

京都大学	博士 (医学)	氏名	光 吉 隆 真
論文題目	A pilot study on the safety and efficacy of dose escalation in stereotactic body radiotherapy for peripheral lung tumors (末梢性肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療における線量増加の安全性及び有効性に関するパイロット研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>原発性及び転移性肺癌に対する体幹部定位放射線治療(SBRT)は、特に手術不能な患者にとって、重要な治療選択肢の一つであり、日米を含め多くの治療成績が報告されている。本邦では、処方線量としてアイソセンタ (IC) 処方 48Gy/4fr が広く用いられており、局所再発率は 15-20%と報告されている。一方で、米国を中心とした諸外国では、より高線量な治療が行われており、局所再発率は 5%以下と報告されている。しかしながら、これらの高線量な治療では、Gr3 以上の有害事象を約 15-20%に認めると報告されており、本邦の約 10%との報告と比較して高頻度である。</p> <p>さらなる治療成績の向上のためには、有害事象の増加なしに局所制御率を向上させる必要がある。照射法の改善が望まれる。有害事象として、最も頻度が高く、懸念すべきは放射線肺臓炎であり、その発症頻度は照射される正常肺の体積に影響すると報告されている。照射法を変更せずに腫瘍への処方線量を増加させると、正常肺に照射される線量も増加することが予想される。そこで、新たな治療計画検討を行った結果、肺腫瘍の計画標的体積 (PTV) の辺縁線量を規定して腫瘍中心に高線量を集中させ、PTV 周囲の正常肺への線量を抑えるよう照射法を変更することで、肺線量を増加させずに腫瘍に高線量を投与することが可能であることを見出した。</p> <p>本研究の目的は、この照射法を用いた線量増加が従来照射法と比較して、有害事象の増加なく安全に施行可能であるかを検証することにある。安全性の評価に必要な症例数を 35 症例と設定し、前向きに症例を集積した。主要評価項目を治療後 1 年以内の Gr2 以上の放射線肺臓炎の発症頻度とし、副次的評価項目を、有害事象の発症頻度、局所制御率、及び生存率とした。有害事象は CTCAE ver4.0 を用いて評価した。</p> <p>本研究では、処方線量は IC 処方 70Gy/4fr とし、その 70%等線量曲線が PTV 辺縁に一致する線量分布とした。治療後のフォローは胸部 CT を 3 ヶ月毎に施行し、再発の疑いがある場合には、FDG-PET 等を参考に判定を行った。2014 年 9 月～2016 年 1 月までに 35 症例の登録を終了し、全生存例で 1 年以上の経過フォローを行った。年齢中央値は 77 歳、男性 23 例/女性 12 例、原発性肺癌 32 例/転移性肺癌 3 例であった。</p> <p>原発性肺癌症例の病期は cT1a 15 例/T1b 11 例/T2a 6 例であった。主要評価項目である 1 年以内の放射線肺臓炎は Gr2 を 11.4% (4 例)で認めたが、Gr3 以上の放射線肺臓炎は認めなかった。Gr2 の肋骨骨折を 14.3% (5 例)で認めたが、他 Gr3 以上の有害事象は認めなかった。局所再発は 1 例認めたが、転移性肺癌からの再発であり、原発性肺癌 32 例からの局所再発は認めなかった。観察期間中央値は 21.2 ヶ月、2 年局所制御率 95.7%、及び 2 年生存率 85.2%であった。</p> <p>以上の結果により、原発性及び転移性肺癌に対する SBRT において線量増加した本治療法の安全性が確認された。また、高い局所制御率が期待できる治療法であることが示唆された。副次的解析として、従来照射法と本研究照射法の腫瘍及び肺の線量体積指標比較、放射線肺臓炎の発症頻度の比較を行った。従来照射法と比較し、</p>			

肺の照射線量、放射線肺臓炎の頻度の増加なく、肺腫瘍の線量増加が可能であった。

本研究は、照射法の改善により、原発性及び転移性肺癌に対する SBRT の治療成績向上を目的とした線量増加の安全性を示した研究であり、本邦での原発性及び転移性肺癌に対する治療成績向上につながる重要な臨床研究報告である。

(論文審査の結果の要旨)

体幹部定位放射線治療 (SBRT) は、早期の原発性肺癌及び転移性肺腫瘍に対する重要な治療法で、特に手術不能症例においては標準治療と位置づけられる。本邦における SBRT の局所再発率は 15-20%と報告されているが、これは諸外国からの報告 (5%以下) と比較して高い。原因として処方線量が低いことが挙げられる。一方、有害事象は本邦では低率に抑えられている。

本研究では、まず肺腫瘍の辺縁線量を規定し、腫瘍中心に高線量を集中させ、腫瘍周囲の正常肺への線量を抑えるような新規照射法を検討した。本法により、肺線量を増加させずに腫瘍に高線量を投与することで、従来照射法と比較して有害事象の増加なく、局所制御率の改善が期待された。そこで、主要評価項目を 1 年以内の Grade 2 以上の放射線肺臓炎とした前向きパイロット臨床試験を実施した。その発症頻度は 11.4%となり、これは従来照射法の報告と同等であった。その他重篤な有害事象は認められなかった。また 2 年局所制御率 95.7%、及び 2 年生存率 85.2%であった。以上の結果により、本治療法の安全性が確認され、かつ高い局所制御率が期待できることが示唆された。

以上の研究は、原発性及び転移性の末梢性肺腫瘍に対するより根治性の高い体幹部定位放射線治療法の解明に貢献し、今後の末梢性肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の治療成績改善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 30 年 2 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。