

学 位 論 文 題 名

Characteristics of patients who developed radiation
pneumonitis requiring steroid therapy after
stereotactic irradiation for lung tumors.

(肺癌定位放射線治療後にステロイド治療を必要とした患者の特徴)

学位論文内容の要旨

「目的」

I 期肺癌に対する定位放射線治療は、今後根治的な肺癌治療になり得る治療として期待されている。肺癌の放射線治療時に最も問題となる有害反応は、頻度は少ないもののステロイド内服を必要とするような有症状の放射線性肺臓炎である。一般的な放射線治療後の放射線性肺臓炎では Risk factor として治療前の呼吸機能や腫瘍体積といった患者側の素因と、放射線治療の総線量や 1 回線量、V20(20Gy 以上の放射線が照射された肺体積の全肺に対するパーセンテージ)、生物学的等価線量(Biological Equivalent Dose: BED) が知られている。これらが、定位放射線治療でも放射線性肺臓炎の Risk Factor であるか否かは重要な情報であるが、いままで単施設でのデータでは同有害事象の頻度が少なく、明らかにされてこなかった。今回我々は、I 期肺癌に対する定位放射線治療を行っている全国多施設のデータを集約し、この問題について検討した。

「対象と方法」

患者母集団は 1996 年から 2002 年まで、5 つの施設で定位放射線治療を受けた 156 人の末梢型 I 期非小細胞肺癌患者。この患者のうち、12 人が治療後に放射線性肺臓炎と診断され、ステロイド内服治療を受けていた(RP group)。比較対象群として、残り 144 人の患者から、31 人を無作為抽出した(control)。RP group の性別は男性 8 人、女性 4 人。年齢は 56-82 歳で中央値 72 歳。臨床病期は T1N0M0 の stage I A 6 人、T2N0M0 の stage I B 6 人である。腫瘍最大径は 12・46mm で中央値 32mm。対照群の性別は男性 22 人、女性 9 人。年齢は 49-87 歳で中央値 76 歳。臨床病期は stage I A 18 人、stage I B 13 人。腫瘍最大径は 14・58mm で中央値 30mm。治療前呼吸機能検査がされていた患者において肺活量、一秒率を比較し、放射線治療の因子としては、1 回線量、総線量、BED、V20 を比較した。BED は $nd\{1+d(\alpha/\beta)\}$ で定義され、n は治療回数、d は 1 日の線量である。肺の α/β は一般的に用いられている 2 とした。また、酸素が必要になる重篤な有害事象の頻度を調査した。

「結果」

治療前の患者因子

RP group と control とでは背景因子として、性別、年齢、腫瘍最大径には、いずれも有意差がなかった。治療前呼吸機能検査は、肺活量(%VC)は RP group が 45.4-153%で中央値は 79.1%(N=6)、control が 60.0-119%で中央値は 92.6%(N=26)であり、有意差を認めなかった($p=0.3087$)。1 秒率(FEV_{1.0}%)は RP group が 56.6-83.9%で中央値は 73.6%(N=6)、control が 28.1-100%で中央値 64.5%(N=26)であり、有意差は認められなかった($p=0.4840$)。

RP group では定位放射線治療前から酸素療法を必要としていた患者が 3 人いたが、control では 1 人であった。この 4 人の患者のうち、定位放射線治療後に酸素増量が必要になった患者はいなかった。定位放射線治療前に酸素療法を必要としなかったのに、治療後必要になった患者は RP group の中に 1 名認められ、その頻度は患者母集団 156 人中 1 人(全体の 0.6%)であった。

放射線治療の因子

V₂₀(%)は、RP group が 7-18%で中央値 8%(N=7)、control が 2-16%で中央値は 7%(N=18)であり、有意差は認められなかった($p=0.15$)。また、isocenter と PTV 辺縁それぞれの、総線量及び 1 回線量、BED について比較した。isocenter では、総線量は RP group が 40-75Gy で中央値 48Gy、control が 40-72.5Gy で中央値 60Gy であり、有意差は認められなかった($p=0.7452$)。1 回線量は RP group が 3-15 Gy で中央値 6 Gy、control が 3-15 Gy で中央値 7.5 Gy であり、有意差は認められなかった($p=0.4628$)。BED は RP group が 165-382.5 Gy で中央値 290 Gy、control が 165-510Gy で中央値は 290 Gy であり、有意差は認められなかった($p=0.0986$)。同様に PTV 辺縁での線量は、総線量は RP group が 38-71 Gy で中央値 46 Gy、control が 32-63 Gy で中央値 48 Gy であり、有意差は認められなかった($p=0.9676$)。1 回線量は RP group が 3-15Gy で中央値 6Gy、control が 3-15Gy で中央値 7.5Gy であり、有意差は認められなかった($p=0.3573$)。BED は RP group が 152-343Gy で中央値 231Gy、control が 148-463Gy で中央値 231Gy であり、有意差は認められなかった($p=0.1014$)。

「考察」

Graham らは一般的放射線治療において、V₂₀<22%では放射線性肺臓炎の予測頻度が 0%であると報告しているが、今回の調査では 22%を超える患者が 1 名もいなかったのに全体の 7.6%の患者がステロイド治療を必要としていた。この原因として考えられるのは、Graham らの研究では V₂₀<22%の患者の患者数が少なかったことによる統計学的な理由も否定できないが、定位放射線治療の BED が一般放射線治療に比して大きいからかもしれない。今回の研究で、定位放射線治療では V₂₀<22%を安全と考えることはできないことが示された。一方、手術不能例が対象となってきた定位放射線治療では呼吸機能の悪い患者が多いが、治療前の肺活量や一秒率が低いことが必ずしもステロイドを必要とする放射線肺臓炎の危険因子とは言えないこと、酸素を新たに必要とした症例は 0.6%であっ

