胞死をもたらします。ですから、放射線で DNA が切れて染色体が切れると、その細胞が分裂時に相手を作れず、2 つになれなくて死ぬというのが放射線の傷害です。先ほど出てきましたように、片方だけに小さい傷害が残っていると、将来的に発がんとか遺伝子異常が起こるわけですが、大きな傷害はその細胞を死亡させることになります。放射線の量によってどの程度の細胞が死んでゆくかを示したグラフです。放射線をかけないと全く死なずに 100%生き残っていますが、放射線量が増えると指数関数的に細胞が死んでゆきます。小さな傷害は直せるのでなかなか死なないのですが、ある程度放射線がかかると、直せなくなって死んでしまいます。こういう生存率曲線を示すのが、放射線照射による細胞死の特徴であります。これを放射線生物学で数式を作って、細胞生存率曲線をフィットさせるわけです。色々な式を作り、放射線の効果を研究していくというのが放射線生物学のひとつの目的で、放射線の線量がどうなったらどれくらい細胞が死ぬかということ予測する学問です。細胞の感受性によって色々違うのですが、それを探求します。昔は、放射線が効くか効かないかということは経験則でしか分からなかったのですが、学問にしていこうというのが放射線生物学です。

がんも死んでくれるのですが、正常組織も放射線で破壊されてしまうということで、放射線の合併症が大きな問題になるわけです。放射線を外からかける際には、どう工夫しても

皮膚を始め、正常組織が照射されてしまいますので、がんを殺すためにはそれなりの代償を払わなければいけないというのが放射線照射の限界です。ですから、正常組織に大きな障害を与えない量でがんをやっつけられるかどうかということが課題となります。残念ながら、10 数年前までの放射線治療では、がんを死滅できる線量を与えると正常組織も破壊されてしまう、大きな合併症が出るという時代が長く、放射線ではがんが治せないことが多かったわけです。感受性が非常に高いがんは治せるのですが、先ほどからお話が出ていた肺がん等、感受性の低いがんは、残念ながら放射線では叩けないという時代が長かったわけです。どういう合併症があるかということ、すぐ起こる合併症と、後々起こる合併症があります。すぐ起こる合併症は行っている最中に発生しますが、終わると良くなりますので我々も心配しないのですが、やがて起こる合併症、数ヶ月、数年経って起こる合併症というのは、行っている最中は何が起こるか分からないのですが、いったん起こると命取りになる合併症が多いのです。皮膚に潰瘍ができたり、消化管に穴が開いたり、骨が壊死を起こしてしまったり、そういうものは行っている最中は分かりません。3ヶ月、1年経って、がんは治ったけれど合併症が起こってきてしまい、そちらで命を落とすという方が怖いわけです。急性の合併症は皮膚炎、粘膜炎です。皮膚が赤くなってやけどを起こしたり、胃腸炎を起こして下痢を起こしたり、また白血球が下がるといったことが起こるのですが、放射線照射が終われば元に戻ります。急性の合併症はあまり心配ないのですが、狭窄、潰瘍などの消化管障害、正常組織が死んでしまう壊死、あるいは発がんが起こるといような合併症の方が怖いわけで、これをいかに予測するかということが、放射線治療のもうひとつの難しいところです。(写真を示し) この程度の皮膚炎はすぐに良くなります。こちらは頭頸部がんですが、広い範囲に放射線をかけると耳などが強く日焼けを起こします。粘膜も放射線に非常に弱いので、舌炎や食道炎が起こりますが、すぐに良くなります。嫌な慢性合併症としては、放射線が肺にかかると放射性肺炎を起こして機能を落としてしまいます。放射性肺臓炎は、結構大変な合併症となる場合もあります。放射性白内障は、手術すれば良くなります。消化管の狭窄などが起こると手術が必要になります。この方は、子宮頸がん放射線治療を行い、横行結腸に放射線がかかり過ぎて狭窄を起こし、イレウス(腸閉塞)を起こして手術になりました。こういった慢性の合併症はすぐには起こらず、数ヶ月、あるいは数年経って起こってくるので大変怖い合併症です。また、正常組織に放射線がかかり過ぎると正常組織の壊死が起こります。また、頻度は低いですが二次発がんがとても嫌な合併症です。

