

学 位 論 文 題 名

食道癌放射線治療における放射線肺臓炎リスク低減に関する医学物理的考察および対向型PET装置を用いたリアルタイム腫瘍ゲーティングに関する考察

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

本邦における食道癌放射線治療では、リンパ節領域を含めた3領域（頸部、胸部、腹部）への胸部広域照射が行われているが、標準的な照射線量は明確に定まっていない。胸部広域照射は、照射範囲が広範であるため、放射線治療による晩発性障害、とくに放射線肺臓炎の発症が重大な問題となっており、照射線量の制限を余儀なくされる場合が多い。しかし、食道癌放射線治療において、胸部広域照射に特化した放射線肺臓炎に関する報告や、その改善策に関する報告はほとんどない。そこで本研究では、食道癌の胸部広域照射による放射線治療における放射線肺臓炎のリスク因子について検討し、放射線肺臓炎のリスク低減が可能な治療計画法について考察した。

一方、当研究室では、分子イメージング技術を用いることにより、腫瘍を対象とした患者位置合わせが可能な分子イメージング画像誘導放射線治療システムの開発を目指している。現在開発中である実証機は、リアルタイム計測が可能な性能を有しているため、腫瘍のリアルタイム追跡の実現可能性について検討する必要がある。そこで本研究では、画像誘導放射線治療システムのプロトタイプ機を製作し、 ^{18}F -FDGなどの分子イメージング標的薬剤を用いて、放射線治療中に腫瘍の動きに対するリアルタイム追跡の可能性を検討した。

（食道癌放射線治療における放射線肺臓炎リスク低減に関する医学物理的考察）

【対象と方法】

2004年から2009年6月までに社会医療法人恵佑会札幌病院にて同時併用化学療法（CDDP+5-FU）を受けた食道癌患者149症例のうち、総線量50.4 Gy（±追加照射9 Gy）が照射された86症例を解析対象とした。CTCAE ver4.0を用いてGrade 0-1群（ $\text{RP}_{\text{G}\leq 1}$ 群）、Grade 2-5群（ $\text{RP}_{\text{G}\geq 2}$ 群）の2群に区別し、臨床的なリスク因子および放射線治療計画におけるリスク因子（V5-V40、肺平均線量）の有無について比較検討した。次に、放射線肺臓炎のリスク低減を目指した治療計画を症例毎に作成し、肺および腫瘍における各パラメータについて比較した。

【結果および考察】

149症例のうち、11症例(7%)においてGrade2以上の放射線肺臓炎が認められた（Grade 2; 3症例、Grade 3; 3症例、Grade 4; 3症例、Grade 5; 2症例）。解析対象である86症例では、10症例（12%）において認められ（Grade 2; 2症例、Grade 3; 3症例、Grade 4; 3症例、Grade 5; 2症例）、3症例がGrade 1であった。性別・年齢・総線量など、検討した治療計画以外のリスク因子については全て $\text{RP}_{\text{G}\leq 1}$ 群と $\text{RP}_{\text{G}\geq 2}$ 群の間に有意な差は認められなかった。治療計画における肺のリスク因子については、総線量50.4Gyおよび59.4 GyともにV5およびV10にて有意差が認められた。86症例に

において、従来の治療計画法と提案する治療計画法と比較した場合、腫瘍線量については後者において線量均一性および線量集中性は有意に向上した。また、肺線量については、後者において肺平均線量および V5-V20 を有意に減少する一方、V35 および V40 については有意に向上した。

(対向型 PET 装置を用いたリアルタイム腫瘍ゲーティングに関する考察)

