

特 集 昭和大学での放射線治療の現状と今後

内用療法

—当科における Ra-223 の初期経験を中心に—

昭和大学藤が丘病院放射線治療科

小澤由季子 今井 敦

昭和大学医学部放射線医学講座（放射線治療学部門）

加賀美芳和 伊藤 芳紀 村上 幸三

加藤 正子 豊福 康介 西村 恵美

宮浦 和徳

昭和大学横浜北部病院放射線治療科

新城 秀典

昭和大学江東豊洲病院放射線治療科

師田まどか 小林 玲 新谷 暁史

内用療法とは

体外から放射線を照射する外照射に対し、放射線同位元素（Radioisotope：RI）やこれを組み込んだ薬剤を体内に静脈注射や内服により投与し、体内から放射線を照射する方法は内用療法と言われる。核医学治療、内照射療法、RI 治療などとも呼ばれる。

表 1 に現在日本国内で使用が可能な医薬品に用いられている RI を示す。現在のところ、日本国内で保険診療として使用できる RI は ^{131}I （適応：甲状腺癌・甲状腺機能亢進症）、 ^{90}Y （適応：悪性リンパ腫）、 ^{89}Sr （適応：転移性骨腫瘍）、 ^{223}Ra （適応：骨

転移を有する去勢抵抗性前立腺癌）である。このうち ^{89}Sr を用いた塩化ストロンチウムについては、製造元のイギリス企業による製造の中止を受け、2018 年 12 月に日本での販売の中止が決定している。昭和大学病院においては、 ^{131}I 、 ^{89}Sr および ^{223}Ra による治療を行ってきた。

最も知られている内用療法は、甲状腺癌やパセドウ病に用いられる ^{131}I であろう。ヨウ素を用いた内用療法は最も歴史が古いとされており、1946 年には甲状腺機能亢進症に対する報告が見られる¹⁾。 ^{131}I による内用療法は甲状腺の細胞がヨードを取り込むことを利用したもので、取り込まれた ^{131}I より β 線

表 1 内用療法の用いられる主な放射性同位元素

用いられる RI	放射線種類	適応
ヨウ素 131	β 線	甲状腺機能亢進症 甲状腺がん
ストロンチウム 89	β 線	がんの骨転移による疼痛
イットリウム 90	β 線	再発・難治性悪性リンパ腫
ラジウム 223	α 線	骨転移去勢抵抗性前立腺がん
ヨウ素 131-MIBG	β 線	悪性褐色細胞腫（治験中） 神経芽腫（先進医療中）
ルテシウム 177-PRRT	β 線	悪性神経内分泌腫瘍（治験中）

が放出されることで組織を照射する。

内用療法の特徴として、以下の2つが挙げられる。第1に、特定の組織に親和性のある薬剤を用いることから、他組織への影響が少ない。第2には、静脈注射や内服といった投与方法からわかるように、体内の広い範囲・多数の病巣に同時に治療が可能である。

塩化ラジウム (Radium-223 chloride : Ra-223)

Ra-223 は日本国内では2016年6月に発売開始となった比較的新しい薬剤である。その適応は骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌である。

ラジウムはカルシウムと同じアルカリ土類金属で、生体内ではカルシウムと類似した動態を示し、骨基質となるハイドロキシアパタイトと複合体を形成する。投与されたRa-223は骨代謝が亢進している骨転移巣に集積し、ここから放射線を放出する。これまで臨床的に用いられてきた内用療法は主に β 線を放出するものであり、Ra-223は α 線を放出する国内で初めて承認・販売された薬剤である。

1. α 線の特長

α 線は飛程距離（電離作用によりエネルギーを失いながら物質中を進み、最終的に停止するまでの距離）が短く、生体内では50～100 μ m（細胞数個分に相当）とされ、 β 線と比較すると数十分の1と言われる。このことは、周囲の組織への影響が β 線に比べ少ないことを意味する。

