

令和元年6月19日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16464

研究課題名(和文) 子宮頸癌における中央遮蔽、腔内照射線量を考慮したリスク臓器の耐容線量の同定

研究課題名(英文) Identification of the tolerable radiotherapy dose for risk organs in cervical cancer patients

研究代表者

有賀 拓郎 (Ariga, Takuro)

琉球大学・医学部附属病院・特命講師

研究者番号：60647337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸癌に対して標準治療として行われる外照射と腔内照射の線量を合算し、骨折の発生に関して閾値線量が存在するかを検討した。腰椎や腸骨、仙骨、坐骨では明らかな閾値線量は認められなかったが、恥骨のV30Gy>75%、V40Gy>55%、V50Gy>25%がDVH上の閾値線量を同定でき、このような線量パラメータを持つ症例に関しては有意に恥骨骨折の発生リスクが高まることが同定出来た。現在論文作成を終了しており、投稿作業を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮頸癌の治療に関して、骨折の発生リスクは今までの研究では低く見積もられていた。また、日本の標準照射方法である中央遮蔽を用いた外照射、および腔内照射の線量を両方合算して骨折を起こす閾値線量を示した研究は非常に限られていた。今回この閾値線量を用いることで放射線治療に際して骨折予防をより積極的に行うことが可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We researched the correlation between irradiated dose and pelvic bone fracture for uterine cervical patients which were treated with external beam radiotherapy and intracavitary brachytherapy. Total dose which were using analysis includes external beam therapy doses and intracavitary brachytherapy doses. Although no clear threshold dose was observed in the lumbar spine, ilium, sacrum and sciatic, V30 Gy> 75%, V40 Gy> 55%, V50 Gy> 25% of pubic bone can identify threshold dose on DVH. We identified that patients who had such DVH parameters were significantly suffered pubic fracture. We have finished writing a manuscript and are working on posting.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 放射線性骨折 線量合算

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦において、子宮頸癌の根治照射は中央遮蔽を含む外照射と腔内照射の併用が標準治療であり、本邦のガイドラインにも明記されている。同ガイドラインには外照射を 20-40Gy 施行した後、中央遮蔽を施行するよう明記されている。中央遮蔽は腔内照射時に高線量となる骨盤の正中部分を 3-4cm の幅でブロックして外照射を施行する方法であり、直腸や膀胱などのリスク臓器の線量を低下させる効果があるが、施設毎に中央遮蔽の幅や上縁が一定しておらず、この照射方法を標準治療として用いていない欧米諸国からは子宮頸部の主病変やリスク臓器に照射された線量が不明確になるとの批判があった。しかし、中央遮蔽を用いた本邦の治療スケジュールは欧米の治療成績と比較して同等で、合併症は少ない傾向が認められている。中央遮蔽がリスク臓器に対してどの程度線量低減効果があったかを算出し、晩期合併症発生の閾値となる線量や体積が存在するのかを検討することは非常に重要だと考えられる。

リスク臓器のうち直腸は形態が円柱状でかつ正中に位置する臓器であり、骨構造との位置関係は比較的安定していることに加え、リスク臓器の反応形式としても直列臓器に分類されるため、線量分布の広がりや平均線量と比べて、臓器の一部に照射される高線量域が合併症発生に関して重要であると考えられている。直腸のこのような特性により、二次元的な国際基準点線量 (ICRU38) を用いても晩期合併症の発生閾値線量が示されており、また三次元的な解析でも晩期合併症の発生率は照射された体積と線量に相関関係が認められた。これらを踏まえて、直腸に関しては EQD2 (2Gy 等価線量換算) を用いて腔内照射時に得られる一部の高線量域のみ (D2cc などの標準化された指標) を使用することで、閾値線量の同定が行われている。しかし、欧米からの発表の指標はほとんどが中央遮蔽を用いていないため、本邦の実臨床と比較して直腸に関しては高線量が許容されていると考えられ、簡単な外挿は直腸合併症を増加させる懸念がある。また、腔内照射で照射される高線領域は子宮頸部と直腸の位置関係によって中央遮蔽部分にあることも、遮蔽外に存在することもありうる。この点において、先の指標を参考にしながらも、本邦の直腸線量指標を検討することは意義があると考えられる。

