

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：84409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16501

研究課題名（和文）患者志向の頭頸部癌高精度放射線治療計画法の確立に向けた新規有害事象予測モデル構築

研究課題名（英文）Study on constructing novel prediction model for adverse events following radiation therapy for head and neck cancer

研究代表者

平田 岳郎（Hirata, Takero）

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター（研究所）・その他部局等・特別研究員

研究者番号：20777916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は放射線治療後の甲状腺機能低下症、唾液分泌障害、味覚障害を対象として、客観的検査値の変化及び患者の自覚症状の変化の双方について、既存の報告にないパラメータも用いた新規予測モデルを構築することを目的とした。種々の臨床因子や放射線治療における線量体積因子のうち、甲状腺に照射される放射線量の中央値が甲状腺機能低下の有意な予測因子として見出された。一方、患者の臨床因子や口腔・喉頭・大唾液腺（耳下腺および顎下腺）に照射される放射線量と、口腔水分量の低下、患者申告の自覚症状悪化（口腔・咽喉頭の乾燥感や味覚の変化に関するアンケート結果）の関係を解析したが、予測因子を見出すには至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、甲状腺機能低下症の発症リスク低減を目指した個別化放射線治療計画（甲状腺に照射される放射線量の制約の設定）に応用可能であり、臨床導入により対象患者の利益に直結するものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to establish prediction models for hypothyroidism, xerostomia and dysgeusia following intensity modulated radiation therapy (IMRT) or volumetric modulated arc therapy (VMAT) for head and neck cancer. We demonstrated a prediction model for hypothyroidism based on the median thyroid dose. This model is applicable to radiotherapy planning for patients with head and neck cancer. We could not reveal any predictive factors for xerostomia or dysgeusia. Future studies are necessary to construct a risk model for xerostomia or dysgeusia.

研究分野：放射線科学

キーワード：高精度放射線治療 有害事象予測

1. 研究開始当初の背景

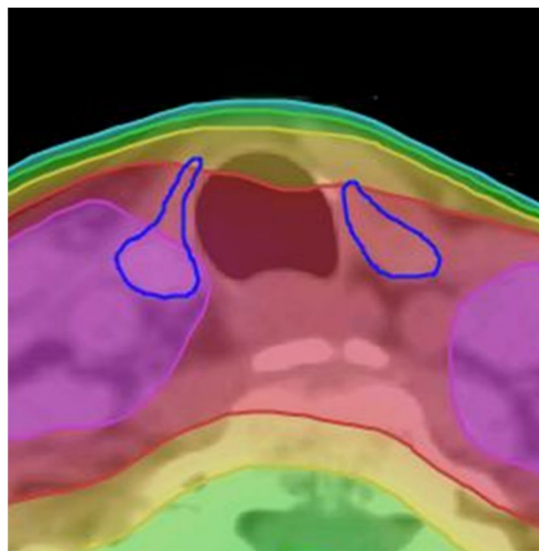
咽頭癌、喉頭癌をはじめとする頭頸部癌の治療において、化学放射線療法は重要な役割を占めている。頭頸部癌に対する外科的治療は患者の生活の質を著しく低下させることが多く、形態や発声・嚥下などの機能を温存できる点で放射線治療に期待される役割は大きい。国内外の治療ガイドラインでも、原発部位、病期によっては(化学)放射線療法が治療の第一選択と位置付けられている。一方で、頭頸部癌に対する放射線治療の照射野内には多くの正常組織が含まれるため、甲状腺機能低下症、唾液分泌障害、味覚障害等をはじめとするさまざまな有害事象が問題となる。

甲状腺機能低下症により甲状腺ホルモン分泌量の低下が起こると、全身の代謝が低下し、多種多様な臨床症状を呈しうる。放射線治療後の甲状腺機能低下症は甲状腺ホルモン剤(レボチロキシン)服用により治療可能だが、原則として不可逆性であり、治療介入をする場合は永続的にレボチロキシンを投与する必要がある。唾液分泌障害についても治療後完全な回復が得られないことがしばしばあり、患者の苦痛につながるのみならず、歯科的なトラブルや誤嚥性肺炎等のリスクファクターにもなる。これらの有害事象発症のリスクを低減した治療計画を立て、発症を予防する意義は大きいと考えられる。

有害事象のリスク因子については多くの報告があり、放射線治療の線量依存性にリスクが上昇するといわれている。強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT)およびその発展形の強度変調回転治療(Volumetric Modulated Arc Therapy; VMAT)は近年発展してきた技術であるが、これは事前にコンピュータ上で最適化計算を行い、照射野を複雑に制御しながら放射線治療を行うことで、高エネルギーX線の線量分布を不均一に形成する技術である。この技術によりがん病巣への高線量投与と周囲の正常組織に照射される線量の低減を両立させること、ひいては治療成績の向上と有害事象の軽減を両立させることが期待できる。

IMRT/VMATを行う際には各臓器に照射される線量に制約を設けて治療計画が行われるため、どの程度の放射線量が、各臓器の中のどの程度の体積に照射されると有害事象発症リスクが高くなるか、という予測モデルが重要となる。甲状腺機能低下症や唾液分泌障害、味覚障害についての予測モデルも報告があるが、リスク臓器内に投与される放射線量が不整形の分布を示す(図) IMRT/VMATの特徴を考慮すると、既存の予測モデルはIMRT/VMAT施行症例に対しては必ずしも応用できない可能性がある。我々は先行研究において、既存の有害事象予測モデルの有用性はリスク臓器内の線量分布の均一性に依存することを明らかにした。そのためIMRT/VMAT施行例についての有害事象予測のためには新規性のあるモデルを構築することが必要と考え、本研究を着想した。

