



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	局所進行非小細胞肺癌における心肺毒性を考慮した放射線治療の最適化に関する研究
Author(s)	宮崎, 智彦
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17037号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17037
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100090
Type	doctoral thesis
File Information	MIYAZAKI_Tomohiko.pdf, 全文



学 位 論 文

局所進行非小細胞肺癌における心肺毒性を考慮した放
射線治療の最適化に関する研究

(Study on the optimization of radiotherapy considering
cardio-pulmonary toxicity in locally advanced non-small cell
lung carcinoma)

2026 年 6 月

北 海 道 大 学

宮 崎 智 彦

学 位 論 文

局所進行非小細胞肺癌における心肺毒性を考慮した放
射線治療の最適化に関する研究

(Study on the optimization of radiotherapy considering
cardio-pulmonary toxicity in locally advanced non-small cell
lung carcinoma)

2026 年 6 月

北 海 道 大 学

宮 崎 智 彦

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
要 旨	2
略語表	5
全体の緒言	6
第一章	
緒 言	11
方 法	11
結 果	13
考 察	19
第二章	
緒 言	21
方 法	21
結 果	22
考 察	26
結 論	30
謝 辞	31
利益相反	32
引用文献	33

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Tomohiko Miyazaki, Koichi Yasuda, Hiroshi Taguchi, Hideki Minatogawa, Tetsuya Inoue, Rikiya Takashina, Manami Otsuka, Keiji Nakazato, Noriaki Nishiyama, Keiji Kobashi, Izuru Otake, Jun Sakakibara-Konishi, Satoshi Oizumi, Hajime Kikuchi, Takayuki Hashimoto, Hidefumi Aoyama
Optimal combination of heart and lung dose parameters in radiotherapy for locally advanced non-small cell lung carcinoma: A multicenter retrospective study
Journal of Radiation Research, 2026, pp. 1–9

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 宮崎智彦、田口大志、西山典明、湊川英樹、大塚愛美、高階力也、井上哲也、小橋啓司、中里 慧二、青山 英史
当院および関連 2 機関で根治的放射線治療を施行した局所進行非小細胞肺癌（LA-NSCLC）の治療成績、日本放射線腫瘍学会第 36 回学術大会、横浜、2023

要旨

【背景と目的】 切除不能な局所進行肺癌 (locally-advanced non-small cell lung carcinoma, LA-NSCLC) の根治治療において化学放射線治療 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT) は中心的な役割を担っているが、依然として治療成績は満足のものではない。LA-NSCLC の予後改善に関する近年の大きなブレイクスルーとして、従来の化学放射線治療後に免疫チェックポイント阻害薬である Durvalumab を維持療法として加えることで全生存率 (overall survival, OS) および、無増悪生存率 (progression-free survival, PFS) の向上が示され、現在標準治療となっている。一方、放射線治療計画の最適化による治療成績向上に関する取り組みとしては、線量増加の有効性を検証した RTOG0617 試験が代表的であるが、結果は高線量群 (74Gy) の有意性は示せず、LA-NSCLC の CCRT では 60Gy が長らく標準的な処方線量とされている。同じく RTOG0617 試験の副次解析では、いくつかの心臓の線量体積ヒストグラム (dose volume histogram, DVH) が OS の独立した予後因子であることが示唆され、近年は心臓毒性に関する注目が高まっている。肺癌の放射線治療の毒性については、特に放射線肺臓炎 (radiation pneumonitis, RP) について多くの知見が得られているが、一方で心臓毒性については、臨床上重要と思われる心臓 DVH は論文によって低線量域から高線量域まで幅があり、現時点で一致した見解は見いだせていない。

また、強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) や陽子線治療 (Proton beam therapy, PBT) などの高精度放射線治療は、従来の 3 次元原体照射 (three dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT) と比較して線量分布の自由度が高く、これまでは技術的に難しかった心臓の線量コントロールがある程度可能になったことから、心臓毒性に関する臨床的な注目はより高まっている。LA-NSCLC の放射線治療では、心臓毒性の知見を深めることで治療成績の更なる改善を目指せる可能性がでてきたが、現状では実臨床で広く受入れられるエビデンスには乏しく、また従来から重視されていた肺毒性との関連性について検討した報告もまだ限られている。今回、我々は多施設で LA-NSCLC に対して根治的放射線治療を施行した症例について、RP と OS に関して後ろ向きに解析することで、肺と心臓の複合的影響を考慮した放射線治療計画の新たな指針を探索することを目的とした。

【対象と方法】 2013 年 4 月 1 日から 2021 年 10 月 31 日の期間に、共同研究機関を含む 3 施設で根治的な放射線治療を受けた LA-NSCLC 患者の診療データを収集し後ろ向きに解析した。

第一章では、臨床上意義のある Grade2 以上の有症状 RP をイベントありと定義し、患者背景因子に関する単変量解析で p 値が 0.1 以下であった因子に代表的な肺 DVH を加えて、フォワードステップワイズロジスティック回帰検定を用いて RP との相関

性を評価した。さらに有意に相関があるとされた因子に各心臓 DVH を組み合わせて多変量ロジスティックモデルで正常組織障害発生確率 (normal tissue complication probability, NTCP) モデルを作成した。各モデルの予測性能の比較は、受信者動作特性曲線の曲線下面積 (area under the curve, AUC) で評価した。

第二章では、放射線治療開始日から最終生存を確認した日または死亡した日までを生存期間と定義し、OS および PFS について Kaplan-Meier 法を用いて算出した。OS の予後因子に関する単変量解析および多変量解析は、Cox 比例ハザードモデルを用いた。また、多変量解析では、単変量解析で $p < 0.1$ となった変数を解析対象とした。心臓と肺の DVH については、連続変数を X-tile software で機械的に設定された閾値を用いてカテゴリ変数に変換し、カテゴリ変数化した 6 個の肺 DVH と 8 個の心臓 DVH の全ての組み合わせパターンについて、両者が設定した閾値を超える群と、両者もしくは片方が閾値を下回る残りの群との 2 群に分けて OS との関連を単変量 Cox 比例ハザードモデルにて確認し、最も p 値が低かった組み合わせを多変量解析の解析因子に含めて、患者背景因子と合わせて OS との関連性を確認した。

【結果】 第一章では、RP に関する単変量解析の結果、年齢 ($p=0.007$)、肉眼的腫瘍 (GTV) 体積 ($p=0.004$)、組織型 ($p=0.079$)、喫煙者 ($p=0.061$)、肺癌手術の既往 ($p=0.060$) がそれぞれ $p < 0.1$ であった。これらの因子に既存の RP の NTCP モデルでよく採用される肺 V20 (V_{xx} は xxGy 以上照射される心臓容積の割合を表す DVH) を加えた合計 6 変数に関して、フォワードステップワイズロジスティック回帰検定を行い、有意な予測因子として、年齢 ($p=0.012$) と肺 V20 ($p < 0.001$) の 2 つが選択された。年齢と肺 V20 の 2 変数を構成要素とする多変量ロジスティックモデルに各心臓 DVH を加えたモデルでは、いずれのモデルも心臓 DVH は有意な予測因子とはならず、AUC 改善にも寄与しなかった。

第二章では、カテゴリ変数化した肺 DVH と心臓 DVH の全ての組み合わせに関して、OS について単変量解析した結果、平均心臓線量 (mean heart dose, MHD) と肺 V40 (LV40) の組み合わせ (MHD/LV40) および、心臓 V5 (HV5) と LV40 の組み合わせ (HV5/LV40) の 2 つが最も p 値が低かった ($p=0.021$)。MHD/LV40 と患者背景を含めた多変量解析では、年齢 ≥ 65 y (HR:2.06, $p=0.002$)、Performance status ≥ 1 (HR:1.68, $p=0.024$)、組織型 (HR:2.38, $p=0.011$)、喫煙者 (HR:2.21, $p < 0.001$)、併用化学療法あり (HR:0.28, $p < 0.001$)、GTV 体積 (HR:1.43, $p=0.007$)、MHD/LV40 (HR:2.35, $p=0.003$) が OS の独立した予後因子であった。

【考察】 本研究では、OS に関して MHD/LV40 が多変量解析で有意な予後因子であることが示唆され、現状まだ限られた知見しか得られていない肺と心臓の複合的影響について新たな知見が得られた。LV40 の閾値として設定された $LV40 \leq 7.7\%$ は従来の 3DCRT としては非常に厳しい線量制約であり、腫瘍のサイズや位置によっては IMRT

や PBT などの高精度放射線治療を使用しないと達成できない可能性がある。現在、LA-NSCLC の放射線治療では、多くが 3DCRT から IMRT に切り替わっているが、PBT についてはまだ保険診療としては認められていない。今後、OS と心臓毒性の関係についての理解が深まることにより、更なる治療成績の向上のために、肺や心臓などのリスク臓器に対してより厳しい制約が要求される可能性は高く、高精度放射線治療に特化した新たな線量指標の開発は急務の課題である。一方で、本研究で設定した各 DVH のカテゴリ変数化に際しての閾値や、単変量・多変量解析で選択された肺 DVH と心臓 DVH の組み合わせである MHD/LV40 は、現時点では探索的結果に留まり、今後独立コホートによる外部検証や前向き試験で妥当性を確認する必要がある。

【結論】 第一章の解析では、心臓 DVH を NTCP モデルの変数として組み込むことの有用性は確認できず、肺 DVH は依然として RP の NTCP モデルの極力な予測因子であるといえる。第二章では、多変量解析により MHD/LV40 は OS の独立した予後因子であることが示され、MHD とともに肺の中～高線量 (40Gy) を下げることの重要性が示唆された。本研究の結果、肺 DVH と心臓 DVH の OS への複合的な影響が示唆され、高精度放射線治療計画における新たな線量指標として実臨床への適応も期待される。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

area under the curve	AUC
case report form	CRF
chemoradiotherapy	CRT
clinical target volume	CTV
common terminology criteria for adverse events	CTCAE
dose volume histogram	DVH
effective dose to immune cells	EDIC
gross tumor volume	GTV
Immune checkpoint inhibitor	ICI
intensity modulated radiation therapy	IMRT
locally advanced NSCLC	LA-NSCLC
mean heart dose	MHD
non-small cell lung carcinoma	NSCLC
normal tissue complication probability	NTCP
organ at risk	OAR
overall survival	OS
performance status	PS
planning target volume,	PTV
progression-free survival	PFS
proton beam therapy	PBT
radiation-induced lymphopenia	RIL
radiation pneumonitis	RP
radiation therapy oncology group	RTOG
randomized controlled trial	RCT