【対象と方法】

一対の 144ch-BGO シンチレーション検出器と LabVIEW FPGA システムを用いて、消滅放射線を同時検出した検出器ペア (30 cm の間隔で対向に配置) から瞬時に陽電子放出核種の位置を測定する腫瘍位置確認システムのプロトタイプ機を製作した。2 次元平面における検証では、検出器間中央平面において、 $^{18}\text{F-FDG}$ ($1 \mu\text{Ci}$ (450 kBq)) を 10 mm/s または 50 mm/s の速度で原点を通る $\pm 5\text{cm}$ の間隔を往復運動させ、実際の線源の位置と評価した位置の距離のずれの割合を解析した。許容される実際の位置からの乖離を追跡許容誤差 σ (mm) として定義し、許容誤差内に収まる割合 R_{σ} (%) を評価した。その際、追跡前後の測定値を比較して、2 点間のしきい距離 $T(\text{mm})$ を超える場合には有効な追跡データではないと見なし、追跡から除外した。3 次元平面における検証では、 ^{22}Na (密封線源 $7.78 \times 10^5 \text{Bq}$) 線源を用いて検出器中央 (アイソセンタ) から 1 mm 間隔で 10 mm まで線源を移動し、各測定点においてデータを収集した。迎撃照射で使用されるゲート幅を 1 mm 間隔で 10 mm まで設定し、RI マーカーの正射率・誤射率およびアイソセンタからの距離弁別能を評価した。正射率・誤射率評価では測定点毎に 50,000 イベント、距離弁別能評価では 500, 2000, 5000 イベントのデータを 10 回ずつ収集し評価した。

【結果および考察】

RI マーカーを 2 次元平面上で直線運動させた場合、2 点間のしきい距離 $T=10 \text{mm}$ 、追跡許容誤差 $\sigma=5 \text{mm}$ の条件下にて、追跡速度 10 mm/s および 50 mm/s において、 $R_{\sigma < 5\text{mm}}$ は 78.9 % および 70.6 % であり、実際の線源位置からの乖離平均はそれぞれ 1.87 mm および 1.78 mm であった。3 次元平面の検証における RI マーカーの正射率・誤射率の評価では、 ^{22}Na 線源がアイソセンタから離れるほど、ともに低下した。ゲート幅を 2 mm 以内に設定した場合に、正射率は 28% 以下であり極端に低い比率であった。一方、誤射率はゲート幅が小さいと高くなる傾向がみられた。アイソセンタからの距離弁別能の評価では、アイソセンタからの乖離が 0, 5 および 10 mm において、2,000 イベントにおける分布の基準点に対する 10 回計測における平均乖離距離の平均値は $3.67 \pm 0.16 \text{mm}$, $4.17 \pm 0.11 \text{mm}$, $4.66 \pm 0.12 \text{mm}$ であり、アイソセンタから離れるほど増加した。アイソセンタから 5 mm の距離におけるイベント数ごとの平均乖離距離の平均値は $4.27 \pm 0.35 \text{mm}$, $4.17 \pm 0.11 \text{mm}$, $4.23 \pm 0.08 \text{mm}$ であり、各イベントにおいて乖離距離の平均値に変化はなかった。一方、イベント数が増えるにつれて、標準偏差は減少する傾向がみられた。

【結論】

食道癌 3 領域照射を用いた放射線治療では、V5 や V10 の低線量域が肺へ照射される割合が高いほど放射線肺臓炎の発症リスクが高まることが示された。提案した治療計画法を用いることによって、腫瘍への線量を低下することなく放射線肺臓炎のリスク因子と考えられる肺の低線量域のパラメータを有意に減少する可能性があることが示唆され、3 領域照射を受ける食道癌患者の放射線肺臓炎の発症リスクを治療計画の段階で低減できることが期待される。また、対向型 PET 装置のプロトタイプ機を用いた検証では、 $\pm 5 \text{mm}$ のマージンを設定した場合に、高精度に腫瘍のリアルタイム追跡が可能であることが示唆された。臨床応用に向けて現在開発中である分子イメージング用対向型 PET 装置の実証機におけるリアルタイム追跡では、さらに高精度な追跡が可能でと期待される。

