博士（歯学）　金　子　正　範

学位論文題名

放射線照射後の耳下腺における唾液分泌機能と吸収線量の関係
－経時的唾液腺シンチグラフィーと線量容積曲線による分析－

学位論文内容の要旨

緒言

頭頸部腫瘍の放射線治療は唾液腺障害を多く引き起こしている．正常組織の放射線障害発生には線量依存性があり，吸収線量と障害発生率の関係はsigmoid curveで表わされると考えられている．本研究の目的は耳下腺吸収線量と唾液分泌機能の定量的関係を明らかにすることで耳下腺の機能的障害を数値的に推定することである．耳下腺吸収線量は線量容積曲線を用いて評価し，唾液分泌機能は経時的唾液腺シンチグラフィーを用いて評価を行った．

材料と方法

1）．対象

対象は北海道大学医学部附属病院放射線科にて1981年から1992年までに根治的放射線治療を受け，耳下腺部が照射野に含まれていた上中咽頭腫瘍患者49名の98耳下腺とした．正常対照群は放射線治療前で唾液腺疾患の既往がなく口腔乾燥の訴えも認められない者29名の耳下腺58腺とした．

2）．放射線治療

治療計画は1987年以前にはX線シュミレータを用い，1987年以後は放射線治療用ＣＴシステム（Radiotherapy dedicated CT system: 以下ＲＴ－ＣＴシステムと略す）を用いた．患者に^{60}Coγ線治療装置で，1回線量250 cGy，週4回，癌腫は65～70 Gy，悪性リンパ腫は40～50 Gyの治療を行った．照射法は左右対向２門照射法と３門照射法で行った．３門照射法は耳下腺線量の軽減を目的として導入された方法で，左右対向２門照射法に前方１門の照射を加えたものである．20例に左右対向2門照射法を用い，29例はＲＴ－ＣＴシステムで治療計画をたて，３門照射法で治療した．

3）．耳下腺線量と耳下腺の時間・線量・分割係数の推定

線量容積曲線(Dose-volume histograms)はある関心領域についての３次元的線量分布を，横軸が吸収線量，縦軸が照射容積の形のヒストグラムで表わしたものである．対象症例7症例の14腺につき，耳下腺の容積線量曲線を算出し，Histogram reduction法により耳下腺全体が均等に照射された線量分布に近似して，各照射法についての平均耳下腺線量を推定した．照射法ごとの１回平均耳下腺線量と治療回数をもとにして，各症例についての耳下腺総線量と時間・線量・分割係数（time,

dose, and fractionation factor：ＴＤＦ)を計算した．ＴＤＦの計算はOrtonとEllisにより提唱されたＴＤＦの換算表を用いた．

４）．耳下腺の唾液分泌機能の評価

耳下腺の唾液分泌機能は5％酒石酸（0.35 Mに相当）による味覚刺激に対する唾液分泌能により評価した．唾液腺シンチグラフィーにより唾液分泌の動態を検出した．$^{99m}TcO_4^-$による経時的シンチグラフィーの撮像途中に5％酒石酸で味覚刺激を加え，刺激前後の耳下腺部のＲＩ減少率（刺激分泌率）で唾液分泌機能を評価した．ガンマカメラ及びデータ収集装置はSearle社製Pho/Gamma LFOVを用い，コリメータは低エネルギー用高分解能型コリメータを用いた．仰臥位閉口状態の患者に^{99m}Tc-pertechnetateを185 MBq静注し，直後よりガンマカメラにて1分毎に60分後まで顔面正面像のＲＩ分布のデータ収集を行った．30分経過時に5％酒石酸1 mlを口腔内に一度に滴下し，味覚刺激を加えた．後に左右耳下腺部に関心領域を設定し，1分毎のＲＩ検出量をもとに，耳下腺の経時的ＲＩ動態曲線を算出した．動態曲線の特性を表わすパラメータとして，刺激分泌率を用いた．刺激分泌率（secretion rate after stimulation：ＳＲ）は味覚刺激前後のＲＩ減少率であり，以下の式で表わされる．

$$SR = \{C(pre) - C(post)\} / C(pre) \times 100 \quad (\%)$$

ここで，C(pre) は刺激直前の1分間のＲＩカウント数，C(post) は刺激後の毎分あたりのＲＩカウント数の最小値を指す．

５）．耳下腺の放射線性障害発生率の推定

平均値より2標準偏差を超えて低いＳＲ値を示したものを重度の唾液腺障害と考え，その発生率を障害発生率とした．晩発性障害は放射線治療後6か月以上経過して発生する障害と一般的に考えられていることより，ここでは照射後6か月以上で検査した39例の78腺を対象とした．平均検査時期は照射後20.4か月（標準偏差18.5か月）であった．障害発生率を縦軸にとり，耳下腺線量とＴＤＦをそれぞれ横軸にとったグラフにロジスティック曲線を適用した．

結果

正常対照群の刺激分泌率の平均値は44.6±13.8％であった．容積線量曲線から1回照射あたりの平均耳下腺線量は左右対向2門で250 cGy，３門で185 cGyと推定され，照射後2回以上検査した26名中，耳下腺線量が55～70 Gyの9名は2か月から9年の間に全例が10％以下の刺激分泌率を示したが，30～52 Gyの17名中13名は10％以下の値を示した後，照射後2年以内に15％以上に回復を示した．平均値より2標準偏差を超えて低いＳＲ値を示したものを重度の唾液腺障害と考え，17％未満のＳＲを示した腺の比率を障害発生率とした．晩発性障害は放射線治療後6か月以上経過して発生する障害と一般的に考えられていることより，ここでは照射後6か月以上で検査した39例の78腺を対象とした．この場合の平均検査時期は照射後20.4か月（標準偏差18.5か月）であった．障害発生率を縦軸にとり，耳下腺線量とＴＤＦをそれぞれ横軸にとったグラフにロジスティック曲線を適用した．その結果，耳下腺の50％障害発生線量は48.2 Gy，50％の障害発生率を示すＴＤＦは75.0と推定された．

