



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1566号
学位記番号	第1121号
氏名	橋本 真吾
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	Whole-pelvic radiotherapy with spot-scanning proton beams for uterine cervical cancer: a planning study (子宮頸癌に対する陽子線スポットスキヤニングを用いた全骨盤照射の検討) Journal of Radiation Research, Vol. 57, No. 5, 2016, pp. 524-532
論文審査担当者	主査： 杉浦 真弓 副査： 安井 孝周, 芝本 雄太

論文内容の要旨

全骨盤照射は子宮頸癌治療において重要な役割を果たしてきた。一般的に行われている X 線による三次元照射 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) では、血液系・消化器系・泌尿器系有害事象の発生率が高く、臨床的問題点が多い。そのため、近年では強度変調 X 線治療 Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) による全骨盤照射を行うことで治療成績を維持しつつ、有害事象を低減できるとの報告がされるようになってきた。2013 年より名古屋陽子線治療センターでは、さらに先駆的な放射線である陽子線を用いた治療を開始している。陽子線は体に入射してから低線量を保ち、一定の深さになると線量が鋭いピーク (Bragg peak) となり、ピーク後すぐに減衰する。これにより体内の腫瘍へ高線量を照射しつつ、その周囲のリスク臓器への照射線量を抑えることが可能になる。通常は散乱体を通させ拡大 Bragg peak をつくり標的に照射するが、名古屋陽子線治療センターでは複数の細い陽子線で層を塗りつぶすように照射する Spot-scanning proton therapy (SSPT) が実装されており、複雑なターゲットに対しその形状にあった照射を施行できる。本研究の目的は SSPT を用いた新しい全骨盤照射法を検討することであり、既存の X 線による治療法である 3D-CRT、IMRT との比較を行った。

対象は 2012 年 3 月から 2015 年 7 月に名古屋市立西部医療センターで子宮頸癌に対して 3D-CRT による全骨盤照射を施行した 10 症例で、年齢中央値は 53 歳 (33 歳-80 歳) であった。FIGO 分類で stage I b 1 例、stage II a 1 例、stage II b 4 例、stage III a 2 例、stage III b 1 例、stage IV a 1 例で、全て扁平上皮癌の病理診断を得ている。同一患者では同一の Planning target volume (PTV、計画標的体積)、Organ at risk (OAR、リスク臓器) を用いて、3D-CRT、IMRT、SSPT の全骨盤照射治療計画をそれぞれ作成した。処方線量は 50.4Gy (陽子線は 50.4GyE) 28 分割として、良好な PTV カバー (PTV D95(容積の 95% を包含する線量) $\geq 95\%$ 、最大線量 $\leq 115\%$) を満たすように統一した上で、可能な限り OAR への照射線量を低くし、治療計画パラメーターを統計解析した。

結果として SSPT、IMRT の線量集中度は 3D-CRT よりも良好だった。線量均一性は SSPT が最も優れていた。また小腸、大腸、両側大腿骨頭、皮膚、骨盤骨の V20 (20Gy 以上照射される体積) および平均線量は SSPT で有意に低かった。膀胱壁の V20 は SSPT で有意に低かった。総じて SSPT では、高い PTV カバーを満たしつつ、OAR 線量を抑制することが可能であった。SSPT の特徴として骨盤骨や小腸の被曝を全体的に低減できた点が挙げられる。局所進行子宮頸癌治療では化学療法同時併用で放射線治療をすることも多く血液毒性が問題になる。SSPT により骨盤骨の被曝が減少すれば血液毒性の低減につながると予測され、その臨床的価値は大きい。また、従来法の全骨盤照射では下痢などの消化管毒性も大きな問題となる。SSPT では小腸被曝低減ができ、症状が緩和される可能性が高い。膀胱・直腸への線量については SSPT を用いた諸家の報告と比較すると、我々の結果の方がやや高い傾向にあったが、これは臨床に即してターゲットの体内移動や設定誤差を含めた十分なマージンをとって治療計画を作成したためと考えられた。また本研究では治療計画装置の制限があり単門ごとに SSPT 計画を作成 (Single-field optimization) し、4 門合算しているため膀胱・直腸線量を十分に下げることができなかった。今後、多門合算に対する制約をかけた SSPT 計画 (Intensity-modulated proton therapy : IMPT、強度変調陽子線治療) が可能になるため、この点については改善が望めるだろう。

