

博士論文

高齢者(80歳以上)のI期肺癌に対する炭素線単回及び
X線による定位照射の治療成績の比較解析

軽部雅崇

目次

略語	4
要旨	6
序文	7
肺癌について、肺癌検診	7
治療方法の選択、高齢者について	9
X線と炭素線の違いについて	10
X線 SRT について	18
I 期肺癌に対する炭素線治療について	25
当研究の目的	29
方法	30
症例選択基準	30
臨床病期の決定	32
治療計画について	33
フォローアップについて	36
評価項目	37
統計	38

結果	39
炭素線治療の患者背景	39
X線 SRT の患者背景	40
生存率、局所制御率	41
有害事象	53
考察	54
結論	74
謝辞	75
参考文献	77

略語

α/β = alfa / beta ratio (アルファ・ベータ比)

BSC = best supportive care (ベスト・サポーティブ・ケア)

CI = confident interval (信頼区間)

Ci = conformity intdex (一致性指標)

CT = computed tomography (コンピュータ断層撮影)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語基準)

CTV = clinical target volume (臨床的標的体積)

DNA = deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸癌臨床試験グループ)

GTV = gross tumor volume (肉眼的標的体積)

Gy = gray (グレイ)

HI = homogeneity index (均一性指標)

HIMAC = Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (ハイマック)

IMRT = intensity modulated radiation therapy (強度変調放射線治療)

ITV = internal target volume (内的標的体積)

JCOG = Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)

KL-6 = Krebs von den Lungen-6 (ケイエル-6)

LDH = lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)

LED = light-emitting diode (光放出ダイオード)

LET = linear energy transfer (線エネルギー付与)

MeV = mega electron volt (メガ・エレクトロン・ボルト)

MLC = multi-leaf collimator (多分割絞り)

MLD = mean lung dose (平均肺線量)

MRI = magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像)

NCCN = National Comprehensive Cancer Network (国立総合癌ネットワーク)

PET = positron emission tomography (陽電子放出断層撮影)

PS = performance status (パフォーマンス・ステータス)

PTV = planning target volume (計画的標的体積)

RBE = relative biological effectiveness (生物学的効果比)

SOBP = spread-out Bragg peak (スプレッド・アウト・ブラッグ・ピーク)

SP-D = surfactant protein-D (界面活性蛋白質 D)

SRT = stereotactic radiation therapy (定位放射線治療)

UICC = Union for International Cancer Control (国際癌抑制連盟)

$V_{\bullet Gy} = V_{\bullet}$ グレイ (肺全体に対し \bullet グレイ以上照射された体積の割合)

VMAT = volumetric modulated arc therapy (回転型強度変調放射線治療)

要旨

多くの先進国が高齢化し、我が国は超高齢社会に至っている。また、我が国の死因では癌が最も多く、その中でも肺癌は最も割合が高い。従って高齢者の I 期肺癌の治療法を検討する意義は大きい。合併症などにより手術困難な I 期肺癌に対して X 線定位放射線療法が用いられるようになったが、炭素線治療も新たな放射線治療として発展している。当研究では I 期肺癌と診断された高齢者につき、東京大学医学部附属病院で実施された X 線定位照射と放射線医学総合研究所で実施された炭素線単回照射の臨床結果を比較解析した。有害事象はいずれも少なく、局所制御率は同等であった。

序文

肺癌について、肺癌検診

肺癌は本邦の近年の統計において、日本人の悪性疾患の中では男性で死因の第1位、女性では第2位、全体で第1位と報告されている。[1, 2] 2015年における統計では、人口10万に対しての死亡率は女性で第2位の肺癌32.9に対して第1位の大腸癌35.6であるのに対し、男性では第1位の肺癌87.2に対して第2位の胃癌50.5である。[2] 殊に男性では死亡率の増加は早く、第2位の胃がんの死亡率との差が大きいのが特徴であり、我が国の癌対策のなかでもより注力すべき疾患である。

肺癌の病期は生命予後や解剖学的・空間的配置により分類される。UICC 第8版では最も初期の段階であるI期肺癌は、遠隔転移やリンパ節転移を伴わない、他臓器に浸潤していない肺野に出現した3cm未満の腫瘍と定められている。[3] I期肺癌は局所に限られた小さな病変であるため、早期の治療であれば根治が期待される。また、NCCNガイドラインが推奨するI期肺癌の治療方法は、切除可能であれば手術、切除不能であれば定位放射線療法(SRT)としているが、炭素線を含む粒子線治療に関する言及はされておらず、粒子線に関するエビデンスは確立されていない。[4]

一方、Raz らの調査によると未治療の I 期肺癌の 5 年生存率は 6%と報告されており、如何に早い段階で発見・治療することが治癒の可能性を高めるために重要なことと言える。[5] しかし I 期肺癌はその病変の小ささから自覚症状を伴うことは稀で、肺癌の多くは進行期に至るまでに発見は遅れる。進行期の肺癌はステージによっては手術が選択される場合もあるが、化学療法と放射線治療を組み合わせた放射線化学療法が選択される場合もあり、身体的負担は増す一方、根治性は限局期と比べて劣る。

肺癌に限らず、我が国の対がん政策は 1962 年に国立がんセンターの開設に始まり、1984 年には対がん 10 カ年総合戦略を展開し、その 10 年後の 1994 年からはがん克服新 10 カ年戦略と称される動きが見られた。1982 年からは老人保健法に基づいたがん検診が肺癌、子宮癌、乳癌、胃癌、大腸癌に対して国と自治体の助成のもとで実施された。1998 年以降は財源の兼ね合いからがん検診は市町村事業となったが、国の指針の元で継続されている。2017 年現在、厚生労働省は「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（平成 28 年 2 月 4 日一部改正）」により検診方法を定め、市町村による科学的根拠に基づくがん検診を推進している。[6] 本邦の肺癌検診は 40 歳以上を対象として年に一度問診、胸部 X 線検査及び喀痰細胞診を定めているが、アメリカ、イギリス、カナ

ダ、オーストラリア、ニュージーランド、韓国などの諸外国では同様の検診は行われていない。[7] 検診の受診率、正診率が満足な状況に至っているとの報告は未だ無いが、本邦では他国に比べ I 期肺癌治療を推進する素地が備わっていると言える。

治療方法の選択、高齢者について

I 期肺癌は解剖学的に狭い範囲に限られた局所病変であるため、外科的切除は合目的な方法といえる。高い確率で根治切除が可能であることと遺伝子検査を含む病理所見を得られることが、外科的切除を初期治療として選択することの最大の利点である。手術療法では腫瘍に対して十分なマージンをもって切除することが可能であり、再発時に残存する呼吸機能が許せば追加切除を検討することができ、加えて分子標的薬を含む抗がん剤の選択に有益な情報も得られることである。高齢者においてもリンパ節郭清を加えるかどうかに関わらず、手術療法が第一選択と報告されている。[8, 9] しかし、日常診療では高齢者は既存の合併症や肺切除術後に生じる肺機能低下に耐えうる予備能が失われているなどの理由により、手術不能と判断せざるを得ない場合もある。また、患者の中には医学的に耐術能が備わり、切除による危険性が低く、外科切除が最適と

考えられる場合においても、患者自身が手術を拒否する場合も増加している。

I 期肺癌の手術非適応の場合には、局所病変という性質上から化学療法よりも放射線治療が選択されてきた。放射線治療の中でも、SRT の出現は I 期肺癌の治療を大きく変えることとなった。SRT は局所に高線量の放射線を集中して照射する放射線治療方法であり、2017 年現在は放射線の種類として X 線、炭素線、陽子線の 3 種類の線質が主に使用されている。SRT は非侵襲的に、かつ安全に高い抗腫瘍効果が期待されるため、手術不能の I 期肺癌には適した治療方法と考えられる。

X 線と炭素線の違いについて

X 線 SRT と炭素線治療を比較する意義を論じるには、まず X 線と炭素線の線質の違い、つまりはそれぞれの放射線の成り立ちの違い、物理学的な違い、生物学的な違いを論じる必要がある。

現代の最も広く X 線放射線治療に用いられる X 線発生装置は直線加速器である。直線加速器により電子を加速し、加速された電子をターゲット(主にタンゲステン)に衝突させることで電磁放射線である X 線が生じる。つまり、X 線は加速する必要がある電子から間接的に得られるということである。放射線治療で

使用される高エネルギーX線とは4-15MeV (Megaelectron volt)ほどのエネルギーであり、これを得るために必要な直線加速器の大きさは2mほどの長さで十分あるため、一般臨床で用いられる直線加速器は病院施設に容易に収容することができる。直線加速器の出現により、容易に安定して高エネルギーX線を比較的安価に利用できるようになり、直線加速器の臨床応用は1953年から行われている。直線加速器を搭載したガントリーは360度回転可能であるため任意の方向からのビームで照射が可能であり、また寝台を時計方向もしくは半時計方向に回転させガントリーの回転と組み合わせることによって、現代の放射線治療は治療計画CTに基づいて非同一平面方向からの3次元計画を用いるのが一般的に可能となっている。

炭素線治療に用いられる炭素線とは正確には炭素イオン線であり、電子を除かれた質量数12の炭素イオン粒子である。X線の発生には前述の比較的小型な直線加速器で十分であったが、炭素線の場合は加速した炭素イオン線そのものが直接照射対象に照射されるという点でX線と異なる。加速すべき粒子の質量を考慮すると、X線の発生に必要な粒子は電子であり、電子の質量は質量数1の陽子の約1840分の1であるのに対して、炭素イオンの質量は $12 \times 1840 = 22,080$ であるから炭素イオンの質量は電子の質量の2万2千倍以上であり、電

子と炭素イオンの粒子の挙動を同等に扱うことは困難である。炭素イオンを治療に必要な一定の深さまで到達するのに必要なエネルギーは高く、光速の 70% ほどまで加速する必要がある。前述のような直線加速器のみでこれほどの粒子の加速を実現することは困難であり、粒子を効率良く加速するためにはシンクロトロンと呼ばれる円形加速器が利用される。シンクロトロンにより磁場と加速電場の周波数を調節することによって加速される粒子の軌道半径を一定に保ちながら加速することができる。その際に陽子や重イオンの軌道を曲げ、目的の円周上に調整するためには強い磁場が必要となるためには大掛かりな超伝導磁石 (bending magnet) が必要となる。放射線医学総合研究所に設置された HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba) は 1993 年に建設されたが、放射線医学総合研究所で炭素線治療のガントリーが建築されたのは 2016 年であり、臨床応用が開始されたのは 2017 年 5 月である。ドイツのハイデルベルグにある Heidelberg Ion Beam Therapy Center にも炭素線でも使用可能なガントリーが設置されているが、さまざまな技術的側面から全ての治療に任意のビームが用いられているわけではない。炭素線を任意の方向から照射することは近い将来実現可能な技術と考えられるが、現状では困難である。ビームの方向はシンクロトロンで加速された放射線を運ぶ超伝導磁石により構成されたビームライン

によって決まるため、その方向は水平もしくは垂直の固定された 2 方向のみと制限された。

放射線の一般的な物理的特性として、放射線は物質を通過する際にエネルギーを失う。電磁放射線である X 線では物質を通過する際に放射線の強度が徐々に低下するが、炭素線のような質量の大きい重荷電粒子は物質中で散乱することなく入射方向に進行し物質を電離しながらエネルギーを失っていく。また、物質中を進む重荷電粒子は物質中の電子を取り込むことによりエネルギー準位は低下し、またその運動エネルギーが失われ重荷電粒子の速度は低下する。また、一般に粒子の速度の 2 乗に反比例して抵抗が増加するため、物質中を通過する重荷電粒子は、ある一定の速度まで速度が低下すると急激にエネルギーを放出するとともに停止することになる。

このような現象では放射線が物質を通過する際に物質にエネルギーが渡される。放射線の飛跡に沿って単位長あたりに物質が受けるエネルギーは線エネルギー付与 (LET: Linear Energy Transfer) と呼ばれる。生体に対して X 線はほとんどエネルギーを喪失することなく通過するが、炭素線ではある一定の距離を進んだところで停止し、その際に大きくエネルギーを放出・喪失する。このため炭素線は X 線よりも LET が高いと言える。また、縦軸に損失エネルギー、横

軸に進行方向への通過距離をとったプロットしたグラフを作成すると荷電粒子が停止する直前でピークをもつ曲線が得られる(図 1)。この曲線は、1903 年にこの現象を発見したイギリスの William Henry Bragg にちなんでブラッグピーク(Bragg peak)と呼ばれる。ブラッグピークの幅(長さ)自体は狭い(短い)ため、そのまま放射線治療に応用することはできない。ブラッグピークを人為的に一定長に調整することで得られるピークを spread-out Bragg peak (SOBP) と呼ぶ。

[10] 腫瘍の長さ と SOBP を一致させることで局所に集中した放射線治療が可能となる(図 1)。急速にエネルギーを喪失するブラッグピークの以遠に見られる曲線は、なだらかに低下していることも粒子線の特徴である(図 1)。このブラッグピーク以遠のなだらかな曲線はフラグメンテーション・テール(fragmentation tail)と呼ばれる。これは以下の理由で陽子線では観察されにくい、特に質量数の多い荷電粒子で顕著である。例として重荷電粒子を炭素とすると、炭素原子の質量数は 12 であり、入射されたビームがブラッグピークに到達した際に一部の粒子においては核破砕現象が生じることで質量数 11 以下の様々な粒子が発生しそのまま進行方向へ進むことで線量寄与が認められる。従って質量数 1 の陽子では問題となることが少ない。核破砕によって生じる粒子の質量数はランダムであり各粒子が持つエネルギーも不定であるため、フラ

グメンテーションテールはブラッグピークと比べて線量寄与は少ないが、放射線治療計画の際には留意すべき特徴である。[11-13] つまり、ブラッグピークはいわゆる「放射線が止まる現象」と理解されるが、ある一定の深さで放射線が完全に停止するわけではなく、後方への影響は皆無ではない。実際の粒子線による治療計画においても、線量制限の制限が強く望まれる場合にはビームの進行方向にリスク臓器が位置しないようにビーム方向を設定して治療計画がなされることが一般的となっている。

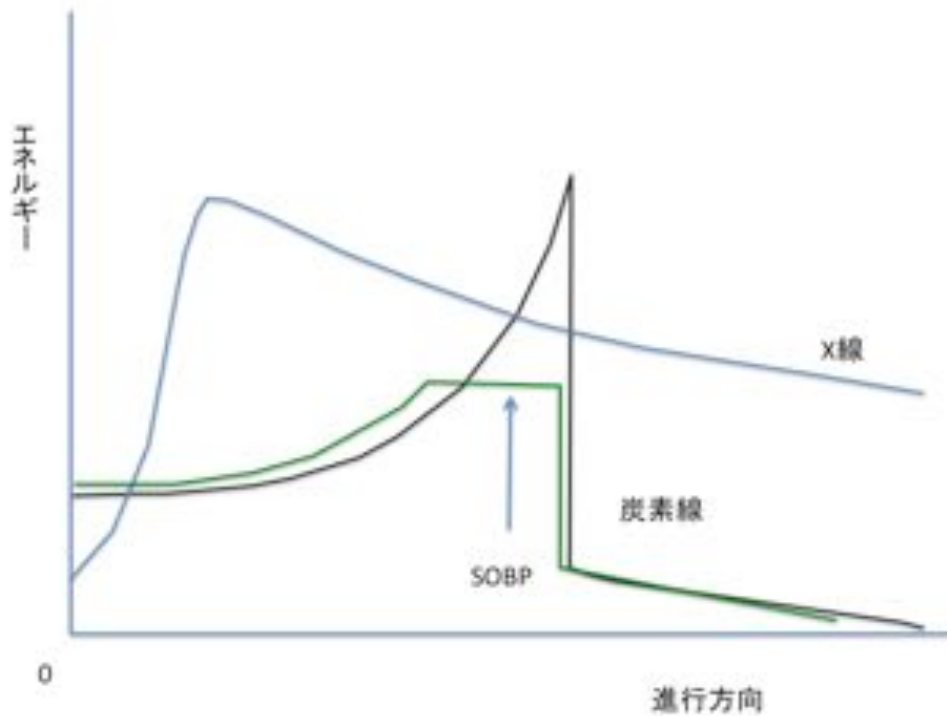


図1 X線、炭素線のエネルギー変化とSOBP(模式図)

X線のエネルギーは物質中の進行とともに緩やかに減衰するが炭素線は一定の飛程で急峻にエネルギーを放出する。SOBPの距離は任意に調整可能である。

放射線による生物学的特徴は、物理学的特徴と密接に関連する。放射線による生物学効果、殊に抗腫瘍効果は放射線による DNA への作用である。さらに詳細に言及するならば DNA の二重鎖切断は最も DNA 修復が困難な障害であり細胞死を促すことが多い。透過性の強い X 線では LET が小さく、DNA を直接障害する作用は小さい。LET の小さい放射線では細胞内の水分子を励起もしくは電離させ、それにより生じた水素ラジカル、ヒドロキシラジカル、フリーラジカルが DNA を障害する。従って X 線の生体に対する作用は間接作用が優位となる。一方、炭素線は LET が高いために飛程に内にある DNA を直接障害する可能性は高くなり、生体に対する影響は大きいと言える。このように同じ吸収線量であっても、LET の違いにより放射線の生物学的効果は異なり、この指標は生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness: RBE) として知られる。炭素線では X 線に対して RBE はおよそ 3 とされ、基礎実験に基づいて治療計画に用いられている。[14, 15] また、炭素線の処方線量はその生体への作用の違いを考慮すると物理線量のみで比較することは不適當であり、治療に用いた線量を X 線との比較を容易にするために考案された GyE(gray equivalent)はその後 2015 年に Gy (RBE) として改めて定義された。[14, 16]

