

肺がんに対する重粒子線治療

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院
第1治療室長 **山本直敬** (やまもと・なおよし)

1. はじめに

肺がんは早期であれば局所を確実に治療することで根治が期待できることから、手術が第一選択の治療法である。

ところが高齢者に多く、また喫煙の習慣が多いため、COPDや冠動脈疾患による肺機能、心機能の低下を認めることが少なくない。さらに脳血管障害や糖尿病といった基礎疾患のため術中術後のリスクもあって、早期にもかかわらず外科療法が困難である症例も珍しくない。

このような症例に対しては放射線治療が主要な治療法となる。従来の技術を用いた治療成績は5年局所制御率が40-70%であったが、最近の照射技術の進歩により

手術に匹敵する局所制御率が報告されている(表1)¹⁻⁸⁾。これらの新しい放射線治療が体幹部定位放射線治療(SBRT)や陽子線治療、重粒子線治療である。従来の放射線を用いる定位照射と荷電粒子の特性を利用した粒子線治療の違いはあるものの、線量を選択的に狭い範囲に集中させることで正常組織の障害を最小限に抑え、腫瘍には高い抗腫瘍効果を発揮する治療法である。

肺がんに対する重粒子線治療は1994年11月から開始しており、根治を目的として、早期肺がんおよび局所進行肺がんの一部を対象として実施している。組織型では非小細胞肺がんを対象としており小細胞肺がんは早期のものであっても治療対象とはしていない。現在までにのべ1300名の治療が行われた。

本稿では肺がんの重粒子線治療について、適応と治療成績、有害事象について述べる。

表1 I期肺がんの定位照射、陽子線、重粒子線治療

著者	文献	症例 (IA:IB)	全生存率	局所制御率
定位照射				
Baumann (JCO 2009)	2)	57 (40/17)	60%(3-yr)	92%(3-yr)
Fakiris (IJROBP 2009)	3)	70(34/36)	42.7 %(3-yr)	88.1% (3-yr) T1;100% T2;77%
Ricardi (Lung Cancer 2009)	4)	62(43/19)	57 %(3-yr)	88% (3-yr)
Timmerman (JAMA 2010)	5)	55 (44/11)	56% (3-yr)	97.6% (3-yr)
陽子線治療				
Nakayama (IJROBP 2010)	6)	50 (30/28)	97.8% (2-yr)	97 %(2-yr)
重粒子線治療				
Miyamoto (IJROBP 2007)	7)	50 (29/21)	50%(5-yr) T1;55% T2;43%	94.7% (5-yr)
Miyamoto (JTO 2007)	8)	79 (42/37)	45%(5-yr) T1;62% T2;25%	90%(5-yr) T1;98% T2;80%

2. 肺がんについて

肺がんは1998年以来日本人のがん死亡の第1位である。男性に多いがんであるが、近年女性の肺がん罹患数、死亡数とも増加しており、組織型では腺がんの比率が上昇している。

禁煙指導などによる予防、検診の普及による早期発見や、治療法の進歩などの一方で、なかなか死亡数の減少につながらないのは、罹患率は全がんの中で3位であるのに死亡率が1位であるという難治性に加えて、加齢とともに増加する傾向が強いがんで高齢化に伴い罹患数がいまだに増加していることも原因である。

肺がんの特徴として、早期には自覚症状の乏しいこと、遠隔転移を起こしやすいことがあげられる。

治療方法はがん一般と同様に手術、放射線、化学療法が主体となるが、進行期はもちろんのこと早期の肺がんであっても治療法の選択が難しく、どのような方法を選択するのかが対象となる肺がんの病期や患者の全身状態により大きく異なる。そのため治療前診断は極めて重要であり、診断技術の向上が直接治療成績向上につながっている。また、患者の身体的機能の評価と治療に伴う障害の予測も非常に重要である。

