

筑波大学

博士（医学）学位論文

Comparison of dose-volume histograms  
between proton beam and X-ray conformal radiotherapy  
for locally-advanced non-small cell lung cancer

(局所進行非小細胞肺癌に対する陽子線とX線による  
原体照射法の正常肺線量体積ヒストグラムの比較)

2015

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

大野 豊然貴

1. 要旨 .....	1
2. 本研究の背景と意義 .....	3
2. 1. 肺癌に対する放射線治療の問題点 .....	3
2. 2. 局所進行肺癌に対する線量効果関係と線量増加試験 .....	4
2. 3. 陽子線治療の可能性 .....	5
3. 目的 .....	7
4. 方法 .....	7
4. 1. 治療計画画像の取得と利用手順 .....	7
4. 2. 治療計画 .....	10
4. 3. 解析方法 .....	12
4. 4. 倫理的配慮 .....	13
5. 結果 .....	13
5. 1. 平均肺線量 (mean lung dose: MLD) .....	13
5. 2. X Gy 以上の線量を受ける肺体積 $V_x$ .....	16
5. 3. 治療計画の肺への安全性の検討 .....	18
6. 考察 .....	19
7. 結語 .....	23
8. 謝辞 .....	24
9. 参考文献 .....	25

## 1. 要旨

**目的：**局所進行非小細胞肺癌に対して、標準療法として化学療法と併用して X 線による放射線治療が行われているが、有害事象が問題となる。本研究では、X 線治療に変わる治療として、陽子線治療の有用性を検証するために、両者の線量体積ヒストグラム (dose volume histogram: DVH) を作成し、正常肺の線量と体積を定量的に評価した。

**対象と方法：**陽子線治療を受けた非小細胞肺癌 35 例を対象として解析を行った。臨床病期は、IIB 期が 3 例、IIIA 期が 12 例、IIIB 期が 20 例、N 因子は、N0-1 が 6 例、N2 が 17 例、N3 が 12 例であった。陽子線治療、X 線治療ともに、転移陽性リンパ節には 66 Gy、原発巣には 74 Gy を投与することとし、治療計画において肺線量および体積が最小となるように門数、ビーム角および線量比率等を設定した。それぞれの治療計画において DVH を作成し、X Gy 以上の線量が照射される肺体積の割合である  $V_x$ 、平均肺線量 (mean lung dose: MLD) を算出した。また、放射線肺臓炎の危険性が高まるとされる値として用いられる  $V_5 < 42\%$ 、 $V_{20} < 25\%$  および  $MLD < 20$  Gy を基準として治療の安全性を評価した。

**結果：**陽子線治療および X 線治療の MLD は、N0-1、N2、N3 症例でそれぞれ 7.80 Gy / 12.25 Gy ( $p=0.01$ )、10.41 Gy / 14.17 Gy ( $p < 0.001$ )、12.20 Gy / 18 Gy ( $p < 0.001$ )であった。臨床病期別には、stage II、stage IIIA、stage IIIB でそれぞれ 9.05 Gy / 11.61 Gy ( $p < 0.001$ )、10.50 Gy / 13.87 Gy ( $p < 0.001$ )、10.86 Gy / 16.45 Gy ( $p < 0.001$ )であった。照射される肺体積の指標である  $V_x$  の値は、 $V_5$  から  $V_{50}$  のすべての指標で、陽子線治療が X 線治療に比

べ低値であった。また、N 因子や CTV が大きいほど、特に低線量の領域においてその差は大きくなった。放射線肺臓炎の危険性が高いと予想される症例の割合は、X 線治療で 45.7% に対して、陽子線治療では 17.1% で、リンパ節転移の状態が進行するほど、陽子線治療、X 線治療ともに照射される肺体積が増加したが、N3 症例では陽子線治療と X 線治療の差が広がった。

**結語：**局所進行非小細胞肺癌に対する陽子線治療は X 線治療に比べて正常肺線量を低下させることが可能で、その有用性は CTV の大きさよりもリンパ節転移の進行度に依存し、特に広範なリンパ節転移を伴う N3 で顕著である。このような症例は X 線治療では肺線量制約により治療が困難な場合が多くなるが、陽子線治療では安全に治療できる可能性がある。

## 2. 本研究の背景と意義

### 2. 1. 肺癌に対する放射線治療の問題点

本邦における死因は、悪性新生物・心疾患・脳血管障害が約 6 割を占め、特に悪性新生物による死亡は年々増加傾向にある。2013 年には約 36.5 万人が悪性新生物により死亡し、部位別には肺癌により 2013 年に 7.2 万人が死亡し、男女合わせて最多の死亡数となっている[1]。

リンパ節転移のない I 期肺癌では、手術により高い治癒率が得られる。一方で III 期を中心とする局所進行肺癌症例の主たる治療は同時化学放射線療法であり、治療成績の向上のためには局所制御率を高める必要がある。放射線治療による腫瘍制御の確率は線量増加によって高まるが、その一方で正常臓器への有害事象の発生も増加してしまう問題点がある。1980 年代までの放射線治療では、X 線透視による 2 次元的な治療計画が主体であった。1990 年代に Perez ら[2]が CT による 3 次元原体照射 (3 dimensional conformal radiation therapy: 3D-CRT) を開発し、精度の高い線量計算アルゴリズムが実用化された。この方法により、腫瘍や正常臓器の線量と体積を正確に算出することが可能となったことで、放射線治療における線量および体積と臓器ごとの有害事象との関係が明らかにされるようになった[3]。近年の X 線治療は、定位放射線治療や強度変調放射線治療などの放射線治療技術がさらに発展し、臓器の有害事象発生を低く抑えながら腫瘍制御確率を高める方法が開発されてきている。

肺癌の放射線治療で有害事象が発生する可能性のある臓器は、肺・脊髄・食道・心臓・皮膚・骨（骨髄）などである。それぞれ照射される線量と体積に依存して炎症、機能障害あるいは壊死などが引き起こされる。なかでも放射線による肺障害のメカニズムは、直接的な組織障害に続いて治療後 6-8 週間を経て、微小循環障害による虚血と炎症性サイトカインが関与する放射線肺臓炎が惹起される。さらに、半年から 2 年にわたり、微小循環障害による低酸素状態が引き金となり血管新生促進因子や線維化促進因子により、異常血管の構築と線維化が進み、さらなる微小循環障害が繰り返される。こうした悪循環により、肺の線維化が完成し呼吸機能の低下につながっていくこととなる。このため、放射線治療を行う際には、周辺臓器への線量と体積をできるだけ低減するように治療計画を立案する必要がある。