図 IMRT/VMATの放射線量の分布図(等線量曲線)
青線は甲状腺の輪郭を示す。甲状腺内で部位により照射線量が異なっており、不均一な線量分布となっている



研究代表者の先行研究文献(平田ら 臨床放射線 2016;61:1097-1104)より引用

2. 研究の目的

頭頸部癌に対するIMRT/VMAT後の有害事象予測については未だ確立した方法が存在するとは言い難く、予測モデルの確立は急務といえる。特に甲状腺や唾液腺、舌、喉頭、咽頭に対しての照射の影響については世界的にみてもまだ十分なデータが存在していない。

本研究は、放射線治療後の甲状腺機能低下症、唾液分泌障害、味覚障害を対象として、客観的検査値の変化及び患者の自覚症状の変化の双方について、既存の報告にないパラメータも用いた新規予測モデルを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 甲状腺機能低下症予測モデルの構築

当施設で治療を受けた患者のデータを遡及的に解析した。全症例で放射線治療計画 CT が撮影（原則としてヨード造影剤を使用）され、2-2.5 mm のスライス厚の画像が作成されていた。放射線治療計画装置に取り込んだ CT 画像上で患者ごとの甲状腺の輪郭入力を行い、各患者の放射線治療計画と重ねあわせて甲状腺に照射された放射線の線量・体積に関する各種パラメータを算出した。各患者は放射線治療後、半年毎に甲状腺機能に関する血液検査を受けており、一般的に甲状腺ホルモン補充療法の適応とされる、甲状腺刺激ホルモン $\geq 10 \mu\text{IU/mL}$ への上昇をイベントとして、予測因子を検討した。まず単変量解析として、カテゴリー変数（性別、癌の原発部位、癌の病期、頸部手術施行歴の有無、薬物療法併用の有無）については Fisher の正確検定を、連続変数（年齢、喫煙に関するプリンクマン指数、放射線治療の線量体積因子）については線計回帰を用いた。単変量解析に引き続き、Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

(2) 唾液分泌障害・味覚障害予測モデルの構築

当施設で頭頸部癌に関する放射線治療を受ける患者に対し、研究に関するインフォームド・コンセントを行い、同意を得た患者に、自覚症状のアンケート（口腔咽喉頭の乾燥、食事摂取状況、味覚の変化に関するもの）および口腔水分量測定装置による測定への協力を依頼した。アンケートの記入および口腔水分量測定は放射線治療開始直前、放射線治療期間中 1 週間毎および治療後の 1、3、6 か月後、以降半年ごとに行った。甲状腺機能低下症に関する研究対象と同様、全症例で放射線治療計画 CT が撮影され、放射線治療計画装置上に取り込んだ CT 画像上で各患者の口腔、喉頭、大唾液腺（耳下腺および顎下腺）の輪郭入力を行い、症例ごとの放射線治療計画からそれぞれの部位の線量・体積に関する各種パラメータを算出した。治療前と比較しての自覚症状の悪化、口腔水分量測定値の低下をイベントとして予測因子を検討した。甲状腺機能低下症に関する解析と同様、単変量解析と多変量解析を行った。

4. 研究成果

(1) 甲状腺機能低下症

一般人口では甲状腺機能低下症は女性に多く発症するとされているが、放射線治療後甲状腺機能低下症の発症に性差は認めず、その他臨床因子も予測因子としては見いだされなかった。

放射線治療における線量体積因子のうち、甲状腺に照射される放射線量の中央値が甲状腺機能低下の有意な予測因子として見出された。頭頸部癌放射線治療後の甲状腺機能低下症予測モデルについての既存の報告では、甲状腺に照射される放射線の平均線量および甲状腺の体積が予測因子として提唱されているが、線量中央値を用いた報告は稀少である。平均値でなく中央値が有用である点は IMRT/VMAT の不均一な線量分布を反映した結果であると考えられた。

甲状腺機能低下症は患者の生活の質に大きく影響するといわれている。放射線治療の高精度化により綿密な治療計画を立てることが可能となり、治療効果の向上だけでなく、治療後の有害事象予防もより重要視されてきている。本研究結果は、甲状腺機能低下症の発症リスク低減を目指した個別化放射線治療計画（甲状腺に照射される放射線量の制約の設定）に応用可能であり、臨床導入により対象患者の利益に直結するものである。

(2) 唾液分泌障害、味覚障害

アンケート調査を初年度より開始し、平成 31 年 3 月末の時点で 324 名の患者の協力を得た。

これら患者の臨床因子や口腔・喉頭・大唾液腺（耳下腺および顎下腺）に照射される放射線量と、治療期間中、治療直後の急性期症状について、口腔水分量の低下、患者申告の自覚症状悪化（アンケート結果）の関係を解析したが、症状の予測につながる因子を見出すに至らなかった。

今後解析手法を変更しての再検討、および治療後の中長期的な症状変化につながる線量・体積因子が存在するかの検討のため、新たな研究を立案することを計画している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----