



Title	Stereotactic Radiotherapyのスケジュール-RepairとCell proliferationの因子を加味した検討-
Author(s)	茂松, 直之; 国枝, 悦夫; 川田, 哲也 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(9), p. 516-520
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17559
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Stereotactic Radiotherapyのスケジュール - RepairとCell proliferationの因子を加味した検討 -

茂松 直之¹⁾ 国枝 悦夫¹⁾ 川田 哲也¹⁾ 北村 正幸¹⁾
久保 敦司¹⁾ 土器屋卓志²⁾ 伊東 久夫³⁾

1) 慶應義塾大学医学部放射線科学教室

2) 国立病院東京医療センター

3) 千葉大学医学部放射線医学講座

Schedule of Stereotactic Radiotherapy: A study considering the factors of repair and cell proliferation

Naoyuki Shigematsu¹⁾, Etsuo Kunieda¹⁾,
Tetsuya Kawada¹⁾, Masayuki Kitamura¹⁾,
Atsushi Kubo¹⁾, Takushi Dokiya²⁾ and Hisao Ito³⁾

Stereotactic radiosurgery (SRS: stereotactic irradiation [STI] delivered in a single high dose) was initially developed by Leksell for non-malignant brain lesions, but there has been increasing interest in using it to treat small primary brain tumors or metastases. Recently, stereotactic radiotherapy (SRT: fractionated STI) has been recommended on the basis of radiobiological considerations for tumors in which both normal glial cells and tumor cells reside within the tumor margin. Strangely, the factors 'repair' and 'cell proliferation' have been neglected in the radiobiological evaluations of STI reported so far, mainly because of the complexity of the calculations. 'Half-time repair' which is the key value in the 'repair' factor may be larger for nervous tissue than for many other normal tissues because nerve cells have decreased ability to recover from damage. 'Cell proliferation' should be an important factor when the total radiation period is extended by applying SRT. In this study, we created models based on estimated 'half-time repair' and 'cell doubling time' and attempted to determine optimal SRT schedules. When repair and cell proliferation factors are also taken into consideration, the recommended SRT schedules would be 7 Gy $\times$ 7 fractions every other day for malignant tumors and 3.5 Gy $\times$ 12 fractions every other day for benign tumors. However, clinically, these schedules should be modified according to factors in individual cases, e. g., tumor size, presence of tumor necrosis, the patient's general condition, prognosis, and so on.

Research Code No. : 400

Key words : Stereotactic radiotherapy, Radiation biology,
Brain tumor

Received Aug. 19, 1997; revision accepted Mar. 18, 1998

- 1) Department of Radiology, Keio University School of Medicine
- 2) Department of Radiology, National Tokyo Medical Center
- 3) Department of Radiology, Chiba University School of Medicine

はじめに

頭蓋内の小病変に対して、Linacを用いた stereotactic irradiation (STI) が広く用いられるようになってきた¹⁾⁻³⁾。大線量を病変部に集中させる高線量率の照射法で、1回十数分で10Gy~50Gy程度の照射が行われることもある。しかし、STIにおいては病変部には大線量が照射されるが、周囲の正常組織は照射されず、正常組織の合併症は考慮する必要がないという前提があるため放射線生物学的な考察はあまりなされてこなかった。実際にはSTIにおいても正常組織にもある程度の照射がなされており、特に標的病変が不整型のような場合や、辺縁が明瞭でないような場合はかなりの線量が正常脳組織にも照射される。最近ではSTIの適応がAVMや良性疾患にとどまらず悪性腫瘍にも拡大し、それに伴ってこれまで行われてきた1回照射による stereotactic radiosurgery (SRS) だけでなく、数回の分割照射である stereotactic radiotherapy (SRT) が導入されるようになり、線量や分割方法など、放射線生物学的考察が徐々に行われるようになってきた⁴⁾⁻⁶⁾。しかし、これまでの報告では生物学的効果線量等を計算するにあっても、計算式の簡略化のため repair の因子と cell proliferation の因子は無視されてきた⁴⁾⁻⁶⁾。脳組織における repair の早さ (half time repairの値等) の関する報告はほとんど認められず、half time repair (t_{1/2}) の値は他の臓器組織と同様に1~3とされてきた。しかし、神経細胞は一般的に損傷を受けると回復しない、あるいは回復がきわめて遅いことが予測され t_{1/2} の値も他の組織に比べるとかなり大きいことも予測される。照射期間が短ければ cell proliferation の因子を無視してかまわないとされているが、SRTの症例が増加してくると全症例を毎日照射することが難しくなり、照射間隔があくと全照射期間が長期に及ぶ場合も考えなくてはならない。今回われわれは repair と cell proliferation の因子を加味したSTIのスケジュールを検討したので報告する。

