

氏名(本籍)	かねもとあやえ	金本彩恵(大阪府)
学位の種類		博士(医学)
学位記番号		博甲第6614号
学位授与年月日		平成25年3月25日
学位授与の要件		学位規則第4条第1項該当
審査研究科		人間総合科学研究科
学位論文題目		Dose-volume histogram analysis for risk factors of radiation-induced rib fracture after hypofractionated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma (肝細胞癌に対する少分割高線量陽子線治療後の放射線起因性肋骨骨折リスク因子解析)
主査	筑波大学教授	医学博士 大河内 信 弘
副査	筑波大学准教授	博士(医学) 磯 辺 智 範
副査	筑波大学講師	博士(医学) 安 岡 聖
副査	筑波大学講師	博士(医学) 山 本 哲 哉

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

放射線治療後の肋骨骨折(放射線起因性肋骨骨折)は、これまでも通常分割の放射線治療による晩期合併症として報告されてきたが、その頻度は0.3~3%と低いものであった。それに対し、線量集中性を上げた少分割高線量照射である定位放射線治療後合併症としての報告は近年増加してきており、その頻度は高くなってきている。肝細胞癌に対する少分割高線量陽子線治療後の合併症として肋骨骨折がある。その特徴とリスク因子の解析を行い、放射性起因性肋骨骨折の予測因子を導き出すこととした。

(対象と方法)

肝細胞癌に対する陽子線治療の方法として、66Gy (RBE) 法・72.6Gy (RBE) 法・74Gy (RBE) 法の3つのプロトコルを現在使用している。その中で、最も短期的に少分割高線量で照射を行っている66Gy (RBE) /10回法での陽子線治療患者67人に対し、放射線起因性肋骨骨折の有無を調べた。さらに、患者背景(年齢・性別・腫瘍径・腫瘍存在部位・経過観察期間)と照射された肋骨の体積・線量について調べ、骨折との関係性を評価した。照射された肋骨の定義としては、陽子線治療計画CTにおいて照射野に含まれていた肋骨全てとした。照射体積・線量と骨折との関係性の評価には、ROC曲線(receiver operating characteristic curve analysis)・ロジスティック回帰分析を用いた。照射体積・線量の各々の値は、陽子線治療計画装置を用いて肋骨のDVH(dose volume histogram: 線量-体積ヒストグラム)を描き、算出した。照射体積は、晩期合併症の評価のためBED₃(biologically effective dose: $\alpha/\beta=3$ での生物学的有効線量)を用いることとし、1 Gy₃ (RBE) 以上 (V1)、30 Gy₃ (RBE) 以上 (V30)、60 Gy₃ (RBE) 以上 (V60)、90 Gy₃ (RBE) 以上 (V90)、120 Gy₃ (RBE) 以上 (V120)、150 Gy₃ (RBE) 以上 (V150)、180 Gy₃ (RBE) 以上 (V180)、210 Gy₃ (RBE) 以上 (V210) 照射される体積について各々評価した。照射線量は、最大照射線量(D_{max})、1cm³ (D_{1cm3})、2cm³ (D_{2cm3})、5cm³ (D_{5cm3})、10cm³ (D_{10cm3}) の体積に照射される線量について各々評価した。

(結果)

対象患者 67 人において、照射野内の肋骨は 310 本であった。肋骨骨折は 11 人 (16.4%) に認められ、骨折を認めた肋骨の全本数は 27 本 (8.7%) であった。患者背景 (年齢・性別・腫瘍径・腫瘍存在部位・経過観察期間) と骨折との間には有意な関係性は認めなかったが、照射線量・体積と骨折の間には有意な関係性を認めた。照射線量・体積のうち、肋骨骨折の指標となる線量・体積を見極めるため、ROC 曲線を描いたところ、AUC (area under the curve) が最も大きくなったのは、V60 [EQD2 (equivalent dose in 2 Gy per fraction ($\alpha/\beta=3$ で通常分割放射線治療と同程度の影響を与えると考えられる線量); 36 Gy₃)] であった。この V60 において、感度・特異度が最も高くなるカットオフ値は 4.48cm³ であった。肋骨骨折を発症するまでの期間中央値は、全対象群では 25 ヶ月、骨折を起こした 27 本のみでは 20 ヶ月であった。骨折発症までの期間と照射線量・体積には有意な相関は認めなかったが、 $D_{\max} \sim D_{2\text{cm}^3}$ では $p=0.052 \sim 0.059$ と有意水準に近い値を示していた。

(考察)

本研究において、肋骨の照射線量・体積はリスク因子になりうると言え、最も統計学的に有用な因子は V60 であった。また、V60 とほぼ同等の AUC 値を示した V30 ~ V120 と $D_{\max} \sim D_{10\text{cm}^3}$ も臨床的に使用するのに有用であるといえた。既報と本研究とをロジスティック回帰分析を用いて比較したところ、 $D_{2\text{cm}^3}$ において 5% の肋骨骨折確率が Pettersson の報告では 110 Gy₃ (EQD2; 66 Gy₃) であったのに対し、この研究では 74 Gy₃ (RBE) (EQD2; 44 Gy₃) であり、この 2 つの値は近接していると言えた。本研究での骨折率は、他報告と同様に通常分割の場合よりは高頻度であるが、X 線での少分割高線量放射線治療の場合とは同程度であり、本研究から導き出した解析結果は X 線での少分割高線量放射線治療にも用いることができると考えられた。骨折発症までの期間と照射線量・体積には有意な相関は認めなかったが、 $D_{\max} \sim D_{2\text{cm}^3}$ では有意水準に近い値を示しており、 $D_{\max} \sim D_{2\text{cm}^3}$ の値が大きければ、早く骨折を起こす可能性があると考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、少分割高線量陽子線治療後の合併症としての肋骨骨折に関して、その特徴とリスク因子の解析を行い、放射性起因性肋骨骨折の予測因子を導き出すという内容である。その結果、肋骨の照射体積・線量は、晩期合併症として発症しうる骨折を予測するのに有用であり、その中でも、V60 が統計学的に最も重要な因子であった。加えて、V30 ~ V120 (EQD2; 18 ~ 72 Gy₃) と $D_{\max} \sim D_{10\text{cm}^3}$ とがともに重要な因子であったと結論付けている。これらの内容はすでに雑誌 Acta Oncologica (2012) に発表されており、癌の放射線治療に大きく寄与する貴重な研究と言える。

平成 25 年 1 月 10 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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。