

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	竹内 有樹
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Analysis of cardiac toxicity after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer using a biological dose-volume histogram. (生物学的線量体積ヒストグラムを用いた食道癌根治的化学放射線療法後の心合併症の検討)			
論文審査担当者			
主査	教授	竹野 幸夫	印
審査委員	教授	木原 康樹	
審査委員	講師	濱井 洋一	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>食道癌に対する化学放射線療法（CRT）は非外科的治療として重要な役割を担うようになり、長期生存が期待できる治療として確立されている。また長期生存が得られる一方で、放射線照射に伴う晩期有害事象が注目されるようになった。特に食道癌治療の際には心臓へ相応の線量が照射されることとなり、心臓への照射線量と心臓晩期毒性（特に症候性心嚢水）の相関について後方視的に複数の報告が上がるようになった。ただ、それらの報告は心臓への累積線量と心臓晩期毒性との相関を検討したものであった。食道癌の根治的放射線療法とは、原発巣および所属リンパ節領域に広く照射を行った後に、原発巣および転移リンパ節に対して追加照射を行う方法が一般的であり、様々な照射方法がとられる（照射角度、門数、各門の線量ウェイトなど）。それにより、心臓には様々な分割線量が照射される。一般に放射線照射後の晩期毒性は照射 1 回あたりの線量の影響を強く受けることが広く知られており、心臓への最終的な累積線量と晩期毒性との相関を評価するのは誤解を招く恐れがある。生物学的効果線量（BED）とは、さまざまな照射スケジュールでの生物学的効果の比較をするために従来から広く使用されているが、心臓線量の BED への変換と BED ベースの線量-体積ヒストグラム（BEDVH）を用いた照射線量と晩期心臓毒性との関係性を評価した研究は現在までみられない。</p> <p>食道癌に対する根治的 CRT 後の晩期心臓毒性と、BEDVH との関係性を評価することを目的とした。</p> <p>【対象と方法】2001 年から 2016 年の間に根治的 CRT を施行した 359 症例の内、本治療以外による影響を極力排除しうる適格条件を満たした 83 例を対象とした。適格条件は以下の如く、内視鏡的切除を除いて胸部悪性腫瘍の手術歴なし、診断時の重複癌なし、PS が 0-2、50Gy 以上の処方線量、心臓を照射範囲内に含む、CRT 後 2 年以内に転移再発や重複癌を認めない、CRT 後少なくとも 2 年の経過観察ができていないこと、以上を適格条件として設定した。検討する 83 例の治療プランを復元し、心臓および心膜の輪郭描写を行った。各々の治療プランは治療計画支援装置（velocity®）に内蔵されているソフトウェアを用いて BED に換算した。BED の換算式において、心臓および心膜の <math>\alpha/\beta</math> 値は晩期反応の評価の際に最も一般的な 3Gy と設定した。各々の症例の BED 換算の後に作成した BEDVH 上で、心臓および心膜の V5 から V100 まで 5Gy ずつ数値化し、また平均線量も同様に数値化した（心臓 V5=50%とは、5Gy 照射された範囲が心臓体積の 50%に及ぶことを意味する）。晩期心臓毒性に関しては症候性の心嚢水（PE）を抽出した。症候性 PE を生じた群とそうでない群の 2 群において、各々の BEDVH パラメータの有意差を検定し、その内最も大きな有意因子の同定に ROC 曲線を用いた。最終的に個々の症例の背景因子を含めた多変量解析を行った上で、最も症候性 PE に関連の高い BEDVH パラメータとその閾値を同定した。</p> <p>【結果】症候性 PE は 12 例（14%）に認めた。心臓および心膜の V5-V100-BED は、症候性 PE の群の方が有意に高かった（心臓：V5-V95-BED、<math>p &lt; 0.001</math>；V100-BED、<math>p = 0.0053</math> および心膜：V5-V40-BED、V55-V95-BED、<math>p &lt; 0.001</math>；V45-50-BED、V100-BED、<math>p &lt; 0.05</math>）。ROC 曲線では、晩期心臓毒性と最も強く関連するのは心膜 V80-BED と心臓平均線量-BED であり、閾値がそれぞれ 27.38%と 61.7Gy-BED であることを示し</p>			

た。多変量解析により、心膜 V80-BED および平均心臓線量-BED が症候性 PE の独立した危険因子であることが示された（各々  $p < 0.001$ ）。

BEDVH を使用して、心臓の照射線量と症候性 PE の関係を示した。心膜 V80-BED および平均心臓線量-BED は、症候性 PE の最も関連性のある危険因子であった。今回の手法は強度変調放射線治療に代表される高精度放射線治療においても、リスク臓器の線量制約に応用できる原理を持ち、今後の放射線治療の臨床応用が期待される。

以上の結果から、本論文は食道癌に対する化学放射線療法における心臓関連有害事象を改善できる可能性を示唆した点において高く評価される。

よって、審査委員会委員全員は、本論文が著書に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。