方 法

1. Biologically effective doseの算出

本検討では異なったスケジュールのSTIにおける放射線生

物学的な効果を比較するためにBiologically effective dose (BED)^{7),8)}を計算した。これはLeaとCatchsideが提唱したlinear-quadratic model (LQ model)⁹⁾より算出するもので、一回線量をd, 総線量をDとすると以下の式で示される。

$$BED = D \left(1 + \frac{Gd}{\alpha/\beta} \right) \quad \cdots \text{式 1}$$

Gは放射線照射後の回復を加味する係数であり、分割照射の場合のG値は下記のようになる^{10),11)}。

$$G = \frac{2}{\mu T} \left\{ 1 - \frac{1}{N\mu T} (NY - SY^2) \right\} \quad \cdots \text{式 2}$$

$$Y = 1 - \exp(-\mu T)$$

$$S = \frac{NK - K - NK^2Z + K^{N+1}Z^N}{(1 - KZ)^2}$$

$$K = \exp(-\mu X)$$

$$Z = \exp(-\mu T)$$

R: 線量率, μ : 回復率定数 $\mu = \ln 2/t_{1/2}$ ($t_{1/2}$: half time repair), N: 分割回数, T: 1回の照射時間, x: 照射間隔
通常行われているSTIを想定すると, Rは120Gy/hr程度, Nは1~15回, Tは数分~10分, Xは1日~1週となり, また問題となる $t_{1/2}$ の値は3時間を中心としたが, これよりも大きいことを考慮して1~9時間に変動させて検討を行った。

全照射期間が長期に及ぶ場合は細胞増殖の因子も加味しなければならずBEDを求める式は以下のようになる¹²⁾。

$$BED = D \left(1 + \frac{Gd}{\alpha/\beta} \right) - \left(\frac{\ln 2}{\alpha} \times \frac{T_{all}}{T_{eff}} \right) \quad \cdots \text{式 3}$$

T_{all} : overall radiation period (day), T_{eff} : effective doubling time (day) ただし, accelerated repopulation までの潜伏期を考慮するとこれを T_{all} から差し引くことができる。この潜伏期は21~35日という報告があるが¹²⁾, 21日あるいはそれより短いとする報告もあり¹³⁾, 今回の検討では14日とした¹⁴⁾。

モデルとした数式には定数として, α/β 値が必要である。 α/β 値は個々の組織・臓器の障害に固有の値で, 実験的には多数の報告がある。中枢神経系におけるearly effect, "すなわち正常組織の早期障害や腫瘍に対する治療効果" に関与する α/β 値は, 10Gy程度, また, late effect, "すなわち晩期障害" に関与する α/β 値は, 2Gy程度とする報告が多い。また細胞増殖の因子を表す項では, 議論はあるが腫瘍の α 値は0.25-0.45Gy⁻¹で程度とされており今回は1例として $\alpha = 0.35\text{Gy}^{-1}$, とした¹⁴⁾。Teffは腫瘍の性質によってさまざまな値をとる。腫瘍径がCTやMRI上で2倍になるのに必要な期間は悪性の腫瘍では2~3週程度のこともあり得るし, 良性の腫瘍では半年近くかかることもあり, 15~150日と考えた。3次元であることを考えるとTeffはこれを3で除して, 悪性腫瘍の $T_{eff} = 5$, 良性腫瘍の $T_{eff} = 50$ として検討し

