

東海大学大学院令和 5 年度博士論文

Effect on heart and lung doses reduction of
abdominal and thoracic deep inspiratory
breath-hold assuming involved-field
radiation therapy in patients with simulated
esophageal cancer

(模擬食道癌患者における領域照射時に
腹式・胸式最大吸気息止めが心肺線量低減
に与える影響の検討)

指導 菅原 章友 教授

東海大学大学院医学研究科
先端医科学専攻

エリデムトゥ

- ・ この学位申請論文は，The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine に掲載された主要公刊論文を基に作成された．

- ・ The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine に掲載された主要公刊論文の一部を学位論文に用いることに加えて，学位申請論文を機関リポジトリ[電子書庫システム]で公開することの承諾を得ている．

概要

背景:

近年、乳癌の乳房温存術後放射線治療時に心臓や肺等のリスク臓器 (Organs at Risks: OARs) の線量を低減する為に、深吸氣息止め (Deep Inspiration Breath Hold: DIBH) が用いられている。さらに、その吸気の呼吸方法には腹式吸氣息止め (Abdominal-DIBH: A-DIBH) 及び胸式吸氣息止め (Thoracic-DIBH: T-DIBH) があり、乳房温存術後放射線治療時にはその2つの呼吸方法で心臓や肺等の OARs の線量低減効果が異なるという報告がある。食道癌の放射線治療では従来、3次元原体照射法 (Three Dimensional Conformal Radiation Therapy : 3D-CRT) が用いられていたが、食道癌への線量集中性の向上と OARs の線量低減に強度変調回転放射線治療 (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) が有効であるとされ、3D-CRT に代わり広く使用されている。しかし、VMAT により、従来と比べ OARs の線量低減以上にターゲットへ多くの線量を入れる事が出来るようになっているが、心臓や肺への線量は依然として高く、心臓や肺の線量低減による副作用の低減は非常に重要な課題である。そこで、乳房温存術後放射線治療で利用されている A-DIBH や T-DIBH の技術と、VMAT を組み合わせ

る事で, OARs の線量低減が可能ではないかという仮説を立て線量分布計算を用いてシミュレーションを行った.

方法

シミュレーションには左乳房術後温存放射線治療時に撮影された 25 例の自由呼吸 (Free breathing: FB), A-DIBH, T-DIBH の 3 種類の Computed Tomography (CT) 画像を使用した. 輪郭は 3 種類の CT 画像で以下の一定の基準に従って描出した. 初めに胸部中部下部食道癌を想定し, 気管分岐部の高さにある食道から 4.2 cm 尾側の食道までを肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV) として描出し, 臨床的標的体積 (Clinical Target Volume: CTV) は GTV から食道に沿って頭尾方向に 2 cm, 腹背方向および左右方向にそれぞれ 0.5 cm 拡大し, その後, 血管, 椎骨, 気管, および肺を除外した. 計画標的体積 (Planning Target Volume: PTV) は CTV に対して全方位に 0.5 cm 拡大した. リスク臓器 OARs としては心臓全体 (左肺動脈下より心尖部まで), 両肺, 脊髄を描出した. 本研究は, Involved-Field Irradiation (IFI) を想定し, 原発部位とその予防領域を照射する Elective Nodal Irradiation は用いなかった. 線量の最適化と線量計算は治療計画装置

(Eclipse , Varian Medical system, Palo Alto, CA) を使用し，放射線治療装置は Clinac 21EX，X 線エネルギーは 15 MV，181 度から 179 度までの 2 回転の照射とした．線量分布は初めに FB の CT 画像を用いて東海大学医学部附属病院放射線治療科で採用されている食道癌放射線治療の制約を参考に制約を設定し，それに従い線量分布の最適化を実施した．処方線量は 60 Gy の 30 分割として，PTV へ D95% (PTV の 95%の体積に付与される線量) の線量が 60 Gy となるように正規化した．次に FB plan の PTV の線量と同等となるように，なおかつ線量制約を満たすように A-DIBH と T-DIBH の CT 画像を用いて線量分布を計算した．線量指標の比較では PTV は Dmax, Dmean, D95%, D50%, D2%, Homogeneity Index を用いた．OARs は両肺の V40 Gy, V30 Gy, V20 Gy, V10 Gy, V5 Gy, Dmean, 心臓は V40 Gy, V30 Gy, V20 Gy, V10 Gy, Dmean とした．また，FB の両肺輪郭の中心座標を基準に A-DIBH と T-DIBH の両肺の輪郭の中心座標の動きを求め，両者の動きを比較した．線量指標と肺の変位の比較検定には Wilcoxon の符号順位検定を用いた．

