

## I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の現状

大西洋 1)、萬利乃寛 1)、斉藤亮 1)、荒屋正幸 1)、青木真一 1)、栗山健吾 2)、小宮山貴史 3)、荒木力 1)  
1) 山梨大学放射線科 2) 山梨県立中央病院放射線科 3) 市立甲府病院放射線科

### 要旨

<目的>I期非小細胞肺癌に対しては手術が標準治療であるのが現状であるが、植松らにより定位照射技術を用いて手術に匹敵する成績が報告されている。今回、自施設および他施設の成績を見直し、I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の現状を評価および考察した。

<対象と方法>I期非小細胞肺癌に対する当施設および論文報告にある他施設の成績を分析し、手術療法との生存率・有害事象について比較検討した。

<結果と考察>自施設を含む多施設データの結果から、I期非小細胞肺癌に対して定位放射線治療は手術と遜色ない生存率と低い有害事象発生率が得られている。ただし、すべてレトロスペクティブスタディで症例数・観察期間も十分でないため、今後十分な経過観察とJCOGやRTOGで施行中の前向き試験の結果成熟を待つ必要がある。現状で、手術不能症例に対しては根治治療として高い安全性をもって第一選択として推奨できる治療方法であり、また手術可能症例に対する標準治療は手術であるものの、患者の希望によっては選択しうる方法として提示されるべきであり、また将来的には手術との無作為比較試験も必要になるであろう。

キーワード：非小細胞肺癌 I期 定位放射線治療 手術不能 手術可能

### <はじめに>

肺癌は、罹患率が上昇し続けており、癌死因別では男性の1位、女性の2位である。近年は、CT検診の普及によって早期肺癌が多く見つかるようになった。現時点で早期肺癌の標準的治療は外科手術であるが、高齢化が急速に進行し、早期肺癌といえども手術困難な症例が増加している。手術困難な症例は根治的放射線治療を受ける適応があるが、従来の放射線治療成績は芳しいものではなかった<sup>1)</sup>。

一方、脳転移病変に対する豊富なγナイフでの経験から、3cm以下の病変であれば定位照射が手術に置き換えられるというコンセンサスが得られるようになった<sup>2)</sup>。そこで、脳転移の多くは肺癌が原発病変であることから、同じくらいの大きさの原発病変も定位照射技術を用いれば同様に制御できるのではないかという発想が芽生えた。しかし、肺癌への定位照射は、体幹部の固定や呼吸性移動対策の困難な問題が多く、また肺の定位照射に対する耐容線量が未知であったことから、なかなか手を出せる放射線腫瘍医が少な

かった。

そんな中、1995年頃から固定や呼吸性移動に対して工夫を加えながら定位照射が少しずつ肺癌に対して臨床応用され始め、最近では日本から先進的な技術開発や臨床データ報告が相次いでいる。そこで明らかとなりつつある成績はわれわれや患者の期待を裏切らないものであり、根治的治療として大きな期待を集めながら普及してきている。

本稿では、I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績の現状を検討し、その治療的意義や将来について考察した。

### 定位放射線治療とは

定位放射線治療と言える条件は以下の3つである。①治療計画時と実照射時の間で、5mm以内の照射中心位置の再現精度。②何らかの呼吸性移動対策を加えるがInternal marginの大きさにはこだわらない。③3次元的多方向から多ビーム収束法を用いた腫瘍への線量集中による従来照射法よりも高線量の照射。

### <治療成績>

#### ①日本の主要多施設の報告から(文献3を改編)

I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の定まった線量分割法はなく、各施設によってさまざまな方法がとられている。

#### 局所制御率

当施設を含む日本の代表的な14施設のデータを集積した結果(症例数=300、中間観察期間は32ヶ月)では、Biological effective dose (BED) >100GyとBED<100Gyでの局所無増悪率を比較すると、BED>100Gyで有意差をもって局所制御が良好であった。5年局所制御率はBED 100Gy未満で44.2%、BED 100Gy以上で83.1%であった。また、IB期はIA期に対して有意差をもって局所増悪率が高かった。

#### 生存率

全例の5年粗生存率および5年原病生存率はそれぞれ49.3%、73.2%である。この大きな差については、他病死が医学的手術不能症例群の33.7%に認められた一方で、医学的手術可能症例群では10.9%のみであったことが大きな原因の一つと考えられる。次に、5年原病生存率をBED 100Gy以上症例群と未満症例群で分けると、5年粗生存率はそれぞれ77.2%、61.8%であり、BED 100Gy以上症例群と未満症例群で有意差を認めた。また、手術不能群と手術可能群に分けて、BED 100Gy以上症例群と未満症例群の5年粗生存率は、それぞれ手術不能群では、43.1%、24.5%、手術可能群では72.0%、49.6%で、いずれも有意差を認めた。BED 100Gy以上で手術可能症例のみを抽出すると、5年粗生存率はIA期で73.5%、IB期で68.4%であった(図1)。

生存率についての手術との比較について、Stage I 非小細胞肺癌に対する標準的な手術成績との比較を表1に提示する<sup>4)</sup>。定位放射線治療成績は症例数や観察期間が十分でないことに注意が必要であるが、現時点までは手術成績と遜色ない。

