

学位論文題名

肺腫瘍に対する気管支鏡を用いた金球挿入による
動体追跡照射法の臨床的安全性および有効性に関する研究

学位論文内容の要旨

【背景】

放射線治療は腫瘍の局所制御に優れており、高齢や合併症のため手術や化学療法が困難な肺腫瘍患者では高線量分割放射線照射は有用である。肺腫瘍に対する定位放射線照射は呼吸性移動の影響を考慮する必要がある、より直接的に腫瘍の呼吸性移動を可視化し時間的な変化の要素を考慮した高精度の定位放射線照射の開発が望まれてきた。1999年に金球挿入により病巣をリアルタイムに追跡し体幹部病変の定位放射線照射を高精度で行なうことを可能とした動体追跡放射線治療(Real-time tumor-tracking radiotherapy ; RTRT)が開発され臨床応用可能となった。

【目的】

肺腫瘍に対する気管支鏡下に挿入した金球によるRTRTの臨床的安全性と有効性を検討した。

【対象】

1999年3月から2002年9月に以下の条件を満たし本研究に同意した患者54例67病変。1) 医学的理由により手術療法および化学療法が困難あるいは拒否した前治療歴のない原発性肺非小細胞癌患者37例41病変(以下、原発性肺癌)、2) 再発性肺非小細胞癌患者13例20病変(以下、再発性肺癌)、3) 3個以下の転移巣で放射線治療により1年以上の生命予後が期待される他臓器原発の転移性肺癌患者4例6病変(以下、転移性肺癌)。男性40例、女性14例。年齢43-87歳(中央値72歳)。気管から葉気管支までに腫瘍が存在する中枢型5例5病変(以下、中枢型)、区域気管支より末梢に腫瘍が存在する末梢型49例62病変(以下、末梢型)。

【方法】

1. 気管支鏡を用いて専用の挿入用カテーテルにより金球を腫瘍内あるいは近傍に挿入した。
2. RTRTはリニアック周辺に装備されたX線透視装置を用いて金球の位置を0.033秒毎に確認し、3次元治療計画の際に既に判明している金球の空間座標と算出された座標とを比較し予め設定した許容誤差範囲内であれば実際に照射を行った。
3. 金球径別による動体追跡の可否を検討した。
4. 臨床的安全性および有効性を確認の上線量効率を増加した。
5. 治療効果および局所制御は、気管支鏡検査では肉眼所見、胸部CT検査では腫瘍の2方向計測により判定した。腫瘍の縮小効果が持続した場合を局所制御可能、一度縮小効果を認めた腫瘍が再増悪した場合を局所再発とした。
6. 原発性肺癌は初回再発様式を検討した。
7. 放射性肺臓炎については胸部CT所見により検討した。全生存率、原病生存率、局所制御率をKaplan-Meier法により算出した。

【結果】

1. 中枢型5病変では金球挿入不能1病変、挿入後脱落2病変で、2病変にRTRTを計画施行した。末梢型62病変では全例で金球挿入可能であり、腫瘍の広範な進展による適応外1病変、挿入後脱落4病変を除いて、57病変にRTRTを計画施行した。RTRT終了後の金球保持率は中枢型では金球挿入4病変中1病変(25%)であったのに対して、末梢型では動体追跡不能、RTRT適応外の各1病変を除いた60病変中55病変(91.6%)であり

有意に良好であった($P = 0.001$)。

2. 金球径別の動体追跡は径2.0mmを用いた全7病変では可能であったが金球の挿入は困難であった。径1.0mmでは3病変中1病変では不能であったが、径1.5mmでは全48病変で可能であった。
3. 照射線量は48Gy/8回/2週間より開始し、35Gy/4回/1週間、40Gy/4回/1週間、48Gy/4回/1週間と順次安全に線量効率の増加が可能であった。
4. 治療効果判定はRTRT施行後3ヶ月未満、空洞性病変や早期の放射性肺臓炎のため治療効果判定が困難であった病変を除いた47病変で可能であった。CR2病変、PR44病変、SD1病変、PD0病変であり奏効率97.8%(46/47)と良好であった。局所制御は58病変中49病変(84.4%)で可能であった。局所制御期間は1-35ヶ月(中央値13ヶ月)であった。辺縁再発を9病変(15.5%)でRTRT6-21ヶ月後(中央値13ヶ月後)に認めた。原発性肺癌の初回再発様式は、局所再発7例、縦隔リンパ節転移4例、肝転移2例、脳転移1例であった。
5. 放射性肺臓炎は胸部CTでの評価可能56病変中50病変(89.2%)でRTRT1-13ヶ月後(中央値3ヶ月後)に認められほぼ照射野に局限していたが、8病変で一時的にステロイドの投与が必要であった。また、その他の副作用は全く認めなかった。
6. RTRT施行46例は観察期間0-35ヶ月(中央値13ヶ月)で17例がRTRT4-15ヶ月後(中央値10ヶ月後)に死亡した(原病死10例、他病死7例)。全生存率は12カ月75.1 \pm 7.3%、24カ月、35カ月ともに39.9 \pm 12.2%、原病生存率は12カ月85.5 \pm 6.1%、24カ月、35カ月ともに64.9 \pm 9.4%であった。