X線 SRT について

放射線治療は手術不能、もしくは手術拒否の I 期非小細胞肺癌患者に対する局所療法として用いられてきた。かつては 6 週間から 8 週間かけての分割照射が用いられてきたが、定位放射線照射が体幹部へ応用されるようになってからは I 期肺癌に対しても有用な方法と考えられるようになった。

そもそも定位放射線照射は小病変に対して大線量の放射線を正確に短期間で照射することにより局所制御と周囲の正常組織への影響を低減することを目的に 1960 年代に脳腫瘍を対象として技術開発が進められ、ガンマナイフが臨床適応されるようになった。ガンマナイフはコバルト線源を焦点へ集中させる手法であり、高い固定精度を実現するために頭蓋骨にピンを刺入して頭部を固定する必要があった。ガンマナイフの構造による制限もあり、体幹部への治療は適応とはならなかった。定位放射線照射は 1980 年代には直線加速器をベースとしたラジオサージャリー (radiosurgery) へと発展したことで照射部位の制限が緩和され、1990 年代に体幹部へ臨床応用されるようになった。[17, 18] 直線加速器をベースとした定位放射線照射は本邦では 1994 年より臨床治療に用いられるようになったが、国内に広く普及したのは 2004 年の健康保険適応以後である。

体幹部の定位放射線照射は 3 次的に複数の方向から均一化した放射線を照射

する、多門照射と呼ばれる方法で開始された。これはガンマナイフと同様に一つの焦点に対して多数のビームを集中させることにより高精度の照射を実現したものである(図 2, 3)。他方、放射線を局所に集中させ、かつ標的の形状に合わせて任意の形状で照射を実現する IMRT(intensity modulated radiation therapy: 強度変調放射線治療)がコンピューター技術の発展とともに台頭してきた。IMRT は従来のような標的に対して人為的に設定した方向から均一のビームをMLC(multi-leaf collimator: 多分割絞り)を人為的に調整して分布を作り出す手法とは異なり、予め設定した線量制限の元で実現可能なビーム、MLC の形状を算出する、いわゆる inverse planning を用いた計画である。IMRT も初期は固定の多門照射から開始されたが、技術革新とともにガントリーの回転に合わせてMCLの形状を同調して照射を行う回転型のIMRTが実現可能となった(図 4)。これはVMAT(volumetric modulated arc therapy)やRapid Arc法と呼ばれる。(以下、代表しVMATと称する) 多門照射に対するVMATの利点は3つある。1つ目はガントリーが1回転、ないし2回転までで照射を終了することができるため、照射にかかる時間が短縮できることである。2つ目は、コンピューターの性能に依存するが、人為的にビームの方向や形状を試行錯誤することと比べ、治療計画に要する時間を短縮することが可能ということである。つまりは治療計画の

準備から照射開始までの時間を短縮することが可能ということである。3つ目は inverse planning により危険臓器への照射線量を低減することが可能である。I 期肺癌への照射の場合は特に皮膚線量を下げることにより重篤な放射線性皮膚炎の危険性を低減することが可能である。東京大学医学部附属病院においても、肺に対する定位放射線照射は多門照射で開始され、その後 VMAT が使用されるようになってきている。

I 期肺癌の X 線 SRT の臨床成績は多数報告されている(表 1)が、処方線量/分割回数は施設によりばらつきがある。[19-27] $\alpha/\beta=10$ Gy を用いた LQ(linear quadratic)モデルを用いて算出された生物学的効果線量を 100 Gy 以上として、2 週間以内に照射することがひとつの目安とされ、用いられている。

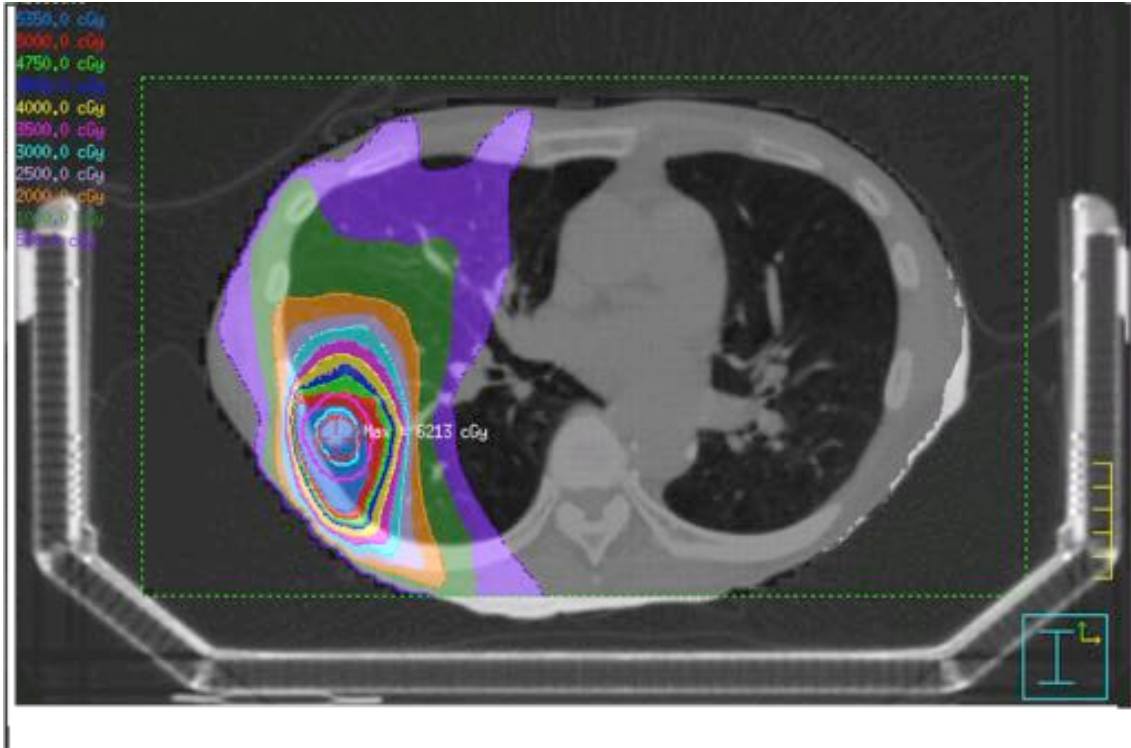


図2 X線SRT 多門照射(例1)

右中葉末梢腫瘍に対する11門照射。(ガントリー:カウチ)の組み合わせは

(140° , 0°), (160° , 0°), (180° , 0°), (200° , 0°), (220° , 0°), (30° , 40°), (330° , 40°), (35° , 320°), (320° , 320°), (30° , 90°), (330° , 40°)を用いた3次元照射。左上に線量分布のDose line。

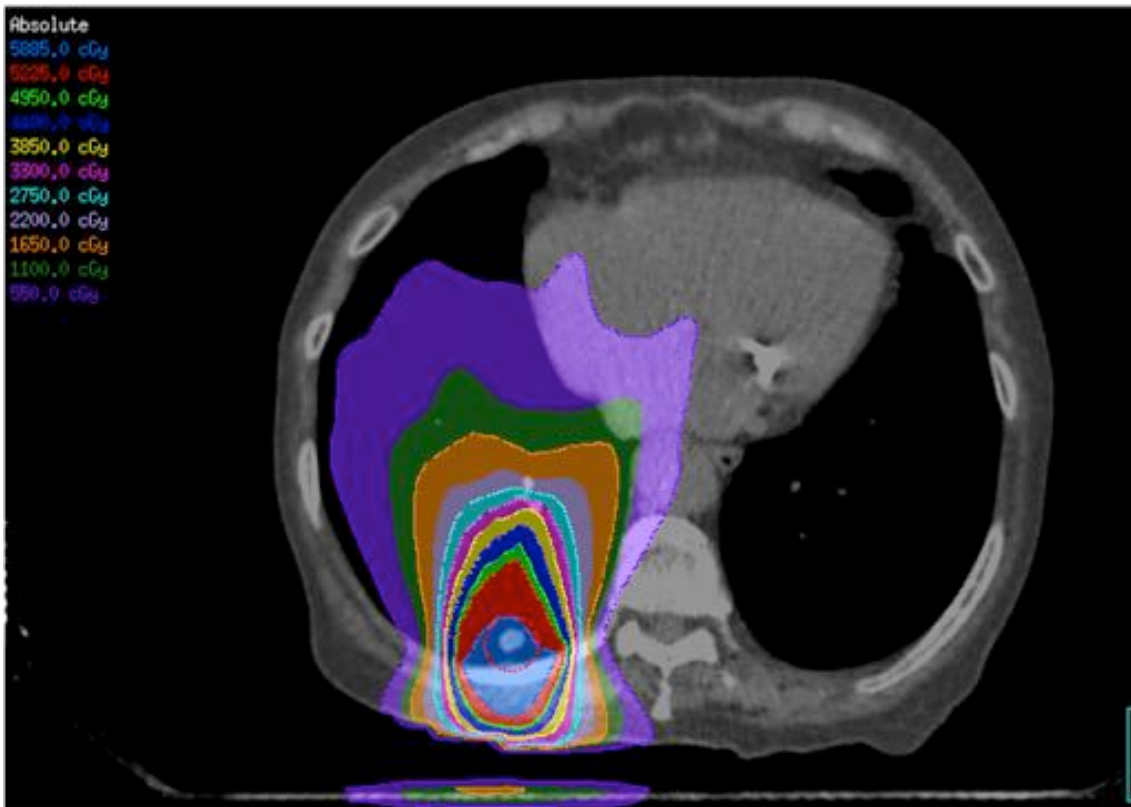


図3 X線SRT 多門照射(例2)

右下葉末梢腫瘍に対する11門照射。(ガントリー:カウチ)の組み合わせは

(140° , 0°), (160° , 0°), (180° , 0°), (200° , 0°), (220° , 0°), (30° , 40°), (330° , 40°), (35° , 320°), (320° , 320°), (30° , 90°), (330° , 40°)を用

いた3次元照射。左上に線量分布のDose line。

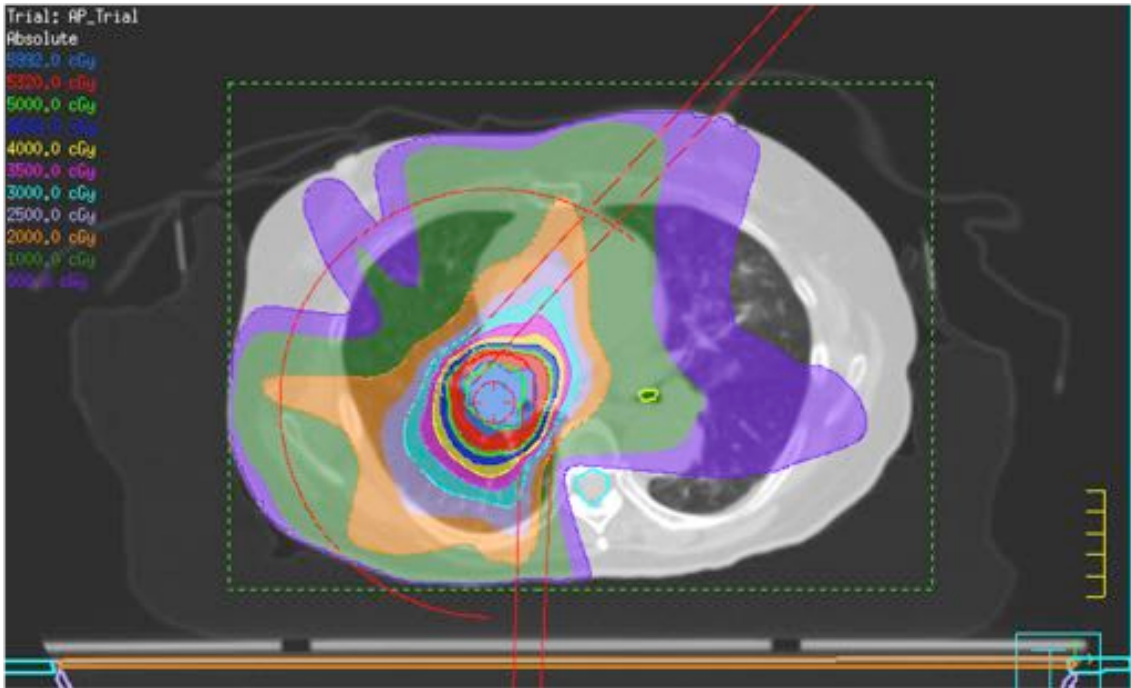


図4 X線SRT VMAT照射(例3)

右肺下葉の腫瘍に対する脊髄を避けた治療計画を行い、VMAT法を用いて照射している。左上に線量分布のDose line。

表 1 X線 SRT の臨床成績の報告[19-27]

	総線量(Gy)	1回線量(Gy)	観察期間中央値(月)	3年生存率(%)	局所 制御率(%)	
Uematsu	50-60	10	36	66	94	
Onimura	48-60	6-7.5	17	IA 82 IB 32	80	
Xia	70	7	27	91	95	
Koto	45 or 60	3 or 8	32	72	T1 78 T2 40	
Baumann	45	15	35	60	92	
Timmerman	54	18	34	56	97	
Shibamoto	44-52	11-13	36	69	<3cm 86 >3cm 73	
Ricardi	48-60	7.7-18	30	68	90	
Nagata	48	12	手術不能	47	60	87
			手術可能	67	77	85

I 期肺癌に対する炭素線治療について

放射線医学総合研究所においてシンクロトロン HIMAC が建設され、1994 年より線量増加試験、最適線量を決定するための臨床試験が開始された。I 期肺癌に関しては 18 回分割/6 週間での治療で開始され、線量増加試験や寡分割照射の臨床試験が行われ、9 回分割/3 週間、4 回分割/1 週間と短縮された(図 5-9, 表 2)。

[28-30] 治療期間の短縮は患者にとっても最大の利点であるとの考えにより、放射線医学総合研究所において I 期肺癌に対する炭素線 1 回照射治療が 2003 年 4 月より線量増加試験として開始された。[31] 線量増加は臨床試験終了となる 2012 年までに段階的に 50 Gy (RBE) に至った。Karube らはこの線量増加臨床試験での 80 歳以上の高齢者における治療成績を報告し、その有用性と安全性を示した。[32]