また、 α 線は線エネルギー付与（Linear Energy Transfer : LET）および生物学的効果比（Relative Biological Effectiveness : RBE）が高いといわれる。ともに放射線の生体物質に対する影響を示す尺度であるが、 α 線は β 線に比してLETは3桁以上の強さがあるとされ、RBEは β 線が1に対し α 線が4程度とされる。 α 線は直接作用でDNAの二重鎖切断を誘導することが可能で、癌細胞のDNAの損傷を修復することを困難にする。こうした点から、抗腫瘍効果も β 線に勝るとされている。

2. 去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer : CRPC)

未治療の前立腺癌はほとんどがアンドロゲン依存性である。前立腺癌に対するホルモン療法は、アンドロゲンの産生や作用を抑制することで癌細胞の成長を抑制する治療法である。このうち「去勢術」は、

アンドロゲン産生を促進する血中テストステロンを低下させるもので、外科的精巣摘出術やLH-RHアゴニストを用いる薬物療法が含まれる。

ホルモン療法は、特に進行例などでは経過とともに有効でなくなる例が多く、従来は「ホルモン不応性 (hormone-refractory prostate cancer : HRPC)」と表現されていた。この10年の間、HRPCについてのさまざまな病態の解明が進んだことや、新規の治療薬が登場したことなどを受け、血中のテストステロンが低下していても進行する病態を「去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC)」と表現するようになった。

日本ではCRPCは「前立腺癌取り扱い規約（第4版）」において、「外科的去勢、薬物による去勢状態で、かつ血清テストステロン50 ng/dl未満であるにもかかわらず病態の増悪、PSAの上昇をみた場合、抗アンドロゲン剤投与の有無にかかわらずCRPCとする」と定義されている²⁾。

3. ALSYMPCA 試験³⁾

ALSYMPCA (ALpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) 試験は、Ra-223の有効性を検討した無作為二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験で、内臓転移のない2か月以上の骨転移のある症候性CRPC患者921例 (Ra-223投与群614例、プラセボ群307例)を対象としている。主要評価項目は全生存期間 (overall survival : OS) で、副次評価項目は症候性骨関連イベント (Symptomatic skeletal Event : SSE) 発現までの期間やALP上昇までの期間であった。

中間解析において、Ra-223投与群のOSがRa-223群14.9か月、プラセボ群11.3か月で、Ra-223投与群が有意に延長しているという結果が示された ($p > 0.001$)。骨転移を標的としたゾレドロン酸 (商品名：ゾメタなど) やデノスマブ (商品名：ランマークなど) においてはOSの延長は示されておらず、本剤のOSの延長効果は特記すべき点である。SSE発現までの期間についても、Ra-223投与群は15.6か月、プラセボ群9.8か月で、Ra-223投与群が有意に延長しているという結果が示されている ($p > 0.001$)。

有害事象に関しては、血液毒性、消化器症状 (悪心・嘔吐・下痢) などの報告がある。有害事象のうち2群間で全Gradeにおいて発現率に3%以上の差を認めたものは、好中球減少、血小板減少、下痢、

表 2 ALSYMPCA 試験における有害事象発生率 (%) 文献⁴⁾より改変

	Ra-223 群 (n=600)				プラセボ群 (N=301)			
	全Grade	Grade3	Grade4	Grade5	全Grade	Grade3	Grade4	Grade5
血液学的有害事象								
貧血	31	11	2	0	31	12	1	<1
血小板減少	12	3	3	<1	6	2	<1	0
好中球減少	5	2	1	0	1	1	0	0
非血液学的有害事象								
便秘	18	1	0	0	21	1	0	0
下痢	25	2	0	0	15	2	0	0
悪心	26	2	0	0	35	2	0	0
嘔吐	18	2	0	0	14	2	0	0
疲労	26	4	3	0	26	5	1	0
骨痛	50	20	1	0	62	25	1	0

嘔吐、疲労であった。有害事象による治療中止率は Ra-223 投与群で 16%、プラセボ群で 21% であった。表 2 に有害事象発生率をまとめた。

こうした結果を受けて、2013 年に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) および欧州委員会の承認を取得している。日本においても第Ⅱ相臨床試験⁴⁾が行われ、日本人についても有用性・安全性が確認され、2016 年 3 月に国内承認、6 月に販売が開始されている。