全体の緒言

1. 背景

(1) 肺癌について

我が国では、2021 年の罹患数は 124,531 人であり、大腸癌に次いで部位別第 2 位と頻度の高い癌である。また、5 年相対死亡率は 34.9%と予後も不良であり、2023 年の死亡数は全癌種中、男性で 1 位 (52,908 人)、女性で 2 位 (22,854 人) と癌死亡の主要因である (国立がん研究センター, 2025)。肺癌の組織型は全体の 9 割を占める非小細胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) と小細胞肺癌に大きく分類され、臨床経過や治療戦略なども異なることから、治療ガイドラインでも区別して扱われている (肺癌診療ガイドライン, 2024)。肺癌の大多数である NSCLC は進行度により治療成績は大きく異なり、5 年相対生存率は限局期 (早期肺癌) では 83.5%であるのに対して、遠隔転移のない進行期では 31.1%まで低下する。診断時に遠隔転移を伴う場合は 6.4%とさらに予後不良である (国立がん研究センター, 2025)。TNM 分類 (UICC8 版) では III 期以上が進行期とされ、III 期の一部を除くほとんどが手術の適応とはならず、化学療法併用放射線治療 (chemoradiotherapy, CRT) が標準治療とされている (肺癌診療ガイドライン, 2024)。局所進行 NSCLC (locally advanced NSCLC, LA-NSCLC) の治療成績は、放射線治療、全身化学療法、免疫療法のそれぞれの領域での発展とこれらを組み合わせた集学的治療により年々上昇傾向ではあるが、依然として予後不良な疾患でありさらなる改善の可能性が模索されている (Higgins et al, 2022)。

(2) LA-NSCLC の治療戦略

LA-NSCLC の治療は、CRT が長らく標準的な治療であったが、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor, ICI) の出現で大きく進歩した。2017 年に報告された PACIFIC 試験は、III 期の LA-NSCLC を対象としたランダム化比較試験 (randomized controlled trial, RCT) であり、根治的 CRT で増悪のなかった症例に対して、補助療法として ICI の一つである Durvalumab の有効性を検証した試験である。Durvalumab 群は無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) 中央値で Placebo 群と比較して、16.8 ヶ月 vs 5.5 ヶ月 (HR=0.52, 95% CI 0.42-0.65) と有意に良好な成績を示した (Bradley et al, 2017)。その後の長期経過観察結果では、4 年全生存率 (overall survival, OS) でも、49.6% vs 36.3% (HR=0.71, 95% CI 0.57-0.88) と Durvalumab 群で有意に良好な結果であった (Finn et al, 2021)。これらの結果を受けて、CRT と Durvalumab を組み合わせた治療が現在の LA-NSCLC の標準治療となっている。PACIFIC 試験に先立って報告された RTOG0617 試験は、放射線治療の強度を上げることが予後改善に寄与するかを検証した RCT である。結果としては、高線量群 (74Gy)

と標準線量群（60Gy）の OS 中央値はそれぞれ、20.3 ヶ月 vs 28.7 ヶ月（HR=1.38, 95% CI 1.09-1.76）で線量増加の有意性は示せず、逆に毒性の問題が懸念されるものであった。OS に関して多変量解析も行われ、心臓 V5（V_{xx} は xxGy 以上照射される心臓容積の割合を表す DVH）と心臓 V30 が OS の有意な予測因子であることが示唆された（Bradley et al, 2015）。線量増加の意義は見いだせず、現在でも 60Gy が標準線量とされているが、本試験の結果を受けて心臓毒性への注目が高まっている。

（3）胸部放射線治療の肺毒性と心臓毒性

放射線肺臓炎（radiation pneumonitis, RP）は胸部放射線治療の毒性で最もよく知られており、肺の被曝により誘発される間質性肺炎の一種である。RP は治療の休止・中断の原因となることや、重症化した RP により死亡するなど、予後不良因子となり得ることから、胸部放射線治療において最も留意すべき有害事象である。RP のリスク管理についてはこれまでに多数報告されており、放射線治療計画において遵守する線量制約（肺 V20 や肺平均線量が代表的な指標）も確立されている。また、肺線量だけでなく、患者背景も考慮したリスクの大きさをスコア化するモデルも提唱されている（Tsujino et al, 2014）。

心臓毒性については、乳癌や胸部リンパ腫の患者において長期的な経過の中で放射線誘発性心疾患が心臓の被曝と関係していることが知られている（Darby et al, 2013; van Nimwegen et al, 2016）。これらの報告の中で、乳癌患者では被曝後 20 年は心臓疾患のリスクが増加し、胸部リンパ腫患者では被曝から心臓疾患の発症までの期間中央値が 19 年と非常に長い経過であることが示されている。一方、LA-NSCLC は予後不良であることから、多くは心臓毒性が顕在化する前に原疾患で死亡する患者が大多数であり、長期経過を辿る心臓毒性については RP と比較して注目度は低かった。しかし、RTOG0617 試験で心臓被曝が予後因子である可能性が示されたことや、ICI の登場によりこれまでより長い経過を辿る患者が増えることが予想され、心臓毒性に関する注目度は近年高まっている。

（4）高精度放射線治療

高精度放射線治療は、腫瘍の形状に合わせた線量分布を実現して照射を行うことで、腫瘍への線量集中性を高めるとともに、周囲の正常組織への影響を最小限に抑えることが可能となる放射線治療技術である。代表的なものとして、強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT）と粒子線治療がそれに該当する（図 1）。IMRT は従来からの直線加速器による治療であるが、逆方向治療計画により複数の方向から空間的・時間的に強度変調を施した線束を利用し、リスク臓器を避けながら標的の形状に合わせた三次元線量分布を作成する手法である。また、粒子線治療の一種で

ある陽子線治療（Proton beam therapy, PBT）は、加速器により加速した陽子を直接体外から病変に照射して治療を行う。PBT は、「ブラッグピーク」という特定の深度付近でエネルギー放出のピークを持ち、ピーク以降の深部にはほとんど線量付与しないという特徴を持つことから、従来の X 線治療と比較してより急峻な線量分布が達成可能である。

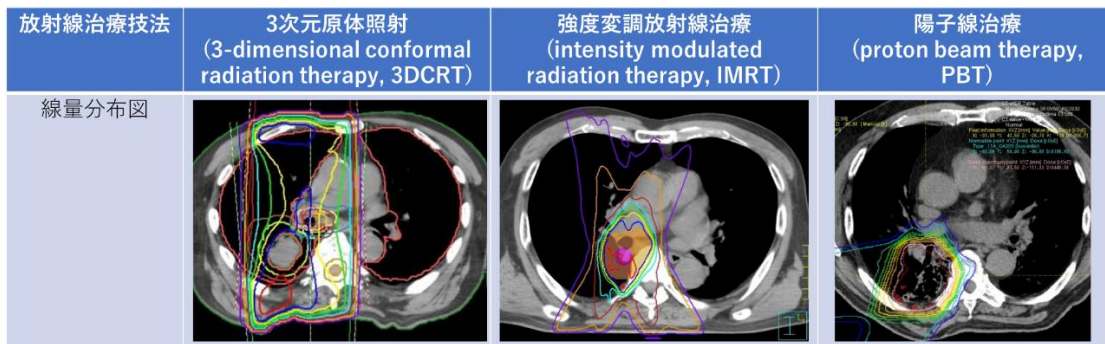


図 1：各放射線治療技法の線量分布の比較

LA-NSCLC 症例の各放射線治療技法により作成した線量分図を示す。3DCRT（左）と比較して、IMRT（中央）と PBT（右）は腫瘍形状に沿った線量分布であり、肺や心臓などのリスク臓器の放射線暴露が少ない。3DCRT= three-dimensional conformal radiation therapy, IMRT= intensity modulated radiation therapy, PBT= proton beam therapy

本邦では 2024 年 6 月から、切除不能な早期 NSCLC に対する PBT が保険適応となったが、LA-NSCLC については、PBT は先進医療の位置づけであり、大部分は X 線で治療されている。LA-NSCLC は早期肺癌と比較して、ターゲットとなる腫瘍体積は大きく、一般的に肺や心臓に代表されるリスク臓器も高い線量に晒されることになるため、PBT の特徴である急峻な線量勾配はむしろ早期肺癌よりも放射線毒性の観点で大きなメリットになると考えられる。しかし、現状では PBT の良い適応とすべき明示的な選択基準は存在していない。

(5) 線量体積ヒストグラム（dose volume histogram, DVH）と正常組織障害発生確率（normal tissue complication probability, NTCP）モデル

DVH は治療計画 CT 上で定義された標的やリスク臓器について、ボクセル単位で吸収線量を算出して、横軸に吸収線量、縦軸に体積としてプロットして二次元的に表現したものである（図 2）。DVH 上では、ある特定の標的腫瘍や臓器に対して吸収線量 xxGy 以上が照射される体積割合を Vxx と表現する（例えば、20Gy 照射される肺の体積割合は、肺 V20 となる）。また、DVH が治療計画上の物理的な概念を対象としてい

るのに対して、NTCP モデルは放射線被曝により周囲正常組織/臓器の障害の発生率を予測する生物学的概念である。基本的には線量パラメータを含む数学的モデルで表現され、いずれも放射線治療計画そのものの妥当性や放射線治療計画の優劣を比較する際に客観的指標として用いられている（放射線治療計画ガイドライン, 2020）。

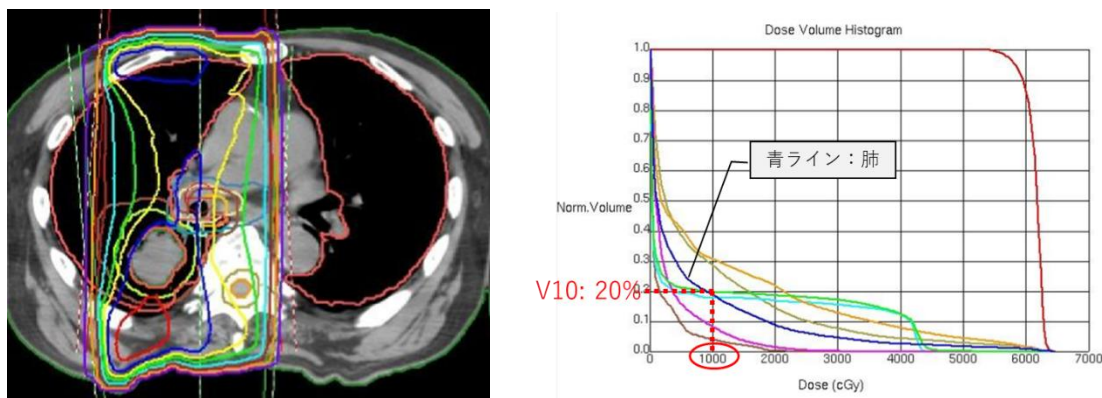


図 2：3 次元的な線量分布と DVH の関係

線量分布は等線量線を用いて治療計画 CT 上に 3 次元的に表現することができる（左図）。右図の DVH は、ターゲットや臓器毎に、横軸に線量、縦軸に体積割合とした 2 次元グラフ上で吸収線量を表現したものである。一例として、青線が肺の DVH に相当し、肺 V10（10Gy 以上照射される肺容積の割合）はこの DVH 上では 20%ということになる。DVH= dose volume histogram

