

氏名・(本籍)	館悦子(東京都)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博乙第614号
学位授与の日付	令和3年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Initial experience of high-dose helical tomotherapy for medically inoperable esophageal cancer patients (手術不能な食道癌患者に対し高線量ヘリカルトモセラピー単独で治療を施行した初期経験)
論文審査委員	(主査) 本山 悟 教授 (副査) 後藤 明輝 教授 美作 宗太郎 教授

学位論文内容要旨

Initial experience of high-dose helical tomotherapy
for medically inoperable esophageal cancer patients

(手術不能な食道癌患者に対し高線量ヘリカルトモセラピー単独で
治療を施行した初期経験)

申請者氏名 館 悦 子

研 究 目 的

手術不能な食道癌患者で化学放射線療法も施行できないと判断された場合、一般には緩和的放射線療法または best supportive care が推奨されている。しかし、強度変調放射線療法 (IMRT)、回転型強度変調放射線療法 (VMAT)、helical tomotherapy (HT) などの治療技術が普及している現在に即した放射線療法のプロトコールは明確にされていない。HTは回転 IMRT の一種で 360° 方向から連続的に放射線を照射することができ、この独自の機能により正常組織への被曝を低減しつつ任意の形状の標的部位に高線量の放射線を照射することができる。よって、従来の治療技術と比較して周囲正常組織の有害事象を抑えながら局所の治療効果をあげる可能性が示唆される。遠隔転移がない症例では、良好な局所制御は症状を緩和するだけでなく、場合によっては患者の生存期間を延長する可能性もある。我々の知る限り、手術や化学放射線療法に耐えられない食道癌患者に対し HT 単独で高線量放射線療法を施行した結果を検討した報告はない。

この研究の目的は、医学的に手術不能で化学放射線療法にも耐えることができない遠隔転移のない食道癌患者に対する高線量 HT の安全性について評価することである。

研 究 方 法

診療録をもとに、遠隔転移のない食道癌と診断され手術や化学療法が施行できず高用量 HT 単独で治療された症例を後ろ向きに検索し、8例が該当した。治療計画では、計画用の thin slice CT および MRI で同定される原発巣と腫大したリンパ節を肉眼的腫瘍体積 (GTV) とした。GTV の 3~5 cm 頭側、2~4 cm 尾側、半径方向周囲 2~3mm を臨床標的体積 (CTV) とした。病変部位が頸部食道の場合は両側鎖骨上リンパ節領域を、腹部食道の場合は腹腔動脈および

左胃動脈周囲のリンパ節領域を CTV に含めた。CTV + 1~2 mm を計画標的体積 (PTV) とした。全例が 30 分割 (1 回 2Gy) で総線量 60Gy 照射された。最初の 46Gy は GTV と所属リンパ節領域を含む PTV に照射し、その後再度 CT および MRI を施行し再計画を行い、14Gy を GTV に照射した。危険臓器 (OAR) として、肺、心臓、脊髄を評価した。臨床転帰として、Kaplan-Meier 法で全生存率 (OS)、局所無再発生存率 (LRFS)、無再発生存率 (RFS)、補正生存率 (CSS) を推定した。また、照射に伴う有害事象について検討した。

研 究 成 績

患者の年齢分布は 62~87 歳で中央値 79 歳、男性 6 例と女性 2 例であった。組織型は全例が扁平上皮癌であった。進行度は T2、T3、T4 がそれぞれ 2 例、5 例、1 例で、リンパ節転移は 6 例に認められた。手術や化学療法が施行されなかった主な理由としては、癌手術の既往が 3 例 (肝細胞癌、肺癌、胃癌)、放射線治療の既往が 1 例 (喉頭癌)、その他の医学的理由が 4 例 (肺機能・心機能・腎機能・肝機能の低下、糖尿病、肺気腫、心筋梗塞の既往、脳梗塞の既往、重複あり) であった。

