

胸 部

I. 非小細胞肺癌

1. 放射線療法の目的・意義

非小細胞肺癌の治療の第一選択は手術療法であるが、診断時に切除術の対象となるのは全症例の3分の1程度にすぎない。切除不能例のうち遠隔転移や悪性胸水を伴わない症例は局所制御を目的とした根治的放射線治療の適応となる。根治が望めない症例でも症状の緩和や延命を目的とした放射線治療の役割は大きい。

2. 病期分類による放射線療法の適応

根治的放射線療法の適応となるのは、臨床病期 Bulky N2 IIIA, 悪性胸水・対側肺門リンパ節転移を除くIII期の局所進行癌と、高齢や合併症のために医学的に手術不能と判断されるI/II期症例である¹⁻⁴⁾。局所進行癌の放射線療法では高齢者やPS不良例を除けば化学療法を併用するのが標準的治療法である⁵⁻⁷⁾。手術との境界領域にある局所進行癌に対する術前あるいは術後照射の意義は明らかではない⁸⁾。また、末梢型I期例（とくにT1）は定位放射線治療（別項）の適応となる。予後因子としては、(1) 臨床病期、(2) 腫瘍の大きさ、(3) 腫瘍の占拠部位、(4) 腫瘍の放射線感受性や発育・進展様式などの生物学的特性、(5) 全身状態（PS、体重減少）などが重要である。

3. 放射線治療

1) 標的体積

GTV：肺野条件CT像で認められる原発巣、および腫大したあるいはPET陽性の肺門、縦隔あるいは鎖骨上窩リンパ節。気管支鏡で認められ画像でとらえられない浸潤範囲も含む。

CTV：GTV周囲1～2cm程度の領域とするが、中枢（肺門）型やIII期症例ではCTVとして同側肺門、気管分岐部リンパ節、および上縦隔リンパ節までを含める。上縦隔あるいは鎖骨上窩リンパ節腫大が認められる症例では両側の鎖骨上窩リンパ節領域もCTVとする。対側肺門はCTVに含めない。なお、末梢型I期症例では原発巣のみの照射でもよい¹⁻³⁾。N1例に対する縦隔予防照射の意義は不明である。

最近では、切除不能局所進行癌でも、化学療法併用の際には、微視的転移巣に対しては化学療法の効果に期待して、予防的リンパ節照射（ENI；elective nodal irradiation）を省いて、GTVに限局した照射野（IFRT；involved field

radiation therapy) で線量を増加する試みが行われている。Yuanらの1回2Gyの通常分割照射によるIFRT(総線量68~74Gy)とENI(総線量60~64Gy)による比較試験の結果⁹⁾によると、局所再発率は同等で、肺臓炎の発症割合はENI群で有意に高く、両者の3年生存率は27.3%, 19.2%となり、IFRT群の方が有意に予後良好であったと報告されている。また、IFRT群の照射野外の所属リンパ節領域の再発はわずか7%であった。現在のところ、IFRTで治療成績が向上するとのエビデンスは十分ではないが、化学療法併用例や高齢者で、