た。従って良性腫瘍の場合Cell proliferationによるマイナス分は,

$$\frac{\ln 2}{0.35} \times \frac{T_{all} - 14}{50} = 0.0396(T_{all} - 14) \quad \cdots \text{式 4}$$

悪性腫瘍の場合は,

$$\frac{\ln 2}{0.35} \times \frac{T_{all} - 14}{5} = 0.395(T_{all} - 14) \quad \cdots \text{式 5}$$

とした。

2. Stereotactic irradiationの照射標的の性質と形態

Larson等はSTIの照射標的の性質と形態を4分類している¹⁵⁾が, 今回の検討ではその中でもSRTが有効とされているEarly-responding target embedded within late-responding normal tissueと表される照射標的に関して検討を行った。このカテゴリーには astrocytoma~glioblastoma ($T_{eff} = 4 \sim 50$ 日とした)のような原発性の良性から悪性の脳腫瘍が含まれ, 標的病変の α/β 値は10Gy, 正常脳組織の α/β 値は2Gyと考えられる。また標的病変と正常組織の境界は不鮮明で少なくとも辺縁では同じ線量が照射されることが予測される。このような病変の場合repair とcell proliferationの因子を加味して, 照射期間が1~数週にわたった場合の生物学的影響を検討した(便宜上, 土曜日, 日曜日であっても照射は行うこととした)。

今回の検討では, 前回の報告⁶⁾と同様に, 1回線量が10Gyを越えるような高線量領域でもLQ modelが適用可能と仮定してBEDを算出した。従って, もしこの仮定が覆されるような場合は, 本検討の理論は成立しない。

結 果

1. Stereotactic radiosurgery (SRS)の線量とBED

これまで行われてきたSRSでは腫瘍辺縁線量で, 良性腫瘍では15Gy程度, 悪性腫瘍では20Gy程度の照射がなされてきており, 今回はこれをSRSの標準的線量と考えた。 $t_{1/2}$ 値を3とすると, 1回15Gyおよび20Gyの線量が照射された場合のearly-effectとlate-effectのBEDを算出してTable 1に示した。SRSでは周囲の正常組織はほとんど照射されないことを考えて, この程度のlate-effectのBEDは許容可能として, 抗腫瘍効果を表すearly-effectのBEDを増大させるためにstereotactic radiotherapy (STR)が行われるようになったが, そのスケジュールを検討した。

Table 1 BED of Stereotactic Radiosurgery

dose/fraction	fraction	G value	BED	
			early-effect	late-effect
15Gy	1	0.9905	37.3	126.4
20Gy	1	0.9873	59.5	217.5

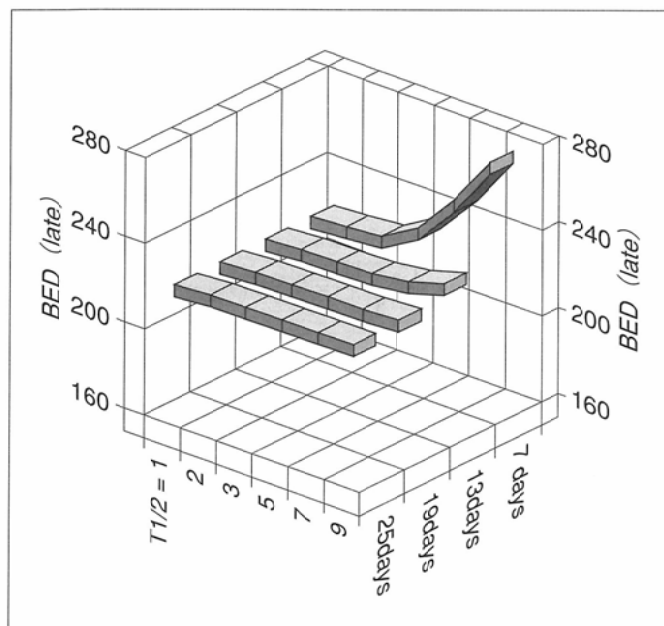


Fig.1 Late-effect biologically effective doses (BEDs) of the 7 Gy $\times$ 7 fraction schedule for malignant and benign brain tumors delivered over 7, 13, 19, and 25 days, assuming a half-time repair value ($t_{1/2}$) of 1, 2, 3, 5, 7, and 9 hours.

