

## 放射線肺臓炎の発症予測に関する平均肺線量計測の有用性

畑山佳臣<sup>1</sup>・青木昌彦<sup>1</sup>・近藤英宏<sup>1</sup>・  
川口英夫<sup>1</sup>・阿部由直<sup>1</sup>

**要旨** — **目的.** 放射線肺臓炎は放射線治療における重要な有害事象である。肺臓炎の発症を予測する因子として、線量容積ヒストグラム (DVH) より得られる V20 (20 Gy 以上照射される肺容積の全肺容積に対する割合)、正常組織障害確率 (NTCP) などの有用性が多く報告されている。これらの指標と異なり、加法則に従い、術式変更後も算出の容易な平均肺線量 (MLD) の有用性を検討した。 **対象と方法.** 2001 年 10 月から 2005 年 12 月の間に 40 Gy 以上の放射線治療を行った非小細胞肺癌 104 例。DVH から MLD の他、V20, NTCP を算出し、これらの指標と肺臓炎発症との関係を解析した。 **結果.** 肺臓炎は Grade 0~1 が 70 例、Grade 2 以上が 34 例であった。MLD など各指標の平均値は Grade 2 以上の肺臓炎発症例で有意に高く、単変量、多変量解析においても肺臓炎発症への関与が示唆された。MLD が 13 Gy 以下では重篤な肺臓炎が発症しなかった。 **結論.** MLD は照射術式を途中変更することの多い日本の放射線治療の状況では、肺臓炎の発症予測に簡便で有用である。(肺癌. 2007;47:695-700)

**索引用語** — 肺癌, 放射線肺臓炎, 線量容積ヒストグラム (DVH), 平均肺線量 (MLD)

## Mean Lung Dose: a Practical Index for Evaluation of Radiation Pneumonitis

Yoshiomi Hatayama<sup>1</sup>; Masahiko Aoki<sup>1</sup>; Hidehiro Kondo<sup>1</sup>;  
Hideo Kawaguchi<sup>1</sup>; Yoshinao Abe<sup>1</sup>

**ABSTRACT** — **Objective.** In the radiation therapy of lung cancer, radiation pneumonitis (RP) is a clinically important adverse event. The usefulness of V20 (the percentage of lung volume receiving more than 20 Gy) and NTCP (normal tissue complication probability) obtained from the dose-volume histogram (DVH) are reported. In this study, we examined the usefulness of mean lung dose (MLD). It is of great benefit that MLD can follow the additivity rule; i.e. summation of more than 2 courses of radiation therapy. **Materials and Methods.** We enrolled 104 non-small cell lung cancer patients treated with more than 40 Gy thoracic radiotherapy, between October 2001 and December 2005. We analyzed the relationship either MLD, V20, or NTCP obtained from DVH and the incidence of RP. **Results.** RP developed as follows: Grade 0-1 in 70, Grade 2 or greater (moderate to severe RP) in 34. The averages of MLD, V20 and NTCP were greater in patients with Grade 2-3 RP than in patients with Grade 0-1 RP. Univariate and multivariate analysis also showed a significant relation between each parameter and the incidence of moderate to severe RP. Moderate to severe RP was not observed with a MLD of 13 Gy. **Conclusion.** MLD is a practical and valuable predicting factor for RP in Japan where more than 2 courses of radiation therapy are used. (*JJLC*. 2007;47:695-700)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Radiation pneumonitis, Dose volume histogram (DVH), Mean lung dose (MLD)

<sup>1</sup>弘前大学医学部放射線科.

別刷請求先: 畑山佳臣, 弘前大学医学部放射線科, 〒036-8562  
弘前市在府町 5 (e-mail: yoshiomi@cc.hirosaki-u.ac.jp).

<sup>1</sup>Department of Radiology, Hirosaki University School of Medicine, Japan.

Reprints: Yoshiomi Hatayama, Department of Radiology, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki 036-8562, Japan (e-mail: yoshiomi@cc.hirosaki-u.ac.jp).