2. 何がわかっていて、何がわかっていないのか

理想的な放射線治療計画とは、「抗腫瘍効果がより大きく」かつ「有害事象がより少ない」ものである。抗腫瘍効果については、線量増加が主な手段となるが、RTOG0617 試験の結果、単純な線量増加（60Gy vs 74Gy）の有効性は確認されておらず、腫瘍への処方線量は 60Gy が標準とされている（Bradley et al, 2015）。よって、現在の LA-NSCLC の放射線治療に関しては有害事象の軽減による治療成績の改善に着目した研究が主体になっている。IMRT や PBT が RP の発生リスクの低下に寄与するとするエビデンスは集まってきているが、これらの高精度放射線治療の適応を判断する上での明確な基準は定まっておらず施設毎の判断に委ねられている（Shirai et al, 2024）。

RTOG0617 試験で心臓毒性が OS の予後因子である可能性が示唆され、同試験の患者群の長期成績解析では、心臓 V5 は予後不良因子と確認された（Bradley et al, 2020）。また、Chun ら（Chun et al, 2017）による同試験の二次解析では心臓 V40 が OS の予後不良因子と報告している。さらに Pan ら（Pan et al, 2020）の meta-analysis では平均心臓線量（mean heart dose, MHD）、心臓 V5、心臓 V30 が OS の予後不良因子である可能性が示された。一方で、Zhang ら（Zhang et al, 2019）の systematic review では MHD、心

臓 V5, 心臓 V30 の 3 因子と OS の間には一貫した関係は見られなかった。以上のように、OS と最も相関する心臓線量がいずれであるかについてはまだ十分なコンセンサスが得られていないが、現状では MHD, 心臓 V5, 心臓 V30 は有力な予後因子である考えられている。

3. 本研究で何を明らかにしようとしているか

本研究の目的は、LA-NSCLC の治療の主軸である放射線治療に関して、従来から重視されていた肺毒性だけでなく、近年注目されつつある心臓毒性の影響について明らかにし、肺と心臓の複合的影響を考慮した放射線治療計画の新たな指針を探索することである。

本研究は後ろ向き探索研究であり、北海道大学病院と共同研究機関 2 施設（北海道がんセンター、帯広厚生病院）の合計 3 施設において LA-NSCLC に対して根治を目的とした CRT もしくは放射線単独治療を施行した症例を対象として、各症例の背景情報、治療内容、治療経過および放射線治療計画について診療録から遡及的に収集し、症例データベースを作成した。

第一章では、3 施設にて収集した症例データベースをもとに、肺と心臓の DVH と RP の関係性について後ろ向きに解析し、RP の NTCP モデルに心臓 DVH を構成因子として加えることによる予測性能の向上を目的として検討した。

第二章では、同じく第一章で使用した症例データベースをもとに、OS と最も相関する肺と心臓の DVH の組み合わせについて検討した。

第一章 心臓 DVH を構成要素とした放射線肺臓炎の NTCP モデルの開発

緒言

胸部放射線治療における RP については肺の特定の DVH (MLD や肺 V20) がリスク因子となることがよく知られており、これまでに提案されている RP の NTCP モデルでは肺 DVH が中心的な構成因子となっており、肺 DVH のみで構成された NTCP モデルは現在でも臨床でよく用いられている (Marks et al, 2010)。肺 DVH 以外のリスク因子として様々な患者背景との関連についても報告されているが、心臓 DVH に関しては現在も RP との関連は明らかでない (Giuranno et al, 2019)。そこで今回、LA-NSCLC を対象として、RP と心臓 DVH の関連性について後ろ向きに解析を行い、心臓 DVH を構成要素とした RP の NTCP モデルの開発について検討した。

方法

1. 対象

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。北海道大学病院の生命・医学系研究倫理審査委員会により承認された (承認番号: 021-0178)。本研究は、共同研究機関 2 施設 (北海道がんセンター、帯広厚生病院) を含む 3 施設による多機関共同研究であり、北海道大学病院放射線治療科が研究責任基幹施設として一括申請にて承認を得ている。研究内容は北海道大学病院のホームページに掲載し、対象患者に対してオプトアウトを実施した。

本研究では、下記の条件を満たす患者を解析対象とした。

- (1) 臨床的、病理学的に原発性非小細胞肺癌と診断された。
- (2) UICC TNM 分類 第 8 版において、III 期と診断された。
- (3) 2013 年 4 月 1 日から 2021 年 10 月 31 日の期間に、根治線量 (59.4Gy 以上) を用いた放射線治療もしくは化学放射線治療を施行した。

2. 症例データベースの作成

以下に示す項目について、基幹施設である北海道大学にて case report form (CRF) を作成して共同研究機関の研究分担者に送付した。各施設にて、対象症例の診療録から情報を収集し、匿名化を行った上で CRF にデータを入力した。CRF は再度北海道大学に返送してもらい、収集したデータを統合して症例データベースを作成した。

- (1) 背景情報：年齢、性別、診断名 (病理、原発腫瘍占拠部位、ステージング)、既往歴・合併症、治療歴 (手術、薬物療法)、喫煙歴、ECOG Performance Status (PS)
- (2) 放射線治療内容 (照射開始日、照射終了日、照射期間、治療計画データ)
- (3) 併用化学療法内容
- (4) 急性期・亜急性期・晩期有害事象
- (5) 治療転帰 (局所再発・遠隔転移の有無、死亡日と死因、最終生存確認日)

また、放射線治療計画データに関しては、各施設でフォーマットが異なっており、そのままでは解析に支障があったため、下記の手順に従って標準化を行った上でデータの統合を行った。②および③の作業に関しては、北海道大学医理工学院に在籍する研究協力者が担当した。

- ① 各リスク臓器（心臓、肺、食道、脊髄）については基幹施設にて、5年以上の放射線治療経験を有する放射線治療医によってレビューされ、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 提唱の胸部放射線治療 organ at risk (OAR) アトラスに従っているかを判断し、必要に応じて適宜修正を行った。
- ② 治療途中に CT を撮像しなおして再計画を行った症例については、再計画プランの等線量線を 1st プランの CT に合わせて非剛体画像レジストレーションにて変形させた上で合算して線量を算出した。
- ③ 肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume, GTV) および各リスク臓器に関して MIM (MIM maestro ver.7.4.2) 上で DVH を作成し、体積, 最少線量, 最大線量, 平均線量, V5, V10, V20, V30, V40, V50, V60 をそれぞれ抽出した。

これらの症例データベース作成の一連の作業の概要を図 3 に示す。

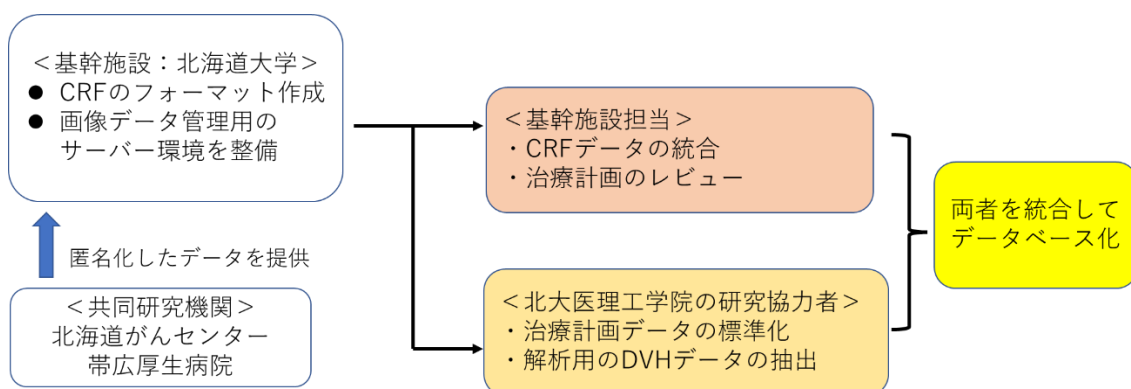


図 3：症例データベース作成の流れ
CRF= case report form

3. 放射線治療

全ての患者は通常分割照射による根治的線量で治療された。2018 年以降の症例については、放射線治療後に Durvalumab が導入された患者も含まれている。照射方法は 3D-CRT もしくは IMRT を使用した。各施設ともに処方線量は 59.4-66Gy を 1 回 1.8-2Gy で 30-33 回照射することを原則としていた。ターゲット設定については、原則 GTV に全周性に 5mm マージンを付与したものを臨床的標的体積 (clinical target volume, CTV) とし、さらに CTV に全周性にセットアップマージン 5mm を付与したものを計画標的体積 (planning target volume, PTV) とした。領域リンパ節への予防照射については施設および治療時期によって異なり、1 施設は原則予防照射なし、1 施設は原則予防照射あり、1 施設は時期によって予防照射ありから無しに変化した。

3. 有害事象の評価

有害事象は common terminology criteria for adverse events (CTCAE) ver4.0 に従い評価した。イベント発生日は治療開始日を起点として、最悪 Grade を最初に確認した日とした。肺臓炎に関しては、呼吸器内科と放射線治療科の診療記録を参照し表 1 に示す grade0～5 で評価されたものを集計した。心血管イベントに関しては、全患者が必ずしも循環器専門医による定期的なフォローがされているわけではなく、grade2 以下のイベントについては診療録に記録されていないものが多数存在している点が考慮されたため、診療録で確認できる範囲において grade3 以上のイベントを集計した。

表 1：CTCAE ver4.0 による放射線肺臓炎の各グレード分類

Grade	所見
0	臨床所見/検査所見のいずれも認めない
1	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
2	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限
3	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する
4	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）
5	死亡

4. 統計解析

RP については、臨床上意義のある Grade2 以上の有症状 RP をイベントありとし、Grade0 および Grade1 に関してはイベントなしとして累積発生率を算出した。心血管イベントについては、観測した Grade3 以上のものは全てイベントありとして累積発生率を算出した。肺と心臓の各 DVH 間の相関性については、Spearman の順位相関係数を使用した。0.6 以上は強い相関関係、0.2～0.6 未満は弱い相関関係、0～0.2 はほぼ相関なしと判断した。患者背景についての RP イベント有無の 2 群間の比較に関しては、カテゴリ変数に関してはカイ二乗検定、連続変数に関しては Wilcoxon の順位和検定を用いた。肺と心臓の DVH については、単変量ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比 (odds ratio, OR) をそれぞれ算出した。患者背景因子の単変量解析で p 値が 0.1 以下であった因子に代表的な肺 DVH を加えて、フォワードステップワイズロジスティック回帰検定を用いて RP との相関性を評価し、さらに有意となった因子と各心臓 DVH の組み合わせで多変量ロジスティックモデルを作成した。各モデルの予測性能の比較は、受信者動作特性曲線の、曲線下面積 (area under the curve, AUC) で評価した。

結果

1. 患者背景

3 施設からそれぞれ 133 人、106 人、39 人が解析基準に合致し、合計 278 人の患者を後ろ向き解析の対象とした。観察期間中央値は 25.3 ヶ月（範囲 1.6-105 カ月）であった。患者背景と治療内容の概要を表 2 に示す。患者年齢の中央値は

66 歳（範囲 34-88 歳）。243 人の患者（87.4%）が化学療法併用（逐次併用 6 人、同時併用 237 人）で治療された。照射方法は 3D-CRT が 234 人（84.2%）、IMRT（3DCRT からの途中変更を含む）が 44 人（15.8%）であった。

