

転移性脳腫瘍に対する LQ モデルに基づく 分割照射方法の効果比較

奈良県立医科大学放射線腫瘍医学講座
奈良県立医科大学附属病院中央放射線部
吉 峰 正

奈良県立医科大学附属病院中央放射線部
池 口 俊 孝, 石 見 浩,
福 神 敏, 上野山 文 男

奈良県立医科大学脳神経外科学講座
杉 本 正, 中 瀬 裕 之

奈良県立医科大学放射線腫瘍医学講座
玉 本 哲 郎, 長谷川 正 俊

COMPARISON OF FRACTIONATION SCHEDULES OF RADIOTHERAPY FOR METASTATIC BRAIN TUMORS USING THE LINEAR QUADRATIC MODEL

TADASHI YOSHIMINE

*Department of Radiation Oncology, Nara Medical University School Of Medicine
Central Division of Radiology, Nara Medical University Hospital*

TOSHITAKA IKEGUCHI, HIROSHI IWAMI
SATOSHI FUKUGAMI, and FUMIO UENOYAMA,
Central Division of Radiology, Nara Medical University Hospital

TADASHI SUGIMOTO, HIROYUKI NAKASE
Department of Neurosurgery, Nara Medical University School Of Medicine

TETSURO TAMAMOTO, MASATOSHI HASEGAWA
Department of Radiation Oncology, Nara Medical University School Of Medicine

Received January 24, 2012

Abstract : The Biologically Effective Dose (BED) based on the linear quadratic (LQ) model is often used for evaluating the effect of fraction size and total dose in fractionated radiotherapy; however, it has recently been suggested that the BED is not always available for stereotactic irradiation (STI). In the present study, we analyzed the relationship between the different fractionation schedules and the efficacy of STI for metastatic brain tumors using the LQ model. The BED for each prescribed dose was calculated in stereotactic radiosurgery and stereotactic

radiation therapy, and the tumor volume was evaluated using MRI images acquired during the follow-up after the irradiation. The cumulative probabilities of partial response rates (PRR) and disease control rates (DCR) were estimated as a function of the day after the initial treatment using the Kaplan-Meier method. Comparisons among the groups were accomplished using a log-rank test. SRS showed a significantly better PRR and DCR compared with SRT using a fraction size of 4Gy or less ($p = 0.0193$ and $p = 0.0193$, respectively). A single high dose radiation therapy has been suggested to be more effective than that predicted by the LQ model.

Key words : BED, linear quadratic model, stereotactic radiosurgery, stereotactic radiation therapy, metastatic brain tumor

I. 緒 言

厚生労働省「平成 21 年度人口動態統計」¹⁾によると 2010 年の悪性新生物による死亡者数は 35 万 2 千人以上にもなっている。Soffietti R., et al.²⁾ は癌患者の 20 ~ 30% が転移性脳腫瘍を合併しているとしており、転移性脳腫瘍を持つ患者数は少なくとも 7 ~ 10 万人におよぶと推定される。また今日の悪性腫瘍治療の進歩による予後延長と磁気共鳴撮像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) などの画像診断の進歩により、転移性脳腫瘍の発症数、発見頻度は増加している³⁾。

転移性脳腫瘍の治療方法の選択は腫瘍の大きさ、個数、部位、年齢、原発巣や全身の状態で限定されるが、ガンマナイフやリニアックによる定位放射線照射 (Stereotactic Irradiation, STI) は生存期間の限られた患者にとって最も大切な生活の質 (QOL) の向上、神経死の予防、有害事象の軽減に貢献している^{4,5,6)}。

さらに昨今では画像を用いた位置決め可能なリニアックシステムと熱可塑性樹脂シートを用いた固定具の利用により定位放射線治療を分割で行えるようになり^{7,8,9)}、種々の一回線量と分割回数の組み合わせで定位手術的照射 (Stereotactic Radiosurgery, SRS) または定位放射線治療 (Stereotactic Radiation Therapy, SRT) が可能となっている。

従来、放射線治療では異なる分割照射の比較において、一回線量、分割回数と治療効果の関係を共通に判断できる指標として Linear Quadratic Model (LQ モデル) に基づく生物学的効果線量 (Biological Effective Dose, BED) が使われてきた。しかし、種々