Received December 6, 2006; accepted July 19, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

肺癌は現在日本において癌死亡原因の中で1位であり、局所進行あるいは手術不能肺癌の治療において放射線治療は重要な役割を果たしている。しかしながら、有害事象として放射線肺臓炎(radiation pneumonitis: RP)があり、しばしば臨床問題となる。

放射線肺臓炎は通常、照射野に一致して認められ、症状のないものから、咳、発熱を伴い呼吸困難をきたすものまで程度は様々である。症状をきたした場合、中等度～重度まで程度の幅はあるが、大部分が中等度である。発症例の多くは照射後6か月以内に生じ、発症のピークは1～3か月と言われている。<sup>1</sup>

症状を有して発症した場合、全身状態の低下により、現行治療の休止/中止や追加治療の開始遅延を招くため、放射線肺臓炎の発症を予測、抑制することは非常に重要な課題である。危険因子としては performance status (PS) の低い症例,<sup>2,3</sup> 低肺機能,<sup>2,5</sup> 化学療法の併用<sup>5-7</sup> などが報告されており、また、発症予測因子としては、 $V_{dose}$  (ある一定線量以上が照射される肺容積の全肺容積に対する割合),<sup>8-11</sup> 実効均等化線量 (equivalent uniform dose: EUD), 正常組織障害確率 (normal tissue complication probability: NTCP) などの治療計画から得られるパラメーターや、その他、生物学的指標である TGF- $\beta$  値、IL-6<sup>12,13</sup> などが知られている。

今回我々は放射線肺臓炎の発症を予測する因子として、線量容積ヒストグラム (dose volume histogram:

DVH) から得られる平均肺線量 (mean lung dose: MLD) の有用性について検討した。MLD は EUD とほぼ等価であると考えられ、加法則に従い、照射術式変更後も算出の容易なパラメーターである。MLD の有用性が明らかとなれば、本邦のように照射術式を途中変更することが多い場合、非常に有効なパラメーターとなりうる。加えて、 $V_{20}$  (20 Gy 以上照射される肺容積の全肺容積に対する割合)、NTCP の有用性も同様に検討した。

## 対象

2001年10月から2005年12月の間に当院で40 Gy以上の胸部放射線治療を施行した非小細胞肺癌104例 (内訳をTable 1に示す)。ただし、体幹部定位照射例と主たる照射野が肺野以外の鎖骨上や縦隔であった症例は除いた。

年齢は36～86歳 (平均69歳)。男性94例、女性10例。組織型は扁平上皮癌63例、腺癌38例、その他3例。臨床病期はI期19例、II期11例、III期66例、IV期8例であった。I・II期は高齢や合併症を理由に手術適応外とされた症例であり、IV期は腫瘍の浸潤に伴う疼痛の緩和や上大静脈症候群の回避/軽減目的に胸部照射を施行した症例などである。

## 方法

### ①放射線治療

放射線治療は10 MV X線を使用。照射術式は、前後対向2門で40 Gy照射後、脊髄を照射野から外し斜入対向2門とする、対向2門の組合せが51例と最多であり、続いて多門照射26例、対向2門10例、その他17例であった。総線量は40～70 Gy (平均60 Gy) であった。

### ②化学療法

放射線治療と同時に併用化学療法を施行した例は53例であった。使用薬剤はシスプラチン (CDDP)、カルボプラチン (CBDCA)、ネダプラチン (CDGP)、パクリタキセル (PAC)、ドセタキセル (DOC)、5-FU などが単独あるいは2剤併用で用いられた。

**Table 1.** Patient Characteristics (n=104)

Age (years)	36-86 (average 69)
Sex	
Male	94
Female	10
Performance status (ECOG)	
0	45
1	50
2	4
3	3
4	2
Histology	
Squamous cell carcinoma	63
Adenocarcinoma	38
Others	3
Clinical stage	
I	19
II	11
III	66
IV	8

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

**Table 2.** Pulmonary Toxicity Grades (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0)

Grade	Description
0	No adverse event
1	Asymptomatic, radiographic findings only
2	Symptomatic, not interfering with ADL
3	Symptomatic, interfering with ADL; O <sub>2</sub> indicated
4	Life-threatening; ventilatory support indicated
5	Death

ADL, activities of daily living.

