HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	頭頸部癌における放射線治療成績向上に関する研究
Author(s)	大塚, 愛美
Description	配架番号：2871
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16147号
Issue Date	2024-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16147
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93617
Type	doctoral thesis
File Information	OTSUKA_Manami.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

頭頸部癌における放射線治療成績向上に関する研究

（Studies on improving radiation therapy outcomes

for head and neck cancer）

2024 年 9 月

北 海 道 大 学

大 塚 愛 美

学　位　論　文

頭頸部癌における放射線治療成績向上に関する研究

（Studies on improving radiation therapy outcomes

for head and neck cancer）

2024 年 9 月

北 海 道 大 学

大 塚 愛 美

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 …… 9
方 法 …… 10
結 果 …… 14
考 察 …… 20

第二章
緒 言 …… 23
方 法 …… 24
結 果 …… 29
考 察 …… 32

全体の結論 …… 34
謝辞 …… 35
利益相反…… 36
引用文献 …… 37

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. Manami Otsuka, Yasuda Koichi, Uchinami Yusuke, Tsushima Nayuta, Suzuki Takayoshi, Kano Satoshi, Suzuki Ryusuke, Miyamoto Naoki, Minatogawa Hideki, Dekura Yasuhiro, Mori Takashi, Nishioka Kentaro, Taguchi Jun, Shimizu Yasushi, Katoh Norio, Homma Akihiko, Aoyama Hidefumi
   Detailed analysis of failure patterns using deformable image registration in hypopharyngeal cancer patients treated with sequential boost intensity-modulated radiotherapy.
   Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology, 67・98–110, (2023)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 大塚愛美、安田耕一、湊川英樹、宮本直樹、鈴木隆介、鈴木崇祥、対馬那由多、加納里志、田口純、清水康、本間明宏、清水伸一、青山英史
   当院における下咽頭癌に対する根治的強度変調放射線治療（IMRT）の治療成績.
   日本放射線腫瘍学会第 33 回学術大会、2020 年 10 月、Web 開催

2. 大塚愛美、安田耕一、湊川英樹、出倉康裕、小泉富貴、鈴木隆介、清水康、本間明宏、清水伸一、青山英史
   Patterns of failure and late toxicities in hypopharyngeal cancer with intensity-modulated radiotherapy (IMRT): a retrospective analysis.
   第 80 回日本医学放射線学会総会、2021 年 4 月、横浜・Web 開催

3. Manami Otsuka, Koichi Yasuda, Hideki Minatogawa, Yoshihiro Fujita, Yusuke Uchinami, Fuki Koizumi, Ryusuke Suzuki, Naoki Miyamoto, Takayoshi Suzuki, Nayuta Tsushima, Satoshi Kano, Jun Taguchi, Yasushi Shimizu, Akihiro Homma, Shinichi Shimizu, Hidefumi Aoyama
   A dosimetric analysis of locoregional failure using deformable image registration in hypopharyngeal cancer after sequential-boost intensity-modulated radiotherapy.
   American Society for Radiation Oncology 63rd annual meeting, October 24–27, 2021, Chicago and online

要 旨

全体の緒言

頭頸部癌は診断時に既に局所進行していることが多く、予後不良である。放射線治療は早期癌から局所進行癌に対して標準治療の一つであり、喉頭などの機能や形態温存療法としての役割が重要である。放射線治療の技術は 3 次元原体照射から強度変調放射線治療（intensity-modulated radiotherapy: IMRT）に発展している。IMRT により、正常臓器の線量低減が可能となり、有害事象の減少や Quality of life の向上をもたらした。しかし、腫瘍制御率の向上には結びついてないという課題がある。本研究では IMRT 後の局所再発と領域リンパ節再発（以下局所領域再発と記載する）の形式を明らかにし、その上で放射線治療による腫瘍制御率向上のための戦略について検討することを目的とした。

第一章　頭頸部癌の局所領域再発の形式の検討

【背景と目的】頭頸部癌では、治療中および治療後の体型や腫瘍の形態変化が起こる。そのため、局所領域再発部位の正確な照射線量の評価ができなかった。しかし、近年の技術進歩により、非剛体画像レジストレーション（deformable image registration: DIR）を用いて解剖学的変化を考慮した画像比較が可能となった。DIR は、異なる画像間で各画素の位置を対応させる変形ベクトルを生成し、画像を変形させる方法である。これにより、治療計画時の CT（computed tomography: CT）上で計算された線量分布を変形し、再発時の CT 上に投影することにより、再発部位の正確な線量評価が可能となった。本研究では、頭頸部癌で最も予後不良の下咽頭癌において、DIR を用いて再発部位と照射線量との関係を評価し、再発形式を明らかにした。

【対象と方法】 対象症例は、2013 年から 2019 年に、当院で下咽頭癌に対して IMRT を施行した 102 例である。局所領域再発の形式について DIR を用いて評価し、以下のように 3 つに分類した。①高線量領域内：高線量照射域内に再発腫瘍の体積の 95%以上が存在していた場合、②高線量領域辺縁：高線量照射域内に再発腫瘍の体積の 20%以上 95%未満が存在していた場合、③高線量領域外：高線量照射域内に再発腫瘍の体積の 20%で未満が存在していた場合。

【結果】 再発時の画像がある 32 例について解析した結果、すべてが高線量領域内であった。

【考察】 DIR を用いた解剖学的変化を考慮した線量解析の結果、局所領域再発部位はすべて高線量領域内から発生していることから、放射線治療の線量などの治療強度が不足している可能性があると考える。

第二章　適応放射線治療による局所治療強度維持の検討（検討事項 1）及び腫瘍の中心線量増加法による局所治療強度増強の検討（検討事項 2）

【背景と目的】 第一章の結果から、局所領域再発は高線量領域内から生じ、治療強度の向上が必要であることが示唆された。（検討事項 1）頭頸部癌に対する放射線治療では治療期間中に解剖学的変化が起こり、線量分布が変化する可能性があるが、この点は第一章では検討していなかった。近年、治療直前の解剖学的変化に応じて治療計画を毎回修正する適応放射線治療の有用性が提唱されつつある。本研究の目的は、適応放射線治療専用のシミュレーション装置を用いて、日々の実際の線量分布を評価することである。もし線量が低減しているならば、適応放射線治療によって腫瘍の線量低下を防止し、治療強度維持が可能かどうかを検討する。（検討事項 2）治療強度を高めるため、放射線治療における線量増加を検討する。近年の技術進歩により、IMRT では腫瘍中心部に高い線量を投与することが可能になったが、頭頸部癌における応用は進んでいない。本研究では、腫瘍周囲の正常組織への影響を最小限に抑えつつ、腫瘍中心部の線量増加を行う IMRT プランの実現可能性を検証する。

【対象と方法】 （検討事項 1）頭頸部の 5 つの部位（上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、上顎洞癌、喉頭癌）5 症例に対して、専用のシミュレーション装置を用いて、適応放射線治療の検討を行った。日々の照射をシミュレーションするために、毎回の照射直前に撮影した位置合わせの CT を使用して、毎回の放射線治療において、初期治療計画のまま照射した場合（適応放射線治療を行わない場合）における線量分布の変化を検証することが可能である。規準に従って、線量分布の妥当性を評価した。さらに、全治療期間において毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量と、初期治療計画のまま全く適応放射線治療を行わない場合の積算線量を比較した。

（検討事項 2）放射線治療計画装置を用いて、腫瘍周囲の正常粘膜の線量は増加させずに、腫瘍の中心線量を増加させる IMRT プランを作成した。下咽頭癌 5 症例を対象とした。腫瘍周囲の正常粘膜から腫瘍の辺縁 3 mm までの線量を処方線量 110%以下に抑えながら、中心線量を最大限まで増加させる治療計画を作成した。

【結果】 （検討事項 1）5 症例、各症例 35–37 回、計 177 回の放射線治療において、適応放射線治療を行わない場合の線量分布の妥当性を評価した。各症例で線量分布が妥当ではないと判定された回数は以下の通りであった。症例 1 では 5 回（14%）、症例 2 では 0 回（0%）、症例 3 では 16 回（43%）、症例 4 では 9 回（26%）、症例 5 では 2 回（6%）であった。症例 1、症例 3 及び症例 4 では、適応放射線治療を行わない場合の積算線量ではターゲットの線量低下が認められたが、毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量では規準を全て満たしていた。

（検討事項 2）腫瘍外の正常粘膜および腫瘍辺縁 3 mm 領域の最大線量を処方線量の 110%以下に抑えながら、腫瘍の中心線量を 125–228%まで増加させることが可能であ

った。特に腫瘍体積が 20cm^3 を超える場合には、最大線量を 200%以上に上げることが可能であった。

【考察】 （検討事項 1）過去の症例を用いてシミュレーションを行った結果、適応放射線治療を行わない場合、一部の患者において腫瘍の線量低下がみられた。一方、毎回適応放射線治療を用いることで、腫瘍の線量低下が防止されることが示され、意図した通りの線量を投与できる可能性が示唆された。

（検討事項 2）腫瘍中心線量増加の治療計画シミュレーションでは、腫瘍外の正常粘膜の線量を増加させずに腫瘍中心部の線量を増加させることが可能であることが示された。

全体の結論

第一章の DIR を用いた解析では、局所領域再発は高線量が投与された領域から発生しており、治療強度の不足が示唆された。第二章では、腫瘍への線量維持のため一部の症例では適応放射線治療が有用である可能性が示され、また、IMRT による腫瘍中心部への線量増加が治療計画シミュレーションで実施可能であることが示された。これらの知見は、適応放射線治療による腫瘍中心線量増加放射線治療の理論的根拠の一部となりえる。

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。

CT	computed tomography
CTV	clinical target volume
DIR	deformable image registration
FDG-PET	^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography
GTV	gross tumor volume
IMRT	intensity-modulated radiotherapy
MRI	magnetic resonance imaging
PTV	planning target volume
UICC	Union for International Cancer Control