#### 有害事象

急性期においてはgrade 3以上の出現頻度は3%以下と安全性が高いことが分かっている<sup>3)</sup>が、肺線維症が基礎にある症例では間質性肺炎の悪化に十分注意が必要である。しかし定位照射の歴史は浅く、高線量による長期的な毒性については不明な点が多い。腫瘍が食道・腹腔臓器・肺動脈・胸壁の近傍に位置する場合には穿孔・出血・潰瘍形成といった合併症が非常にまれだが報告されている。また、脊髄・心・気管・大動脈に対しては、1回大線量で照射された場合の合併症は未知の部分が多く残されている。

死亡率や後遺症発生率についての手術<sup>7)</sup>と定位照射の比較<sup>3)</sup>を表2に示す。定位照射法が手術に比べていかに低侵襲で安全な治療かは明らかである。

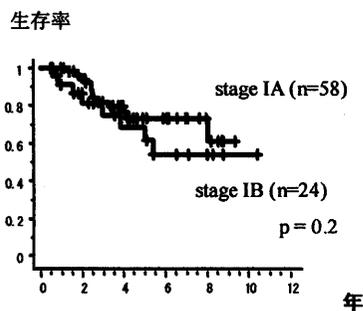


図1 手術可能症例でBED>100Gyの粗生存率多施設データから引用<sup>3)</sup>

表1 標準的な手術成績との比較(臨床病期による5年粗生存率)

施設名	手術・海外 4)	手術・NCCH5)	手術・National survey6)	肺定位照射 3)
T1N0M0	61%	71%	72%	77%
T2N0M0	40%	44%	50%	68%

NCCH: 国立がんセンタ

表2 死亡率と後遺症発生率

治療法と年齢	死亡率	後遺症発生率
肺葉切除 (全体)	2.9%	15%
60歳未満	1.3%	7%
60-80歳	5.5%	14%
80歳以上	8.1%	20%
定位照射	0.5%	2%

②山梨大学放射線科単独での成績

2001年から2005年にかけて当科にて定位放射線治療を行ったI期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績(IA期24例、IB期37例の合計61例)を図2(局所制御率)、図3(原病生存率)に示す。

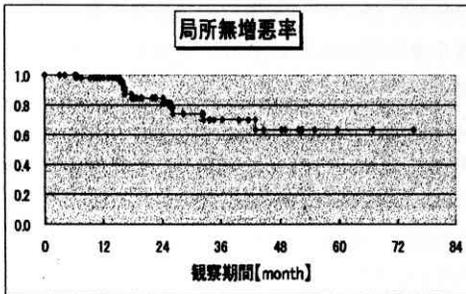


図2 局所制御率

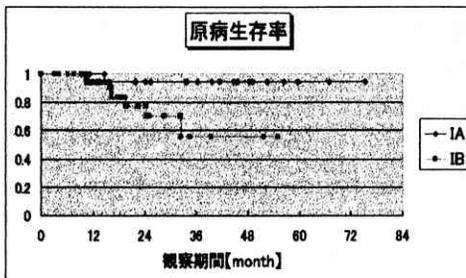
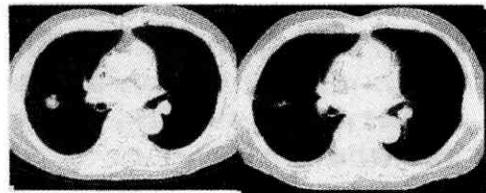


図3 原病生存率

<症例>

I期非小細胞肺癌に対する定位照射後の代表的な経過を示す症例を図4に示す。



(A)照射前 (B)照射後12ヶ月

図4 症例78歳、男性 T1N0M0 腺癌72Gy/10回/5日間 照射後6ヶ月で腫瘍ほぼ消失し癒痕様になった。その後2年間無再発健存中

<考察>

肺癌への定位照射の歴史は、最初の臨床報告からほんの10年程度しかない。1990年代半ばから急速に発展した照射関連機器の進歩とともに

に、三次元的照射が可能となり、また固定精度の向上、image-guide の治療技術が可能となるにつれて、周囲臓器への危険を回避しながら腫瘍への投与線量を上げる試みがなされてきた。実際にはもっと早くから臨床応用されていたとも言われているが、初めて体幹部腫瘍に対して定位的に照射して論文化したのは、1995年のBlomgrenらの報告が最初である<sup>9)</sup>。その後、植松らがCT一体型リニアックを考案して我が国でも体幹部に対する定位照射の臨床応用が始まり<sup>9)</sup>、その後の体幹部定位照射に対する報告のほとんどは日本発であり、世界中が日本の治療成績を注目し、参考にしていくのが現状である。今では、国際的にも日本で肺癌に対して最も定位照射が盛んに行われている。把握されている限りにおいては、我が国で体幹部定位照射を施行している施設数は約70施設で、年間に約500症例が定位的方法で照射をうけているものと推定されている。平成16年4月から保険診療対象となり、これをきっかけとして照射施設・照射症例数は飛躍的に増大している。2004年8月からは、Japan Clinical Oncology Group(JCOG)の放射線治療研究グループにおいて、T1N0M0非小細胞肺癌を対象にした前向きphase II臨床試験が開始されており、治療成績の報告を見守っているところである。

