

氏名・(本籍)	熊谷 聡 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1062 号
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Safety and Treatment Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Pulmonary Tumors: A Retrospective Single-Center Study (肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の安全性および治療効果に関する単施設後ろ向き研究)
論文審査委員	(主査) 中山 勝敏 教授 (副査) 後藤 明輝 教授 今井 一博 准教授

学位論文内容要旨

Safety and Treatment Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Pulmonary Tumors: A Retrospective Single-Center Study

肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の安全性および治療効果に関する
単施設後ろ向き研究

申請者氏名 熊谷 聡

研究目的

体幹部定位放射線治療（SBRT: Stereotactic body radiotherapy）は、体幹部の主に肺、肝臓などの病変に対し、大線量のピンポイント照射を高精度で行う治療法であり、照射技術の進歩と機器の普及により広く行われるようになった。従来の 3 次元放射線治療に比較して、局所制御率が高く、治療期間が短く、有害事象の発生頻度が低いなどの利点がある一方で、総線量および分割回数など SBRT の至適線量は確立されていない。秋田大学医学部附属病院においても SBRT に対応した治療機器を導入し、2015 年より臨床利用を開始しているが、正常組織の線量制約の中で、より高い治療効果を狙うためにできるだけ高い処方線量を用いている。本研究の目的は、原発性および転移性肺腫瘍に対する SBRT の初期成績と安全性を後ろ向きに検討することである。

研究方法

2015 年 4 月から 2020 年 6 月までに秋田大学医学部附属病院で原発性または転移性肺癌に対して SBRT を受けた症例を対象とし、診療録より後ろ向きに情報収集を行った。原発性肺腫瘍には、病理診断はないが、画像や経過から強く悪性を疑う病変（臨床的肺癌）も含まれている。放射線治療は 3 次元放射線治療計画システムを用いて計画され、治療計画用画像撮影および照射は呼吸同期下に行われた。処方線量は、肺末梢腫瘍に対してはアイソセンター処方の 48 Gy/4 分割もしくはボリューム処方の 42 Gy/4 分割を、肺中枢腫瘍に対してはアイソセンター処方の 56 Gy/8 分割を基本とし、周囲正常臓器の線量制約の範囲で、それぞれボリューム処方の 55 Gy/4 分割およびアイソセンター処方 64 Gy/8 分割まで線量増加した。重要臓器に隣接するか胸部照射歴がある場合は、周囲正常臓器の影響を低減するため 1 回線量を減少した。SBRT の局所制御率と有害事象を主要評価項目として評

価し、局所制御率、全生存率、無増悪生存率および疾患特異的生存率については Kaplan-Meier 法で生存曲線をプロットし、予後因子の検討を log-rank 検定で行った。

研究成績

観察対象は 32 症例、35 病変で、観察期間中央値は 15 か月（1-34 か月）であった。原発性および転移性肺癌の 2 年局所制御率はそれぞれ 82.5%と 83.1%であり、諸家の報告とほぼ同等であった。有害事象は、CTCAE version 5.0 でのグレード 2 以上の放射線性肺臓炎が 5 症例（14%）で認められ、グレード 1 の皮膚炎と食道炎が 1 症例ずつ（各 2.8%）のみであった。グレード 5 の放射線性肺臓炎が 2 症例（5.7%）で認められたが、1 症例は胸部照射歴があり転移性肺癌 3 病変に対する SBRT が施行されたため正常肺の吸収線量が V20 Gy = 46.7%と高値であり、もう 1 症例は間質性肺炎を合併していた。これら放射線性肺臓炎の高リスク因子を有する症例を除けば、肺癌に対する SBRT は概ね安全に施行可能であった。原発性肺癌 22 症例と転移性肺癌 10 症例の 2 年全生存率、無増悪生存率、疾患特異的生存率はそれぞれ 68.3%、50.5%、88.0%および、29.9%、23.1%、48.6%であった。予後因子の検討においては、原発性肺癌ですりガラス結節と充実性腫瘍の間で局所制御率および各生存率の有意差は示されなかったものの、充実性腫瘍でより悪い傾向がみられた。転移性肺癌では、3cm 未満の腫瘍径、 $\alpha/\beta = 10$ で計算した生物学的等価線量(BED10)が 100 Gy 以上であること、および無再発期間が 15 カ月以上であることが、それぞれより良好な疾患特異的生存率、無増悪生存率、および全生存率と関連していた。

結論

当院で実施した原発性および転移性肺癌に対する SBRT の成績は、概ね良好であった。放射線性肺臓炎などの有害事象の発生頻度も少なかった。したがって、周囲正常臓器の線量制約の範囲内での線量増加は、安全に施行でき、制御率の向上の可能性のある治療法であると考えられた。しかし、胸部照射歴や間質性肺炎の既往など、有害事象の高リスク因子を持つ患者の治療については、照射適応について慎重に判断する必要がある。今後の症例数の集積と、観察期間の延長が望まれる。