【考察】

本研究において、末梢型肺腫瘍に対して、気管支鏡を用いた金球挿入は安全に施行することができ、有害な合併症は認めなかった。挿入した金球を用いたRTRTによって順次安全に線量効率を高めることが可能であり、高い奏効率と局所制御率を得ることができた。

金球挿入に関しては、中枢型では腫瘍の脆弱性のため挿入と保持が困難であったため挿入方法の改良が必要と考えられた。末梢型では十分末梢に挿入可能であった金球は長期間保持可能であった。ただし、病変が上葉やS6に局在あるいは気管支の狭窄や変形があった症例では、挿入が困難であり、かつ十分末梢に挿入できず、挿入直後に脱落し保持できなかった。

金球径1.0mmにて動体追跡不能であったことは、金球径の小ささに加えて呼吸が速く不規則であった事が原因と考えられた。最終的には金球挿入の難易度も考慮し金球径1.5mmが最適と判定した。

当初肺野条件CTでの腫瘍輪郭を臨床的標的体積(GTV)として設定したRTRTでは、腫瘍の微小進展範囲をカバーできずに一部の症例において辺縁再発を認めたと考えられたため、現在では腫瘍の微小進展範囲を考慮しGTVを設定している。原発性肺癌では局所再発の他に縦隔リンパ節転移が4例に認められたことより縦隔リンパ節への照射が必要であると考えられた。

放射性肺臓炎はほとんどの症例で無症状で、無治療にて経過観察可能であったが、一時的なステロイドの投与が必要な症例も認められた。RTRTの抗腫瘍効果が良好で、放射線障害が耐用範囲であったために総線量の増加を安全に施行できたことは、動体追跡による腫瘍の正確な位置把握を間接的に意味するものと考えられる。

本研究では腫瘍内あるいは近傍に留置した金球が腫瘍の実際の動きを表しているとの前提に基づきRTRTを施行したが、実際に腫瘍の動きを十分に表しているかは不明確であり今後の検討が必要である。今後、腫瘍の縮小効果、放射性肺臓炎に加え、局所再発、生存率、副作用などの観点から長期間の経過観察を行い、RTRTの生存期間に関する有効性を立証する必要がある。

【結語】

気管支鏡を用いた金球挿入によるRTRTは、末梢型肺腫瘍では安全に施行可能であった。初期効果が良好であり、かつ放射線障害が少なかったことから、RTRTは末梢型肺腫瘍に対する良い局所治療法であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 西 村 正 治
副 査 教 授 宮 坂 和 男
副 査 教 授 秋 田 弘 俊