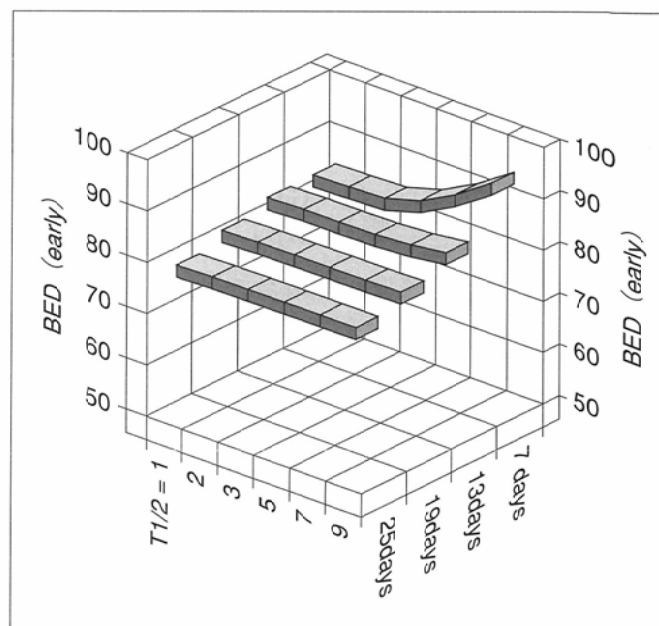


Fig.2 Early-effect biologically effective doses (BEDs) of the 7 Gy $\times$ 7 fraction schedule for malignant and benign brain tumors delivered over 7, 13, 19, and 25 days, assuming a half-time repair value ($t_{1/2}$) of 1, 2, 3, 5, 7, and 9 hours.

2. 悪性腫瘍に対する stereotactic radiotherapy (SRT) のスケジュール

悪性腫瘍に対しては1回20Gy程度のSRSが行われてきたが、この際のlate-effectのBEDはTable 1から218Gy₂で、これを許容限界と考えた。われわれは、以前にこれを越えないように設定したSRTとして、7Gy $\times$ 7回、6.5Gy $\times$ 8回あるいは6.1Gy $\times$ 9回を2週間以内に照射することが推奨されるスケジュールとして報告した⁶⁾。この中から7Gy $\times$ 7回のスケジュールをモデルとしてrepairとcell proliferationの因子の影響を検討した。毎日照射した場合(照射期間7日)、隔日で照射した場合(照射期間13日)、3日に1回照射する場合(照射期間19日)、そして4日に1回照射する場合(照射期間25日)想定し、 $t_{1/2}$ 値が1~9に変化した場合のlate-effectのBEDをFig.1に、early-effectのBEDをFig.2に示した。照射期間が1週の場合は $t_{1/2}$ 値が高値になるとlate-effectのBEDが急速に増大し慢性の放射線合併症の発生頻度が増大するおそれがある。またearly-effectのBEDは、式5より照射期間が19日の場合は2.0、照射期間が25日の場合は4.3マイナスとなる。この両方を考慮すると、7Gyを1日おきに7回、13日間で照射するスケジュールが推奨される。

3. 良性腫瘍に対する stereotactic radiotherapy (SRT) のスケジュール

良性腫瘍に対しては1回15Gy程度のSRSが行われてきたが、この際のlate-effectのBEDはTable 1から126Gy₂で、これを許容限界と考えた。これを越えないように設定したSRTのスケジュールとその際のearly-effectのBEDをrepairとcell proliferationの因子を無視して式2より計算した結果をTable 2に示した。この程度の照射線量ではearly-effectのBEDは非