学位論文審査の要旨

主査	教授	西村	正治
副査	教授	石川	正純
副査	教授	白土	博樹
副査	教授	久下	裕司

学位論文題名

食道癌放射線治療における放射線肺臓炎リスク低減に関する医学物理的考察および対向型PET装置を用いたリアルタイム腫瘍ゲーティングに関する考察

本論文は、はじめに食道癌同時併用化学放射線治療において胸部広域照射が施行された86症例を解析対象として、放射線肺臓炎発症のリスク因子を検討し、肺に対する線量域が10 Gy以下である肺容積の割合が重要であることを示した。次に、医学物理的観点から新たな治療計画法を創案し、従来法に比べて肺に対する10 Gy以下の照射域を有意に低減できることを示した。最後に、イノベーション創出拠点形成事業にて開発された対向型PET装置のプロトタイプ機を用いて、放射線治療中の腫瘍の呼吸性変動に対するリアルタイム追跡の可能性について検討し、1 mm以内の精度で3次元におけるリアルタイム追跡が可能であることを示した。

質疑応答において、初めに副査である久下教授より、なぜ実効飛程が長い ^{22}Na 線源を使ったのかという質問があり、申請者は、標準線源であるため、条件の悪い線源を用いることにより、実効飛程が短いRI薬剤を使用した場合に、より良好な結果が想定されるためと回答した。腫瘍以外の正常臓器に対してもRI線源による集積がある場合、どのように対応するのかという質問に対しては、RI薬剤を点線源と仮定したため、正常臓器の集積に対する影響は未考慮であると答えた上で、現在は体積線源にてその影響を検討中であること、乖離距離弁別能の検討結果から、腫瘍のゲーティング照射を想定した場合には、腫瘍から離れた位置にある正常臓器の集積の影響は無視できると回答した。次に、主査である西村教授より、肺に対する10 Gy以下の照射域低下が実臨床において放射線肺臓炎の発症リスクをどの程度下げるのかという質問があり、ロジスティック予測モデルの解析結果を基に約2%と想定されると回答した。慢性閉塞性肺疾患を有する患者では、呼吸のパターンが健常者とは異なり不規則となるため、RI薬剤による腫瘍のリアルタイム追跡はより困難ではな

いかという質問に対しては、赤外線センサーなどを用いて体外から呼吸を監視する場合には対応が難しいが、ゲーティング照射の場合には、計画された 3 次元位置に腫瘍が来た場合にのみ放射線が照射されるため、呼吸のパターンの変動による影響は無視できると回答した。続いて、副査である白土教授より、本論文にて創案した治療計画法よりも更に良い線量分布を得る方法はないのかという質問があり、腫瘍に対する線量集中性および均一性の観点からは強度変調放射線治療が良いと答えた上で、肺の低線量照射域の増加と治療時間の延長が懸念されるため慎重な検討が必要と回答した。発表中に引用した放射線肺臓炎に関する文献の詳細を教えて欲しいという質問に対しては、対象症例数および放射線肺臓炎の発症率を明確に答えた上で、文献では記載されていない腫瘍の体積の重要性について回答した。続いて、副査であり指導教員である石川教授より、対向型 PET 装置を用いた腫瘍のリアルタイム追跡の研究において申請者がどの程度貢献したのかという質問があり、対向型 PET 装置のプロトタイプ機の開発に貢献したこと、とくに RI 線源から放出される放射線を計測する同時計数回路をプログラムし、RI 線源の平面透視像の可視化に貢献したと回答した。最後に、主査である西村教授から、最初の臨床研究について、放射線肺臓炎を発症した 10 症例では個体差が大きい可能性があること、放射線肺臓炎発症有無の 2 群間比較で喫煙歴や総線量などの臨床的リスク因子に有意差を認められなかった理由は症例数の不足による可能性があること、放射線肺臓炎発症のリスク因子として体質や遺伝的因子の関与はないかとのコメントがあった。また、一連の研究を通してとても良い発表内容であるとの総評があった。

本論文は、胸部広域照射による食道癌同時併用化学放射線治療後の放射線肺臓炎に焦点を絞ってリスク因子解析を行った上で、リスク低減のための新しい治療計画法を創案している。また、RI を用いた腫瘍のリアルタイム追跡は世界初の試みであり、臨床応用に向けて現在開発中である対向型 PET 装置の実証機では、さらなる高精度治療が期待される。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。