**Table 3.** Incidence of Radiation Pneumonitis

Grade	Number of patients	%
0	14	13
1	56	54
2	28	27
3	6	6
4	0	0
5	0	0
Total	104	100

**Table 4.** DVH Parameters (Mean ± SD)

RP grade	0	1	2	3
MLD (Gy)	9.2 ± 5.24	11.3 ± 4.10	13.9 ± 2.92	16.3 ± 2.48
V20 (%)	18.6 ± 12.53	20.2 ± 7.30	26.2 ± 5.24	31.5 ± 5.43
NTCP (%)	2.6 ± 3.66	3.1 ± 2.98	4.8 ± 2.70	6.9 ± 3.75

DVH, dose volume histogram; SD, standard deviation; RP, radiation pneumonitis; MLD, mean lung dose; V20, the percentage of lung volume receiving > 20 Gy; NTCP, normal tissue complication probability.

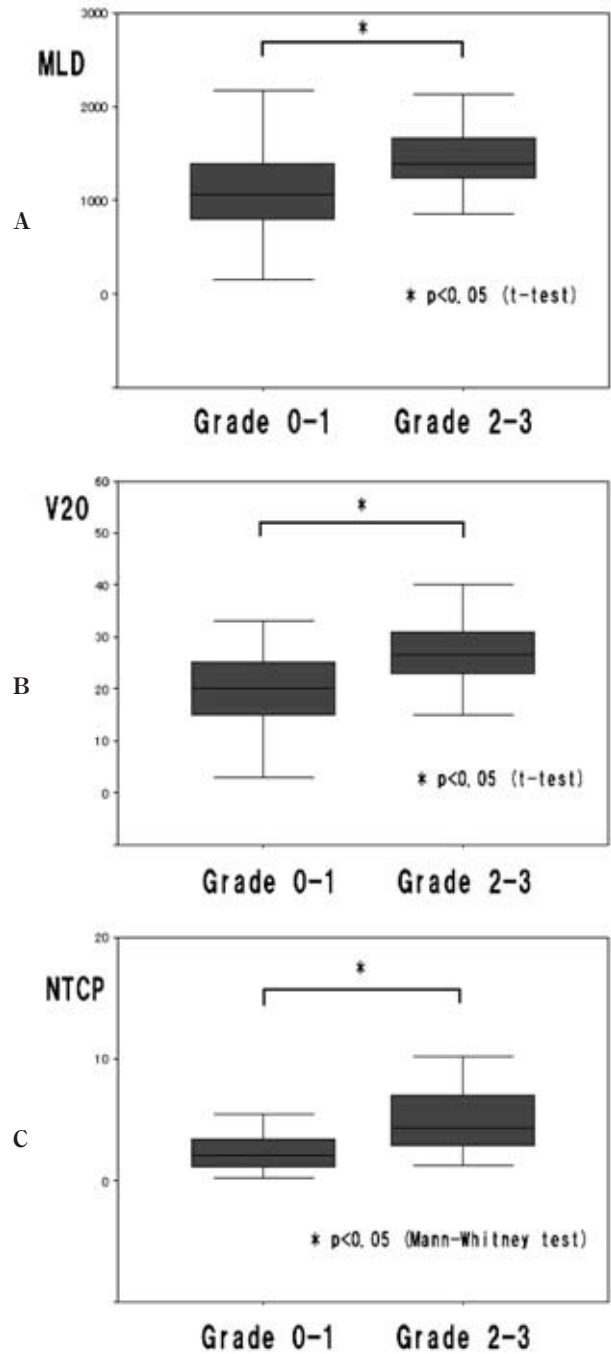
**③肺臓炎解析**

放射線肺臓炎症状の有無および治療歴は診療録より取得し、画像所見を参照し、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v 3.0 を用いて Grade 0~5 に分類した (Table 2)。肺臓炎症状のない群 (Grade 0~1, 以下 non-RP 群) とある群 (Grade 2~5, 以下 RP 群) の 2 群に分けた。

治療計画装置 Xio (CMS 社) を用いて、DVH から MLD, V20, NTCP を算出した。複数のプラン (照射術式) で治療された症例の場合、MLD はプラン毎の DVH より得られる数値の和で算出し、V20 と NTCP はすべてのプランを合成後に再計算した。算出された各指標の平均を non-RP 群と RP 群とで比較し、MLD と V20 は T 検定、NTCP は Mann-Whitney 検定で評価した。さらに肺臓炎発症への関与については、年齢、MLD, V20, NTCP, 計画治療体積 (planning target volume : PTV), PS, 化学療法併用の有無について、総線量を用いて単変量解析 (カイ 2 乗検定) と多変量解析 (ロジスティック回帰) を施行した。