## 2. 2. 局所進行肺癌に対する線量効果関係と線量増加試験

放射線治療の分野では、局所制御向上と有害事象軽減のための工夫として、放射線生物学に基づく分割照射法の工夫や化学療法併用療法など集学的な治療により治療効果が向上してきた。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)の臨床試験である RTOG7301 は、局所進行非小細胞肺癌を対象とし、40~60 Gy までの異なる線量群間で生存率を比較したランダム化試験であり、高い線量で良好な生存率が得られることが示されている[4]。肺癌に対する最適な線量がどこにあるかが問題であるが、化学療法と併用し 70 Gy を超える

Phase I～II の線量増加試験で、生存期間の中央値は 18～37 ヶ月まで延長されたとする報告が多数認められる[5-12]。一方で、同時化学放射線療法を高線量の 74 Gy と標準線量の 60 Gy の群で比較する第 III 相臨床試験 (RTOG0617) では、74 Gy 照射群は 60 Gy 照射群に比較して有害事象の発生に有意差はないものの生存率については劣る結果となった[13]。高線量群の成績が標準線量群に劣った原因について詳細な解析を行ったものの有意なものとは認められなかったとの結論に対し、Cox らは治療による心肺毒性が原因ではないかと疑問を投げかけている[14]。局所進行非小細胞肺癌の局所制御、および生存期間延長のためには、線量増加により高い局所制御が得られるようになる可能性は高いが、正常臓器への線量を抑える工夫が必要であると考えられる。

## 2. 3. 陽子線治療の可能性

X 線は物質中で一定の割合で減衰するが、陽子線などの粒子線は物質中でエネルギーに応じた深さで停止し、その際に大きなエネルギーを放出する。このため体内での線量分布をグラフにすると **Bragg Peak** と呼ばれる極大点を作る。この **Bragg Peak** を病巣に相当する深さに重ね合わせることにより、周囲の臓器体積への線量を抑えつつ腫瘍へは良好な線量分布を作れる可能性がある。

医学物理学的手法を用いて線量計算を詳細に行うことで、陽子線治療による正常組織線量をどの程度低減できるかについては、早期肺癌において検討結果が発表されている。い



ずれの報告も, X線による定位放射線治療にくらべて陽子線の利用により正常組織線量を低減できる可能性が示されている[15-19]. 一方で, 局所進行非小細胞肺癌を対象とした研究はわずかではあるが報告され[20-21], 陽子線の優位性を示唆しているが, 十分な研究が行われているとは言えず, 特にどのような症例において陽子線の有用性が高いのか, 定量的にどの程度の差が認められるのかについては, 更に詳細な研究が必要と考えられたため, 本研究を計画した.

### 3. 目的

局所進行非小細胞肺癌に対しては、X線による放射線治療が標準的に行われているが、肺、心臓、食道、脊髄などへの有害事象が問題となる。一方で近年、陽子線治療が利用可能となり、効果増強または副作用の軽減を目的としてさまざまな癌に応用されるようになってきた。本研究では、局所進行非小細胞肺癌の放射線治療において、陽子線治療のX線治療に対する有用性を検討するために、両者の線量体積ヒストグラムラム (dose volume histogram: DVH) を作成し解析することによって、照射される正常肺の線量、体積を定量的に評価した。

### 4. 方法

#### 4. 1. 治療計画画像の取得と利用手順

2008年12月から2011年12月までの期間で、筑波大学陽子線医学利用研究センターで根治的陽子線治療を受けた35名の非切除局所進行非小細胞肺癌症例の治療計画CT画像を用いて解析を行った。臨床病期は3例がStage IIB, 12例が IIIA, 15例が IIIB で、N因子別では6例が N0-1, 17例が N2, 12例が N3 であった。治療開始前の臨床的標的体積 (clinical target volume: CTV) の中央値は 180 cc (34.4~555.5 cc), 肺体積から腫瘍および無気肺を除いた正常肺体積は 3426.4 cc (1219~5179 cc) であった。

治療計画CTの撮影は、吸引式固定バッグ (ESF-19 シリーズ, エンジニアリングシステ

ム株式会社，長野）にて仰臥位で体幹固定し，呼吸同期システム（安西メディカル，東京）を用いて，呼気終末期の画像を取得した。

陽子線治療計画の画像データは筑波大学陽子線医学研究センター内の画像サーバに保存した。実際に陽子線治療で行われた治療計画・照射録を参照し，治療計画 CT 画像上に病巣の存在する体積を示す肉眼的標的体積，CTV および脊髄・肺・心臓・食道などの正常組織の輪郭設定を忠実に再現して保存した。CTV に対し margin として含んだ計画標的体積

(planning target volume: PTV) は，尾側には呼気終末での呼吸性変動を考慮して 10～15 mm，前後側方については 5～10 mm を与えて定義した。実際の標的体積および臓器の輪郭・体積を再現した DICOM image を陽子線治療の場合は，陽子線治療計画装置 Ver.2.0（日立製作所，東京）に，X 線治療計画は，X 線治療計画装置 Xio version 4 (Elekta, Stockholm, Sweden) に転送した。これにより，X 線治療計画も陽子線治療計画も相同の CT と標的・臓器の形状・体積を用いて線量計算を行うことができるようにした。線量計算は，陽子線の場合は，pencil beam 法で，X 線治療は superposition 法を用いて行った。陽子線治療および X 線治療で用いられている計算アルゴリズムは実際の臨床に使用されており，計算結果と実測の精度を示す  $\gamma$  値 (3 mm / 3%) は X 線では 95%，陽子線では 87～99% で，それぞれ放射線品質管理上問題の無い範囲であった。CT 変換テーブルは X 線治療で使用されている Toshiba 製 CT のものを使用した。陽子線治療用 CT の CT 変換テーブルとの差は，本研究での関心領域である肺・縦隔に該当する CT 値の範囲 (-1000 HU～100 HU) については

ほぼ一致し誤差は十分少ないが、250 HU を超えると相対電子密度に 0.05 程度の差が生じ、線量計算上は 10 MV の X 線で 4% 以下の誤差を生じる可能性があった (図 2)。