表 2：患者背景（N=278）

3DCRT= three-dimensional conformal radiation therapy, IMRT= intensity modulated radiation therapy, CRT= chemoradiotherapy, PTV= planning target volume

	N もしくは中央値	% もしくは範囲
年齢（歳）	66	34-88
性別		
男性	207	74.5%
女性	71	25.5%
Performance status		
0	192	69.0%
≥1	86	31.0%
cStage		
IIIA	153	55.0%
IIIB	96	34.5%
IIIC	29	10.5%
腫瘍の局在		
右肺上葉	109	39.2%
左肺上葉	61	21.9%
左肺下葉	12	4.3%
その他	96	34.6%
組織型		
腺癌	139	50.0%
扁平上皮癌	111	39.9%
その他	28	10.1%
喫煙歴		
喫煙歴なしもしくは前喫煙者	183	65.8%
現喫煙者	95	34.2%
放射線治療以前の肺癌手術歴		
なし	252	90.6%
あり	26	9.4%
併用化学療法の有無		
なし	35	12.6%
あり	243	87.4%
放射線治療技法		
3DCRT	234	84.2%
IMRT	44	15.8%
領域リンパ節への予防照射		
なし	130	46.8%

あり	148	53.2%
CRT 後の durvalumab 療法の有無		
なし	172	61.9%
あり	106	38.1%
PTV への処方線量 (Gy)	60	59.4-70

2. 有害事象

RP と心血管イベントの一覧を表 3、表 4 にそれぞれ示す。Grade3 以上の RP を 10 名 (3.6%) で認め、Grade5 は 1 名で認めた。心血管に関する Grade3 以上の有害事象は 11 名 (4.0%) で認め、最多のものは心嚢液貯留 (4 名) であった。また、Grade5 のイベントは 3 名で認め、冠動脈疾患、不整脈、心不全でそれぞれ 1 名であった。RP は Grade2 以上に限定した場合でも全症例の 40.3% (112 名) でイベントが発生しているのに対して、心血管イベントは診療録による追跡の限界もあって確認できたイベントは全症例の 4.0% に留まった。

表 3：放射線肺臓炎の一覧 (全 Grade)

Grade	N	%
0	30	10.8
1	136	48.9
2	102	36.7
3	9	3.2
4	0	0
5	1	0.4

表 4：心血管イベントの一覧 (Grade3 以上)

イベント	N		
	Grade3	Grade4	Grade5
心嚢液貯留	1	3	0
冠動脈疾患	2	0	1
不整脈	1	0	1
心不全	1	0	1

次に Grade2 以上の RP の累積発生率と、心血管イベント (全 Grade) の累積発生率を図 4 に示す。RP はほとんどが 12 ヶ月以内 (39.3%) にイベントが発生しており、60 ヶ月時点でも 42.7% と 12 ヶ月以降はほぼ横ばいとなっていた。一方、心血管イベントについては、12 ヶ月時点では 1.1% であったが、その後観察期間に比例してイベントが漸増する傾向であり、60 ヶ月時点では 10.9% であった。

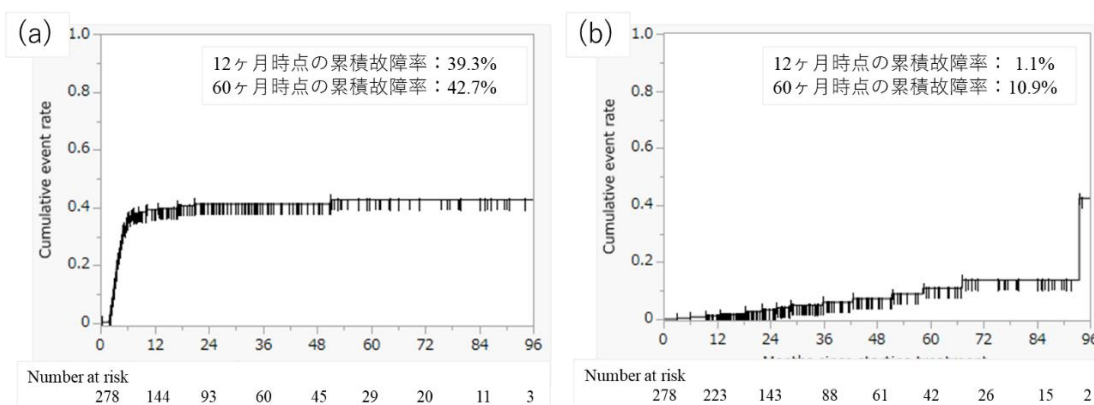


図4：放射線肺臓炎と心血管イベントの累積発生率

(a) Grade2以上の放射線肺臓炎、(b) 全Gradeの心血管イベント

3. Grade2以上のRP発症に関する単変量解析および多変量解析

患者背景に関して、単変量解析による2群間の比較の結果を表5に示す。年齢 ($p=0.007$) と GTV 体積 ($p=0.004$) で有意差が見られた。そのほかに $p<0.1$ で有意ではないものの傾向が見られた項目としては、組織型、現喫煙者、肺癌手術の既往であった。

表5：Grade2以上の放射線肺臓炎発症に関する単変量解析

RP= radiation pneumonitis, 3DCRT= three-dimensional conformal radiation therapy, IMRT= intensity modulated radiation therapy, CRT= chemoradiotherapy, PTV= planning target volume

	N (%) もしくは中央値 (範囲)		p 値
	< Grade2 RP (N = 166)	≥Grade2 RP (N = 112)	
年齢 (歳)			0.007
<65	91 (54.8%)	43 (38.4%)	
≥65	75 (45.2%)	69 (61.6%)	
性別			0.130
男性	129 (77.7%)	78 (69.6%)	
女性	37 (22.3%)	34 (30.4%)	
Performance status			0.864
0	114 (68.7%)	78 (69.6%)	
≥1	52 (31.3%)	34 (30.4%)	
cStage			0.784
IIIA	91 (54.8%)	62 (55.4%)	
IIIB	56 (33.7%)	40 (35.7%)	
IIIC	19 (11.5%)	10 (8.9%)	
腫瘍の局在			0.775
右肺上葉	63 (38.0%)	46 (41.1%)	
左肺上葉	39 (23.5%)	22 (19.6%)	
左肺下葉	6 (3.6%)	6 (5.4%)	

その他	58	(34.9%)	38	(33.9%)	
組織型					0.079
腺癌	92	(55.4%)	47	(42.0%)	
扁平上皮癌	58	(34.9%)	53	(47.3%)	
その他	16	(9.7%)	12	(10.7%)	
喫煙歴					0.061
喫煙歴なしもしくは前喫煙者	102	(61.5%)	81	(72.3%)	
現喫煙者	64	(38.5%)	31	(27.7%)	
放射線治療以前の肺癌手術歴					0.060
なし	146	(88.0%)	106	(94.6%)	
あり	20	(12.0%)	6	(5.4%)	
併用化学療法の有無					0.253
なし	24	(14.5%)	11	(9.8%)	
あり	142	(85.5%)	101	(90.2%)	
放射線治療技法					0.212
3DCRT	136	(81.9%)	98	(87.5%)	
IMRT	30	(18.1%)	14	(12.5%)	
領域リンパ節への予防照射					0.849
なし	87	(52.4%)	60	(53.6%)	
あり	79	(47.6%)	52	(46.4%)	
CRT 後の durvalumab 療法の有無					0.280
なし	107	(64.5%)	65	(58.0%)	
あり	59	(35.5%)	47	(42.0%)	
GTV 体積 (cc, Log)	4.2	(0.0-6.5)	4.5	(0.5-6.5)	0.004

表 6 は、肺と心臓の DVH に関して、Grade2 以上の RP の OR について単変量解析を行った結果である。HV60 を除くいずれの DVH パラメータも有意な関連が認められたが、心臓 DVH と比較して肺 DVH はより高い OR であり、RP との強い関連性が示唆された。

表 6：肺と心臓の各 DVH についての、Grade2 以上の放射線肺臓炎発症に関する単変量解析

OR= odds ratio, MLD= mean lung dose, LVxx= the percentage of lung volume receiving $\geq$ xx Gy, MHD= mean heart dose, HVxx= the percentage of heart volume receiving $\geq$ xx Gy

	OR	95%CI	p 値
MLD	1.14	1.07-1.21	<0.001
LV5	1.04	1.01-1.06	<0.001
LV10	1.05	1.02-1.08	<0.001

LV20	1.07	1.03-1.10	<0.001
LV30	1.08	1.05-1.13	<0.001
LV40	1.09	1.05-1.14	<0.001
MHD	1.04	1.01-1.08	0.004
HV5	1.02	1.01-1.03	0.002
HV10	1.02	1.01-1.03	0.002
HV20	1.02	1.01-1.04	0.005
HV30	1.03	1.01-1.05	0.004
HV40	1.03	1.01-1.05	0.011
HV50	1.03	1.01-1.06	0.010
HV60	1.01	0.97-1.05	0.5184

表 5 で $p<0.1$ であった年齢、GTV 体積、組織型、喫煙者、肺癌手術の既往と、既存の RP の NTCP モデルでよく採用される LV20 を加えた 6 変数に対して、フォワードステップワイズロジスティック回帰検定を用いて RP との相関性を評価した。有意な予測因子として、年齢 ($p=0.012$) と LV20 ($p<0.001$) の 2 つが選択された (表 7)。

表 7 : Grade2 以上の放射線肺臓炎に関するフォワードステップワイズロジスティック回帰検定

OR= odds ratio, MLD= mean lung dose, LV20= the percentage of lung volume receiving ≥ 20 Gy, GTV= gross tumor volume

	OR	95% CI	p 値
年齢 (≥ 65 歳/ <65 歳)	1.97	1.16-3.37	0.012
LV20	1.06	1.03-1.10	<0.001
組織型 (腺癌/扁平上皮癌/その他)	-	-	0.284
喫煙者	-	-	0.143
肺癌手術の既往	-	-	0.711
GTV 体積	-	-	0.101

年齢と LV20 の 2 変数を構成要素とする多変量ロジスティックモデルと、各心臓 DVH パラメータを追加したモデルについて、ROC 曲線から AUC を求めて比較した結果を表 8 に示す。いずれの心臓 DVH も有意な予測因子とはならず、心臓 DVH を含まないモデルと比較して AUC 改善に寄与しなかった。

表 8 : 各心臓 DVH を追加した多変量ロジスティックモデルの比較

AUC= area under the curve, MHD= mean heart dose, HVxx= the percentage of heart volume receiving $\geq xx$ Gy

		追加した心臓 DVH							
	追 加 なし	MHD	HV5	HV10	HV20	HV30	HV40	HV50	HV60
AUC	0.674	0.676	0.679	0.678	0.677	0.678	0.675	0.676	0.675
p 値	-	0.299	0.258	0.256	0.282	0.196	0.403	0.453	0.617

考察

本研究では、RP と心臓 DVH の関連性について後ろ向きに解析を行った。単変量解析では HV60 を除く心臓 DVH は $p < 0.05$ であり RP との相関が示唆されたが、肺 DVH と比較して OR は低い傾向にあった。その後の多変量解析では年齢と LV20 から構成される多変量ロジスティックモデルに心臓 DVH を追加しても予測性能の向上には寄与しなかった。以上の結果より、RP の NTCP モデルとしては、肺 DVH が依然として極力な予測因子であり、心臓 DVH を NTCP モデルの変数として組み込むことの有用性は確認できなかった。

