

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第	476号	学位申請者	上山 友子
審査委員	主査	佐藤 雅美	学位	博士 (医学)
	副査	井上 博雅	副査	上野 真一
	副査	橋口 照人	副査	犬童 寛子

主査および副査の5名は、平成30年8月2日、学位申請者 上山 友子 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 肺体積から PTV volume を除いた理由は何故か。

(回答) 腫瘍体積と正常臓器の容積を、より正確に評価するためである。先行研究でも同様に行っている。

質問2) PTV volume を肺体積で割った理由は何故か。

(回答) 片肺切除後であっても SRT は安全な治療法であり、肺体積のみでは放射線肺炎に影響しないとの報告がある。しかし、肺体積が小さく PTV volume が大きい場合は放射線肺炎を起こす可能性が高いのではないかと予想し、相対的な指標の方がより良い指標となり得ると考えたためである。

質問3) COPD を合併していると放射線肺炎が起こりにくいのは何故か。

(回答) COPD と放射線肺炎の関連に関しては、相反する報告がある。COPD を合併していれば慢性炎症や酸化ストレスの影響で、放射線肺炎を起こしやすいと報告している論文もある。しかしながら、高度の肺気腫に限れば放射線肺炎を起こしにくいとされている。高度の肺気腫患者では照射される肺実質や血管床が少なく、放射線感受性の高いII型肺胞上皮細胞や血管内皮細胞への影響が少ないため、サイトカインカスケードが起こりにくいことが理由と考えられる。

質問4) 4D-CT とは何か。

(回答) 時間軸を考慮した CT 撮像のことである。今回、自由呼吸下で1スライスあたり4秒かけて slow scan で撮像を行い、深吸気から深呼気まで10相に分け、症例毎の腫瘍の呼吸性変動を考慮して照射野設定を行った。

質問5) マーカー留置や呼吸同期照射は行っていないのか。

(回答) 当院ではマーカー留置や呼吸同期照射はまだ導入していない。今後、取り組むべき課題である。

質問6) 健側肺の線量が放射線肺炎に影響するといわれているのは何故か。

(回答) VMAT で照射を行う場合、腫瘍に対する線量集中性は良好だが、原体照射であるため、健側肺に低線量照射される領域が増えてしまう。今回の症例は固定多門照射を行っているため、健側肺への影響は少なく、健側肺のV2や平均肺線量では有意差を認めなかった。

質問7) 今回の検討で放射線肺炎発生率が15.9%とやや高い理由は何故か。腫瘍サイズが大きかったということはないのか。

(回答) 対象症例に転移性肺腫瘍が含まれており、照射前後で化学療法が施行されているため肺障害が強く起こった可能性は否定できない。ガイドラインで定められている腫瘍径5cmを超える腫瘍は治療適応外としたため、腫瘍サイズが特に大きかったということはない。今後は呼吸同期照射に取り組み PTV マージンを減らし、照射野を小さくすることで放射線肺炎を減らすことを目的としたい。

## 最終試験の結果の要旨

質問 8) 放射線肺炎の評価に、第三者の介入は必要ないのか。

(回答) NCI-CTCAE バージョン 4.0 に従い、SRT 後に発症した肺炎を grade 分類した。ステロイド投与の可否により grade が決定する。ステロイド投与は各主治医の判断に委ねられており、後方視的研究でもあるため、第三者の介入で評価は変わらないため必要ないと考える。

質問 9) 腫瘍部位による放射線肺炎の発生に差はないのか。

(回答) 呼吸性変動が大きい中下葉病変では、上葉に比べて照射野が大きくなる傾向にあるため、放射線肺炎を起こす頻度も高いのではないかと予想したが、今回の検討では腫瘍部位に関して有意差は認めなかった。

質問 10) 多変量解析を行うべきではないか。

(回答) 単変量解析にて有意差を認めた 4 項目は全て共線性があり、症例数も少ないため多変量解析を行うのは不適切と考え、二変量解析ならびに ROC 解析を行った。

質問 11) 定性的な指標で放射線肺炎を予測することはできないのか。

(回答) 今回は患者因子に関して明らかな項目を見出すことはできなかったが、18F-FDG PET/CT による背景肺の集積の有用性を報告している論文もある。潜在的な間質性肺炎スクリーニングができれば別の指標を見出せる可能性があると考え。

質問 12) 論文中で前向き臨床試験をしたいと記載してあるが、前向き試験は可能なのか。

(回答) ご指摘の通り、前向き臨床試験は困難と思われる。今後は症例数を増やして、PTV/Lung の適切な値を設定することが目標である。

質問 13) 粒子線治療と SRT はどちらが良いのか。

(回答) エビデンスレベルの高い比較試験結果はまだ出ていないが、現段階では局所制御に関しては同等と報告されている。しかし、用いる放射線の性質上、肺や心臓などの正常臓器に低線量照射される領域は粒子線治療の方が少ない。

質問 14) SRT 後の再発形式、頻度はどうか。

(回答) SRT 後の再発を検討した研究では 5 年で遠隔転移再発が 20%、領域リンパ節再発が 12%、局所再発が 10% に起こったと報告されている。

質問 15) 肺癌の TNM 分類が新しくなり、充実成分径で staging が行われるようになったが SRT で変わる点はあるか。

(回答) 放射線治療医として in situ の部分も少なくとも CTV には含めるため、これまでの腫瘍径だけで適応を決定すると、予想外に照射野が広がる可能性に注意しなければならないと考える。また、当院では現在、SRT を強度変調放射線治療で行っているため in situ の部分は従来の BED 100Gy 相当、充実成分には更なる線量増加を行うことも技術的には可能なので、より工夫して治療を行っていきたい。

質問 16) 抗 PD-L1 抗体の出現により、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法は大きく変わろうとしているが、SRT との併用に関してはどうか。

(回答) これまで TKI やアバスチンなど胸部照射との併用は相性が悪い分子標的薬が多かった中で、放射線治療が従来の局所治療としての役割ではなく、免疫放射線治療としての全身治療の役割を担う可能性があり、画期的な薬剤と考えている。SRT との併用に関してはまだ臨床試験が走っている段階なので、結果は分からないが、放射線治療によってもたらされる免疫誘導が線量依存性としている報告もあり、SRT のような大線量短期照射がどのような抗腫瘍免疫応答をもたらすのか結果を待ちたい。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。