診断時点の臨床病期の大体の割合は、Ⅰ期45%、Ⅱ期+Ⅲ期35%、Ⅳ期20%で、これらのうち60%に手術が行われている。5年生存率は、それぞれⅠ期60~80%、Ⅱ期40~50%、Ⅲ期10~30%である。手術や根治目的の放射線治療の対象となるのは早期の肺がんや病巣が比較的限局している局所進行がんである。

3. 重粒子線治療の対象となる肺がん

非小細胞肺がんの、おもに早期がんや局所に限局した進行がんを対象として臨床試験を行い、その後先進医療として実施されている。治療の対象となる疾患は、Ⅰ、Ⅱ期の肺がん、Ⅲ期では原則として縦隔リンパ節転移がない症例や、血管などの周辺臓器への明らかな浸潤がない症例である。

縦隔リンパ節転移がある場合には重粒子線単独の治

療は治療効果があまり期待できないため、原則として適応外である。また気管や中枢の気管支、肺動脈、大動脈、食道との関係は障害の発生の点で問題となる。中枢気道や大血管への浸潤が明らかな場合には治療の結果出血する危険性が高いため、照射は禁忌と考えている。食道や気管膜様部は近接しているだけでも照射のできない場合がある。

間質性肺炎合併例に対する重粒子線照射は安全性が示されておらず慎重でなければならない。十数例の治療経験があるが、症例ごとの危険性の予測や適応条件については臨床経過を解析中である。

肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患(COPD)の患者は医学的手術非適応の理由で最も多く、全治療患者の半数以上を占めている。肺の障害が比較的軽度であり、実際大多数の症例で問題なく治療が行われているが、治療後2年から3年経過して原疾患の悪化による呼吸不全死もあり、COPDの管理が重要である。治療後早期に重篤な肺炎を併発する症例もまれにあり、照射の適応を判定する際には一般状態を正しく評価し、治療後の肺機能を可能な限り予測して安全な照射を行うことが重要である。

肺がんの重粒子線治療は医学的に手術適応がない症例でも安全に行える治療であり、そのような患者に対しては手術に代わる有効な治療法である。しかし、手術が可能である患者には手術のメリットも説明している。すなわち重粒子線治療は手術に例えると部分切除にすぎないが手術は肺葉切除ないし区域切除を行えること、重粒子線治療では原発巣内のがん細胞が遺残(=照射野内再発)することもあり得るが手術は病巣を切除してしまうので局所制御の確実性が優ること、肉眼的に局所の所見が得られるので播種や胸膜浸潤の有無を確かめることができる、リンパ節転移の有無がわかる、切除標本で遺伝子変異などの情報が得られる、などである。以上を説明してそれでも希望される場合に重粒子線治療を行うこととしている。しかし、治療患者のなかで手術可能例の割合は増加しており、10年前はⅠ期症例の3割程度であったが、最近では手術の可能な患者が半数近くを占めるようになっている。手術を拒否する理由には、手術の術式の進歩などがよく知られていないこと、以前に他の疾患で手術を経験していい印象がない、などが多い。

原発性肺がん以外では胸腺がんや縦隔に発生した悪性腫瘍、悪性胸膜中皮腫、転移性肺腫瘍なども重要な肺の腫瘍であるが、当院の重粒子線治療は根治を目的としているためこれらの疾患が対象となることは少ない。

以下にⅠ期肺がんの末梢型、気管気管支の粘膜に存在する中心型の早期肺がん、肺門部付近のがん、局所進行肺がんについて述べる。なおここに述べる病期は日本肺癌学会編肺癌取扱規約第6版による⁹⁾。

1) 末梢型のⅠ期肺がんの治療

末梢型のⅠ期肺がんに対しては治療期間を短縮する研究を続けてきた¹⁰⁻¹⁴⁾。当初6週間で18回分割照射を行っていたが、その後3週間(9回分割照射)、1週間(4回分割照射)と安全性と効果を確認しながら次第に治療期間を短縮して、現在では1日で治療を行っている。以下にフェイズⅡ研究である9回照射法⁷⁾と4回照射法⁸⁾の結果を合わせて述べる。