放射線治療の限界は、正常組織が耐えられる量が限界で、その量でがんが死んでくれるかどうかということです。いっぱいかけられればどんながんでも放射線で叩けますけれども、正常組織もそれで破壊されてしまいます。正常組織の障害で命を落とすことになるので、正常組織が耐えられる量で治せるか治せないかということです。10 年前までに行われていた放射線治療は、毎日毎日少しずつ照射して、50~60Gy くらいまでしかかけられませんでした。1回 2Gy で、25 回から 30 回が限界で、これ以上かけると正常組織に合併症が

出てしまうので、ここまでかけて治るか治らないかという勝負だったわけで、治らないがんの方が多かったというのが10年前までの放射線治療です。

それに対して、正常組織の障害を増やさずに腫瘍に効果を増大させるための対策を、我々は10年ほど前から考えてきたわけです。腫瘍だけに放射線をかけて、正常組織にかからなくて済めばよいわけですから、腫瘍だけに放射線をかける方法です。まず、腔内組織内照射が挙げられます。腔内というのは、子宮や食道の中に放射線源を入れて照射します。あるいは、組織内というのは、腔が無くて舌や前立腺に針を刺してそこに放射線物質を入れます。がん組織の中に放射線源を入れてしまうわけです。そうすると、正常組織の線量が低減でき古くから行われてきた治療です。

次に、「定位的放射線照射」というのは数年前から始まったもので、コンピューター制御で3次元で腫瘍部分だけに照射が集中できるように多方向から放射線をかけます。こういった方法が、ここ数年で非常に発達してきました。

また、「重粒子線治療」については皆さんご存知だと思いますが、日本で始まり、重粒子という非常に大きな粒子を使います。炭素の粒子を使っているのですが、それを使うと腫瘍だけに放射線がかかることができ、正常組織に放射線をかけないようにすることが可能で、またX線に比べ非常に強い効果が得られます。

あとは、抗がん剤の併用が多くのがんに行われるようになりました。抗がん剤を併用すると、放射線の効果が高められます。同じ60Gyかけるにしても、同時に化学療法を行えば、非常に強い放射線の治療効果が得られます。抗がん剤と放射線を同時に使う方法は、多くのがんで行われています。

「腔内照射」は、腔の中に放射線源を入れるのですが、一番古くからやっているのは子宮頸がんです。子宮頸がんでは、「Ir-192 (イリジウム)」という放射線源を使います。Ir-192が、管を通して自動的にがんの内部に入る仕組みです。肺がんの場合は、気管支鏡で器具を装着しておいて、Ir-192が気管支内に入ります。子宮頸がんに関しては、手術と放射線治療、どちらもほぼ同じ治療成績と言われています。日本では手術が多く行われますが、欧米では放射線治療が多く行われています。外からかけると皮膚とか消化管にどうしても放射線がかかってしまうわけですが、子宮だけに放射線を集められるので、高い線量がかげられるということです。実際には、子宮の中と膣の入り口に器具を装着しまして、3本の管で放射線源を入れていくという方法です。子宮頸がんは子宮の入り口のところにできますので、ここに非常に高い線量をかけられるということで治療効果が上げられます。(レントゲン写真を示し) これは子宮で、これが子宮頸がんなのですが、これだけ大きかったがんでも照射により消えてしまっています。

治療成績ですが、各ステージによって放射線治療と手術療法で、ほぼ同じ治療成績が出ています。どちらがよいかは非常に難しいところで、一長一短があります。手術の方が勝負は早い。放射線治療は、お腹を開けないで治せます。ただ、時間はかかります。日本では手術が中心に行われています。手術ができないⅢ期、Ⅳ期は、放射線治療が日本でも選択

されています。Ⅰ期、Ⅱ期は日本では手術が選択されていますが、欧米ではⅠ期からⅣ期まで、全て放射線、抗がん剤治療が選択されています。

次に、「組織内照射」ですが、腔の中に入れるのではなく刺す治療です。舌がんと前立腺がんが一番有名です。舌がんの治療は、大昔から行われています。前立腺がんの治療は、日本で始まって今年で5年目になります。欧米では10数年前から行っていたのですが、日本では、前立腺がんへの組織内照射は始まって5年目です。舌がんは、舌に針を刺すのですが、腔のあるところではないですから施術的操作が加わるわけですが、腔のない舌に針を刺して、先ほどと同じように Ir-192 の線源を配置していきます。これも手術と同等の治療成績で、舌を切らなくて済みます。舌がんで舌を切りますと、飲み込みが悪くなる、しゃべりにくくなる、味が悪くなるという障害が起こるわけですが、舌を失わないで切らずに治せるのが放射線治療ということになります。早期の舌がんには適用があり、手術と同様の治療成績が出るということです。(写真を示して) こちらは低線量率のイリジウム照射の写真です。これは2cm くらいの舌がんですが、照射後きれいに治っています。手術と放射線の両方を行うこともあります。手術を行って放射線を行う。あるいは、放射線を行って、再発してきたら手術を行うということです。その辺りは外科医と争っているわけではなく、口腔外科・耳鼻科の先生と毎週話し合いを持ちながらやっています。

