

論文内容要旨

論文題目

特発性肺線維症合併肺癌症例に対する陽子線の安全性ならびに効果の検証

責任講座：放射線腫瘍学講座

氏名：小野崇

【内容要旨】(1,200字以内)

背景； 特発性肺線維症合併肺癌は手術にしても X 線治療にしても致命的なものを含め、肺副作用が起こりやすいとされている。手術では 30 日以内の急性増悪を 9.3~30%に認め、その場合の致死率は 20~86%と非常に高い。また、X 線治療では Grade4 または 5 の放射線肺臓炎が 19~53.8%に認めると報告されている。このため根治治療が行えない例があり、肺癌無治療群では Stage I であっても生存期間中央値が 9 ヶ月と報告されている。陽子線はエネルギーに応じて組織内の一定の深さで急峻に放射線量が上昇し、その後急峻に低下する性質を有しており、X 線に比べ周囲正常組織への被曝を減らすことができる。このため、陽子線治療により特発性肺線維症合併肺癌症例であっても、X 線治療や手術といった既存治療に比べ肺副作用が少なくなる可能性が考えられた。しかし、既存の報告の中にまとまった報告は無かったため、後ろ向きに特発性肺線維症合併肺癌への陽子線治療の安全性と効果について検討することとした。

方法； 2009 年 1 月~2015 年 12 月に南東北がん陽子線治療センターにて陽子線治療を施行された特発性肺線維症合併 cT1-3N0M0 肺癌症例に関して後ろ向きに検討を行った。診断基準は複数あるが、本検討では特発性肺線維症については computed tomography にて両側性で、肺底部・胸膜下優位に蜂巣肺を呈するものとした。陽子線治療後の放射線肺臓炎の重症度評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 にて評価した。陽子線治療前後の呼吸機能変化については Fletcher-Hugh-Jones 分類にて評価した。また、全生存率、癌特異的生存率、局所制御率、放射線肺臓炎の累積発生率は Kaplan-Meier 法を使用して算出した。

結果； 15 例の特発性肺線維症合併例への陽子線治療がなされていた。男性 14 人、女性 1 人で、13 例は手術適応外の症例で構成され、年齢中央値は 75 歳 (63~87 歳) だった。経過観察期間中央値は 17 ヶ月 (7~57 ヶ月) だったが、34 ヶ月時点で生存中の 1 名を除き全員死亡まで経過観察できた。照射線量の中央値は 80.0 Gy relative biological effectiveness (RBE) (66.0~86.4 Gy [RBE]) であった。1・2・3 年全生存率はそれぞれ 67%、33%、18% だった。また、生存期間中央値は 17 ヶ月であり、肺癌 I 期無治療群の 9 ヶ月より良好だった。1 年癌特異的生存率は 85% で、2・3 年癌特異的生存率は 51% だった。また、1 年局所制御率は 100%、2・3 年局所制御率は 77% だった。経過観察期間の 4 ヶ月時点で Grade2・Grade3 の放射線肺臓炎を 1 例ずつ認め Grade2 以上の累積発生率は 13.3% だった。なお、Grade4 または 5 の肺臓炎をきたした症例は本検討では認めず、従来の X 線で報告されている 19~53.8% に比べ少なかった。また、治療後 5 例にて Fletcher-Hugh-Jones 分類の悪化を認め、その内 3 例では在宅酸素療法が新規に必要となったが、30 日以内の増悪は認めなかった。

結論； 本研究にて初めて特発性肺線維症合併肺癌への陽子線治療は手術や X 線治療に比べてより安全に治療できる可能性があることが示唆された。陽子線治療は特発性肺線維症合併肺癌症例への治療選択肢の 1 つとなりえると考えられる。

平成 30年 1月 15日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 小野 崇

論文題目： 特発性肺線維症合併肺癌症例に対する陽子線の安全性ならびに効果の検証

審査委員：主審査委員 岩井 岳夫



副審査委員 石澤 賢一



副審査委員 中村 孝夫



審査終了日：平成 30年 1月 11日

【 論文審査結果要旨 】

本研究は、特発性肺線維症 (IPF) を合併した肺がん症例に対する陽子線治療の安全性ならびに効果に関して、申請者が勤務する南東北病院での陽子線治療症例を後ろ向きに調査することによって明らかにしようとしたものである。肺がんに対する陽子線治療については世界的に多くの報告があり、これから発展していく治療法であると予測されているが、予後の良くない IPF 合併した肺がん注目した研究は他には無く、研究の独創性という点において十分学位に値するものと認める。

後ろ向き調査 (n=15) の結果は、安全性に関しては Grade2 以上の放射線肺臓炎の累積発生率は 13.3% (95%信頼区間: 0~30.8%) であったが、Grade4 以上の重篤な放射線肺臓炎の症例はなかった。従来の X線治療では 19~53.8% に Grade4 以上の放射線肺臓炎が認められているのと比較して、陽子線治療の安全性をサポートする重要な結果であると認める。手術との比較においては、術後 IPF 増悪 9.3~30% に比べて本研究は 27% と同等あるいはやや高めの結果となったが、本研究では 87% が手術不能症例であったこと、また術後 IPF 増悪の高い致死率と比べて本研究ではそのような重篤な IPF 急性増悪も致命的な有害事象も認められないことを考えると、手術よりも安全性において優れている可能性も論文の中で指摘されており、今後のこの疾病の治療法に対する示唆に富む内容と言えよう。

本学位論文は Radiation Oncology 誌に掲載の "The clinical results of proton beam therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single center experience" (2016年、筆頭著者: 小野崇) の内容が元となっているが、放射線腫瘍学のトップジャーナルの一つ International Journal of Radiation Oncology・Biology・Physics に昨年掲載された間質性肺炎合併初期非小細胞肺がん安全性に関するシステムティックレビュー論文に既に引用されており、この研究の価値が世界的に高く評価されていることを示す一例と言えよう。

ただし、審査においては、各委員から表現のあいまいさ、論理および主張の不明瞭さ、誤字、表番号の誤りなどが指摘された。また、上記システムティックレビュー論文に関する記載を追加することが求められた。

以上の結果から、本申請の論文は、上記の指摘を追加・修正することを条件に学位に値することを認める。