の一回線量で分割照射を行う場合、BED では投与線量と治療効果の関係を必ずしも正確には評価できていない¹⁰⁾ ことが判明しつつある。

本研究では BED に基づく投与線量、線量分割方法と治療効果の関係を解明するため、転移性脳腫瘍に対して施行した SRS, SRT の治療効果を BED ($\alpha / \beta = 10$) 別に比較検討した。

II. 対象と方法

II -a 対象患者と治療方法

2006 年 3 月から 2010 年 5 月に奈良県立医科大学附属病院で治療した原発巣が確定している転移性脳腫瘍患者のうち、3 か月以上の経過観察が可能であった 24 名 (男 15 名, 女 9 名)、年齢 44.0 歳 ~ 80.6 歳 (中央値 64.0 歳)、89 病巣 (SRS 64 病巣, 寡分割 SRT 17 病巣, 寡分割でない SRT 8 病巣) を解析対象とした (Table 1)。本研究では、1 回線量 12Gy 以上の単回照射方法を「SRS」、1 回線量 4Gy 超え 12Gy 未満の複数回照射方法を「寡分割 SRT」、1 回線量 4Gy 以下の複数回照射方法を「寡分割でない SRT」と定義した。全脳照射後の再発例、ガンマナイフ後の再照射など、脳への照射歴のあるものは解析の対象から除外した。なお、寡分割でない SRT の適応例は重要臓器の近傍の病変であった。腫瘍原発部位の内訳は、肺癌 18 例、乳癌 2 例、直腸癌 1 例、その他 3 例であった。腫瘍の組織型による内訳は腺癌 18 例、小細胞 (肺) 癌 2 例、非小細胞 (肺) 癌 3 例、扁平上皮癌 1 例であった。全体での計画標的体積 (Planning Target Volume, PTV) は 0.01cc ~ 21.97cc (中央値 0.36cc)。照射方法別の PTV は寡分割でない SRT 群 0.01cc ~ 7.02cc (中央

Table 1. Characteristics of patients and prescribed doses of SRS, HypoF-SRT, and Non-HypoF-SRT for metastatic brain tumors. Fractionation (Fr) schedules were defined as follows: (1) Stereotactic Radiosurgery (SRS) ; a single dose irradiation of 12Gy or more (2) Hypo-Fractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoF-SRT) ; fractionated irradiation using more than 4Gy per fraction (3) Non-Hypo-Fractionated Stereotactic Radiotherapy (Non-HypoF-SRT) ; fractionated irradiation using 4Gy or less per fraction.

Patients (M/F)	24 (15/9)		
	SRS	HypoF-SRT	Non-HypoF-SRT
Gender (M/F)	9/8	9/8	9/8
Age , median (y)	64.0	63.8	67.4
(range)	(46.8-79.1)	(56.1-80.6)	(44.0-79.1)
Prescribed doses			
Median	22Gy	30Gy/5Fr	30Gy/10Fr
(range)	(12Gy-25Gy)	(30Gy/5Fr-35Gy/5Fr)	(30Gy/10Fr-54Gy/27Fr)

Table 2. Patient characteristics and number of lesions

	SRS	HypoF-SRT	Non-HypoF-SRT
Primary site			
Lung (18)	55	4	13
Colon (1)	4	1	0
Breast (2)	3	1	3
Other (3)	2	2	1
Total (24)	64	8	17
Pathology			
Adenocarcinoma	48	8	8
Squamous cell ca	2	0	0
Small cell ca	2	0	2
Non small cell ca	12	0	7
PTV volume median			
cc	0.26	3.07	0.34
range	0.01-4.11	0.17-21.97	0.01-7.02

値 0.34cc), 寡分割 SRT 群 0.17cc ~ 21.97cc (中央値 3.07cc), SRS 群 0.01cc ~ 4.11cc (中央値 0.26cc) であった (Table 2). 頭蓋内転移の個数は, 1 個 (n = 17), 2 個 (n = 10), 3 個 (n = 3), 4 個 (n = 3), 5 個 (n = 1), 6 個 (n = 2), 7 個 (n = 2), (中央値 4 個) であった. 追跡期間は 90 日から 1075 日 (中央値 262 日) であった. 照射後の経過観察中の MRI 画像から病変の縮小率を求め, 有効率 (Partial Response Rate, PRR), 病勢コントロール率 (Disease Control Rate, DCR) を算出し, 各照射方法を同等の BED 別に分類して, PRR, DCR を比較検討した.