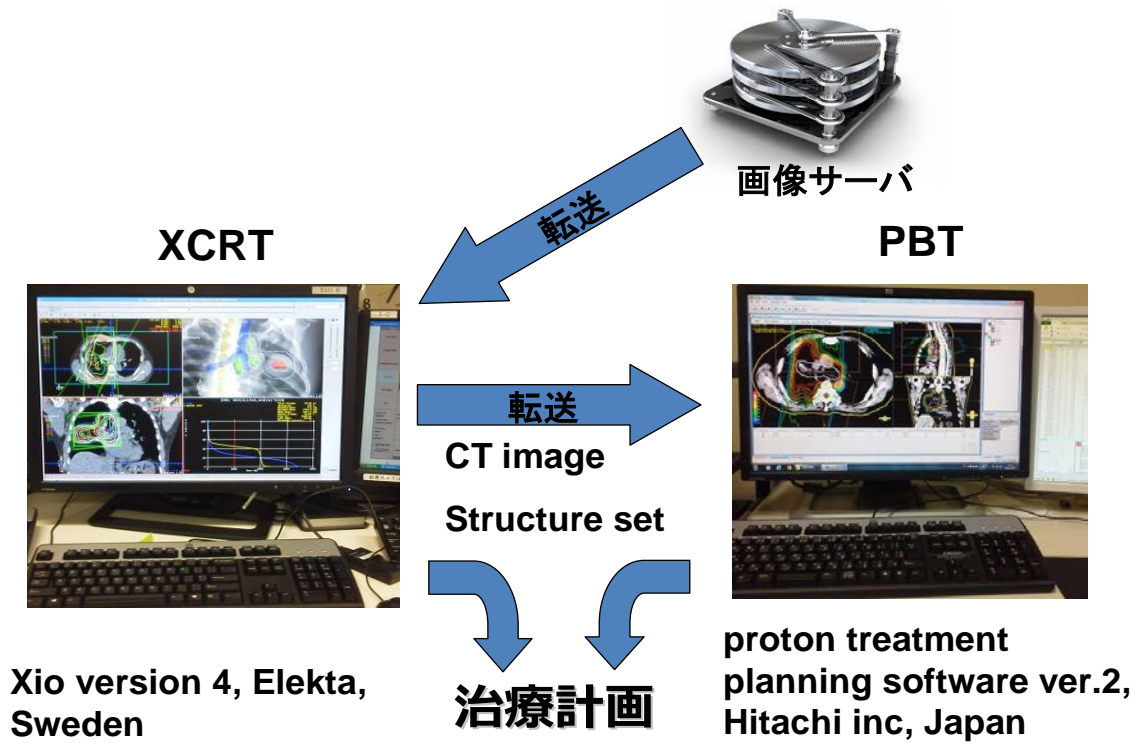


図 1 CT 画像データ処理から治療計画までの手順. 画像サーバからの DICOM image を X 線治療計画装置 Xio に転送し CT 画像上に病巣や標的臓器の定義を行い, 同じデータ・セットを用いて治療計画を行った. CT image と DICOM structure を転送後はそれぞれデータの加工は行わないため, 治療計算機間で関心領域の形状や体積は相同となり, ピクセルの大きさに違いは生じずに線量計算を行うことができた.

## CT変換テーブル

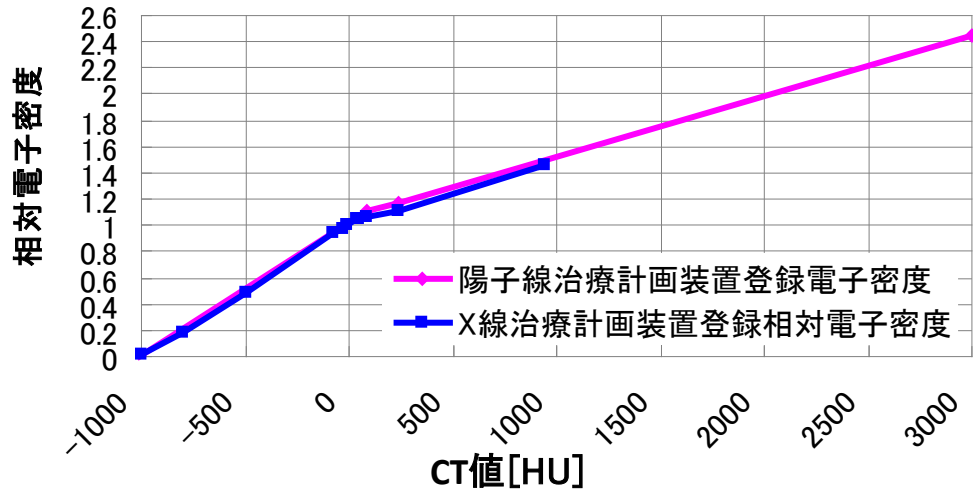


図 2 陽子線治療計画装置と X 線治療計画装置に登録されている CT 変換テーブルの比較.

### 4. 2. 治療計画

陽子線治療，X 線治療ともに，線量分割は 1 回 2 Gy の週 5 回の通常分割照射で，原発巣と転移性リンパ節を臨床標的体積 (CTV1) とし，マージンを付加した PTV1 に対して 66 Gy まで照射する計画を作成した．原発巣に対しては，線量増加のため原発巣のみの CTV2 を設定し，マージンを付加した PTV2 に対して，合計 74 Gy までの線量を処方した．線量制約は脊髄に対して設定し，照射される最大線量は 50 Gy 以下となるように計画した．肺は各治療計画で，可能な限り線量体積が少なくなるように計画を立案した．計算領域内でのホットスポットは処方線量の 110% 以下となるように制限し，すべての治療計画において PTV に対して 95～107% の線量を与えられるように治療計画を行った．

陽子線治療では実際に行われた治療を，ガントリー角度など照射野を決定する因子を忠実に再現した．典型的な計画方法は，陽子線では 2～3 門のビームを用いて PTV1 の線量分

布を保ち肺線量が最も少なくなるような照射野を作成した。X線治療では PTV1 に前後対向 2 門で 44 Gy を照射し、その後脊椎の耐容線量の超過を避けるために斜入対向のビームを使用して 22 Gy の照射を行い、さらに PTV2 に 8 Gy の照射をする計画とした。両者の計画とも、上記の線量制約をもとに、何度も最適化計算を繰り返し、治療計画を比較し最適なプランを、陽子線治療と X 線治療の比較検討に用いた。それぞれ代表的な照射野を図 3 に示す。