4. Ra-223 の施行と法令

Ra-223 は放射性医薬品であり、医療法および医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (通称薬機法、かつての薬事法) により規制される。実施施設は「医療法施行規則 第四章 第 30 条の 8」のほかに「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律第二章の三」などに基いた施設基準を満たし、所定の申請をしなければならない⁵⁾。

また、実際の運用は、日本医学放射線学会・日本核医学会・日本放射線腫瘍学会など関連学会から発行されている「塩化ラジウム (Ra-223) 注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル」⁶⁾に従って行う。日本アイソトープ協会などによる「塩化ラジウム (Ra-223) 注射液を用いた RI 内用療法における適正使用に関する安全取扱講習会」が開催されており、病院の管理者は受講した医師の中から放射線安全管理責任者を、診療放射線技師または看護師の中から放射線安全管理担当者を指名することが求められる。

昭和大学病院における Ra-223 治療

1. Ra-223 治療の導入

Ra-223 の適応が「去勢抵抗性前立腺癌」であるため、泌尿器科と放射線治療科との連携が重要なことはいままでもない。当科においては月に 1 度泌尿器科と合同でカンファランスを行い、泌尿器系癌治療に関わる症例検討を行っている。当院での Ra-223 導入においても、同カンファランスなどで適応の周知や運用方法などについて議論を行った。

実際の流れとしては、診療上 Ra-223 の適応があると判断した患者を泌尿器科医師が当科に紹介することが始まる。紹介患者は当科にて診察を行い、これまでの治療経緯や症状・血液データ・画像所見などから現状把握を行い、適応を確認する。先に述べた臨床試験の結果を踏まえ、骨髄抑制のある患者や炎症性腸疾患 (クローン病、潰瘍性大腸炎等) の患者に対しては「慎重に投与」することが求められている⁷⁾ため、これらを確認する。

診察時には患者教育を行うことも重要である。使用する薬剤が放射性医薬品であり、特に投与後 1 週間は体液を通じて他者が被曝する可能性があるため、日常生活に注意が必要であるためである。また、自覚的な有害事象の把握も重要で、専用のノートを渡し次回投与時までには体調の変化について記録するように指導している。

毎回の投与の前には自覚症状の他、骨髄抑制の有無の確認が必要で、図 1 に示す通り当日の採血にて

好中球・血小板数・ヘモグロビンを確認する。用法・容量は1回 55 kBq/kg を4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。

2. 治療経験

【患者背景】

当科においては2017年4月から2018年6月までの間に10例の治療を行っている。表3に患者背景・

【初回】		【2回目以降】
好中球数	≥ 1,500 /μl	≥ 1,000 /μl
血小板数	≥ 100,000 /μl	≥ 50,000 /μl
ヘモグロビン	≥ 10.0 g/dl	≥ 8.0 g/dl

図1 血液データに関する投与基準

経過を示す。投与開始時の患者の年齢中央値は76.5 (66～90) 歳である。PSは0, 1, 2, 3がそれぞれ3, 6, 0, 1名であった。診断時のPSAは中央値305 (3.384～8018) ng/ml, 診断時に骨転移を有する症例が8例であった。Glison scoreは3+4, 4+3, 4+4が各々1症例, 4+5が3例, 5+4が3例, 1例は不明であった。

前立腺癌診断からCRCPまでに至る期間の中央値は23 (2～115) か月, 診断からRa-223使用までの中央値は26 (10～132) か月であった。Ra-223治療前に化学療法を施行した症例が4例あり, 3例はドセタキセル, 1例はカバジタキセルであった。Ra-223治療中に化学療法を同時併用した症例