結果

PTV の線量指標は FB, A-DIBH, T-DIBH で大きな差はなく同程度

であった．OARs に関して，A-DIBH は FB および T-DIBH に比べて肺の Dmean, V20 Gy, V5 Gy が低く（いずれも $p<0.05$ ），A-DIBH は T-DIBH に比べて肺の線量低減に効果的であった．心臓は V40 Gy と V30 Gy は A-DIBH の方が T-DIBH で低かったが（いずれも $p<0.05$ ），心臓の平均線量は A-DIBH は T-DIBH と同等であった．肺の変位について，A-DIBH は T-DIBH に比べて有意に尾側への動きが大きく，前額面方向への変位は有意に小さかった．また，左右方向は両者の間に有意な差はみられなかった．

考察

本研究の結果から A-DIBH は FB, T-DIBH と比較して肺線量に関して優位性があることが明らかになり，それは肺が A-DIBH 時に T-DIBH と比べて尾側へ変位し，照射野から外れている事が因子の 1 つと考えられる．胸部中部下部食道癌患者の IFI 施行時に DIBH を用いて放射線治療を行う場合，A-DIBH を採用する事で FB や T-DIBH より肺線量を低減できる方法である事が明らかになった．

Keywords: 強度変調回転放射線治療，腹式深吸気息止め法，胸式深吸気息止め法，自由呼吸，食道癌

研究の背景

食道癌は現在、癌に起因する死亡の中で世界第 6 位であり、世界で 8 番目に多い致死的な悪性腫瘍の一つである。食道癌の 95%以上が扁平上皮癌と腺癌であり、リスク因子は扁平上皮癌が喫煙・飲酒・アカラシア、腺癌が胃食道逆流症・肥満・喫煙である。扁平上皮癌は食道の近位 3 分の 2 に発生し、腺癌は遠位 3 分の 1 に発生する。発生地域を比較すると、扁平上皮癌は東アジアから中央アジア一帯とアフリカ大陸の大地溝帯で多く発生しており、腺癌はヨーロッパ、北米、オーストラリアなどの西洋諸国に多い。食道癌は慢性炎症と関連性があり、好中球などの炎症性細胞の活性化によって活性酸素種と呼ばれる酸素由来の分子群が生産され、デオキシリボ核酸の変異とともに発癌を促進する。

進行食道癌に対する標準治療としては術前化学療法後の手術が選択されるが、T1a（癌が粘膜内に留まっている）もしくは T1b（癌が粘膜下層に留まっている）で内視鏡治療後に癌の遺残があるかリンパ節転移がある場合では化学放射線療法の適応となり、また切除不能症例でパフォーマンスステータスが良好の場合も化学放射線療法

が選択される．局所進行癌に対する化学放射線療法の有用性は，ChemoRadiotherapy for Oesophageal cancer followed by Surgery Study (CROSS)試験によって示されている．CROSS 試験は局所進行癌に対するネオアジュバント化学放射線療法 (neoadjuvant chemoradiotherapy : NACRT)+手術併用と手術単独を比較した臨床試験であり，全生存期間を化学放射線療法群と手術単独群で比較すると，扁平上皮癌と腺癌ではそれぞれ 81.6 ヶ月と 21.1 ヶ月，43.2 ヶ月と 27.1 ヶ月であり，局所進行癌の標準治療として化学放射線療法が選ばれている．NACRT のレジメン（薬物療法を行う上で，薬剤の用量や用法，治療期間を明記した治療計画）に関しては，従来，シスプラチン（Cisplatin: CDDP）が選択されており，手術単独と CDDP 20 mg/m²/d を術前に投与した群で 3 年後の生存率を比較すると，それぞれ 16%と 30%であったと報告されている．CDDP は優れた抗腫瘍効果を発揮するが，腎毒性に注意が必要である．CDDP は主に腎臓から排出されるが，尿細管上皮細胞での CDDP 濃度は血中の 5 倍であることが報告されている．CDDP の代わりとしてドセタキセルや，5-フルオロウラシル(5-fluorouracil : 5-FU)の有効性が検討されている．本邦では日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group:

JCOG) 1109 が進行中であり, 5-FU+CDDP 群, 5-FU+CDDP+ドセタキセル群, NACRT (5-FU+CDDP+放射線治療(41.4 Gy/23 fr)) を比較した臨床試験が行われている. 切除不能症例に関しては, 5-FU+CDDP を併用して総線量 60 Gy/30 fr を照射した JCOG9516 の報告があり, 完全奏効率 15%, 生存期間中央値 305.5 日であった.

放射線治療の進歩によって食道癌の治療戦略は徐々に変貌を遂げ, 生存率の延長に大きな寄与をもたらしている. 従って, 放射線治療は食道癌の治療において重要である. 放射線治療には, 3D-CRT, IMRT, VMAT, 小線源治療, 粒子線治療などの照射技法がある. これらの照射技法を実施する場合, 事前に放射線治療施行前に撮影した CT を用いて標的と周囲の正常臓器を CT 画像上で描出する. ここで標的と周囲の正常臓器は国際放射線単位測定委員会 (International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU) の ICRU レポート 50, 62 によって定義された体積に基づいて描出する. 標的は肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV), 臨床的標的体積 (Clinical Target Volume: CTV), 体内標的体積 (Internal Target Volume: ITV), (Planning Target Volume: PTV) に分けられ, 標的周囲の正常臓器は OARs と計画リスク臓器体積 (Planning organ at Risk Volume: PRV) の 2 つに分

けられる。以下に放射線治療計画ガイドラインに示された定義を示す。

- GTV: 肉眼的または画像上で腫瘍の存在と進展を確認することができる体積。GTV には原発巣の他にリンパ節転移も含める。
- CTV: GTV に加えて周囲に浸潤・転移が疑われる領域を含めた体積。
- ITV: 生理的な臓器の移動などによる影響を加味したマージン (Internal Margin: IM) を CTV に付与し、定義される体積。症例によっては ITV を定義せず、 $ITV=CTV$ とする場合もある。
- PTV: 患者の位置決めの際の不確かさや放射線治療装置などの機器による不確かさを考慮したマージン (Setup Margin: SM) を付与し、定義される体積。
- OARs: 標的に処方線量を付与する際に、何らかの有害事象が生じる危険性を伴った正常臓器。
- PRV: OARs に IM と SM を考慮した体積。

放射線治療では通常 PTV を標的とし、PTV に抗腫瘍効果が期待できる線量を付与しつつ、OARs (または PRV) に付与される線量を極力低減させることを目指す。ここで、食道癌に対する放射線治療時の

OARs は心臓，肺，脊髄等であり，PRV は脊髄に対して定義される．食道癌の放射線治療では，PTV の線量を担保しつつ，OARs を低減する為に先述の照射技法が用いられてきた．3D-CRT と IMRT を比較すると，IMRT は 3D-CRT に比べて肺の V20 Gy と心臓の V50 Gy が低く，IMRT は 3D-CRT よりも全生存期間が長い．これは，3D-CRT の場合，CT 画像から得られた 3 次元の解剖学的情報を用いて均一な強度を持つ放射線を多方向から照射するのに対し，IMRT は Multileaf collimator (MLC) を用いて X 線の強度を変調し，多様な方向から標的に対して線量を付与する事が可能であり，その為，標的に対して高線量を，OARs には低線量を付与する事が可能である．また Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic の報告によると，放射線肺臓炎のリスクは肺の V20 Gy の体積を 30-35%以下にし，肺に付与される平均線量を 20-23 Gy 以下にすることを推奨している．IMRT は 3D-CRT に比べて肺の線量を低減できる為，IMRT は 3D-CRT よりも優れた照射法であると言える．近年ではさらに IMRT の代わりに強度変調回転放射線治療（Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT）が施行されるようになってきた．VMAT は回転照射しながら IMRT を行うもので，IMRT よりも照射時間を短縮できるという利点