**結 果**

肺臓炎の内訳を Table 3 に示す。Grade 0 が 14 例 (13%), Grade 1 が 56 例 (54%), Grade 2 が 28 例 (27%), Grade 3 が 6 例 (6%) であり、non-RP 群が全症例中 70 例 (67%), RP 群が 34 例 (33%) であった。Grade 4 以上



MLD, mean lung dose; V20, the percentage of lung volume receiving > 20 Gy; NTCP, normal tissue complication probability.

**Figure 1.** Mean of parameter (Grade 0-1 vs. Grade 2-3). A: MLD, B: V20, C: NTCP.

の重篤な症例は今回の検討では認めなかった。肺臓炎の Grade 毎の MLD, V20, NTCP の平均は Table 4 の如くであり、いずれの指標においても肺臓炎の Grade が上がる毎に平均値の上昇が認められた。non-RP 群と RP

**Table 5.** Risk Factors for  $\geq$  Grade 2 Radiation Pneumonitis Assessed Using Univariate and Multivariate Analysis

Factor	Univariate	Multivariate
Age		
< 70 years	NS	NS
$\geq$ 70 years		
MLD		
< 13 Gy	$p < 0.01$	$p < 0.01$
$\geq$ 13 Gy		
V20		
< 26%	$p < 0.01$	$p < 0.01$
$\geq$ 26%		
NTCP		
< 4%	$p < 0.01$	$p < 0.01$
$\geq$ 4%		
PTV		
< 300 cc	$p < 0.01$	NS
$\geq$ 300 cc		
Performance status		
0-1	NS	NS
2-4		
RT total dose		
< 60 Gy	NS	NS
$\geq$ 60 Gy		
Chemotherapy		
Yes	NS	NS
No		

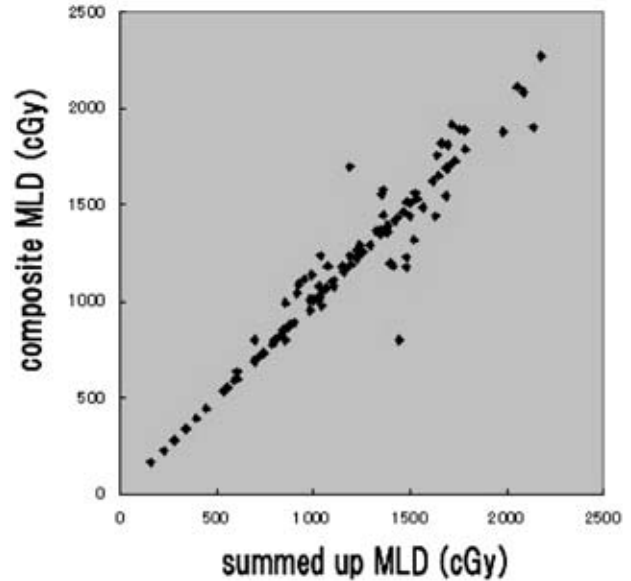
MLD, mean lung dose; V20, the percentage of lung volume receiving  $> 20$  Gy; NTCP, normal tissue complication probability; PTV, planning target volume; RT, radiotherapy; NS, not significant.

群で分けた結果を Figure 1 に示す。いずれの指標も RP 群において平均値が高く、検定の結果すべてで有意差ありと判定された。

単変量解析の結果 (Table 5), Grade 2 以上の肺臓炎発症の危険因子として, MLD ( $> 13$  Gy), V20 ( $> 26\%$ ), NTCP ( $> 4\%$ ), PTV ( $> 300$  cc) が有意に関与していた。さらに (1) 年齢, MLD, PTV, PS, 総線量, 化学療法の有無, (2) 年齢, V20, PTV, PS, 総線量, 化学療法の有無, (3) 年齢, NTCP, PTV, PS, 総線量, 化学療法の有無の 3 通りの組合せで多変量解析を行った結果, ここでも MLD, V20, NTCP に有意差が認められた。

## 考 察

中等度以上 (Grade 2 以上) の肺臓炎の発症率は 33% であった。胸部照射後に中等度以上の肺臓炎を発症する確率は 0~49% と報告されている。<sup>4,7,14-16</sup> 我々の結果もこの範囲内であるが, 発症率には報告により大きな違いがある。これは, 放射線肺臓炎の分類が CTCAE の他,



MLD, mean lung dose.