表3 患者背景・経過

症例	投与開始 時年齢 (歳)	当科 初診時 PS	診断時病期	診断時 PSA (ng/ml)	診断時 骨転移	Glison Score	Ra-223 前の治療	骨転移に 対する治療
1	90	1	不詳	7.050	なし	4+4	AD ENZ ABR	
2	85	3	T3bN0M1b	2898.340	あり	4+3	AD ABR	ZA Dmab
3	72	0	T3bN1M0	3.384	なし	5+4	AD RT	Dmab
4	74	1	T4N1M1c	測定上限以上	あり	4+5	AD ENZ	ZA
5	77	1	T3bN1M1b	502.759	あり	4+5	AD ABR	ZA Dmab
6	73	0	不詳	8018.000	あり	不詳	AD DTX ENZ ABR	
7	76	0	T2bN0M1b	108.000	あり	3+4	AD CMA	ZA Dmab
8	84	1	T2aN0M1b	34.004	あり	5+4	AD DTX ENZ CMA	ZA Dmab
9	66	1	T3aN1M1b	571.354	あり	5+4	AD DTX ENZ	Dmab
10	84	1	T4N1M1b	1765.980	あり	4+5	AD CBZ ENZ	Dmab

症例	診断時から投与 までの月数 (月)	Ra-223 投与 回数 (回)	中止の理由	投与前の 骨痛の有無	疼痛の 効果	ALP の変化	PSA の低下	治療中の骨 関連事象	血液 毒性
1	132	6		あり	改善	低下	増加	なし	なし
2	18	5	呼吸困難感	あり	—	—	—	なし	なし
3	33	6		なし	—	低下	増加	なし	なし
4	42	6		あり	変化なし	低下	低下	なし	なし
5	18	2	自己中断	あり	—	—	—	なし	なし
6	52	6		なし	—	低下	増加	なし	G2 貧血
7	89	6		なし	—	低下	*	なし	なし
8	10	6		なし	—	低下	低下	なし	なし
9	19	6		あり	変化なし	低下	低下	なし	なし
10	12	5	倦怠感・嘔気	なし	—	—	—	なし	G2 貧血

AD：アンドロゲン抑制療法 RT：放射線治療 ENZ：エンザルタミド ABR：アビラテロン
DTX：ドセタキセル CBZ：カバジタキセル CMA：酢酸クロルマジノン ZA：ゾレドロン酸
Dmab：デノスマブ G：Grade *：測定下限以下

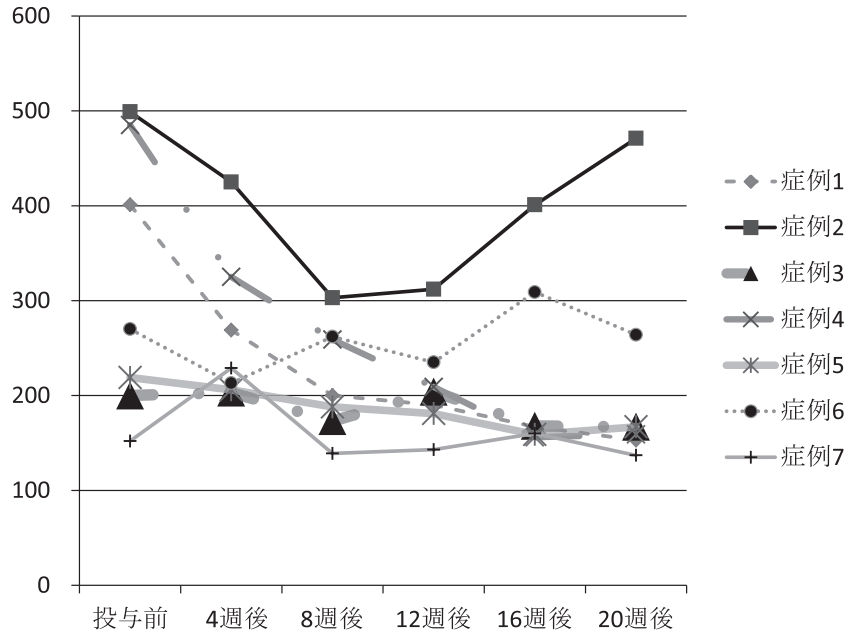


図 2 ALP の変化

はなかった。

新規アンドロゲン受容体標的薬としてエンザルタミドを使用した症例は6例、アピラテロンは4例、酢酸クロルマジノン2例であった。原発巣に対し外照射を施行した症例は1例で、重粒子線治療を行っていた。