常に低値であることがわかる。分割回数を増やせばearly-effectのBEDは上昇するが、手間を考えるとこれにも限界がある。20GyのSRSによるearly-effectのBED 59.5Gy₁₀(Table 1)を凌駕するスケジュールとして3.7Gy $\times$ 12回を理想的な照射法と考えて、今度はrepairとcell proliferationの因子の影響を検討した。12回を毎日照射した場合(照射期間12日)、隔日で照射した場合(照射期間23日)、3日に1回照射する場合(照射期間34日)、そして4日に1回照射する場合(照射期間45日)を想定して、 $t_{1/2}$ 値が1~9に変化した場合のlate-effectのBEDをFig.3に、early-effectのBEDをFig.4に示した。照射期間が12日の場合は $t_{1/2}$ 値が高値になるとlate-effectのBEDはやはり急速に増大し慢性の放射線合併症の発生頻度が増大する。またearly-effectのBEDは、式4より照射期間

Table 2 Early effect BED of stereotactic radiotherapy for benign tumor

dose/fraction	fraction	G value	early-effect BED
10.26	2	0.9974	41.6
7.00	4	1.0015	47.6
5.56	6	1.0030	51.9
4.70	8	1.0039	55.3
3.69	12	1.0049	60.6
3.36	14	1.0052	62.8
3.09	16	1.0054	64.7
2.87	18	1.0056	66.5
2.68	20	1.0058	68.0

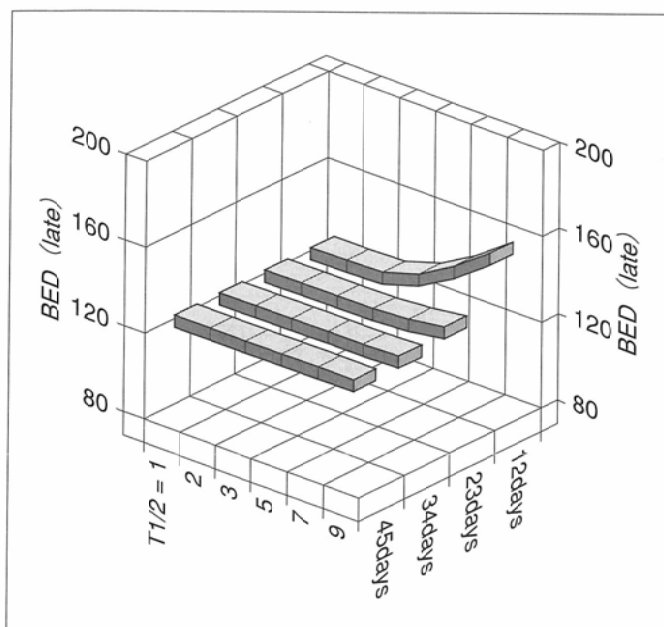


Fig.3 Late-effect biologically effective doses (BEDs) of the 3.7 Gy $\times$ 12 fractions schedule for benign brain tumors delivered over 12, 23, 34, and 45 days, assuming a half-time repair value ($t_{1/2}$) of 1, 2, 3, 5, 7, and 9 hours.

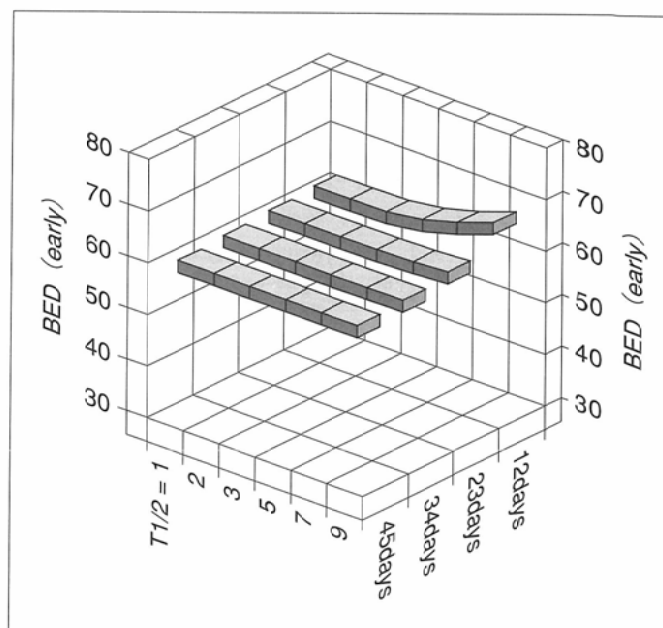


Fig.4 Early-effect biologically effective doses (BEDs) of the 3.7 Gy $\times$ 12 fractions schedule for benign brain tumors delivered over 12, 23, 34, and 45 days, assuming a half-time repair value ($t_{1/2}$) of 1, 2, 3, 5, 7, and 9 hours.