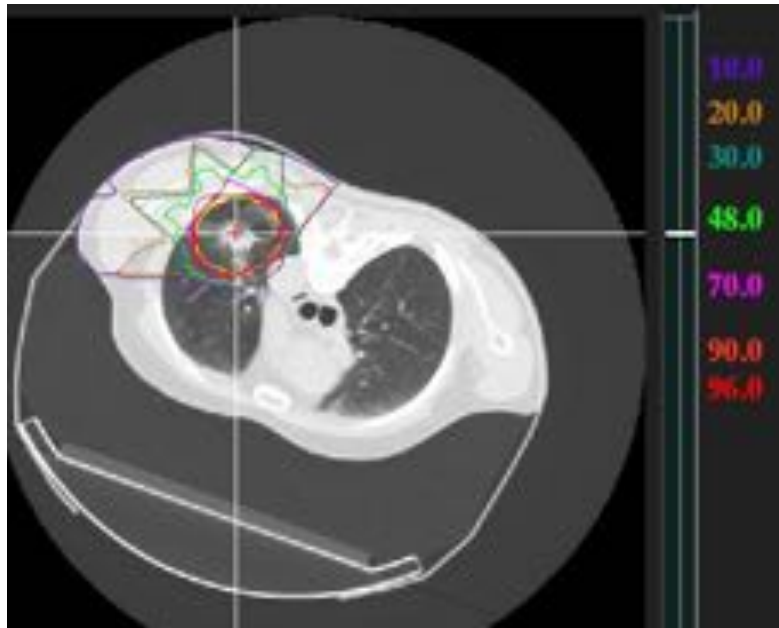


図5 炭素線治療の分布図(例1)
 右の数字列は処方線量に対するパーセンテージ

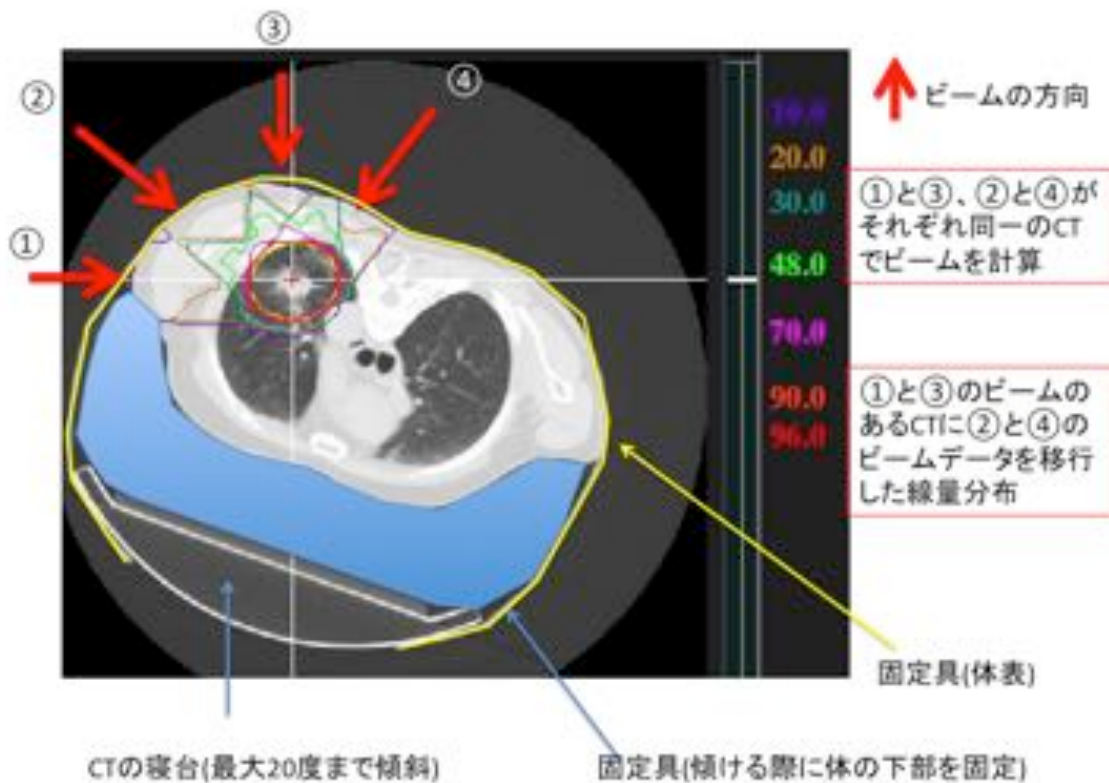


図6 炭素線治療の分布図(図5の解説)
 腫瘍は背側に存在するため、伏臥位で固定して背側4方向からの照射。

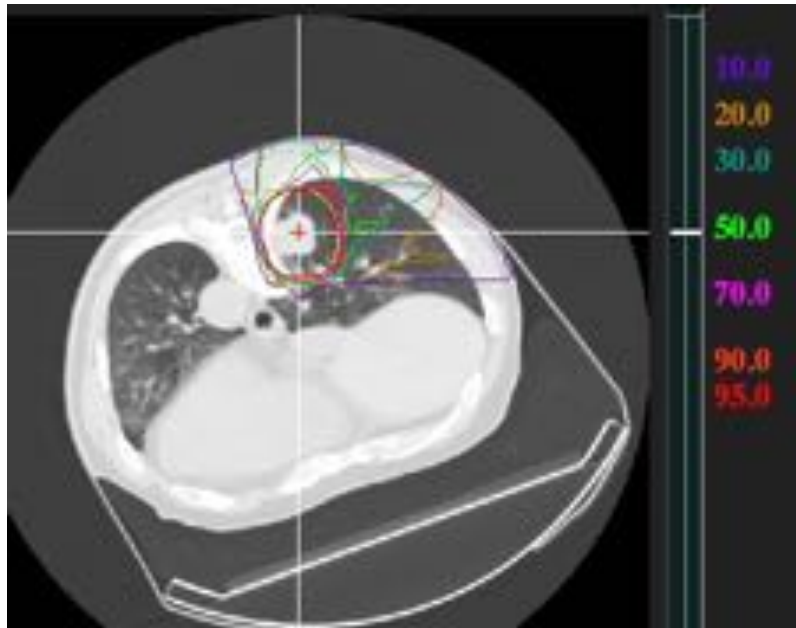


図7 炭素線治療の分布図(例2)

右の数字列は処方線量に対するパーセンテージ

心臓を避けるため、腫瘍の位置が背側にあるために伏臥位としている。脊髄を避けるビームラインを選択している。

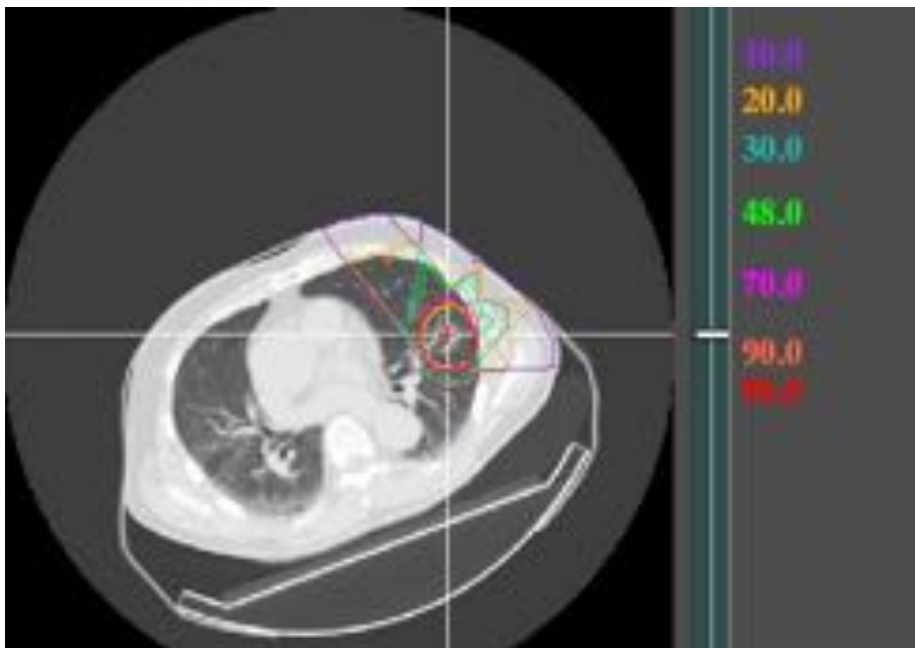


図8 炭素線治療の分布図(例3)

右の数字列は処方線量に対するパーセンテージ

ビームの皮膚での重なりを防ぐために仰臥位で 0° 方向から比較的飛程の長いビームが選択されている。

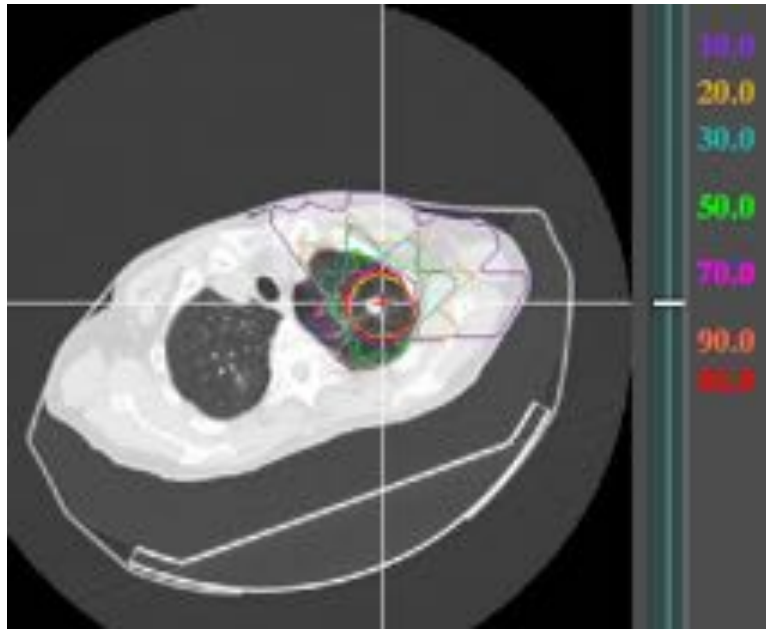


図 9 炭素線治療の分布図(例 4)

右の数字列は処方線量に対するパーセンテージ
 仰向けで最も安定して照射が可能な体位で照射されている。

表 2 炭素線治療の臨床成績の報告[29-31]

	総線量 (Gy(RBE))	分割 回数	観察期間 中央値(月)	5年生存率 (%)	5年局所制御 率(%)
Miyamoto	72	9	59.2	50	95
Miyamoto	IA 52.8	4	38.6	62	98
	IB 60	4	38.6	25	80
Yamamoto	28-50	1	57.8	49	73

当研究の目的

炭素線治療の研究は我が国が世界を牽引しており、また、本邦は I 期肺癌をスクリーニングする土壌があること、世界に類を見ない速さで超高齢社会へと至っていることから、本邦から得られる I 期肺癌に対する放射線治療の知見は高齢化の進む他国へも教訓的情報をもたらすものと考えられる。

当研究では、80 歳以上の高齢者における I 期肺癌症例を対象として、放射線医学総合研究所で行われた炭素線単回照射の臨床成績と東京大学医学部附属病院において同時期に施行された X 線 SRT の臨床成績を比較解析することにより、炭素線単回照射と X 線定位照射の相違を見出すことである。

方法

症例選択基準

炭素線治療

2003年4月から2012年3月までに放射線医学総合研究所においてI期肺癌に対する炭素線単回照射線量増加の前向き臨床試験が施行された。該当期間に217例が炭素線単回照射を受けており、その中で照射日の時点で80歳以上の症例を抽出した。この臨床試験の適格基準は以下に記す11項目である。

1. 生検で非小細胞肺癌が確認されている
2. 末梢に存在するI期肺癌
3. 長さを計測できる腫瘍である（すりガラス影は除外）
4. ECOG パフォーマンスステータス[33]が0から2である
5. 胸部に放射線治療歴がない
6. 化学療法が施行されていない
7. 生命予後が6ヶ月以上期待される
8. 軟部組織を含む照射野に明らかな感染を認めない
9. 胸部単純X線写真で明らかな間質性肺炎を疑う陰影を認めない

10. 他の活動性の悪性腫瘍を認めない

11. 精神障害を認めない

今日の I 期末梢肺癌の「末梢」の定義は肺 SRT のプロトタイプである RTOG trial 0236 の定義を参照される場合が多い[34]。しかし、放射線医学総合研究所で施行された炭素線単回照射の線量増加臨床試験は RTOG trial 0236 の報告より以前に開始されており、炭素線単回照射で言及される肺の末梢は葉気管枝より 1cm 以上離れたものと定義した。[31]

X 線 SRT

東京大学医学部附属病院において X 線 SRT は 2004 年 4 月の保険適応開始に伴い一般的に用いられるようになった。東京大学医学部附属病院放射線科のデータベースのうち、臨床的に I 期肺癌と診断され、2004 年 4 月から 2016 年 4 月までの間で X 線 SRT を受けた症例のうち、照射開始日に 80 歳を超える者を抽出して解析した。日常診療の中で治療された症例群であり、後ろ向きに判断される適応基準は以下の 8 項目である。

1. 中枢を除く肺野に存在する腫瘍であり I 期肺癌と考えられる
2. 生検ができない場合でも臨床的に肺癌と診断される
3. 生命予後が 6 ヶ月以上期待される
4. ECOG でのパフォーマンスステータス[33]が 0-3 である
5. 胸部に放射線治療歴がない
6. 化学療法と併用されない
7. 軟部組織を含む照射野に明らかな感染を認めない
8. CT もしくは胸部単純 X 線写真で明らかな間質性肺炎を疑う所見を認めない

臨床病期の決定

臨床病期の決定には UICC 第 6 版の TNM 分類を用いた。[35] UICC による臨床病期決定指針は定期的に改定されており、2017 年現在では第 8 版によるデータ収集が開始されている。[3] UICC 第 6 版を用いた理由は、当研究での解析対象となる炭素線単回照射の臨床試験が開始された 2003 年、X 線 SRT が本邦での保険適応となった 2004 年当時に採用されていたためである。また、版改定ごとに違いはあるものの、I 期肺癌という局所の小腫瘍という観点ではいずれの改定で

も大きな差異はなく、サイズによる詳細な分類がなされている。[3, 35, 36]

炭素線治療

全例に気管支鏡下生検もしくは CT ガイド下生検を施行し、病理診断として悪性所見を確認した。腫瘍サイズは CT 画像で決定した。全例造影 CT を施行し、リンパ節転移と遠隔転移を評価した。加えて、遠隔転移検索としてすべての症例で骨シンチもしくは PET 検査を施行した。明らかな脳転移を認めないことは造影 MRI で評価した。

X 線 SRT

腫瘍サイズは CT 画像で確認、決定した。生検は必ずしも施行されていない。主に造影 CT でリンパ節転移、遠隔転移を評価された。骨シンチや PET 検査は必ずしも施行されなかった。全症例ではないが、脳転移は造影 MRI で評価した。

治療計画について

炭素線治療

治療計画 CT を施行する前に全例固定具 (Moldcare; Alcare, Tokyo, Japan; and

Shellfitter; Kuraray, Osaka, Japan)を作成した。シンクロトロンから得られる炭素線のビーム方向は垂直方向(0°)、及び水平方向(90°)の固定された2方向のみであるため、適切なビーム角度を得るためには患者を治療計画CTの寝台と固定具により固定した上で寝台を傾ける方法を用いた。ビーム角度は体表からの腫瘍の距離、脊髄や心臓などのリスク臓器との位置関係、ビームの重なりによる皮膚の高線量を避けることに留意して決定した。安定して患者の体を傾けるために、体の下部を支える固定具と、寝台を含めて体の上部を覆う固定具を作製し、寝台の傾斜は最大 20° までとした。必要なビーム角度を得るために、治療計画CTは仰臥位、伏臥位、若しくはその両方を組み合わせることにより決定した。CTV(clinical target volume)はGTV(gross tumor volume)+10 mmと設定し、PTV(planning target volume)は頭尾側に internal margin として5 mmを広げたものとして設定した。

炭素線の治療計画はビームを計4門用い、各門均一の線量をGTVの中心をアイソセンター(iso center)として処方し、CTを利用した3次元計画を行った。治療計画CT及び照射時は呼吸移動対策としてGating Windowを用いた。呼吸変動は固定具にLED光源を付随させて光学カメラで監視し、呼気相をGating Windowとして用いた。Gating Windowを用いており、自由呼吸下において同日

に4門のビームをPTVに対して照射した。

照射時の位置決めは、照射室内で撮像可能なX線透視画像と治療計画CTを再構成した画像を照合することで行った。位置照合の指標には治療計画CT前に気管支鏡下で留置した金マーカーや骨構造を用いた。

治療の際の処方線量は、線量増加試験に則って用いられた。処方線量は臨床試験開始時の2003年4月に28 Gy(RBE)から開始され、その次は32 Gy(RBE)とされた。その後は2008年3月までに安全性を確認しつつ、2 Gy(RBE)ごとに線量増加が行われた。2008年4月から2009年8月まではT1腫瘍は40 Gy(RBE)、T2腫瘍は44 Gy(RBE)で治療された。2009年9月から2010年8月まではT1、T2腫瘍ともに46 Gy(RBE)で治療され、2010年9月から2011年5月までは48 Gy(RBE)まで線量増加された。最終的に2011年6月以降は50 Gy(RBE)で照射を行った。

X線SRT

治療計画CTは、当該時期に可能な範囲での腫瘍の呼吸同期対策として腹部圧迫法を使用した。計画CTの撮像の際にはslow scan CT法または4DCTを用いた。

X線SRTではCTVは設定せず、各位相のGTVの合算をITV(internal target volume)とした。ITVの全方向に5mmのマーヅンを加えたものをPTVと設定した。

ITV の内部にアイソセンターを設定し、処方点とした。治療計画は 8 門以上のビームを使用した non-coplaner 照射、若しくは VMAT を用いて行い、照射した。

処方線量は、腫瘍のサイズ、背景肺の状態、血清 lactate dehydrogenase (LDH)、血清 Krebs von den Lungen-6 (KL-6)などを総合的に判断し、決定した。

照射時の位置照合は、治療計画 CT を再構成した画像を参照し、リニアックから出力される MeV-X 線によるリニアックグラフィやコーンビーム CT で腫瘍の位置及び骨構造を確認することで行った。

フォローアップについて

炭素線治療

照射終了後の初めの 1 年は 1, 3, 6, 9, 12 ヶ月にフォローを行い、その後は 3-6 ヶ月後ごとにフォローを行った。フォロー毎に採血、造影 CT を行った。腫瘍マーカーの増加、若しくは CT で腫瘍サイズが増大し再発が疑われた場合に PET 検査、頭部造影 MRI を追加し、再発の有無を鑑別した。フォロー毎に問診により有害事象を評価した。最終フォローアップ日は 2014 年 3 月 31 日として解析を行った。

X線 SRT

日常診療の中でのフォローアップであり、フォローアップ間隔に明確な方針はなかった。主に採血、胸部単純 X 線写真、CT で再発の有無を確認した。必要に応じ PET 検査や頭部 MRI などの全身精査が追加された。有害事象は診療録の記載に基づいて後ろ向きに情報を収集した。最終フォローアップ日は 2017 年 7 月 31 日とした。

評価項目

評価項目は生存率、局所(腫瘍)制御率、原病生存率、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4 による Grade 3 以上の有害事象とした。

治療効果の比較指標として生存率、局所(腫瘍)制御率を採用した。局所制御とは照射された腫瘍に再発を認めずに維持されている場合を指し、局所再発とはフォローアップのCTにおいて腫瘍の最大長径が再増大を認め、かつ腫瘍マーカーの増加またはPET検査陽性を認める場合とした。腫瘍の増大を認めるが腫瘍マーカーとPET検査で陰性のものは偽増悪と診断し、イベントとしてカウントしなかった。局所再発が疑われた場合や腫瘍マーカーの増大を認める場合は、可