があるが、OARs に照射される低線量体積が IMRT よりも高くなって
しまうという欠点がある。特に肺の V5 Gy 等の低線量に関しては放
射線肺臓炎のリスクになる可能性が指摘されており、VMAT 施行時
には肺の低線量の低減に注意する必要がある。

心臓と肺の線量低減方法として、近年、乳房温存術後放射線治療で
深吸気息止め (Deep Inspiration Breath Hold: DIBH) が注目されている。
DIBH は呼吸性移動を伴う腫瘍の動きを低減させることで PTV マー
ジン (輪郭の拡張) を小さくすることができる。また、心臓や肺と標
的臓器の距離が離れる事により、心臓や肺の線量を低減可能であり、
さらに、肺の体積が増加する事により相対的に肺の線量を低減でき
る。従来の研究においても DIBH は心臓線量や肺線量の低減に有効
であることが報告されている。DIBH を行う際、通常、腹式呼吸によ
る A-DIBH と胸式呼吸による T-DIBH の 2 つの方法がある。A-DIBH
は吸気時に腹筋を主に使う呼吸法で、胸部より腹部表面が前方へ押
し出され、通常横隔膜が尾側へ大きく下がる。一方、T-DIBH は横隔
膜と胸筋を主に使う呼吸法で、吸気時に腹部より胸部が前方へ押し
出される。左乳癌に対する術後温存放射線治療において A-DIBH と
T-DIBH を比較した報告では、平均心臓線量が A-DIBH, T-DIBH, FB

でそれぞれ 1.6 Gy, 1.5 Gy, 2.7 Gy であり, A-DIBH と T-DIBH の有用性が示されている. しかし, これまで乳癌に対する A-DIBH と T-DIBH を比較した報告はなされているが, 食道癌に対してその有効性を検証した報告はなく, 本研究では A-DIBH や T-DIBH により心臓や肺が照射野から離れる事により, 心臓線量と肺線量の低減できると仮定した. 但し, 胸部中部食道 (Middle thoracic esophagus: Mt) 並びに胸部下部食道 (Lower thoracic esophagus: Lt) 癌の放射線治療の際, CTV が各々甲状腺胸骨上縁から気管分岐下 2 cm 程度, なおかつ気管分岐下 2 cm 程度から横隔膜食道裂孔までと広範囲に及ぶ為, 照射野が心臓, 肺の頭尾側に広くなり, 乳癌と比べて心臓や肺の線量を低減させるのは困難である. その為, 本研究では予防的リンパ節領域は定義せず, 予防的リンパ節領域を照射する Elective Nodal Irradiation (ENI) ではなく, 胸部中部下部食道癌の Involved-Field Irradiation (IFI) を想定した. このように, 本研究では, 胸部中部下部食道癌に対する IFI を VMAT で施行した際, A-DIBH と T-DIBH が心臓や肺線量低減に有効であるか検討した.

考察と展望

DIBH は近年、胸部腫瘍の放射線治療に広く用いられ、主に左乳癌の術後放射線治療に用いられている。これは心臓と乳房との距離をとることで照射野と心臓の距離を離し、心臓線量の低減に寄与している為である。A-DIBH と T-DIBH における OARs の線量比較に関して、Zhao et al.は左乳癌の IMRT での A-DIBH と T-DIBH の線量比較を行い、心臓と肺の平均線量において、A-DIBH が T-DIBH より有意に低かったと報告している。Lorchel et al.は食道癌の放射線治療において、DIBH を用いた心臓の線量を評価し（ただし、A-DIBH と T-DIBH の区別はしていない）、FB と DIBH に対する心臓の V20 Gy, V40 Gy がそれぞれ、19.9%と 13.5%, 22.7%と 16.9%であったと報告している。Gong et al.は食道癌の放射線治療において、VMAT に DIBH（A-DIBH と T-DIBH の区別はない）を用いて心臓と肺の線量を評価しており、DIBH は FB と比較して肺の Dmean と V20 Gy を減少させることを見出したが、心臓の線量は同程度であった。我々は食道癌の放射線治療において、DIBH を用いた VMAT では FB に比べて OARs の線量を減少させることを示した。食道癌に対する DIBH の報告は 3 例あるが、A-DIBH と T-DIBH による VMAT を比較した報告はない。従って、本研究はシミュレーション研究であるが、胸部中部下部食道癌に対す