骨転移に対する治療は、ゾレドロン酸使用が5名、デノスマブは7例であった。外照射およびSr-89を使用した症例はなかった。骨痛のあった症例は5例であった。

【治療結果】

Ra-223を6回完遂できた症例は7例で、完遂率は70%であった。中止した3例のうち、1例は2回まで、2例は5回までの施行で中止した。中止の理由は、2回まで施行した症例は来院拒否、5例まで施行した症例はそれぞれ呼吸困難・下痢の訴えより、本人が治療の継続を希望しなかったためで、有害事象により治療継続困難と判断した症例はなかった。全例において治療中の骨関連事象は認められなかった。

骨痛を有する患者のうち、6回完遂できた症例は3例で、うち1例に症状改善を認めた。6回完遂できたすべての症例でALPの減少を認めた(図2)。6回施行時のALP減少率の平均は27%で、2例は

60%台であった。PSAについては増加した症例が3例、減少した症例が3例、1例は開始前から終了時まで検出可能以下であった。

有害事象については、投与開始から最終投与後1か月の間でGrade2の貧血を2例認めた以外は、Grade2以上の血液毒性は認めなかった。Grade2以上の消化器症状を認めた症例はなかった。

【症例提示】

良好な治療経過を示した症例を提示する。表3における症例4で、70代の男性。Ra-223投与3年前に背部痛を主訴に近医を受診、CTを撮像し前立腺の不整腫大と多発骨転移・肺転移を認め、当院泌尿器科を紹介された。PSAは測定上限を超えていた。前立腺生検にてadenocarcinomaと診断され、Glison scoreは4+5であった。MRI上直腸の浸潤およびリンパ節転移の診断となり、T4N1M1c Stage IVと診断された。直ちにホルモン療法(エンザルタミド、ゴセレリン)およびゾレドロン酸の投与を開始され、1年3か月後にはPSAが4 ng/ml以下となるも、治療開始後2年7か月後にはPSAが再上昇した。CRCPの判断で化学療法とRa-223を提示したところRa-223を希望した。診断後3年3か月後よりRa-223投与を開始し、6回の投与を完遂した。PSAおよびALPともに減少を認め、骨シンチグラ