学 位 論 文 題 名

肺腫瘍に対する気管支鏡を用いた金球挿入による 動体追跡照射法の臨床的安全性および有効性に関する研究

高齢や合併症により手術や化学療法が困難な肺腫瘍患者に対する高線量分割放射線照射の有効性が示唆されてきた。肺腫瘍に対する定位放射線照射は呼吸性移動の影響を考慮する必要があり、より直接的に腫瘍の呼吸性移動を可視化した高精度の定位放射線照射の開発が望まれてきた。Shiratoらは1999年に金球挿入により体幹部病変の定位放射線照射を高精度で行うことを可能とした動体追跡放射線治療(Real-time tumor-tracking radiotherapy ; RTRT)を開発した。申請者は肺腫瘍に対する気管支鏡を用いた金球挿入によるRTRTの臨床的安全性と有効性を検討した。対象は1999年3月から2002年9月の間に、1) 医学的理由により手術および化学療法が困難あるいは拒否した前治療歴のない原発性肺非小細胞癌患者37例41病変(以下、原発性肺癌)、2) 再発性肺非小細胞癌患者13例20病変、3) 3個以下の転移巣で治療により1年以上の生命予後が期待される他臓器原発の転移性肺癌患者4例6病変の計54例67病変であった。部位別では、気管から葉気管支に腫瘍が存在する中枢型腫瘍5例5病変(以下、中枢型)、区域気管支より末梢に腫瘍が存在する末梢型腫瘍49例62病変(以下、末梢型)であった。方法は、気管支鏡を用いて専用の挿入用カテーテルにより金球を腫瘍内あるいは近傍に挿入した。RTRTはリニアック周辺に装備されたX線透視装置を用いて金球の位置を0.033秒毎に確認し、3次元治療計画の際に判明している金球の座標と算出座標を比較し予め設定した許容誤差範囲内の際に実際に照射した。金球径別による動体追跡の可否、臨床的安全性および有効性、線量効率増加の可否、治療効果および局所制御、原発性肺癌での初回再発様式、副作用特に放射性肺臓炎、全生存率、原病生存率、局所制御率の各項目を検討した。結果は、中枢型は5病変中、挿入可能4病変、挿入後脱落2病変で、2病変にRTRTを施行した。末梢型は62病変中全例挿入可能で、腫瘍の広範な進展による適応外、動体追跡不能各1病変、挿入後脱落4病変を除いた56病変にRTRTを施行した。RTRT終了後の金球保持率は中枢型(25%)に比較し末梢型(92%)で有意に良好であった($P = 0.001$)。金球径別の動体追跡は径2.0mm、径1.5mmでは全病変で可能であったが、径1.0mmでは3病変中1病変で不能であった。照射線量は48Gy/8回より開始し、35Gy/4回、40Gy/4回、48Gy/4回と安全に順次線量効率の増加が可能であった。治療効果は判定可能47病変中、CR2病変、PR44病変、SD1病変、PD0病変と奏効率98%と良好であった。局所制御は49病変(84%)で可能であり辺縁再発を9病変(16%)で認めた。原発性肺癌の初回再発様式は、局所再発7例、縦隔リンパ節転移4例、肝転移2例、脳転移1例であった。放射性肺臓炎は胸部CTでの評価可能56病変中50病変(89%)で認められ、多くの病変でほぼ照射野に局限していたが、8病変で一時的にステロイドの投与が必要であった。その他の副作用は全く認

めなかった。RTRT施行46例は観察期間0-35ヶ月(中央値13ヶ月)で17例がRTRT4-15ヶ月後(中央値10ヶ月後)に死亡した(原病死10例、他病死7例)。全生存率は12ヵ月 $75 \pm 7\%$ 、24ヵ月、35ヵ月ともに $40 \pm 12\%$ 、原病生存率は12ヵ月 $86 \pm 6\%$ 、24ヵ月、35ヵ月ともに $65 \pm 9\%$ であった。以上から、末梢型肺腫瘍に対する気管支鏡を用いた金球挿入による動体追跡照射法は、安全に施行可能でかつ有効であり、末梢型肺腫瘍に対する良い局所治療法であると考えられた。

審査にあたり、副査宮坂和男教授より、1) 金球の挿入方法、2) 転移性肺癌症例での適応基準、3) 局所再発と放射性肺臓炎の関係について、副査秋田弘俊教授より、1) 従来の治療法に換算した場合の相当線量、2) 従来の定位放射線治療との放射性肺臓炎の比較、3) 今後の展望についての質問があった。主査西村正治教授より、1) 動体追跡照射法による照射体積の縮小率、2) 局所再発、3) 放射性肺臓炎の観点による動体追跡照射法の有用性、4) 放射性肺臓炎でのステロイド使用症例についての質問があった。会場の白土博樹助教授より、1) 金球挿入の困難例、2) 今後の器具の発展についての質問があった。申請者はこれらの質問に対して的確かつ明確に回答した。

本研究の成果は、末梢型肺腫瘍に対する気管支鏡を用いた金球挿入による動体追跡照射法の臨床的安全性および有効性を明らかにした点で高く評価され、今後広く臨床応用されることが期待される。

審査員一同は、本研究の成果を高く評価し、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。