が45日に及んでも1.2マイナスとなるだけである。しかし1日1回2Gyで25回の外照射とearly-effectのBEDが変わらないことを考慮するとこれ以上に照射期間を延長する意味は少なく、よって3.7Gyを1日おきに12回、23日間で照射するSRTスケジュールが推奨される

考 察

頭蓋内病変にLinacを用いたstereotactic irradiation (STI) が施行され良好な治療成績が報告されているが¹⁾⁻³⁾、STIにおいても正常組織にある程度の線量が照射され、聴神経腫瘍に対するSTI治療後の顔面神経麻痺をはじめとする放射線照射による晩期合併症に対する配慮が必要である。このことを考慮して近年、STIにおいても1回で大線量を照射するstereotactic radiosurgery (SRS)に変わって、STIを分割で行うstereotactic radiotherapy (SRT)が導入されてきた。SRTを施行するにあたっては、多大な手間と時間が必要となりその適応疾患を十分に検討する必要がある。われわれは以前の報告で、照射病変の性質と形態をLarson等の報告¹⁵⁾に従って4分類しSRTの適応を検討し、early-responding target embedded within late-responding normal tissueというカテゴリーにおいてSRTの有用性を報告した⁶⁾。このカテゴリーに含まれるものは、正常組織との境界が不鮮明な腫瘍性病変であり、良性-悪性の原発性脳腫瘍が含まれる。

これまで行われてきたSRSでは良性の脳腫瘍に対しては15Gy、悪性の脳腫瘍に対しては20Gy程度の照射がなされてきた。放射線生物学的な考察から正常組織の合併症を配慮すると、悪性腫瘍に対する20GyのSRS線量は許容可能と考

えられ、また根絶の必要の無い良性腫瘍に関してはSRS線量として15Gyで十分であろうと考えられる。腫瘍性病変に対するSTIにおいて、正常組織の放射線合併症発生の可能性を増大させずに抗腫瘍効果を高めるためには分割照射(SRT)が推奨されるが、これまで理想的な分割方法や照射期間に関する報告はほとんどない。Brenner等は非常に理論的な計算を行い⁴⁾、また本邦では林等がSRTの分割方法に関する検討を行っている⁵⁾が、いずれも細胞のrepairの因子とproliferationの因子は検討していない。

Repairに関しては式2に示すようにさまざまな因子が関与するが、その中でもhalf time repair ($t_{1/2}$)の値が重要であり脳組織に関してはこれまで報告がほとんど見受けられない。 $t_{1/2}$ 値とは、放射線照射後の障害の修復が半分までなされるまでの期間であり、最大で3時間程度とされてきた。しかし中枢神経組織は、さまざまな障害に対する回復能力が低く、外傷や血流遮断による障害後の回復には非常に時間がかかるか、あるいは回復不能である。よって放射線による脳組織の障害の回復も遅く $t_{1/2}$ 値が大きいことが予測され、今回は $t_{1/2}$ 値を1~9時間と変化させて検討した。 $t_{1/2}$ 値が増大すると、照射期間が短い場合、特にlate-effectのBEDが急速に増大し慢性の放射線合併症発生の可能性が高くなる。これを回避するためには、照射期間を延長することが必要となるが、照射期間が長くなるとcell proliferation (腫瘍の再増殖)の因子を加味しなくてはならなくなる。

Cell proliferationに関しては、細胞のdoubling time (T_{eff})が大きな因子となり(式3)、これは良性腫瘍と悪性腫瘍に関して異なった配慮が必要となる。今回は良性腫瘍では $T_{eff} = 50$ 、悪性腫瘍では $T_{eff} = 4$ として検討し、照射期間が14日

を越える場合に補正を行った¹⁴⁾.