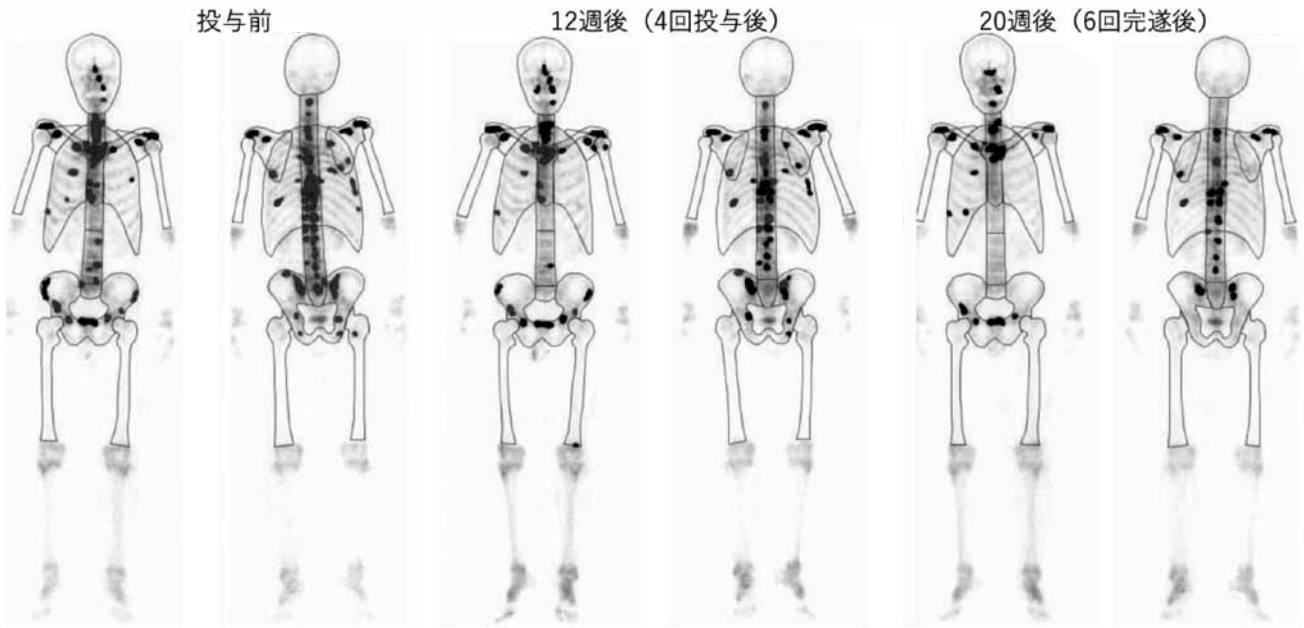


図 3 BONENAVI を使用した骨シンチグラフィの変化

フィ上も骨転移の改善を示した（図 3）が、投与前にあった骨痛の自覚は完遂時にも変化はなかった。有害事象は Grade1 の貧血・好中球減少で、他は認めなかった。治療開始後 14 か月後現在、ホルモン治療を継続中である。

【考察】

ALSYMPCA 試験における 6 回完遂率は 63%⁸⁾、日本国内における第Ⅱ相試験の完遂率は 57%⁹⁾で、当院での完遂率 70% は良好なものと考えられる。

ALP については ALSYMPCA 試験および国内第Ⅱ相試験でも低下を認めている。ALSYMPCA 試験では投与 12 週時に ALP は 32% の減少、正常化率は 34% と報告されている。PSA に関しては ALSYMPCA 試験では投与 12 週での PSA が 30% 以上減少した症例は 16% と報告されている。

有害事象については血液毒性・消化器症状を含め、Grade3 以上は認めず、これまでの試験と同様に急性期有害事象は軽微であることが示された。ALSYMPCA 試験および国内第Ⅱ相試験ともに、ドセタキセル使用歴により前者では血小板減少、後者では貧血の発現率に差が生じたと指摘されているが、当院では化学療法使用の有無と血液毒性には関連は明らかではなかった。

Parimi らの報告¹⁰⁾では、Ra-223 投与回数が 4 回以

下の症例より、5 回・6 回投与された症例の方が OS の延長が示されている。中断の理由として最も多いのは病態の進行（57.4%）であり、次に貧血（16.7%）が挙げられている。

Ra-223 は骨転移に対する治療であり、リンパ節転移・内臓転移には無効であることから、投与期間中に病勢が進行する可能性がある事を考えると、CRCP と判断してから早期に使用することが、薬剤の有効性をより活用できると考えられる。

今後の内用療法の展望

ここで内用療法の展望として、国内未承認薬 ¹¹⁷Lu-DOTATATE について述べたい。同剤は切除不能または転移性の神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor：NET）に対し、欧州では 2017 年 9 月、米国においては 2018 年 1 月にすでに承認されている。

NET は多くが細胞膜上にソマトスタチン受容体（somatostatin receptor：SSTR）を持つ。ソマトスタチンは 14 個のアミノ酸からなるペプチドホルモンである。¹¹⁷Lu-DOTATATE は、¹¹⁷Lu で標識されたソマトスタチン受容体アナログで、SSTR に高い親和性があり、腫瘍細胞に取り込まれ β 線を放出する。こうしたソマトスタチンアナログを用いた内用療法はペプチド受容体核医学内用療法（Peptide

Receptor Radionuclide Therapy : PRRT) と呼ばれている。

NETTER-1 試験¹¹⁾は、本剤の有効性を示した国際共同第Ⅲ相試験で、転移を有する中腸原発 NET 患者 229 例を長時間作用型徐放性 (long-acting repeatable : LAR) オクトレオチド製剤 (以下オクトレオチド LAR) に本剤を上乗せした ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 群 (116 例) と、オクトレオチド LAR 単独群 (113 例) とを比較した。主要評価項目である治療後 20 か月後の無増悪生存期間は有意に延長 (¹⁷⁷Lu-DOTATATE 群 65.2% vs オクトレオチド LAR 単独群 10.8%)、副次的評価項目の奏効率も有意に ($p < 0.001$) 高かった (18% VS 3%)。有害事象としては Ra-223 と同様に骨髄毒性が認められたほか、腎毒性の報告があり、これを避けるためにアミノ酸の投与を行う事が推奨される。