全体の緒言

1. 背景

(1) 頭頸部癌について

我が国では、2023年の罹患数は口腔癌・咽頭癌が24,200人（2.3%）、喉頭癌が5,300人（0.5%）、死亡数は口腔癌・咽頭癌が8,600人（2.2%）、喉頭癌が800人（0.2%）と推定されている（国立がん研究センター, 2023）。5年相対生存率は、口腔癌が69.1%、鼻腔・副鼻腔癌が60.0%、上咽頭癌が66.2%、中咽頭癌が66.7%、下咽頭癌が58.6%、喉頭癌が78.8%であると報告されている（日本頭頸部学会, 2023）。頭頸部癌は診断時にすでに局所進行していることが多く、一般的に予後不良である。頭頸部癌の治療には、手術、放射線治療、薬物療法があり、これらを組み合わせた集学的治療が行われる。治療法の選択は病期、年齢、合併症の有無、全身状態などを考慮し、キャンサーボードで症例ごとに最適な治療法が検討される（日本頭頸部学会, 2022）。放射線治療は喉頭温存が可能であり、機能温存療法としての役割が大きく、早期癌から局所進行癌に対して標準治療の一つである。しかし、局所進行症例における放射線治療の成績は向上の余地がある。

(2) 非剛体画像レジストレーション

放射線治療後の局所領域再発の形式を正確に評価することは治療成績を向上させるために重要である。頭頸部癌では、治療中および治療後の体型や腫瘍の形態変化が起こる。そのため、再発部位の正確な照射線量の評価ができなかった。しかし、近年の技術進歩により、非剛体画像レジストレーション（deformable image registration: DIR）を用いて解剖学的変化を考慮した画像比較が可能となった。DIR は、異なる画像間で各画素の位置を対応させる変形ベクトルを生成し、画像を変形させる方法である（日本医学物理学会, 2018）。これにより、治療計画時の CT（computed tomography: CT）上で計算された線量分布を変形し、再発時の CT 上に投影することにより、再発部位の正確な線量評価が可能となった。

(3) 強度変調放射線治療

強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT）とは、逆方向治療計画によって立案された複数の方向からの空間的・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形状と一致した最適な三次元線量分布を作成し治療する放射線治療法の技術である（日本医学物理学会, 2023）。頭頸部癌に対する放

射線治療では粘膜炎、皮膚炎、口内乾燥、嚥下障害などの有害事象が発生するが、従来の 3 次元原体照射と比較して、IMRT では口内乾燥や嚥下障害などの有害事象が減少することが報告されている（Nutting et al, 2011; Nutting et al, 2023）。しかし、局所領域腫瘍制御率の向上や生存期間の延長には結びついていない。頭頸部癌の放射線治療に関する複数のランダム化試験の解析によると、2 年局所領域腫瘍制御率が 10%向上すると、5 年全生存率が 6.7%改善することが報告されており（Wadsley et al, 2004）、腫瘍の局所領域制御は生存率向上の観点からも極めて重要である。

（5）適応放射線治療

適応放射線治療とは、放射線治療期間中に生じる腫瘍の縮小及び患者の体重増減等により初期の治療計画では標的への線量不足及び周囲正常臓器への線量増加等が危惧される場合に、治療期間中に取得した CT 画像に基づき新たな治療計画を立案し照射する放射線治療のことである（日本磁気共鳴医学会, 2021）。頭頸部癌の根治放射線治療は通常 7 週間ほどの治療期間で行われ、腫瘍の縮小や体重減少による解剖学的変化が生じる。これに伴い初期治療計画と比較して線量分布の変化が生じ、腫瘍への予期せぬ線量低下が起こる可能性がある。適応放射線治療は腫瘍への線量低下が防止され、治療成績向上に結びつくと期待される方法である。

2. 何がわかっていて、何がわかっていないのか

- これまで報告された放射線治療後の局所領域再発の形式については（Dawson et al, 2000; Chao et al, 2003; Johansen et al, 2017; Raktoe et al, 2013; Tandon et al, 2019）、解剖学的変化を考慮した DIR は使用されていないため、腫瘍への正確な投与線量は不明であった。
- 実際には治療期間中には意図しない腫瘍への照射線量の低下が起きている可能性があるが、これを正確に解析する手法がなかった。治療装置付属の CT（computed tomography: CT）を使用して、毎回治療計画を行う適応放射線治療のシミュレーション装置を用いることで許容範囲を超える線量低下が起きていたかどうかを評価することが可能である。また、適応放射線治療を用いることで腫瘍線量を規準の範囲内に維持できる可能性があるが、これらを証明した報告はない。
- IMRT の技術の進歩により、腫瘍の一部分にのみ高い線量を投与する「腫瘍中心線量増加法」が可能となり、実際に原発性肺癌や転移性脳腫瘍では、局所制御率の向上が報告されている（Zhao et al, 2016; Ogawa et al, 2022; Lucia et al, 2019; Abraham et al, 2018）。一方で、頭頸部癌への応用は進んでおらず、その最適な実施方法については不明である。

3.　本研究で何を明らかにしようとしているか

本研究では、頭頸部癌放射線治療における治療成績の向上を目的とし、第一章では、DIR を用いて局所領域再発の形式と線量の関係を明らかにし、第二章では適応放射線治療による局所治療強度維持の可能性、腫瘍中心線量増加法による局所治療強度増強の実施可能性について検討した。

第一章

頭頸部癌における局所領域再発の形式の検討

緒言

治療成績を向上させるためには、放射線治療後の局所領域再発部位の正確な照射線量を評価することが必要と考えられる。頭頸部癌の放射線治療においては、治療期間が 7 週間と長く、治療期間中に腫瘍や耳下腺などの正常組織の形状も変化する。また、画像撮像のたびに頸部の角度は変化する。これらの理由から、従来は画像を正確に比較することが困難であり、正確な再発腫瘍と線量との関連が明らかにされていなかった。近年、画像変形技術が発展し、DIR を用いて、解剖学的変化を考慮した画像比較できるようになった。DIR は、異なる画像間で各画素の位置を対応させる変形ベクトルを生成し、画像を変形させる方法である（日本医学物理学会, 2018）。これにより、異なる画像間での線量分布の変形や合算が可能となり、再発腫瘍の正確な線量評価が可能となった。本研究では、DIR を用いて再発腫瘍の線量評価を行うことにより、再発形式を同定することを目的とした。本研究では、頭頸部癌で最も予後不良の下咽頭癌において、当院の治療成績を後ろ向きに調査し、DIR を用いて再発腫瘍の正確な線量評価を行うことにより、局所領域再発の形式を明らかにすることを目的とした。

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: 020-0044）。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。

2013 年 4 月から 2019 年 12 月まで、当院で下咽頭癌に対して根治 IMRT を施行した 102 名に、後方視的に治療成績と局所領域再発の形式について検討した。下記の条件を満たす患者を対象とした。

(1) 組織学的に扁平上皮癌と診断されている。
(2) UICC（Union for International Cancer Control）TNM 分類 第 7–8 版において I 期から IVb 期と診断されている。
(3) 総線量が 66 Gy 以上の根治 IMRT を施行された。ただし、IMRT two step 法を施行した患者を対象とした。IMRT two step 法では、放射線治療計画を 2 段階に分けて行う方法である。まず、腫瘍と予防的リンパ節領域に対して照射し、その後腫瘍のみに絞って追加照射を行う方法である。

放射線治療の前に、鼻腔・喉頭内視鏡、原発部位の生検、CT、magnetic resonance imaging（MRI）、^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）などの検査が実施された。すべての症例について、治療前に院内のキャンサーボードで病期診断と治療方針が検討された。

2. 放射線治療

放射線治療計画 CT は、通常造影剤を使用し、スライス厚が 2–2.5 mm で撮影された。熱可塑性シェルを固定具として使用した。治療開始 1–2 週間前に初回治療計画 CT を撮影し、治療開始約 3 週間後に 2 回目の治療計画 CT を撮影した。

放射線治療計画では、まず治療計画 CT 上でターゲットと周囲のリスク臓器を設定する。肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume: GTV）は、原発腫瘍と転移リンパ節が含まれる。臨床的標的体積（clinical target volume: CTV）は、GTV から臨床的に進展が疑われる範囲を含むため、GTV+5–10 mm とした。また、予防的リンパ節領域はレベル II, III, IVa-b, Va-c, VIb, VIIa を含んだ。計画標的体積（planning target volume: PTV） は、臓器の動きや毎日のセットアップの不確実性に対して 3 mm マージンをそれぞれの CTV に付与した（図 1-1）。脳幹、脊髄、脳、耳下腺、顎下腺、口腔、咽頭収縮筋、喉頭、および甲状腺など正常組織をリスク臓器として設定した。脊髄や脳幹などの重要臓器

周囲にはセットアップの不確実性 3 mm マージンを付与した。

腫瘍と予防リンパ節領域を含んで PTV1 として 46 Gy/23 回を照射した。その後、腫瘍を含んで PTV2 として 24 Gy/12 回照射し、合計 70 Gy/35 回照射した。線量処方は、PTV　$D_{95\%}$処方（PTV の体積の 95%が処方線量を投与される）とした。放射線治療は週 5 回、1 日 1 回行われた。治療計画は Pinnacle v9.0（Phillips, Medical systems, WI）を使用した。ターゲットとリスク臓器の線量制約を表 1-1 に示す。放射線治療は Clinac iX または True Beam（Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA）を使用した。

