



Radiographic pulmonary and pleural changes after carbon ion irradiation

西村, 英輝

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2687

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002687>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 8 1 】

氏 名 ・(本 籍) 西村 英輝 (京都府)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博い第1476号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成15年3月31日

【 学位論文題目 】

Radiographic Pulmonary and Pleural Changes after Carbon Ion Irradiation
(炭素線照射後の肺野・胸膜反応の画像的評価による検討)

審 査 委 員

主 査 教 授 杉村 和朗

 教 授 甲村 英二

 教 授 菱川 良夫

 教 授 黒坂 昌弘

【緒言】

炭素イオン線照射は、優れた線量分布と高い生物学的効果という悪性腫瘍の治療における大きな利点を持っており、各種の悪性腫瘍に対して粒子線加速器を用いた炭素イオン線治療の臨床試行が行われている。I期非小細胞肺癌においては手術治療が第一選択となることが多いが、一部では低肺機能や手術拒否といった理由から手術を施行できない患者も多く見られる。従来のX線照射では、このような背景を持つ患者の治療においては手術療法と比較し十分な治療効果を得ることは困難であった。炭素イオン線照射はその物理学的特性(優れた線量分布)と生物学的特性(高い抗腫瘍効果)により、低肺機能の患者に対しても治療が可能と考えられており、手術非適応I期非小細胞肺癌に対する治療法として期待され、手術非適応臨床病期I期非小細胞肺癌に対する炭素イオン線治療の臨床試行では比較的良好な治療成績が得られている(5年粗生存率42%)。臨床的には、治療前後を通じて炭素イオン線照射による重篤な有害事象を呈する頻度は非常に少なかった。しかし、画像診断上は肺野及び胸膜に何らかの変化をほとんどの症例で認めた。有害事象を増やすことなく更なる適正な治療法の開発や、線量増加のための基礎となるため、今回の研究ではcomputed tomography (CT)を用いてこれらの炭素イオン線照射における肺野及び胸膜の変化について詳細な検討を加え、特に線量・容積との関係について解析を行った。

【対象・方法】

対象は1994年から1998年までに炭素イオン線治療を受けた手術非適応臨床病期I期非小細胞肺癌患者43症例44病巣。年齢は49-82歳(中央値71歳)。内訳は、男性33例、女性10例。UICC第5版によるTMN病期IA期24症例、IB期20症例。腺癌20例、扁平上皮癌24例。観察期間は6-53ヶ月(中央値19ヶ月)。すべての症例において文章による説明と同意が得られている。

治療は重粒子線がん治療装置(HIMAC: Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)を用いて行われた。治療は専用の3次元治療計画装置と呼吸同期装置、専用の固定具、位置照合システムを用い、非常に精密な患者固定のもとに行われた。計画標的体積(PTV)は11.2-290ml(中央値50.8ml)。照射スケジュールは18回の照射を6週間かけて行い、59.4グレイ相当(GyE)から95.4GyEまで10%ずつの線量増加を行った。照射門数は2-4門照射を行った。治療中及び、治療後にRTOGの4度以上の放射線肺臓炎は見られなかった。64.8GyE及び、72.0GyEの照射を受けた2症例で治療後3ヶ月以内にRTOG3度の放射線肺臓炎を呈する症例が見られた。

胸部CTは治療前および治療後1, 3, 6, 9, 12ヶ月後に施行され、以降は6ヶ月ごとに施行された。撮影は全肺野を10mm厚10mm間隔で撮影し、腫

瘍の部位に関しては3mm厚3mm間隔のthin-section CTを追加した。CT画像は放射線科医(画像診断医、腫瘍放射線医)及び呼吸器科医によって評価された。CT画像上の変化は大きく2つのカテゴリーに分類された。ひとつは肺野における変化であり、もうひとつは胸水・胸膜肥厚といった胸膜における変化である。CTにおいて経時的変化を観察し、その変化が最も強く見られた時点で変化の程度を4段階に分類した。肺野における変化の程度の分類はLibshitzらによって提唱された評価法を用いて分類された(grade0: 画像上明らかな変化のないもの。Grade1: 軽度の濃度上昇を認めるが、明らかな浸潤影を認めないもの。Grade2: 斑状もしくは癒合性の浸潤影で照射野の50%以下を占めるもの。Grade3: 癒合性の浸潤影で照射野の50%以上を占めるもの。Grade4: 照射野外にまで広がる浸潤影)。胸膜肥厚もしくは胸水の出現が見られた場合は胸膜反応に分類された。心不全や癌の胸膜播種による胸水は除外された。治療計画CTをもとにすべての症例で線量体積ヒストグラムを作成し、20GyE以上照射容積(Vol. 20)、40GyE以上照射容積(Vol. 40)を計算した。肺反応・胸膜反応とVol. 20、Vol. 40、線量、標的容積、性、年齢との相関の統計学的検定にはスピアマンの順位相関係数を用いた。