他のリスク臓器、特に膀胱は並列臓器に分類される臓器であり、局所の高線量以外にも平均線量や線量体積ヒストグラム (DVH) に表される各線量域ごとの体積が被曝する線量の大小によって有害事象の発生率が変化すると考えられる。膀胱に関しては同様に定義されている国際基準点では線量と合併症発生率の相関関係を示すことが難しい状況であり、さらに、S 状結腸や小腸に関しては基準点の確立が難しい現状がある。小腸に関しては膀胱と同様に DVH 上で複数の線量域における体積が重要な予測因子になると考えられる。直腸以外の臓器で予測が困難な理由として、各臓器が直腸と比較して位置移動や容量変化が大きいこと、さらに腔内照射による位置移動や高線量域の変化が大きいことがあげられる。子宮頸癌は標準治療として外照射に加え、子宮および腔内にタンデム・オポイドと呼ばれる器具を挿入して腔内照射を行うが、器具挿入のため子宮や膣の形や位置が偏移・変形してしまう。結果として子宮とリスク臓器の位置関係は外照射時とは異なるものとなり、3 次元的に線量を合算することが今までは困難であった。本研究の先行研究として、我々は子宮頸部、体部、直腸、膀胱の照射中の位置移動を放射線治療装置寝台に付属した cone beam CT (CBCT) を用いて解析を行った結果、膀胱の位置移動が大きく、直腸の位置移動は膀胱と比較して小さいという結果を得た。また、子宮体部は膀胱と相関する形で頭尾および背腹方向の移動が大きく、さらに子宮頸部は腫瘍自体が照射に伴い縮小することによる偏位や移動が認められることが明らかとなった。MIM software 社の MIM Maestro™ を使用し、各腔内照射における線量分布を 2Gy 等価線量 (EQD2) に換算することにより等線量曲線として CT 上に表示できるうえ、臓器の変形や移動を deformable reconstruction という手法を用いることで任意の CT 上に変形再現することが可能となり、それに併せた線量分布の合算が可能となった。複数回の腔内照射では各回毎にリスク臓器が被曝する高線量位置や各線量の等線量曲線の形態が異なっていると考えられるが、これを合算して検討することが可能になる。また、中央遮蔽の分布も同様に合算することで、中央遮蔽を含む外照射、腔内照射すべてを合算してリスク臓器に対して照射されている線量が三次元的に解析可能になると考えられる。閾値線量や DVH 上の指標を同定することにより、より安全な放射線治療が施行できるようになると考えられる。また、このようなリスク臓器の DVH パラメータを明確にすることで、本邦においても来たる将来に子宮頸癌においても標準の照射方法になるであろう強度変調放射線治療 (IMRT) において、各リスク臓器に対して線量制約として達成すべき指標が明確になる。諸外国と比較して中央遮蔽が挿入されていることにより、腫瘍は低い線量であるにも関わらず同等の治療成績であり、また、直腸膀胱の線量低下も得られているため、低い合併症発生率を誇る本邦の治療線量を維持しながら次代の照射方法に移行する一助となる点において、本研究は価値あるものと考えられる。

### 2. 研究の目的

子宮頸癌に対する放射線治療において、中央遮蔽を含む全骨盤照射と腔内照射の線量を 3 次元的に合算して、腫瘍およびリスク臓器に照射された実際の線量を評価し、腫瘍制御率や合併症発生率に関する線量体積ヒストグラム上の指標を同定すること。

### 3. 研究の方法

#### 1) 外照射計画時の CT 撮影

外照射計画のための CT simulation において、排便排尿後 1 時間後の CT 撮影を行っている。標的臓器として子宮頸部および体部の外輪郭、リスク臓器として直腸（充実臓器として外壁のみ含む）、膀胱（同様に充実臓器として外壁のみ）、S 状結腸（同様に外壁のみ）、小腸（同様に外壁のみ）、腹腔の輪郭を描出する (contouring)。本 CT シリーズをすべての基本シリーズとして、以下の deformable reconstruction で得られた線量分布図は同 CT に合算する形をとる。腸管および腹腔に関しては、腸管の蠕動があるため、リスク臓器の移動に伴う不確実性を加味するために腹腔を contouring するが、術後外照射の先行研究<sup>1)</sup>では腸管そのものを contouring した方が有意な指標になるとの報告もあるため、両者をとる方向とした。

#### 2) 照射時の CBCT

位置照合のために隔日で撮影している CBCT にて 1) と同様の contouring を行う。CBCT は子宮頸部を中心に撮影するものとするが、頭尾方向に撮影範囲の制限（当院では 15cm 程度）があるため、不足部分は計画用 CT で補完する。腸管等の差が著しい場合は、週 1 回程度を目安に再度の CT 撮影を検討する。

#### 3) 腔内照射時の CT 撮影

腔内照射時にもタンデム・オボイドを挿入した状態で CT を撮影する。当院では腔内照射時に小腸線量を下げするため、症例ごとに MRI や CT、エコーを確認して有用であると判断された症例に関しては、膀胱内に 150mL 程度の生理食塩水を注入しているが、今回の検討でも同様に膀胱容量を 150mL にした状態で CT 撮影を行う。こちらも 1) と同様の contouring を行う。

#### 4) 線量分布の合算および統計解析

両者の contouring、線量分布を合算する際は MIM Maestro<sup>TM</sup> を使用する。基本的には CT 値およびリスク臓器の輪郭情報を元にした変形合算 (deformable reconstruction) を施行し、全スライスを確認の上、必要に応じ reg refine と呼ばれる変形箇所の調整を絞る機能で位置座標を調整する。

特に、3) で取得する CT は子宮とリスク臓器の位置関係が外照射時と著しく異なるため、注意を要する。子宮が頭側に移動し、前後に腹腔および腸管が落ち込む形となるため、腸管走行を連続して追ひ、膀胱子宮窩側に移動するものと直腸子宮窩側に移動する腸管を同定する。reg refine を用いてこれらの腸管を simulation 時の腸管位置と重なるように調整をする。

### 4. 研究成果

前述の方法にて各種臓器を contouring 後、腔内照射線量の合算作業を行ったが、子宮の臓器移動とそれに伴うリスク臓器の移動が著明で、精度を担保した状態での解析は困難と考えられた。そこで臓器移動が少なく、線形合算が可能な骨に焦点を絞り、骨折と腔内照射線量の寄与に関して検討してゆく方向に計画を修正した。骨に関しては恥骨に対する線量基準が求められた。具体的には恥骨の V30、V40、V50 に関して DVH 上の閾値線量を同定できた。現在論文を作成終了し、投稿作業に入っている。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Kusada T, Toita T, Ariga T, et al. Computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervical cancer: correlations between dose-volume parameters and clinical outcomes. *Journal of Radiation Research* 2018; 59: 67-76. 10.1093/jrr/rrx065.  
査読有

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：

番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者  
なし

(2)研究協力者  
研究協力氏名：草田 武朗  
ローマ字氏名：Kusda Takeaki

研究協力者氏名：石川 和樹  
ローマ字氏名：Ishikawa Kazuki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。