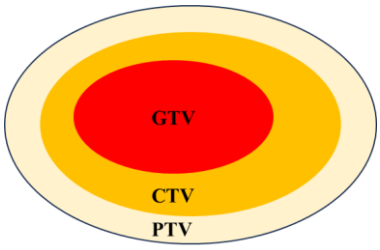


図 1-1. GTV、CTV 及び PTV の設定方法
GTV を赤色、CTV をオレンジ色、PTV を黄色で示す。

表1-1. ターゲットとリスク臓器の線量制約

		規準	許容規準
PTV	$D_{95\%}$	= 70 Gy	
	$D_{98\%}$	> 65.1 Gy	> 63 Gy
	$D_{15\%}$	< 77 Gy	< 80.5 Gy
	D_{max}	< 84 Gy	< 87.5 Gy
脳幹+3mm	D_{max}	< 60 Gy	< 64 Gy
	D_{1cc}		< 60 Gy
脊髄+3mm	D_{max}	< 50 Gy	< 54 Gy
	D_{1cc}		< 50 Gy
脳	D_{max}	< 70 Gy	< 74 Gy
	D_{1cc}		< 70 Gy
耳下腺	D_{mean}	< 26 Gy	< 30 Gy
顎下腺	D_{mean}	< 39 Gy	
口腔	D_{mean}	< 45 Gy	
喉頭	D_{mean}	できるだけ低く	
咽頭収縮筋	D_{mean}	できるだけ低く	
甲状腺	D_{mean}	できるだけ低く	

D_{1cc}= 標的の 1cc が照射される最大線量, D_{max}= 最大線量, D_{mean}= 平均線量, $D_{X\%}$= 標的体積の X%に投与される線量, PTV = planning target volume

3. 局所領域再発の形式の評価

再発腫瘍の体積は、再発時の画像を用いて描出した。MIM maestro v7.0 (MIM Software)を使用した（図 1-2)。「DIR①」で初回治療計画 CT の線量分布を変形し、2 回目の治療計画 CT の線量分布と線量合算を行った。その後、合算した線量分布を「DIR②」で変形し、再発時の CT に重ね合わせた。そのうえで、再発腫瘍の体積に対する線量体積ヒストグラムを用いて、線量と再発腫瘍の体積との関係について解析した。再発形式は、先行文献（Dawson et al, 2000）に従って以下の 3 つに分類した。

(1) 高線量領域内: 再発腫瘍の体積の 95%以上が、高線量域内（処方線量 70 Gy の 95% dose である 66.5 Gy）領域に認める場合
(2) 高線量領域辺縁: 再発腫瘍の体積の 20%以上 95%未満が、高線量域内に認める場合
(3) 高線量領域外: 再発腫瘍の体積の 20%未満が、高線量域内に認める場合

再発腫瘍の体積、最大線量、最小線量、平均線量、および高線量域内（66.5 Gy）にある再発腫瘍の体積の割合が評価された。

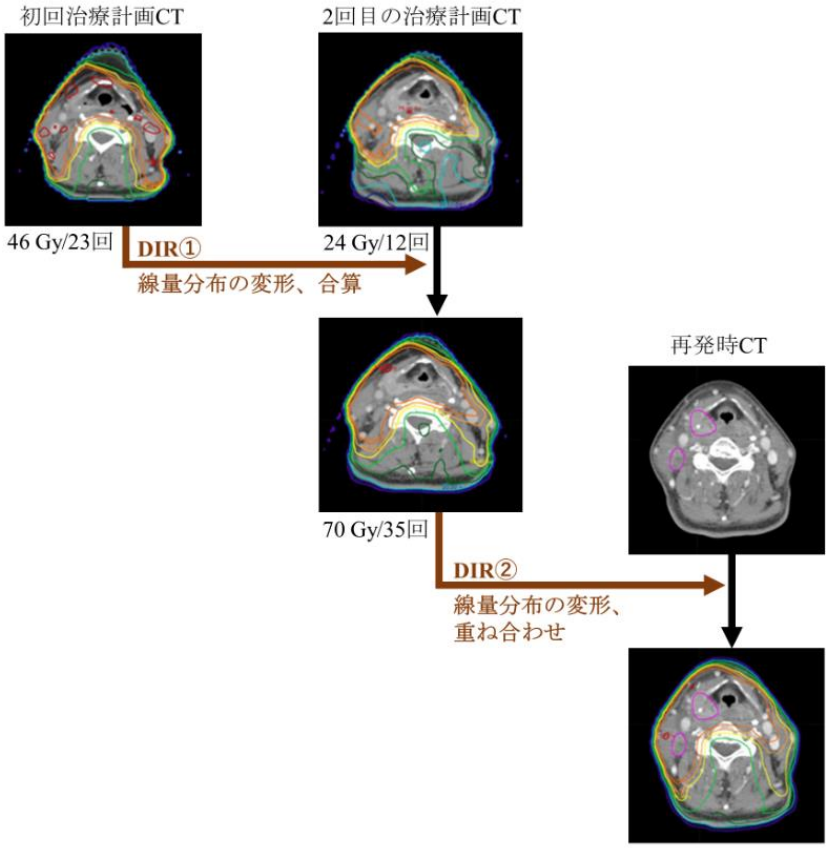


図 1-2. DIR のワークフロー

4. 統計解析

全生存率、局所領域無増悪生存率、無遠隔転移生存率、および無増悪生存率は、カプランマイヤー法により推定された。生存期間は治療開始日から計算された。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て全生存率および局所領域無増悪生存率のリスク因子を推定するために行った。単変量解析で $P<0.1$ の有意な変数のみを用いて多変量解析を行った。統計解析は、JMP ソフトウェア ver14（SAS Institute Inc. Cary NC USA）を使用した。経過観察期間が 6 か月未満の患者は、生存解析から除外した。

結果

1. 患者背景

患者背景を表 1-2 にまとめた。診断時の年齢中央値は 66（40–89）歳であった。男性 93 例、女性 9 例であった。Stage I/II/III/IV はそれぞれ 3/23/20/56 例であった。線量分割は 97 例（95%）が総線量 70 Gy/35 回であった。年末年始など祝日による治療期間延長を考慮し、5 例（4.9%）が 71 Gy/33 回であったが、その場合は初回の治療計画は 46 Gy/23 回、2 回目の治療計画は 25 Gy/10 回であった。放射線治療期間の中央値は 51（47–62）日であった。

表 1-2. 患者背景（N=102）

		N（%）
年齢	65 歳以上/64 歳以下	59 (58%) /43 (42%)
性別	男性/女性	93 (91%) /9 (9%)
KPS	80 以上/70 以下	100 (98%) /2 (2%)
亜部位	梨状陥凹/後壁/輪状後部	80 (80%) /18 (18%) /4 (4%)
導入化学療法	あり/なし	18 (18%) /84 (82%)
同時化学放射線療法	あり/なし	83 (81%) /19 (19%)
T 因子*	1/2/3/4	4 (4%) /57 (56%) /31(30%) /10 (10%)
N 因子*	0/1/2/3	35 (34%) /12 (12%) /48 (47%) /7 (7%)
Stage*	I/II/III/IV	3 (3%) /23 (23%) /20 (20%) /56 (55%)

* UICC TNM分類第7版ないしは第8版。KPS = Karnofsky performance status

2. 薬物療法

局所進行症例の 18 例（18%）が、放射線治療前に導入化学療法を施行された。主に 3 週ごとの TPF 療法（ドセタキセル 75 mg/m^2 day1、シスプラチン 75 mg/m^2 day1、フルオロウラシル 750 mg/m^2 day1–5）が行われた。放射線治療と同時併用の化学療法は、83 例（81%）で施行され、73 例（72%）がシスプラチンを含む化学療法であった。シスプラチンは主に、週 1 回 40 mg/m^2 で、最大 6 コース投与された。その他、5 例（4.9%）でセツキシマブが投与された。

3. 臨床成績

102 人の患者のうち、経過観察期間が 6 か月以上の 84 例に対して生存解析を行った。経過観察期間は中央値 25（6.1–82）カ月であった。2 年全生存率、局所領域無増悪生存率、無遠隔転移生存率、無増悪生存率は、それぞれ 79%（95%信頼区間 : 68–87%）、57%（46–68%）、71%（60–80%）、および 54%（43–64%）であった。3 年全生存率、局所領域無増悪生存率、無遠隔転移生存率、および無増悪生存率は、それぞれ 76%（64–85%）、54%（43–66%）、69%（58–79%）、および 49%（38–61%）であった。5 年全生存率、局所領域無増悪生存率、無遠隔転移生存率、および無増悪生存率は、それぞれ 55%（37–72%）、39%（24–55%）、55%（38–71%）、および 40%（26–56%）であった。

