

学 位 論 文 題 名

REDUCTION OF RADIATION-INDUCED
XEROSTOMIA IN NASOPHARYNGEAL
CARCINOMA USING CT SIMULATION
WITH LASER PATIENT MARKING AND
THREE-FIELD IRRADIATION TECHNIQUE

(上咽頭腫瘍の放射線治療による口腔乾燥の軽減を目的としたCT シュミレーターとレーザー光マーキングによる3門照射法の考案)

学位論文内容の要旨

「目的」

上咽頭腫瘍に対しては放射線治療が最も有効な治療法である。この腫瘍の特徴は高い頸部リンパ節転移率にあり、早期であっても原発部のみならず全頸部の照射が必要とされる。このため放射線治療による晩期障害は他の頸頭部腫瘍の放射線治療に比べ高頻度に出現する。そのなかでも口腔乾燥は最も頻度が高く出現し患者のQOLを低下させる最大の要因となっている。本疾患の照射は通常対向2門で行われ、耳下腺の大部分が照射野に含まれることが口腔乾燥の原因と考えられる。本研究は放射線治療計画専用CTシュミレーターを用い、耳下腺への照射線量を減少させ、唾液腺障害の軽減を試みたものである。

「対象と方法」

1983年より1993年の期間に治療された78例を解析対象とした。放射線治療計画は1987年以前の33症例(Group I)ではX線シュミレーターをもちい原発部は左右対向2門法により、頸部は前方一門法により照射された。1987年以降の45例(Group II)はCTシュミレーターをもちい原発部は左右より2門、前方より1門、計3門により照射した。CTシュミレーターによる照射計画の手順は以下のものである。1) CTスライス上で病変部および耳下腺、脊髄の輪郭を入力する。2) 3次元再構成プログラムにより各々の臓器の立体形態を得る。3) ビームズアイビュープログラムを用い、耳下腺が可能な限り照射されないよう原発巣への照射野を設定する。4) 線量分布を専用プログラムにより描出し、最適な分布が得られるよう照射野の設定をくりかえす。照射線量はGroup Iでは原発巣は65Gy/26回/6.5週間、

Group IIでは66Gy/33回/7.5週間であり、頸部リンパ節域へはそれぞれ40Gy/16回/4週間、50.6Gy/23回/5.5週間である。これらの治療計画による耳下腺への線量はGroup Iでは65Gy/26回/6.5週間、Group IIでは44Gy/30回/7.5週間となる。両群の背景因子には大きな差を認めなかった。生存率と無病生存率の算出にはKaplan-Meier法を用いた。口腔乾燥は臨床症状をもとに4段階に評価した: Grade 0; 乾燥なし、Grade 1; 軽度の乾燥があるが水を飲まなくても食事ができる、Grade 2; 中等度の乾燥があり食事には常に水を必要とする、Grade 3; 高度の乾燥があり常に水筒をもち歩いている。さらに耳下腺機能を客観的に評価するために185MBqの^{99m}Tc-pertechnateを静注し、5%しゅ石酸による唾液分泌刺激の前後で耳下腺へのRIの集積をγカメラで測定し、分泌率[Secretion ratio (SR) = 刺激前のRT count / 刺激後のRT count]を算出した。この唾液腺RIシンチグラフィーは1985年より開始されたためGroup Iでは3症例にのみ検査が可能であった。このためGroup Iと同様の照射方法(対向2門)と照射線量(65Gy/26回/6.5週間)で治療される中咽頭癌14症例をGroup Iに追加しGroup IIとの間で耳下腺分泌機能の比較を行った。

「結果」

5年生存率は全78例で47.0%、Group I (n=33)で46.6%、Group II (n=45)で46.8%であり、Group間で相違を認めなかった。局所再発、頸部リンパ節再発、遠隔転移はGroup Iではそれぞれ36%(12/33), 12%(4/33), 27%(9/33)であり、Group IIでは20%(9/45), 11%(5/45), 22%(10/45)であり、それぞれ有為差を認めなかった。口腔乾燥は、Group Iでは23症例で評価され、grade 0-I が0%, grade II が48%(11/23), grade IIIが52%(12/23)であった。Group IIでは35例で評価されgrade 0が3%(1/35), grade 1が37%(13/35)、grade 2が57%(20/35), grade 3が6%(2/35)であった。この結果grade 0あるいはgrade 1であった割合はGroup Iでは0%でありGroup IIでは40%となり有為(p<0.05)にGroup IIで口腔乾燥の程度が軽度であった。唾液腺RIシンチグラフィーによる耳下腺分泌率(SR)の平均値はGroup Iで3.8%(standart error 2.4%)でありGroup IIでは15.2%(standart error 2.2%)でありGroup IIで有為(p<0.01)にSRが高い傾向がみられた。