日本では、2016 年 5 月に日本核医学会より承認を得た「Lu-177-DOTA-TATE の適正使用に関する報告書と適正使用マニュアル」¹²⁾が発表されており、2017 年 9 月に国内での治験が開始されている¹³⁾。

このほかに、同じく ¹⁷⁷Lu を用いた薬剤で、転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 の臨床試験がドイツ・オーストラリアで行われている。また、 α 線核種については国内では ²²⁵Ac, ²²¹Ac などの開発が進められている¹⁴⁾。

おわりに

世界初の α 線を放出核種治療薬であり、2016 年に日本国内で承認された Ra-223 を中心に、内用療法について述べた Ra-223 については、有効性・安全性が期待できる。一方で、今後も至適使用時期や晚期有害事象についての検討を要すると考えられる。

文 献

- 1) Chapman EM, Evans RD. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Am Med Assoc.* 1946;131:86-91.
- 2) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. 前立腺癌治療の転帰記載法. 泌尿器科・病理・放射線科前立腺癌取扱い規約. 第 4 版. 東京: 金原出版; 2010. pp101-103.
- 3) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, *et al.* Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223.
- 4) Matsubara N, Nagamori S, Wakumoto Y, *et al.* Phase II study of Radium-223 dichloride in

Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23:173-180.

- 5) 日本医学放射線学会, 日本核医学会, 日本泌尿器科学会, ほか. 本剤を臨床使用する場合の規制法令. 塩化ラジウム (Ra-223) 注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル. 安全管理編. 2016 年 5 月. pp6-8. (2018 年 11 月 30 日アクセス) https://www.jrias.or.jp/report/pdf/Ra-223manual_v1.pdf
- 6) 日本医学放射線学会, 日本核医学会, 日本泌尿器科学会, ほか. 塩化ラジウム (Ra-223) 注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル. 2016 年 5 月. (2018 年 11 月 30 日アクセス) https://www.jrias.or.jp/report/pdf/Ra-223manual_v1.pdf
- 7) 日本医学放射線学会, 日本核医学会, 日本泌尿器科学会, ほか. 使用上の注意. 塩化ラジウム (Ra-223) 注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル—臨床編—. 2016 年 5 月. pp7-21. (2018 年 11 月 30 日アクセス) https://www.jrias.or.jp/report/pdf/Ra-223manual_v1.pdf
- 8) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, *et al.* Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:217.
- 9) Matsubara N, Nagamori S, Wakumoto Y, *et al.* Phase II study of Radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23:176.
- 10) Parimi S, Tsang E, Alexander A, *et al.* A population-based study of the use of Radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: factors associated with treatment completion. *Can Urol Assoc J.* 2017;11:350-355.
- 11) Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, *et al.* Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376:125-135.
- 12) 日本核医学会. Lu-177-DOTA-TATE の適正使用に関する報告書と適正使用マニュアル. 第 2 版. (2018 年 11 月 30 日アクセス) http://jsnm.sakura.ne.jp/wp_jsnm/wp-content/themes/theme_jsnm/doc/Lu_houkokusho_manual_20160520.pdf
- 13) AAA Corporate Communications. Press release. Advanced Accelerator Applications announces first patient in bridging study in Japan for lutetium Lu 177 dotatate (*) (Lutathera (R)). (2018 年 11 月 30 日アクセス) <https://www.adacap.com/wp-content/uploads/2017/09/2017-09-06-PR-AAA-FRI-Lutathera-Study-Japan-ENG-1.pdf>
- 14) 織内 昇, 菅原茂耕, 赤谷憲一. α 線放出核種による癌治療の進歩と放射線治療の中の位置づけ. 臨放. 2018;63:989-994.