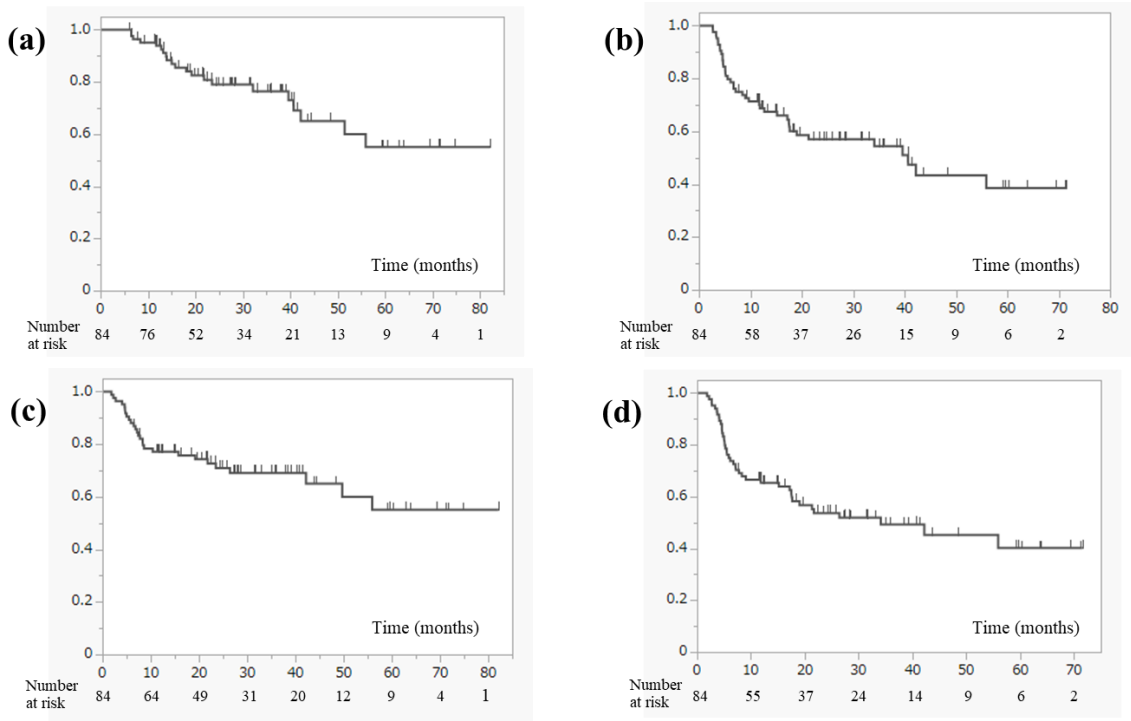


図 1-3. カプランマイヤー曲線

(a) 全生存率、(b) 局所領域無増悪生存率、(c) 無遠隔転移生存率、(d) 無増悪生存率

4. 再発形式

再発は 41 例（40%）に認め、34 例（33%）が局所領域再発、19 例（19%）が遠隔転移であった。局所領域再発のうち、26 例が局所再発、15 例が領域再発、7 例が局所と領域の両方で再発を認めた（図 1-4）。初回再発までの中央期間は 5.8 (2.7–34)カ月であった。再発後、14 例の患者が救済手術を受けた。

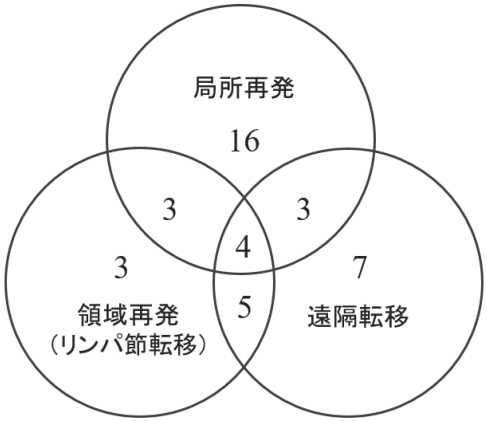


図 1-4. 再発形式

局所領域再発を認めた 34 例のうち、再発時の画像がある 32 例について解析した。線量解析の結果を表 1-3 に示す。再発腫瘍の体積の中央値は 4.7（0.3–60.5）cm^3 であった。再発腫瘍の平均線量は 72.5 (71.6–74.1) Gy であった。

表 1-3. 再発腫瘍の線量評価

		中央値	（範囲）
体積		4.7 cm^3	(0.3–60.5 cm^3)
最大線量		73.8 Gy	(72.3–76.5 Gy)
最小線量		71.0 Gy	(50.8–72.6 Gy)
平均線量		72.5 Gy	(71.6–74.1 Gy)
$V_{66.5\,Gy}$		100%	(95.2–100%)
＞95%	高線量領域内	N = 32 (100%)	
20–95%	高線量領域辺縁	N = 0 (0%)	
≤20%	高線量領域外	N = 0 (0%)	

$V_{66.5Gy}$= 66.5 Gy 以上照射された領域内にある再発腫瘍の体積の割合（%）

局所領域再発腫瘍の線量体積ヒストグラムを図 1-5 に示す。線量体積ヒストグラムは、標的に対する線量を横軸とし、体積の関係を表したものであり、特定の線量が照射されている体積を定量的に確認できる。線量を高い方から累積させた積分型線量体積ヒストグラムが通常使用される。曲線が右上の角に近ければ近いほど、標的に対して高い線量が多くの体積に照射されていることを示している。再発腫瘍の体積の $V_{66.5\ Gy}$ は 100（95.2–100）%であった（表 1-3）。これは高線量の目安である 66.5 Gy（処方線量の 95%）が処方された体積の割合を示しており、95%を上回ることが一つの規準である。

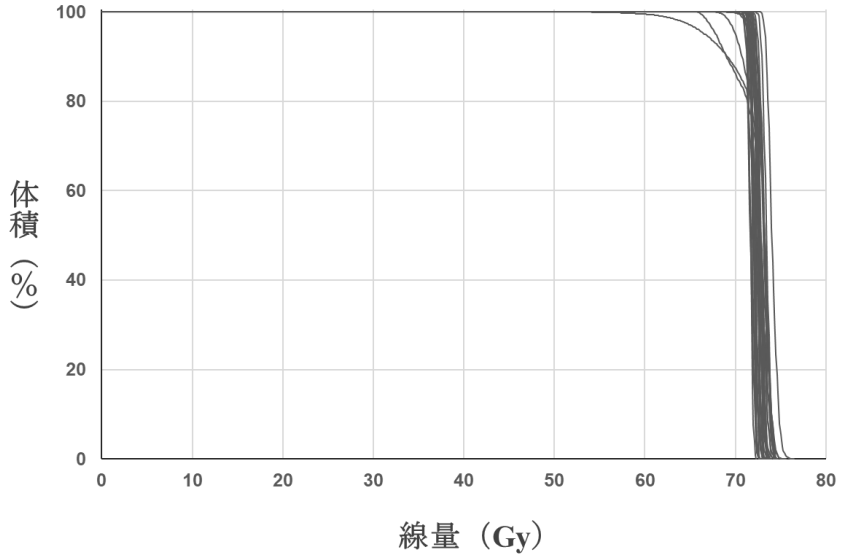


図 1-5.　再発腫瘍の線量体積ヒストグラム

横軸は線量（Gy）、縦軸は体積の割合（%）を示している。再発腫瘍において、66.5 Gy 以上照射された領域内にある体積の割合は 95.2–100%であり、すべて高線量領域内と判断された。

5. 予後因子

全生存率および局所領域無増悪生存率に関するリスク因子の単変量解析および多変量解析の結果を以下に示す（表 1-4）。全生存率に対する単変量解析では、T 因子（p＝0.001）、N 因子（p＝0.006）、導入化学療法（p＝0.009）が統計学的有意であった。多変量解析では、T 因子（p＝0.010）が全生存率の有意な因子であった。局所領域無再発生存率の単変量解析では、N 因子（p＝0.033）、同時化学放射線療法（p=0.042）が有意な因子であった。多変量解析では、年齢（p＝0.042）、N 因子（p＝0.002）、同時化学放射線療法（p＝0.026）が統計学的有意であった。

表 1-4. 全生存率と局所領域無増悪生存率に関するリスク因子解析

		単変量解析		多変量解析	
		ハザード比 (95％ 信頼区間)	*p*値	ハザード比 (95％ 信頼区間)	*p*値
全生存率					
年齢	(65 ≤ y vs. 65 > y)	0.98 (0.41–2.32)	0.959		
性別	(男性 vs. 女性)	0.53 (0.16–1.81)	0.314		
T因子**	(T1/2 vs. T3/4)	0.20 (0.08–0.52)	0.001*	0.28 (0.11–0.74)	0.010*
N因子**	(N0/1 vs. N2/3)	0.21 (0.07–0.63)	0.006*	0.34 (0.11–1.05)	0.061
同時化学放射線療法	(あり vs. なし)	0.58 (0.22–1.50)	0.261		
導入化学療法	(あり vs. なし)	3.24 (1.34–7.87)	0.009*	2.15 (0.88–5.28)	0.094
局所領域無増悪生存率					
年齢	(65 ≤ y vs. 65 > y)	0.53 (0.26–1.09)	0.084	0.49 (0.24–0.97)	0.042*
性別	(男性 vs. 女性)	0.50 (0.19–1.27)	0.144		
T因子**	(T1/2 vs. T3/4)	0.61 (0.31–1.20)	0.154		
N因子**	(N0/1 vs. N2/3)	0.42 (0.19–0.93)	0.033*	0.31 (0.14–0.66)	0.002*
同時化学放射線療法	(あり vs. なし)	0.39 (0.16–0.97)	0.042*	0.36 (0.15–0.88)	0.026*
導入化学療法	(あり vs. なし)	2.01 (0.95–4.27)	0.067	2.01 (0.95–4.26)	0.070

* $p < .05$, ** UICC TNM分類第7版ないしは第8版

6. 有害事象

有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 criteria の規準に従って評価された（表1-5）。有害事象に関するカルテ記載が不十分であった患者を除いた結果、照射終了後6か月時点では42例、2年時点では21例が対象であった。急性有害事象は、Grade 3の皮膚炎が10例（10%）、Grade 3の粘膜炎が35例（34%）、Grade 3の口内乾燥が4例（5%）であった。放射線治療終了6か月において、嚥下障害のGrade 2、Grade 3がそれぞれ9例（24%）、1例（3%）、Grade 2の味覚異常が1例（2%）、口内乾燥のGrade 2、Grade 3がそれぞれ10例（25%）、0例（0%）であった。放射線治療後2年には、嚥下障害のGrade 2、Grade 3がそれぞれ3例（17%）、1例（6%）、Grade 2の味覚異常が0例、口内乾燥のGrade 2、Grade 3がそれぞれ3例（15%）、0（0%）であった。

表 1-5. Grade 2 以上の急性期有害事象および晩期有害事象

		Grade 2	Grade 3	Grade 4
急性期有害事象		N (%)	N (%)	N (%)
非血液毒性				
皮膚炎	(N = 102)	81 (79%)	10 (10%)	0 (0%)
粘膜炎	(N = 102)	63 (62%)	35 (34%)	0 (0%)
嚥下障害	(N = 102)	22 (22%)	24 (24%)	0 (0%)
味覚異常	(N = 85)	65 (76%)	ND	ND
口内乾燥	(N = 82)	33 (40%)	4 (5%)	ND
血液毒性				
白血球減少	(N = 102)	40 (39%)	27 (26%)	2 (2%)
好中球減少	(N = 102)	26 (25%)	17 (17%)	1 (1%)
貧血	(N = 102)	35 (34%)	7 (7%)	0 (0%)
血小板減少	(N = 102)	11 (11%)	5 (5%)	0 (0%)
晩期有害事象				
治療後 6 ヶ月				
嚥下障害	(N = 37)	9 (24%)	1 (3%)	0 (0%)
味覚異常	(N = 42)	1 (2%)	ND	ND
口内乾燥	(N = 40)	10 (25%)	0 (0%)	ND
治療後 2 年				
嚥下障害	(N = 18)	3 (17%)	1 (6%)	0 (0%)
味覚異常	(N = 21)	0 (0%)	ND	ND
口内乾燥	(N = 20)	3 (15%)	0 (0%)	ND

