

氏 名 内田 泰樹

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第802号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項

学 位 授 与 年 月 日 平成30年 3月 9日

学 位 論 文 題 目 Exclusion of emphysematous lung from dose-volume estimates of risk improves prediction of radiation pneumonitis

(気腫性肺病変を除外した線量容積リスク評価は放射線肺臓炎発症予測を改善させる)

審 査 委 員 主査 教授 清水 猛史

副査 教授 宇田川 潤

副査 教授 等 誠司

論 文 内 容 要 旨

*整理番号	809	(ふりがな) 氏 名	うちだ やすき 内田 泰樹
学位論文題目	Exclusion of emphysematous lung from dose-volume estimates of risk improves prediction of radiation pneumonitis		
<p><研究の目的></p> <p>喫煙は肺癌の原因であると同時に慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の原因でもある。しかし、COPD 病変が放射線肺臓炎の危険因子か否かは明らかとなっていない。また、これまで、平均肺線量 (MLD) や 20Gy 以上照射された肺の全肺容積に対する比率 (V20%) といった線量容積パラメータが一般的な放射線肺臓炎予測因子として用いられているが、最も正確なものがなにかを検討した研究は今までにない。本研究の目的は二つあり、一つは COPD 病変が放射線肺臓炎の危険因子かどうかを明らかにすること、もう一つは放射線肺臓炎発症を最も正確に予測する線量容積パラメータを見いだすことである。</p> <p><方法></p> <p>2010 年 6 月から 2015 年 7 月までに当院で放射線治療を受けた肺癌患者 100 人を対象として放射線肺臓炎発症リスクについて後方視的に検証した。放射線肺臓炎は Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.03) を用いて評価した。主要評価項目は症候性、すなわち Grade 2 以上の放射線肺臓炎発症とし、副次的評価項目は Grade 3 以上の放射線肺臓炎発症とした。本研究では、線量計画時の自由呼吸下 CT 画像を用いて解析を行った。自由呼吸下の CT であるため、呼気時の CT 画像に近いと考え、気腫性病変は -856HU をカットオフ値として解析した。従来からの放射線肺臓炎予測因子である平均肺線量、一定線量以上照射された肺の全肺容積に対する比率 (2Gy 以上 : V2%、5 Gy 以上 : V5%、10Gy 以上 : V10%、20Gy 以上 : V20%、30Gy 以上 : V30%) やそれらに対応する、気腫性病変を除くパラメータを計算し、放射線肺臓炎発症との関係についてロジスティック回帰分析を用いて解析した。各々のパラメータ同士をオッズ比、P 値だけでなく、AUC、赤池情報量基準 (AIC)、ベイズ情報量基準 (BIC)、integrated discrimination improvement (IDI)、net reclassification improvement (NRI) で比較し評価した。</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

別紙様式3の2（課程博士・論文博士共用）

（続紙）

<結果>

放射線肺臓炎発症は Grade 1 が 24 人、Grade 2 が 12 人、Grade 3 が 13 人、Grade 4 が 1 人、Grade 5 が 1 人であった。

患者背景の中では線量容積パラメータ以外に間質性肺炎合併と抗癌剤投与の有無が症候性放射線肺臓炎発症との間に有意な相関を認めた。このことから間質性肺炎合併の有無と抗癌剤投与有無を調整して各々の線量容積パラメータをロジスティック解析にて解析した。