今回の結果から、定位放射線治療の高い安全性と良好な局所制御効果が明らかとなり、少なくとも手術不能なI期非小細胞肺癌に対する第一選択の根治治療として利用されるべきであろう。定位放射線治療成績は症例数や観察期間が十分でないことに注意が必要であるが、現時点までは手術成績と遜色ない。手術可能患者に対しては現状の標準治療は手術であるという前提を踏まえた上で、新規治療として治療法の選択肢に加えられても良いかも知れない。

また、定位放射線治療成績から手術可能症例のみを抽出して手術成績と比較したとしても、定位放射線治療群は平均年齢が75歳前後と手術群に比べて10歳ほど高く、また手術可能とは言っても何らかの合併症を持ち合わせている患者

も多い。病期別の75歳以上と未満の手術成績の比較では、特にI期では年齢により有意差をもって75歳以上では予後不良とする報告がある<sup>10)</sup>。従って、手術可能症例のみを抽出した定位放射線治療成績は、手術成績に比べて更に負のバイアスを内在させており、定位放射線治療を支持できる一つの要素であると考えられる。更に、予後の非常に良好ないわゆるすりガラス状陰影(ground-glass opacity:GGO)のみであるような早期肺癌症例は、手術をしないと組織診がつかない場合が多いために定位放射線治療の治療対象にはなりにくく、手術症例群に多く含まれると推定される。これも、定位放射線治療成績と手術成績を比較して論じる際の、前者に不利なselection biasであろう。一方、定位放射線治療では危険臓器の線量制約の関係で、肺門・縦隔よりの腫瘍は対象になりにくく、予後の相対的に良い可能性がある末梢型を多く対象にしていることや、大きなT2症例は定位照射の適応にしないことなどは、手術側に不利なselection biasであろう。従って、手術と定位放射線治療の優位性や非劣勢を証明するには、最終的には無作為比較試験が必要である。しかし、患者心理を考えると臨床試験として成り立つ可能性は低く、約5年後に報告されるであろう定位放射線治療のphase II試験の結果で少なくとも非劣勢と考えられれば、一般臨床に広く用いられても良いかも知れない。また、手術可能患者では定位照射後の局所再発症例の救済手術は安全に可能であることが多く経験されており、I期非小細胞肺癌に対してはまずは定位放射線治療を試み、局所またはリンパ節再発した場合に救済手術を行う、という治療戦略も考えられる。ただし、定位放射線治療は、肺門や縦隔に近接した腫瘍への安全性は保証されない。従って、肺門や縦隔に近接した腫瘍に対しての手術の有意性は明らかであり、症例によって手術を優先するか、定位放射線治療を選択するかの個別化された判断が必要になるであろう。

まとめ

最先端技術として登場した体幹部定位放射線治療は、I 期非小細胞肺癌に対する治療戦略において、効果・副作用のいずれにおいても従来型放射線治療に対する優位性はほぼ間違いがない。手術と比べた場合の治療成績の比較は成熟していないが、これまでの後ろ向き研究報告をまとめると、効果は手術と遜色なく、また有害事象が少ないことに対する反証は見られない。前向き研究については、JCOG 放射線治療グループによる stage IA 非小細胞肺癌に対する多施設での phase II 臨床試験が進められており、現在2年目である。この結果が心待ちにされるが、これまでの後ろ向き研究結果を裏切るものでなければ、いずれ手術との無作為比較試験を行う理論的根拠となるであろう。

現時点で手術不能患者に対しては、定位放射線治療が既に第一選択とすべき治療と言えるだろうが、手術可能患者を対象にした慎重な第二相または第三相試験により、定位放射線治療が患者の条件(年齢、呼吸機能、全身状態など)によらない標準治療としての地位を確立することができるかどうか試されるであろう。

<文献>

- 1) D.H. Harpole, J.E. Herndon, W.G. Young *et al.*, Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995;76: 787-796.
- 2) Auchter RM, *et al.*: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:27-35.
- 3) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, *et al.* Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study.

*Cancer*.2004; 101:1623-31.

- 4) Mountain CF. *Semin Surg Oncol* 2000;18:106-115.
- 5) Shirakusa T, Kobayashi K. *Lung Cancer in Japan: analysis of lung cancer registry for resected cases in 1994. Japanese Journal of Lung Cancer* 2002; 42:555-562.
- 6) Naruke T, Tsuchiura R, Kondo H, *et al.* *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1759-1764.
- 7) Deslauriers J, Ginsberg RJ, Dubois P, *et al.* Current operative morbidity associated with elective surgical resection for lung cancer. *Can J Surg* 1989;32:335-339.
- 8) Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995; 34:861-870.
- 9) Uematsu M, Shioda A, Suda A, *et al.* Computed tomography-guided frameless stereotactic radiography for stage I non-small-cell lung cancer: 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51: 666-670.
- 10) Nakagawa T *et al.* *Jap J Lung Cancer* 2005;45:697-703.