たことは、低肺機能でも定位放射線治療の適応が十分あり得ることを示唆している。

「結論」

今回の研究では、放射線治療前の 1 秒率や肺活量の呼吸機能検査や、V₂₀(%)、BED、1 回線量、PTV 辺縁線量の体積線量統計では I 期非小細胞肺癌の定位放射線治療後の放射線性肺臓炎においてステロイド治療を必要とするか否かについて予見できないことが分かった。今後、同治療の適応基準の設定においてはこれらのことに注意を払うと同時に、さらに研究を重ねて、肺臓炎の危険因子の解明を進めるべきである。同治療の重篤な放射線性肺臓炎の発生頻度は 1%以下と低く、低肺機能患者への安全性が改めて示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 西 村 正 治

副 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 白 土 博 樹

学 位 論 文 題 名

Characteristics of patients who developed radiation pneumonitis requiring steroid therapy after stereotactic irradiation for lung tumors.

(肺癌定位放射線治療後にステロイド治療を必要とした患者の特徴)

肺癌に対する定位放射線治療は、根治的な肺癌の治療法として期待される治療である。

肺癌の放射線治療時に最も問題となる有害反応は、頻度は少ないもののステロイド内服を必要とするような有症状の放射線性肺臓炎である。一般的な放射線治療後の放射線性肺臓炎では Risk factor として治療前の呼吸機能や腫瘍体積といった患者側の素因と、放射線治療の総線量や 1 回線量、V20(20Gy 以上の放射線が照射された肺体積の全肺に対するパーセンテージ)、生物学的等価線量(Biological Equivalent Dose: BED) が知られている。これらが、定位放射線治療でも放射線性肺臓炎の危険因子であるか否かは重要な情報であるが、今まで単施設でのデータでは同有害事象の頻度が少なく、明らかにされていない。

肺癌定位放射線治療後にステロイド内服治療を必要とするような有症状の放射線性肺臓炎患者の背景因子と治療内容の因子における特徴を、Ⅰ期肺癌に対する定位放射線治療を実施している全国の代表的な五施設のデータを集約し検討した。

対象は 1996 年から 2002 年まで、五つの施設で定位放射線治療を受けた 156 人の末梢型Ⅰ期非小細胞肺癌患者。その中から治療後に放射線性肺臓炎でステロイド治療を必要とした 12 人(RP group)と残り 144 人の患者から 31 人を無作為抽出して対象群(control)として比較検討した。患者の背景因子や治療前呼吸機能検査、放射線治療の因子を比較した。検定には、Mann-Whitney の U 検定を用いた。

RP group と control とでは背景因子として、性別、年齢、腫瘍最大径には、いずれも有意差が認められなかった。治療前呼吸機能検査は、肺活量(%VC)、1 秒率(FEV₁/FVC)、一酸化炭素肺拡散能力(Dlco)ともに有意差は認められなかった。RP group では定位放射線治療前から酸素療法を必要としていた患者が 3 人で、control では 1 人であった。この 4 人の患者のうち、定位放射線治療後に酸素増量が必要になった患者はいなかった。定位放射線治療前に酸素療法を必要としなかったのに、治療後必要になった患者は RP group の中に 1 名認

められ、その頻度は患者母集団 156 人中 1 人(全体の 0.6%)であった。放射線治療の因子として、V20(%), isocenter と PTV 辺縁それぞれの、総線量及び 1 回線量、BED について比較した。いずれにおいても明らかな有意差は認められなかった。

Graham らは一般的放射線治療において、V20<22%では放射線性肺臓炎の予測頻度が 0%であると報告しているが、今回の調査では V20 が 22%を超える患者が 1 名もいなかったのに全体の 7.6%の患者がステロイド治療を必要とした。この原因として考えられるのは、Graham らの研究では V20<22%の患者の患者数が少なかったことによる統計学的な理由も否定できないが、定位放射線治療の BED が一般放射線治療に比して大きいからと考えられ、今回の研究で、定位放射線治療では V20<22%を安全と考えることはできないことが示された。一方、治療前の肺活量や一秒率が低いことが必ずしもステロイドを必要とする放射線肺臓炎の危険因子とは言えないこと、酸素を新たに必要とした症例は 0.6%であったことは、低肺機能でも定位放射線治療の適応が十分あり得ることを示唆している。

定位放射線治療後の肺臓炎における特異的危険因子を明らかにすることは出来なかったが、一般的な放射線治療後の肺臓炎の危険因子と同一でなく、ステロイド治療を必要とするか否かについて予見できないことが示された。また、重篤な肺臓炎の発生頻度は 1%以下と低く、低肺機能患者への安全性が示された。

口頭発表に際し、副査の玉木教授から比較対照群を無作為抽出した理由と、肺の亜区域による肺臓炎の重傷度の違いについて、次いで主査の西村教授からステロイド投与の基準についてと、治療前呼吸機能検査における拘束性障害、閉塞性障害の障害別呼吸機能評価について、最後に副査の白土教授から、定位放射線治療の適応についてと、今回用いた以外の肺臓炎の評価基準について質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果や文献的知識により、概ね適切な回答を行った。

この論文は従来の一般的放射線治療後の放射線性肺臓炎と定位放射線治療後の放射線性肺臓炎の危険因子について検討した初めての報告であり、それらの危険因子が同一ではないことを示した。今後の肺癌定位放射線治療の副作用低減と適応拡大との重要な基礎データとなることが評価された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。