治療に伴う ORA の照射線量は、肺、心臓、脊髄のいずれも計画時に設定した線量制約の範囲内であった。また、これまでに報告されている HT での食道癌照射時の OAR 線量と同等であった。照射後の経過観察期間は 8~36 か月、中央値 22.5 か月であった。転帰としては局所再発 2 名、遠隔再発 2 名、放射線治療と無関係の肺炎による死亡 1 名であった。全症例における 1 年、2 年の OS は 75.0%、46.9%であった。1 年、2 年の LRFS は 72.9%、72.9%であった。1 年、2 年の RFS は 43.8%、43.8%であった。1 年、2 年の CSS は 85.7%、53.6%であった。本研究での OS は、HT 以前の治療法で放射線単独で食道癌を治療した報告とほぼ同様であった。Grad 2 以上の急性期有害事象は 3 例に認められた。いずれも血液毒性で無治療経過観察にて改善した。晩期有害事象として、Grade 2 の心嚢液貯留が 1 例に認められた。

結 論

手術や化学放射線療法に耐えられない遠隔転移のない食道癌患者において、高線量 HT は最小限の有害事象で根治を目指した治療となる可能性がある。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主 査： 本山 悟

申請者： 館 悦子

論文題名：Initial experience of high-dose helical tomotherapy for medically inoperable esophageal cancer patients
(手術不能な食道癌患者に対し高線量ヘリカルトモセラピー単独で治療を施行した初期経験)

要旨

著者の論文は、医学的に手術不能で化学放射線療法にも耐えることができないと判断された遠隔転移のない食道癌患者 8 症例に対する高線量ヘリカルトモセラピー (HT) の治療成績と安全性について検討したものである。HT は強度変調放射線療法 (IMRT) の一種で 360° 方向から連続的に放射線を照射することができ、この独自の機能により正常組織への被曝を低減しつつ任意の形状の標的部位に高線量の放射線を照射することができる。よって、従来の治療技術と比較して周囲正常組織の有害事象を抑えながら局所の治療効果をあげる可能性が示唆される。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

食道癌に対する放射線治療に関しては多くの報告があるが、そのほとんどが化学療法や手術と併用されたものであり、放射線治療単独での治療成績や安全性を検討したものは非常に少ない。また、放射線治療の装置や技術が進歩している一方で、新しい治療技術に即したプロトコールは明確にはなっていない。著者の研究では、医学的に手術不能で化学療法も施行できない患者を対象とし、HT という技術を用いて、放射線治療単独で 60Gy という根治を

望むことのできる線量を照射した症例について検討しているが、この設定での研究報告はこれまでに少なく、斬新なものと考えられる。

2) 重要性

平均寿命の延びや医療技術の進歩に伴い、医療の現場ではより高齢で合併症をもった癌患者が増加し、化学療法や手術が困難となる症例も増加することが懸念される。現在、治療ガイドラインでは、手術不可能な食道癌で化学放射線療法も施行できないと判断された場合、緩和的放射線療法または best supportive care が推奨されているが、新しい放射線治療技術を用いることで放射線治療の可能性はより広がると考えられる。HT という近年普及してきた治療技術を用いて、根治を目指す線量を照射した症例について検討した著者らの研究は、食道癌における放射線治療のさらなる可能性を示唆したものとして重要と考える。

3) 研究方法の正確性

放射線治療の照射野、照射線量は施設のプロトコールに沿って設定され、危険臓器として、肺、心臓、脊髄を評価した。臨床転帰として、Kaplan-Meier 法で全生存率 (OS)、局所無再発生存率 (LRFS)、無再発生存率 (RFS)、補正生存率 (CSS) を推定した。また、照射に伴う有害事象について CTCAE V.4.0 を用いて検討した。いずれも客観的で正確性があると考えられる。

4) 表現の明瞭さ

後ろ向きの検討ではあるが、研究目的、方法、結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判断された。