

学位論文題名

INTERCEPTING RADIOTHERAPY USING A REAL-TIME
TUMOR-TRACKING RADIOTHERAPY SYSTEM FOR HIGHLY
SELECTED PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA
UNRESECTABLE WITH OTHER MODALITIES

(切除不能肝細胞癌に対する動体追跡照射装置を用いた
迎撃放射線照射に関する研究)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】肝細胞癌は、肝障害度、腫瘍数、腫瘍径によって推奨治療が定められており、根治療法可能症例では第一選択は切除に代表される局所療法である。放射線療法は局所高線量投与により根治的制御を狙うことが可能な治療手段であるが、腹部領域は腸管毒性が問題となり高線量投与が困難であることが多い。また、呼吸移動のため被照射正常臓器体積が増加するため、背景に肝機能障害を有する症例においては照射後肝不全も問題となる。ここに動体追跡照射装置 (Real-time tumor-tracking radiotherapy system ; RTRT) による定位放射線照射を応用することで上記問題の解決を図ることが期待でき、その実効性を検討すべくこの研究を行った。

【対象と方法】RTRT によって治療された原発性肝細胞癌症例を後ろ向きに解析した。肝細胞癌の診断基準には the noninvasive Barcelona criteria を用いた。年齢 80 歳以下、Karnofsky performance status 70%以上、Child class A または B までの肝障害度の患者を対象とした。除外条件は、不応性の腹水貯留、閉塞性黄疸、活動性の消化管出血、出血傾向を有する症例とした。肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume; GTV) は 3-phase CT において早期濃染を呈する部分、臨床的腫瘍体積 (Clinical Target Volume; CTV) は GTV 周囲 5mm マージンを設けた領域、計画標的体積 (Planning Target Volume; PTV) は CTV に 5mm マージンを設けた領域とした。PTV マージンは十二指腸等のリスク臓器が存在しない場合は頭尾方向に 10mm まで設定可能とした。線量指示点は PTV 中心とし、6 または 10MVX 線を用いた 5-7 門照射にて PTV 辺縁線量が中心指示線量の 80% となるように照射野設定を行った。主な線量規制は、I .dose-volume histogram (DVH) 上 biological effective dose (BED₂) =80Gy₂ (1 回 2Gy で 40Gy 投与された晩期反応系に相当) 以上照射される肝体積は 30%以下、II .腸管最大線量は BED₂=80Gy₂以下、とした。ここに BED_{α/β} は総線量×{1+1 回線量÷(α/β)}で定義される値であり、急性期反応系は α/β=10、晩期反応系は α/β=2 で代表される。腫瘍中心から 3cm 以内を原則として経皮的に肝臓内に留置された 2mm の金球を RTRT 追跡対象とした。Kaplan-Meier 法により全生存率、局所制御率を算出した。有害事象 (主に肝障害、腸管毒性) に関しては CTCAE ver.3 に従った。

【結果】上記に該当する患者は 15 症例、18 病変であった。患者群の年齢中央値 57 歳 (54-73 歳)、肝障害度 Child class A ; 12 例/同 B ; 3 例、背景肝疾患 B 型肝炎 ; 9 例/C 型肝炎 ; 9 例/アルコール性肝炎 ; 1 例、Couinaud による肝区域 S1 ; 3 例/S2 ; 4 例/S6 ; 3 例/S7 ; 1 例/S8 ; 7 例、腫瘍径平均は 36mm (15-52mm) であった。主な RTRT 選択理由は、

大血管近傍に位置するため RFA 等施行困難なものが 4 例、肝円蓋部や深部に位置するため RFA 等施行困難なものが 3 例、他の局所治療後残存に対して追加治療困難なものが 2 例、腎不全等の合併症存在が 3 例であった。処方線量は 48Gy/8 回 ($BED_{10}=76.8Gy_{10}$) が 7 例と最多で、20Gy/1 回が 1 例、48Gy/4 回が 1 例、40Gy/4 回が 3 例、40Gy/8 回が 2 例、40Gy/16 回が 1 例、その他 (通常照射後に RTRT boost 等) が 3 例であり、 BED_{10} は 39~106Gy₁₀ (中央値 76.8Gy₁₀) であった。平均経過観察期間 20 か月 (3-57 か月) 時点での全生存率は 1 年 79%、2 年 44%、局所制御率は 30 か月で 83%であった。局所再発は 2 部位に認められ、48Gy/8 回で治療された PTV 辺縁、20Gy/1 回で治療された GTV 内からの再発であった。急性期有害事象として、肝内金球留置時の胆管損傷による一過性出血・胆管炎が 1 例存在したが、保存的治療にて改善した。亜急性期障害としては Grade3 の放射線性肝障害 (一過性の AST/ALT 上昇) が 2 例存在したが、保存的治療にて改善した。晩期有害事象としては、1 例に内視鏡的止血術を要する胃出血 (Grade3 腸管毒性) を認めた。全体を通じて Grade4 以上に相当する毒性発現は認められなかった。