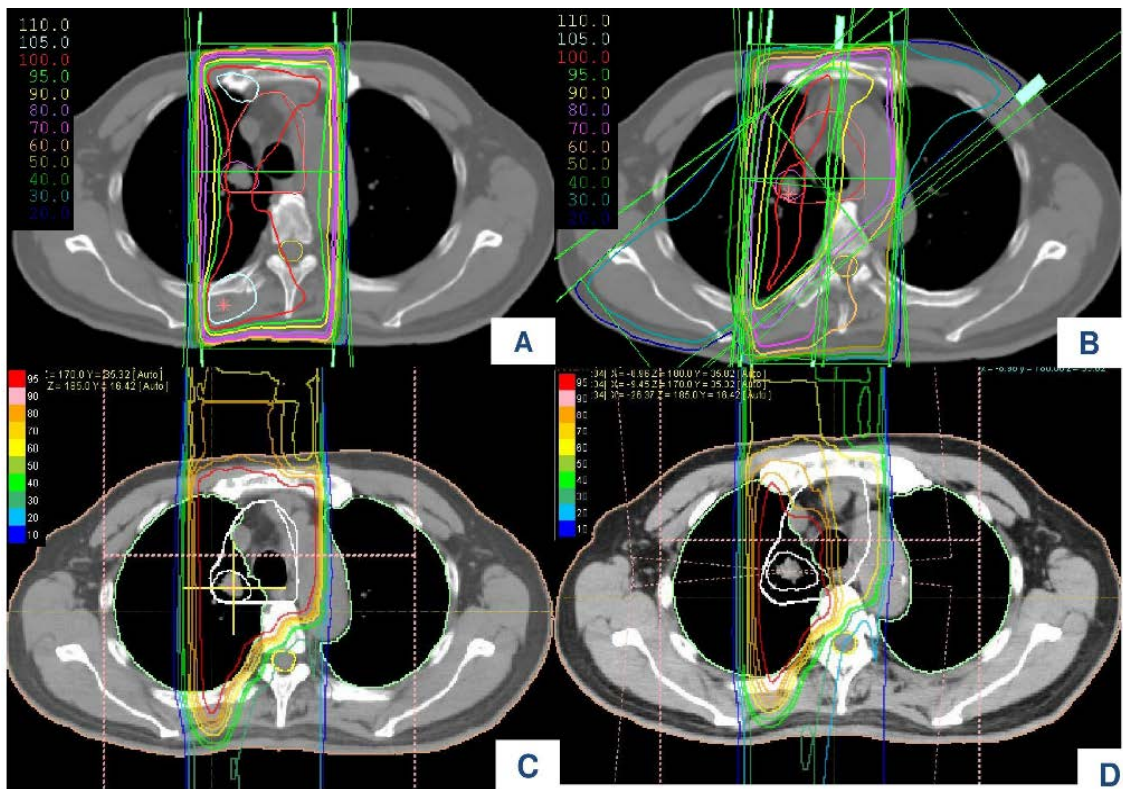


図 3 代表的な X 線治療と陽子線治療の線量分布図。T1N3M0, cStage IIIB の症例である。

(A) X 線治療の治療開始から 44 Gy までの線量分布図。前後対向 2 門照射で原発巣と縦隔リンパ節への照射を行う。(B) X 線での 44 Gy の照射後は脊椎の線量制約が問題となるため、斜入対向のビームを設定し照射を継続する。この図は 74 Gy までの線量の総和を示した分

布図である。(C) 陽子線での治療開始から 66 Gy までの線量分布図。陽子線では脊髄への線量が線量制約となる 50 Gy を超えることが無いため、この方法で 66 Gy まで照射が可能である。(D) 原発巣への 74 Gy までの線量の総和を示した分布図。

#### 4. 3. 解析方法

治療計画装置により算出された肺の線量体積ヒストグラム (dose volume histogram: DVH) から、 $V_x$  [%] と平均肺線量 (mean lung dose: MLD) [Gy] を算出して評価を行った。 $V_x$  [%] とは X Gy 以上が照射される肺体積の正常肺全体に対する割合とした。陽子線治療と X 線治療を比較するため、それぞれのパラメータの差を

$$\Delta \text{MLD} = \text{MLD} (\text{X 線治療}) - \text{MLD} (\text{陽子線治療})$$

$$\Delta V_x = V_x (\text{X 線治療}) - V_x (\text{陽子線治療})$$

として算出した。

患者背景因子との関係を明らかにするため、T 因子と N 因子および臨床病期ごとに  $V_x$  [%] と MLD [Gy] を比較・分析した。

また、放射線肺臓炎の危険因子として報告されている、 $V_5 > 42\%$  [22],  $V_{20} > 25\%$  [23],  $\text{MLD} > 20 \text{ Gy}$  [24] が一つでも該当する場合は、安全性が保てない治療計画であると判断した。統計分析については統計分析ソフト (SPSS, IBM inc. NY, USA) を使用し、比較には片側 t 検定を行い p 値  $< 0.05\%$  を統計的に有意差があるものとした。

#### 4. 4. 倫理的配慮

本研究は、筑波大学附属病院陽子線医学利用研究センターにおいて非介入臨床研究に関する包括的同意を得た患者についてのデータを連結不可能匿名化した上で、基礎患者データ、画像データおよび治療計画データのみを使用した。また、本研究は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受けた。

#### 5. 結果

##### 5. 1. 平均肺線量 (mean lung dose: MLD)

算出された MLD とリンパ節転移の進行度および臨床病期との関係を図 4 に示す。MLD は N0-1, N2, N3 ごとに、陽子線治療 / X 線治療でそれぞれ 7.80 Gy / 12.25 Gy ( $p=0.01$ ), 10.41 Gy / 14.17 Gy ( $p<0.001$ ), 12.20 Gy / 18 Gy ( $p<0.001$ )であった。Stage ごとの MLD の値は, stage IIB, stage IIIA, stage IIIB でそれぞれ 9.05 Gy / 11.61 Gy ( $p<0.001$ ), 10.50 Gy / 13.87 Gy ( $p<0.001$ ), 10.86 Gy / 16.45 Gy ( $p<0.001$ )であった。MLD は各群で X 線治療より陽子線治療で少なく、特に N3 や Stage IIIB といった進行病期でその差が大きくなった。