能であれば頭部MRIでの脳転移の評価も行った。他院で局所再発、死亡の情報提供を受けた際には必ずしも画像評価を根拠としないこととした。また、高齢者を対象とした研究であることから肺癌以外による死亡も考慮する必要があり、肺癌死のみを死亡イベントとしてとらえる原病生存率も指標として加えた。生存率、原病生存率は照射開始日から死亡日まで、局所制御率は照射開始日から局所再発確認日までとして算出した。有害事象の評価はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4を用いた。

統計

統計はJMP®PR013.0ソフトウェア(SAS Institute Inc, Cary, NC)を用いて解析した。描図も同ソフトウェアを用いた。生存曲線はKaplan-Meier法を用いて算出し、そのP値はlog-rank testを用いて算出した。P値の有意水準は0.05未満とし、95%信頼区間(confident interval: CI)は両側検定を行った。

結果

炭素線治療の患者背景

男性 48 名 (68.6%)、女性 22 名 (31.4%) の計 70 名が治療された。照射時年齢の中央値は 83 歳 (80 歳-89 歳) であった。観察期間中央値は 82.6 ヶ月 (24.3 ヶ月-128 ヶ月) であった。T stage 別では T1 が 39 例 (55.7%)、T2 が 31 例 (44.3%) であった。組織型は腺癌 45 例 (64.3%)、扁平上皮癌 24 例 (34.3%)、非小細胞肺癌 1 例 (1.4%) であった。処方線量の中央値は 40Gy (RBE) {28-50Gy (RBE)} であった。最終フォローまでに、36 Gy (RBE) 以上の照射された 50 例の中では、照射野内再発は 9 例 (18.0%)、照射野外再発は 12 例 (24.0%)、生存率 42.0% (21 例)、原病生存率は 78.0% (39 例) であった。

表 3 炭素線治療群患者背景

男性	48 (68.6%)
女性	22 (31.4%)
照射時年齢中央値 (歳)	83 (80-89)
観察期間 (月)	82.6 (24.3-128)
T1 腫瘍	39 (55.7%)
T2 腫瘍	31 (44.3%)
組織型	
腺癌	45 (64.3%)
扁平上皮癌	24 (34.3%)
非小細胞肺癌	1 (1.4%)
処方線量中央値 [Gy (RBE)]	40 (28-50)
照射分割回数 (回)	1

X線 SRT の患者背景

男性 60 名 (69.8%)、女性 26 名 (30.2%) の計 86 名が治療された。照射時年齢の中央値は 83 歳 (80-91 歳) であった。観察期間中央値は 36.0 ヶ月 (8-107 ヶ月) であった。T stage 別では T1 が 65 例 (75.6%)、T2 が 21 例 (24.4%) であった。組織型は腺癌 20 例 (23.3%)、扁平上皮癌 22 例 (25.6%)、非小細胞肺癌 4 例 (4.7%)、未確定 40 例 (46.5%) であった。病理の無い症例群 40 例の T stage は T1 が 37 例 (92.5%)、T2 が 3 例 (7.5%) であり、病理のある症例群 46 例の T stage は T1 が 28 例 (60.9%)、T2 が 18 例 (39.1%) であった。処方線量分割の中央値は 50 Gy (40-60 Gy)、4 回 (4 回-10 回) であった。最終フォローまでに、病理のある 46 例の中では、照射野内再発は 7 例 (15.2%)、照射野外再発は 10 例 (21.7%)、生存率 28.3% (13 例)、原病生存率は 67.4% (31 例) であった。

表 4 X線 SRT 群患者背景

男性	60 (69.8%)
女性	26 (30.2%)
照射時年齢中央値(歳)	83 (80-91)
観察期間(月)	36.0 (8-107)
T1 腫瘍	65 (75.6%)
T2 腫瘍	21 (24.4%)
組織型	
腺癌	20 (23.3%)
扁平上皮癌	22 (25.6%)
非小細胞肺癌	4 (4.7%)
未確定	40 (46.5%)
処方線量中央値(Gy)	50 (40-60)
照射分割回数中央値 (回)	4 (4-10)

生存率、局所制御率

3年生存率

炭素線では3年生存率 72.3% (CI:52.7-86.0)、X線 SRT では3年生存率 52.7%

(CI:34.6-70.0)、Log-rank 検定の P 値は 0.10 であり、統計学的有意差を認め

なかった(図 10)。炭素線治療群では全て病理診断で悪性が確認されているが、X

線 SRT 群では 46.5%の症例で病理診断が未確定であるため、病理の有無で分類し

て解析を加えた。炭素線治療群の3年生存率は 72.3% (CI:52.7-86.0)、生存期

間中央値 42.7 ヶ月 (12-128 ヶ月)に対して、X線 SRT 病理なし群の3年生存率

は 58.3% (CI:30.0-82.0)、観察期間中央値は 26.5 ヶ月 (8-101 ヶ月)であり、X線 SRT 病理あり群の 3 年生存率は 47.8% (CI:25.9-70.6)、観察期間中央値は 29.0 ヶ月 (2-107 ヶ月)であった。P 値は 0.10 と統計学的有意差を認めなかったが、X 線 SRT 群で病理のない群は病理のある群よりも常に生存率は上回った(図 11)。

炭素線治療群は線量増加試験であるため、36 Gy (RBE)を閾値として解析を行った。炭素線治療群 36 Gy (RBE)未満の 3 年生存率は 55.0% (CI:22.8-83.5)、36 Gy (RBE)以上の 3 年生存率は 79.3% (CI:55.5-92.2)であった(図 12)。

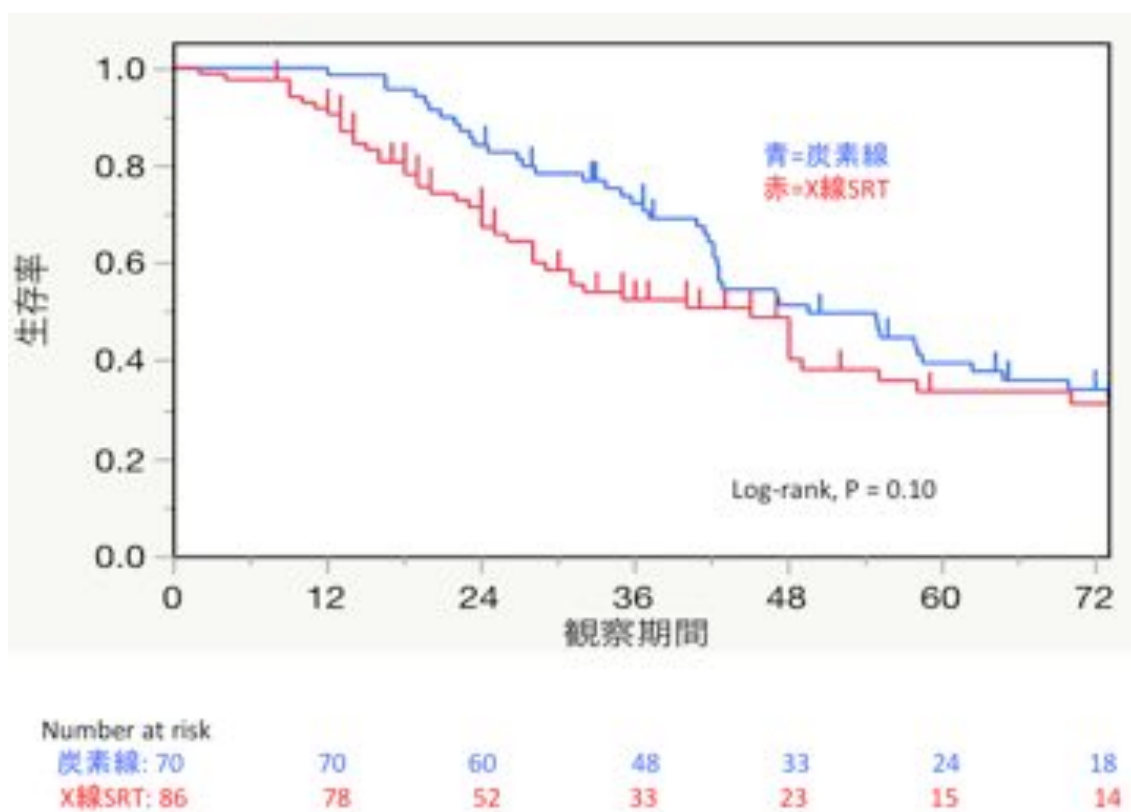


図 10 炭素線と X 線 SRT の生存率(単純比較)

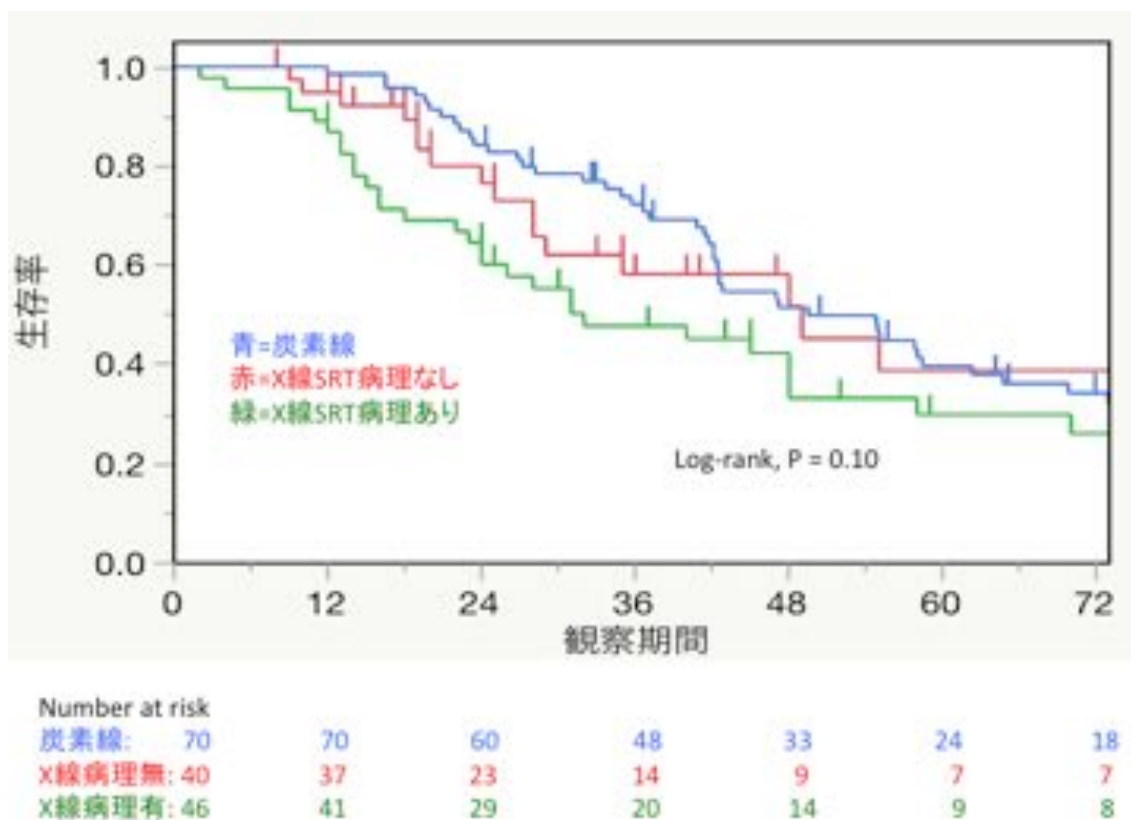
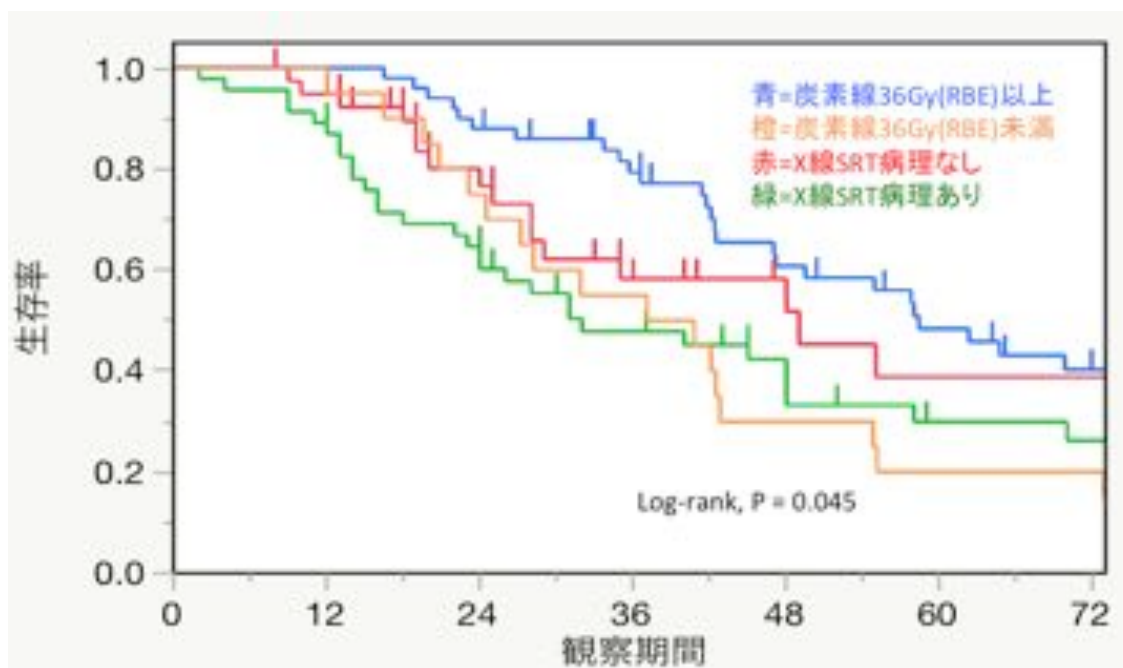


図 11 炭素線と X 線 SRT の生存率(病理の有無での比較)



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72
炭素線36↑:50	50	45	37	27	20	14	
炭素線36↓:20	20	16	12	7	5	5	
X線病理無:40	37	23	14	9	7	7	
X線病理有:46	41	29	20	14	9	8	

図 12 炭素線と X 線 SRT の生存率(病理の有無、炭素線線量別)

3年原病生存率

炭素線では3年原病生存率は81.6% (CI:61.7-92.5)、X線 SRT では3年原病生存率は77.0% (CI:56.3-89.7)、Log-rank 検定の P 値は0.58であり、統計学的有意差を認めなかった(図 13)。炭素線治療群では全て病理診断で悪性が確認されているため、X線 SRT 群で病理の有無で分類して解析すると、X線 SRT 病理なし群の3年原病生存率は86.5% (CI:53.2-88.1)、X線 SRT 病理あり群の3年原病生存率は69.6% (CI:41.4-88.1)であった。P 値は0.27と統計学的有意差を認めなかったが、X線 SRT 群で病理のない群は病理のある群よりも常に原病生存率は上回った(図 14)。炭素線治療群は線量増加試験であるため、36 Gy (RBE)を閾値として解析を行った。炭素線治療群 36 Gy (RBE)未満の3年生存率は64.6% (CI:29.2-89.0)、36 Gy (RBE)以上の3年生存率は88.7% (CI:63.6-97.3)であった(図 15)。