**Figure 2.** Correlation between composite MLD and summed up MLD.  $r = 0.960$ .

SWOG (Southwest Oncology Group), RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) など複数存在するため, 使用する分類が異なる場合や, 中には独自の基準で評価される場合もあるためではないかと考えられる。

DVH を用いた放射線肺臓炎の発症予測は, これまで V20 や NTCP が有用であるとの報告が多いが,<sup>8-11</sup> MLD には優れた有用性があり, 本邦のように照射野を変更する術式が多い場合には有用であると考えられる。前述の如く V20, NTCP を算出するためには各プランの合成作業が必要となる。そのため, 特に大きな肺癌では最初から多門照射で治療することは困難であり, 複数回の術式変更を必要とすることが多い。半数以上の 68 症例でこの合成作業を必要としたが, 3 つ以上のプランで治療された症例の場合, この合成作業は困難を極める。プラン毎にアイソセンターが異なることや, 治療計画者毎にマージンの取り方が異なることが理由としてあげられ, これによって, 真に照射野を再現し, 合成することはほぼ不可能であると考えられる。

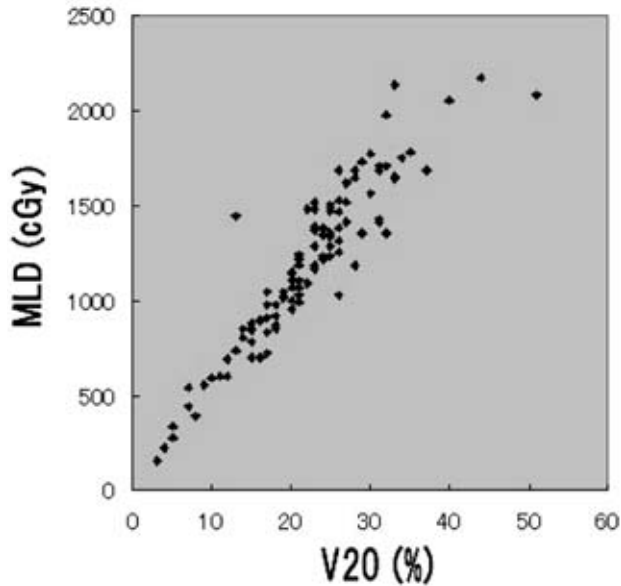
一方, MLD は以下の式の如く総和として算出される。<sup>17,18</sup>

$$MLD = \sum_{i=0} (D_i * V_i / V)$$

$D_i$ : 局所線量 (ピン幅  $i$ )

$V_i$ : ピン幅  $i$  で  $D_i$  線量照射された肺容積

$V$ : 全肺容積

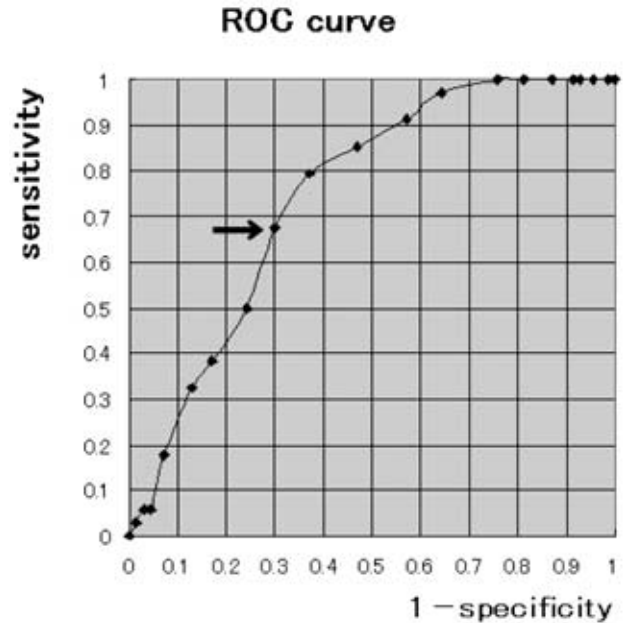


MLD, mean lung dose; V20, the percentage of lung volume receiving > 20 Gy.