症例数はのべ131例、平均年齢は74.5歳で男性94、女性37である。病巣数は131で、そのうち腫瘍径が3cm以下のT1が72名、腫瘍径が3cmを超えるT2は59名であり、腫瘍径は平均31.5mmで組織型は腺がん85、扁平上皮がん43、その他3であった。131例のうち72.0GyE/9回分割照射で51例が治療され、80例はⅠA期には52.8GyE、ⅠB期には60.0GyEの線量を用いて4回分割照射を行った。当院の炭素イオン線治療を受けた理由は、手術が非適応と外科医が判断した症例が76%、他は手術拒否例であった。医学的に手術非適応となった症例は、肺機能の低下をその理由とするものが全体の約6割を占めていた。正常組織の有害事象は、臨床的に問題となる症状を呈するグレード3以上の肺反応は認めなかった。上記の症例のうち80歳以上の高齢者28名を対象とした解析でも肺機能の障害は軽度であった¹⁵⁾。抗腫瘍効果では、5年局所制御率は91.8%であった。腫瘍径別にみるとT1では96.7%、T2では85.0%であり、3cmを超えるT2であっても良好な局所制御であった。5年全生存率はT1: 50.7%、T2: 32.2%であった。原病生存率ではT1では82.7%、T2では55.2%であった。

続いて1回照射の臨床試験が2003年4月から開始された。線量増加試験で開始線量は28.0GyEであった。安全性を確認しながら徐々に線量が増加され、最終的に

50.0GyEに達した。治療成績は線量増加とともに向上し、1回照射でも9回や4回の成績と遜色ない結果が得られ、また有害事象も許容範囲であった。臨床試験が終了し、現在は先進医療として治療が行われており、Ⅰ期肺がんの末梢型の症例は50.0GyEを用いた1回照射で治療している(図1)。

放医研での肺がんの重粒子線治療はPETやCTによる適応判定ののち固定具作成、金属マーカーの留置、治療計画用CT撮影を行い、照射となる気管支鏡の処置が必要となるマーカー留置は入院が原則であるが、その他は通院治療が可能である。治療が1日で終了できることは社会生活を維持しながら治療できるメリットはもちろんのこと、高齢の患者などでは家族の付き添いの負担が軽減でき非常に便利である。

2) 中心型の早期肺がんの治療

気管、気管支壁に存在する扁平上皮がんに対する重粒子線治療について説明する(図2)¹⁶⁾。

このタイプの肺がんの治療では呼吸機能の温存が問題となる。外科的に切除する場合は、機能を温存するために形成術が必要となる。その他の治療法には内視鏡を用いた光線力学的治療や放射線治療では小線源による腔内照射といった技術が併用される。

比較的小さな病巣が対象であるため局所制御は得やすい。前述のように障害(=呼吸機能の損失)を最小限にとどめることと深部の標的に対して最適な線量を照射する治療精度が重要である。多発性に発生することも少なくないため、この呼吸機能温存は重要である。

最近の成績では、気管支壁外に明らかな腫瘍の画像所見のない亜区域支までの肺がん21例に施行し局所制御は100%である。

3) 肺門付近の肺がんの治療

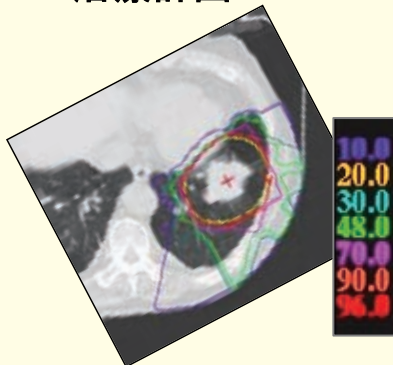
肺門付近の肺がんに対して治療を行う場合、区域気管支の入口部より中枢側が照射野に含まれるとがんの浸潤がない中枢気道も狭窄・閉塞するおそれがあり、低肺機能の患者では照射後の重篤な障害となる。このため、腫瘍に近接しているが明らかな腫瘍浸潤がないと判断した気管支への照射線量を、総線量の75%に減じて照射することで、微小ながんの浸潤に対してはマー