ND = not defined

考察

本研究ではDIRを用いることで解剖学的変化を考慮した正確な線量解析を行い、すべての局所領域再発は高線量領域内であることを明らかにした。

過去の研究（Dawson et al, 2000; Chao et al, 2003; Johansen et al, 2017; Raktoe et al, 2013; Tandon et al, 2019）でも、局所領域再発の多くが高線量領域内から生じると報告されているが、DIRは使用されておらず、正確な評価とはいいがたい。Mohamedら（Mohamed et al, 2016）は、再発形式の評価においてDIRを使用した場合と使用しない場合の比較を行い、DIRを使用した方がより正確であると結論づけた。しかし、この研究の対象には比較的稀な上咽頭癌や原発不明癌が含まれる一方で、下咽頭癌が5例など、一般的な頭頸部癌の症例数が少なかった点が不十分であった。本研究では、対象を下咽頭癌に絞っていることや症例数が最大規模であることが強みである。

本試験対象の2年全生存率および局所領域無増悪生存率はそれぞれ79%、57%であり、過去の下咽頭癌に対するIMRTの治療成績（Liu et al, 2010; Huang et al, 2010; Mok et al, 2015; Edson et al, 2016; Katsoulakis et al, 2016）と比較しても、表1-6に示される通り遜色ない結果であった。急性期および晩期の有害事象も同程度であり、本研究の結果は広く応用可能であることが示唆される。

表 1-6. 過去の下咽頭癌 IMRT の治療成績

著者ら	症例数	経過観察期間	線量分割	全生存率	局所領域無増悪生存率
Liu（2010）	27	36（月）	T2/3 72.6 Gy/35 回 T4 76.8 Gy/37 回	52%, 3 年	68%, 3 年
Huang（2010）	33	19（月）	70 Gy (1.8–2.0 Gy/回)	44%, 5 年	53%, 5 年
Mok（2014）	91	50（月）	60–70 Gy/25–40 回	50%, 3 年	NA
Edson（2016）	98	35（月）	70 Gy/33–35 回	74%, 2 年	NA
Katsoulakis（2016）	100	48（月）	70 Gy/33 回	49%, 3 年	NA
本研究	84	25（月）	70 Gy/35 回	79%, 2 年	57%, 2 年

著者ら	急性期有害事象	晩期有害事象
Liu（2010）	≧Grade3 粘膜炎 35% ≧Grade3 嚥下障害 63%	≧Grade2 嚥下障害 26% ≧Grade2 口内乾燥 48%
Huang（2010）	≧Grade2 粘膜炎 39% ≧Grade3 嚥下障害 30%	≧Grade2 嚥下障害 6% ≧Grade2 口内乾燥 0%
Mok（2014）	NA	≧Grade3 嚥下障害 19%, 2 年
Edson（2016）	≧Grade3 嚥下障害 66%	≧Grade3 嚥下障害 3%, 2 年
Katsoulakis（2016）	≧Grade3 粘膜炎または嚥下障害 26%	≧Grade3 嚥下障害 6%, 2 年
本研究	≧Grade3 粘膜炎 34% ≧Grade3 嚥下障害 24%	≧Grade2 嚥下障害 22%, 2 年 ≧Grade2 口内乾燥 15%, 2 年

NA = not available

本研究の限界として、まず単一施設で行われた後ろ向き研究という点である。放射線治療計画は施設によって異なる装置、ターゲットの設定方法、および線量指示方法を用いることがあるため、より多くの施設で同様の解析を行い、結果の一貫性を確認する必要がある。次に、対象の経過観察期間が 25 か月と短い点である。さらに経過観察を続けることで、無再発と判定されている症例の中から再発が生じる可能性がある。しかしながら、下咽頭癌の多くの報告においては、局所領域再発のほとんどが 2 年以内に発症しており、結果に大きな影響を与える可能性は少ないと考えられる。

局所領域の再発腫瘍は、全症例で高線量領域内であることが示された。ただし、治療計画CT撮像日以外の日における患者体型や腫瘍形状に変化がないと仮定した解析結果である。実際には、治療期間中に意図しない高線量領域内の線量低下が起きている可能性が否定できない。第二章の（検討事項1）では、高線量領域内に線量低下が実際に起きているかどうかを検証する。さらに、従来どおりの線量が十分に照射されていたにもかかわらず再発が見られたことから、従来の線

量では治療強度が不足している可能性が示唆された。（検討事項2）では、治療強度を増強する方法を検討する。

第二章

適応放射線治療による局所治療強度維持の検討（検討事項 1）及び

腫瘍中心線量増加法による局所治療強度増強の検討（検討事項 2）

諸言

第一章より、局所領域再発は高線量が投与された領域から発生していることから、以下の 2 つの仮説（1）治療期間中に意図しないターゲット線量の低下が実際に起きている可能性、または（2）従来の線量では治療強度が不足している可能性が考えられた。第二章では、これらの 2 つの仮説を検証する。

（検討事項 1）第一章では、放射線治療計画 CT 撮像日以外の期間において患者体型や腫瘍形状が変化しないと仮定した場合の解析結果であり、実際には治療期間中には意図しない腫瘍への照射線量の低下が起きている可能性は否定できない。頭頸部癌の根治放射線治療は通常 7 週間ほどの治療期間であり、腫瘍の縮小や体重減少による解剖学的な変化が生じ、治療期間中に線量分布が変化する可能性がある。毎回の治療時に腫瘍や正常組織の解剖学的な変化に応じた線量分布の評価および再治療計画を行う適応放射線治療が腫瘍への照射線量維持につながるかどうかを検証する。

（検討事項 2）第一章では、局所領域再発は従来通りの線量が十分に照射された領域内から生じており、従来よりも局所の治療強度の増強が必要である可能性が示唆された。近年では IMRT の技術が発展し、腫瘍の中心部分に高い線量を投与する腫瘍中心線量増加法が可能となり、実際に原発性肺癌や転移性脳腫瘍では、腫瘍中心線量増加により局所制御率の向上が報告されている（Zhao et al, 2016; Ogawa et al, 2022; Lucia et al, 2019; Abraham et al, 2018）。本研究では、頭頸部癌における腫瘍中心線量増加法の実施可能性を検討する。

方法

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: 022-0049）。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。

【適応放射線治療による局所治療強度維持の検討（検討事項 1）】

1. 対象

当院で根治 IMRT を行った頭頸部における 5 つの部位（上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、上顎洞癌、喉頭癌）の 5 症例を用いて、適応放射線治療の専用装置（Ethos therapy, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA）を用いてシミュレーションを行った（表 2-1）。UICC 第 8 版に基づいてステージングを行った。以下に患者背景を示す。GTV+5 mm を CTV high とし、臓器の動きや毎日のセットアップの不確実性に対して 3 mm マージンを付与したものを PTV high とした。CTV high 周囲の微小腫瘍浸潤領域として PTV intermediate、頸部リンパ節予防照射領域として PTV low を設定した。表 2-2 のようにターゲットとリスク臓器の線量制約を設定した。

表 2-1. 患者背景

症例	1	2	3	4	5
Site	上咽頭癌	中咽頭癌 p16+	下咽頭癌	上顎洞癌	喉頭癌
TNM	T3N1M0	T3N1M0	T2N3bM0	T4bN2bM0	T1N0M0
Stage	Stage III	Stage II	Stage IVB	Stage IVB	Stage I
線量分割	70 Gy/35 回	70 Gy/35 回	66.6 Gy/37 回	70 Gy/35 回	70 Gy/35 回
予後/再発形式	無再発生存（治療後 2 年 7 ヶ月）	無再発生存（治療後 2 年 9 ヶ月）	腫瘍残存生存（治療後 4 ヶ月）	局所再発後原病死（治療後 1 年 3 ヶ月）	無再発他病死（治療後 7 ヶ月）

* UICC TNM分類第8版

表 2-2. ターゲットとリスク臓器の線量制約

	規準	許容規準
PTV high	$V_{95\%dose} > 98\%$ $D_{95\%} = 70$ Gy $D_{50\%} < 73.5$ Gy $D_{max} < 77$ Gy	$V_{95\%dose} > 98\%$ $D_{95\%} = 66.5–73.5$ Gy $D_{50\%} < 74.9$ Gy $D_{max} < 80.5$ Gy
PTV intermediate	$V_{95\%dose} > 98\%$ $D_{95\%} > 63$ Gy $D_{50\%} < 66.2$ Gy	$V_{95\%dose} > 95\%$ $D_{95\%} > 59.9$ Gy $D_{50\%} < 67.4$ Gy