心臓への照射と肺毒性の関係については、マウスモデルでは肺への単独照射と比較して、心臓と肺へ同時に照射することで肺毒性が有意に高まることが報告されている (van Luijk et al, 2005)。一方でヒトと対象とした研究では、Huang ら (Huang et al, 2011) が単一施設で 209 名の症例について後ろ向きに解析し、心臓 DVH を変数とする RP の NTCP モデルを報告している。彼らの NTCP モデルでは、心臓 D10 (D** : DVH 上で体積の**%を包含する線量)、肺 D35、肺最大線量に変数として採用されており、従来 NTCP で用いられる DVH パラメータ (MLD や肺 V20) とは異なる変数であった。また、Tucker ら (Tucker et al, 2014) も単一施設の大規模コホートを用いて、心臓 DVH を用いた RP の NTCP モデルの妥当性について検証したが、結果は心臓 D10、心臓 V65、MHD のいずれも、肺 DVH のみで構成されるモデルと比較してモデルの適合性を改善する効果は確認できなかった。この結果の相違の原因の一つとして、肺と心臓の DVH の相関性が影響しており、RP の根本的な原因因子との相関性により選択された可能性 (交絡バイアス) を指摘している。

本研究で解析に使用した肺と心臓の各 DVH 間の相関性を図 5 に示す。同一臓器間では強い正の相関があることが分かる。一方、肺と心臓間では低～中等度の正の相関が見られた。本研究のような探索的な DVH 解析において、候補となる DVH 因子は非常に多数となる傾向があり、また潜在的に因子間で高い相関性が見られることが多いため、全ての候補について RP との相関性を確認する際に多重比較に伴う α エラーの増大の懸念がある。本研究の RP と各 DVH の単変量解析結果でも、HV60 を除く各 DVH で $p < 0.05$ と有意な結果であったが、特に同一臓器間に関してはこの高い相関が強く影響しており、いずれの DVH が最も RP のリスクを反映しているかは判断が困難である。そこで、本研究では既存のモデルで実績のある LV20 を肺 DVH の代表パラメータとして選択している。こうした多数の DVH パラメータを解析する必要がある場合の手法として、主成分解析 (principal component analysis, PCA) がある。PCA は各データが持つ実質的な情

報を失うことなく変数の数を削減することができる点がメリットであり、NTCPモデルに関する解析で用いられている (Gloi and Buchanan, 2013; Christophides et al, 2018; Olloni et al, 2024)。本研究では PCA は導入しなかったが、今後同様の DVH 解析を行う際には有用な手法であるかもしれない。

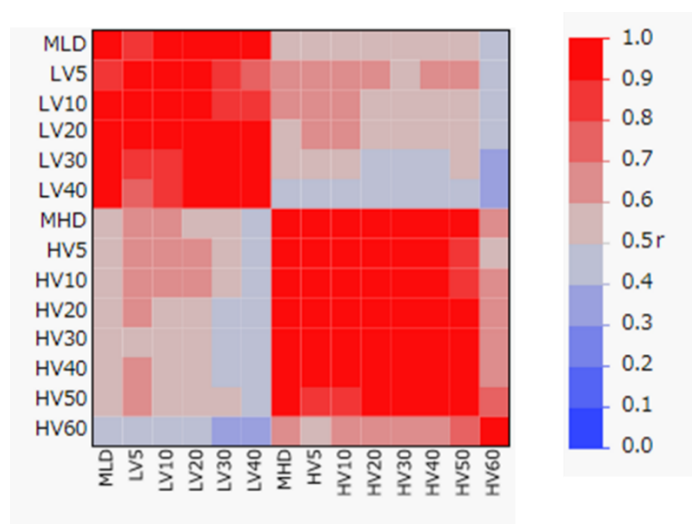


図 5：Spearman の順位相関係数による、肺と心臓の各 DVH 間の相関性

本研究では、0.6 以上は強い相関関係、0.2～0.6 未満は弱い相関関係、0～0.2 はほぼ相関なしとした。MLD= mean lung dose, LVxx= the percentage of lung volume receiving $\geq$ xx Gy, MHD= mean heart dose, HVxx= the percentage of heart volume receiving $\geq$ xx Gy

本研究にはいくつかの限界がある。第一に観察期間中に打ち切りとなった患者が一定数含まれており、データ欠損による結果の不確実性を含んでいる。第二に本研究では患者背景因子を含めた多変量解析を行っているが、RP のリスクは様々な患者因子が複雑に関係しあっていると考えられており (Giuranno et al, 2019)、特定の患者群 (例えば低肺機能や心臓疾患の既往など) に関しては心臓 DVH が RP の発症リスクとなり得る可能性がある。

第二章

OS を outcome とした際の心臓と肺の最適な線量の組み合わせに関する検討

諸言

第一章での検討では、RP と心臓 DVH との間に明らかな関連は確認できず、RP の NTCP モデルに心臓 DVH を取り入れることの有用性は証明できなかった。そこで第二章では、有害事象ではなく、治療成績そのものの向上（OS の改善）という別方向のアプローチから新たな線量指標の提案を目的とする。

腫瘍への線量増加の有効性を検証した RTOG0617 試験の副次解析では、いくつかの心臓 DVH が OS の独立した予後因子であることが示唆された (Bradley et al, 2015)。これを受けて近年、心臓 DVH と予後との関連性への注目が高まっている (Wang et al, 2017; Speirs et al, 2017; Dess et al, 2017)。しかし、臨床上重要と思われる心臓 DVH についての報告は低線量域から高線量域まで幅があり (Zhang et al, 2019; Banfill et al, 2021)、現時点で一致した見解は見いだせていない。

従来的な 3DCRT での治療では、治療計画の自由度に制限があるため、RP リスクを最小限に抑えるべく肺の線量が重要視されることが多かった。前述のように心臓 DVH と OS の関連性が注目されるようになり、心臓に関しても肺と同様に重視すべきリスク臓器であるという認識が広まりつつあるが、腫瘍の位置やサイズによっては、肺と心臓の線量分布はトレードオフの関係となり、心臓線量の低減を意図した場合に肺の特定の線量パラメータの増加が避けられない可能性がある (Raman et al, 2018; Gjyshi and Liao, 2020; Bitterman et al, 2022)。肺 DVH と心臓 DVH の複合的影響についての報告は限られており、治療計画作成の際にどのようにバランスをとればよいかについての指針はまだない (Tucker et al, 2016; Watanabe et al, 2024)。そこで本章では、第一章で解析した症例データベースをもとに、肺 DVH と心臓 DVH が OS に及ぼす複合的影響について検討した。

方法

1. 対象

第一章と共通の症例データベースを使用しており、解析対象も同じである。

2. 統計解析

放射線治療開始日から最終生存を確認した日または死亡した日までを生存期間と設定した。OS および PFS は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、2 群間の比較には log-rank test を用いた。OS の予後因子に関する単変量解析および多変量解析は、Cox 比例ハザードモデルを用いた。また、多変量解析では、単変量解析で $p < 0.1$ となった変数を解析対象とした。心臓と肺の DVH については、最初に連続変数を X-tile software (Camp et al, 2004) により決定した最適カットオフ値を用いてカテゴリ変数に変換した。肺と心臓の相互作用を評価するため、カテゴリ

変数化した 6 個の肺 DVH と 8 個の心臓 DVH から、全ての組み合わせパターンを新たな線量パラメータとして作成した。各組み合わせについて、両者が設定した cutoff 値を超える群と、両者もしくは片方が cutoff 値を下回る残りの群との 2 群に分けて、OS との関連を単変量 Cox 比例ハザードモデルにて確認し、最も p 値が低かった組み合わせを多変量解析の解析因子に含めた。いずれの解析でも、p 値は 0.05 未満を有意とした。全ての解析は JMP PRO software (version 17.0.0) を使用した。

結果

1 解析群の OS と PFS

本研究で解析対象とした 278 名の全症例の OS と PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 6 に示す。生存期間の中央値は 56.5 カ月。2y, 3y, 5y 生存率はそれぞれ 74.3% (95%CI: 68.3-79.5%) , 64.7% (95%CI: 57.9-71.0%) , 48.7% (95%CI: 40.5-57.0%) であった。無増悪生存期間の中央値は 15.7 カ月。2y, 3y, 5y 無増悪生存率はそれぞれ 41.7% (95%CI: 35.7-48.0%) , 40.3% (95%CI: 34.0-46.4%) , 34.8% (95%CI: 28.5-41.8%) であった

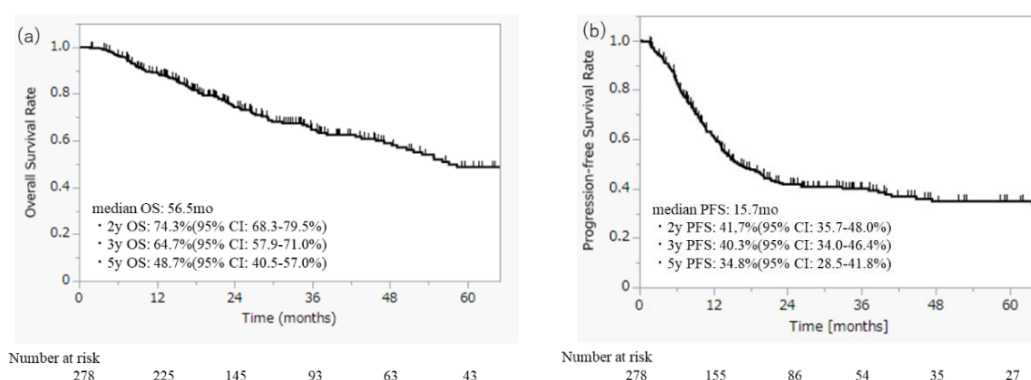


図 6：全 278 症例の Kaplan-Meier 曲線

(a) Overall survival rate、(b) progression-free survival rate

2. 肺 DVH と心臓 DVH の組み合わせについての検討

肺と心臓の各 DVH について、OS に対して X-tile software で機械的に設定された最適な閾値と、閾値によって分けられた 2 群間の log-rank test の結果を表 9 に示す。

表 9：肺 DVH と心臓 DVH の X-tile software によるカテゴリ変数化

MLD= mean lung dose, LVxx= the percentage of lung volume receiving $\geq$ xx Gy, MHD= mean heart dose, HVxx= the percentage of heart volume receiving $\geq$ xx Gy

		N (%)		N (%)		p 値
	閾値	(低線量群)		(高線量群)		
MLD	16.9 Gy	241	(86.7%)	37	(13.3%)	0.066
LV5	42%	207	(74.4%)	71	(25.6%)	0.453