50.0GyE 1回照射 左S⁸ 扁平上皮がん

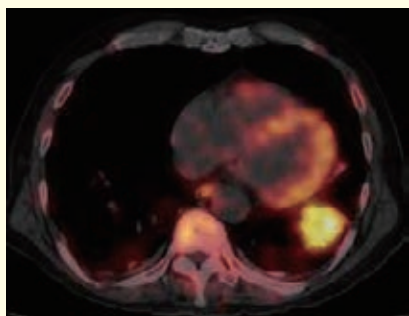
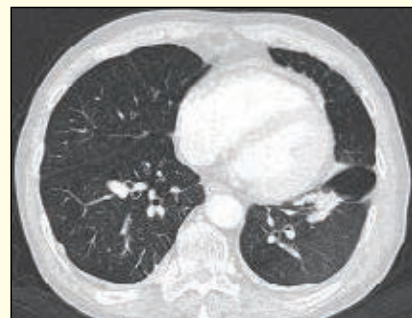
治療前CT



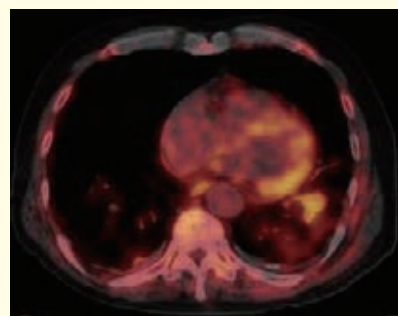
治療計画



治療後6か月



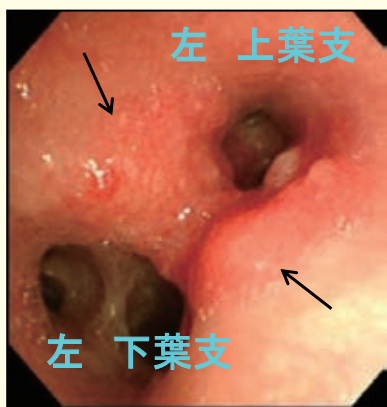
治療前PET-CT



治療後PET-CT

図1 左肺下葉のIB期肺がん、50.0GyE照射後3年経過し再発なく健在

左主気管支に発生した扁平上皮がん



治療前内視鏡所見



照射後8年

図2 左主気管支に発生した扁平上皮がん、61.2GyE/9回照射を施行、照射後8年を経過して再発なく健在

ジンを確保しつつ、気管支の障害をできるだけ低減し、肺機能の温存を考慮した重粒子線治療を実施している。

治療後1年以上経過した14例について報告する。低肺機能で手術非適応の症例が9例含まれていた。総線量68.4GyEで、12回分割、3週間の照射である。肺門部や中枢気道への照射は短期ではなく3週間の治療を行っている。治療後3か月ごとに検査を行い、障害と効果を評価している。14例全例で局所は制御されており、皮膚や肺の早期反応、遅発性反応(有害事象)はグレード2以下であった。治療後1年間の肺機能の変化を評価したところ、肺活量が治療前値の75%以下まで減少した症例が1例、1秒量が治療前値の75%以下に減少した症例が3例あったが、50%以下に減少した症例はなかった。

この照射法を用いて葉気管支が完全閉塞することは避けられ、現在まで腫瘍制御も良好である。気管支をできる限り温存して照射することで肺機能の損失を可及的に抑えることが目的であるが、今後は、障害される気管支と温存できる気管支から治療後の肺機能の予測を試み、さらに安全な治療法としたい。

4) I 期肺がん重粒子線治療後の、肺門・縦隔リンパ節転移について

外科治療の場合、臨床病期 I 期の肺がんの手術では、約2割に病理学的に肺門または縦隔へのリンパ節転移がみられるが I 期肺がんの重粒子線治療では原発巣のみを標的としており肺門・縦隔リンパ節への予防的照射は施行していない。このため治療後の経過観察中にリンパ節に転移が出現することがある。治療前の検査では検出できなかった潜在転移が時間を経て増大したと考えられる。

