

氏名(本籍)	辻 比呂志 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1,093号
学位授与年月日	平成7年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	肝細胞癌に対する陽子線治療の照射精度ならびに照射法最適化に関する研究
主査	筑波大学教授 医学博士 久保 武士
副査	筑波大学教授 医学博士 大川 治夫
副査	筑波大学教授 薬学博士 下條 信弘
副査	筑波大学教授 医学博士 長谷川 鎮雄
副査	筑波大学教授 医学博士 武藤 弘

論 文 の 要 旨

〈目的〉

肝細胞癌に対する新たな治療手段としての陽子線治療の利点を明確にするため、現状の照射技術を実験的に評価し、照射法最適化につき検討した。

1) 照射位置の照準・確認システムを用いて、陽子線治療における照射位置再現性の精度とその影響因子について検討し、精度を低下させ因子を明らかにすると共に、このシステムの有用性につき検討した。

2) 肝細胞癌の陽子線治療で全例に用いている呼吸同調照射装置について、その有用性を定量的に評価するため、実際の治療例を用いてDVHによる分析を試みた。

3) 実際に陽子線治療を施行した肝癌症例について、治療に伴う急性期の肝機能の変化を経時的に観察するとともに、肝機能の変化と線量および照射容積との関係を分析し、肝癌の治療における陽子線治療の安全性およびその照射法の最適化につき検討した。

〈対象と方法〉

1) 1989年1月から1993年6月までに陽子線治療を施行した92症例99病巣で、男性68例女性24例、年齢は平均61才(33~85才)である。このうち、肝癌は49症例56病巣で、男性42例女性7例、年齢は平均63才(47~76才)であった。照射野の位置修正に要した移動幅の測定は、皮膚マークにあわせて照射野を設置した上で、照射位置の照準・確認システムにより位置を確認して、必要な修正幅を計測した。再現性に影響しうる因子として、照射部位、性別、年齢、照射方向、固定具の有無、体位など

につき分析を行った。

2) 肝癌症例を対象に、呼吸同調照射を用いた場合と用いなかった場合での正常組織の照射容積を Dose-Volume Histogram を用いて比較した。肝臓については、腫瘍が肝右葉の中心部に存在する症例を対象に、腫瘍の大きさや呼吸移動の大きさと呼吸同調照射法使用により縮小できる照射容積との関係を調べた。呼吸同調照射法使用による肺、消化管の照射容積の変化についても検討した。

3) 対象は1983年7月から1993年7月までに陽子線治療を施行した肝細胞癌75症例で男性61例、女性14例、年齢は41才から76才まで平均62才であった。75例中初期の27例については肝機能の変化と陽子線治療の線量および照射容積との関係についての分析も行った。陽子線治療の線量は、TDFで126～187(中央値174)であった。照射された腫瘍の局所制御と腫瘍径ならびに照射線量の関係を検討した。また、陽子線治療に伴う各種血液生化学データの経時的変動を分析した。線量および照射容積についての分析を行った27症例については、Dose-Volume Histogram (DVH) を用いて各種の照射容積および線量のパラメータを症例ごとに算出し、各血液生化学データの変動との相関の有無を検討した。

〈結果〉

1) 全例での測定回数は1451回で、その平均修正幅は3.7mmであった。照射部位では、頭蓋内・頭頸部が平均修正幅1.7mmで肝癌、胸部、骨盤部などの症例群に比べ有意に小さい値を示した ($P<0.001$)。上部消化管では大きな修正の頻度が著しく高かった。年齢については肝癌では70才以上と70才未満で明らかな差を認めなかったが、食道腫瘍については、75才以上では明らかに再現性の低下が認められた ($P<0.01$)。性別、固定具の使用、体位については明かな影響は認められなかった。照射方向については、肝癌では垂直方向の再現性が良好であった。 ($P<0.01$) が骨盤部では照射方向による差は認められなかった。

2) 呼吸同調照射法使用による肝の照射容積の減少は明らかであった。呼吸同調照射法使用によって縮小できる肝の照射容積は腫瘍径および呼吸移動距離と相関しており、5 cm までの腫瘍では腫瘍径に比例した縮小が認められた。肺、消化管の照射容積も呼吸同調照射法により明らかに縮小し、その有用性が証明された。

3) 照射開始時の腫瘍径と局所制御率との間には相関は認められなかったが、照射線量と局所制御の間に相関が認められた ($P<0.01$)。陽子線治療に伴う各種検査値変動として、トランスアミナーゼの一過性の上昇が認められた。照射線量、容積との関係では、トランスアミナーゼの変動と NTCP (Normal Tissue Complication Probability) との間に相関が認められた ($P<0.01$)。

〈結論〉

1) 照射部位の再現性に影響する因子として部位、年齢、照射方向が照射精度に影響していることがわかった。ズレの原因としては臓器の動きや腫瘍縮小に伴う位置の変化が重要で、再治療計画の必要性を判断する上でも照射野の照準・確認システムが有用であった。

2) 呼吸同調照射による減少させる肝の照射容積は腫瘍サイズ・呼吸移動距離に依存していた。肝のみならず肺・消化管の障害回避のためにも呼吸同調照射法は有効と考えられた。

3) 肝細胞癌の陽子線治療に起因する肝機能の変化としては、一過性のトランスアミナーゼ上昇が認められたのみであった。このことから肝臓においては照射容積を小さくできれば耐容線量が非常に高くなることが明らかとなった。トランスアミナーゼの上昇は障害発生確率と明瞭な相関を示し、治療計画段階で算出される障害発生確率は陽子線照射法の最適化を行う上で有力な情報となると考えられた。

審 査 の 要 旨

肝細胞癌に対する陽子線治療そのものが本学でしか行われておらず、その照射精度や最適化に関する報告は過去に認められない。本研究では照射技術の臨床的評価により、その有用性を明らかにするとともに、治療後の肝機能の変化をエンド・ポイントとしてDVHにする分析を行ったところ、トランスアミナーゼの変化が障害発生確率と相関することが判明した。このことは、治療計画段階で治療後の肝機能の変化を予測しうることを示しており、照射法最適化を行う上で重要な情報と言える。このように照射法最適化の方法論を実際の症例を対象として示したことは、この治療法を推進する上で有益であるばかりでなく、他の疾患、他の放射線療法にも応用できる方法であることが示唆され、重要な意義のある研究と考えられた。今後は prospective 障害予測および最適化の有用性の検証が期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。