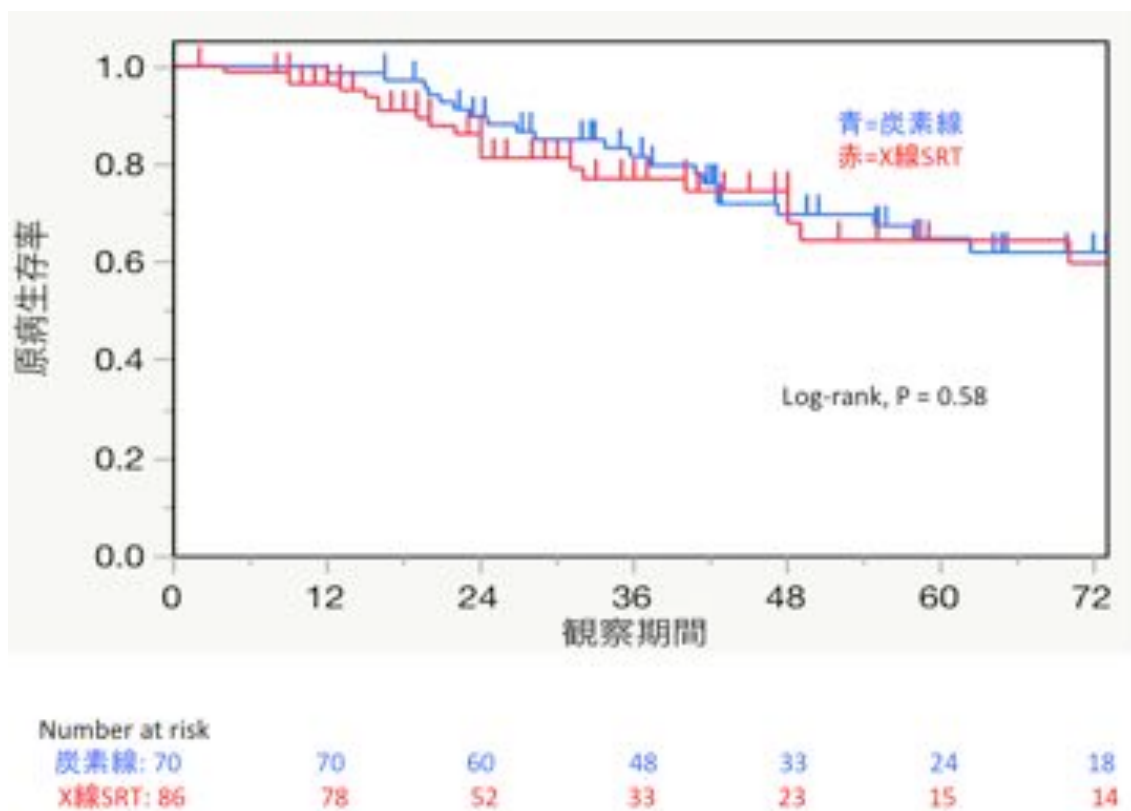
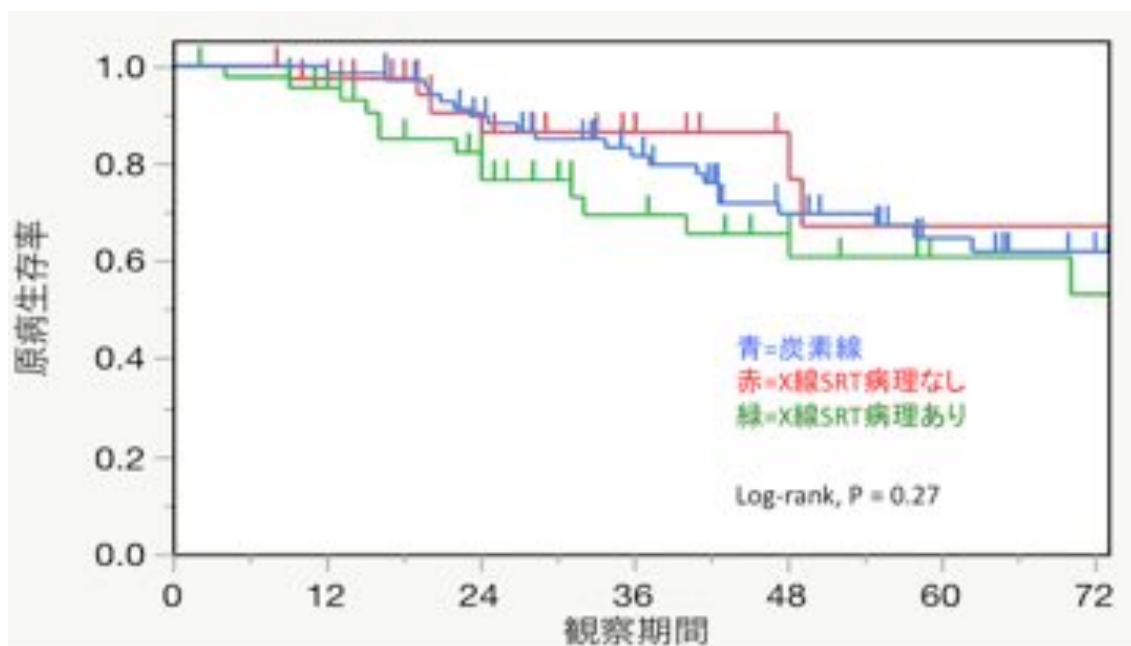
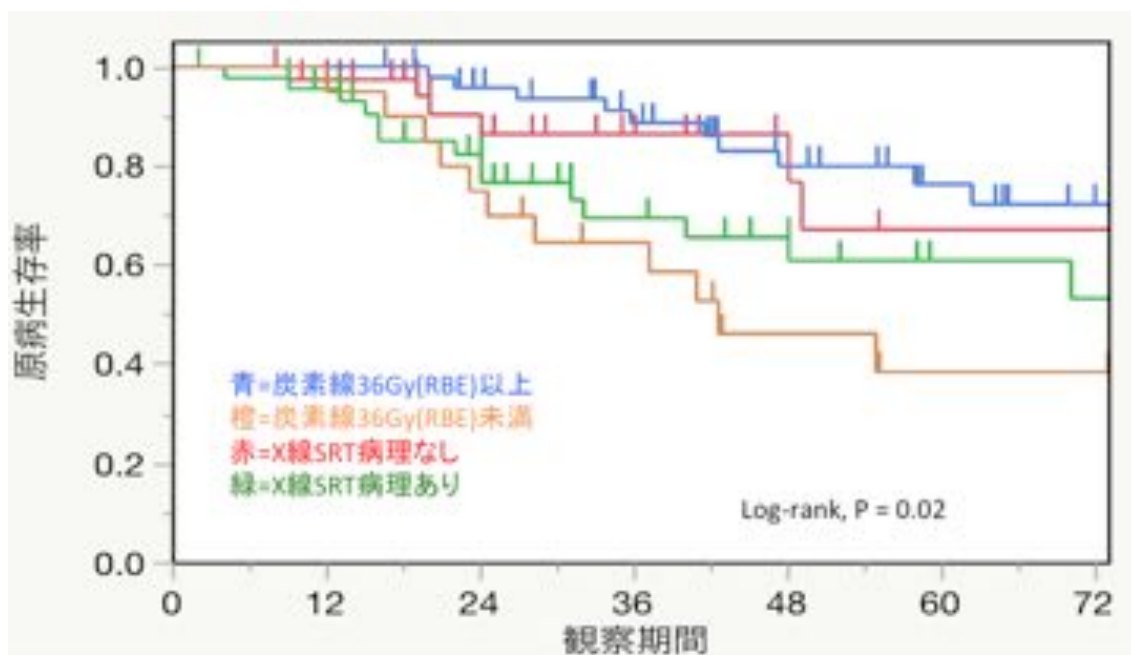


図 13 炭素線と X 線 SRT の原病生存率(単純比較)



Number at risk							
炭素線:	70	70	60	48	33	24	18
X線病理無:	40	37	23	14	9	7	7
X線病理有:	46	41	29	20	14	9	8

図 14 炭素線と X 線 SRT の原病生存率(病理の有無での比較)



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72
炭素線36↑	50	50	45	37	27	20	14	
炭素線36↓	20	20	16	12	7	5	5	
X線病理無	40	37	23	14	9	7	7	
X線病理有	46	41	29	20	14	9	8	

図 15 炭素線と X 線 SRT の原病生存率(病理の有無、炭素線線量別)

3年局所制御率

炭素線では3年局所制御率は78.2% (CI:58.6-90.0)、X線 SRT では3年局所制御率は90.1% (CI:69.5-97.3)、Log-rank 検定の P 値は0.054であり統計学的有意差を認めなかった(図 16)。炭素線治療群では全て病理診断で悪性が確認されているが、X線 SRT 群で病理の有無で分類して解析すると、X線 SRT 病理なし群の3年局所制御率は100%、X線 SRT 病理あり群の3年局所制御率は81.9% (CI:51.6-95.1)であった。これら3群を比較した P 値は0.047と統計学的有意差をもってX線 SRT 病理なし群が高値を示した(図 17)。また、病理なし群でT1腫瘍が92.5%、T2腫瘍が7.5%であるのに対し、病理あり群でT1腫瘍が60.9%、T2腫瘍が39.1%であり、これらの χ^2 二乗検定を行うと P 値は0.0004であり、統計学的有意差をもって病理なし群でT1腫瘍を多く認めた。

炭素線治療群は線量増加試験であるため、36 Gy (RBE)を閾値として解析を行った。炭素線治療群 36Gy (RBE)未満の3年局所制御率は60.0% (CI:26.2-86.4)、36 Gy (RBE)以上の3年局所制御率は85.5% (CI:61.7-95.6)であった。これら4群を比較した P 値は0.001と統計学的有意差をもってX線 SRT 病理あり群が高値、炭素線 36 Gy (RBE)未満の群が低値を示した(図 18)。

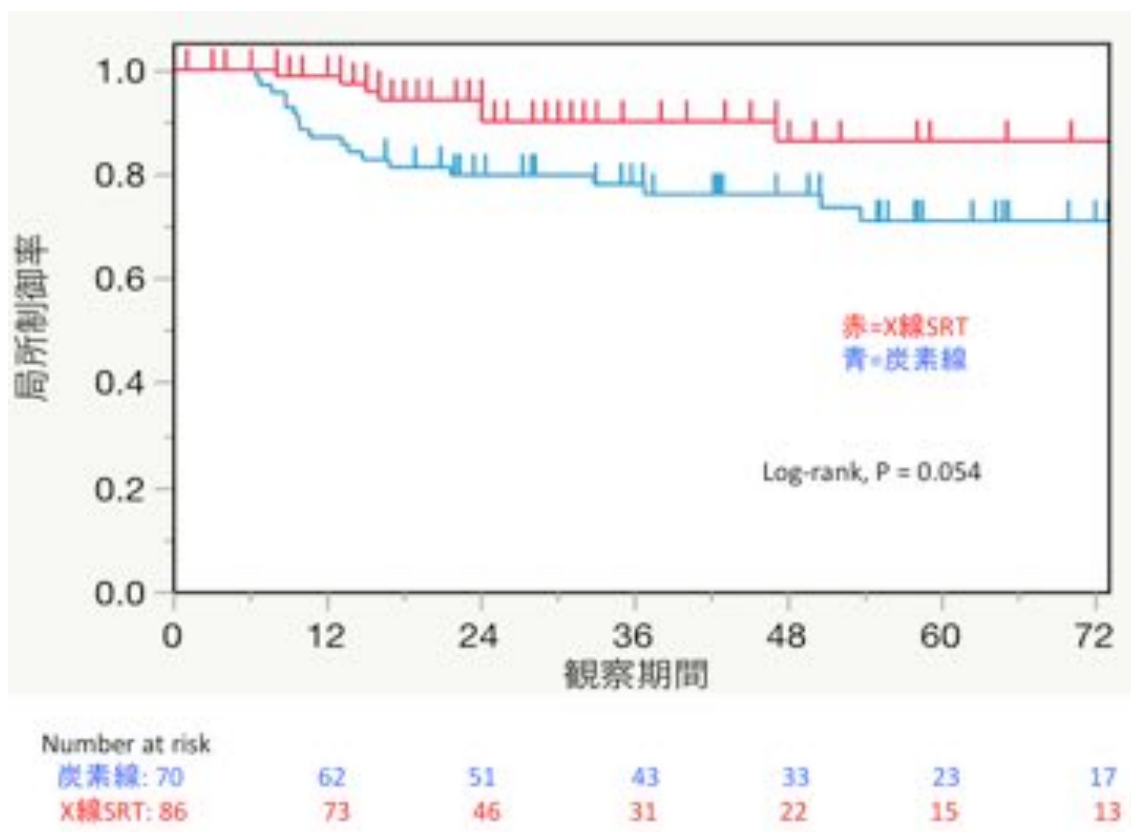


図 16 炭素線と X 線 SRT の局所制御率(単純比較)

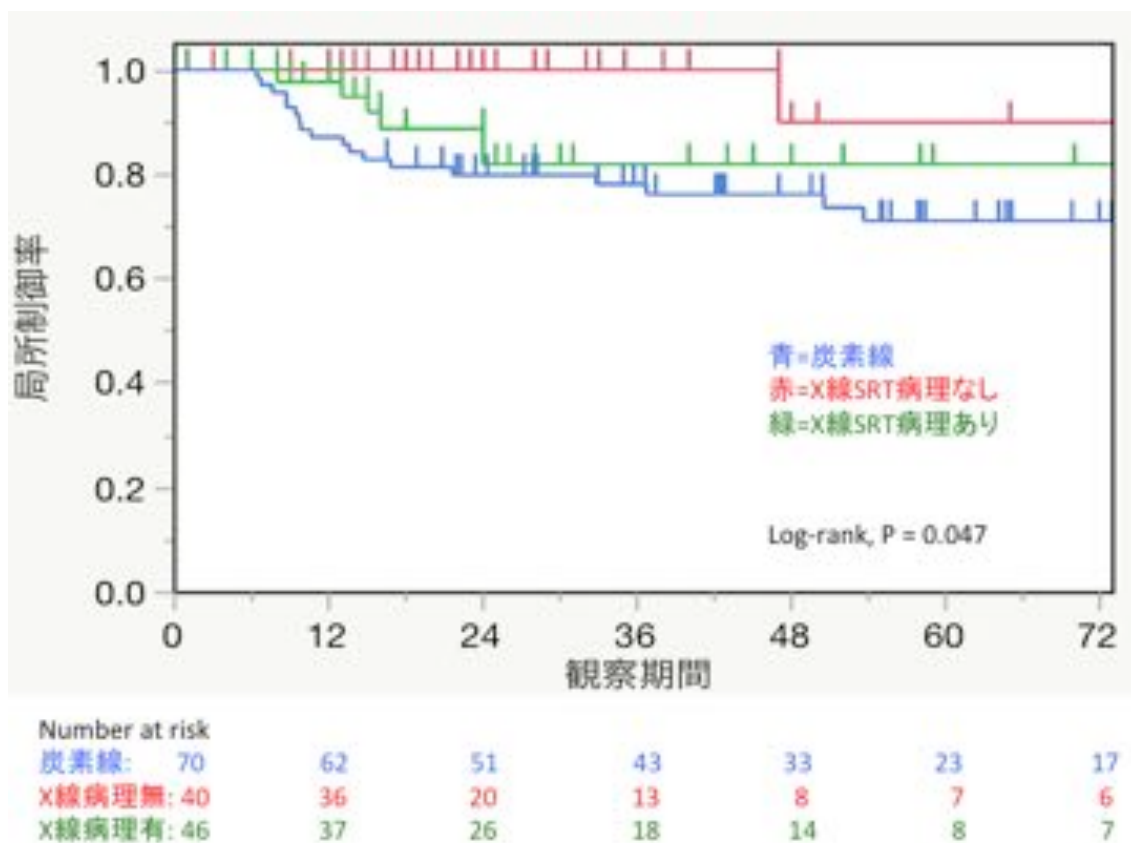


図 17 炭素線と X 線 SRT の局所制御率(病理の有無での比較)

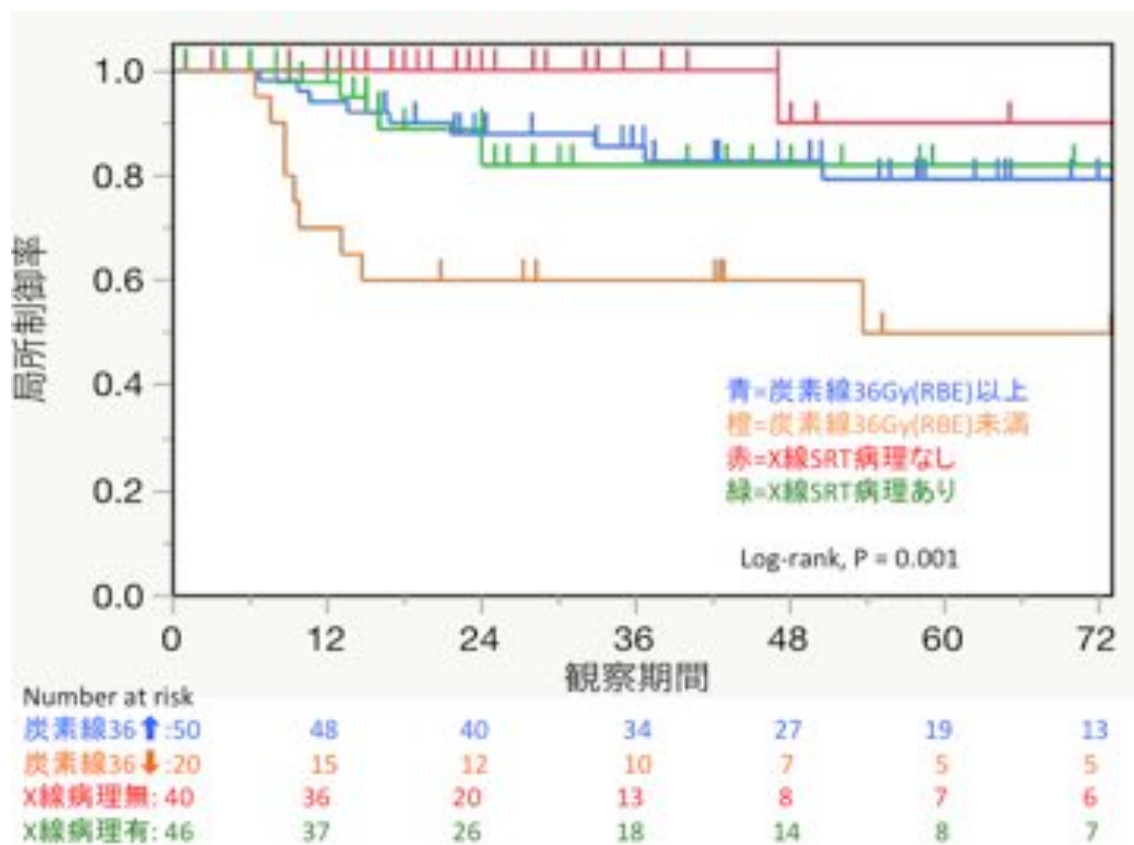


図 18 炭素線と X 線 SRT の局所制御率(病理の有無、炭素線線量別)

有害事象

炭素線治療においては Grade 3 以上の有害事象は認めなかった。X 線 SRT では Grade 3 の皮膚炎(図 19)を 2 例(2.3%)、Grade 3 の肺炎(図 20)を 1 例(1.2%)を認めたが、Grade 4 と Grade 5 の有害事象は認めなかった。