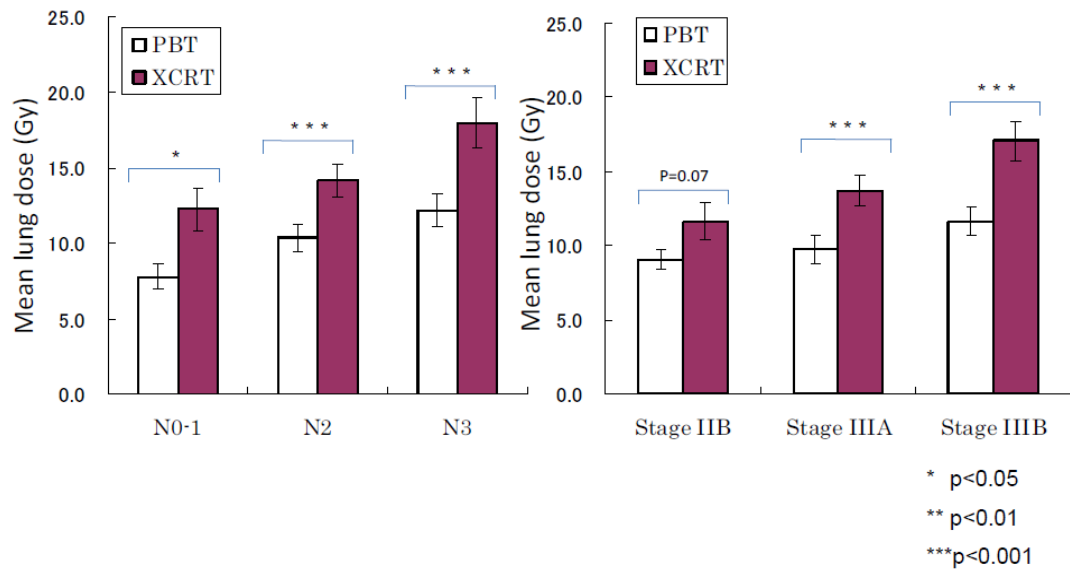


図 4 MLD と N 因子および臨床病期についての陽子線治療と X 線治療の比較.

また、 $\Delta$ MLD (X線治療と陽子線治療のMLDの差) とCTV1には弱い相関が認められ、

進行例ほど陽子線治療の安全性が高くなる傾向が認められた(図5)。

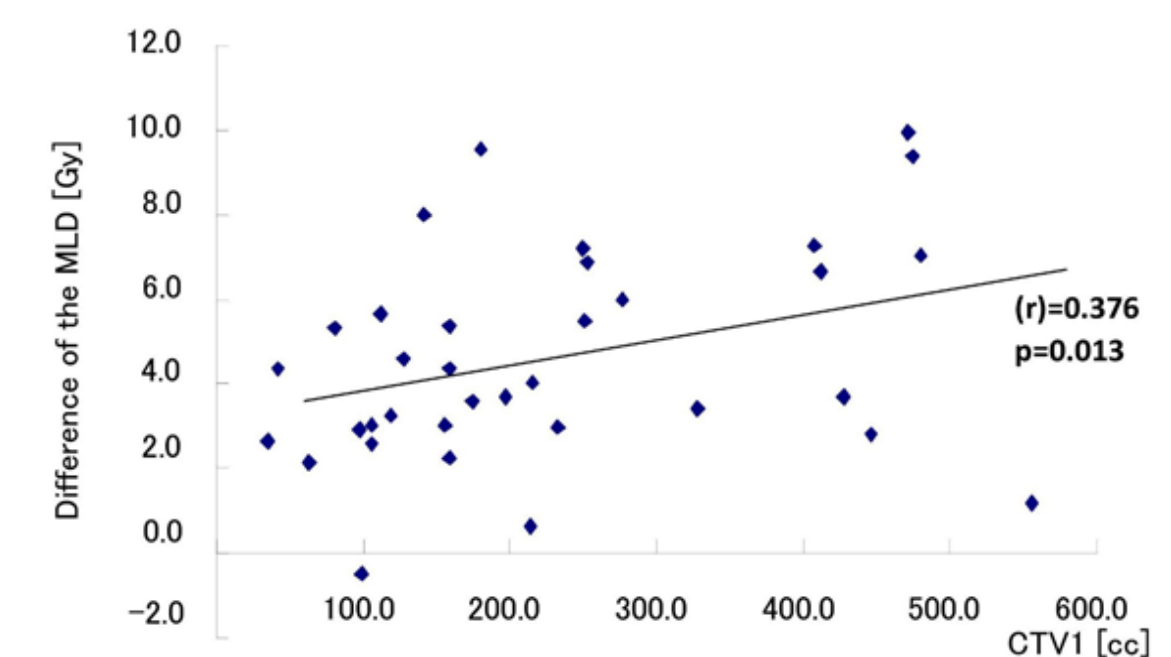


図5 縦軸は $\Delta$ MLD, 横軸はCTV1の体積.

## 5. 2. X Gy 以上の線量を受ける肺体積 $V_x$

N 因子別の  $V_5$ ,  $V_{10}$ ,  $V_{20}$ ,  $V_{30}$ ,  $V_{40}$ ,  $V_{50}$  を図 6 に示す. すべてのエンドポイントにおいて, 陽子線治療の肺照射体積が X 線治療よりも低値であった. また, N 因子が進むほど  $\Delta V_x$  (X 線治療と陽子線治療の  $V_x$  の差) も大きくなる傾向があった. 特に, N0 - 1 群での  $\Delta V_x$  は, 低線量域から高線量域までほぼ一定であるが, N3 群では 30 Gy 以下の低線量域で大きな差となった.