LV10	35%	212 (76.3%)	66 (23.7%)	0.308
LV20	29%	223 (80.2%)	55 (19.8%)	0.096
LV30	8.5%	26 (9.3%)	252 (90.7%)	0.093
LV40	7.7%	40 (14.4%)	238 (85.6%)	0.100
MHD	24.4 Gy	247 (88.8%)	31 (11.2%)	0.031
HV5	63%	249 (89.6%)	29 (10.4%)	0.153
HV10	56%	246 (88.5%)	32 (11.5%)	0.181
HV20	47%	248 (89.2%)	30 (10.8%)	0.364
HV30	36%	250 (89.9%)	28 (10.1%)	0.064
HV40	31%	249 (89.6%)	29 (10.4%)	0.057
HV50	19%	201 (72.3%)	77 (27.7%)	0.107
HV60	15%	245 (88.1%)	33 (11.9%)	0.295

続けて、肺線量パラメータ（6 個）と心臓線量パラメータ（8 個）の全ての組み合わせについて、両者が設定した閾値を超える群（high/high）と、両者もしくは片方が cutoff 値を下回る残りの群との 2 群に分けて、OS との関係を単変量解析で確認した（図 7）。

	MHD	HV5	HV10	HV20	HV30	HV40	HV50	HV60	
MLD	0.850	0.309	0.309	0.546	0.740	0.959	0.444	0.726	Minimum value
LV5	0.105	0.919	0.919	1.000	0.261	0.127	0.548	0.484	<0.05
LV10	0.105	0.619	0.619	0.768	0.389	0.127	0.503	0.780	0.05-0.1
LV20	0.923	0.598	0.479	0.479	0.638	0.470	0.553	0.882	0.1-0.3
LV30	0.023	0.153	0.152	0.319	0.049	0.044	0.094	0.295	0.3-0.5
LV40	0.021	0.021	0.173	0.330	0.047	0.050	0.098	0.304	0.5-1.0

図 7：肺 DVH と心臓 DVH の組み合わせと、OS に関する単変量解析の一覧

6 個の肺 DVH と 8 個の心臓 DVH について、全 48 通りの組み合わせについて、OS との関連性を単変量解析で確認した。6 個の組み合わせで $p < 0.05$ となり、最も低い p 値 ($p = 0.021$) を示したのは MHD と LV40 の組み合わせと、HV5 と LV40 の組み合わせであった。MLD= mean lung dose, LVxx= the percentage of lung volume receiving $\geq xx$ Gy, MHD= mean heart dose, HVxx= the percentage of heart volume receiving $\geq xx$ Gy

6 個の組み合わせが $p < 0.05$ であり、 $MHD \geq 24.4$ Gy と $LV40 \geq 7.7\%$ (MHD/LV40) , $HV5 \geq 63\%$ と $LV40 \geq 7.7\%$ (HV5/LV40) の組み合わせが最も p 値が低かった ($p = 0.021$)。両者の患者群は完全に一致していたため、LV40 以外の肺 DVH との組み合わせの p 値を参考にして MHD/LV40 を多変量解析の因子として選択した。

MHD/LV40 の組み合わせについて、今回設定した両者ともに閾値を上回る群と、残りの群をいずれか片方の DVH のみ閾値を下回る、両方ともに閾値を下回るに更に分けて、3 群で Kaplan-Meier 曲線を作成し比較した結果を図 8 に示す。

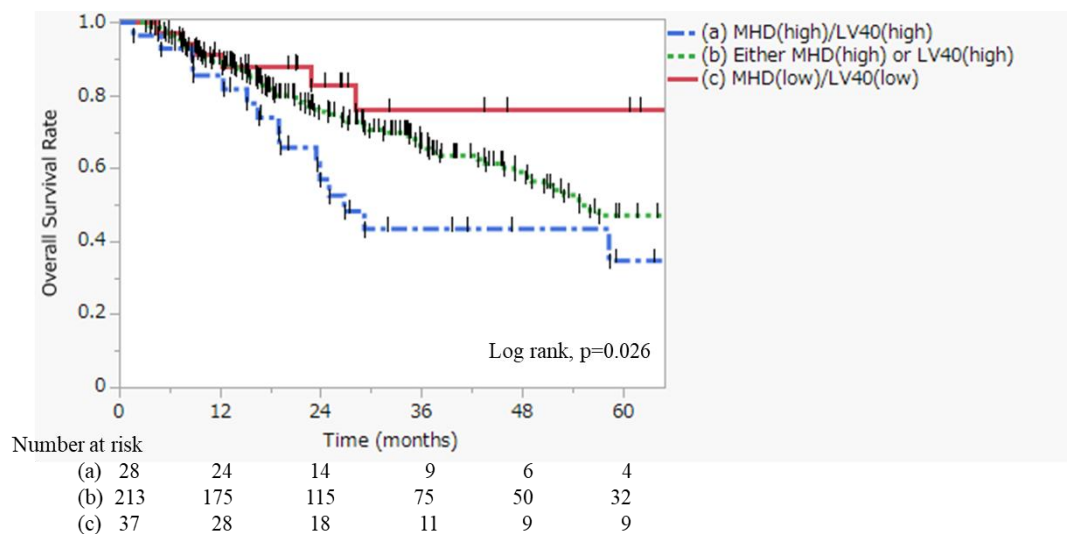


図 8 : MHD/LV40 の組み合わせについての Kaplan-Meier 曲線

Kaplan-Meier curve を比較すると、両者ともに閾値を上回る (a) 群は、他の 2 群と比較して 18 ヶ月を過ぎてくると OS の低下が目立ってくる。一方で両者ともに閾値を下回る (c) 群は 18 ヶ月以降も大きく OS が低下することはない。 (b) 群については (a) 群と (c) 群の中間の OS を示した。MHD= mean heart dose, LV40= percentage of lung volume receiving ≥ 40 Gy,

3. OS に関する単変量解析と多変量解析

患者背景の OS の予測因子に関する単変量解析結果を表 10 に示す。

表 10 : OS に関する単変量解析

HR= hazard ratio, 3DCRT= three-dimensional conformal radiation therapy, IMRT= intensity modulated radiation therapy, CRT= chemoradiotherapy, GTV= gross tumor volume

	Subgroup	HR	95% CI	p 値
年齢	<65 歳	1 (reference)		
	≥ 65 歳	1.65	1.10-2.47	0.014
性別	男性	1 (reference)		
	女性	0.77	0.47-1.24	0.269
Performance status	0	1 (reference)		
	≥ 1	1.5	0.99-2.26	0.060
腫瘍の局在	その他	1 (reference)		
	右肺上葉	1.03	0.64-1.65	0.905
	左肺上葉	1.07	0.62-1.84	0.799
	左肺下葉	1.69	0.74-3.84	0.211
cStage	IIIA	1 (reference)		
	IIIB	1.35	0.88-2.06	0.164
	IIIC	1.5	0.79-2.81	0.212
組織型	腺癌	1 (reference)		
	扁平上皮癌	1.48	0.97-2.26	0.066

	その他	2.31	1.24-4.33	0.008
現喫煙者		1.65	1.11-2.45	0.013
放射線治療以前の肺癌手術歴あり		0.87	0.40-1.88	0.720
併用化学療法あり		0.39	0.24-0.63	<0.001
放射線治療技法	3DCRT	1 (reference)		
	IMRT	0.83	0.46-1.48	0.520
領域リンパ節への予防照射あり		0.83	0.56-1.23	0.364
CRT 後の durvalumab 療法あり		0.65	0.40-1.07	0.083
処方線量 (Gy)		0.99	0.93-1.06	1.000
GTV 体積 (cc, Log)		1.28	1.04-1.57	0.018

単変量解析で $p < 0.1$ となった変数は、年齢、PS、現喫煙者、組織型、併用化学療法あり、CRT 後の durvalumab 療法あり、GTV 体積であった。cStage については、単変量解析では有意ではなかったが、臨床的に予後との関連性が示唆される因子と考え多変量解析の解析対象に含めた。

次に、患者背景の単変量解析から選出した 8 個の変数に、肺と心臓の組み合わせ因子の MHD/LV40 を加えた全 9 個の変数を対象とした多変量解析の結果を表 11 に示す。

表 11：OS に関する多変量解析

HR= hazard ratio, CRT= chemoradiotherapy, GTV= gross tumor volume, MHD= mean heart dose, LV40= percentage of lung volume receiving ≥ 40 Gy,			
	HR	(95% CI)	p 値
年齢 (≥ 65 歳 vs < 65 歳)	2.06	(1.31-3.23)	0.002
Performance status (≥ 1 vs 0)	1.68	(1.07-2.62)	0.024
cStage			
IIIA	1	(reference)	
IIIB	1.45	(0.92-2.29)	0.107
IIIC	1.39	(0.70-2.77)	0.352
組織形			
腺癌	1	(reference)	
扁平上皮癌	1.12	(0.72-1.74)	0.627
その他	2.38	(1.22-4.66)	0.011
現喫煙者	2.21	(1.45-3.38)	<0.001
併用化学療法あり	0.28	(0.15-0.52)	<0.001
CRT 後の durvalumab 療法あり	0.72	(0.43-1.21)	0.211
GTV 体積 (cc, log)	1.43	(1.10-1.85)	0.007
MHD/LV40 combination	2.35	(1.34-4.14)	0.003

結果は、年齢 ≥ 65 y (HR:2.06, $p=0.002$)、PS ≥ 1 (HR:1.68, $p=0.024$)、組織型

(HR:2.38, $p=0.011$)、現喫煙者 (HR:2.21, $p<0.001$)、併用化学療法あり (HR:0.28, $p<0.001$)、GTV 体積 (HR:1.43, $p=0.007$)、MHD/LV40 (HR:2.35, $p=0.003$) が OS の独立した予後因子であった。

考察

第二章では、OS を outcome とした際の心臓と肺の最適な線量の組み合わせに関して検討を行った結果、MHD/LV40 の組み合わせが OS の独立した予後因子であることを確認した。なお、PFS についても、結果の項目で症例全体の結果を提示しているが、本研究ではリスク臓器である心臓と肺の線量パラメータの組み合わせが outcome に及ぼす影響についての解析を目的としているため、リスク臓器の毒性と直接的な関係にはない PFS ではなく、より直接的に関係性が深いと考えられる OS について解析を行うのが適切であると考ええる。

肺 DVH と心臓 DVH が OS に及ぼす複合的影響を評価するために、各組み合わせについて網羅的に OS との関係を単変量解析で確認した結果、全 48 個の組み合わせの内、6 個の組み合わせで $p<0.05$ となり、MHD/LV40 および HV5/LV40 の組み合わせが最も p 値が低かった (いずれも $p=0.021$)。この 2 つのグループの症例群を確認すると完全に一致していた。連続変数からカテゴリ変数に変換する際の閾値は機械的に設定しているため、この 2 つの組み合わせで症例群が完全に一致したのは偶然ではあるが、これは第一章の考察の項目で言及したように、同一臓器の各 DVH 間には高い相関関係があり、必然的にカテゴリ化した際に同一の症例が含まれる可能性が高くなるためであると考ええる。そのため、MHD/LV40 と同様に HV5/LV40 も重要な指標である可能性は依然として残されていると考ええる。

