

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(医学) 氏名 西岡 健太郎

学位論文題名

膀胱癌に対する画像誘導放射線治療に関する研究 (Studies on image guided radiotherapy for bladder cancer)

第一章:動体追跡装置を用いた膀胱癌に対する画像誘導放射線治療

【背景と目的】筋層浸潤を伴う局所進行膀胱癌に対しては膀胱全摘術と尿路変更術が標準治療とされている。一方、年齢や合併症などの理由で根治的膀胱全摘術が困難な場合や、患者が手術を拒否する場合には、臓器温存を目的とした根治的放射線療法が考慮される。

膀胱は可動性のある臓器であり、また形状変化も考慮する必要があるため、放射線治療の照射野設定の際には治療計画用 CT で認められる標的に加えて 1.5~2cm 程度の広いマージンを加えることが推奨されてきた。しかしながら広いマージンを付加することで膀胱周囲の腸管が広範囲に照射されるため、腸管の治療関連毒性が報告されている。

当科では 1998 年から放射線治療の際に直径 2mm の純金の球を臓器内に挿入し、X 線透視装置で放射線治療中の臓器の動きを追跡する動体追跡治療を開始した。近年、二方向以上の二次元照合画像または三次元照合画像に基づいて治療時の患者位置変位量を三次元的に計測・修正する照合技術の開発が進み、動体追跡を含むこれらの技術を用いた放射線治療のことを画像誘導放射線治療と定義されることとなった。膀胱の様に体内での位置変動が大きい臓器に放射線治療を行う場合に特に画像誘導の有用と考えられる。

当科では 1998 年から泌尿器科と連携し、膀胱癌に対して腫瘍近傍の膀胱壁に金球を挿入して動体追跡装置を用いる画像誘導放射線治療を開始した。1998 年から 1999 年の間の Phase I study(3 症例)で有望な結果が示され、1999 年から Prospective Phase II study を開始・継続してきた。2008 年で目標症例数に達し十分な観察期間を経たため、今回その結果を報告する。

【対象と方法】1999 年 3 月から 2008 年 4 月の間に選択基準(①組織学的に移行上皮癌(尿路上皮癌)を含む ②臨床病期 T2-4N0M0 ③WHO Performance Status 0-2 ④根治的な外科的治療が臨床的に不可能である、または外科的治療を拒否している ⑤金球挿入・根治的放射線治療の同意が得られている)を満たし、除外基準(①膀胱全周性の腫瘍である ②病理学的に移行上皮癌(尿路上皮癌)以外の組織型である)に該当しない 20 症例が登録された。

治療としては、まず膀胱鏡下に可及的な腫瘍切除が行われた後に、全膀胱あるいは所属リンパ節領域を含む骨盤部へ 40Gy/16~20 分割の放射線照射を行った。その後に泌尿器科にて金球挿入となり、腫瘍の存在する膀胱壁に対して 25Gy/10 分割の追加照射(Boost)を施行した。腎機能が良好である症例に対してはネダプラチンによる化学療法を併用した。

治療終了後、3 ヶ月毎に膀胱鏡検査および尿細胞診が施行された。治療関連毒性に関しては National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 を用いて評価した。統計学的な解析は JMP 9.0.3 を用いた。

【結果】観察期間の中央値は 55.5 ヶ月で、生存している患者は全例で 2 年以上経過観察されていた。化学療法は 14 例で併用された。1 名を除く全例で、プロトコルに規定された放射線治療を完遂した。5 年全生存率・疾患特異生存率および無再発生存率はそれぞれ 61%、65%、55% で、5 年局所制御率は 64%であった。8 例で膀胱内再発を認めたが、全例で経尿道的膀胱腫瘍切除や膀胱内薬剤注入療法などの保存的治療が行われ、救済的な膀胱全摘術を施行された症例はなかった。

晩期治療関連毒性に関しては、5 例で放射線性膀胱出血が認められ、そのうち 1 例は内視鏡

的な止血術が必要であったが、その他の症例では保存的治療で改善した。治療後に膀胱内と骨盤内リンパ節に再発した 1 例で、緩和照射として骨盤内の転移リンパ節に放射線治療が行われたところ、初回治療後 1.9 年後に癒着性腸閉塞を発症し開腹術を要した。そのほかには尿路や腸管において Grade2 以上の晩期治療関連毒性を認めなかった。