【考察】Park HC らは 158 症例の検討において放射線照射により良好な局所制御が得られ、そこに線量反応関係が認められると報告している。Park W らは 56 症例の検討において、 BED_{10} が 50Gy₁₀ を超える症例の局所制御率が 72.8%に達し、50Gy₁₀ 以下では同 46.7%であり、有意差を認めると報告している。本研究では 83%という良好な局所制御率が得られ、18 病変中 17 病変は 50Gy₁₀ 以上投与されていた。RTRT によって PTV マージンを狭小化することで高線量投与が可能となり、かつ高精度照射により PTV 辺縁線量を確実なものとするので、今回の成績が得られていると考える。Furuse らは 2-3 門照射にて 50Gy/25 回投与された 46 症例の解析において、照射後 3 か月以内の Grade3 または 4 の肝障害が 39.1%に発症したと報告している。また、Yang らは放射線治療を受けた 153 症例を解析し、26 症例 (34.6%) に肝胆道系障害が発症したと報告している。本研究では 2 症例 (11.1%) に Grade3 の一過性の放射線性肝障害を認めたが、RTRT による被照射肝体積減少が副作用軽減に寄与しているものと考ええる。肝病巣照射による放射線性胃・十二指腸炎及び潰瘍発生はよく知られるところであり、Park HC らは 5.1%の潰瘍発生率を報告している。Yang らは 7%の放射線性潰瘍からの出血を報告しており、1 例の致死性出血を含んでいる。本研究では 1 例 (6%) の消化管出血を経験しており同等の発症率であるが、腸管に近い腫瘍に対しても高線量、短期分割照射を選択し、高い局所制御率が得られた上での発症であり、RTRT により有害事象を軽減させているものと考ええる。

【結論】大血管、腸管等のリスク臓器の近傍に位置する病巣や肝深部病巣に対して、RTRT を利用した放射線投与を行うことで、局所高線量投与による良好な局所制御が得られ、許容し得る副作用に抑えることができた。RTRT による根治照射は、切除や RFA 等の局所治療適応困難な症例に対する一つの治療手段となりうる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 堂 省
副 査 教 授 浅 香 正 博
副 査 教 授 白 土 博 樹

学 位 論 文 題 名

INTERCEPTING RADIOTHERAPY USING A REAL-TIME TUMOR-TRACKING RADIOTHERAPY SYSTEM FOR HIGHLY SELECTED PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA UNRESECTABLE WITH OTHER MODALITIES

(切除不能肝細胞癌に対する動体追跡照射装置を用いた
迎撃放射線照射に関する研究)