II -b 治療計画および治療機器

治療計画装置は BrainScan (BRAINLAB, Feldkirchen Germany), アルゴリズムはベンシルビーム, 照射装置は NovaLis 6-MV X 線 LINAC (BRAINLAB), 厚さ 3mm のマルチリーフコリメータ, 画像誘導装置 ExacTrac システム (BRAINLAB) を使用し, 頭部固定シェルは BRAINLAB マスクシステム (BRAINLAB) に当院独自の下顎固定シェルを追加して用いた. 治療計画用 CT は Asteion (TOSHIBA, Odawara, Japan), 治療計画および経過観察用 MRI は Magnetom Symphony 1.5T (Siemens, Erlangen, Germany) を使用した.

II -c 放射線治療計画

治療計画用の画像は 2mm スライス厚で撮像した CT Axial 画像に 2mm スライス厚で撮像した MR 画像を放射線治療計画装置で画像融合して用いた. 放射線腫瘍医と脳外科医が CT 画像および MRI 画像で造影される範囲を肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume, GTV) とし, GTV の 0 ~ 1mm 外側を PTV として描出した. 4 アーク以上の回転原体照射 (Dynamic Conformal Arc, DCA) でリーフマージンを 1 ~ 3mm として照射計画を立案した. 処方線量は, アイソセンターに SRS の場合は 12Gy ~ 25Gy, 寡分割 SRT の場合は 5Gy ~ 7Gy \times 5 ~ 7 回, 寡分割でない SRT の場合は 2Gy ~ 4Gy \times 10 ~ 25 回であった.

II -d 効果判定

効果判定にはガドリニウム造影 MR 2D T1 強調の Axial 画像を用いた. 判定基準は治療計画時の最も腫瘍が大きく描写されている断面の長径と短径から面積

を求め, 経過観察中のそれと比較した. 脳腫瘍取り扱い規約¹¹⁾ に準じて, 病変の消失を著効 (Complete Response, CR), 50% 以上の縮小を有効 (Partial Response, PR), 50% 未満の縮小または 25% 未満の増大を不変 (No Change, NC), 25% 以上の増大を進行 (Progressive Disease, PD) とし, 観察期間中の PRR と DCR を求めた.

II -e 統計解析

照射方法別に Kaplan-Meier 法を用いて PRR, DCR を算出した. 次に, 各照射方法を BED ($a / \beta = 10$) から 55Gy 以上 65Gy 未満の患者を抽出して, BED10 別の PRR, DCR を算出した. 生存曲線間の比較には, 単変量ログランク検定を使用した. 統計解析には JMP 9.02 (SAS, Cary, USA) を使用した.

III. 結 果

全症例の照射方法別 PRR を示す (Fig.1). 寡分割でない SRT 群は SRS 群に比較して有意に不良であった ($P = 0.0268$). なお, 半数が PR になる日数は, SRS 群 101 日, 寡分割 SRT 群 146 日, 寡分割でない SRT 群 372 日であった.

投与線量を BED10 換算で 55Gy 以上 65Gy 未満に限った場合の各照射方法の PRR を示す (Fig. 2). 寡分割でない SRT 群は SRS 群に比較して有意に不良であった ($P = 0.0193$). 半数が PR になる日数は SRS 群で 75 日であったが, 寡分割でない SRT 群では症例数が少なく算出できなかった.

全症例の DCR を示す (Fig. 3). 寡分割でない SRT 群は SRS 群に比較して有意に不良であった ($P = 0.0077$). 寡分割でない SRT 群において半数が PD になるまでの日数は 217 日であったのに対して, SRS 群, 寡分割 SRT 群ではまだ半数に達していなかった.

投与線量を BED10 換算で 55Gy 以上 65Gy 未満に限った場合の DCR では, 寡分割でない SRT 群は SRS 群に比較して有意に不良であった ($P = 0.0193$). 寡分割でない SRT 群において半数が PD になるまでの日数は症例数が少なく算出できなかったのに対して, SRS 群では 290 日だった (Fig. 4).

