



Title	上咽頭癌における適応強度変調陽子線治療の有用性に関する線量体積統計解析による研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	湊川, 英樹
Description	配架番号 : 2639
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14621号
Issue Date	2021-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/82956
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hideki_Minatogawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 湊川 英樹

学位論文題名

上咽頭癌における適応強度変調陽子線治療の有用性に関する線量体積統計解析による研究
(Study on Adaptive Intensity Modulated Proton Therapy for Nasopharyngeal Cancer
using Dose Volume Statistical Analysis)

【背景と目的】

現在、上咽頭癌治療における標準治療は強度変調 X 線治療(intensity modulated x-ray therapy, IMXT)と化学療法との併用である。こうした一連の治療がもたらす患者への有害事象は広範におよぶ。さらなる治療技術の進歩により、患者有害事象の低減を図っていく必要がある。

上咽頭癌の IMXT では、放射線治療の途中で腫瘍の縮小が高頻度にかかるため、途中でその変化に合わせて照射範囲を縮小する適合アプローチ(Adaptive approach)が有効と言われてきたが、陽子線治療における適合アプローチの報告はない。本研究では、上咽頭癌に対して適応アプローチを用いた適応強度変調 X 線治療 (A-IMXT: Adaptive IMXT) を行った患者の画像を利用し、適応強度変調陽子線治療 (A-IMPT: Adaptive Intensity Modulated Proton Therapy)の治療をコンピュータ上でシミュレーションし、A-IMXT と線量分布の詳細な比較を行い、陽子線治療における適合アプローチの潜在的な意義を定量的に評価する。

【対象と方法】

2014 年から 2016 年にかけて A-IMXT を行った上咽頭癌患者 10 例を対象とした。A-IMXT では、最初に撮像した CT 等の画像と、腫瘍と各臓器の制限条件を基に放射線治療計画(Initial plan)を行い、46Gy/23 回で肉眼的な腫瘍領域と予防的リンパ節領域とを含めて照射を行った後、再度 CT 等を撮影し、非剛体画像レジストレーションの技術を使用した重ね合わせを用いて、縮小した腫瘍病変と変化した体輪郭に対して、合計 70Gy/35 回を腫瘍領域に与えるように再度治療計画を行い、残りの 24Gy/12 回を照射した。本研究では、同じ患者に、A-IMXT と同様の制限条件で、A-IMPT の線量分布をコンピュータ上でシミュレーションとして作成し、腫瘍領域と各臓器との線量体積ヒストグラムに基づく統計値の詳細な比較を行った。腫瘍領域への線量を投与の適正さをあらわすパラメーターとして線量の集中性を表す CN(conformation number)、ターゲット内の線量の均一性を表す HI(homogeneity index)を使用した。ターゲットの比較を行うにあたっては各臓器の有害事象との関連が報告されていることの多い、平均線量を表す Dmean、実質上の最大線量を表す D0.03cc をパラメーターとして主に使用、聴覚器については D30%、皮膚については V5Gy-V60Gy も使用した。

【結果】

臨床的標的体積への投与線量に関して、A-IMXT と A-IMPT はそれぞれ CN が (0.52 ± 0.06 vs 0.64 ± 0.04 , $p < 0.001$)、HI が (1.04 ± 0.01 vs 1.03 ± 0.01 , $p = 0.00319$) となっており、A-IMPT が A-IMXT を集中性、均一性とも有意に良好な結果であった。右耳下腺、左右顎関節、口腔、声門上喉頭、声門喉頭、中咽頭収縮筋、下咽頭収縮筋、輪状収縮筋、甲状腺における平均線量は A-IMPT において A-IMXT よりも有意に低かった。なかでも口腔、声門上喉頭、声門喉頭については、口腔 Dmean (50.4 ± 3.8 vs 21.7 ± 6.2 , $p < 0.001$)、声門上喉頭 Dmean (45.5 ± 7.7 vs 25.5 ± 8.6 , $p < 0.001$)、声門喉頭 Dmean (37.3 ± 6.8 vs 15.3 ± 6.3 , $p < 0.001$) とほぼ 20Gy (RBE) 以上低減することができた。また、聴器に関しては中耳のほぼ全ての亜部位の D0.03cc と Dmean の線量が A-IMPT で A-IMXT よりも優位に低く、先行研究で聴覚障害と関連するパラメーターとの報告がある耳管の D30%、乳突蜂巣の D0.5cc については、左耳管の D30% (A-IMXT: 61.2 ± 12.8 vs A-IMPT: 54.5 ± 7.1 , $p = 0.00629$)、右耳管の D30% (53.4 ± 10.9 vs 41.7 ± 16.4 , $p = 0.00769$)、左乳突蜂巣の D0.5cc (51.6 ± 13.5 vs 39.1 ± 31.8 , $p = 0.00161$)、右乳突蜂巣の D0.5cc (45.2 ± 12.3 vs 28.6 ± 16.8 , $p < 0.001$)、いずれにおいても A-IMPT で A-IMXT より有意に低かった。皮膚については、V5G、V10Gy、V20Gy、V30Gy、V40Gy、V50Gy、V60Gy いずれのパラメーターにおいても A-IMPT で A-IMXT より有意に低かった。

【考察】

以上の結果より、A-IMPT は、A-IMXT よりも、腫瘍への線量集中性、投与線量の均一性について優れていることが示された。また同時に複数のリスク臓器の線量を A-IMXT よりも低減できることが示された。中でも、口腔・声門上喉頭の平均線量の 20Gy (RBE) 以上の著明な線量低減は味覚障害・嚥下障害の軽減に大きく寄与する可能性を示唆していると考えられる。また、聴覚についても耳管の D30%、乳突蜂巣の D0.5cc などのパラメーターにおいて優位な線量低下を認めており、聴力障害を低減できる可能性があることを示していると考えられた。皮膚についても V5G～V60Gy すべてのパラメーターで A-IMPT は A-IMXT に比べて線量を低減できる事を示しており、この結果は、皮膚炎発生のリスクを低減できる可能性を示唆していると考えられた。

【結論】

A-IMXT で化学放射線療法を行った上咽頭癌患者 10 名に対して、A-IMPT のシミュレーション治療計画を作成し、線量体積統計解析を行った。A-IMPT は A-IMXT よりも、ターゲットおよび複数のリスク臓器パラメーターで線量分布上の優位性があることが明らかになった。これらの線量分布上の優位性は患者有害事象の低減の可能性を強く示唆している。今後は前向き研究による検証で、A-IMPT の線量分布上の優位性が実臨床において、患者有害事象の低減にどの程度寄与するかを明らかにしていく必要があると考えられる。