「考察」

放射線治療による口腔乾燥を軽減させる試みは、いくつか報告されている。経口薬のPirocarpinは治療後に口腔乾燥がある患者の30%から50%の患者で有効と報告されているが、その軽減の程度を客観的に評価した報告は少ない。Pirocarpinの薬理機序は、副交感神経系の分泌刺激であり、細胞障害そのものを回復させうるものではない。放射線治療による唾液腺障害の特徴は60Gy程度以上が照射された場合には、機能障害は永続的でほとんど回復がみとめられないことにある。それゆえ、その障害軽減には唾液腺への線量を極力少なくすることが肝要と考えられる。通常病変が両側にまたがる上咽頭腫瘍では、耳下腺を照射野からはずすことは、これまでのX線シュミレーターを用いた治療では困難であり、

その報告はない。本研究では治療計画にCTシュミレーターを用いることで、耳下腺を照射野から可能な限りはずし、その総照射線量をこれまでの2/3に減少させることが可能となった。その結果、自覚的に口腔乾燥が軽減し、また耳下腺機能の温存がRIシンチグラフィで客観的にも確かめられた。耳下腺機能が大部分の症例で温存された理由として、耳下腺への総照射線量の減少に加え3門照射による一回線量の減少(1.6 Gy)も考えられる。

「結論」

放射線治療計画にCTシュミレーターを用いることで耳下腺への照射線量を減少させた3門照射法が可能となった。同照射法は治療後の口腔乾燥の軽減に有効であった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 木 長 良
副 査 教 授 阿 部 和 厚
副 査 教 授 犬 山 征 夫
副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

REDUCTION OF RADIATION-INDUCED XEROSTOMIA IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA USING CT SIMULATION WITH LASER PATIENT MARKING AND THREE-FIELD IRRADIATION TECHNIQUE

(上咽頭腫瘍の放射線治療による口腔乾燥の軽減を目的としたCT シュミレーターとレーザー光マーキングによる3門照射法の考案)

近年CTシュミレーターが放射線治療計画に利用されるようになり、線量分布の改善が可能となった。本研究の目的はCTシュミレーターによる照射方法の改善により上咽頭腫瘍の放射線治療の障害である口腔乾燥を軽減することにある。1983年より1993年の期間に治療された78例を解析対象とした。1987年以前の33症例(対照群)は治療計画にX線シュミレーターをもちい原発部およびリンパ節域が左右対向2門法により照射された。1987年以降の45例(研究群)はCTシュミレーターをもちい原発部およびリンパ節領域は左右より2門、前方より1門、計3門により照射された。この際、前方よりの照射野の設定は、耳下腺を可能な限り照射野から除外する様に行った。腫瘍への照射線量は両群で相違なく、一回線量が2.2Gyから2.5Gy、総線量は65Gyから66Gyである。両群の背景因子には差を認めなかった。Dose-volume histogram法による耳下腺の容積線量解析により、研究群で各線量における耳下腺照射容積の軽減がみとめられた。口腔乾燥は臨床症状をもとに4段階に評価した: Grade 0; 乾燥なし、Grade 1; 軽度の乾燥があるが食事に水は不要、Grade 2; 中等度

の乾燥があり食事には水が必要、Grade 3; 高度の乾燥。対照群ではgrade0あるいはgrade1であった割合は0%であり、研究群では40%となり有意($p<0.01$)に研究群で口腔乾燥の程度が軽度であった。99mTc-pertechnateおよび酸刺激をもちいたRI sialographyによる耳下腺の分泌率は対照群で4%であり研究群では15%であり研究群で有意($p<0.01$)に高い傾向がみられた。Kaplan-Meier法による5年生存率は両群とも47%であり、5年無病生存率は対照群で47%、研究群で31%であり両群に有意差を認めなかった。局所再発、頸部リンパ節再発、遠隔転移は対照群ではそれぞれ36%, 12%, 27%であり、研究群では20%, 11%, 22%であり、それぞれ有意差を認めなかった。

口頭発表に際し、犬山教授よりピロカルピンの併用による障害軽減の可能性について、また重粒子線陽子線等の使用による線量分布の改善の可能性について、阿部和厚教授より耳下腺障害の組織学的背景と腺房再生への導管部の役割について、宮坂教授より研究群における脳幹脊髄への線量分布とその影響について、玉木教授より顎下腺等、耳下腺以外の唾液腺の障害、また今後の線量分布の改善とそれにとまなう腫瘍線量の増加の可能性について質問がなされた。申請者は各唾液腺の機能、改良されたCTシミュレーターおよび異なった放射線の種類による線量分布、実験動物における組織学変化、薬物併用による障害の軽減、脳幹脊髄の耐用線量等について、文献あるいは自験例を引用し概ね妥当な回答を行った。

これまで左右どちらかに存在する頭頸部腫瘍については、対側の耳下腺の照射線量および容積を軽減する試みは報告されているが、上咽頭腫瘍では、本研究の様に、線量分布の改善およびそれによる唾液腺障害の改善について客観的に評価した研究は少なく学位論文に値するものと判断した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、臨床における研鑽および関連する研究発表などを併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。