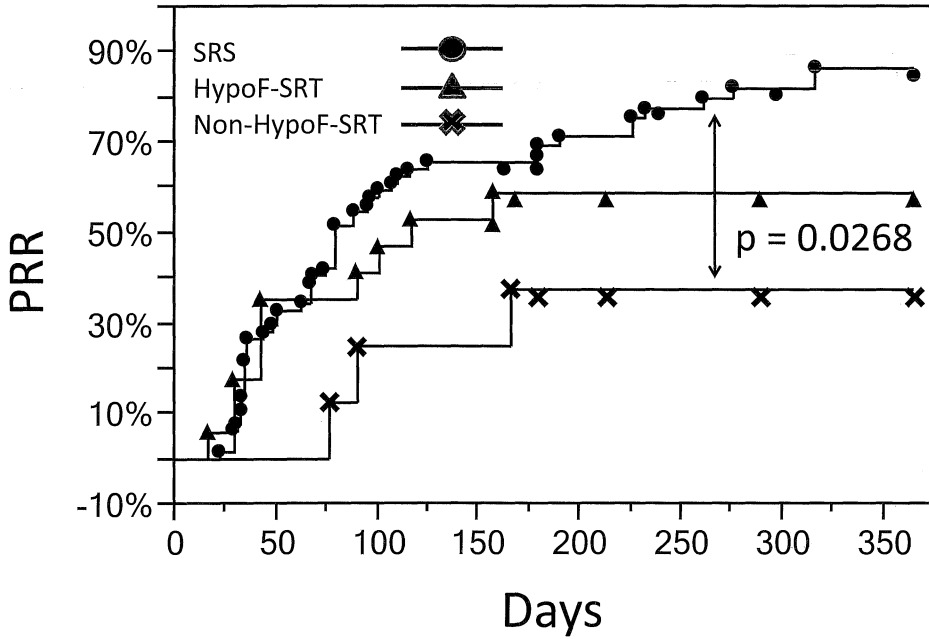


Fig. 1. Comparison of partial response rates (PRR) as a function of the day after the initial treatment of SRS, HypoF-SRT, and Non-HypoF-SRT for metastatic brain tumors (all patients). SRS showed a significantly better PRR than Non-HypoF-SRT ($p = 0.0268$).

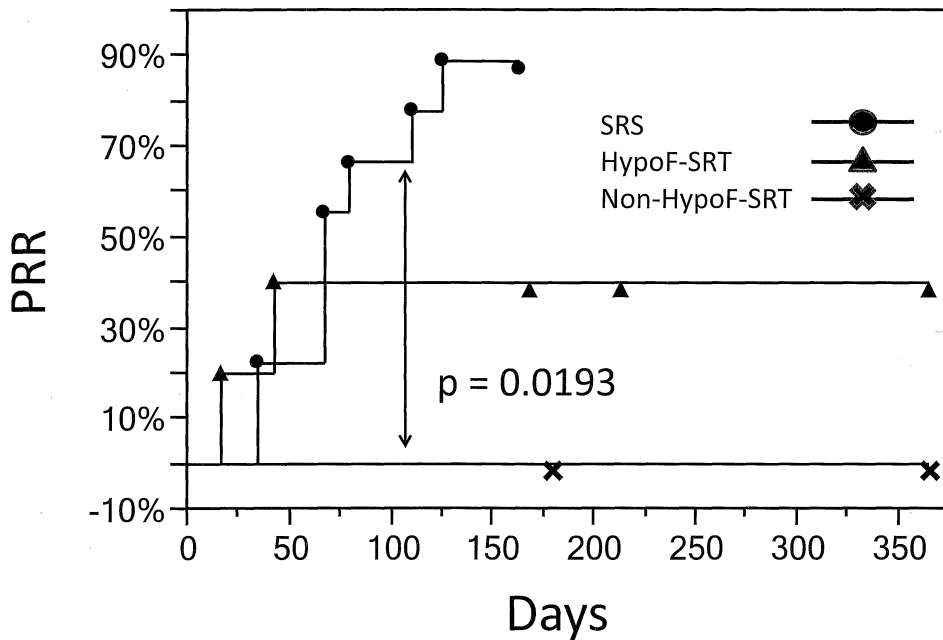


Fig. 2. Comparison of PRR as a function of the day after the initial treatment of SRS, HypoF-SRT, and Non-HypoF-SRT for metastatic brain tumors ($55\text{Gy} \leq \text{BED}_{10} < 65\text{Gy}$). SRS showed a significantly better PRR than Non-HypoF-SRT ($p = 0.0193$).