図 19 X 線 SRT による Grade 3 の皮膚炎(左)と線量分布図(右)

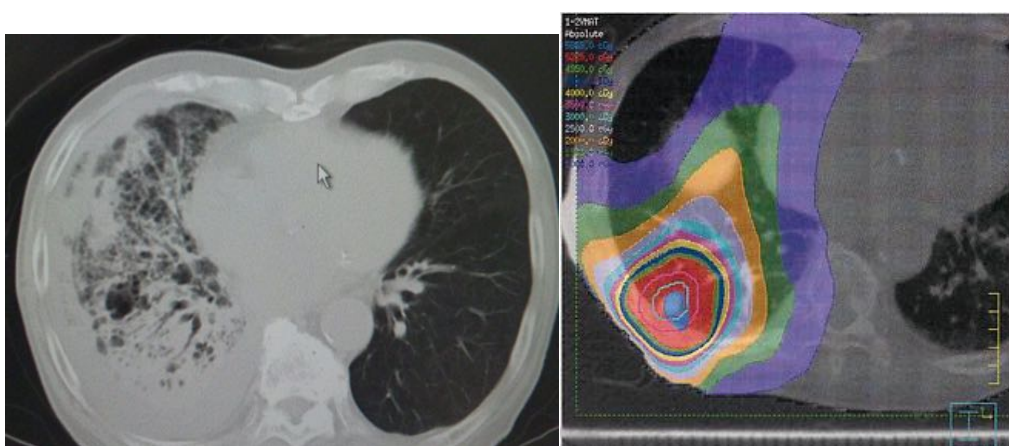


図 20 X 線 SRT による Grade 3 の放射線性肺炎(左)と線量分布図(右)

考察

本研究は I 期肺癌に対する根治的放射線治療として、炭素線治療と X 線 SRT の成績を統計解析した初めての報告である。局所制御率、有害事象ともに概ね同等の結果が得られたが、結果の吟味にあたって異なったスタディデザインの比較であること、病理の有無を考慮すべきであること、処方線量につき留意する必要がある。主なバイアスは表 5 にまとめられる。

比較する 2 つの治療群の研究方法について、炭素線治療は前向きの臨床試験の結果であり、X 線 SRT は後ろ向きの日常臨床の解析であることが大きなバイアスとなる。前向き臨床試験ではある一定の基準に合致するように患者を選択した上で研究が開始され、フォローアップも計画的に綿密に行われる。一方、後ろ向きの研究解析では前向き試験のように一定の条件を合わせることは困難である。炭素線単回治療群では PS が良い患者に絞った対象となっている点、フォローアップが漏れなくなされている点、全て病理組織が得られている点で X 線 SRT 群と同等に比較することは困難である。炭素線治療群では適応条件として PS を 0-2 までとしているが実際には PS が 2 の症例はほぼいない。一方、X 線 SRT 群では PS が 3 の症例でも日常臨床としての治療として含まれる。PS は全身状態を評価するものであるから、局所制御率には影響を及ぼさないと考えられ

るが生存率に対してはバイアスとなり得る。

炭素線単回照射は線量増加試験であり、線量の不足による不十分な治療の可能性は検討されるべきである。単純な局所制御率の比較では、統計学的有意差はなかった($P = 0.054$)ものの、常に炭素線が X 線 SRT を下回る結果であった。これは臨床試験の初期では炭素線単回照射の知見は全くないため、治療成績よりも安全性を優先されたため、試験開始当初の線量は最終的な線量である 50 Gy (RBE) のおよそ半分である 28 Gy (RBE) であった。Yamamoto らはこの臨床試験の結果を解析し、36 Gy (RBE) を境に治療成績に統計学的有意があると報告している。[31] 図 18 より当研究の高齢者のみでの解析でも 36 Gy (RBE) 未満で治療された症例 20 例(全て T2 腫瘍)は照射日後およそ半年ほどから再発を多く認めており、36 Gy (RBE) 未満の炭素線単回照射の 3 年局所制御率は 60.0% と極端に治療成績は劣っている。

X 線 SRT 群では全体の 46.5% で病理所見が得られておらず、これらには良性の腫瘍が含まれる可能性が残される。また、病理組織のない腫瘍 40 例のうち 37 例(92.5%)は T1 腫瘍であり、腫瘍が小さい為に生検が困難であったことが病理診断を得られない要因であったと考えられる。結果として病理診断のない小結節の治療となり、また病理診断が無い故に癌では無い感染症により生じた結節

や良性腫瘍及びカルチノイドなどの低悪性度の腫瘍が含まれる可能性が残され、結果として病理診断のない X 線 SRT 群の 3 年局所制御率は 100% と良好な成績であった。一方、SRT 病理のある群と炭素線治療 36 Gy (RBE) 以上の群ではほぼ同等の局所生存曲線であり、非小細胞肺癌に対する X 線 SRT と炭素線単回照射は同等の局所制御が得られると考えられる。

局所再発は生命予後へも影響すると考えられるため、生存率、原病生存率の解析にも病理の有無、炭素線の処方線量 36Gy (RBE) を境界にして行った。原病生存率が炭素線治療 36Gy (RBE) 未満の群で特に低いのは再発による影響と考えられる (図 12、図 15)。生存率と原病生存率の差分が X 線 SRT 群で大きいことは X 線 SRT 群では肺癌以外で死亡した症例が多いことを示しており、他の致死的な疾患やもともと PS が不良であった症例が SRT 群に多かったことに起因すると考えられ、前向き試験と後ろ向き研究で言及した選択バイアスと関連するものである。

病理のある X 線 SRT 群と炭素線治療 36 Gy (RBE) 以上の群を比較すると、局所制御率がほぼ同等であるのに対し、原病生存率は病理のある X 線 SRT 群が炭素線治療 36 Gy (RBE) 以上の群を下回っている (図 15)。この原因は 3 通りが考えられる。1 つ目としては炭素線治療が前向きの臨床試験であったために治療前の検

査、評価が厳密に行われたことである。日常臨床では病期診断の際に境界領域にある病変は治療機会を無くすという不利益を減らすためにダウンステージすることが一般的である。例としてあげるならば、X線 SRT の治療群では治療前の評価 CT で縦隔リンパ節に臨床的には有意とされない大きさの 8mm 大のリンパ節腫大があったとする。全ての症例で PET 検査も含めて行われないこともあり、正常範囲内とされて I 期肺癌と診断されても、このリンパ節が有意であった場合にはステージが上がることになる。炭素線治療群ではこのような評価を入念に行い、前向き臨床試験という特性からダウンステージとなるような症例は除外されているために I 期肺癌の正診率が高かった可能性が考えられる。しかしながら、X線 SRT 群では後ろ向き調査のためダウンステージで I 期とされた症例の検討を調査することは困難であった。2つ目は炭素線治療では再発後に追加治療が行われたことである。高齢者のため追加治療として化学療法を行うことは困難であり、X線治療群では再発確認後はベスト・サポーターティブ・ケアとなり再発後比較的短期間で死亡するが多かった。一方、炭素線治療では局所再発腫瘍に対する炭素線再照射やリンパ節への照射などの追加治療が可能であったことが死亡までの期間を延長することが可能であったと考えられる。

3つ目は、炭素線による抗腫瘍免疫作用が報告されている点である。基礎研究での報告であるが、マウスに樹状細胞を注射して X 線照射、炭素線照射を行った研究では炭素線で有意に抗腫瘍免疫を刺激し、転移を減らしたと報告されている。[37] 一方、この抗腫瘍免疫作用については反対の報告もあり、自然免疫の誘導にも関わると知られているタンパク質である HMGB1 (high mobility group box 1) の発現をヒトの食道扁平上皮癌に X 線と炭素線を照射して比較した報告では X 線と炭素線で統計学的有意差はなかったとしている。[38] 当研究のデータから炭素線治療 36 Gy (RBE) 以上の群と X 線 SRT 病理ありの群の解析では、36 Gy (RBE) 以上の照射された 50 例の中では最終フォローまでに照射野内再発は 9 例 (18.0%)、照射野外再発は 12 例 (24.0%) であり、病理のある 46 例の中では最終フォローまでに照射野内再発は 7 例 (15.2%)、照射野外再発は 10 例 (21.7%) であり、ほぼ同様の結果であった。また、I 期肺癌の外科治療後の再発様式は単施設であるが、リンパ節再発が 1.4%、遠隔転移が 15.8% と報告されている。[39] 手術ではリンパ節郭清を行える利点があり、手術療法は放射線治療と比べ原発以外の再発は少なかった。以上をまとめると、当研究のデータからは放射線による照射野外の抗腫瘍効果を支持する結果は得られなかった。しかし、X 線 SRT では観察期間が相対的に短いことと、後ろ向きの予後調査から再発部位の確認

が不十分である可能性は残されている。線質の違いによる生存率への影響や抗腫瘍免疫応答に対する知見は、今後のランダム化比較試験の実施、結果の解析に期待される。

表 5 主なバイアス

	生存率	局所制御率	有害事象
炭素線	上げる要素	上げる要素	増やす要素
	入念な病期決定	-	-
	下げる要素	下げる要素	減らす要素
	線量増加試験	線量増加試験	線量増加試験
X線 SRT	上げる要素	上げる要素	増やす要素
	T1が多い	T1が多い	-
	病理なしがある	病理なしがある	-
	不十分なフォローアップ	不十分なフォローアップ	-
	下げる要素	下げる要素	減らす要素
	PS不良を含む	-	不十分なフォローアップ

高齢者に対する I 期肺癌治療の報告

I 期肺癌に対する SRT は、その特徴から高齢者のみの治療成績を解析が複数報告されている。X 線 SRT での報告は高齢者の年齢の区切りが 75 歳や 85 歳などの差異や生存率や局所制御率の評価時点の差異はあるものの複数報告されている。

[40-42] 当研究での X 線 SRT 全体での結果は 3 年生存率 52.7%、3 年局所制御率 90.1%と、既報とほぼ同程度であった。

炭素線治療の報告では Sugane らは 1999 年 4 月から 2003 年 11 月までに炭素線分割照射で治療された 80 歳以上の高齢者の治療成績を 5 年生存率 30.7%、5 年局所制御率は 95.8%、Grade 3 以上の有害事象は認めなかったと報告している。

[43] 炭素線治療においては分割照射と単回照射のいずれが勝るかの結論には至っていない。分割照射において単回照射よりも局所制御率を上回っているが、単回照射は線量増加試験であるため、最終的な至適線量とされる 50 Gy (RBE)/1 回照射との比較が望ましい。

表 6 I 期肺癌に対する X 線 SRT と炭素線治療の報告 [40, 42, 43]

	年齢中央値	T1 の割合 (%)	線量分割 中央値	生存率 (%)	局所制御率 Grade 3 以上の (%) 肺炎
X 線 SRT					
Haasbeek	79 (75-91)	58	60Gy/5fr (3-8fr)	3 年 45	3 年 89 4/193
Hayashi	86 (85-93)	80	48Gy/4fr (48or60Gy/ 4or10fr)	3 年 40.7	3 年 83.1 2/20
炭素線					
Sugane	82 (80-86)	41.40	72GyE/9fr (41.4%) 60GyE/4fr (37.9%) 52.8GyE/4fr (20.7%)	5 年 30.7	5 年 95.8 0/28

有害事象

有害事象は X 線 SRT においても、炭素線単回治療においても Grade 3 以上の症状が生じる頻度は極めて低いものであった。皮膚炎は、図 19 のごとく胸壁が薄く、末梢肺に腫瘍が存在し、腫瘍が大きい場合に皮膚線量が高くなる症例で認めた。これは治療計画の際に線量分布を確認することにより予測し得る有害事象であり、皮膚線量を低減させるような治療計画を行うことで回避可能であると考えられる。実際に Grade 3 の皮膚炎を生じた 2 症例は X 線 SRT の初期に用いられた多門照射で治療された症例であり、inverse planning に基づく VMAT で作成した治療計画では皮膚線量を制限して作成しており、Grade 3 に至る皮膚障害は生じていない。

X 線 SRT で認めた放射線性肺炎は抗生物質、ステロイド、酸素投与による治療で軽快しており、死の危険の迫る Grade 4 まで至ることはなかった。間質性肺炎は以前より放射線肺臓炎を起こす危険性が高いことが知られていたため、当研究で治療された症例も予め間質性肺炎と疑われる症例は治療対象外とされている。Yamashita らは間質性肺炎以外にも血清の KL-6 と surfactant protein-D (SP-D) が事前に放射線肺臓炎のリスクを予測できるバイオマーカーであると報告しており、有害事象の発生率を下げることに寄与すると考えられ

る。[44]

Yamamoto らは炭素線単回照射の線量増加試験では Grade 3 の胸壁痛は 218 例中 1 例と報告しているが、その線量増加試験の 80 歳以上の解析を行った Karube らの報告では Grade 3 の疼痛は認めなかったが鎮痛薬を必要とする Grade 2 の疼痛は 70 例中 5 例(7.1%)と低値であった。[31, 32] これらの炭素線単回照射の有害事象評価は前向き臨床試験であったため情報収集がなされていたが、X 線 SRT ではカルテ記載に基づく調査であったため十分な情報は得られず X 線 SRT による疼痛の出現率は評価できなかった。

間質性肺炎合併

間質性肺炎に肺癌が合併することは多く、肺癌治療の際に問題となる合併症の一つである。[45-47] 間質性肺炎は放射線治療のみならず、手術、化学療法による侵襲でも増悪することが知られており、肺癌が合併した場合はベスト・サポートィブ・ケア(BSC: best supportive care)を選択されることが一般的である。間質性肺炎に合併した I 期肺癌は早期に発見されておきながら、肺癌治療に伴う放射線肺臓炎の懸念からただ単に病状の進行を待つのみという状況に陥るということであり、医学的に大きな課題である。

Nakajima らは間質性肺炎を合併している肺癌患者に対して炭素線治療を施行した臨床経験を報告している。[48] Nakajima らによると X 線 SRT で治療困難とされた 29 症例に対して、CTCAE (ver3.0) での評価で Grade 3 が 8 例 (28%)、Grade 2 が 12 例 (41%)、Grade 1 が 9 例 (31%) と安全に治療ができたと報告している。

[48] 肺の線量評価においては、平均肺線量 (MLD) は 3.5Gy (RBE)、肺に 20 Gy (RBE) 以上照射された割合 ($V_{20\text{Gy (RBE)}}$) が 6.2%、 $V_{15\text{Gy (RBE)}}$ が 7.1% であり、これは本邦で施行された肺癌 IA 期に対する SRT の多施設共同臨床試験 3 相試験 (JCOG1408) における線量制限が $\text{MLD} \leq 18 \text{ Gy}$ 、 $V_{20\text{Gy}} \leq 20\%$ 、 $V_{15\text{Gy}} \leq 25\%$ であることを考慮すると、極めて低い数値である。[48, 49] 炭素線治療ではその物理的特性から腫瘍周囲の肺実質へ照射される線量が極めて少ないことから間質性肺炎を増悪させるリスクが低いと考えられる。

再照射

局所再発時に初期治療で手術療法を受けた患者では残存肺機能によっては追加切除という選択肢が有り得るが、放射線治療の場合は根治治療の際に標的の近傍にある危険臓器の耐容線量上限近くまで照射されている場合が多いため、従来の照射方法を用いた再照射が容認される場合は少なかった。SRT が普及する

以前には、再照射は有害事象が生じるまでに死亡が予想される症例に対して症状緩和のための照射として選択される場合が主であった。

SRT の出現により、狭い範囲に線量を集中させられるという特徴を生かし、再照射の報告も増えている。[50-56] SRT を用いた再照射は多くの論文で根治的治療に用いられており、2 年生存率は 27%-74.4%、Grade 4 および 5 の有害事象は 1%-5%と報告されており、再治療としては容認できる治療方法といえる。

[51, 53, 55] 炭素線の再照射については、炭素線治療そのものができる施設に限られることから、その報告も限られる。Karube らは、I 期肺癌に対して炭素線治療を行い、照射野内再発を認めた症例に対して炭素線治療が行われた 29 症例の臨床経験を報告している。[57] 再照射後の観察期間中央値は 29 ヶ月と長くないが、Grade 3 以上の照射による有害事象は認めず、再照射後 2 年の生存率は 69.0%(CI:50.3-83.0)、2 年局所制御率は 66.9%(CI:47.5-81.9)、2 年無病生存率は 51.7%(CI:34.1-68.9) (図 21、図 22、図 23)であり、再治療としては安全かつ有用と考えられる成績を報告している。炭素線と同様に局所集中性の良い陽子線の再照射の治療では、肺門中枢への照射が含まれており Grade 4 の食道炎を報告している。[58] Karube らの報告には中枢型肺癌の症例は含まれておらず、いかに局所集中性が高いからとはいえ再照射を行う際には十分に危険