る A-DIBH と T-DIBH を比較した最初の報告である。

食道癌 T1b 以上の食道癌では予防的リンパ節領域を照射する ENI と予防的リンパ節領域を含めない IFI に分けられ，近年では ENI では肺線量が増加して標的に十分な線量を付与できないという問題があり，ENI ではなく IFI を推奨する報告もある．本研究では予防的リンパ節領域は定義せず，胸部中部下部食道癌の IFI を想定しており，食道癌の放射線治療の照射野としては一般的ではない．しかし，ENI で A-DIBH や T-DIBH を使用すると，予防領域が呼吸とともに拡大してしまう為，線量に差がない事は事前検証で確認済みである。

FB, A-DIBH, T-DIBH における PTV の線量評価は，Dmax, Dmean, D95%, D50%, D2%, HI で 3 つのプランともに有意差がなく，同等であった．放射線の有害事象は腫瘍に対する放射線治療の線量を制限する重要な要因である．食道癌の場合，放射線肺臓炎がよく見られる有害事象であり，肺 Dmean と V20 Gy は放射線肺臓炎の重要な指標となる．また V5 Gy も放射線肺臓炎を誘発する重要な指標であることが報告されている．本研究では肺の Dmean と V20 Gy は A-DIBH のほうが FB と T-DIBH に比べて有意に低かった．肺の V5 Gy に関しては，A-DIBH, T-DIBH は FB と同程度に低値であった．さらに肺の

V40 Gy, V30 Gy に関しても, A-DIBH は FB や T-DIBH と比較して低かった. 従って, 肺の有害事象のリスクは A-DIBH の方が FB や T-DIBH よりも低いと考える. 肺の変位量を比較すると, T-DIBH よりも A-DIBH の方が尾側に変位していた (図 2A). A-DIBH では T-DIBH よりも肺の体積が有意に減少していたが, 肺の尾側への変位は有意であった. 従って, A-DIBH では肺が照射野から尾側へ離れた事により, T-DIBH よりも肺に照射される線量が低下していた事が原因と考えられる.

胸部中部下部食道癌に対する放射線治療では, 心臓も肺と同様, 重要な臓器である. T-DIBH は心臓の V40 Gy と V30 Gy において A-DIBH よりわずかに低かった. また, A-DIBH と T-DIBH のいくつかの心臓の線量指標において, FB より有意に低いものであった. 従って, 心臓の線量は A-DIBH と T-DIBH で同程度であるが, A-DIBH と T-DIBH はともに FB と比較して, 心臓線量の低減において優位な手法であるといえる.

本研究にはいくつかの限界があった. まず本研究は食道癌患者ではなく, 乳癌患者の CT 画像を用いた線量比較研究である為, 食道癌患者に対する評価が必要である. 次に本研究は VMAT に限定されて

おり、3D-CRT や粒子線などの他の照射手法に対する DIBH の有効性を評価するものではない。さらに本研究は予防領域の照射を省略したことに加え、胸部中部下部食道癌の評価に限定している。最後に本研究は線量比較研究である為、胸部中部下部食道癌における A-DIBH の使用による有害事象の頻度など、臨床的評価が必要である。

結論

予防領域の照射を除いた胸部中部下部食道癌患者の DIBH を用いた放射線治療を行う場合、A-DIBH は心臓線量に関しては T-DIBH と同等であるが、肺線量に関しては FB や T-DIBH と比べて優位性があり、肺線量を低減できる方法である事が明らかになった。