



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	第 1020 号
氏名	真鍋 良彦
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	Toxicity and efficacy of three dose-fractionation regimens of intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer (限局性前立腺癌に対する3つの総線量/分割回数による強度変調放射線治療の有害事象および有効性)
論文審査担当者	主査： 郡 健二郎 副査： 高橋 智, 芝本 雄太

論文内容の要旨

限局性前立腺癌に対する根治的放射線治療では、70 Gy 超の高線量を照射することにより局所制御率が向上するとされている。前立腺周囲には膀胱や直腸といった放射線治療に対するリスク臓器が近接しており、有害事象を低減しながら高線量を安全に照射するため強度変調放射線治療 (IMRT) が近年広く用いられ、良好な治療成績が報告されている。しかし IMRT は通常 1 回線量 1.8-2.0 Gy で施行するため、2 ヶ月以上の治療期間が問題点としてあげられ、1 回線量を増加して総治療期間を短縮する寡分割照射の試みがなされている。また線形二次曲線モデル(LQ モデル)を用いたこれまでの報告では、寡分割照射が前立腺癌に対する生物学的効果の観点から有利といわれている。寡分割照射と通常分割照射の比較試験の報告はあるものの、LQ モデル上での生物学的実効線量(BED)を一致させた試験は限られる。

我々は 2005 年から限局性前立腺癌に対する IMRT を施行しており、安全性を確認しながら 1 回線量を少しずつ増加させてきた。始めの 74 例には 1 回線量 2 Gy、総線量 74 Gy (低リスク例)-78 Gy(中高リスク例)を投与した(2.0 Gy 群)。続いて 101 例に 1 回線量 2.1 Gy、総線量 73.5-77.7 Gy を投与した(2.1 Gy 群)。最近の 84 例では 1 回線量 2.2 Gy、総線量 72.6-74.8 Gy を投与した (2.2 Gy 群)。これらの総線量は LQ モデル上での BED を α/β 比 = 3 として一致させたものである。リスク群に応じたホルモン療法を原則併用した。全 259 例の年齢中央値(範囲)は 70 歳(54-82 歳)、低リスク 28 例、中リスク 82 例、高リスク 149 例であった。生存者の観察期間中央値(範囲)は 47 ヶ月(18-97 ヶ月)であった。2.0 Gy 群の 6 年全生存率と生化学的無再発生存率はそれぞれ 96% および 82%、同様に 2.1 Gy 群では 4 年で 99% および 96%、2.2 Gy 群では 2 年で 99% および 96% であった。原病死したのは 1 例のみであった。リスク別に各線量分割ごとの生化学的無再発生存曲線を作成すると、中高リスク症例では線量分割群間で有意差を認めなかった($P = 0.44-0.51$: logrank test)。低リスク症例は有意差が算出された($P = 0.01$: logrank test)が、症例数が少ないためと考えられた。各線量分割群における Grade 2 急性期有害事象(CTCAE ver.4.0)は、尿路系(頻尿・排尿困難)では 9.5-18% ($P = 0.29$: chi-squared test)に、消化器系(直腸出血)では 0-4.0% ($P = 0.14$: chi-squared test)に認めた。Grade 3 以上の急性期有害事象は認めなかった。同様に Grade 2 以上の晩期有害事象は、尿路系(頻尿・血尿・排尿困難・尿失禁)では 1.2-5.8% ($P = 0.73$: logrank test)に、消化器系(直腸出血)では 3.7-13% ($P = 0.23$: logrank test)に認めた。Grade 3 の晩期有害事象として内視鏡的焼灼および輸血を要した血尿を 1 例、片側水腎症を伴う尿閉を 1 例、内視鏡的焼灼および輸血を要した直腸出血を 2 例に認めた。Grade 4 以上の有害事象は認めなかった。抗凝固薬を使用していた症例は Grade 2 以上の晩期直腸出血を有意に生じ($P = 0.03$: logrank test)、糖尿病を有する症例も同様の傾向を認め($P = 0.09$: logrank test)、諸家の報告通りであった。