次に、前立腺がんの組織内照射です。日本では5年前に始まりました。欧米では10年以上前から行っていた治療で、前立腺がんの治療は日本でも大きく変わってきました。罹患率だけを見ると、前立腺がんはものすごく増えています。実際に数が増えたのではなく、男性の方は健康診断で測られた方も多いかもかもしれませんが、PSA (Prostate Specific Antigen) という前立腺のマーカーによって多く発見されるようになりました。PSA 値が高いと、非常に高率で前立腺がんがあります。血液を採って、次の日には結果が出ます。それが4以上だとがんの疑いで、10以上だと高率にがんを診断できるというくらい、明快な診断法です。もう少しで罹患率は胃がんを抜きます。肺がんも増えていますが、肺がんは前立腺がんが今後トップ争いです。幸い早期に見つかる方が増えてきました。前立腺がんというのは、前立腺肥大症と症状がほぼ同じで、尿が出にくいとか、夜間頻尿などで病院を受診しても、前立腺がんなのか前立腺肥大なのかは分からないのですが、PSA を測定するとがんの診断が分かる時代になってきました。PSA が少し高いと病院に来られるという方が増えています。前立腺がんは、高齢者に多いことは確かです。80歳以上の方は、前立腺がんを持っている方が3-4割くらいいらっしゃいます。前立腺がんというのは持ってもそう進行することがないがんなので、80歳以上の方は治療しなくてもよいというくらいのおとなしいがんです。PSA が高くても放っておいてもよい場合があります。ゆっくり進んで命に別状はない症例、放っておいてもよいがんもたくさんあります。そうかと思うと、すぐに転移を起こして命を落とすがんもあります。この区別がよくつかないので、今はPSA でがんが発見されると、すぐに手術か放射線治療を行っています。前立腺がんに対して、放射線を刺す組織内照射が開始されました。ヨード 125 という放射性物質を刺します。直腸の

中に超音波のプローブを入れ、直腸から前立腺を見ながら陰部から針を刺していきます。慶應では全身麻酔で行っています。麻酔時間が1時間半くらいです。2時間弱で全ての治療が終わります。1泊の入院でよいのですが、一応3泊ほど入院していただいています。それで全ての治療が終わります。慶應は始めて4年経ちますが、現在200数例に施行し、全員PSAは正常化していて、一人も再発していません。非常によい治療法だと思います。アメリカでは1994年くらいから始めて年間82,000例、どんどん増えています。日本では2003年に始めて、2007年、2008年で5倍くらいに増えています。欧米に比べればまだ始まったばかりの治療です。(写真を示し)これはアメリカのある施設です。現在、手術、放射線を外からかける治療、中に刺す治療との3本柱があるわけですが、大体同じくらいの数です。ですから、アメリカの前立腺がんの3分の2は放射線で治しています。手術もまだ行われていますが、非常に多く放射線治療が行われているがんのひとつです。施行可能な施設数は、2年前でまだ58施設、今年で約90施設となっています。幸い東京では多くの施設で多くの患者さんの治療をしています。地方ではまだ導入されていないところがありまして、手術中心の治療が行われていると思います。(写真を示し)これくらいの小さい針を入れるのですが、チタンでコーティングしている「ヨード125 (I125)」という放射線物質です。大体50個から100個くらい入れます。1時間半ほどで終わってしまいます。どこに入れるかはコンピューターで計算し、尿道とか直腸、正常組織にできるだけかからないように、前立腺の辺縁に配置します。がん組織に放射線がかかるよう放射線科医がコンピューターで計算して、泌尿器科医に針を刺して配置してもらうという手術です。こちらの写真は実際に入れているところですが、直腸に超音波のプローブを入れて、ここで前立腺を見ながら針を刺しています。ここに放射線科医、泌尿器科医がいて、放射線科医がリアルタイムで、そこに入れたらどのくらい放射線がかかるかをコンピューターで計算し、次はここに入れてくださいというように言い合いながら、最終的に放射線物質(I125)を50個から100個くらい入れていきます。慶應では全身麻酔で行っています。腰椎麻酔で行っている施設も多いと思います。放射線科医、泌尿器科医、麻酔医、看護師、4,5人で行う大変な治療ですが、患者さんにとっては意識の無いうちに1-2時間で終わってしまう治療です。手術がよいか放射線がよいかという問題ですが、手術と刺す放射線治療、外からかける放射線治療がありますが、ホルモン療法だけやって様子を見る、何もしないというもので治療後の生活の質を比較した報告を示します。何もしないというのがもちろん生活の質は保たれているわけですが、それに一番近いのは、針を刺す小線源治療です。排尿機能に関しては、手術で排尿機能が最も落ちます。尿漏れが一番起こります。排便機能に関しては、手術では直腸をいじりませんから問題ないのですが、全てを含めて見ると放射線治療は生活の質も落とさずに治療できます。今まで200数例となっていますが、PSA再発は一人も無く、有害事象も全く起こっていません。