本論文は、子宮頸癌全骨盤照射において SSPT の有効性を明らかにした点で意義があると考えられる。今後は IMPT 検証を行い、安全性を確保した上で臨床試験に向けさらなる検討を重ねていく予定である。

論文審査の結果の要旨

【目的】全骨盤照射は子宮頸癌治療において重要な役割を果たしてきたが、X線による三次元照射 3D conformal radiotherapy (3D-CRT)では、血液系・消化器系・泌尿器系有害事象の発生率が高い。近年では強度変調 X線治療 Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)による全骨盤照射を行うことで治療成績を維持しつつ、有害事象の低減が可能となった。2013年より名古屋陽子線治療センターでは、さらに先駆的な放射線である陽子線を用いた治療を開始している。陽子線は体に入射してから低線量を保ち、一定の深さになると線量が鋭いピーク (Bragg peak) となりすぐに減衰する。これにより体内の腫瘍へ高線量を照射しつつ、その周囲のリスク臓器への照射線量を抑えることが可能になる。通常は散乱体を通させ拡大 Bragg peak をつくり標的に照射するが、名古屋陽子線治療センターでは複数の細い陽子線で層を塗りつぶすように照射する Spot-scanning proton therapy (SSPT)が実装されており、複雑な形の腫瘍にあった照射を施行できる。本研究では SSPT を用いた新しい全骨盤照射法と 3D-CRT、IMRT との比較を行った。

【方法】子宮頸癌に対して 3D-CRT による全骨盤照射を施行した 10 例の扁平上皮癌を対象とした。同一患者では同一の Planning target volume (PTV、計画標的体積)、Organ at risk (OAR、リスク臓器)を用いて、3D-CRT、IMRT、SSPT の全骨盤照射治療計画をそれぞれ作成した。処方線量は 50.4Gy (陽子線は 50.4GyE) 28 分割として、良好な PTV カバー (PTV D95(容積の 95%を包含する線量) $\geq 95\%$ 、最大線量 $\leq 115\%$) を満たすように統一した上で、可能な限り OAR への照射線量を低くし、治療計画パラメーターを統計解析した。

【結果】SSPT、IMRT の線量集中度は 3D-CRT よりも良好だった。線量均一性は SSPT が最も優れていた。また小腸、大腸、両側大腿骨頭、皮膚、骨盤骨の V20 (20Gy 以上照射される体積) および平均線量は SSPT で有意に低かった。膀胱壁の V20 は SSPT で有意に低かった。総じて SSPT では、高い PTV カバーを満たしつつ、OAR 線量を抑制することが可能であった。

【考察】SSPT によって骨盤骨や小腸の被曝を全体的に低減が可能であった。局所進行子宮頸癌治療では化学療法同時併用で放射線治療をすることも多く血液毒性が問題になるが、SSPT により骨盤骨の被曝が減少すれば血液毒性の低減につながると予測され、その臨床的価値は大きい。また、SSPT では小腸被曝低減により下痢などの消化管毒性が緩和される可能性が高い。本研究では治療計画装置の制限があり、膀胱・直腸線量を十分に下げることができなかったが、今後、多門合算に対する制約をかけた SSPT 計画 (Intensity-modulated proton therapy: IMPT、強度変調陽子線治療) が可能になるためこの点については改善が望める。

【審査の内容】主査の杉浦から、子宮頸がんの FIGO 分類、陽子線治療の現状と報告、治療効果、他の疾患での陽子線の有用性など 8 項目、第一副査安井教授からは、放射線照射の目的、予防・緩和的照射、臨床研究の手続き、放射線治療が有効な症例の特徴、化学療法併用療法、重粒子線との比較など 7 項目、第二副査の芝本教授からは、MRI の放射線治療への応用、前立腺癌の骨転移に対する新しい核医学的治療法について質問があり、すべて適切な回答が得られた。

陽子線 SSPT は日本では初めて名古屋陽子線治療センターで臨床応用された技術である。本論文は、子宮頸癌全骨盤照射において SSPT の有効性を明らかにした点で意義があると考えられる。今後は IMPT 検証を行い、安全性を確保した上で臨床試験に向けさらなる検討を重ねられる予定である。よって本論文の著者は博士(医学)の学位を授与するにふさわしいと考えた。

論文審査担当者 主査 杉浦 真弓 副査 安井 孝周 芝本 雄太