

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 放射線腫瘍学分野 田中円葵
(論文題目) Impact of low iodine density tumor area ratio on the local control of non-small cell lung cancer through stereotactic body radiotherapy (肺癌の体幹部定位放射線治療における低ヨード密度腫瘍面積を用いた 予後予測法の確立)	
(内容の要旨) <p>【背景】臨床病期 I 期および II 期の非小細胞肺癌に対する治療の第一選択は外科的切除だが、高齢や合併症により手術不能な症例が近年増加傾向にある。このような手術不能症例では定位体幹部放射線治療 (SBRT) が代替治療として行われている。SBRT 後の局所制御率は 90% と良好であるが、10% では局所再発をきたす。SBRT 後の局所再発を予測する要因の 1 つに腫瘍血流の低下が挙げられる。近年では dual-energy CT を使用することで簡便に腫瘍血流の評価が可能になった。ヨード造影剤を用いた造影 CT を dual-energy CT を用いて撮像することで、腫瘍ヨード密度を定量的に測定することができる。ヨード密度は腫瘍血流を反映する指標であり、腫瘍血流が低下した腫瘍では SBRT 後の局所再発が多いことが明らかになっている。従来の研究ではヨード密度平均値での検討が行われているが、ヨード密度が低下した腫瘍の面積や、ヨード密度が低下した腫瘍が全体に占める割合での検討はなされていない。本研究の目的はヨード密度が低下した腫瘍の面積や、ヨード密度が低下した腫瘍が全体に占める割合と SBRT 後の局所再発率を検討し、従来の腫瘍ヨード密度平均値と比べより良い予後指標になり得るかを明らかにすることである。</p> <p>【方法】対象は 2011 年 3 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までに当院で原発性肺癌に対する SBRT を施行した 151 人、160 病変。観察期間中央値は 25.7 ヶ月。SBRT は 6MV の X 線を用いてノンコプラナーの 6 門で照射された。照射線量は 50Gy/5 分割が 125 部位にて最多であった。SBRT 開始の前日に dual-energy CT を施行し、ヨード密度画像を得る。ヨード密度の測定は腫瘍の最大断面に可能な限り腫瘍全体をカバーする ROI を設定し、ROI 内部のヨード密度を測定した。全腫瘍の腫瘍ヨード密度中央値である 1.81 mg/cm³ をカットオフ値とし、ヨード密度がカットオフ値未満の腫瘍面積を「低ヨード密度腫瘍面積」と定義した。低ヨード密度腫瘍面積が腫瘍最大断面に占める割合を「低ヨード密度腫瘍面積割合」と定義した。低ヨード密度腫瘍面積および低ヨード密度腫瘍面積割合と局所制御率を Competing risk analysis および Gray's test を用いて検討した。</p> <p>【結果】低ヨード密度腫瘍面積が大きい群と小さい群の 2 群に分けて局所再発率を比較したが、有意差は認めなかった。次に低ヨード密度腫瘍面積割合が大きい群と小さい群の 2 群に分けて局所再発率を比較したところ、低ヨード密度腫瘍面積割合が大きい群で局所再発率が高い結果となった。さらに詳細に検討すると、低ヨード密度面積割合が 65% をカットオフ値としたときに局所再発率の差が最大となり、その際の 3 年局所再発率は低ヨード密度面積割合が 65% 未満群および 65% 以上の群でそれぞれ 4.0% および 14.7% であった。</p> <p>腫瘍最大径、腫瘍ヨード密度平均値、低ヨード密度腫瘍面積、低ヨード密度腫瘍面積割合の相関を調べたところ、腫瘍最大径は、低ヨード密度腫瘍面積および低ヨード密度</p>	

腫瘍面積割合と正の相関関係があった。特に、低ヨード密度腫瘍面積は腫瘍最大径とより強く相関していた。

従来から報告されている腫瘍ヨード密度平均値と本研究での低ヨード密度腫瘍面積割合の予後予測精度について ROC 曲線を用いて比較したが、これらの予後予測精度は同等だった。

【考察】本研究では低ヨード密度腫瘍面積割合が、早期肺癌の SBRT 後の有用な予後指標であることが明らかになった。従来の報告によると、SBRT 後の局所再発率は腫瘍最大径が大きいほど増加することが示されている。低ヨード密度腫瘍面積が腫瘍最大径と強く関連していることを鑑みると、低ヨード密度腫瘍面積の方が局所再発率の予後指標になるはずである。しかし低ヨード密度腫瘍面積と局所再発率の間には関連性が認められず、意外なことに低ヨード密度腫瘍面積割合が局所再発率との関連を認めた。この結果を説明する仮説として、再酸素化の影響が考えられる。腫瘍は半径 100~180 μ m 以内の毛細血管から酸素を受け取っており、血管からより遠位に位置する腫瘍細胞は低酸素状態にある。低酸素状態の腫瘍細胞は放射線抵抗性を示すことが明らかになっている。分割放射線療法では、初回照射で毛細血管の近位に存在する酸素化腫瘍細胞のほとんどが壊死する。毛細血管近くの腫瘍細胞が壊死すると毛細血管から離れた腫瘍細胞に酸素が供給され、低酸素細胞が再酸素化される。再酸素化された腫瘍細胞は放射線感受性となりその後の照射で壊死する。このプロセスを繰り返すことで、治療開始前に放射線抵抗性だった低酸素腫瘍細胞を徐々に減らし、完全に根絶することが可能となる。低ヨード密度腫瘍面積割合が小さい腫瘍は、照射の初期段階で壊死する酸素化腫瘍の割合が高くなる。したがって、毛細血管から遠位に存在する低酸素腫瘍細胞が再酸素化される可能性は高く、放射線感受性が高まる。一方、低ヨード密度腫瘍面積割合が増加した腫瘍は、照射の初期段階で壊死する酸素化腫瘍の割合が低い。したがって、毛細血管から遠位に存在する低酸素腫瘍細胞は再酸素化されにくく、放射線抵抗性を維持する可能性が高くなるため、局所再発率が高まる。このため低ヨード密度腫瘍面積割合と局所再発率との間に相関が認められたのではないかと考える。

【結語】低ヨード密度腫瘍面積割合は SBRT 後の予後指標として有用である。