肝細胞癌は、肝障害度、腫瘍数、腫瘍径によって推奨治療が定められており、根治療法可能症例では第一選択は切除に代表される局所療法である。放射線療法は局所高線量投与により根治的制御を狙うことが可能な治療手段であるが、腹部領域は腸管毒性が問題となり高線量投与が困難であることが多い。また、呼吸移動のため被照射正常臓器体積が増加するため、背景に肝機能障害を有する症例においては照射後肝不全も問題となる。ここに動体追跡照射装置 (Real-time tumor-tracking radiotherapy system ; RTRT) による定位放射線照射を応用することで上記問題の解決を図ることが期待でき、その実効性を検討すべくこの研究を行った。肝細胞癌の診断基準には the noninvasive Barcelona criteria を用いた。年齢 80 歳以下、Karnofsky performance status 70%以上、Child class A または B までの肝障害度の患者を対象とした。除外条件は、不応性の腹水貯留、閉塞性黄疸、活動性の消化管出血、出血傾向を有する症例とした。肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume; GTV) は 3-phase CT において早期濃染を呈する部分、臨床的腫瘍体積 (Clinical Target Volume; CTV) は GTV 周囲 5mm マージンを設けた領域、計画標的体積 (Planning Target Volume; PTV) は CTV に 5mm マージンを設けた領域とした。PTV マージンは十二指腸等のリスク臓器が存在しない場合は頭尾方向に 10mm まで設定可能とした。線量指示点は PTV 中心とし、6 または 10MVX 線を用いた 5-7 門照射にて PTV 辺縁線量が中心指示線量の 80% となるように照射野設定を行った。主な線量規制は、I. dose-volume histogram 上 biological effective dose (BED₂) =80Gy₂ (1 回 2Gy で 40Gy 投与された晩期反応系に相当) 以上照射される肝体積は 30%以下、II. 腸管最大線量は BED₂=80Gy₂ 以下、とした。Kaplan-Meier 法により全生存率、局所制御率を算出し、有害事象 (主に肝障害、腸管毒性) に関しては CTCAE ver.3 に従った。これらに該当する患者は 15 症例、18 病変であった。患者群の年齢中央値 57 歳 (54-73 歳)、肝障害度 Child class A ; 12 例/同 B ; 3 例、背景肝疾患 B 型肝炎 ; 9 例/C 型肝炎 ; 9 例/アルコール性肝炎 ; 1 例、Couinaud による肝区域 S1 ; 3 例/S2 ; 4 例/S6 ; 3 例/S7 ; 1 例/S8 ; 7 例、腫瘍径平均は 36mm (15-52mm) であった。主な RTRT 選択理由は、大血管近傍に位置するため RFA 等施行困難なものが 4 例、肝円蓋部や深部に位置するため RFA 等施行困難なものが 3 例、他の局所治療後残存に対して追加治療困難なもの

が2例、腎不全等の合併症存在が3例であった。処方線量は48Gy/8回 (BED₁₀=76.8Gy₁₀) が7例と最多で、20Gy/1回が1例、48Gy/4回が1例、40Gy/4回が3例、40Gy/8回が2例、40Gy/16回が1例、その他が3例であり、BED₁₀は39~106Gy₁₀ (中央値76.8Gy₁₀) であった。平均経過観察期間20か月(3-57か月)時点での全生存率は1年79%、2年44%、局所制御率は30か月で83%であった。急性期有害事象として、肝内金球留置時の胆管損傷による一過性出血・胆管炎が1例存在したが、保存的治療にて改善した。亜急性期障害としてGrade3の放射線性肝障害(一過性のAST/ALT上昇)が2例存在したが、保存的治療にて改善した。晩期有害事象として、1例に内視鏡的止血術を要する胃出血(Grade3腸管毒性)を認めた。全体を通じてGrade4以上に相当する毒性発現は認められなかった。今回得られた結果は他家の報告と比して、肝毒性・腸管毒性発生率は同等かそれ以下であり、一方で局所制御率が高いものであった。以上より、RTRTを利用した定位放射線治療は、リスク臓器の近傍や肝深部の病巣に対して良好な局所制御が得られ、許容し得る副作用に抑えることができるものと考えられ、切除やRFA等の局所治療適応困難な症例に対する一つの治療手段となりうることを示唆された。

口頭発表に際し、副査浅香教授から肝臓の耐容線量、金球の留置方法、RTRT systemを利用することによる利点、肝細胞癌における適応基準、放射線性胃潰瘍症例のピロリ菌の有無に関して質問があった。次いで主査藤堂教授から放射線性胃潰瘍症例、局所再発の原因、局所再発症例の腫瘍マーカー値、他モダリティとRTRTの位置付け、今後の展望に関して質問があった。最後に副査白土教授から腫瘍制御に必要と考える線量、陽子線治療と動体追跡、乳房や副腎腫瘍における動体追跡照射との相違に関して質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果や文献的知識により、概ね適切な回答を行った。

この論文は、原発性肝細胞癌に対して動態追跡照射装置に利用したX線による高線量投与により副作用を抑えつつ高い局所制御率を得られることを示したことが高く評価され、今後の原発性肝細胞癌に対する新たな治療選択肢になることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(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。