文献的には 1 回線量 2.5 Gy などさらなる寡分割照射の試みや、高線量率組織内照射の良好な治療成績に基づいた 1 回 7 Gy 以上の定位放射線治療の試みなどがなされているが、1 回線量が 5 Gy 超など高い場合は LQ モデルと実験による細胞生存率曲線に乖離が生じるため総線量や線量分割の考察は慎重であるべきである。現在のところ、治療効果の面からも安全面からも 1 回線量増加および総治療期間短縮は順調に進められていると考えられた。今後 2.2 Gy 群の安全性をいましばらく確認した後、1 回 2.3-2.4 Gy での照射を検討中である。

論文審査の結果の要旨

限局性前立腺癌に対する根治的放射線治療では、70 Gy 超の高線量照射が必要とされている。近年、有害事象を低減しながら高線量を安全に照射するため強度変調放射線治療 (IMRT) が用いられている。しかし IMRT は通常 1 回線量 1.8-2.0 Gy で施行するため、2 ヶ月以上の治療期間が問題点である。

申請者は、その点を解決すべく限局性前立腺癌に対する IMRT を安全性を確認しながら 1 回線量を少しずつ増加させる研究を行った。当初の 74 例には 1 回線量 2 Gy、総線量 74 Gy (低リスク例)-78 Gy (中高リスク例) を投与した (2.0 Gy 群)。続いて 101 例に 1 回線量 2.1 Gy、総線量 73.5-77.7 Gy を投与した (2.1 Gy 群)。最近の 84 例では 1 回線量 2.2 Gy、総線量 72.6-74.8 Gy を投与した (2.2 Gy 群)。リスク群に応じたホルモン療法を原則併用した。観察期間中央値(範囲)は 47 ヶ月 (18-97 ヶ月) であった。2.0 Gy 群の 6 年全生存率と生化学的無再発生存率はそれぞれ 96% および 82%、同様に 2.1 Gy 群では 4 年で 99% および 96%、2.2 Gy 群では 2 年で 99% および 96% であった。原病死したのは 1 例。リスク別に各線量分割ごとの生化学的無再発生存曲線を作成すると、中高リスク症例では線量分割群間で有意差を認めなかった ($P = 0.44-0.51$: logrank test)。各線量分割群における Grade 2 急性期有害事象 (CTCAE ver. 4.0) は、頻尿・排尿困難では 9.5-18% ($P = 0.29$: chi-squared test) に、直腸出血では 0-4.0% ($P = 0.14$: chi-squared test) に認めた。Grade 3 以上の急性期有害事象は認めなかった。同様に Grade 2 以上の晩期有害事象は、尿路系では 1.2-5.8% ($P = 0.73$: logrank test) に、消化器系では 3.7-13% ($P = 0.23$: logrank test) に認めた。Grade 3 の晩期有害事象として内視鏡的焼灼および輸血を要した血尿を 1 例、片側水腎症を伴う尿閉を 1 例、内視鏡的焼灼および輸血を要した直腸出血を 2 例に認めた。Grade 4 以上の有害事象は認めなかった。

文献的には 1 回 7 Gy 以上の定位放射線治療の試みなどがなされているが、1 回線量が 5 Gy 超など高い場合は LQ モデルと実験による細胞生存率曲線に乖離が生じるため総線量や線量分割の考察は慎重であるべきである。現在のところ、治療効果の面からも安全面からも 1 回線量増加および総治療期間短縮は順調に進められていると考えられた。

以上の論文内容の発表後、第 I 副査の高橋教授からは膀胱と直腸とで許容線量は異なるのか? 病理所見は統一した専門診断医が行ったのか? 高線量の周辺臓器への影響は? など 8 項目の質問が、第 II 副査の芝本教授からは放射線科領域における骨転移の治療についてなど 2 項目の質問が、主査の郡からは抗凝固剤と糖尿病以外にどんな因子が関わっているか (Table1)? ホルモン療法の適応は? など 10 項目の質問があった。これらの質問にいずれも明確に答え、論文の主題を十分に理解しているものと判定した。

本論文は、急増する前立腺癌に対する放射線治療の 1 回線量を安全に増やすことにより患者の利便性を高めるようとする有意義な研究で、これからの治療指針を示すものとして、申請者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると審査委員会は判定した。