【結果】

1) 肺反応

44症例中42例(95%)において照射後に何らかの肺反応を認めた。肺反応はすべての症例において8ヶ月以内に出現し、3-4ヶ月後に出現するものが最も多かった(中央値3ヶ月)。また、肺反応が最も強く見られる時期は5-6ヶ月が最も多かった(中央値6ヶ月)。肺反応の出現時期と年齢・性・処方線量・標的容積・Vol. 20・Vol. 40の間には明らかな相関を認めなかった。肺反応の程度はGrade0が2例、Grade1が12例、Grade2が18例、Grade3が12例でGrade4は見られなかった。肺反応の程度とVol. 20、Vol. 40の間に統計学的に有意な相関を認めた(rs=0.40、 $p=0.0168$ 及びrs=0.43、 $p=0.0089$)。

2) 奇異の肺反応

高線量が照射された中枢側の肺野よりも、低線量しか照射されていない末梢側の肺野で画像上変化が強く見られた症例が7例観察された。これらの7例では高線量域に存在した腫瘍に対してはいずれも局所制御が得られており、線量分布計算上の間違いはないものと思われた。

3) 胸膜反応

胸膜反応は44症例中22例(50%)において見られた。胸膜反応の出現は標的容積(rs=0.39、 $p=0.000098$)、Vol. 20(rs=0.39、 $p=0.00011$)、Vol. 40(rs=0.31、 $p=0.00097$)と相関を認めた。胸膜反応は照射後2ヶ月以内に出現したものが4

例、4ヶ月以内が9例、6ヶ月以内が5例、8ヶ月以内が3例、12ヶ月後に出現した症例が1例であった(中央値4ヶ月)。

【考察】

炭素イオン線治療はその生物学的・物理学的特性を利用し国内外において臨床試行が行われ多くの疾患に対してその有効性が期待されている。手術非適応臨床病期Ⅰ期非小細胞肺癌は、炭素イオン線治療の主要な適応疾患のひとつであり、比較的良好な治療成績が得られている。炭素イオン線照射後の呼吸機能テストにおける解析では、照射後の呼吸機能の低下は非常に軽微であったが、画像上は多くの症例において何らかの変化を認めた。今回の研究ではこれらの画像上の変化について詳細な検討を加えた。

肺野の変化は軽度の肺野濃度の上昇から強固な浸潤影まで、その変化の程度は多岐にわたった。これらの変化の程度と、照射線量・容積との関係を調べるためにVol. 20、Vol. 40を計算し検討を加えた。これらのVol. 20及びVol. 40は肺野の変化の程度と統計学的に有意な相関を示した。この結果は、照射後の局所変化の程度は単に照射線量によって規定されるのではなく、照射容積も局所反応の強さに大きな影響を及ぼしていることを示唆した。今回の検討ではほとんどの症例において何らかの肺反応が見られ、反応の出現する閾値線量を規定することは困難であったが、79.2GyEを4門にて照射した症例においても肺野の反応が見られたことから、反応の出現する閾値線量は19.8GyE以下であろうと推察された。炭素イオン線照射においては少ない門数であってもその物理学的特性から良い線量分布を得る事が可能であり、炭素イオン線照射における肺反応の出現は単に照射線量だけでなく照射容積にも影響を受け、閾値線量が小さいことを考えると、肺野の照射においては必ずしも多門照射が良いとは限らず少ない門数での照射も有効であると考えられた。

肺反応の出現時期の検討では、X線照射の報告と比べて出現時期が遅い傾向にあった。過去のX線照射での報告では、大きい容積を照射した方が肺野の反応が速く現れる傾向があることが報告されており、今回我々の検討に加わった症例の標的容積が比較的小さいことが肺反応出現の遅れの原因のひとつと思われた。

7症例においては、肺野の末梢側の比較的低線量が照射された領域において、高線量が照射されている中枢部よりも反応が強く見られるという奇異な所見が見られた。原因は明らかでないが、炭素イオン線が肋骨を通過する際に発生する2次ビームによる影響や、末梢側の細い細気管支の閉塞等の原因が考えられたが、詳細は明らかでなく病理組織等を含めた詳細な検討が必要と思われた。

胸膜反応は約半数の症例で見られた。胸膜反応は生物学的効果比(RBE)の小

さいX線照射ではあまり見られず、また、RBEの大きい中性子線照射においては、ほとんどの症例において見られると報告されている。炭素イオン線照射のRBEはX線照射と中性子線照射のほぼ中間に当たり、今回の結果は、胸膜反応の出現にはRBEが関与している可能性が示唆された。胸膜反応の出現は、標的容積、Vol. 20、Vol. 40と統計学的に優位な相関を示した。中でも、標的容積と良い相関を示し、広い範囲の胸膜が照射された際に胸膜反応が出現しやすいことが示唆された。

【結語】

炭素イオン線照射後の肺・胸膜反応についてCTを用いて画像的評価を行った。これらの所見の一部は炭素イオン線治療に特徴的と思われた。今回の検討は、今後の炭素イオン線治療におけるより適正な照射方法の開発や、線量増加試験において有用な情報をもたらすものと考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第1477号	氏 名	西村 英輝
論文題目	Radiographic Pulmonary and Pleural Changes after Carbon Ion Irradiation 炭素線照射後の肺野・胸膜反応の画像的評価による検討		
審査委員	主 査 杉村 和朗 副 査 甲村 英二 副 査 若川 良夫 副 査 黒坂 昌弘		
審査終了日	平成 15 年 / 月 30 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【緒言】