次に、定位的放射線治療です。「SRS・SRT」と呼ばれますが、これは脳腫瘍、肺がん、肝臓がんなどに、外からかける治療でがんだけに放射線を集中させる方法です。色々な方向

から狭い範囲に放射線を集中させ、正常組織にはほとんどかからないようにできます。欠点は、集中させたところ以外にがんがある場合は治せないことで、例えば肺がんにリンパ節転移があったら治せる治療ではなくなるのです。しかし、そこだけにごんがあるのであれば、非常に高い線量をかけられるので治癒が期待できます。T1、T2 くらいであればきれいに消えてしまいます。ただし N があるとこれだけでは絶対に治せないわけです。リンパ節転移がない、あるいは遠隔転移がないということを 100%確信できれば、局所療法としては非常によい治療です。最近 PET 等により、転移がわかるようになってきていますので、高齢者とか PS (パフォーマンスステータス) が悪い人の場合には、放射線で局所は治すことができる時代になってきています。局所制御率ですが、肺がん、肝臓がんで局所の制御率は非常に高いです。ただ、転移があったり、肝硬変で亡くなってしまったりしますから、生存率とは直結しないかもしれません。

また、「IMRT (強度変調放射線治療)」が最近注目を集めています。現在は前立腺がんと頭頸部がんが保健適応となっていますが、さらに進んだ治療法です。がんというのは普通は球形ではなく、不規則なかたちをしています。この不規則なかたちに合わせて放射線をかけられる時代がきています。放射線を色々な方向からかけるだけでなく、がんのかたちに合わせて、色々な方向から、放射線の強度を変えることによって照射が可能になりました。がん以外のところには照射せずに、正常組織をできるだけ避けるように放射線治療ができます。前立腺がんでは直腸、尿道を避けられ、頭頸部がんでは、脊髄、耳下腺を避けられますので、合併症も少なく、つらい思いをせずに放射線をかけられるということです。正常組織にかからないので、放射線照射は 50~60Gy が限界と言いましたが、IMRT では 70~80Gy の照射が可能となりました。治療成績の向上も期待できます。

時間がなくなってきましたが、食道がんというのは手術をしなければ治らないがんだったのですが、慶應では放射線治療が多く行われています。特に早期がんでの放射線治療の適応が増えています。非常に進んだ進行がんでも治ってしまうことがあります。(写真を示し) こういった、大きながんが抗がん剤と放射線治療の併用によって消えてしまいます。I 期の食道がんでは、抗がん剤を併用した放射線治療で 9 割以上が命を落とさないという治療成績が上げられています。

最後に、「重粒子線治療」ですが、普通の放射線は X 線ですが、やはり X 線では力が弱いわけです。炭素の原子核と大きい粒子を機械で加速してがんを照射します。重粒子線の特徴は、ある深さのところでエネルギーを発散することで、この深さのところにがんがあれば、ピンポイントでそこだけに照射が可能で、さらに X 線よりがんに対する死滅効果も非常に高いということです。(写真を示し) 頭頸部のこのように大きながんも消えてしまいます。普通の X 線の放射線治療では、このような巨大腫瘍の治癒は期待できません。日本では、千葉と関西の 2 ヶ所で行っていますが、今後は群馬をはじめ多くのところで開始されようとしています。ただし、ものすごくお金のかかる施設で、どのように展開してゆくか期待を込めて見てゆきたいと思います。ご清聴ありがとうございました。(拍手)