学位論文題名

Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system.

(動体追跡照射装置を用いた定位照射中に測定される肝腫瘍の運動は腫瘍位置、肝硬変の存在、手術歴の有無に影響され得る)

学位論文内容の要旨

「目的」

肝腫瘍に対しては、従来の照射技術では呼吸性移動・心拍動などによる腫瘍の動きの補正ができないため、大きな照射容積を用いた数週間にわたる多分割照射を余儀なくされていた。また、腸管及び周囲正常組織自体の耐用線量が低いことから十分な線量を照射することは困難であったため、必然的に治療成績は悪く、放射線治療の適応となる機会も少なかった。そこで、腫瘍近傍に埋め込まれた金マーカーを透視装置を用いて照射中リアルタイムに観察でき、金マーカーが治療計画時の座標に一致したときのみ、腫瘍が照射される動体追跡照射装置を用いて定位放射線治療を行うことにより、多方向から腫瘍に小さな照射容積に高線量を集中させ、周囲正常組織の障害を最小限に抑え、短期間で治療を完了させることが可能となった。本論文は従来知られていない治療中の肝腫瘍の運動を解析し、それに影響を与える臨床的因子を分析した。

「対象と方法」

動体追跡照射により治療された20例の肝腫瘍を対象とした。放射線治療前に、経皮経肝的アプローチで直径2mmの金マーカーを腫瘍近傍に埋め込んだ。放射線治療中、様々な生体活動により運動する金マーカーの位置を透視装置を用いてリアルタイムに追跡捕捉し、金マーカーが意図した三次元的位置に一致したときのみ、腫瘍に対して照射を行う動体追跡照射を行った。同時に1秒間に30回の頻度で金マーカーの座標が動体追跡装置に自動記録されており、全治療期間中における金マーカーの位置座標が腫瘍の運動に近似すると仮定して解析を行い、運動振幅、周波数、運動曲線の形態を調べた。腫瘍存在位置、肝硬変の有無、肝手術歴の有無、腫瘍容積、腫瘍中心と金マーカーとの距離に関して、腫瘍運動の振幅に影響を与えるかどうかt検定を用いて検討した。また、腫瘍中心と金マーカーとの距離、呼吸機能(肺活量、1秒率)に関しては、腫瘍運動との関連性について回帰分析を用いて検討した。

「結果」

20例の肝腫瘍運動の平均振幅は左右方向に 4 ± 4 mm (範囲 1-12)、頭尾方向に 9 ± 5 mm (範囲 2-19)、前後方向に 5 ± 3 mm (範囲 2-12)であった。肝右葉に位置する12例の腫瘍運動(左右 5 ± 4 mm、頭尾 8 ± 2 mm、前後 6 ± 3 mm)は、左葉に位置する8例の腫瘍(左右 2 ± 1 mm、頭尾 9 ± 5 mm、前後 3 ± 2 mm)と比較して、左右方向・前後方向で有意に大きかった ($p=0.01$)。肝硬変を有する8例の腫瘍運動(左右 7 ± 4 mm、頭尾 10 ± 6 mm、前後 7 ± 3 mm)は、肝硬変のない12例の腫瘍(左右 2 ± 1 mm、頭尾 8 ± 2 mm、前後 3 ± 2 mm)と比較して、左右方向・前後方向で有意に大きかった ($p<0.004$)。部分肝切除後の8例の腫瘍運動(左右 2 ± 1 mm、頭尾 10 ± 5 mm、前後 3 ± 2 mm)は、手術歴のない12例の腫瘍(左右 5 ± 4 mm、頭尾 7 ± 3 mm、前後 6 ± 3 mm)と比較して、左右方向・前後方向で有意に小さかった ($p<0.03$)。いずれの因子も頭尾方向の腫瘍運動には影響を与えなかった。一方、腫瘍容積、腫瘍中心と金マーカーの距離、呼吸機能に関しては、腫瘍運動に有意な相関を認めなかった。

周波数解析により、9例(45%)の症例で、呼吸性運動以外に心拍動に起因する腫瘍運動が認められた。運動曲線の形態分析により、4例(20%)に往路と復路の乖離現象が認められた。肝腫瘍の動体追跡照射において、実照射時間を総治療時間で除した平均治療効率は40%であった。

「考察」

本研究では腫瘍自体を追跡しておらず、その近傍に置かれた金マーカーを追跡しているが、両者の位置関係は長期間において変化しないことを、参考論文(6)に発表している。また、腫瘍中心と金マーカーとの距離が腫瘍運動の振幅に寄与しない結果からも、金マーカーの座標は腫瘍位置を代表するものと言える。

三方向の腫瘍運動のうち、平均振幅が最も大きい頭尾方向においてのみ、解析した全ての因子によって影響を受けておらず、参考文献(5)に発表した肺腫瘍の運動とは矛盾する結果となった。この原因は、肝臓は肺のように大きな可塑性を有しておらず、また横隔膜直下での大きな呼吸性移動が他の因子による影響を相殺したものと考えられる。

今回の研究では、肝腫瘍の運動に影響を与える因子、特に心拍動の影響や往路と復路の乖離現象について、既存の測定方法では把握することは困難であり、他の呼吸同期照射技術においてもそれらの影響を補正することが不可能であった領域を、明確にしたことに意義があると考えられる。

「結論」

肝内の腫瘍位置、肝硬変の存在、肝臓への手術歴の有無は、軸面断での肝腫瘍の運動に大きな影響を与える。このことは動体追跡照射のみならず一般の放射線治療においても、個々の肝腫瘍症例に対し必要最小限の照射領域を決定するための基礎的情報となりうる。それにより、最小限の副作用で最大限の効果を発揮できる肝腫瘍に対する放射線治療の発展に有用である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 藤 堂 省

副 査 教 授 宮 坂 和 男

学位論文題名

Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system.