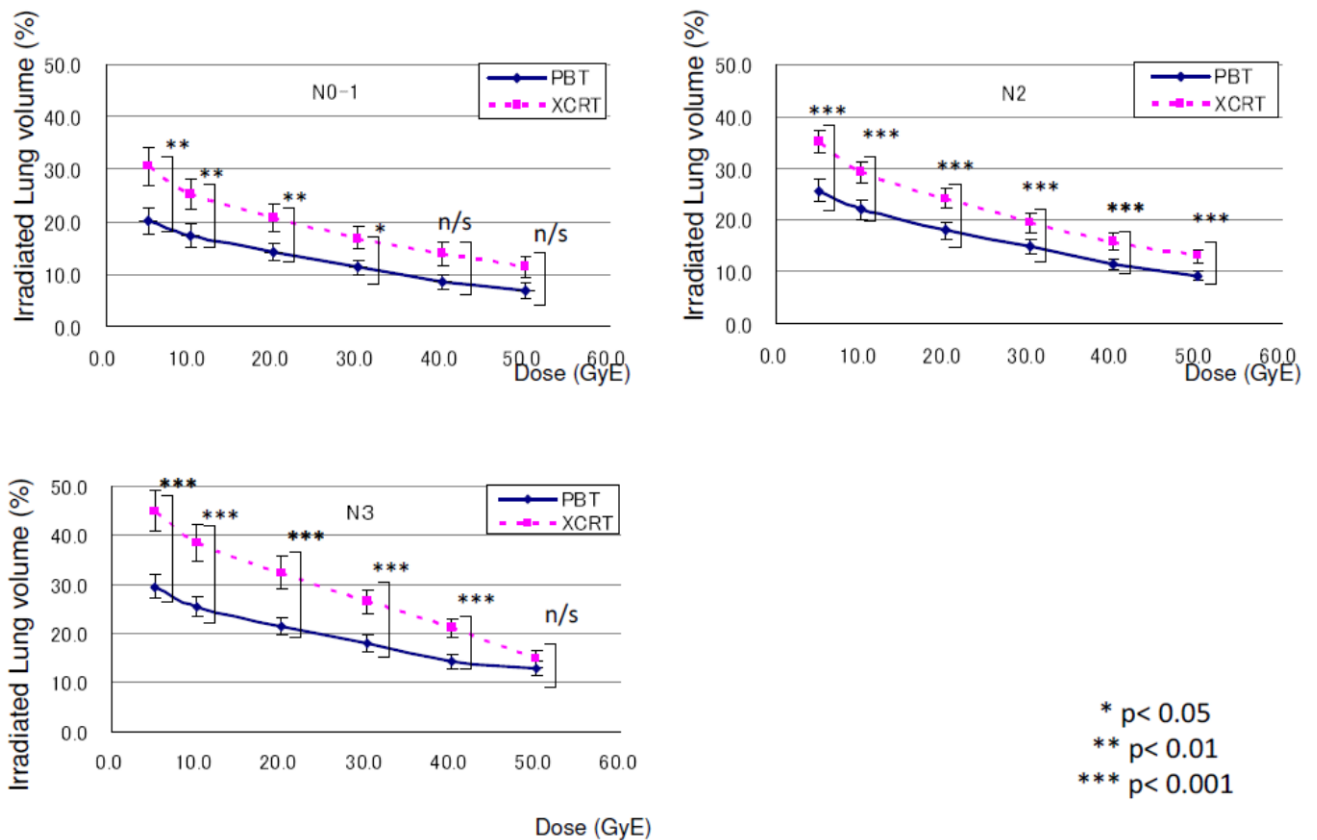


図 6. N 因子と  $V_x$  の関係.

次に、臨床病期別の V5, V10, V20, V30, V40, V50 を図 6 に示す. すべてのエンドポイントにおいて、陽子線治療の肺照射体積が X 線治療よりも低値であった. しかし、Stage IIIA と Stage IIIB では有意に陽子線治療で V<sub>x</sub> の値は低かった一方で、Stage IIB では両者に有意差は認められなかった. いずれの病期でも低線量の部分で、両者の差が大きくなる傾向が認められた.

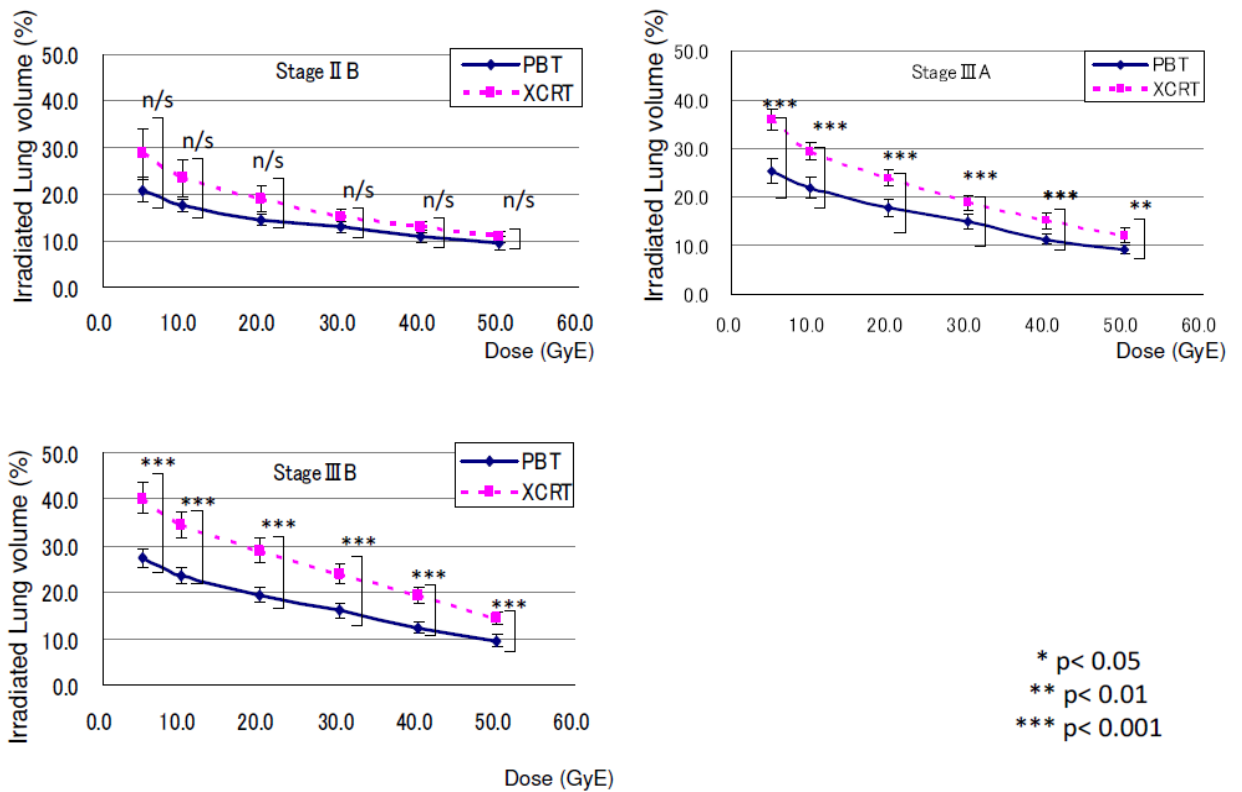


図 7 臨床病期と V<sub>x</sub> の関係

### 5. 3. 治療計画の肺への安全性の検討

放射線肺臓炎の危険因子として  $V5 > 42\%$ ,  $V20 > 25\%$ ,  $MLD > 20 \text{ Gy}$  を挙げ、指標をもとにそれぞれの放射線治療計画の妥当性を評価した (表 1)。全体では、基準を満たせず安全性に問題があるとされた計画は、X線治療では 45.7%, 陽子線治療では 17.1%であった。リンパ節転移の進行度で分類すると、進行期ほど基準を満たせない症例が増加した。X線治療と陽子線治療を比較すると、基準を満たせない症例の頻度は陽子線治療で少なく、N0-1群とN2群では有意差は認められなかったが、N3群では有意差を認めた。