このようなリンパ節転移は、治療後定期的に撮影するCT検査でリンパ節の増大に注意を払い、PET検査や、超音波気管支鏡ガイドによるリンパ節生検により診断を確定している。その後、肺門・縦隔への重粒子線照射を行うことでリンパ節転移は治癒が得られている。

5) 局所進行肺がん(Ⅱ期—Ⅲ期肺がん)の重粒子線治療

T1-4N0-1M0の肺がんに対する治療であるが、すでに述べたように血管浸潤や気管壁への浸潤例は対象から除いている。

2000年5月から2013年2月に当院で重粒子線単独治療を行ったⅡ期、Ⅲ期非小細胞肺がんは62例あるが、全例が手術および化学放射線療法の非適応または拒否例であり、化学療法施行困難もしくは非奏効例であった。病期別の内訳は、T因子T1/T2/T3/T4が各々11/23/22/6症例、N因子N0/N1/N2は23/26/14症例であった。

観察期間の中央値は39.3か月であり、3年生存率は42.1%で、N因子毎ではN0群 59.3%、N1群36.3%、N2群23.1%であった。特にN0群(cT3N0M0, cT4N0M0)では重粒子線治療単独で良好な生存率が得られたが、N2群では遠隔転移のため予後は不良であった。

臨床試験でGrade 3の食道障害の発生を1例認めたため、総線量を72.0GyEに決定した。現在まで有害事象は急性期・晩期ともにGrade 2以下である。原則としてN2は対象としていない。一方腫瘍径の大きなものでも良好な局所制御が期待できる。

4.おわりに

肺がんに対しては局所療法としての限界を考慮しながら、長所である体深部への高精度照射を生かした局所の治癒と機能の温存を狙った治療を推し進めていきたい。

文献

- 1) H. Tsujii, T. Kamada, "A review of update clinical results of carbon ion radiotherapy", Japanese Journal of Clinical Oncology, 2012; 42:670-685.
- 2) Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. Journal of Clinical Oncology 2009;27:3290-3296.
- 3) Fakiris A.J, McGarry R.C, Yiannoutsos C.T, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung carcinoma : four -year results of a prospective phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:677-682.
- 4) Ricardi U, filippi A.R, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer : Results of a prospective trial. Lung Cancer 2009;68:72-77.
- 5) Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA 2010;303: 1070-1076.
- 6) Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, et al. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer at the university of Tsukuba. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:467-471.
- 7) Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, et al. Curative treatment of stage I non-small cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:750-758.
- 8) Miyamoto T, Baba M, Sugane T, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during one week. J Thorac Oncol, 2007;2:916-926.
- 9) 臨床・病理 肺癌取扱規約(改訂第6版)2003
- 10) Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, et al : Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 66:127-140, 2003
- 11) Nishimura H, Miyamoto T, Yamamoto N, et al : Radiographic pulmonary and pleural changes after carbon ion radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:861-866, 2001
- 12) Koto M, Miyamoto T, Yamamoto N, et al. Local control and recurrence of stage I non-small cell lung cancer after carbon ion radiotherapy. Radiother Oncol 71:147-156, 2004
- 13) Yamamoto N, Miyamoto T, Nishimura H, et al. Preoperative carbon ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with chest wall invasion-pathological findings concerning tumor response and radiation induced lung injury in the resected organs. Lung Cancer 42:87-95, 2003
- 14) Kadono K, Homma T, Kamahara K, et al. Effect of Heavy -Ion Radiotherapy on Pulmonary Function in Stage I Non-small Cell Lung Cancer Patients. Chest.2002;122:1925-1932.
- 15) Sugane T, Baba M, Imai R, et al. Carbon ion radiotherapy for elderly patients 80 years and older with stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 64:45-50, 2009
- 16) 山本直敬、宮本忠昭、小藤昌志、西村英輝、藤沢武彦. :肺門型肺癌に対する重粒子線治療. 気管支学. 2001;23:712-720.