



Title	前立腺癌に対する強度変調陽子線治療における適応放射線治療に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	田村, 弘詞
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第15035号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86135
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroshi_Tamura_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（医理工学） 氏 名 田村 弘詞

学 位 論 文 題 名

前立腺癌に対する強度変調陽子線治療における適応放射線治療に関する研究
(Studies of adaptive radiotherapy in intensity-modulated proton therapy for prostate cancer)

【背景と目的】

前立腺癌に対する放射線治療において、陽子線特有のブラッグピークを利用して照射方向、強度を最適化することで、自由度の高い線量分布が作成可能となる強度変調陽子線治療 (Intensity-modulated proton therapy: IMPT) が開発され、これまで X 線で行われていた強度変調放射線治療 (Intensity-modulated radiation therapy: IMRT) よりもターゲットとなる腫瘍に線量を集中させながら、周囲のリスク臓器 (Organ at risk: OAR) の線量を低減することが可能となった。

IMPT 治療計画作成には治療開始 1 週間以上前に取得した計画用 CT 画像を用いるが、約 1-2 か月程度の治療期間中における患者の解剖構造は、計画用 CT を撮影する時と比べて様々な変化が生じている。それらが原因となり、ターゲットへの線量が不十分になる、あるいは OAR に予期しない高線量が生じるといったような、治療計画時の線量分布と実際に照射される線量分布との間に乖離が生じる可能性が指摘されている。特に、IMPT 治療計画はターゲットへの線量を低下させることなく OAR への線量を低減するために、急峻な線量勾配が生じやすく、各ビーム方向の線量分布は不均一になるため、他の治療計画よりもセットアップ、飛程、解剖構造変化などの不確実性に弱くなる。実際に照射される線量分布が歪むことで、計画された線量を正確に照射することが困難になり、IMPT の本質的な利点が減少する可能性がある。そのような問題に対する解決策として、近年、治療期間中に取得した CT 画像から、患者の日々の解剖構造変化を反映させるため、新たに最適化を行い適応放射線治療計画を作成して照射を行う手法として、適応放射線治療 (Adaptive Radiotherapy: ART) が注目されている。ART に関する報告は多数あるが、X 線を用いる IMRT 治療計画に関するものが多く、新たな照射技術となる IMPT 治療計画における ART の有用性を示した報告はほとんどない。そこで、本研究においては、毎回照射開始直前に、位置合わせを行うために治療室内で撮影された CT (以下、daily CT) 画像を利用して、IMPT 治療計画において、全ての治療スケジュールで初期治療計画を照射する従来法の Non- Adaptive Radiotherapy (NART) と、毎回 daily CT 画像から適応治療計画を作成して照射する Daily Adaptive Radiotherapy (DART) を想定した線量計算を行い、双方の治療戦略のターゲット・OAR の推定線量を比較することで DART の利点を評価することを目的とした。

【対象と方法】

福井県立病院陽子線治療センターで前立腺癌に対する陽子線治療を行った 23 症例の治療計画用 CT 画像と照射直前に撮影された daily CT 画像から、治療計画装置 VQA (Hitachi Ltd., Hitachi, Japan) を用いて、シミュレーション用の IMPT 治療計画 (患者 1 例につき初期治療計画 1 種、適応治療計画 21 種) を作成した。治療計画は左右 2 方向からのビームを用いて、処方線量は 63 Gy (relative biological effectiveness (RBE)) / 21 回とした。また、RBE は 1.1 で固定とした。本研究では、実際の患者のリスク群に関わらず、全症例を高リスク群の前立腺癌と仮定し、全症例で CTV は前立腺および精嚢全体とした。治療計画作成時の線量制約 (planning goal) は CTV D99 > 100%, Dmax < 110%, 直腸 V50 < 20%, 直腸 V30 < 50%, 膀胱 V30 < 30%とした。

NART と DART を比較するために、シミュレーションによる線量再計算を行い、CTV,

前立腺、精嚢、直腸、膀胱の代表的な線量体積統計値を比較することとした。線量再計算は、臨床において前立腺で位置合わせを行い照射することを想定して行われた。23 症例、483 セットの daily CT 画像を利用して、NART は初期治療計画のプランデータ (ROI, Dose, Plan) を基に線量再計算、DART は適応治療計画のプランデータを基に線量再計算を行い、CTV、前立腺、精嚢、直腸、膀胱に関して、(1) 日毎算定総線量：再計算された日々の推定線量を総線量相当に単純にリスケールした総線量と、(2) 実質推定総線量：再計算された 21 回分の推定線量を合算した総線量を算出した。NART と DART 間の各線量体積統計値の統計的有意性については、JMP PRO version15.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて、有意水準 5%で対応のある t 検定を行った。