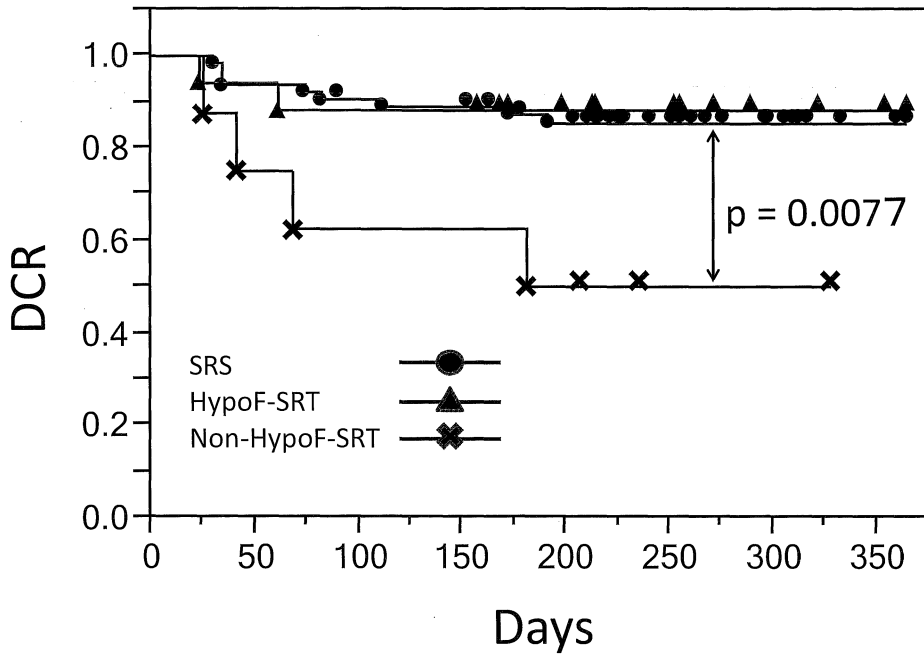


Fig. 3. Kaplan-Meier plot of Disease Control Rates (DCR) as a function of the day after the initial treatment of SRS, HypoF-SRT, and Non-HypoF-SRT for metastatic brain tumors (all patients). SRS showed a significantly better DCR than Non-HypoF-SRT ($p = 0.0077$).

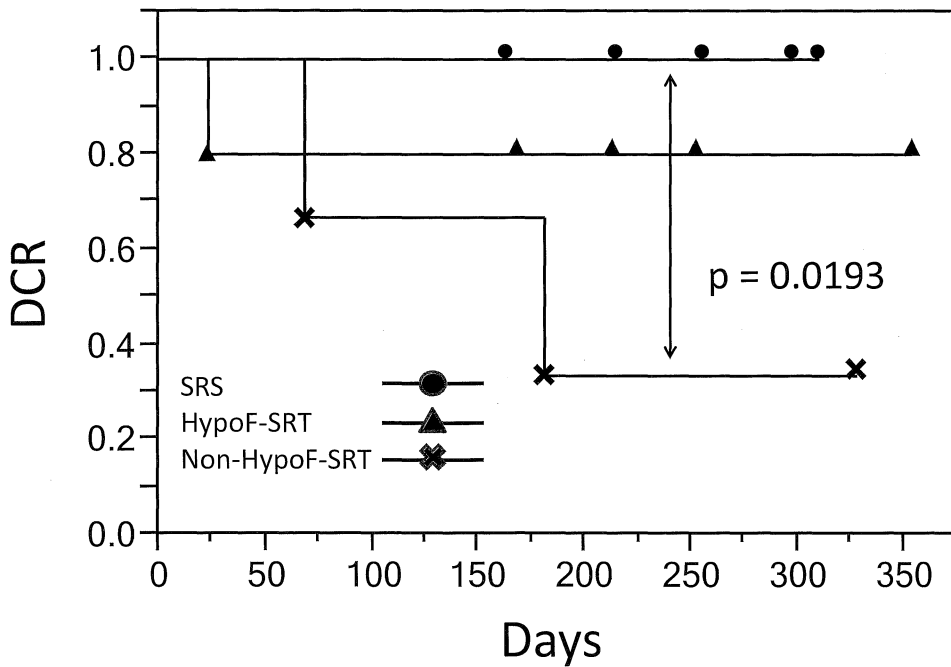


Fig. 4. Kaplan-Meier plot of DCR as a function of the day after the initial treatment of SRS, HypoF-SRT, and HyperF-SRT for metastatic brain tumors ($55\text{Gy} \leq \text{BED}_{10} < 65\text{Gy}$). SRS showed a significantly better DCR than Non-HypoF-SRT ($p = 0.0193$).