表 1 陽子線治療と X線治療で 74 Gy の治療計画を立案した際に放射線肺臓炎の危険因子を含む治療計画の数と割合

Group	陽子線治療	X線治療	p 値
All (n=35)	6 (17.1%)	16 (45.7%)	0.01
N0-1 (n=6)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	
N2 (n=17)	2 (11.8%)	5 (29.4%)	
N3 (n=12)	4 (33.3%)	10 (83.3%)	0.013

## 6. 考察

局所進行肺癌の化学放射線療法による治療成績は十分ではなく、化学療法および放射線療法を工夫することで成績を向上させようと、さまざまな努力がなされてきた。1990年～2000年にかけて X 線による線量増加試験が行われ、生存期間延長の可能性が示された [4-12]。しかしながら、従来の 60 Gy/30 回の化学放射線療法と 74 Gy/37 回に線量増加した化学放射線療法の第 3 相臨床試験 (RTOG0617) では線量増加の優位性を示すことは出来なかった [13]。本邦からも、局所進行肺癌に対する 60 Gy/30 回の化学放射線療法の第 2 相臨床試験で良好な治療成績が示されており、線量増加の臨床的意義については引き続き検証が必要と考えられている。

局所進行肺癌の放射線治療においては、放射線肺臓炎の発症が特に問題であり、その危険因子としてもっとも重要なものは正常肺への線量と体積である。Tsuji no らは、V20 (20 Gy 以上照射される正常肺体積) がその発症に強く関連していることを明らかにし、V20 が 25% 以上の患者で Grade3 (CTCAE) 以上の有害事象が有意に増加すると報告した [23]。Marks らは、正常肺の MLD が 20～23 Gy を超えると放射線肺臓炎のリスクが増加することから、放射線治療計画時には MLD の線量制約を 20 Gy とすることを推奨している [24]。さらに、Wang らは非小細胞肺癌患者の同時化学放射線療法治療例を解析し、比較的低線量の V5 についても 42% を越えると Grade3 以上の放射線肺臓炎発症リスクが高まることを明らかにした [22]。化学療法との併用が標準的となった現在では、合計で 5 Gy 程度の低線量

であっても、広い範囲の肺に照射せざるを得ない場合は、放射線肺臓炎の増加につながる可能性が示唆されている。また、腫瘍の進展範囲の広い進行期のものほど、肺臓炎のリスクが高まると考えられる。

一方で、局所進行肺癌の陽子線治療は、現在のところ複数の研究者らにより良好な臨床研究の結果が報告されつつある[25-28]。Oshiro らは陽子線単独で治療を行った Stage IIIB 期を中心とした非小細胞肺癌 57 例について解析し、生存期間中央値は 21.3 ヶ月で、Grade3 以上の肺臓炎を 3 例に認めたが、重篤な食道炎などの有害事象は認められなかったと報告した[25]。化学療法を同時併用した陽子線治療についても良好な成績が報告されている。

Oshiro らは第 2 相臨床試験として行われた Stage III の非小細胞肺癌に対する 74 Gy の陽子線を用いた cisplatin/vinorelbine の同時化学放射線療法で、生存期間中央値は 26.7 ヶ月で Grade3 以上の放射線肺臓炎は 1 例であったと報告した[26]。同様に Chang らは、Stage III の非小細胞肺癌に対し、74 Gy の陽子線治療と化学療法 (paclitaxel, carboplatin) を併用した時の生存期間中央値は 29.4 ヶ月で、さらに Grade3 以上の放射線肺臓炎は 1 例認めたと報告した[27]。

また、本研究で解析した 35 例の生存期間中央値は 39.0 ヶ月で急性期または晩期に Grade3 以上の放射線肺臓炎を生じたのは 3 例であった。これまで報告された X 線治療での線量増加試験との比較は、母集団や条件が異なるので正確に比較することは困難であるが、V20 値は低く抑えられ肺臓炎の発生頻度は少なく生存期間中央値は長かった (表 2)。これ

らのことから、陽子線治療を用いることで、肺などの正常組織の毒性を低減しつつ、病巣により有効な線量の投与を行うことで、治療成績が向上する可能性が考えられる。しかし、どのような症例で陽子線治療の利益があるのか、その定量的な評価は十分になされていなかった。

表 2 Stage III の非切除局所進行非小細胞肺癌に対する 74 Gy の同時化学放射線療法に関する研究の比較

名称	併用化学療法	症例数	線種	V20	MST <sup>†</sup>	肺臓炎 ≥Gr3
Wake Forest[10]	GEM	23	X線	NA	17.4 ヶ月	30.4%
North Carolina 9603[7]	CBDCA/PTX	33	X線	<35% <sup>‡</sup>	24.0 ヶ月	0.0%
RTOG 0117[29]	CBDCA/PTX	8	X線	<30% <sup>‡</sup>	24.2 ヶ月	12.5%
CALGB 30105[8]	CBDCA/PTX	37	X線	32%	24.3 ヶ月	16.2%
NCCTG N0028[30]	CBDCA/PTX	6	X線	<40% <sup>‡</sup>	37.0 ヶ月	16.7%
Chang et al.[27]	CBDCA/PTX	44	陽子線	24.9%	29.4 ヶ月	2.3%
Oshiro et al. [26]	CDDP/VDR	15	陽子線	NA	26.7 ヶ月	6.7%
本研究	CDDP/VDR 他	35	陽子線	19.0%	39.0 ヶ月	8.6%

† MST：生存期間中央値，‡ 線量制約

この領域では、これまで 2 つの陽子線治療による線量評価研究が報告されている。Chang らは 15 名の肺癌症例について、実際に治療に用いられている腫瘍線量である 63 Gy の X 線治療群と 74 Gy の陽子線治療群の線量分布の比較を行い、陽子線で腫瘍線量が高いにもかかわらず、肺の V5、V10 および V20 のような低線量域および心臓や食道といった周辺臓器に対する線量も陽子線で有意に低くなったと報告した[20]。また、Stuschke らは強度変