RTOG0617 試験 (Bradley et al, 2015) で HV5 などの心臓線量が OS の有意な因子であることが示唆されて以降、放射線治療における適切な心臓線量について議論がされており、RTOG0617 試験患者群の長期成績解析でも改めて HV5 は予後不良因子と確認された (Bradley et al, 2020)。心臓 DVH と OS の関係については、否定的な報告と (Zhang et al, 2019)、肯定的な報告 (Pan et al, 2020) が存在しており、現時点でまだコンセンサスは得られていないものの、HV5 や MHD は有力な予後因子の候補とされている。本章の検討でも、組み合わせの単変量解析では心臓 DVH のうち MHD と HV5 が選択されており、既報の傾向とも一致する。一方で、第一章での解析では、Grade3 以上の心血管イベントは全体で 11 例と少なく、心血管イベントを原因とする死亡は 3 例であり、心血管イベントが直接的に OS の低下の原因と考えることが難しい結果であった。心臓 DVH と OS の関連についてそのメカニズムはまだ解明されていないが、心毒性以外に考えられる要因として、近年注目されているのが、放射線誘発性リンパ球減少 (radiation-induced lymphopenia, RIL) である。先行研究で NSCLC を含む多くの固形癌で RIL が OS の低下を引き起こすことが知られている (Damen et al, 2021; Jin et al, 2021)。RIL は循環血液中のリンパ球への照射による影響が重要と考えられており、心臓、肺、大血管、脾臓、全身の血管ネットワークなどが寄与すると言われていることから、心臓 DVH との関連が示唆されている。RIL が OS に与える影響につ

いては、effective dose to immune cells (EDIC)という循環血液中のリンパ球への照射線量を表現する指標を用いたモデルが提唱されており、LA-NSCLC についても、EDIC が予後や心血管イベントの発症率と関連しているとする報告も見られる (Jin et al, 2021; Friedes et al, 2024)。

本章で注目した心臓と肺の複合的影響についての報告はまだ限られているが、Watanabe ら (Watanabe et al, 2024) は、肺と心臓それぞれにおいて最適な線量パラメータを探索した上で、両者を組み合わせたモデルを作成しより精度の高いリスク分類が可能となることに言及している。彼らのモデルは、線量パラメータのみで構成されており、臨床的背景の影響は考慮されていない点は研究の limitation であると言及している。本章では、患者背景を含めた多変量解析で MHD/LV40 が独立した予後因子であることを確認しており、線量パラメータと OS の関係をより直接的に評価している点に意義があると考ええる。また、多くの先行研究では線量パラメータについては連続変数で評価しており、特定の心臓 DVH が予後と関係することが示唆されても実臨床への直接的な応用が難しいという点が挙げられる。本章では線量パラメータを連続変数から閾値を用いてカテゴリ変数に変換して多変量解析をしており、結果を線量制約としてそのまま応用できるという点が既存の研究に対しての利点であるとともに、他の研究に対する本研究の新規性として挙げられる。一方で、カテゴリ化により連続変数が本来持つ非線形性をはじめとした情報の大部分が失われ解析の精度の低下を招くリスクがある点は本研究の limitation であると考ええる。

本章では Durvalumab については多変量解析で有意な予後因子とはならなかった。要因の一つとして、2018 年以降に治療された症例の 98%が Durvalumab を使用しており、Durvalumab 無使用群のほとんどが 2013-2017 年に治療された症例である。Durvalumab が使用された患者群は本研究の解析時点で観察期間が短い症例の割合が必然的に多くなるため、特に早期の OS が過小評価される可能性がある。

本研究の症例群では IMRT の使用は全体の 15.8%に留まっていたが、現在は肺癌の放射線治療において IMRT が一般的に使用されるようになり、RTOG0617 試験でも約半数で IMRT が使われていた (Bradley et al, 2015)。IMRT では比較的自由度をもってリスク臓器に対する線量分布を調整することが可能であり、重症 RP のリスク軽減に寄与することが示されている (Chun et al, 2017)。肺については放射線肺臓炎と良く相関する $V20 < 35\%$, $MLD < 20\text{Gy}$ が、心臓については NCCN ガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2023) に記載の $V50 \leq 25\%$ (Version 1.2026 では $V40 \leq 20\%$ に見直しされている), $MHD < 20\text{Gy}$ が代表的な線量制約として、これらの指標を基本的には遵守した放射線治療計画が作成される。本章の解析結果から、従来重視されていた肺毒性だけでなく、心臓毒性についても同様に重要視する必要性が改めて示唆された。しかしながら、より正常臓器線量低減を突き詰めた場合、肺と心臓はトレードオフの関係になってくることが予想される (Bitterman et al, 2022)。具体例として肺と心臓のトレードオフの関係について検証した放射線治療計画のシミュレーションの一例を図 9 に示す。(a)が実臨床で作成した 3DCRT プラン (治療中盤から IMRT プランに切り替えている) で、(b)は RTOG0617 試験の結

果をうけて HV5 を極力低下させた IMRT プランである。青い 5 Gy のラインに注目した場合、(b)は心臓の 5 Gy 以上照射される領域が大幅に減少している一方で、右肺の腹側に中～高線量域が存在している。(c)のプランは本章の結果を踏まえて MHD および LV40 を同時に低下させた IMRT プランである。(b)よりも心臓の 5 Gy 以上照射される領域が少し広がるものの、右肺腹側の中～高線量域が狭まっている。もちろん、(b)と(c)のどちらのプランが臨床において最適なのかについてはわかっていないが、少なくとも心臓線量の低減を突き詰めた場合、肺の中～高線量域とのバランスに関する指標の必要性が示唆されるだろう。

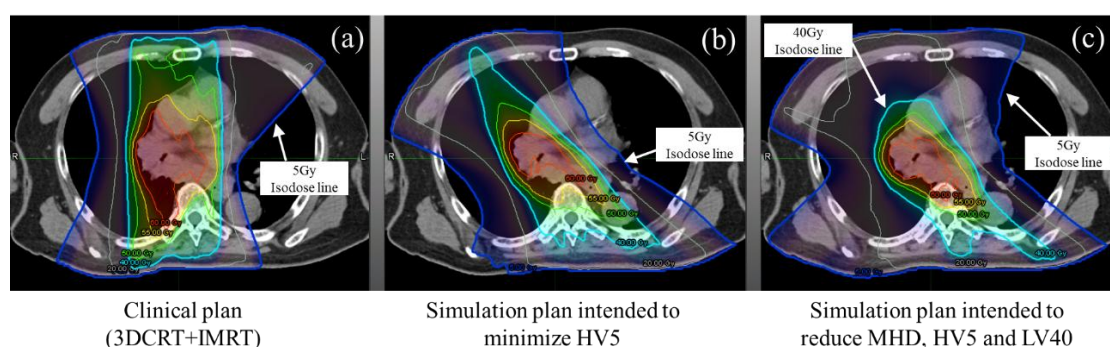


図 9：HV5, MHD, LV40 の低減を意識したシミュレーションプランの比較

いずれも同一の症例を使ってプランを作成している。(a) 実臨床で作成した 3DCRT プラン、(b) HV5 の低減に特化した IMRT シミュレーションプラン、(c) MHD, HV5 および LV40 の低減を意図した IMRT シミュレーションプラン。青色の線は 5Gy の等線量線、水色の線は 40Gy の等線量線を示している。3DCRT= three-dimensional conformal radiation therapy, IMRT= intensity modulated radiation therapy, MHD= mean heart dose, HV5= the percentage of heart volume receiving $\geq 5\text{Gy}$, LV40= the percentage of lung volume receiving $\geq 40\text{Gy}$

心臓の線量低減が求められる中、LA-NSCLC に対する PBT の有効性に関して注目が高まっている。Liao ら (Liao et al, 2018) は、LA-NSCLC を対象とした PBT と IMRT の転帰について直接比較した前向きランダム化研究を報告している。主要評価項目は Gr.3 以上の RP の発生率と局所再発率であったが、IMRT と PBT の間に統計的な有意差は確認できなかった。線量解析についても報告されており、MHD は PBT 群で有意に軽減していた一方で MLD については両者に有意差は認められず、逆に 20Gy 以上の高線量にさらされる肺容積は PBT 群の方が高いという結果であった。PBT 群では事前の RP 発生率が 5%と見積もられていたが、実際には 10.5%の発生率であり、PBT 群で高線量に晒される肺容積が高かったことを一因として考察しており、PBT 独自の線量制約の必要性について言及している。より最近では、Yu ら (Yu et al, 2022) が心臓毒性と肺毒性に関して、PBT と IMRT の比較した結果を報告しているが、PBT 群で Gr.3 以上の RP 発生率の有意な減少を認めた (HR 0.25, $p=0.04$)。線量解析では、心臓と同様に肺に関しても PBT 群で全体的に線量の低下が達成できており、毒性の軽減に寄与したと述べている。本研究は光子線治療を元にした解析だが、中～高線量に晒される肺体積についても考慮すべきという結論は PBT プラン改善の参考指標となる

可能性がある。

本章で OS への関連が示唆された線量指標について、 $MHD \leq 24.4\text{Gy}$ や $HV5 \leq 42\%$ に関しては、制約を満たせていない症例は全症例の 1 割程度であったが、 $LV40 \leq 7.7\%$ の制約については全症例の 86% が閾値を越えていた。 $LV40$ は従来の放射線治療計画では重視されない指標であるため、治療計画作成の際に意図して低く抑えるよう考慮されていないという側面もあるが、3DCRT の線量指標としては厳しいものであったと考える。ターゲット周囲に含まれる正常肺は必然的に 40Gy に相当する中～高線量に晒されることになるため、これらの線量パラメータを低減するためには CTV や PTV などのターゲット辺縁の線量勾配をより急峻にする必要がある。これは IMRT や PBT などの高精度放射線治療における線量集中性の改善と同義であり、放射線治療技術の発展に伴い、3DCRT 時代とは異なる線量指標について本研究の結果も踏まえて更なる検討が必要であると考え。現在進行中の LA-NSCLC を対象とした PBT の IMRT に対する有意性の検証を目的とした第 3 相 RCT である RTOG 1308 試験 (NCT01993810) では、肺の中～高線量容体積についての線量制約は特別設けられていないが、ターゲットに対する線量集中性などの線量解析についても副次解析の中で報告されることを期待する。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に肺 DVH と心臓 DVH の閾値設定に関して、X-tile software で機械的に設定された閾値は参照したデータセットに対して overfitting となっている可能性があり、他の症例群に対してそのまま当てはまらない可能性がある。また、DVH の各組み合わせについて繰り返し単変量解析を施行していることから、多重比較に伴う α エラーの増大を考慮する必要がある。多変量解析の結果、 $MHD/LV40$ は独立した予後因子の一つであることが確認されたが、 $HV5/LV40$ の組み合わせも依然として有力な候補であり、真に最適な組み合わせであるかについては議論の余地がある。第二に本研究で導かれた結果は、独立コホートによる外部検証で確認されるまでは探索的結果に留まる。第三に本研究の症例群は必ずしも循環器専門医による定期的なフォローを受けているわけではないため、心血管イベントの追跡が十分でなく、心臓毒性が OS に影響を及ぼす機序については明らかにできていない。第四に背景疾患(肺・心臓)の調査が不十分であり、これらの要因が治療による心肺毒性のイベント発生に影響を与えたかどうか、および最終的な OS に関与していたかについて検証できていない点が挙げられる。これらの問題を解決するためには、本研究の結果について独立したコホートでのさらなる大規模な後ろ向き調査や、適切に設計された前向き試験での検証が必要と考える。