(動体追跡照射装置を用いた定位照射中に測定される肝腫瘍の運動は腫瘍位置、肝硬変の存在、手術歴の有無に影響され得る)

肝腫瘍に対しては、従来の照射技術では呼吸性移動・心拍動などによる腫瘍の動きの補正ができないため、大きな照射容積を用いた数週間にわたる多分割照射を余儀なくされていた。また、腸管及び周囲正常組織自体の耐用線量が低いことから十分な線量を照射することは困難であったため、必然的に治療成績は悪く、放射線治療の適応となる機会も少なかった。

そこで、腫瘍近傍に埋め込まれた金マーカーを透視装置を用いて照射中リアルタイムに観察でき、金マーカーが治療計画時の座標に一致したときのみ、腫瘍が照射される動体追跡照射装置を用いて定位放射線治療を行うことにより、多方向から腫瘍に小さな照射容積で高線量を集中させ、周囲正常組織の障害を最小限に抑え、短期間で治療を完了させることが可能となった。

本論文は従来知られていない治療中の肝腫瘍の運動を解析し、それに影響を与える臨床的因子を分析した。

動体追跡照射により治療された20例の肝腫瘍を研究対象とした。放射線治療前に、経皮経肝的アプローチで直径2mmの金マーカーを腫瘍近傍に埋め込んだ。放射線治療中、様々な生体活動により運動する金マーカーの位置を透視装置を用いてリアルタイムに追跡捕捉し、金マーカーが意図した三次元的位置に一致したときのみ、腫瘍に対して照射を行う動体追跡照射を行った。同時に1秒間に30回の頻度で金マーカーの座標が動体追跡装置に自動記録されており、全治療時間中における金マーカーの位置座標が腫瘍の運動に近似すると仮定して解析を行い、運動振幅、周波数、運動曲線の形態を明らかにした。

腫瘍存在位置、肝硬変の有無、肝手術歴の有無、腫瘍容積、腫瘍中心と金マーカ一との距離に関して、腫瘍運動の振幅に影響を与えるかどうか t 検定を用いて検討した。また、腫瘍中心と金マーカ一との距離、呼吸機能（肺活量、1 秒率）に関しては、腫瘍運動との関連性について回帰分析を用いて検討した。

20 例の肝腫瘍運動の平均振幅は左右方向に $4 \pm 4\text{mm}$ （範囲 1-12）、頭尾方向に $9 \pm 5\text{mm}$ （範囲 2-19）、前後方向に $5 \pm 3\text{mm}$ （範囲 2-12）であった。肝右葉に位置する 12 例の腫瘍運動（左右 $5 \pm 4\text{mm}$ 、頭尾 $8 \pm 2\text{mm}$ 、前後 $6 \pm 3\text{mm}$ ）は、左葉に位置する 8 例の腫瘍（左右 $2 \pm 1\text{mm}$ 、頭尾 $9 \pm 5\text{mm}$ 、前後 $3 \pm 2\text{mm}$ ）と比較して、左右方向・前後方向で有意に大きかった（ $p=0.01$ ）。肝硬変を有する 8 例の腫瘍運動（左右 $7 \pm 4\text{mm}$ 、頭尾 $10 \pm 6\text{mm}$ 、前後 $7 \pm 3\text{mm}$ ）は、肝硬変のない 12 例の腫瘍（左右 $2 \pm 1\text{mm}$ 、頭尾 $8 \pm 2\text{mm}$ 、前後 $3 \pm 2\text{mm}$ ）と比較して、左右方向・前後方向で有意に大きかった（ $p<0.004$ ）。部分肝切除後の 8 例の腫瘍運動（左右 $2 \pm 1\text{mm}$ 、頭尾 $10 \pm 5\text{mm}$ 、前後 $3 \pm 2\text{mm}$ ）は、手術歴のない 12 例の腫瘍（左右 $5 \pm 4\text{mm}$ 、頭尾 $7 \pm 3\text{mm}$ 、前後 $6 \pm 3\text{mm}$ ）と比較して、左右方向・前後方向で有意に小さかった（ $p<0.03$ ）。いずれの因子も頭尾方向の腫瘍運動には影響を与えなかった。一方、腫瘍容積、腫瘍中心と金マーカ一の距離、呼吸機能に関しては、腫瘍運動に有意な相関を認めなかった。

周波数解析により、9 例（45%）の症例で、呼吸性運動以外に心拍動に起因する腫瘍運動が認められた。運動曲線の形態分析により、4 例（20%）に往路と復路の乖離現象が認められた。

肝内の腫瘍位置、肝硬変の存在、肝臓への手術歴の有無は、軸面断での肝腫瘍の運動に大きな影響を与えることを明らかにした。このことは動体追跡照射のみならず一般の放射線治療においても、個々の肝腫瘍症例に対し必要最小限の照射領域を決定するための基礎的情報となりうる。それにより、最小限の副作用で最大限の効果を発揮できる肝腫瘍に対する放射線治療の発展に有用である。

口頭発表に際し、副査の藤堂教授から肝腫瘍に対する動体追跡照射法の治療成績や適応症例などの臨床的内容について質問があった。次いで、副査の宮坂教授から肝腫瘍の動きと呼吸機能の関連性および解析方法の詳細に関わる内容について質問があった。最後に、主査の玉木教授から動体追跡照射法の将来展望やそれに代わり得る代替手段について質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づいて、あるいは文献的知識により、おおむね適切な解答を行った。

この論文は、従来知られていなかった放射線治療中の肝腫瘍の動きを詳細に明らかにし、患者個々の状況に応じて最適な放射線治療を計画するための基礎的情報として意義あるものと評価され、今後広く一般の放射線治療施設での応用も期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。