【結果】

NART と DART における各線量指標の平均値±標準偏差は、(1)では CTV D99 : 58.18 ± 6.37 Gy (RBE)と 63.55 ± 0.26 Gy (RBE) ($p < 0.001$), 前立腺 D99 : 62.94 ± 0.97 Gy (RBE)と 63.69 ± 0.39 Gy (RBE) ($p < 0.001$), 精嚢 D99 : 54.93 ± 9.01 Gy (RBE)と 63.37 ± 0.33 Gy (RBE) ($p < 0.001$), 直腸 V30 : 32.53 ± 10.54%と 31.72 ± 7.12% ($p < 0.01$), 直腸 V50 : 18.23 ± 7.32%と 16.51 ± 3.49% ($p < 0.001$), 直腸 V60 : 9.16 ± 4.36%と 6.88 ± 1.93% ($p < 0.001$), 膀胱 V30 : 13.69 ± 5.44%と 14.52 ± 5.07% ($p < 0.001$), 膀胱 V60 : 3.35 ± 1.96%と 3.71 ± 1.67% ($p < 0.001$), 膀胱 V63 : 4.08 ± 2.85 ml と 4.50 ± 2.12 ml ($p < 0.001$) であり、全ての線量指標において統計学的有意差が認められた。(2)では CTV D99 : 60.81 ± 3.47 Gy (RBE)と 63.24 ± 1.04 Gy (RBE) ($p < 0.01$), 前立腺 D99 : 62.99 ± 1.28 Gy (RBE)と 63.43 ± 1.33 Gy (RBE) ($p = 0.2529$), 精嚢 D99 : 59.07 ± 5.19 Gy (RBE)と 63.17 ± 1.04 Gy (RBE) ($p < 0.001$), 直腸 V30 : 32.54 ± 9.57%と 31.95 ± 6.17% ($p = 0.6709$), 直腸 V50 : 17.43 ± 5.88%と 16.16 ± 3.16% ($p = 0.2881$), 直腸 V60 : 8.15 ± 3.23%と 6.77 ± 1.97% ($p = 0.1143$), 膀胱 V30 : 18.92 ± 8.92%と 20.28 ± 8.09% ($p = 0.0594$), 膀胱 V60 : 3.86 ± 2.93%と 4.28 ± 2.20% ($p = 0.1641$), 膀胱 V63 : 3.01 ± 2.34 ml と 3.43 ± 1.80 ml ($p = 0.2271$) であり、CTV D99 と精嚢 D99 のみ統計学的有意差が認められた。

【考察】

(1)および(2)の結果より、前立腺 D99 は NART でも処方線量 (63Gy (RBE)) よりもわずかに低下した程度であるため、CTV が前立腺のみと定義される低リスク群の前立腺癌においては、NART でもターゲットに十分な線量が担保されることが示された。しかし、CTV が前立腺および精嚢全体として定義される高リスク群の前立腺癌の場合には、NART では精嚢 D99 は処方線量よりも低下するケースが多くみられたため、精嚢 D99 について処方線量を担保できていた DART を行うことを検討する必要があると考える。また、NART で精嚢 D99 が低下した理由として、全 483 セットの daily CT 画像のうち 71%で計画 CT 画像よりも直腸体積が増加していたことにより、精嚢の位置が前側に押し出されていたことが考えられる。OAR に関して、(2)において NART と DART の間に統計学的有意差は認めなかったが、(1)において DART は直腸 V30, 直腸 V50, 直腸 V60, 直腸 Dmax が NART よりも有意に低くなったため、直腸の線量低減においても DART は有用であると考ええる。

【結論】

前立腺および精嚢全体を CTVに含めることが推奨される高リスク群の前立腺癌に対する IMPT において、精嚢の線量低下が顕著となった従来の NART と比較して、DART は直腸への線量を低減しながら、前立腺および精嚢を含めた CTV への線量を担保できるといった利点があることが明らかとなった。適応治療計画作成から照射までのプロセスにおいて、高速化が達成されれば、DART は高リスク群の前立腺癌に対する IMPT において、より有用な治療戦略となる可能性が示唆された。