結論

1. 本研究全体から得られた新知見

第一章

- ・ 単変量解析では、全ての肺 DVH と、HV60 を除く心臓 DVH は RP との関連性が示唆されたが、肺 DVH に対して心臓 DVH の OR は低い傾向にあった。
- ・ 年齢と LV20 から構成される多変量ロジスティックモデルに心臓 DVH を追加してもモデルの予測性能の向上には寄与しなかった。
- ・ RP の NTCP モデルとしては、肺 DVH が依然として極力な予測因子であり、心臓 DVH を NTCP モデルの変数として組み込むことの有用性は確認できなかった。

第二章

- ・ MHD/LV40 は Kaplan-Meier curve による群間比較で、特に 18 ヶ月以降の OS について階層化が良好であった。
- ・ 患者背景を含めた多変量解析にて、MHD/LV40 の組み合わせが OS の独立した予後因子であることを確認した。

2. 新知見の意義

肺と心臓の複合的影響については報告が限られており、患者背景を含めた多変量解析にて OS との関連性を示した報告は知る限りでは本研究の他にはまだない。また、本研究では、MHD とともに肺の中～高線量 (40Gy) を下げることの重要性が示唆された。従来あまり注目されていなかった肺の中～高線量被曝に制約を設けることは、target の線量集中性の改善と同義であり、IMRT や PBT などの高精度放射線治療計画における新たな線量指標設定の必要性についての知見を提供した。

3. 今後の展開

本研究で解析した患者群は主に 3DCRT で治療されているが、現状ではほとんどの症例が IMRT による治療に切り替わっている。また、PBT の有意性を検証する第 3 相 RCT である RTOG 1308 試験 (NCT01993810) も進行中であり、PBT の有意性が証明されれば、PBT の適応も増加してくると思われる。また、RIL を用いた OS の予測モデル作成についても現在解析を進めており、本研究で得られた知見を踏まえて、放射線治療計画の改善と有効性に関する検証を目的として、IMRT や PBT で治療される患者群を対象とした前向き研究の立案を目指す。

4. 今後の課題

本研究で設定した各 DVH のカテゴリ変数化に際しての閾値や、単変量・多変量解析で選択された肺 DVH と心臓 DVH の組み合わせである MHD/LV40 は、現時点では探索的結果に留まり、今後独立コホートによる外部検証や前向き試験で妥当性を確認する必要がある。

謝辞

本研究は、科学研究費助成事業 基盤研究（B） 課題番号 22H03008 の助成を受けた研究課題「肺癌に対する陽子線治療の選択基準確立に向けた心肺相互作用勘案 NTCP モデル構築」の結果の一部をまとめたものである。

本研究全体において、ご指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院 放射線治療学教室 青山英史教授に深く感謝を申し上げます。

ならびに、本研究の実施および本論文の作成において多大なご協力・ご指導を賜りました北海道がんセンター 放射線治療科医長 田口大志先生、北海道大学病院 放射線治療科 安田耕一准教授に深く感謝を申し上げます。

また、共同研究機関として貴重な症例をご提供頂き、症例のデータベース作成に多大なご協力を頂きました、北海道がんセンターの大泉 聡史先生、西山典明先生、帯広厚生病院の菊池創先生、井上哲也先生に深く感謝申し上げます。

利益相反

本研究に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, et al (2017) Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16;377(20):1919-1929.

Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, Sun F, Vozenin MC and Faivre Finn C Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions. *J Thorac Oncol.* 16(2):216-227.

Bitterman DS, Selesnick P, Bredfeldt J, Williams CL, Guthier C, Huynh E, Kozono DE, Lewis JH, Cormack RA, Carpenter CM, et al (2021) Dosimetric Planning Tradeoffs to Reduce Heart Dose Using Machine Learning-Guided Decision Support Software in Patients with Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15;112(4):996-1003.

Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, et al (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 16(2):187-99.

Bradley JD, Hu C, Komaki RR, Masters GA, Blumenschein GR, Schild SE, Bogart JA, Forster KM, Magliocco AM, Kavadi VS, et al (2020) Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1;38(7):706-714.

Camp RL, Dolled-Filhart M and Rimm DL (2004) X-tile: a new bio-informatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization. *Clin Cancer Res.* 1;10(21):7252-9.

Christophides D, Appelt AL, Gusnanto A, Lilley J and Sebag-Montefiore D (2018) Method for Automatic Selection of Parameters in Normal Tissue Complication Probability Modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;101(3):704-712.

Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, Bogart JA, Dobelbower MC,

Bosch W, Galvin JM, et al (2017) Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 35(1):56-62.

Damen PJJ, Kroese TE, van Hillegersberg R, Schuit E, Peters M, Verhoeff JJC, Lin SH and van Rossum PSN (2021) The Influence of Severe Radiation-Induced Lymphopenia on Overall Survival in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15;111(4):936-948.

Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, et al (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 14;368(11):987-98.

Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, Sun G, Soni PD, Bazzi L, Murthy VL, Hearn JWD, Kong FM, Kalemkerian GP, et al (2017) Cardiac Events After Radiation Therapy: Combined Analysis of Prospective Multicenter Trials for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1;35(13):1395-1402.

Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Spigel DR, Garassino MC, Reck M, Senan S, et al (2021) Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 16(5):860-867.

Friedes C, Iocolano M, Lee SH, Duan L, Li B, Doucette A, Cohen RB, Aggarwal C, Sun LL, Levin WP, et al (2024) The effective radiation dose to immune cells predicts lymphopenia and inferior cancer control in locally advanced NSCLC. *Radiother Oncol.* 190:110030.

Giuranno L, Ient J, De Ruysscher D and Vooijs MA (2019) Radiation-Induced Lung Injury (RILI). *Front Oncol.* 6;9:877.

Gjyshi O and Liao Z (2020) Proton therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Br J Radiol.* 93(1107):20190378.

Gloi AM and Buchanan R (2013) Dosimetric assessment of prostate cancer patients through principal component analysis (PCA). *J Appl Clin Med Phys.* 7;14(1):3882.

Higgins KA, Puri S and Gray JE (2022) Systemic and Radiation Therapy Approaches for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20;40(6):576-585.

Huang EX, Hope AJ, Lindsay PE, Trovo M, El Naqa I, Deasy JO and Bradley JD (2011) Heart irradiation as a risk factor for radiation pneumonitis. *Acta Oncol.* 50(1):51-60.

Jin JY, Hu C, Xiao Y, Zhang H, Paulus R, Ellsworth SG, Schild SE, Bogart JA, Dobelbower MC, Kavadi VS, et al (2021) Higher Radiation Dose to the Immune Cells Correlates with Worse Tumor Control and Overall Survival in Patients with Stage III NSCLC: A Secondary Analysis of RTOG0617. *Cancers (Basel).* 8;13(24):6193.

Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, Blumenschein GR Jr, Heymach JV, Vaporciyan AA, Swisher SG, et al (2018) Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20;36(18):1813-1822.

Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, El Naqa I, Hubbs JL, Lebesque JV, Timmerman RD, et al (2010) Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;76(3 Suppl):S70-6.

Olloni A, Brink C, Lorenzen EL, Jeppesen SS, Hofmann L, Kristiansen C, Knap MM, Møller DS, Nygård L, Persson GF, et al (2024) Heart and Lung Dose as Predictors of Overall Survival in Patients With Locally Advanced Lung Cancer. A National Multicenter Study. *JTO Clin Res Rep.* 14;5(4):100663.

Pan L, Lei D, Wang W, Luo Y and Wang D (2020) Heart dose linked with cardiac events and overall survival in lung cancer radiotherapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 18;99(38):e21964.

Shirai K, Aoki S, Endo M, Takahashi Y, Fukuda Y, Akahane K, Musha A, Sato H, Wakatsuki M, Ishikawa H, et al (2025) Recent developments in the field of radiotherapy for the management of lung cancer. *Jpn J Radiol.* 43(2):186-199.

Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, Molotievski A, Velez MA, Mullen D, Fergus S, Trovo M,

Bradley JD and Robinson CG (2017) Heart Dose Is an Independent Dosimetric Predictor of Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 12(2):293-301.

Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, Satouchi M, Negoro S, Adachi S and Soejima T (2014) Combined analysis of V20, VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 9(7):983-990.

Tucker SL, Liao Z, Dinh J, Bian SX, Mohan R, Martel MK and Grosshans DR (2014) Is there an impact of heart exposure on the incidence of radiation pneumonitis? Analysis of data from a large clinical cohort. *Acta Oncol.* 53(5):590-6.

Tucker SL, Liu A, Gomez D, Tang LL, Allen P, Yang J, Liao Z and Grosshans D (2016) Impact of heart and lung dose on early survival in patients with non-small cell lung cancer treated with chemoradiation. *Radiother Oncol.* 119(3):495-500.

van Luijk P, Novakova-Jiresova A, Faber H, Schippers JM, Kampinga HH, Meertens H and Coppes RP (2005) Radiation damage to the heart enhances early radiation-induced lung function loss. *Cancer Res.* 1;65(15):6509-11.

van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J, van der Maazen R, Darby SC, et al (2016) Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 20;34(3):235-43.

Wang K, Eblan MJ, Deal AM, Lipner M, Zagar TM, Wang Y, Mavroidis P, Lee CB, Jensen BC, Rosenman JG, et al (2017) Cardiac Toxicity After Radiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis of Dose-Escalation Trials Delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol.* 1;35(13):1387-1394.

Watanabe Y, Koide Y, Shimizu H, Aoyama T, Shindo Y, Hashimoto S, Tachibana H and Kodaira T (2024) Risk Stratification by Combination of Heart and Lung Dose in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer after Radiotherapy. *Cancers (Basel).* 24;16(19):3255.

Yegya-Raman N, Zou W, Nie K, Malhotra J and Jabbour SK (2018) Advanced radiation techniques for locally advanced non-small cell lung cancer: intensity-modulated radiation therapy and proton therapy. J Thorac Dis. 10(Suppl 21):S2474-S2491.

Yu NY, DeWees TA, Voss MM, Breen WG, Chiang JS, Ding JX, Daniels TB, Owen D, Olivier KR, Garces YI, et al (2022) Cardiopulmonary Toxicity Following Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT) Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 23(8):e526-e535.

Zhang TW, Snir J, Boldt RG, Rodrigues GB, Louie AV, Gaede S, McGarry RC, Urbanic JJ, Daly ME and Palma DA (2019) Is the Importance of Heart Dose Overstated in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer? A Systematic Review of the Literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1;104(3):582-589.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.
<http://www.nccn.org/patients> (2023 年 4 月 8 日参照)

国立がん研究センター (2025) がん情報サービス
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/12_lung.html#anchor1 (2025 年 9 月 17 日参照)

日本肺癌学会, 肺癌診療ガイドライン, 2024 年度版
<https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/> (2025 年 9 月 17 日参照)