IV. 考 察

従来より LQ モデルを用いて放射線照射後の細胞生存率や組織の障害を評価する試みがなされている¹²⁾. Karlsson B., et al.¹³⁾ が 12 分割の 42Gy で治療された患者の 10% に効果があることを報告しているが, Flickinger, J.C., et al.¹⁴⁾ は 12 分割 42Gy は, LQ モデルに基づく, 1 分割の 15Gy に等しく, この線量なら約半数の患者に効果があるはずであり, BED が等しい場合には SRS のほうが SRT より効果的であると報告している. 同様に, Kocher M., et al.¹⁵⁾ も転移性脳腫瘍に対する SRS の治療効果が LQ モデルから予測されるそれよりはるかに大きいことを示している. また, Garcia, L.M., et al.¹⁶⁾ は, *in vitro* ではあるが, 細胞生存曲線を基に 1 回線量 13Gy 以上の場合, LQ モデルは細胞致死を過小評価することを示した. 同様に 1 回線量 12Gy 以上の場合において LQ モデルの理論と実際が一致しないという報告があり, 理由として Flickinger, J.C., et al. は, 12Gy を上回って線量を増加させると血管系の遮断が急速に現れるからだと述べている. 同様に, Kirkpatrick, J. P., et al.¹⁷⁾ は, LQ モデルでは 1 分割高線量で生じる脈管および間質損傷, さらに細胞の放射線抵抗性部分母集団への影響を反映できていないのではないかとしている. 一方では Brenner, D.J.¹⁸⁾ は 1 分割につき 18Gy までなら LQ モデルの使用は臨床的に合理的で, 問題は起こっていないとも述べており, まだ議論の分かれているところでもある. このように寡分割 SRT, SRS における LQ モデルの信頼性は疑われているものの, 現在でもこの評価方法は現実的に最もよく使われている^{19,20)}.

今回の我々の研究は, SRS (1 回線量 12Gy 以上の単回照射), 寡分割 SRT (4Gy を超え 12Gy 未満の複数回照射), 寡分割でない SRT (1 回線量を 4Gy 以下の複数回照射) の 3 種類の照射方法に分類して, 治療効果への影響を後ろ向きに評価して LQ モデルの妥当性を検討した. なお, 文献的にみて, 同一施設でリニアックを用いた SRS と SRT の分割回数と治療効果の有効性を比較した研究は少ない.

全症例を対照とした PRR, DCR において, SRS 群は, 寡分割でない SRT 群に比較して有意に良好であった. また各照射方法を BED10 換算で 55Gy 以上 65Gy 未満に限った場合でも, SRS 群は寡分割でない SRT 群

よりも PRR, DCR において照射効果が良好であった. ただし, SRS 群と寡分割 SRT 群, 寡分割 SRT 群と寡分割でない SRT 群では, PRR, DCR において有意差を認めなかった.

寡分割でない SRT で 1 回線量があまり大きくない場合には, BED 換算は旧来より頻繁に用いられており, 生物学的効果を比較的適切に反映していることが多くの文献で示唆されている. 寡分割でない SRT に対する BED10 換算が生物学的に一応正しいと仮定すると, BED10 換算を高線量 1 回照射の SRS に用いる場合には生物学的には過線量相当になる可能性が高い.

少ないサンプルサイズで後向き分析では潜在的バイアスの影響が含まれ, 結果の解釈には当然限界があるが, BED を指標に投与線量を決定する場合, SRS では治療効果を過小評価する可能性が高いことが本研究でも示唆されたので, 従来からの BED 換算のみで処方線量を決定することには慎重になる必要がある.

今後は施設間での共通の効果認識のために, 種々の分割スケジュールとその成績, 合併症に関する定量的データを解析, 蓄積し, 未だ統一性に欠ける SRS, SRT の処方線量や照射技術, 線量評価方法等に関する標準化を進め, 正確な線量効果関係に基づく至適線量分割決定方法の構築が望まれる.

