

氏名	二瓶圭二
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第 1899 号
学位授与の日付	平成 18 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	High dose proton beam therapy for stage I non-small cell lung cancer (I 期非小細胞肺癌に対する高線量陽子線治療)
論文調査委員	(主査) 教授 小野 公二 教授 富樫 かつお 教授 松本 智裕

### 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】従来、I 期非小細胞肺癌において、手術不能あるいは手術拒否症例に対しては X 線治療が行われてきたが、その治療成績は標準治療である手術と比較して不良であった。一方、非小細胞肺癌では、放射線の線量と治療効果との相関関係が報告されており、線量増加による治療成績の向上が期待されてきた。しかしながら、X 線を用いた従来の放射線治療では、周囲正常組織の耐容線量により十分な線量の放射線治療が不可能であった。陽子線は、ブラッグ・ピークという物理的特徴を有し、周囲正常組織への線量を増加させることなく腫瘍の大きさおよび深さに適合した線量投与を可能にする。このような理論的背景をもとに、I 期非小細胞肺癌に対する高線量の陽子線治療を施行し、その臨床成績について検討した。

【目的】I 期非小細胞肺癌に対する高線量陽子線治療の安全性および有効性について検討する。

【対象と方法】陽子線治療の適応は、病理学的に診断された非小細胞肺癌、臨床病期 I 期、腫瘍径 5 cm 以下、医学的手術不能例あるいは手術拒否例、文書による同意が得られた症例、とした。陽子線治療は、原発巣を標的体積として、総線量 70 Gy<sub>E</sub>~94 Gy<sub>E</sub> を 20 回分割 (1 回線量 3.5 Gy<sub>E</sub>~4.7 Gy<sub>E</sub>) にて施行した。全例で呼吸同期システムを使用し、呼気相での照射を行った。治療後 3 ヶ月毎に経過観察を行い、画像所見および身体所見より有効性と毒性の評価を行った。

【結果】1999 年から 2003 年まで、37 例の I 期非小細胞肺癌に対して陽子線治療を施行した。患者背景は、臨床病期 I A 期 / I B 期 : 17 例 / 20 例、手術不能例 / 手術拒否例 : 23 例 / 14 例、総線量 70 / 80 / 88 / 94 Gy<sub>E</sub> : 3 例 / 17 例 / 16 例 / 1 例であった。奏効率は 86% (95%信頼区間 : 71-96%) であったが、観察期間中央値 24 ヶ月において、2 例で局所増悪を認めた。2 年局所無増悪生存割合および 2 年全生存割合は、それぞれ 80% (95%信頼区間 : 66-95%) および 84% (95%信頼区間 : 71-97%) であった。グレード 2 以上の急性期毒性は認められなかったが、晩期毒性についてはグレード 2 および 3 の肺毒性がそれぞれ 3 例に認められた。I A 期と I B 期に層別すると、局所および領域リンパ節再発を I A 期で 17 例中 1 例に、I B 期で 20 例中 6 例に認め、2 年局所領域無増悪生存割合は、I A 期で 94%、I B 期で 62% であった。

【考察】I 期非小細胞肺癌に対する陽子線治療は有望な治療法であると考えられた。I A 期については過去の手術成績に匹敵する可能性があるが、I B 期においては局所増悪や領域リンパ節再発が多く認められ、さらなる治療戦略が必要と考えられた。また、陽子線は理論上線量分布に優れており周囲正常組織への影響が少ないと考えられていたが、本研究においては少なからず肺毒性が認められており、有効性と安全性を両立させる至適な治療スケジュールの開発が必要であると考えられた。

【結論】社会の高齢化、検診普及による早期発見などにより、手術不能あるいは手術拒否の I 期非小細胞肺癌症例は今後増加すると予想され、非手術治療の開発はますます重要となると考えられる。I 期非小細胞肺癌に対する陽子線治療の有効性と安全性を確立するさらなる臨床研究が必要である。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、I 期非小細胞肺癌に対する高線量陽子線治療の安全性と有効性について検討したものである。

解析対象は、腫瘍径5 cm以下のI期非小細胞肺癌で、手術不能あるいは手術拒否の37例である。陽子線治療は、呼吸同期下に原発巣を標的体積として総線量70 Gy<sub>E</sub>～94 Gy<sub>E</sub>/20分割を施行し、有効性と毒性について評価した。

その結果、奏効率は86%（95%信頼区間：71-96%）であったが、観察期間中央値24ヶ月において、2例に局所増悪を認めた。2年局所無増悪生存割合、全生存割合は、それぞれ80%（95%信頼区間：66-95%）、84%（95%信頼区間：71-97%）であった。また、IA期とIB期に層別すると、2年局所領域無増悪生存割合は、IA期で79%に対しIB期では60%であった。Grade 2以上の急性期毒性は認められなかったが、晩期毒性についてはGrade 2および3の肺毒性が、それぞれ3例に認められた。

本治療成績は、IA期においては過去の手術成績に匹敵するものであるが、IB期では局所領域再発が多く認められざるなる治療戦略が必要と考察された。晩期肺毒性軽減と治療成績向上を目的に、寡分割照射法の有用性が推察された。

以上の研究は、本治療法による有効性と安全性および今後の方向性を明らかにしたものであり、陽子線治療の最適な治療法の確立および治療成績の向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年3月1日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。