臓器との位置関係を検討する必要があるが、I 期肺癌の大半は肺野辺縁に存在することから多くの症例で再照射を検討される余地は多く残されている。

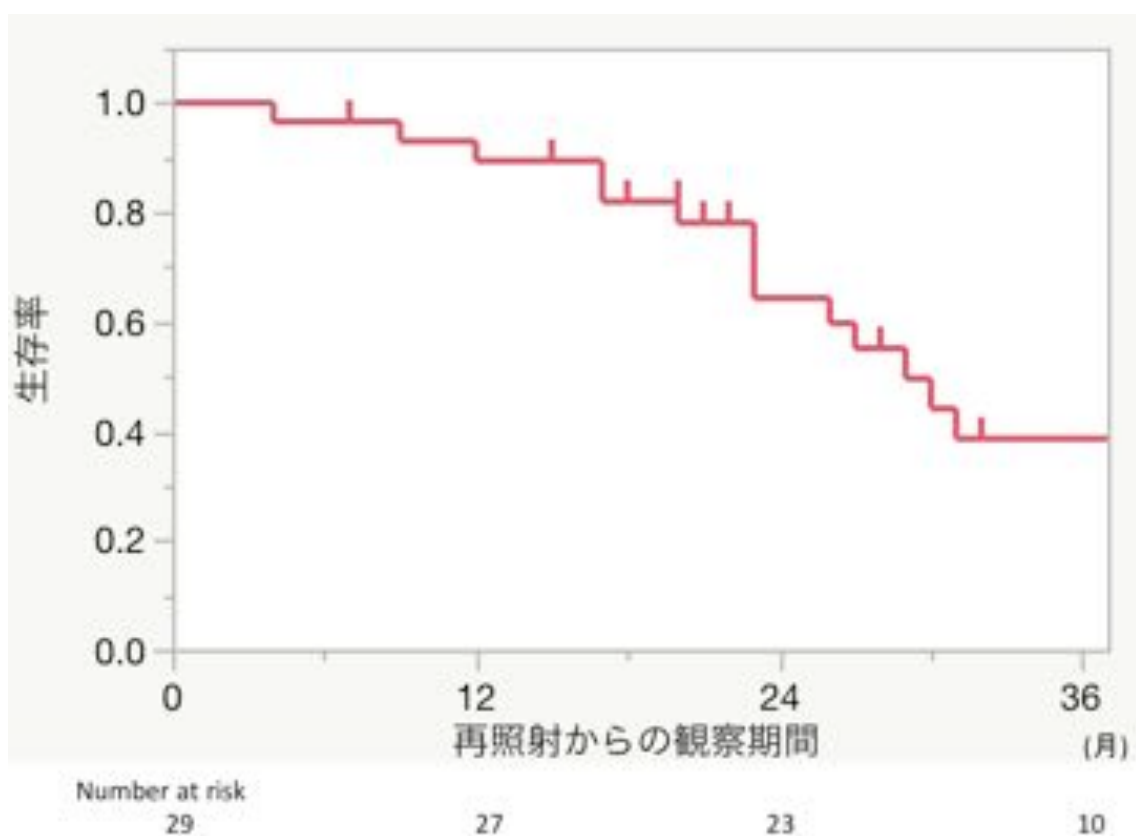


図 21 炭素線再照射後の生存率曲線
Karube ら [57] の情報提供に基づいて作成

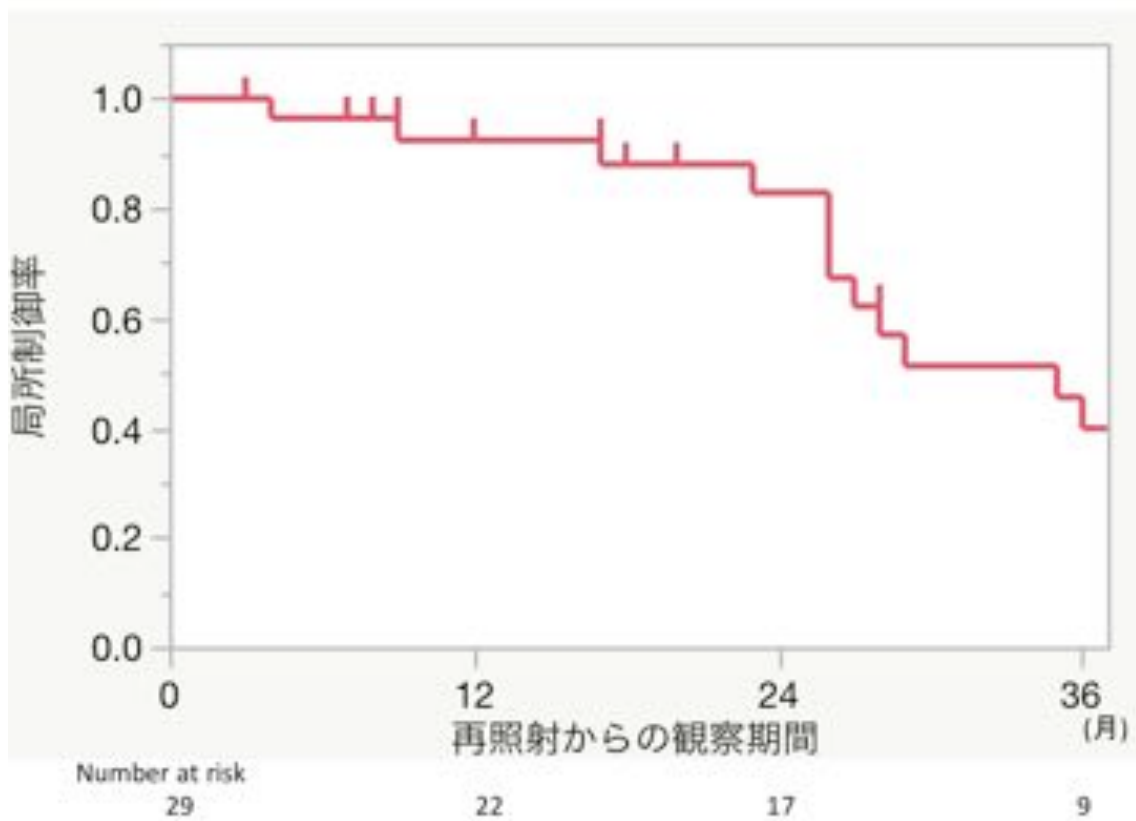


図 22 炭素線再照射後の局所制御率曲線
 Karube ら [57] の情報提供に基づいて作成

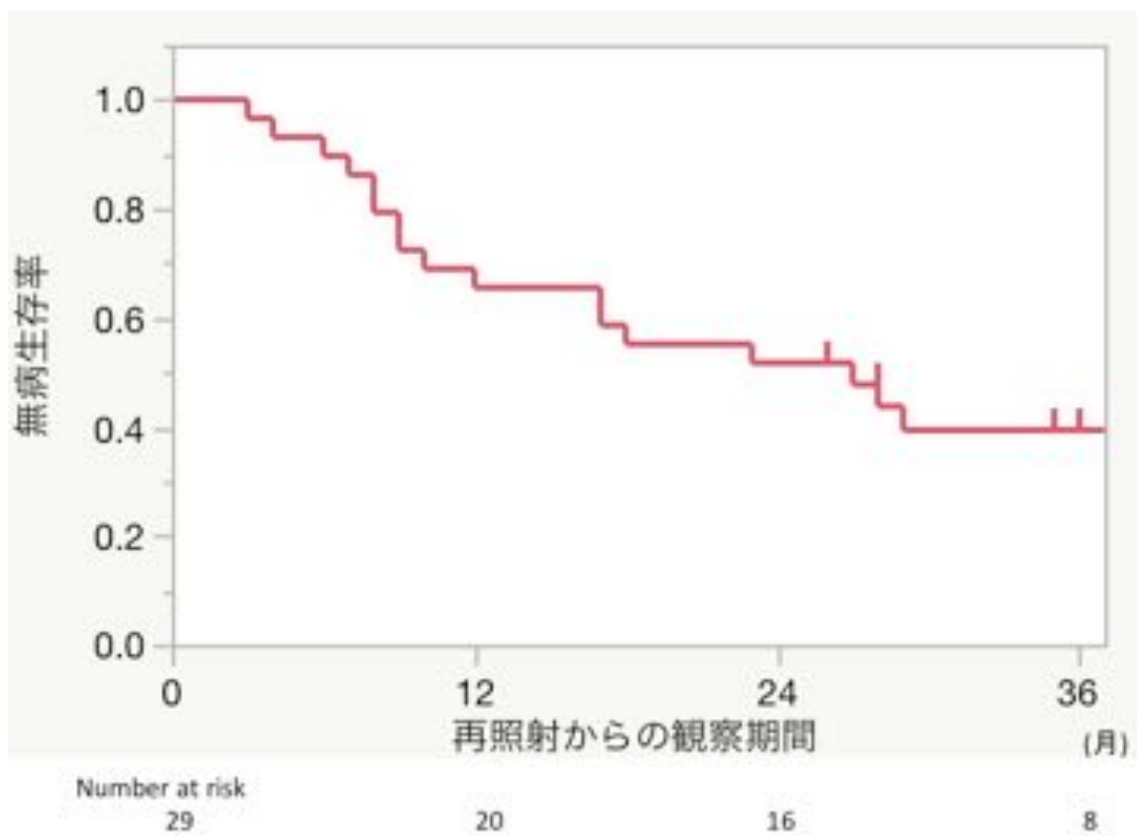


図 23 炭素線再照射後の生存率曲線
 Karube ら [57] の情報提供に基づいて作成

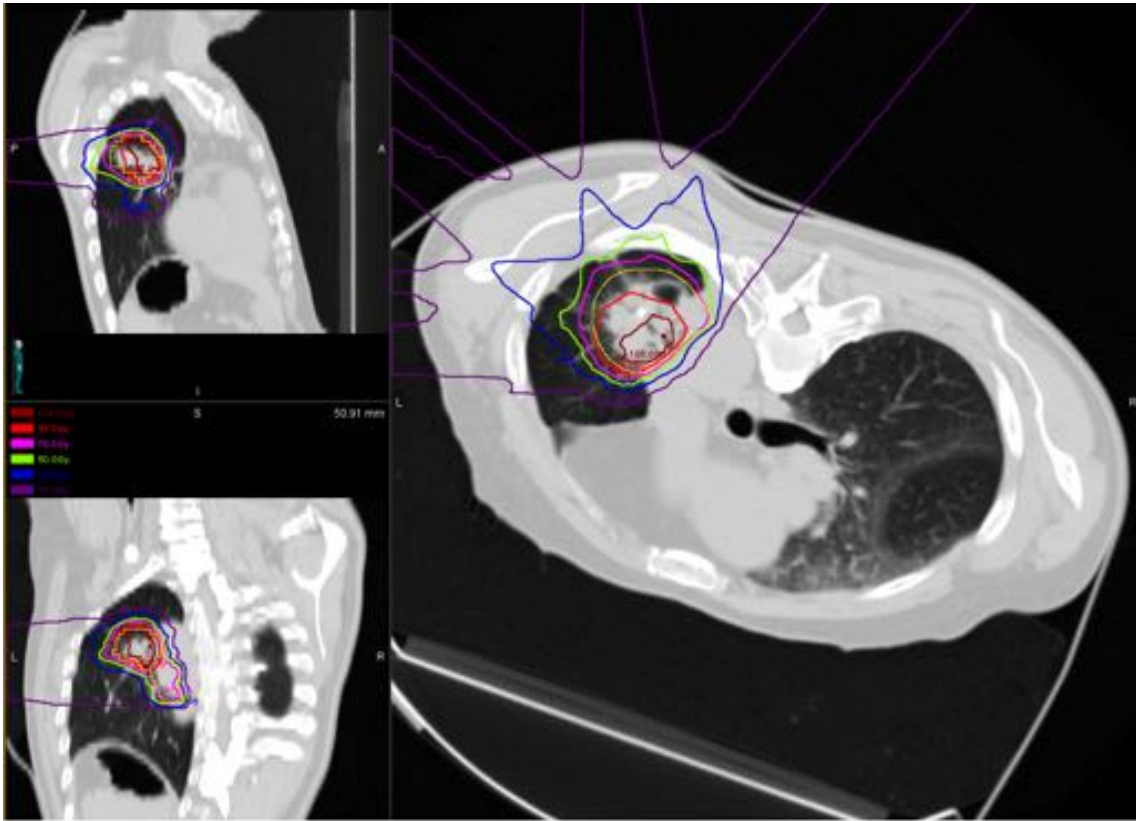


図 24 炭素線再照射時の線量分布合算図(例 1)

初回治療と再照射は同様のビーム方向を選択

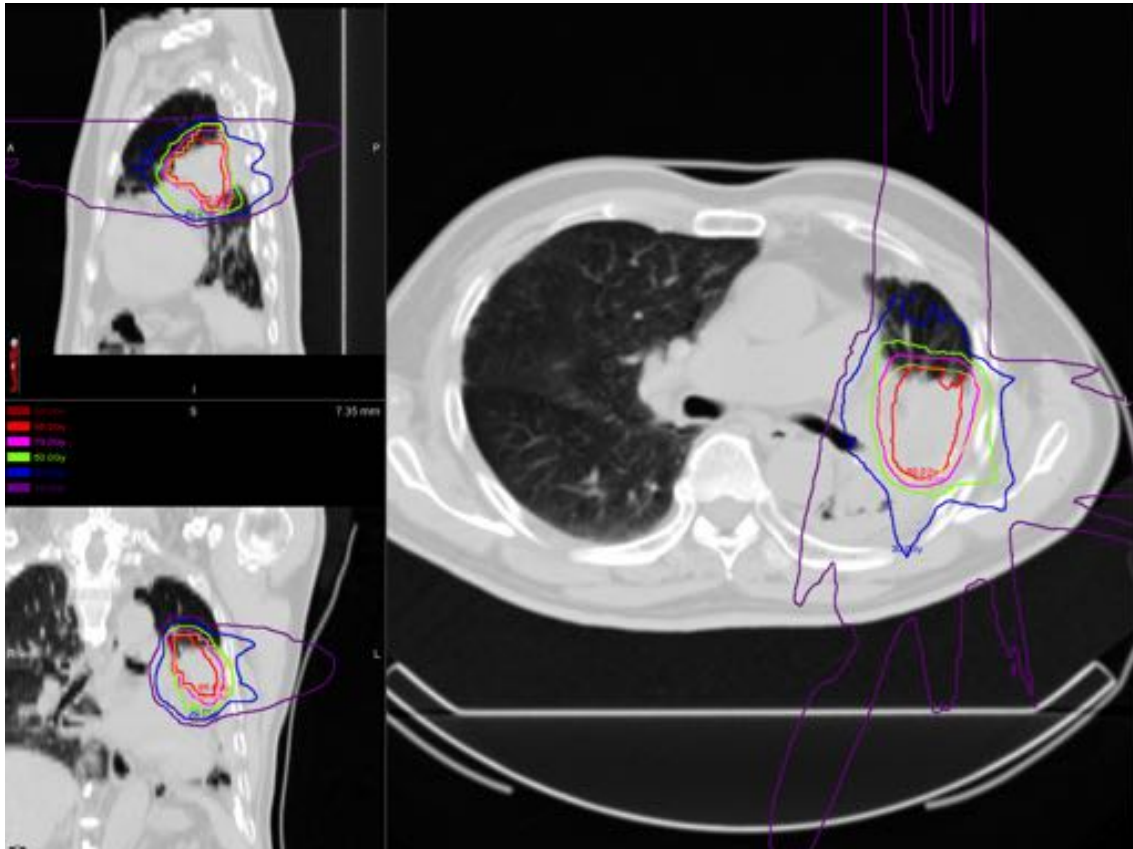


図 25 炭素線再照射時の線量分布合算図(例 2)

初回治療と再照射は異なったビーム方向を選択

再発腫瘍は初回照射時の放射線性肺炎のため CT のみでの評価は困難であった。
腫瘍マーカーと PET で再発を確認、再照射時の標的は PET の高集積に基づいて
決定している。

炭素線治療の利点

間質性肺炎合併の高リスク症例、再照射において、炭素線治療は X 線 SRT よりも有用性の高い治療であると考えられる。Ebara らは I 期肺癌に対する X 線 SRT と炭素線治療の線量分布を解析し、標的の中心を処方点として標的内の均一性指標:HI (homogeneity index:標的内の最大線量/最小線量)には統計学的有意差は認めないものの、処方線量の一致性の指標 Ci:(conformity index:目標最小線量で囲まれる体積/標的体積)は炭素線治療において統計学的有意差をもって低いことを報告している。[59] これは、線量評価点が標的の中心で、かつ X 線 SRT と炭素線治療では PTV 内の均一性は同等でありながら炭素線治療は処方線量が守られているということであり、X 線 SRT では炭素線治療よりも多く標的の外にも線量が分布しているということである。炭素線の一般的な物理的性質のみならず、I 期肺癌治療の線量解析においても標的外の正常組織に対する照射線量を低減できることを示している。間質性肺炎合併や再照射などの高いリスクを伴う症例において優位性があると考えられる。

費用について

2017年の時点で、炭素線治療は厚生労働省の定める診療報酬制度で保険適応となる疾患は切除非適応の骨軟部腫瘍のみであり、その他の疾患は先進医療に位置付けられている。診療報酬点数はその医療行為に対する技術的な評価、材料のコスト、人件費、財政状況などの社会的側面などが加味されて決定されるため、その医療行為の絶対的な評価ができるわけではないが、保険適応となった炭素線治療の診療報酬は240万円ほどである。先進医療による自費負担分の請求額が300-350万円であることも考慮すると、炭素線治療は非常に高額な負担である。この要因は主に設備のためである。X線治療に用いられる直線加速器の費用は、搭載されている機能などによるが、最新機器の定価額で10億円ほどであるが、炭素線治療を行う設備費用には加速器の設置に伴う建屋建設なども含まれるため100億円を超える初期投資が必要と試算される。また、ビームラインを形成する超電導磁石そのものも高額である。さらにこれらの機器は定期的なメンテナンスを必要とし、それには高度な知識を持った技術者が不可欠であり、資材や人件費を無視することはできない。一般に工業製品などは量産化・普及することでコストダウンに繋がるが、現時点でコストダウンになるほどの炭素線治療施設の急速な増加は見込まれない。シンクロトロン的小型化や炭素