Repairとcell proliferationを加味した本検討の結果、いくつかの仮定はあるが、悪性脳腫瘍では7Gyを隔日で7回、良性腫瘍では3.7Gyを隔日で12回照射するSRTのスケジュールが推奨された。しかし実際の臨床では、症例ごとに異なった配慮が必要と考えられる。腫瘍が小さければ線量を減らすことも考えられるし、照射範囲が小さく障害が少ないことを考慮すると逆に線量を増やすことも可能かもしれない。また、周囲の正常組織との境界が明瞭であれば、照射線量を増大させたり分割回数を減らすことも考えられる。悪性腫瘍で中心部壊死が認められるような場合はreoxygenationの因子を考慮して分割回数を増やす配慮も必要であろう。

付 録

式3の導入方法

$$BED = D \left(1 + \frac{Gd}{\alpha/\beta} \right)$$

$$= D \times RE$$

RE: relative effectiveness

$$RE = 1 + \frac{\text{total type B damage}}{\text{total type A damage}}$$

Total type A damage = αNRT

Total type B damage (N fraction) =

$$\frac{2\beta R^2}{\mu} \times \left\{ NT - \frac{1}{\mu} (NY - SY^2) \right\}$$

よって

$$\begin{aligned} RE &= 1 + \frac{2R}{\mu} \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \left\{ 1 - \frac{1}{N\mu T} (NY - SY^2) \right\} \\ &= 1 + \frac{1}{\alpha/\beta} \frac{2R}{\mu} \left\{ 1 - \frac{1}{N\mu T} (NY - SY^2) \right\} \\ &= 1 + \frac{RT}{\alpha/\beta} \frac{2R}{\mu RT} \left\{ 1 - \frac{1}{N\mu T} (NY - SY^2) \right\} \\ &= 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \frac{2}{\mu T} \left\{ 1 - \frac{1}{N\mu T} (NY - SY^2) \right\} \\ &= 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} G \end{aligned}$$

なぜなら

$$d = R \times T$$

$$G = \frac{2}{\mu T} \left\{ 1 - \frac{1}{N\mu T} (NY - SY^2) \right\}$$

Type A damage is that due to simultaneous hits on each of the two critical targets in one radiation event. Type B damage is that resulting from a lethal combination of the damage inflicted on each target in two separate radiation events.

文 献

- 1) Linskey ME, Lusford LD, Fickinger JC, et al: Stereotactic radiosurgery for acoustic tumors. *Neurosurg Clin N Am* 3: 191-205, 1992
- 2) Steiner L, Lindquist C, Adler JR, et al: Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 77: 1-8, 1992
- 3) Kondziolka D, Lunsford LD: Radiosurgery of meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* 3: 219-230, 1992
- 4) Brenner CJ, Martel MK, and Hall EJ: Fractionated regimens for stereotactic radiotherapy of recurrent tumors in the brain. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 21: 819-824, 1991
- 5) 林 晴之, 越智 誠, 南 和徳, 他: Linac radiosurgery systemを用いたsteretactic radiotherapyの試しめー分割照射スケジュールについての一思案ー. *定位的放射線治療* 1: 113-117, 1997
- 6) 茂松直之, 国枝悦夫, 川田哲也, 他: Stereotactic Irradiationにおける放射線生物学的考察. *日本医放会誌* 58: 281-286, 1998
- 7) Barendsen GW: Dose fraction, dose-rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 8: 1981-1997, 1982
- 8) Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Brit J Radiol* 62: 679-694, 1989
- 9) Lea DE, Catcheside DG: The mechanism of the induction radiation of chromosome aberrations in tradescantia. *J Genet* 44: 216-245, 1942
- 10) Dale RG: The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions per day. *Brit J Radiol* 59: 919-927, 1986
- 11) Dale RG, Huczkowski J, Trorr KR: Possible dose-rate dependence of recovery kinetics as deduced from a preliminary analysis of the effects of fractionated irradiation as varying dose-rate. *Brit J Radiol* 61: 153-157, 1988
- 12) Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B: The hazard of accelerated tumor growth. *Semin Radiat Oncol* 3: 135-143, 1993
- 14) Fowler JF: Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2: 16-21, 1992
- 15) Larson DA, Flickinger JC, Loeffler JS: The radiobiology of radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 557-561, 1993