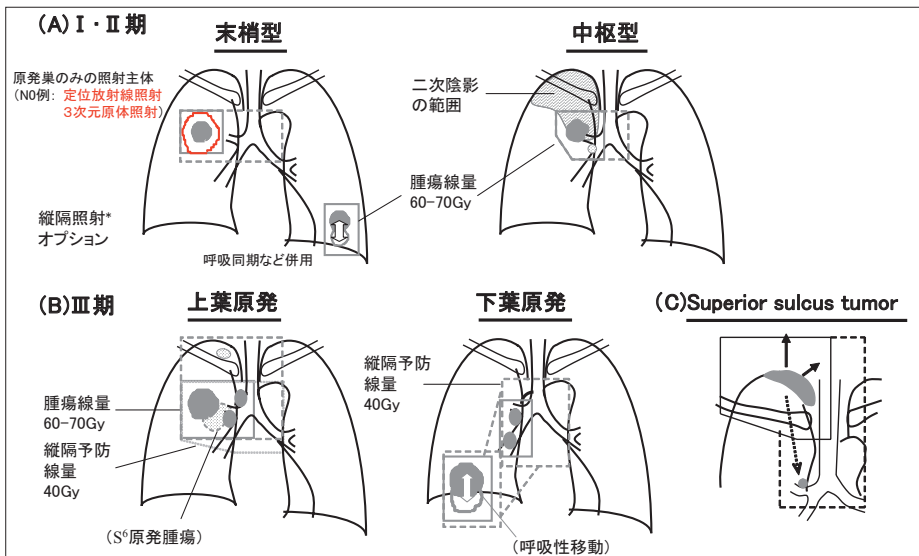
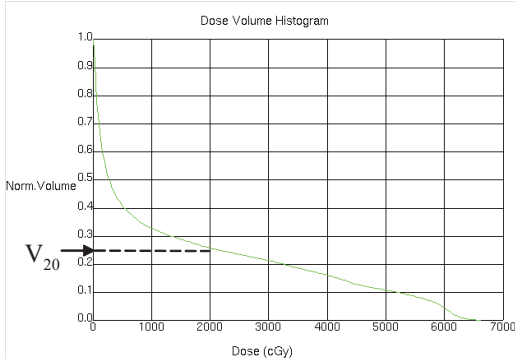
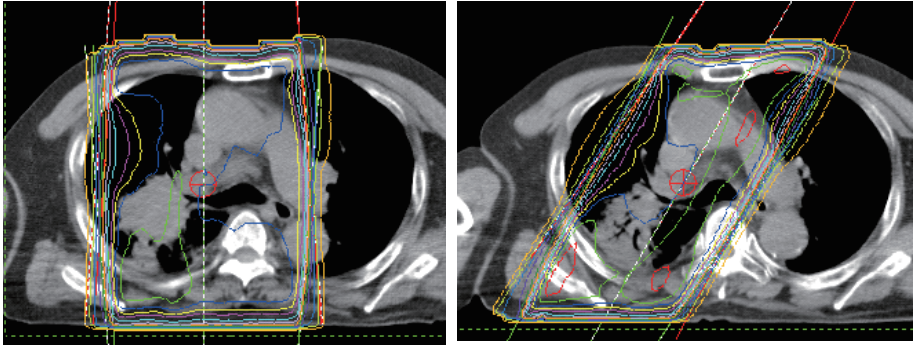


図1. 非小細胞肺癌の根治的放射線治療の照射野

- (A) 末梢型N0例は低肺機能例が対象となることが多く、予防的縦隔照射は必ずしも行わなくてよい。中枢型はリンパ節転移のリスクも高く、所属リンパ節を含めても照射野が大きくなるので、肺門・縦隔への予防照射を行う(*とくに扁平上皮癌)。二次陰影を伴う場合にはGTVの設定に核医学画像が有用なことがある。
- (B) 上葉あるいは下葉S⁰原発例では、他部位の原発例とくらべて比較的小さな照射野で縦隔の転移リンパ節を含めることができる。また、上葉原発例では、同側鎖骨上窩リンパ節まで照射野に含めても照射野は大きくならない。一方、下葉原発例では、腫瘍の呼吸性移動により、さらに照射野は大きくなる。右図のように末梢発生の場合、照射野縮小時に原発巣とリンパ節転移に対する照射野を分けるのも一法である。
- (C) Superior sulcus tumorでは鎖骨上窩、椎体方向への浸潤傾向が強く、進行例にもかかわらず肺門リンパ節転移のない症例も少なからず存在する。明らかにリンパ節腫大がみられない場合には、肺尖部と鎖骨上窩を含めた限局した照射野で高線量照射を行う。

*破線枠：最初の照射野，実線枠：治療後半の縮小照射野

(「早川和重，新部譲：放射線療法の進め方とポイント．益田典幸編：肺がんの鑑別と治療の手引き．東京，ヴァンメディカル，2006，p144-157」から引用)



(A)	(B)
(C)	

- 図2. 標準的放射線治療計画(扁平上皮癌, cT3N2M0, IIIA期)
- (A) 初回治療計画, 前後対向二門照射。
 (B) 後半40Gy以降の変更計画, 斜入対向二門照射。
 (C) 肺のDVH. V_{20} は25%前後である。

(「早川和重:放射線治療の考え方. 工藤翔二監修, 江口研二・横井香平・弦間昭彦編:呼吸器common diseaseの診療「肺癌のすべて」。東京, 文光堂, 2007, p212-219」から引用)