表 2-2. ターゲットとリスク臓器の線量制約（続き）

	規準	許容規準	
PTV low	$V_{95\%dose} > 98\%$	$V_{95\%dose} > 95\%$	
	$D_{95\%} > 56$ Gy	$D_{95\%} > 53.2$ Gy	
	$D_{50\%} < 58.8$ Gy	$D_{50\%} < 59.9$ Gy	
GTV	$D_{min} \geq 69.3$ Gy	$D_{min} \geq 67.2$ Gy	
GTV+3 mm	$V_{70\ Gy} \geq 95\%$	$V_{70\ Gy} \geq 92\%$	
脊髄+3mm	$D_{max} < 50$ Gy	$D_{max} < 54$ Gy	$D_{1cc} < 50$ Gy
脳幹+3mm	$D_{max} < 60$ Gy	$D_{max} < 64$ Gy	$D_{1cc} < 60$ Gy
視神経+3mm 視交叉+3mm	$D_{max} < 54$ Gy	$D_{max} < 60$ Gy	
脳	$D_{max} < 70$ Gy	$D_{max} < 74$ Gy	$D_{1cc} < 70$ Gy
眼球	$D_{max} < 50$ Gy	$D_{max} < 54$ Gy	
水晶体	$D_{max} < 10$ Gy	$D_{max} < 25$ Gy	
耳下腺	$D_{mean} < 26$ Gy	$D_{max} < 30$ Gy	
顎下腺	$D_{mean} < 39$ Gy		
下顎骨，喉頭 口腔，甲状腺	できるだけ低く		

D_{1cc}= 標的の 1cc が照射される最大線量, D_{max}= 最大線量, D_{mean}= 平均線量, D_{min} = 最小線量, $D_{X\%}$= 標的体積の X%に投与される線量, PTV = planning target volume, V_X = xGy 以上照射される体積の割合（%）
ただし、症例 3 の処方線量は 66.6 Gy であるため、ターゲットの線量制約は、表 2-2 の数値に 66.6/70 を乗じたものとなる。

2. 輪郭の評価規準

臨床で使用したターゲットやリスク臓器の輪郭、初回の治療計画 CT、毎回の照射直前に治療装置で撮影した CT を適応放射線治療専用のシミュレーション装置に転送し、それをもとに初期治療計画を作成した。以下の輪郭の評価規準（Yu et al, 2022）に従って輪郭の転送精度を確認した。

5: Strongly agree（臨床的に問題なく、変更なしで使用可能）
4: Agree（改善の余地はあるが、変更なしでも許容）
3: Neither agree or disagree（軽微な修正が必要）
2: Disagree（大規模な修正が必要）
1: Strongly disagree（品質が非常に低いため、使用不可）

3. 適応放射線治療を行わない場合の線量分布の妥当性の評価

体輪郭や腫瘍形状の変化を考慮せず、治療途中の CT を用いて、単純に初期治療計画のビームを照射した場合（適応放射線治療を行わない場合）と、治療途中の CT を用いて体輪郭や腫瘍形状の変化を考慮し最適化計算を実施した場合（適応放射線治療を行った場合）の線量分布図を作成した。作業手順を図 2-1 に示す。図 2-1 の上のワークフローにおいて、「適応放射線治療を行わない場合」の線量分布の妥当性を下記の規準に従って判定した。

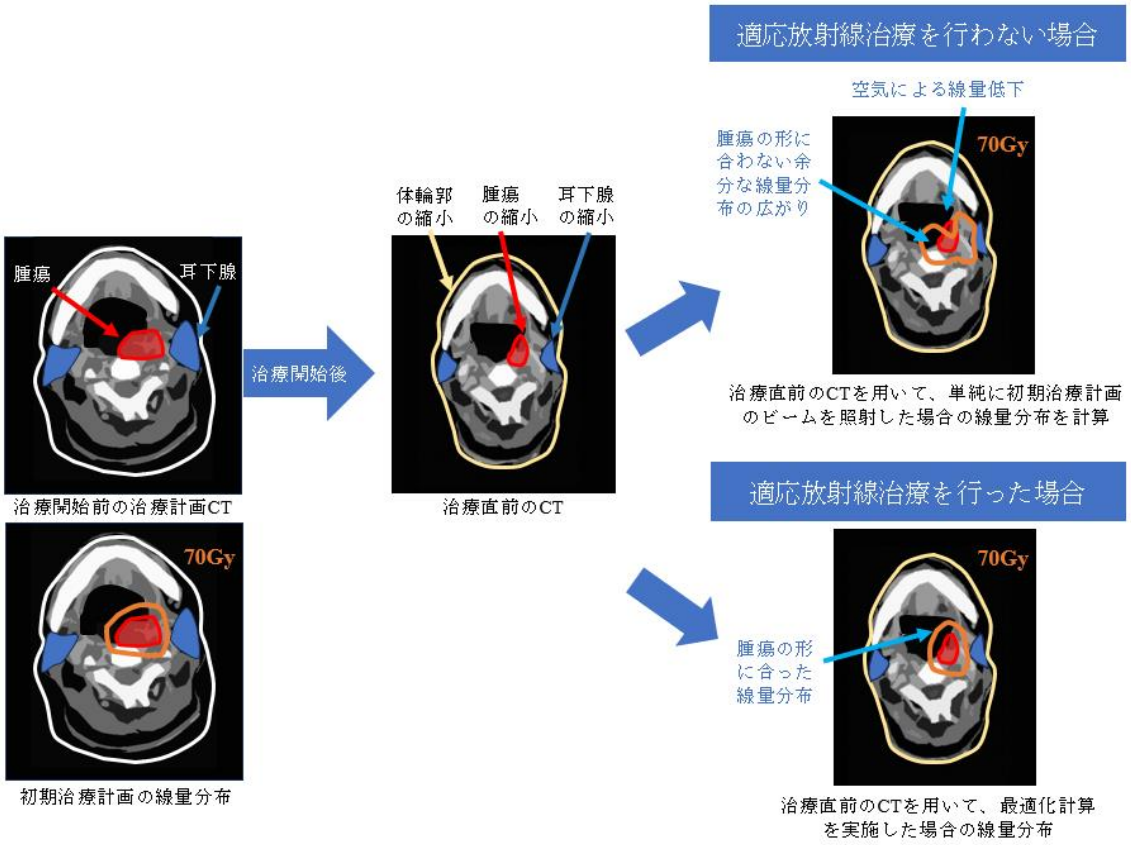


図 2-1. 適応放射線治療に関する作業手順

[適応放射線治療を行わない場合に線量分布が妥当ではないと判定する評価規準]

1. ターゲットやリスク臓器の評価規準（表 2-2）を満たさない場合
2. 初期治療計画と比較して、5%以上の数値の悪化を複数の項目で認めた場合
3. 目視での確認で、線量分布が初期治療計画よりも明らかに変化した場合

4. 腫瘍に関する初期治療計画の線量、適応放射線治療を行わない場合の積算線量、および毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量の比較

図 2-1 の下のワークフロー（適応放射線治療を行った場合）の通り、5 症例それぞれにおいて、毎回の治療において適応放射線治療を行った場合の治療計画を作成した。全治療期間において、毎回初期治療計画のまま放射線治療を行った場合（適応放射線治療を行わない場合）の積算線量と、毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量を比較した。腫瘍に対する積算線量の評価項目として PTV high $V_{95\%dose}$ を選択した。PTV high $V_{95\%dose}$ は腫瘍に十分な線量が投与されているかどうかを示す指標であり、98%を超えることが規準である。98%未満の場合、許容規準を超えた低下と判断する。

【腫瘍中心線量増加法による局所治療強度増強の検討（検討事項 2)】

放射線治療計画装置（Eclipse, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA）を用いて、腫瘍中心線量を増加させる IMRT プランを作成し、線量増加の可能性を検証した。下咽頭癌 5 症例に対して中心線量を増加させる治療計画シミュレーションを作成した（表 2-3)。

表 2-3. 患者背景

症例	1	2	3	4	5
TNM	T4bN2cM0	T4aN3bM0	T2N0M0	T3N0M0	T4aN0M0
Stage	Stage IVB	Stage IVB	Stage II	Stage III	Stage IVA
線量分割	70 Gy/35 回	70 Gy/35 回	70 Gy/35 回	70 Gy/35 回	70 Gy/35 回

* UICC TNM分類第8版

図 2-2 に示すように、①腫瘍周囲の正常粘膜から②GTV 辺縁 3 ㎜領域までの線量を処方線量の 110%以下に抑えながら、③GTV (原発巣またはリンパ節転移) の中心線量を可能な限り最大まで上げる治療計画を作成した。

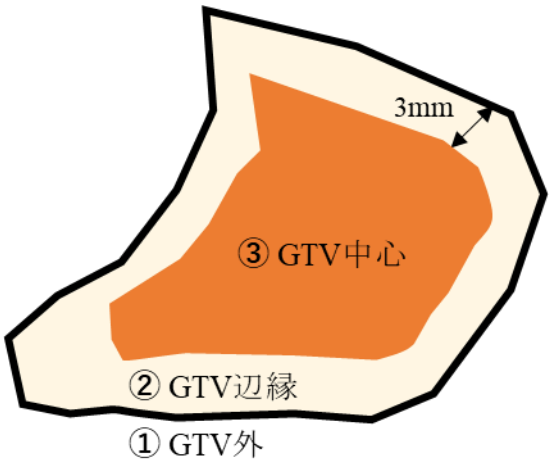


図 2-2. 腫瘍中心線量増加の治療計画シミュレーションで用いたターゲットの設定方法
①GTV 外: 腫瘍周囲の正常粘膜、②GTV 辺縁: 辺縁 3 ㎜領域、③GTV 中心と定義した。

結果

【適応放射線治療による局所治療強度維持の検討（検討事項 1)】

1. 輪郭の評価

症例 1, 2, 3, 4 の全てのセッション、計 142 回において、ターゲットおよびリスク臓器の輪郭はすべて臨床的使用が許容範囲内（5. Strongly agree）と判断された。症例 No. 5 の 20 セッション (57%) において、CTV high の輪郭は多少の手直しが必要と判断され（4. Agree)、残りの 15 セッション (43%) は全ての輪郭が許容範囲であった（5. Strongly agree)。

2. 適応放射線治療を行わない場合の線量分布の妥当性の評価

5 症例、各症例 35–37 回、計 177 回の放射線治療において、177 回分の適応放射線治療を行わない場合の線量分布の妥当性を規準に従って評価した。各症例の結果は以下の通りであった。