従来からの線量容積パラメータである平均肺線量 (MLD) や一定線量以上照射された肺容積の全肺容積に対する比率 (V2%、V5%、V10%、V20%、V30%) とともに、新たに一定線量以上照射された肺容積自体 (2Gy 以上 : V2、5Gy 以上 : V5、10Gy 以上 : V10、20Gy 以上 : V20、30Gy 以上 : V30) や、一定線量以上照射された肺容積から気腫性病変を除いたもの (2Gy 以上 : V2 - LAV2、5Gy 以上 : V5 - LAV5、10Gy 以上 : V10 - LAV10、20Gy 以上 : V20 - LAV20、30Gy 以上 : V30 - LAV30)、従来からの線量容積パラメータから気腫性病変を除いたパラメータのいずれもが放射線肺臓炎と相関を示すことが分かった。一方気腫性病変の容積 (LAV) や一定線量以上照射された気腫性病変 (2Gy 以上 : LAV2、5Gy 以上 : LAV5、10Gy 以上 : LAV10、20Gy 以上 : LAV20、30Gy 以上 : LAV30) は放射線肺臓炎発症との相関を認めなかった。副次的評価項目である Grade3 以上の放射線肺臓炎発症でも、概ね同様の結果が得られた。オッズ比、P 値、AUC、赤池情報量基準 (AIC)、ベイズ情報量基準 (BIC)、integrated discrimination improvement (IDI)、net reclassification improvement (NRI) で比較したところ、従来からの線量容積パラメータも含め、どの線量容積パラメータについても気腫性病変を除いた場合が除かなかった場合よりも正確に放射線肺臓炎を予測することがわかった。なかでも 30Gy 以上照射された肺容積から気腫性病変を除いたものを全肺容積から気腫性病変を除いたもので割った値 $[(V30-LAV30)/(TLV-LAV)]$ が最も正確に症候性放射線肺臓炎を予測することがわかった。(AUC 0.894、IDI 0.064)

<考察>

本研究より、一定線量以上照射された肺容積自体も放射線肺臓炎発症と相関することが示されたが、一定線量以上照射された肺容積から気腫性病変を除いたものがさらに正確に放射線肺臓炎発症を予測することが明らかとなった。放射線肺臓炎を最も正確に予測する線量容積パラメータは 30Gy 以上照射された肺容積から気腫性病変を除いたものを全肺容積から気腫性病変を除いたもので割った値 $[(V30-LAV30)/(TLV - LAV)]$ であった。本研究の限界としてサンプルサイズが少ないこと、後方視的研究であること、間質性肺炎の画像的定量評価できていないこと、欠損データがあったため肺機能を評価できていないこと、サンプルサイズに比して多数の変数を多変量解析で評価していることが挙げられる。

<結論>

気腫性病変を除く肺容積を用いると放射線肺臓炎リスクをより正確に予測することがわかった。最も正確に予測する線量容積パラメータは 30Gy 以上照射された肺容積から気腫性病変を除いたものを全肺容積から気腫性病変を除いたもので割った値 $[(V30-LAV30)/(TLV - LAV)]$ であることがわかった。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	809	氏名	内田 泰樹
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文では慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に対する放射線肺臓炎の発症リスクについて、気腫性病変を除く線量容積パラメータを用いて検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 従来から報告されている一定線量以上照射された肺容積を全肺容積で割った値だけでなく、一定線量以上照射された肺容積自体も放射線肺臓炎発症と相関関係がある。2) 一定線量以上照射された肺容積から気腫性病変部分を除いたものは一定線量以上照射された肺容積単独より、放射線肺臓炎発症予測を正確なものにする。3) 一定線量以上照射された肺容積から気腫性病変を除いたものを、全肺容積から気腫性病変を除いたもので割った値は、より正確に放射線肺臓炎発症予測を可能にする。4) 平均肺線量よりも気腫性病変を除く肺の平均線量の方が、より正確に放射線肺臓炎発症を予測する。5) 全てのパラメータの中で 30Gy 以上照射された肺容積から気腫性病変を除いたものを、全肺容積から気腫性病変を除いたもので割った値が、最も正確に放射線肺臓炎を予測する。6) 照射容積が一定である場合、照射野の気腫性病変が多いほど、放射線肺臓炎リスクは間接的に低くなる。 <p>本論文は、COPD 患者の放射線肺臓炎発症予測について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 586 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 30 年 1 月 29 日)</p>			