炭素イオン線治療は、優れた線量分布と高い生物学的効果という利点を持ち、手術非適応Ⅰ期非小細胞肺癌に対する臨床試行で良好な成績が得られている。炭素イオン線治療による重篤な有害事象を呈する頻度は少なかったが、多くの症例で画像上の変化を認めた。今回の研究は胸部CTを用いてこれらの画像上の変化について検討した。

【対象・方法】

対象は1994年～1998年の間に炭素イオン線治療を受けた手術非適応Ⅰ期非小細胞肺癌43症例44病巣。年齢の中央値は71歳。男性33例、女性10例。腺癌20例、扁平上皮癌24例。観察期間の中央値は19ヶ月。すべての症例において文章による説明と同意が得られている。

治療は重粒子線がん治療装置(HIMAC)を用いて行われた。治療は専用の治療計画装置、呼吸同期装置、固定具、位置照合システムを用い、精密な患者固定のもとに行われた。照射スケジュールは6週間で18回の照射を行い、59.4グレイ相当(GyE)から95.4GyEまで線量増加を行った。照射門数は2～4門。

胸部CTは治療前および治療後1, 3, 6, 9, 12ヶ月、以降6ヶ月ごとに施行された。CT画像上の変化は肺野における変化と、胸水・胸膜肥厚といった胸膜の変化に分類された。肺野の変化の程度を4段階に分類した(grade0: 明らかな変化なし。Grade1: 軽度の濃度上昇を認めるが、浸潤影を認めない。Grade2: 照射野の50%以下を占める浸潤影。Grade3: 照射野の50%以上を占める浸潤影。Grade4: 照射野外まで広がる浸潤影)。胸膜肥厚もしくは胸水の出現が見られた場合は胸膜反応に分類された。心不全や癌の胸膜播種による胸水は除外された。すべての症例で線量体積ヒストグラムを作成し、20GyE以上照射容積(vol. 20)、40GyE以上照射容積(vol. 40)を計算した。統計学的検定にはスピアマンの順位相関係数を用いた。

【結果】

1) 肺反応

44症例中42例(95%)において照射後に肺反応を認めた。肺反応はすべての症例において8ヶ月以内に出現し、出現時期の中央値は3ヶ月であった。肺反応が最も強く見られる時期の中央値は6ヶ月であった。肺反応の程度はGrade0が2例、Grade1が12例、Grade2が18例、Grade3が12例でGrade4は見られなかった。肺反応の程度と vol. 20、vol. 40 の間に統計学的に有意な相関を認めた($p=0.0168$ 、 $p=0.0089$)。

2) 奇異的肺反応

7 例において、高線量が照射された中枢側の肺野よりも、低線量しか照射されていない末梢側の肺野で画像上変化が強く見られた。

3) 胸膜反応

胸膜反応は 22 例 (50%) で見られた。胸膜反応の出現は標的容積 ($p=0.000098$)、vol. 20 ($p=0.00011$)、vol. 40 ($p=0.00097$) と相関を認めた。胸膜反応の出現時期の中央値は 4 ヶ月であった。

【考察】

肺野の変化は軽度の肺野濃度の上昇から強固な浸潤影まで、多岐にわたった。vol. 20 及び vol. 40 は肺野の変化の程度と統計学的に有意な相関を示し、照射後の局所変化の程度は単に照射線量によって規定されるのではなく、照射容積も影響を及ぼしていることを示唆した。ほとんどの症例において何らかの肺反応が見られ、反応の出現する閾値線量の規定は困難であったが、19.8GyE 以下と推察された。炭素イオン線照射においては、障害を軽減するためには、少ない門数での照射も有効と考えられた。

肺反応の出現時期では、X 線照射と比べて出現時期が遅い傾向にあったが、標的容積が比較的小さいことが肺反応出現の遅れの原因のひとつと思われた。

7 症例においては、肺野の末梢側の比較的低線量が照射された領域において、高線量が照射されている中枢部よりも反応が強く見られた。原因は明らかでないが、炭素イオン線が肋骨を通過する際に発生する 2 次ビームや、末梢側の細かい細気管支の閉塞等の原因が考えられた。

胸膜反応は約半数の症例で見られた。胸膜反応の出現頻度には RBE が関与している可能性が示唆された。胸膜反応の出現は標的容積と良い相関を示し、広い範囲の胸膜が照射された際に胸膜反応が出現しやすいことが示唆された。

【結語】

これらの所見の一部は炭素イオン線治療に特徴的と思われ、今後の炭素イオン線治療におけるより適正な照射方法の開発や、線量増加試験において有用な情報をもたらすものと考えられた。

本研究は、炭素イオン線治療について、その正常組織反応を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった肺・胸膜の画像上の変化について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。