【考察】筋層浸潤性膀胱癌に対する動体追跡装置を用いた画像誘導放射線治療の治療成績は、従来の放射線治療の成績よりも優れており、膀胱全摘術や近年の選択的膀胱温存療法に匹敵する可能性が示唆された。重篤な治療関連有害事象は少なく、安全に施行可能であった。

【結論】筋層浸潤性膀胱癌に対する動体追跡装置を用いた画像誘導放射線治療は、臨床的に手術不能または臓器温存を希望する患者にとって有望な選択肢となり得ることが示唆された。今後より多くの症例を集積し、有効性や治療後の患者の QOL について評価する必要がある。

第二章: 骨盤部放射線治療時の Cone beam CT に関する検討

【背景と目的】当科では 1998 年から膀胱癌に対して動体追跡装置を用いた画像誘導放射線治療を行っているが、金球挿入に侵襲を伴うことや、動体追跡装置では腫瘍自体が見えず、周辺臓器との位置関係や臓器の体積などの情報も得られないという問題点があった。

近年 kV(キロボルト)X 線撮像装置が搭載された放射線治療装置が普及するところとなり、放射線治療装置に搭載された X 線撮像装置を用いて被写体に円錐状の X 線ビーム(コーンビーム)を照射して回転撮影を行うことで、体軸方向の走査を行わずに CT を撮像することが可能となった。このようにして撮像する CT は Cone Beam CT(CBCT)と呼ばれ、濃度分解能と撮像範囲は限定されるものの、体軸方向の走査が不要となるために短時間で三次元像を取得することができることから、現在最も普及が進んでいる画像誘導技術である。

当院でも CBCT 撮像機能を搭載した放射線治療装置が導入され、2010 年 12 月 20 日から稼働を開始した。当院で膀胱癌を含む骨盤部腫瘍に対して CBCT を用いた画像誘導放射線治療を開始するに当たり、CBCT の安全性・有用性を検証するための前向き観察研究を行った。

【対象と方法】2011 年 4 月 7 日から 6 月 30 日にかけて北海道大学病院で骨盤部へ放射線治療を行った 11 症例で CBCT を撮像した。

安全性・有害事象に関して Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 に基づいて評価した。CBCT 画像の空間分解能・組織分解能の評価として、前立腺全摘出術後の症例を除く 10 症例(男性 6 名、女性 4 名)について、膀胱と前立腺が十分撮像されている CBCT 画像を用いて 5 名の放射線治療医が観測者として治療計画用ソフトウェア上で前立腺および膀胱の輪郭を設定し、作成された輪郭の観測者間の誤差について解析した。

【結果】全症例で CBCT 撮像に起因すると考えられる有害事象を認めなかった。観測者間の誤差のパラメーターとして立体の体積の Coefficient of variation (COV)、立体の generalized conformity index(CI_{gen})および立体の中心座標の標準偏差(σ)を算出したところ、膀胱・前立腺ともに観測者間で高い一貫性が示されたが、特に COV、CI_{gen} においては膀胱において前立腺よりも高い一貫性を認めた。作成した輪郭から形成される立体としての膀胱・前立腺の中心座標の、観測者ごとの誤差の標準偏差(σ)は膀胱・前立腺ともに 1mm 程度であったが、前立腺の頭尾方向においてやや大きく認められた。男女別に分けた場合、いずれのパラメーターでも男女間で有意差は認められなかった。

【考察】骨盤部における CBCT 撮像は安全に施行可能であった。CBCT による膀胱の描出精度は性別にかかわらず高く、膀胱癌に対する放射線治療における画像誘導として CBCT が有用であることが示唆された。

【結論】膀胱癌に対する放射線治療において、CBCT は安全かつ有用であることが示唆された。

【全体の考察および結論】筋層浸潤性膀胱癌に対する動体追跡装置を用いた画像誘導放射線治療は安全かつ有効であることが示唆された。また動体追跡以外の画像誘導法として CBCT も有用であると考えられた。