調陽子線治療，強度変調 X 線治療を 6 名の患者で比較し，強度変調陽子線治療の治療計画で MLD や V10，V20 について有意に低減できたことを報告した[21]．本研究では，35 例の症例について，リンパ節転移の進行度および病期ごとに陽子線治療と X 線治療を比較し，陽子線治療が線量分布上の優位性をもつことを示すことができた．特に進行病期ほど陽子線を用いることで正常肺線量を有意に低減できることが明らかとなった．腫瘍体積の大きさは  $\Delta$ MLD とは弱い相関が認められ，また，N3 や IIIB 期といった進行病期で，正常肺線量の大きな差が認められたことから，従来の X 線治療では，重篤な肺毒性が懸念されるために治療適応とならない局所進行肺癌でも，陽子線治療は根治的治療としての選択肢となる可能性があると考えられた．

しかしながら本研究では幾つかの限界がある．本研究で解析を行った症例は陽子線治療例に限定しているというバイアスがあるため，X 線治療例についても検討する必要がある．実際の臨床では治療とともに腫瘍が縮小し照射野の縮小が図られることや，心臓や食道などの周辺臓器への線量制約についても考慮する必要がある．また陽子線と X 線の治療計画装置での計算アルゴリズムが異なることも，計算上の誤差を生じることが考えられる．今後はより精密な線量計算アルゴリズムにより線量体積上の優位性を示し，本研究の結果などを踏まえて陽子線を用いた線量増加試験あるいは陽子線治療と X 線治療の比較を行う臨床試験の結果が望まれる．

## 7. 結語

局所進行非小細胞肺癌に対する陽子線治療は、X線治療に比べて正常肺線量と体積を低減できる。陽子線治療のX線治療に対する有用性はCTVの大きさよりもリンパ節転移の進行度に依存し、特に広範なリンパ節転移を伴うN3で陽子線は有用である。このような症例はX線治療では肺線量制約により治療が困難な場合が多くなるが、陽子線治療では安全に治療できる可能性がある。

## 8. 謝辞

本論文の作成にあたり終始ご指導を賜りました，筑波大学大学院人間総合科学研究科医学専攻，放射線腫瘍学分野・櫻井英幸教授に深謝いたします。適切な御示唆を頂きました筑波大学附属病院，放射線腫瘍科・奥村敏之病院教授，石川仁准教授，水本斉志講師，大城佳子元講師，沼尻晴子講師に感謝いたします。

また研究に多大なるご協力いただいた筑波大学大学院人間総合科学研究科医学系専攻，柴武二教授，照沼利之助手をはじめとする諸先生方に深謝いたします。

同様に，放射線治療および陽子線治療に携わっておられる筑波大学附属病院放射線腫瘍科および陽子線医学利用研究センターの諸先生方，看護師，放射線治療技師，医学物理士の方々，医療事務の皆様に厚く御礼申し上げます。

本研究は総合科学技術・イノベーション会議による最先端研究開発支援プログラムの助成を受けたものです。

## 9. 参考文献

1. Matsuda, A., et al., Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*, 2014. 44(4): p. 388-96.
2. Perez, C.A., et al., Three-dimensional treatment planning and conformal radiation therapy: preliminary evaluation. *Radiother Oncol*, 1995. 36(1): p. 32-43.
3. Emami, B., et al., Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. 21(1): p. 109-22.
4. Perez, C.A., et al., A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*, 1980. 45(11): p. 2744-53.
5. Socinski, M.A., et al., Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer*, 2001. 92(5): p. 1213-23.
6. Socinski, M.A., et al., Induction and concurrent chemotherapy with high-dose thoracic conformal radiation therapy in unresectable stage IIIA and IIIB non-small-cell

lung cancer: a dose-escalation phase I trial. *J Clin Oncol*, 2004. 22(21): p. 4341-50.

7. Rosenman, J.G., et al., High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54(2): p. 348-56.

8. Socinski, M.A., et al., Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol*, 2008. 26(15): p. 2457-63.

9. Cox, J.D., et al., A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol*, 1990. 8(9): p. 1543-55.

10. Blackstock, A.W., et al., Phase Ia/Ib chemo-radiation trial of gemcitabine and dose-escalated thoracic radiation in patients with stage III A/B non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2006. 1(5): p. 434-40.

11. Hayman, J.A., et al., Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. *J Clin Oncol*,

2001. 19(1): p. 127-36.

12. Vokes, E.E., et al., Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol*, 2002. 20(20): p. 4191-8.

13. Bradley, J.D., et al., Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomized, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(2): p. 187-99.

14. Cox, J.D., Are the results of RTOG 0617 mysterious? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82(3): p. 1042-4.

15. Hoppe, B.S., et al., Double-scattered proton-based stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer: a dosimetric comparison with photon-based stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol*. 97(3): p. 425-30.

16. Seco, J., et al., Treatment of non-small cell lung cancer patients with proton beam-based stereotactic body radiotherapy: dosimetric comparison with photon plans highlights importance of range uncertainty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 83(1): p. 354-61.

17. Macdonald, O.K., et al., Proton beam radiotherapy versus three-dimensional conformal stereotactic body radiotherapy in primary peripheral, early-stage non-small-cell lung carcinoma: a comparative dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 75(3): p. 950-8.
18. Register, S.P., et al., Proton stereotactic body radiation therapy for clinically challenging cases of centrally and superiorly located stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 80(4): p. 1015-22.
19. Westover, K.D., et al., Proton SBRT for medically inoperable stage I NSCLC. *J Thorac Oncol*. 7(6): p. 1021-5.
20. Chang, J.Y., et al., Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65(4): p. 1087-96.
21. Stuschke, M., et al., Potentials of robust intensity modulated scanning proton plans for locally advanced lung cancer in comparison to intensity modulated photon plans. *Radiother Oncol*. 104(1): p. 45-51.
22. Wang, S., et al., Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer

(NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66(5): p. 1399-407.

23. Tsujino, K., et al., Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 55(1): p. 110-5.

24. Marks, L.B., et al., Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010. 76(3 Suppl): p. S70-6.

25. Oshiro, Y., et al., Results of proton beam therapy without concurrent chemotherapy for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012. 7(2): p. 370-5

26. Oshiro, Y., et al., High-dose concurrent chemo-proton therapy for Stage III NSCLC: preliminary results of a Phase II study. *J Radiat Res*. 2014.55(5):959-65.

27. Chang, J.Y., et al., Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2011. 117(20): p. 4707-13.

28. Nichols, R.C., et al., Proton radiation therapy offers reduced normal lung and bone marrow exposure for patients receiving dose-escalated radiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a dosimetric study. *Clin Lung Cancer*.



2011. 12(4): p. 252-7.

29. Bradley, J. D., et al., A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117 Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 77(2): p. 367-372.

30. Schild, S. E., et al., Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 65(4): p. 1106-1111.

# 参 考 论 文