GTVが大きく, 照射野が大きくなる場合には, IFRTで照射するのも一法と考えられる。

PTV: 症例ごとに呼吸性の体内臓器移動などによるIMを確認し, CTVからITVを設定し, さらに0.5cm程度のSMをつける。

参考までに照射野のシェーマを図1に, 照射野の1例を図2に示す。

2) 放射線治療計画

治療計画はCT画像に基づく三次元治療計画が推奨される。CTシミュレーターではGTVの呼吸性移動に十分注意し, 必要なマージンを決めることが重要である。X線シミュレーターで呼吸性移動をよく確認するのもよい。また, 線量分布計算上, 肺補正の有無は腫瘍と正常組織の線量分布に大きな影響を与える。近年では, 散乱X線や二次荷電粒子の三次元的分布を計算して不均質補正を行う計算アルゴリズムが実用化されており, より正確な線量分布計算が可能になっている。治療計画においては, より実測値に近い, superposition相当以上の計算アルゴリズムを用いた不均質肺補正を行い, 三次元的な線量分布を検討することが望ましい。

3) 照射法

胸部照射には6～10MV X線を用いることが多い。局所進行癌では多くの場合、前後対向二門照射で治療を開始し、1日1回2Gyの通常分割照射法では、脊髄の耐容線量を考慮して、40～44Gy程度で脊髄を照射野からはずし、照射野をGTVに縮小する。前後対向二門照射では腫瘍部位に応じて前後の線量比を変える方法もある。なお、有害事象としてgrade 2以上の放射線肺臓炎発症のリスクを低下させるために、20Gy以上照射される正常肺の体積 V_{20} が正常肺全体の体積の40%を超えないよう（できるだけ35%以下になるよう）に計画することが重要である¹⁰⁾。なお、 V_{20} の算出は、RTOGでは「両肺体積-PTV」と定義されているが、「両肺体積-GTV」で計算した報告もあり、注意が必要である。なおDose Volume Histogram (DVH) で評価できない場合には、X線シミュレーター写真上で照射野が片側肺の1/2（右上葉または左上区原発の場合には2/3）を超えないようにすることが一つの目安とされてきたが、今日では推奨されない。原発巣が肺末梢部にある症例では、照射野の縮小時に原発巣と転移リンパ節とを分けて照射する方法も考慮すべきである。

末梢型I期例では原発巣のみに限局して三次元原体照射あるいは定位放射線照射を行う方法も推奨される。とくにT1例は定位照射の良い適応である。また、肺内腫瘍への照射では10MVよりも6MV X線が望ましい。なお、病巣の呼吸性移動への対処法として、腹式呼吸の抑制、呼吸同期、能動的呼吸停止システム、あるいは動態追跡などの照射技術が種々試みられている。

4) 線量分割

腫瘍制御に要する線量は、顕微鏡的な腫瘍細胞量に対しては1回2Gyの通常線量分割法で40～50Gyでよいが、肉眼的腫瘍部には60Gy/30回/6週以上の線量が必要となる。I/II期では1回1.2～1.5Gyの過分割照射や三次元照射での線量増加が有効である。末梢型I期症例に対する定位放射線照射では、原発巣のみへの45～60Gy/3～10回の短期高線量投与方法がある^{11, 12)}。局所進行癌に対する過分割照射法（1.2Gy/回、1日2回）では、70Gy以上の線量増加による治療成績の向上は明らかではない^{1, 2)}。

5) 密封小線源治療

肺門部早期癌では低線量率¹⁹²Ir密封小線源を用いた気管支腔内照射併用で85%前後の局所制御率がえられている。気管支腔内照射は未だ探索的治療の範疇に入るものであり、標準治療法としての評価は今後の重要な検討課題である。現時点では、高線量率¹⁹²Irを用いる場合には、治療法として外照射40Gy/20回+腔内照射6Gy×3回（週1回）が提示されている¹³⁾。気管支腔内照射には、マレコット型ウイング付アプリケータが有用で、線量基準点は気管・主気管支では線源中心から10mm、葉支以下は5mmの点で評価する¹³⁾。