- 症例 1：計 35 回の放射線治療のうち、5 回（14%）において適応放射線治療を行わない場合の線量分布は妥当ではないと判定された。具体的には、15、25 回目に視神経の高線量、16、19 回目に脳幹の高線量、28 回目に GTV の低線量を認めた。
- 症例 2：計 35 回の放射線治療のすべてにおいて、適応放射線治療を行わない場合の線量分布は妥当であると判定された。
- 症例 3：計 37 回の放射線治療のうち、16 回（43%）において適応放射線治療を行わない場合の線量分布は妥当ではないと判定された。具体的には、3、5、7、8、9、11、12 回目に GTV 及び PTV high の低線量、11、12 回目に PTV low の低線量を認めた。29-37 回目には GTV、PTV high、PTV low の低線量及び高線量の出現、並びに脊髄の高線量を認めた。腫瘍は 1-10 回目において増大傾向であったが、その後縮小傾向に転じていた。
- 症例 4：計 35 回の放射線治療のうち、9 回（26%）において適応放射線治療を行わない場合の線量分布は妥当ではないと判定された。具体的には、1、3、7、20、22、 25、31 回目で健側視神経ないしは視交叉の高線量が、3、22、25、28 回目では GTV の低線量が、3、4、7、8、20、22、25、31 回目で PTV の高線量が、31 回目で健側眼球の高線量を認めた。
- 症例 5：計 35 回の放射線治療のうち、2 回（6%）において適応放射線治療を行わない場合の線量分布は妥当ではないと判定された。具体的には、3、5 回目で PTV high の低線量を認めた。

症例においては、線量分布に大きな変化があり、特に症例 3 および症例 4 においては、全照射回数のうち、16 回（43%)、および 9 回（26%）において妥当ではないと判定された。一方で、症例 2 および症例 5 においては、線量分布の変化がほとんど認められなかった。

3. 腫瘍に関する初期治療計画の線量、適応放射線治療を行わない場合の積算線量、および毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量の比較

PTV high $V_{95\%dose}$ に関して、5 症例、各症例 35–37 回すべて適応放射線治療を行わない場合の積算線量及び毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量を計算した（表 2-4）。規準を満たさない場合には、赤色で表示した。症例 1、3、4 において、初期治療計画では規準を全て満たしていたが（表 2-4：白で表示）、適応放射線治療を行わない場合の積算線量では許容規準を超えた低下（表 2-4：赤で表示）が観察された。これは、初期治療計画を、腫瘍や正常組織の解剖学的変化に応じた線量分布で毎回評価した場合、標的の線量低下が実際には起きていた可能性を示している。しかし、毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量では、許容規準を超えた低下はみられず（表 2-4：白で表示）、初期治療計画と同様の結果が得られた。これは毎回適応放射線治療を行うことにより、最初に意図した通りの線量投与が維持できる可能性を示している。

表 2-4. PTV high $V_{95\%dose}$ に関する初期治療計画の線量、
適応放射線治療を行わない場合の積算線量、
および毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量の比較。

		PTV high $V_{95\%dose}$ （許容規準> 98%）
	初期治療計画の線量	99.7
	適応放射線治療を行わない場合の積算線量	96.1
	毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量	99.5
	初期治療計画の線量	99.9
2	適応放射線治療を行わない場合の積算線量	99.6
	毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量	99.9
	初期治療計画の線量	99.8
3	適応放射線治療を行わない場合の積算線量	94.9
	毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量	99.9
	初期治療計画の線量	99.5
4	適応放射線治療を行わない場合の積算線量	97.2
	毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量	98.3
	初期治療計画の線量	99.9
5	適応放射線治療を行わない場合の積算線量	98.4
	毎回適応放射線治療を行った場合の積算線量	99.1

$V_{95\%dose}$ = 処方線量の 95% dose 以上照射される体積の割合（%）。「白色」＝許容規準を満たす、「赤色」＝許容規準を超えた低下を示す。

【腫瘍中心線量増加法による局所治療強度増強の検討（検討事項 2)】

中心線量を増加させる治療計画シミュレーションの結果を表 2-5 に示す。図 2-2 の①GTV 外領域、②GTV 辺縁 3mm、③GTV 中心部の処方線量に対する線量を表示した。

表 2-5. 中心線量増加の治療計画シミュレーション結果

症例	TNM		体積	①GTV 外	②GTV 辺縁	③GTV 中心
				D_{max}≦ 110%	D_{max}≦ 110%	できるだけ高く
1	T4bN2cM0	Primary	37.6 cm^3	109%	109%	220%
		node	9.5 cm^3	109%	108%	167%
2	T4aN3bM0	Primary	63.8 cm^3	109%	108%	206%
		node	42.1 cm^3	109%	110%	205%
3	T2N0M0	Primary	5.8 cm^3	107%	108%	125%
4	T3N0M0	Primary	20.5 cm^3	102%	109%	218%
5	T4aN0M0	Primary	27.1 cm^3	105%	105%	228%

D_{max} = 最大線量

①GTV 外の正常粘膜および②GTV 辺縁 3 ㎜領域の最大線量を処方線量の 110%以下に抑えながら、③GTV の中心線量を 125–228%まで増加させることが可能であった。5.8 cm^3 および 9.5cm^3 の腫瘍では、最大線量の増加はそれぞれ 125%および 167%にとどまったが、20 cm^3 を超える 5 つの腫瘍では、200%以上まで増加させることが可能であった。図 2-3 に一例を示す。

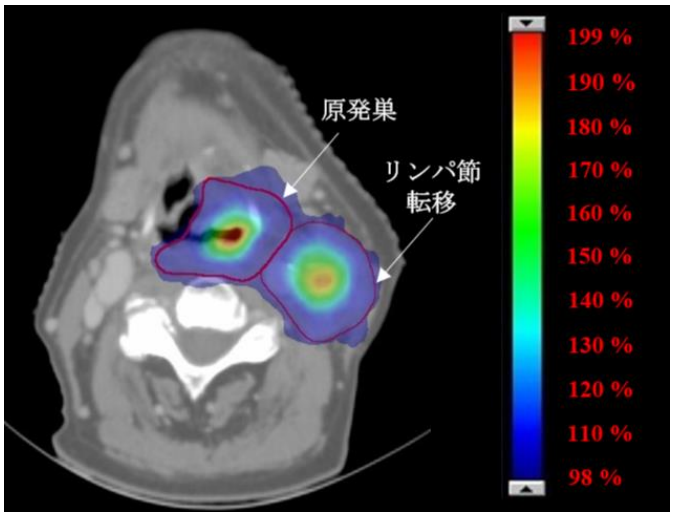


図 2-3. 腫瘍内部の中心線量を増加させた治療計画の一例
症例 2：下咽頭癌 T4aN3bN0。原発巣とリンパ転移に対して GTV 外の正常組織や GTV 辺縁 3 mm 領域の線量を 110%以下に抑えながら、原発巣には処方線量の 206%、リンパ節転移には 205%まで線量増加が可能であった。

考察

（検討事項 1）では、適応放射線治療による局所の治療強度維持について検討を行った。適応放射線治療を行わない場合、5 症例中 3 症例において、腫瘍への積算線量の低下がみられた。症例 1、3、4 の PTV high $V_{95\%dose}$ は、規準である 98%を下回り、94.9–97.2%であった。この規準を下回るということは、5%以上の線量低減が腫瘍内部で生じていることを示しており（Argota-Perez et al, 2022）、これは、約 10%の腫瘍制御率の低下につながる可能性がある（Tomé et al, 2002）。毎回適応放射線治療を行うことで、全症例で PTV high $V_{95\%dose}$ の規準を満たし、局所治療強度維持ができる可能性が示された。ただし、連日適応放射線治療を行うことは、その業務量から現実的ではなく、数回の適応放射線治療であっても、局所領域制御の改善が示唆されている（Yang et al, 2013; Chen et al, 2014）。適応放射線治療を必要とする症例群の抽出とその頻度については今後さらなる検討が必要である。

（検討事項 2）では、腫瘍中心線量増加法による局所治療強度増強の検討を行った。治療計画シミュレーションでは、周囲正常組織の線量を上げずに腫瘍中心部に処方線量の 125–228%まで投与可能であった。過去の研究では、頭頸部癌で 2cm 以上のリンパ節転移に対して腫瘍の中心線量を処方線量の 110–150%を増加させることで、2 年局所制御率が約 70%から約 90%に増加したことが報告されている（Kashihara et al, 2021）。また、転移性脳腫瘍においては、腫瘍の中心線量を 140%まで増加させることで、1 年局所制御率が 78%から 93%に増加したことが報告されている（Lucia et al, 2019）。これらからは、概ね 150%程度の中心線量の増加により、15–20%程度の局所制御率向上が期待される。本研究では、125–228%の増加が可能であり、先行研究と同様かそれ以上の局所制御率が期待される。

一方で腫瘍線量増加に伴う正常組織障害増加のリスクは懸念点である。Berwouts らの頭頸部癌の線量増加試験では、最大 85.9 Gy までの線量増加を行った結果、Grade 4 晩期の粘膜潰瘍が 14%で発生した（Berwouts et al, 2021）。通常、Grade 4 の有害事象は 5%以下であり、明らかに日常臨床では許容できない値である。重度の晩期障害の頻度が高かった一つの原因としては、腫瘍辺縁の線量制約を特に定めていなかったことが挙げられる。今回腫瘍辺縁の線量は 105–110%であり、日常臨床の放射線治療において一般的な線量である。これにより、Grade 4 の有害事象は日常診療と同様に 5%以下に抑えられ、安全に線量増加ができることが期待される。

本研究の限界として、まず（検討事項 1）適応放射線治療による局所強度維持の可能性、及び（検討事項 2）腫瘍中心線量増加法による局所治療強度増強、いずれも症例数が 5 例と少ない点である。1 症例の解析に要する時間の短縮や、シミュレーション装置の使用時間を確保することが課題である。次に、（検討事項 2）腫瘍中心線量増加法による局所治療強度増強においては、下咽頭癌のみで解析が行われた点である。次のステップとして、ほかの中咽頭癌などでも、同様の腫瘍中心線量増加が可能かどうかを検証する必要がある。ただし、今回の腫瘍中心線量増加のための放射線治療計画シミュレーション装置の設定や操作手順書