V. 結 論

LQ モデルの妥当性を検討するため, 転移性脳腫瘍において 3 種の異なる照射方法の治療成績を後ろ向きに解析し, 線量分割の治療効果を比較検討した. BED が同等でも SRS は寡分割でない SRT に比較して, PRR, DCR において効果が大きく, LQ モデルに基づく BED の SRS への適応には限界があることが示唆された.

VI. 謝 辞

本論文の執筆にあたり, 奈良県立医科大学放射線腫瘍医学講座, 脳神経外科学講座, 奈良県立医科大学附属病院中央放射線部放射線治療系の諸先生方に, ご助言, ご協力頂いた. ここに感謝の意を表す.

VII. 参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ

- <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei10/index.html>
- 2) Soffietti, R., Ruda, R. and Mutani, R., : Management of brain metastases. *J. Neurol.* 249: 1357-1369, 2002.
 - 3) "Part I General Features of Brain Tumors", *Neurologia medico-chirurgica* 49: S1-S25, 2009.
 - 4) 寺原敦朗, 多湖正夫: 転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射. 乳癌の臨床. 16: 563-575, 2001.
 - 5) 芹澤 徹, 井上俊彦, 小野純一, 松田信二, 大里克信, 牛久保 修, 小瀧勝: ガンマナイフは多発性転移性脳腫瘍の予後を改善したか?. 脳外誌. 9: 725-730, 2000.
 - 6) 成田善孝: 転移性脳腫瘍の問題点と手術適応. *Jpn. J. Neurosurg.* 16: 820-827, 2007.
 - 7) Takahashi, T., Nishimura, K., Hondo, M., Okada, T., Osada, H., and Honda, N.: Measurement of repositioning accuracy during fractionated stereotactic radiotherapy for intracranial tumors using noninvasive fixation of BrainLAB radiotherapy equipment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66: 67-70, 2006.
 - 8) Aoyama, H., Shirato, H., Onimaru, R., Kagei, K., Ikeda, J., Ishii, N., Sawamura, Y., and Miyasaka, K.: Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56: 793-800, 2003.
 - 9) Colin, P., Jovenin, N., Delemer, B., Caron, J., Grulet, H., Hecart, A.C., Lukas, C., Bazin, A., Bernard, M.H., Scherpereel, B., Peruzzi, P., Nakib, I., Redon, C., and Rousseaux, P.: Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: A prospective study of 110 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62: 333-341, 2005.
 - 10) Park, C., Papiez, L., Zhang, S., Story, M. and Timmerman, R.D.: 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.
 - 11) 社団法人日本脳神経外科学会・社団法人日本病理学会: 脳腫瘍取り扱い規約. 第3版, 金原出版, 東京, p62-69, 2010.
 - 12) 大西 治, 唐澤久美子, 唐澤克之: がん放射線療法2010. 篠原出版, 東京, p192-200, 2010.
 - 13) Karlsson, B., Lindqvist, M., Blomgren, H., Guo, Wan-Yeo, G., Soderman, M., Lax, I., Yamamoto, M. and Bailes, J.: Long-term results after fractionated radiation therapy for large brain arteriovenous malformations. *Neurosurg.* 57: 42-49, 2005.
 - 14) Flickinger, J. C., Kondziolka, D., Maitz, A. H. and Lunsford, L. D.: An analysis of the dose response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother. Oncol.* 63: 347-354, 2002.
 - 15) Kocher, M., Treuer, H., Voges, J., Hoevels, M., Sturmb, V. and MuÈllera, R., : Computer simulation of cytotoxic and vascular effects of radiosurgery in solid and necrotic brain metastases. *Radiother. Oncol.* 54: 149-156, 2000.
 - 16) Garcia, L. M., Wilkins, D.E. and Raaphorst, G. P.: α / β ratio: A dose range dependence study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67: 587-593, 2007.
 - 17) Kirkpatrick, J. P. Meyer, J. J. and Marks, L. B.: The Linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin. Radiat. Oncol.* 18: 240-243, 2008.
 - 18) Brenner, D. J.: The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin. Radiat. Oncol.* 18: 234-239, 2008.
 - 19) Sachs, R. K. and Brenner, D. J.: The mechanistic basis of the linear-quadratic formalism. *Med. Phys.* 25: 2071-2073, 1998.
 - 20) Mileset, E.F. and Lee, W. R.: Hypofractionation for prostate cancer: A critical review. *Semin. Radiat. Oncol.* 18: 41-47, 2008.