6) 併用療法

手術不能で根治的胸部放射線治療が可能な局所進行非小細胞肺癌患者にはシスプラチンを含む化学放射線療法を行うことが推奨される^{1, 5~7)}。併用薬剤としては、シスプラチン+ビンデシン、マイトマイシンC、ピノレルピン、カルボプラチン+タキソールなどが用いられる。年齢70歳以上の高齢者やPS不良例に対する有効な併用化学療法は確立されていない。放射線療法と化学療法の併用時期では、局所制御率の向上への期待もあり、有害事象が増強する可能性はあるものの同時併用が推奨されている¹⁴⁾。全身状態によっては化学療法先行の順次併用でもよい。注意すべき併用薬として、イリノテカン⁸⁾は同時併用において肺、食道の有害事象のリスクを念頭におく薬剤であり、ゲムシタピンと胸部放射線治療との併用はわが国では警告あるいは禁忌となっている。また、分子標的薬との併用は、有害事象のリスクなど効果・安全性ともに十分な検証が行われていないため、臨床試験以外では推奨されない。

局所進行癌に対する術前照射は、現時点では推奨できるだけの根拠がない。胸壁や椎体浸潤を伴うT3-4N0M0例で行われることがあるが、現時点では化学療法との併用も含めて実験的治療の範疇を出ない。術後照射は、I / II 期症例には推奨されないが⁸⁾、N 2 例に対しては局所制御率を向上させるとの報告がみられる。術後の遺残腫瘍には安全な範囲内で根治的放射線治療を行う。

4. 化学放射線療法を含めた治療成績

切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌では適切な化学放射線療法により、生存期間中央値(MST)は16~22ヵ月、5年生存率15~20%程度に向上している¹⁵⁾。また、I / II 期例の放射線単独治療での報告では他病死が多いため5年生存率20~40%前後であったが^{2~4)}、I 期例では定位放射線治療により5年生存率は50~80%程度に向上している¹²⁾。

5. 合併症

治療中にみられる有害事象として放射線性食道炎がある。化学療法の同時併用では増強されるため、照射を中止せざるをえない場合がある。放射線肺臓炎は照射終了直後~数ヵ月で照射野に一致してみられ、咳などの症状の無いことも多い。ときに照射野外に広がる肺臓炎の発症をみることもあり重症化・遷延することがある。とくに化学療法との併用例では、重症化するリスクが高いといわれている。治療計画時にV₂₀(前述)に配慮する。

脊髄症はもっとも回避すべき有害事象である。放射線単独治療では脊髄の耐容線量は通常線量分割法で50Gy以下と考えられているが、化学療法の同時併用では40Gy以下とするのが安全である。また、脊髄の1回最大線量が2Gyを超えないように配慮する必要がある。

心臓は40Gy以上照射されると組織学的な変化は認められるようになるが、部分的

照射であれば60Gy以上の照射でも臨床的に問題となることはまれである。アドリアマイシン等の心毒性のある化学療法が併用された場合には特に注意を要する。

6. 参考文献

- 1) 日本肺癌学会：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版。金原出版，2005，p43-75.
- 2) Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable) : a systematic review. *Thorax* 56 : 628-638, 2001.
- 3) Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma : smaller volumes and higher doses-a review. *Cancer* 82 : 433-438, 1998.
- 4) Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer : an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 : 973-985, 2001.
- 5) Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 125 : 723-729, 1996.
- 6) Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311 : 899-909, 1995.
- 7) Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 117 : 358-364, 2000.
- 8) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer : systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352 : 257-263, 1998.
- 9) Yuan S, Yu J, Sun X, et al : Three-dimensional conformal involved-field radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2006 ASCO Annual Meeting Proc) 24(18S) : 375s, 2006.
- 10) Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 : 323-329, 1999.
- 11) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0Gy to 79.2Gy : possible

- survival benefit with greater than or equal to 69.6Gy 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* 8 : 1543-1555, 1990.
- 12) Onishi H, Araki T, Shirato H, 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* 101 : 1623-1631, 2004.
- 13) 野本由人, 土器屋卓志, 斎藤眞理, 他. 高線量率気管支腔内照射のガイドライン—厚生省がん研究助成金土器屋班の検討. *日放腫会誌* 13 : 217-222, 2001.
- 14) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 : 2692-2699, 1999.
- 15) Okawara G, Mackay JA, Evans WK, et al. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer : a systematic review. *J Thorac Oncol* 1 : 377-393, 2006.

(北里大学医学部放射線科 早川和重)