作成などは完了しており、他の頭頸部癌でのシミュレーションにおいても課題が少ないと考えられる。

全体の結論

1. 本研究全体から得られた新知見

第一章

- DIR を用いて再発部位と照射線量との関係を評価した結果、局所領域再発は高線量領域内であることを明らかにした。

第二章

- 過去の症例を用いてシミュレーションを行った結果、適応放射線治療を行わない場合、一部の患者において腫瘍の線量低下がみられた。一方、適応放射線治療を用いることで、腫瘍の線量低下が防止されることが示され、意図した通りの線量を投与できる可能性が示唆された。
- 腫瘍中心線量増加の治療計画シミュレーションで、周囲の正常組織の線量を処方線量の 110%以下に抑えながら、腫瘍中心部の線量を 125–228%まで増加させることが可能であった。

2. 新知見の意義

第一章の DIR を用いた再発部位に対する正確な照射線量の解析では、局所領域再発は高線量が投与された領域から発生しており、治療強度の不足が示唆された。第二章では、腫瘍への線量維持のため一部の症例では適応放射線治療が有用であることが示され、また、IMRT による腫瘍中心部への線量増加が治療計画シミュレーションで実施可能であることが示された。これらの知見は、適応放射線治療による腫瘍中心線量増加放射線治療の理論的根拠の一部となりえる。

3. 今後の展開

現在、適応放射線治療を用いた線量増加放射線治療の臨床試験立案をすすめている。第 I/II 相試験では、まずは小規模での安全性および有効性の確認を行うことを目指している。プロトコールを完成させ、倫理審査委員会の承認を得る必要がある。

4. 今後の課題

適応放射線治療は一部の症例では有用であるが、その実施の手間は大きな課題である。適応放射線治療を必要とする症例群の抽出とその頻度について検討することで、より効率的な適応放射線治療が実施できる可能性があり、さらに検討を進める必要がある。

謝辞

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直接のご指導を賜りました北海道大学病院 放射線治療科 安田耕一助教に深く感謝を申し上げます。

利益相反

本研究に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

引用文献

Abraham C, Garsa A, Badiyan SN, Drzymala R, Yang D, DeWees T, Tsien C, Dowling JL, Rich KM, Chicoine MR, *et al* (2018) Internal dose escalation is associated with increased local control for non-small cell lung cancer (NSCLC) brain metastases treated with stereotactic radiosurgery (SRS). *Adv Radiat Oncol* 3: 146–153

Argota-Perez R, Sharma MB, Elstrøm U V., Møller DS, Grau C, Jensen K, Holm AIS & Korreman SS (2022) Dose and robustness comparison of nominal, daily and accumulated doses for photon and proton treatment of sinonasal cancer. *Radiother Oncol* 173: 102–108

Berwouts D, Madani I, Duprez F, Olteanu AML, Vercauteren T, Boterberg T, Deron P, Bonte K, Huvenne W, De Neve W, *et al* (2017) Long-term outcome of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-guided dose painting for head and neck cancer: Matched case-control study. *Head Neck* 39: 2264–2275

Chao KSC, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF & Low DA (2003) Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 312–321

Chen AM, Daly ME, Cui J, Mathai M, Benedict S PJ (2014) Clinical outcomes among patients with head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy with and without adaptive replanning. *Head Neck* 36: 1541–6

Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, Martel MK, Paulino A, Ship JA & Eisbruch A (2000) Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 1117–1126

Edson MA, Garden AS, Takiar V, Glisson BS, Fuller CD, Gunn GB, Beadle BM, Morrison WH, Frank SJ, Shah SJ, *et al* (2016) Outcomes for hypopharyngeal carcinoma treated with organ-preservation therapy. *Head and Neck* 38: E2091–E2099

Huang WY, Jen YM, Chen CM, Su YF, Lin CS, Lin YS, Chang YN, Chao HL, Lin KT & Chang LP (2010) Intensity modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for larynx preservation of advanced resectable hypopharyngeal cancer. *Radiat Oncol* 5: 1–8

Johansen S, Norman MH, Dale E, Amdal CD, Furre T, Malinen E & Evensen JF (2017) Patterns of local-regional recurrence after conformal and intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol* 12: 87

Kashihara T, Nakamura S, Murakami N, Ito K, Matsumoto Y, Kobayashi K, Omura G, Mori T, Honma Y, Kubo Y, *et al* (2021) Initial Experience of Intentional Internal High-Dose Policy Volumetric Modulated Arc Therapy of Neck Lymph Node Metastases ≥ 2 cm in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 11: 1–10

Katsoulakis E, Riaz N, Hu M, Morris L, Sherman E, McBride S & Lee N (2016) Hypopharyngeal squamous cell carcinoma: Three-dimensional or Intensity-modulated radiotherapy? A single institution's experience. *Laryngoscope* 126: 620–626

Liu WS, Hsin CH, Chou YH, Liu JT, Wu MF, Tseng SW, Lee JK, Tseng HC, Wang TH, Su MC, *et al* (2010) Long-term results of intensity-modulated radiotherapy concomitant with chemotherapy for hypopharyngeal carcinoma aimed at laryngeal preservation. *BMC Cancer* 10: 102

Lucia F, Key S, Dissaux G, Goasduff G, Lucia AS, Ollivier L, Pradier O & Schick U (2019) Inhomogeneous tumor dose distribution provides better local control than homogeneous distribution in stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Radiother Oncol* 130: 132–138

Mohamed ASR, Rosenthal DI, Awan MJ, Garden AS, Kocak-Uzel E, Belal AM, El-Gowily AG, Phan J, Beadle BM, Gunn GB, *et al* (2016) Methodology for analysis and reporting patterns of failure in the Era of IMRT: Head and neck cancer applications. *Radiat Oncol* 11: 95

Mok G, Gauthier I, Jiang H, Huang SH, Chan K, Witterick IJ, O'Sullivan B, Waldron JN, Bayley AJ, Cho BCJ, *et al* (2015) Outcomes of intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy for hypopharyngeal cancer. *Head and Neck* 37: 655–661

Nutting C, Finneran L, Roe J, Sydenham MA, Beasley M, Bhide S, Boon C, Cook A, De Winton E, Emson M, *et al* (2023) Dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy versus standard intensity-modulated radiotherapy in patients with head and neck cancer (DARS): a phase 3, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 24: 868–880

Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay MA, *et al* (2011) Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12: 127–136

Ogawa H, Ito K & Karasawa K (2022) Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases ≥20 mm as a Potential Alternative to Surgery. *World Neurosurg* 162: e141–e146

Olteanu LAM, Berwouts D, Madani I, De Gersem W, Vercauteren T, Duprez F & De Neve W (2014) Comparative dosimetry of three-phase adaptive and non-adaptive dose-painting IMRT for head-and-neck cancer. *Radiother Oncol* 111: 348–353

Raktoe SAS, Dehnad H, Raaijmakers CPJ, Braunius W & Terhaard CHJ (2013) Origin of tumor recurrence after intensity modulated radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85: 136–141

Tandon S, Gairola M, Ahlawat P, Karimi AM, Tiwari S, Muttagi V, Sachdeva N, Sharief MI & Dobriyal K (2019) Failure patterns of head and neck squamous cell carcinoma

treated with radical radiotherapy by intensity modulated radiotherapy technique using focal volume and dosimetric method. *Head Neck* 41: 1632–1637

Tomé WA & Fowler JF (2002) On cold spots in tumor subvolumes. *Med Phys* 29: 1590–1598

Wadsley JC & Bentzen SM (2004) Investigation of relationship between change in locoregional control and change in overall survival in randomized controlled trials of modified radiotherapy in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 1405–1409

Yang H, Hu W, Wang W, Chen P, Ding W & Luo W (2013) Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85: e47–e54

Yu C, Anakwenze CP, Zhao Y, Martin RM, Ludmir EB, S.Niedzielski J, Qureshi A, Das P, Holliday EB, Raldow AC, *et al* (2022) Multi-organ segmentation of abdominal structures from non-contrast and contrast enhanced CT images. *Sci Rep* 12: 1–10

Zhao L, Zhou S, Balter P, Shen C, Gomez DR, Welsh JD, Lin SH & Chang JY (2016) Planning target volume d95 and mean dose should be considered for optimal local control for stereotactic ablative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95: 1226–1235

国立がん研究センター (2023) がん情報サービス がん統計予測. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html#anchor1（2024 年 5 月 30 日参照）

日本医学物理学会，日本放射線技術学会，日本放射線腫瘍学会（2023）強度変調放射線治療における物理技術ガイドライン 2023. https://www.jsmp.org/wp-content/uploads/IMRT2023.pdf（2024 年 5 月 30 日参照）

日本医学物理学会，日本放射線技術学会，日本放射線腫瘍学会 (2018) 放射線治療における非剛体画像レジストレーション利用のためのガイドライン 2018 年版. https://www.jastro.or.jp/medicalpersonnel/guideline/dir_guideline2018.pdf（2024 年 5 月 30 日参照）

日本磁気共鳴医学会，日本医学物理学会，日本医学放射線学会，日本放射線技術学会日本放射線腫瘍学会 (2021) MR 画像誘導即時適応放射線治療ガイドライン 2021 年版. https://www.jastro.or.jp/medicalpersonnel/guideline/20211123.pdf（2024 年 5 月 30 日参照）

日本頭頚部癌学会 (2023) 頭頸部悪性腫瘍全国登録の 2015 年 5 年後予後調査の報告書. http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/report_yogo_2015_0526.pdf（2024 年 5 月 30 日参照）

日本頭頸部癌学会 (2022) 頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版.（金原出版株式会社 : 東京）