

学位論文題名

Expanding clinical indication of
stereotactic body radiotherapy

(体幹部定位放射線治療の適応拡大に関する臨床研究)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

わが国における肺癌罹患率は男女とも増えつづけており、死亡率も1950年以降増加の一途にある。1998年には肺がん死亡数が50,871人と全悪性腫瘍死の約18%を占め、1993年以降は男性では胃がんを抜いて死亡数が悪性腫瘍中の第1位であり、2010年には死亡数は10万人を超えると予想されている。肺癌の組織型には、頻度の高い順に、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌、腺扁平上皮癌がある。そのうち小細胞癌は、遠隔転移の頻度が高く、腫瘍の増殖速度が速い一方で、抗腫瘍薬への感受性が高いなど、臨床的特徴が他の組織型と異なる。小細胞癌以外は非小細胞肺癌と総称され、全肺癌の80~85%を占める。非小細胞肺癌は、組織型により疾患の進行速度や抗腫瘍薬の反応に大きな違いはなく、一括して治療開発が行われてきたが、TNM分類に基づく臨床病期(c-stage)では予後も治療も異なる。非小細胞肺癌の5年生存割合は、c-stage Iで約60~70%、c-stage IIで35~40%、c-stage IIIで10~20%、c-stage IVでは10%以下である。限局期であるc-stage I、IIでは外科的切除が第一選択であり、局所進行期であるc-stage IIIでは化学放射線療法が行われる。悪性胸水を伴うc-stage IIIや転移性病変を伴うc-stage IVでは化学療法が標準的である。高齢化が進む先進諸国では発生年齢は65歳以上が半数以上であり、内科的疾患の合併などで、標準治療を受けることのできない患者も多い。c-stage I、IIの限局期非小細胞肺癌は、検診の普及により発見されることが多くなり、非小細胞肺癌に占める割合は増加傾向にある。特にc-stage Iは全非小細胞肺癌患者の約20%(全肺癌患者の15%程度)を占めるに至っており、c-stage Iの非小細胞肺癌の治療開発の必要性は以前にも増して高まっている。Stage I肺癌は隣接臓器への浸潤も所属リンパ節転移もなく、外科的に摘出可能な限局した病変をもつ病期である。特にc-stage IAでは肺葉切除と縦隔リンパ節郭清を行う標準治療に替わるべく、拡大区域切除や体幹部定位放射線治療といった低侵襲治療が開発される傾向にある。また、高齢者においては、標準治療である手術が可能であっても手術を拒否するケースが少なからず見受けられる。肺癌と診断するには経気管支鏡的若しくはCTガイド下に生検術を施行し、病理的に診断するのが必須と考えられており、病理診断がついてから治療に移行していくのが一般的な考え方である。しかし熟練した呼吸器科医でも、内科的合併症により生検術が困難な症例や、生検術を施行しても癌細胞に到達し得ない例も少なからず見受けられる。病理診断がつかない場合は、世界的に明確な診療上のガイドラインがないまま、注意深い経過観察となるか診断も兼ねて手術を施行されるのが医療現場では”一般的”である。しかし、この”一般的な”診療方針に従うと、悪性腫瘍の場合は経過観察による原病増悪のリスクがあり、良性腫瘍の場合は手術

による過剰治療及び手術による合併症のリスクがある。原発性肺癌が画像検査上強く疑われる場合は、今までの「経過観察あるいは診断も兼ねた手術的摘出」という方針に対して、新たに「体幹部定位放射線治療」という選択肢があり得るが、いままでそのような観点での研究がなされてこなかった。病理診断がどうしてもつけられない患者に「体幹部定位放射線治療を行った場合、安全かつ効果的に施行可能であるのか?」、「いままでの経過観察あるいは診断も兼ねた手術的摘出のほうが倫理的であるのか?」、また逆に「体幹部定位放射線治療がもし安全かつ効果的に施行可能であった場合に、その治療を選択肢に加えないことが倫理的に許されるのか?」が、問われている。また遠隔転移が存在した場合、今までは化学療法か緩和治療の適応となってきたが、遠隔転移が1個か数個のみの場合は、原発巣、遠隔転移巣に対しそれぞれ根治的な局所療法を施行することにより、長期生存が可能な症例群が存在することが示唆されている。脳転移や肺転移などに定位放射線治療/体幹部定位放射線治療が応用されるようになってきており、遠隔転移が限局している症例に対する定位放射線治療の有用性を検討する必要がある。

