

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

(江原 雅之) 印

(学位論文のタイトル)

Evaluation of Threshold Dose of Damaged Hepatic Tissue After Carbon-ion Radiotherapy Using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI

(Gd-EOB-DTPA造影MRIを使用した重粒子線照射域の肝障害の閾値線量評価)

(「論文目録(様式3)」の主論文の部分を記載する。英文の場合は和訳をつける。)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

## 【背景と目的】

近年の治療精度向上に伴い、肝細胞癌を対象とした放射線治療の需要が増加している。粒子線治療である重粒子線と陽子線は、従来のX線と比較して線量分布に優れるため、正常肝実質を温存しつつ腫瘍に高線量を投与することが可能である。加えて重粒子線治療はDNAの二本鎖切断を起こしやすいことから、高い生物学的効果を有する。放射線の種類によるX線やガンマ線を基準とした効果の違いは、生物学的効果比(relative biological effectiveness [RBE])と呼ばれ、重粒子線の悪性腫瘍に対するRBEはおおよそ3である。「物理線量(Gy)」にRBEを掛けたものが「生物線量Gy (RBE)」となる。

ガドセト酸ナトリウム(Gd-EOB-DTPA)は、肝特異的有機アニオントランスポーター(OATP1B3)を介して肝細胞に取り込まれる性質をもつMRI用造影剤である。これは肝臓の解剖と機能の両者を同時に評価可能とし、肝切除後の肝機能予測などにも利用されている。放射線照射によって肝細胞機能が低下した領域は、Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で低信号域として描出される。この原理を用い、X線あるいは陽子線の照射領域と信号変化を比較することによって、肝細胞機能障害の閾値線量を評価した報告はすでに存在する。しかし重粒子線治療では同様の報告がなく、X線治療の経験に基づいて肝臓の耐容線量を推定しているのが現状である。

重粒子線はX線とは異なる生物学的効果をもつことから、肝障害を起こす閾値線量にも差異があると考えられる。放射線誘発性肝障害は、肝臓悪性腫瘍の放射線治療の際に最も問題となる有害事象の一つであり、肝臓の耐容線量を知ることは重粒子線治療の安全性向上のための重要な課題となっている。

このような背景のもと、本研究はGd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相を用いて肝悪性腫瘍の重粒子線治療後の放射線誘発性肝障害が起こる閾値線量を求め、さらにこれに影響を与える因子について探索することを目的とした。

## 【研究の方法】

2015年4月から2018年3月に肝細胞癌を対象とした重粒子線治療が実施され、治療終了3ヶ月後に当院でGd-EOB-DTPA造影MRIが撮影されている症例を対象とし、後方視的に研究を行った。除外基準は、1) 重粒子線治療の対象病変がそれ以前に放射線治療を受けていること、2) 3ヶ月後のMRIが3

テスラMRI装置以外で撮影されていること、3)治療計画画像と治療後画像の不一致性を測る指標 (concordance coefficient [CC])が0.7を下回っていること、とした。

電子カルテと治療計画ソフトウェア (MIM Maestro [MIM Software Inc., Cleveland, OH])にて患者情報、治療前腫瘍体積、治療前肝臓体積、線量分布とdose-volume histogramを得た。

対象となる症例では、2種類のMRI装置 (Prisma and Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)のいずれかを用いて、Gd-EOB-DTPA注入20分後の肝細胞相が撮影された。これを治療計画ソフトウェアに送信し、まず治療計画CTとの融合画像を作成した。治療後のMRI画像上で治療により信号が変化した範囲 (focal liver reaction [FLR])と残存腫瘍をマーキングしてそれぞれの体積を測定した。治療により腫瘍の体積が変化するため、変化分を3ヶ月後の肝細胞相の信号変化体積から減じることによって体積変化を補正し、corrected FLR [cFLR]体積を算出した。cFLRをdose-volume histogramと照合し閾値線量を求めた。

治療計画CTと治療3ヶ月後MRIを融合させたときの照射域の不一致性が強い場合は、この方法で閾値線量を算出することは不適切と考えられるため、不一致性の高い (CCが0.7未満)症例は解析から除外した。CCの算出においては、閾値線量の照射領域を融合画像上に表示し、これをhighly irradiated area (HIA)とし、FLRとHIAの共通領域の体積を計算して、これがFLR体積の中にどれくらい含まれているかを計算した ( $CC = \text{HIA体積} \cap \text{FLR体積} / \text{FLR体積}$ )。

統計解析は閾値線量を目的変数として、年齢、線量、線量分割回数、Child-Pugh score、治療前肝臓体積、治療前腫瘍体積を説明変数として重回帰分析を行った。

#### 【結果】

72例の症例から除外基準に該当した12例を除外し、60例を解析対象とした。閾値線量中央値は、Child-Pugh Aの症例で51.6、51.9、51.8 Gy (RBE) (分割回数4回、12回、全体)、Child-Pugh Bの症例で27.0、28.8、27.0 Gy (RBE)であった。1例のみChild-Pugh Cの症例があり、閾値線量は16.1 Gy (RBE)であった。

重回帰分析では、Child-Pugh scoreのみが閾値線量の説明変数として有意であり ( $p < 0.001$ )、Child-Pugh scoreの低下に従って閾値線量が低下した。照射分割回数による閾値線量の差は観察されなかった。

#### 【考察】

重粒子線治療における閾値線量中央値は、Child-Pugh AではX線におけるそれ (30.5 Gy) より高く、Child-Pugh Bではほぼ同等 (25.2 Gy)であった。Child-Pugh Aにおける重粒子線治療は、X線治療と比較して物理的な線量分布上のメリットに加えて、生物学的にも肝機能の温存に優位性がある可能性を示唆する結果と考えられる。一方、Child-Pugh BではX線と同等の閾値線量であり、同様に肝障害の出現に注意する必要がある。今回の閾値線量から推定されるRBEは、Child-Pugh Aで1.77、Bで2.80であり、Child-Pugh AにおけるRBEは、マウスによるデータ (1.86) にほぼ一致している。閾値線量に影響を与える因子はChild-Pugh分類のみであった。X線治療では照射分割回数が生物学的効果に影響を与えるが、重粒子線治療では分割回数による閾値線量の差はなかった。重粒子線のような高い線エネルギー付与 (linear energy transfer [LET]) の放射線は、線量分割による影響が少ないと考えられる。

結論として、肝臓を対象とした重粒子線治療後の放射線誘発性肝障害が起こる閾値線量はChild-Pugh AにおいてX線よりも高い値となり、治療前肝機能のみが閾値線量に影響を与える因子であった。本研究の成果は肝臓悪性腫瘍に対する重粒子線治療の安全性向上と治療計画の最適化に資する重要な情報となると考えられる。