**Figure 3.** Correlation between MLD and V20.  $r=0.926$ .

この式では照射期間中肺容積が変わらない場合、それぞれの治療で異なる線量が与えられたとしても加法則が成立する。例えば、前後対向2門で40 Gy照射した際のMLDが9 Gy、その後斜入対向2門で20 Gy照射した際のMLDが2 Gyであれば、単純に $9+2=11$  Gyとしてよい。もちろん合成後のDVHから求めても値は近似しており、実際に和で求めた値と合成後に求めた値はFigure 2の如く強い相関関係にある。さらに、有用性を多く報告されているV20との間にも強い相関関係が認められる(Figure 3)。よって、算出の簡便性を考慮すると日常臨床の場合においてMLDは有用な肺臓炎発症予測因子であると考えられる。また、各種パラメーター(EUD, MLD, NTCP,  $V_{dose}$ )は数学的にはほぼ等価であると考えられ、<sup>19</sup>我々のデータもこれを支持している。

MLDをビン幅1 GyとしてROC曲線(receiver operating characteristic curve)を作成したところ(Figure 4)、Grade 2以上の肺臓炎を発症させないためのMLDはおよそ $13 \pm 0.5$  Gyであった。V20においては25%を超えた症例で、それ以下の症例と比較してGrade 2(CTCAE)以上の肺臓炎の発症が有意に高いなどの報告がある。<sup>8</sup> MLDについては具体的な推奨値の報告は少ない。Figure 3での相関からMLD 13 GyはV20 25%に匹敵する数値である。今後はMLDを用いた放射線肺臓炎の発症予測も有効であると考えられる。



ROC, receiver operating characteristic; MLD, mean lung dose.

**Figure 4.** ROC curve of MLD (arrow = 13 Gy).

#### REFERENCES

1. Wall RJ, Schnapp LM. Radiation pneumonitis. *Respir Care*. 2006;51:1255-1260.
2. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, Mckenna MG, Al-gazy KM, Mckenna WG. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:89-94.
3. Monson JM, Stark P, Reilly JJ, Sugarbaker DJ, Strauss GM, Swanson SJ, et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer*. 1998;82:842-850.
4. Inoue A, Kunitoh H, Sekine I, Sumi M, Tokuyue K, Saijo N. Radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study of risk factors and the long-term prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:649-655.
5. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol*. 2003;67:275-283.
6. Mah K, Keane TJ, Van Dyk J, Braban LE, Poon PY, Hao Y. Quantitative effect of combined chemotherapy and fractionated radiotherapy on the incidence of radiation-induced lung damage: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28:563-574.
7. Segawa Y, Takigawa N, Kataoka M, Takata I, Fujimoto N, Ueoka H. Risk factors for development of radiation pneumonitis following radiation therapy with or without chemotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:91-98.
8. Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Kotani Y,

- Satouchi M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:110-115.
9. Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, Kado T, Yoden E, Fujii O, et al. Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: Dose-volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:1100-1105.
  10. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Merrick SA, Gabrys D, Venkatraman ES, et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:329-339.
  11. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys.* 1997;24:103-110.
  12. Anscher MS, Murase T, Prescott DM, Marks LB, Reisenbichler H, Bentel GC, et al. Changes in plasma TGF beta levels during pulmonary radiotherapy as a predictor of the risk of developing radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:671-676.
  13. Chen Y, Rubin P, Williams J, Hernady E, Smudzin T, Okunieff P. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:641-648.
  14. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ Jr. Pulmonary radiation injury. *Chest.* 1997;111:1061-1076.
  15. Byhardt RW, Martin L, Pajak TF, Shin KH, Emami B, Cox JD. The influence of field size and other treatment factors on pulmonary toxicity following hyperfractionated irradiation for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) --analysis of a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:537-544.
  16. Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-small-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer.* 1980;45:2744-2753.
  17. Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:1-9.
  18. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:650-659.
  19. Seppenwoolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Schilstra C, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:724-735.