【対象と方法】

2008年に本邦において多施設共同にて病理組織診断のつかない臨床的原発性肺癌に対する体幹部定位放射線治療の安全性及び有用性につき retrospective に12施設での多施設共同調査をしたところ、過去10年間に115例もの症例が該当し、同治療を受けていた。また当院において、転移巣が5個以内であり、全ての転移巣に対し定位放射線治療を施行した症例のうち、原発巣に対して局所的な根治治療を施行されている症例が1999年から2008年の間に41症例存在した。

【結果】

病理組織診断のつかない臨床的原発性肺癌の研究では、最大腫瘍径が2cm以下の58例においては、CTCAEver3.0でのGrade2の放射線肺臓炎の割合が3.4%と低い割合であり、Grade3以上の放射線肺臓炎はなく、3年及び5年生存率が89.8%と良い治療成績であることが判明した。また最大腫瘍径が3cm以下の93例においても、Grade2、3の放射線肺臓炎の割合がそれぞれ5.4%、1.1%と低い割合であり、Grade4以上の放射線肺臓炎はなく、3年及び5年生存率がそれぞれ78.0%、66.8%という治療成績であった。また当院での転移巣が限局した症例に対する定位放射線治療の研究では、5年生存率、無病生存率、局所制御率、遠隔転移制御率が27.5%、20.1%、80.4%、35.2%であり、中央生存期間は24ヶ月であった。CTCAEver3.0でのGrade2の有害事象は4例(9.8%)に認めたが、Grade3以上の合併症は認めなかった。無病期間が12ヶ月未満の群では3年及び5年生存率が19.1%、9.5%だったに対し、12ヶ月以上の群では3年及び5年生存率が53.4%、40.1%と予後良好であった(p=0.006)。

【考察】

病理組織診断がつかない臨床的原発性肺癌と診断される症例に対し「体幹部定位放射線治療を行った場合、安全かつ効果的に施行可能である」、「体幹部定位放射線治療よりもいままでの経過観察あるいは診断も兼ねた手術的摘出のほうが倫理的であるとは限らない」、「体幹部定位放射線治療を選択肢に加えないことが倫理的に許されない可能性がある」ことを示した。また当院での転移巣が限局した症例に対する定位放射線治療の研究では、遠隔転移が限局している場合は原発巣、遠隔転移巣に対しそれぞれ根治的な局所療法を施行することにより、長期生存の可能性があることが示唆された。特に無病期間が長い症例において意義が大きいと思われる。

【結論】

病理組織診断がつかない臨床的原発性肺癌と診断される症例や限局した遠隔転移巣が存在する症例への定位放射線治療の有用性が示唆され、今後の適応拡大が期待される。

学位論文審査の要旨

主査	教授	西村	正治
副査	教授	白土	博樹
副査	教授	福田	諭
副査	教授	松居	喜郎
副査	教授	玉木	長良

学位論文題名

Expanding clinical indication of stereotactic body radiotherapy

(体幹部定位放射線治療の適応拡大に関する臨床研究)

体幹部定位放射線治療は2004年に保険適応となったが、その適応基準については保険適応開始以来変更がない。最近の画像診断の進歩・普及により従来よりも小さな病変が見つかるようになりつつあり、同治療の適応拡大の可能性について研究を進める必要性がある。