結論

耳下腺全体が均等に照射された症例では，重度の唾液分泌機能障害の50％障害発生率を示す線量とＴＤＦ値はそれぞれ48 Gy，75と推定された．

学位論文審査の要旨

主　査　教　授　中　村　太　保
副　査　教　授　福　田　　博
副　査　教　授　亀　田　和　夫

学位論文題名

放射線照射後の耳下腺における唾液分泌機能と吸収線量の関係
－経時的唾液腺シンチグラフィーと線量容積曲線による分析－

頭頸部腫瘍の放射線治療は照射野内に唾液腺が含まれる事が多く、唾液腺障害を引き起こす事が高頻度に認められている。唾液腺障害による口腔乾燥症は難治性であり、患者に大きな苦痛をもたらしている。一般に正常組織の放射線障害発生には線量依存性があり、吸収線量と発生率の関係はsigmoid curveで表わされると考えられている。しかしながら、唾液腺については吸収線量と障害との定量的関係を明確に示した報告はほとんど見出せなかった。学位申請者は、耳下腺の吸収線量と唾液分泌機能との定量的関係を明らかにし、耳下腺の機能的障害を数値的に推定する目的で本研究を行なった。

対象は、北海道大学医学部附属病院放射線科にて、1981年から1992年までに耳下腺部を照射野に含む放射線治療を受けた上中咽頭腫瘍患者49名の98耳下腺とした。また、正常対照群は放射線治療前で、唾液腺疾患の既往も口腔乾燥の訴えもない者29名の58耳下腺とした。

放射線治療は^{60}Co γ線治療装置により1回線量250 cGy、週4回照射、癌腫65～70 Gy、悪性リンパ腫40～50 Gyの治療総線量で行なった。対象群のうち20例に左右対向2門照射法を用い、29例は、左右対向2門照射法に前方1門の照射を加えた3門照射法で治療した。

線量容積曲線(Dose-volume histograms：ＤＶＨ)はある関心領域についての３次元的線量分布を、吸収線量を横軸、照射容積を縦軸にとって表示したヒストグラムである。各照射法についての平均耳下腺線量を推定するために、７症例の14腺につき、耳下腺の容積線量曲線を算出した。Histogram reduction法により耳下腺全体が均等に照射された線量分布に変換した結果、１回照射あたりの平均耳下腺線量を左右対向2門照射法は250 cGy、３門照射法は185 cGyと推定した。以上の値と照射回数をもとに、各々の症例の耳下腺総線量と時間・線量・分割係数（time, dose, and fractionation factor：ＴＤＦ)を計算した。

耳下腺の唾液分泌機能は5%酒石酸（0.35 Mに相当）の味覚刺激に対する経時的唾液腺シンチグラフィーの動態曲線の変化で評価した。すなわち、175 MBqの$^{99m}TcO^{4-}$を静注した30分後に５%酒石酸１mlを口腔内に滴下して唾液分泌刺激を加え、耳下腺部の経時的ＲＩ動態曲線から刺激前後のＲＩ減少率（刺激分泌率）を求め、唾液分泌機能を評価した。正常対照群では、刺激分泌率の平均値は44.6±13.8%であった。

また、照射後２回以上検査した26名にて耳下腺機能が回復する線量について検討した。耳下腺線量が55～70 Gyの９名は２か月から９年の間に全例が10%以下の刺激分泌率を示したが、30～52 Gyの17名中13名は10%以下の値を示した後、照射後２年以内に15%以上に回復を示した。次に、晩発性障害の発生率を求めた。ここで、平均値より２標準偏差以上低い刺激分泌値を示したものを重度の唾液腺障害と考えた。また、晩発性障害は照射後６か月以上経過してから発生する障害と一般的に考えられているため、ここでは照射後６か月以上に検査した39例の78腺で検討した。その平均検査時期は照射後20.4か月であった。障害発生率を縦軸にとり、耳下腺線量とＴＤＦをそれぞれ横軸にとったグラフにロジスティック曲線を適用した。その結果から、耳下腺全体を均等に照射した症例におけ

る重度の唾液分泌機能障害の50%障害発生率線量を48 Gy、50%障害発生率を示すＴＤＦ値を75と推定した。

以上の論文内容について、まず申請者がスライドを用いて補足説明を行なった。その内容は、上中咽頭腫瘍の照射野と耳下腺の位置関係から耳下腺の全部が照射野に含まれること、ＣＴ画像上の耳下腺の線量分布から線量容積曲線を計算する過程、経時的ＲＩ動態曲線の例、左右対向２門照射法による治療患者と３門照射法による治療患者の口腔内の乾燥状態の対比などであった。

次に審査担当者より論文内容および関連事項に関して質問が行われたがこれらの質問に対してそれぞれ適切な回答がなされた。

本研究は臨床データを多面的に解析し、耳下腺の50%障害発生率線量、ＴＤＦ値を見い出した事は高く評価でき、耳下腺における放射線障害軽減のための照射法の改善に関しても示唆を与えた点で意義深く今後の発展が期待された。

以上より本研究は博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認めた。