線治療の普及そのものがメンテナンスのコストを下げることに繋がると考えられるが、X線 SRT の保険請求額は 63 万円(平成 28 年診療報酬)であり、現時点での費用負担の隔たりは大きい。

費用は社会・経済により決まる側面がありこれに科学的根拠を求めることは困難であるが、現状の費用負担の差は大きく、局所制御率と安全性は同程度であることを考慮すると炭素線治療が X 線による治療に勝るとは言い難い。

展望

炭素線治療は新しい放射線治療であり、その知見は X 線による放射線治療と比べて限られている。当研究では炭素線単回照射の比較であるが、照射回数に関しては 1 回が良いのか分割照射が良いのかの結論も十分には評価されていない。また、本邦では炭素線治療施設は複数稼働しており、多施設共同で同一のプロトコルで成績を評価することも望まれる。

また、炭素線治療は RBE が 2-3 倍とされているが SOBP の範囲で LET の不均一性は以前から議論されている。LET が主に抗腫瘍効果に影響を及ぼすため、炭素イオン以外の重イオンを組み合わせた LET-based 処方による治療は強い関心を集めるものであり、今後の臨床試験に期待される。

結論

炭素線治療では処方線量が 36 Gy (RBE) を境に低線量では再発が多く、不十分な治療であった。X 線 SRT では病理の無い群は良性腫瘍や低悪性度腫瘍の混在の可能性があり、I 期肺癌の治療成績の評価としては不適當と考えられた。最終的に炭素線治療は 36 Gy (RBE) 以上で治療した群と X 線 SRT 病理の有る群で解析を行った。

高齢者に対する I 期肺癌の初期治療として、炭素線単回照射 36 Gy (RBE) 以上の群と X 線 SRT 病理ありの群の局所制御率はほぼ同等の成績であり、有害事象はいずれにおいても低頻度であった。

謝辞

長年にわたる粒子線治療の発展に尽力され、種々の臨床試験を牽引された国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所前理事・フェローの辻井博彦先生、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所病院臨床クラスタ長の鎌田正先生、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所病院治療課課長の辻比呂志先生、炭素線による肺癌の放射線治療につき臨床試験を牽引され炭素線の有用性を世に知らしめました公益財団法人ちば県民保健予防財団理事長の藤澤武彦元千葉大学教授、宮本忠明先生、これまでの臨床試験と現在の炭素線治療につき精力的に活躍されておられます山本直敬先生、中島美緒先生には長年の貴重な臨床データを賜り、篤く御礼申し上げます。

東京大学医学部放射線科准教授の中川恵一先生には放射線医学総合研究所で勤務する機会、また大学院博士課程のご指導を賜り、東京大学医学部放射線科講師山下英臣先生から放射線科診療、臨床研究に際して細やかな指導を賜りました。また、中川先生、山下先生は長年にわたり東京大学医学部附属病院で勤務され、I期肺癌の定位放射線治療に関しても精力的に治療を行われておりました。本研究における貴重な臨床データを惜しみなく提供して下さり、大変感謝

申し上げます。

最後に、善良な日本国民であった父・勝敏、母・和子を偲び、この学位論文
を捧げたいと思います。

参考文献

1. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H. 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;44:388-396.
2. 厚生労働省. 平成 29 年我が国の人口動態(平成 27 年までの動向) 2017.
3. Kay FU, Kandathil A, Batra K, Saboo SS, Abbara S, Rajiah P. Revisions to the tumor, node, metastasis staging of lung cancer (8th edition): Rationale, radiologic findings and clinical implications. *World journal of radiology* 2017;9:269-279.
4. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp MM, Dilling TJ, Dobelbower M, Doebele RC, Govindan R, Gubens MA, Hennon M, Horn L, Komaki R, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Leisch LJ, Lilenbaum R, Lin J, Loo BW, Jr., Martins R, Otterson GA, Reckamp K, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Stevenson J, Swanson SJ, Tauer K, Yang SC, Gregory K, Hughes M. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, nccn clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:504-535.

5. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage i non-small cell lung cancer: Implications for early detection. *Chest* 2007;132:193-199.
6. 厚生労働省. <がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針 (健発第 0331058 号平成 20 年 3 月 31 日厚生労働省健康局長通知別添)> 2016.
7. 厚生労働省. <がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針 (健発第 0331058 号平成 20 年 3 月 31 日厚生労働省健康局長通知別添)> 2015.
8. Koizumi K, Haraguchi S, Hirata T, Hirai K, Mikami I, Fukushima M, Okada D, Yamagishi S, Enomoto Y, Nakayama K, Akiyama H, Tanaka S. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery for lung cancer patients aged 80 years or more. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9:14-21.
9. Yamamoto K, Alarcon JP, Medina VC, Garcia-Zarza A, Guillen JP, Armengod EB, Romeu FP. Surgical results of stage i non-small cell lung cancer: Comparison between elderly and younger patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:21-25.
10. Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, Itsukaichi H, Eguchi-Kasai K, Ohara H. Irradiation of mixed beam and design of spread-out bragg peak for heavy-ion radiotherapy. *Radiat Res* 1997;147:78-85.

11. Schaffner B, Kanai T, Futami Y, Shimbo M, Urakabe E. Ridge filter design and optimization for the broad-beam three-dimensional irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Med Phys* 2000;27:716-724.
12. Haettner E, Iwase H, Kramer M, Kraft G, Schardt D. Experimental study of nuclear fragmentation of 200 and 400 mev/u (12)c ions in water for applications in particle therapy. *Phys Med Biol* 2013;58:8265-8279.
13. Tessonnier T, Bohlen TT, Ceruti F, Ferrari A, Sala P, Brons S, Haberer T, Debus J, Parodi K, Mairani A. Dosimetric verification in water of a monte carlo treatment planning tool for proton, helium, carbon and oxygen ion beams at the heidelberg ion beam therapy center. *Phys Med Biol* 2017;62:6579-6594.
14. Kanai T, Endo M, Minohara S, Miyahara N, Koyama-Ito H, Tomura H, Matsufuji N, Futami Y, Fukumura A, Hiraoka T, Furusawa Y, Ando K, Suzuki M, Soga F, Kawachi K. Biophysical characteristics of himac clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:201-210.
15. Imamura M, Murata T, Akagi K, Tanaka Y, Imamura M, Inoue K, Mizuma N, Kobayashi Y, Watanabe H, Hachiya M, Akashi M, Furusawa Y, Yamanaka H, Takahashi S, Nakano T, Nagaoka S, Ohnishi T, Obiya Y, Harada K.

- Relationship between let and rbe values for escherichia coli determined using carbon ion beams from the tiara cyclotron and himac synchrotron. *J Gen Appl Microbiol* 1997;43:175-177.
16. Inaniwa T, Kanematsu N, Matsufuji N, Kanai T, Shirai T, Noda K, Tsuji H, Kamada T, Tsujii H. Reformulation of a clinical-dose system for carbon-ion radiotherapy treatment planning at the national institute of radiological sciences, japan. *Phys Med Biol* 2015;60:3271-3286.
17. 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.
18. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, Ozeki Y, Aoki T, Watanabe M, Kusano S. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: A preliminary experience. *Cancer* 1998;82:1062-1070.
19. Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, Wong JR, Kusano S. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage i non-small cell lung cancer: A 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

2001;51:666-670.

20. Shibamoto Y, Hashizume C, Baba F, Ayakawa S, Manabe Y, Nagai A, Miyakawa A, Murai T, Iwata H, Mori Y, Mimura M, Ishikura S. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage i nonsmall cell lung cancer: A multicenter study. *Cancer* 2012;118:2078-2084.
21. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, Fakiris A, Bezjak A, Videtic G, Johnstone D, Fowler J, Gore E, Choy H. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2010;303:1070-1076.
22. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson KA, Lund JA, Morhed E, Nilsson K, Levin N, Paludan M, Sederholm C, Traberg A, Wittgren L, Lewensohn R. Outcome in a prospective phase ii trial of medically inoperable stage i non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-3296.
23. Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Xu B, Fukumoto S, Chang TC, Fujita K, Oita M, Miyasaka K, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Tolerance of

- organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:126-135.
24. Xia T, Li H, Sun Q, Wang Y, Fan N, Yu Y, Li P, Chang JY. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage i/ii non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:117-125.
25. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama Y, Onimaru R, Kozuka T, Kunieda E, Saito T, Nakagawa K, Hareyama M, Takai Y, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Ishikura S. Prospective trial of stereotactic body radiation therapy for both operable and inoperable t1n0m0 non-small cell lung cancer: Japan clinical oncology group study jcog0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:989-996.
26. Koto M, Takai Y, Ogawa Y, Matsushita H, Takeda K, Takahashi C, Britton KR, Jingu K, Takai K, Mitsuya M, Nemoto K, Yamada S. A phase ii study on stereotactic body radiotherapy for stage i non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2007;85:429-434.
27. Ricardi U, Frezza G, Filippi AR, Badellino S, Levis M, Navarria P, Salvi F,

- Marcenaro M, Trovo M, Guarneri A, Corvo R, Scorsetti M. Stereotactic ablative radiotherapy for stage i histologically proven non-small cell lung cancer: An italian multicenter observational study. *Lung Cancer* 2014;84:248-253.
28. Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, Koto M, Tsujii H, Mizoe J-e, Kamada T, Kato H, Yamada S, Morita S, Yoshikawa K, Kandatsu S, Fujisawa T. Carbon ion radiotherapy for stage i non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003;66:127-140.
29. Miyamoto T, Baba M, Sugane T, Nakajima M, Yashiro T, Kagei K, Hirasawa N, Sugawara T, Yamamoto N, Koto M, Ezawa H, Kadono K, Tstyii H, Mizoe J-E, Yoshikawa K, Kandatsu S, Fujisawa T, Working Grp Lung C. Carbon ion radiotherapy for stage i non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week. *J Thorac Oncol* 2007;2:916-926.
30. Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, Koto M, Sugawara T, Yashiro T, Kadono K, Ezawa H, Tsujii H, Mizoe JE, Yoshikawa K, Kandatsu S, Fujisawa T, Working Group for Lung C. 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.

31. Yamamoto N, Miyamoto T, Nakajima M, Karube M, Hayashi K, Tsuji H, Tsujii H, Kamada T, Fujisawa T. A dose escalation clinical trial of single-fraction carbon ion radiotherapy for peripheral stage i non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:673-680.
32. Karube M, Yamamoto N, Nakajima M, Yamashita H, Nakagawa K, Miyamoto T, Tsuji H, Fujisawa T, Kamada T. Single-fraction carbon-ion radiation therapy for patients 80 years of age and older with stage i non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:542-548.
33. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
34. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, Ewing M, Abdulrahman R, DesRosiers C, Williams M, Fletcher J. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase ii study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-4839.
35. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*

1997;111:1710-1717.

36. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek E, Jr. The 7th lung cancer tnm classification and staging system: Review of the changes and implications.

World journal of radiology 2012;4:128-134.

37. Ando K, Fujita H, Hosoi A, Ma L, Wakatsuki M, Seino KI, Kakimi K, Imai T, Shimokawa T, Nakano T. Intravenous dendritic cell administration enhances suppression of lung metastasis induced by carbon-ion irradiation. *J Radiat Res*

2017;58:446-455.

38. Yoshimoto Y, Oike T, Okonogi N, Suzuki Y, Ando K, Sato H, Noda SE, Isono M, Mimura K, Kono K, Nakano T. Carbon-ion beams induce production of an immune mediator protein, high mobility group box 1, at levels comparable with x-ray irradiation. *J Radiat Res* 2015;56:509-514.

39. 野中 誠(昭和大学 医学部第 1 外科) 大正, 福隅 正臣, 片岡 大輔, 山本 滋, 手取屋 岳夫, 堀地 直也, 扇谷 芳光, 九島 巳樹, 国村 利明. 原発性 i 期肺癌術後再発転移例の検討. *日本胸部臨床* 2005;64:258-264.

40. Hayashi S, Tanaka H, Kajiura Y, Ohno Y, Hoshi H. Stereotactic body radiotherapy for very elderly patients (age, greater than or equal to 85 years) with stage i

- non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:138.
41. Samuels MA, Kandula S, Koru-Sengul T, Bogart JA, Salama JK, Aridgides PD, Gajra A, Lilenbaum RC. Stereotactic body radiotherapy in patients with stage i non-small-cell lung cancer aged 75 years and older: Retrospective results from a multicenter consortium. *Clin Lung Cancer* 2013;14:446-451.
42. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, Slotman BJ, Senan S. Stage i nonsmall cell lung cancer in patients aged > or =75 years: Outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer* 2010;116:406-414.
43. Sugane T, Baba M, Imai R, Nakajima M, Yamamoto N, Miyamoto T, Ezawa H, Yoshikawa K, Kandatsu S, Kamada T, Mizoe J, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for elderly patients 80 years and older with stage i non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;64:45-50.
44. Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, Okuma K, Haga A, Wakui R, Ohtomo K, Nakagawa K. Prescreening based on the presence of ct-scan abnormalities and biomarkers (kl-6 and sp-d) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010;5:32.
45. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, Buccioli M,

- Piciucchi S, Sverzellati N, Dubini A, Gavelli G, Chilosi M, Poletti V. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;147:157-164.
46. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Chida K. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in ipf. *Respirology* 2009;14:723-728.
47. Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, Hara M, Nakata K, Tanimura S, Banba J. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int* 1995;45:925-932.
48. Nakajima M, Yamamoto N, Hayashi K, Karube M, Ebner DK, Takahashi W, Anzai M, Tsushima K, Tada Y, Tatsumi K, Miyamoto T, Tsuji H, Fujisawa T, Kamada T. Carbon-ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with interstitial lung disease: A retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2017;12:144.
49. Kimura T, Nagata Y, Eba J, Ozawa S, Ishikura S, Shibata T, Ito Y, Hiraoka M, Nishimura Y, Radiation Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology G. A randomized phase iii trial of comparing two dose-fractionations stereotactic body radiotherapy (sbrt) for medically inoperable stage ia non-small cell lung cancer or small lung lesions clinically diagnosed as primary lung

cancer: Japan clinical oncology group study jcog1408 (j-sbrt trial). *Jpn J Clin Oncol* 2017.

50. Peulen H, Karlsson K, Lindberg K, Tullgren O, Baumann P, Lax I, Lewensohn R, Wersall P. Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2011;101:260-266.

51. Trovo M, Minatel E, Durofil E, Polesel J, Avanzo M, Baresic T, Bearz A, Del Conte A, Franchin G, Gobitti C, Rumeileh IA, Trovo MG. Stereotactic body radiation therapy for re-irradiation of persistent or recurrent non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1114-1119.

52. Poltinnikov IM, Fallon K, Xiao Y, Reiff JE, Curran WJ, Jr., Werner-Wasik M. Combination of longitudinal and circumferential three-dimensional esophageal dose distribution predicts acute esophagitis in hypofractionated reirradiation of patients with non-small-cell lung cancer treated in stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:652-658.

53. Liu H, Zhang X, Vinogradskiy YY, Swisher SG, Komaki R, Chang JY. Predicting radiation pneumonitis after stereotactic ablative radiation therapy in patients previously treated with conventional thoracic radiation therapy. *Int J Radiat*

Oncol Biol Phys 2012;84:1017-1023.

54. Meijneke TR, Petit SF, Wentzler D, Hoogeman M, Nuyttens JJ. Reirradiation and stereotactic radiotherapy for tumors in the lung: Dose summation and toxicity.

Radiother Oncol 2013;107:423-427.

55. Kilburn JM, Kuremsky JG, Blackstock AW, Munley MT, Kearns WT, Hinson WH, Lovato JF, Miller AA, Petty WJ, Urbanic JJ. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (sbrt) techniques as first or second course of treatment. *Radiother Oncol* 2014;110:505-510.

56. Patel NR, Lanciano R, Sura K, Yang J, Lamond J, Feng J, Good M, Gracely EJ, Komarnicky L, Brady L. Stereotactic body radiotherapy for re-irradiation of lung cancer recurrence with lower biological effective doses. *J Radiat Oncol* 2015;4:65-70.

57. Karube M, Yamamoto N, Tsuji H, Kanematsu N, Nakajima M, Yamashita H, Nakagawa K, Kamada T. Carbon-ion re-irradiation for recurrences after initial treatment of stage i non-small cell lung cancer with carbon-ion radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017;125:31-35.

58. McAvoy SA, Ciura KT, Rineer JM, Allen PK, Liao Z, Chang JY, Palmer MB, Cox

JD, Komaki R, Gomez DR. Feasibility of proton beam therapy for reirradiation of locoregionally recurrent non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2013;109:38-44.

59. Ebara T, Shimada H, Kawamura H, Shirai K, Saito J, Kawashima M, Tashiro M, Ohno T, Kanai T, Nakano T. Dosimetric analysis between carbon ion radiotherapy and stereotactic body radiotherapy in stage i lung cancer. *Anticancer Res* 2014;34:5099-5104.