学位(博士一甲)論文審査結果の要旨

主 査: 中山 勝敏

申請者: 熊谷 聡

論文題名: Safety and Treatment Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Pulmonary Tumors: A Retrospective Single-Center Study

(肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の安全性および治療効果に関する単施設後ろ向き研究)

要旨

本研究は、秋田大学附属病院にて行われた、原発性および転移性肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療(SBRT)の治療成績と安全性を検討したものである。原発性および転移性肺腫瘍の患者 32 症例(各 22 例、10 例)、35 病変(各 22 病変、13 病変)を対象として研究が行われた。治療計画用画像撮影および照射は呼吸同期下に行われ、処方線量は、肺末梢腫瘍に対してはアイソセンター処方 $48\text{ Gy}/4$ 分割もしくはボリューム処方 $42\text{ Gy}/4$ 分割を、肺中枢腫瘍に対してはアイソセンター処方 $56\text{ Gy}/8$ 分割を基本とし、周囲正常臓器の線量制約の範囲内で、局所制御率の向上を狙って線量増加が行われている。SBRT の局所制御率(LC rate)と有害事象を主要評価項目として評価し、LC rate、全生存率(OS)、無増悪生存率(PFS)および疾患特異的生存率(DSS)については予後因子の検討も行った。

原発性および転移性肺癌の 2 年局所制御率はそれぞれ 82.5%と 83.1%であり、安全性に関しては放射線性肺臓炎の高リスク症例で 2 症例の Grade 5 を認めた他は軽度であった。予後因子に関しては原発性肺腫瘍ではすりガラス結節の形態を示すものによりよい治療成績の傾向がみられ、転移性肺腫瘍ではより小さな腫瘍径(3cm 未満)、より高い生物学的等価線量(100Gy 以上)、および、より長い無再発期間(15カ月以上)に、それぞれより良好な DSS、PFS、および OS が相関していると分析した。これらの結果から、各治療成績は諸家の報告とほぼ同等であり、治療は概ね安全に施行可能であったと考察し、肺腫瘍に対する SBRT において可能な範囲で線量増加を行う手法は妥当で安全に施行可能であることを結論としている。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1)斬新さ

近年、SBRT はその低侵襲性、良好な局所制御率から、2020 年から保険適応も拡大され、肺腫瘍を含む多種の体幹部悪性腫瘍の治療に用いられる。原発性および転移性肺腫瘍に対する SBRT の各報告においても、良好な局所制御率と生存率が報告され、より高線量の投与によって良好な治療成績が報告されている一方、高線量投与での重篤な有害事象の報告もあり、日本では

通常線量と高線量を比較する臨床試験が進行中であるなど、至適線量はまだ確立されていない。

この様に SBRT が比較的新しい治療手段である中で、当院での SBRT の導入から今日までの有効性・安全性とそれに関連する因子を初めて検討し論文発表したことは、新規性を持つと云える。

また、本研究の中で、特に、周囲正常臓器の線量制約内で線量増加を行い、可及的に高線量を照射する手法(線量増加法)で SBRT を行い、それについても検討しており、斬新性があると云える。

2)重要性

秋田大学附属病院での SBRT 症例をまとめ、その有効性と安全性を検討したことは、極めて重要な研究課題である。その中で、治療導入の黎明期を含むため、細かな条件の違いが存在するが、それも丁寧に表にまとめて分かりやすく提示された。

早期肺癌の標準的治療は肺葉切除と系統的リンパ節郭清である。SBRT はその低侵襲性から耐術能に欠ける場合や手術拒否の場合に推奨されており、特に高齢者の早期肺癌患者の治療選択肢として、また、転移性肺癌に対する低侵襲な局所治療としても重要である。本研究から、これらの治療が低侵襲で良好な成績を得られること、また治療成績の向上を狙った可及的な線量増加も、多くの場合安全に施行可能であることを示した。これらは原発性および転移性肺腫瘍に対する治療成績の向上に寄与すると考えられる。

3)研究方法等の正確性

肺腫瘍に対する SBRT では腫瘍の局在により様々な線量分割が用いられるため、通常分割照射との比較も含めて、各線量分割の抗腫瘍効果の比較が重要になるが、本研究では各線量分割の比較は、L-Qモデルに基いた生物学的等価線量を用いて、同一条件で比較されている。

議論の展開は適切であり、データの統計学的解析、結果の解釈も妥当である。ただし、著者らも述べているとおり、症例数と観察期間が限られており、さらなる症例の集積と長期の観察が必要と思われる。

また、学位審査時の質疑応答においても、外科的治療との相違や SBRT を選択する至適な条件等の質問に対し、丁寧かつ正確に答えようとする姿勢が認められ好感が持てる。

4)表現の明瞭さ

本研究の背景と目的、観察方法、統計手法などの研究方法、結果、考察の記載は簡潔で、明瞭に記載されていると考える。