肺癌と診断するには経気管支鏡的若しくはCTガイド下に生検術を施行し、病理的に診断するのが必須と考えられており、病理診断がついてから治療に移行していくのが一般的な考え方である。しかし熟練した呼吸器科医でも、内科的合併症により生検術が困難な症例や、生検術を施行しても癌細胞に到達し得ない例も少なからず見受けられる。病理診断がつかない場合は、世界的に明確な診療上のガイドラインがないまま、注意深い経過観察となるか診断も兼ねて手術を施行されるのが医療現場では”一般的”である。しかし、この”一般的な”診療方針に従うと、悪性腫瘍の場合は経過観察による原病増悪のリスクがあり、良性腫瘍の場合は手術による過剰治療及び手術による合併症のリスクがある。原発性肺癌が画像検査上強く疑われる場合は、今までの「経過観察あるいは診断も兼ねた手術的摘出」という方針に対して、新たに「体幹部定位放射線治療」という選択肢があり得るが、いまままでそのような観点での研究がなされてこなかった。

また遠隔転移が存在した場合、今までは化学療法か緩和治療の適応となってきたが、遠隔転移が1個か数個のみの場合は、原発巣、遠隔転移巣に対しそれぞれ根治的な局所療法を施行することにより、長期生存が可能な症例群が存在することが示唆されている。脳転移や肺転移などに定位放射線治療/体幹部定位放射線治療が応用されるようになってきており、遠隔転移が限局している症例に対する定位放射線治療の有用性を検討する必要性がある。

病理組織診断のつかない臨床的原発性肺癌の研究では、最大腫瘍径が2cm以下の症例に

においては、CTCAEver3.0でのGrade2の放射線肺臓炎の割合が3.4%と低い割合であり、Grade3以上の放射線肺臓炎はなく、3年及び5年生存率が89.8%であった。

転移巣が限局した症例に対する定位放射線治療の研究では、5年生存率、無病生存率が27.5%、20.1%、中央生存期間は24ヶ月、CTCAEver3.0でのGrade3以上の合併症は認めなかった。

本研究により「病理組織診断がつかない臨床的原発性肺癌と診断される症例」や「限局した遠隔転移巣が存在する症例」への定位放射線治療の安全性・有用性が示唆された。

「病理組織診断がつかない臨床的原発性肺癌に対する体幹部定位放射線治療」の研究については、Retrospective studyであることを指摘されたが、本研究により前向き臨床試験を行うための理論的基礎を示すことができ、現在前向き臨床試験を施行中であると回答。本研究は多施設共同研究であり施設間の内科的診断能力のばらつきについて質問があり、内科的診断能力の施設間格差は小さくないので、本研究における参加施設の選定は厳密に行ったと回答。病理診断のつかない肺腫瘍における良悪性の割合について質問あり、当院での2007年における病理未確定肺腫瘍に対する手術の結果では18症例中、13症例が悪性、5症例が良性との結果が得られており、約3割の確率で良性腫瘍が混在している可能性がある。しかしながら良性腫瘍であった5症例のFDG-PETの結果は4症例が陰性であり、FDG-PETの施行により良性腫瘍の排除が期待される。しかしながらFDG-PETは画像的非浸潤癌や高分化型腺癌の場合に偽陰性となることが知られており、注意が必要であると回答。

「限局した遠隔転移巣に対する定位放射線治療」の研究については、原発巣の種類や転移巣の場所により、それぞれ予後を規定するものが示唆されるので、研究対象を限定すべきとの指摘を受け、現在「限局した脳転移病巣を有する原発性肺癌症例への定位放射線治療」のRetrospective studyが遂行中であり、今後前向き試験を行う予定であると回答。多変量解析で明らかな予後にかかわる独立因子を示せなかった理由について質問あり、単変量解析により有意差を認めた因子（性別や原発巣の種類など）が交絡していることが原因であると考えられると回答。

本研究は「International Journal of Radiation Oncology Biology Physics」誌、及び「Japanese Journal of Clinical Oncology」誌で高く評価され、今後の体幹部定位放射線治療の適応拡大が期待される。

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。