

京都大学	博士（医学）	氏名	小川彩加
論文題目	Study on the analysis of gastrointestinal positional variations and the efficacy of online adaptive radiation therapy for improving the treatment outcomes of locally advanced pancreatic cancer. (局所進行膵癌に対する放射線治療成績の向上を目的とした消化管位置の変動解析と即時適応放射線治療の有用性に関する研究)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>局所進行膵癌は極めて予後が悪く、放射線治療を含めた集学的治療、さらに放射線量の増加を含めた治療強度の上昇による成績向上が期待される。強度変調放射線治療(IMRT)を代表とする照射技術の進歩に伴い、一部の施設では腫瘍の線量増加が試みられているが、膵周囲の消化管は日々変形するため消化管毒性が常に問題となる。従来は初期治療計画のまま照射していたが、新たに即時適応放射線治療という技術が導入され、その日の臓器形状に合わせた治療計画を毎回作成することが可能となった。</p> <p>本研究は、膵癌のIMRTプロトコルを変更した際に経験した一連の晩期消化管毒性とその原因を評価した上で、即時適応放射線治療の有用性を検討したものである。</p> <p>はじめに、膵癌に対するIMRTにおいて治療計画時の計画危険臓器体積(PRV)マージンおよび照合方法が晩期消化管毒性に及ぼす影響について研究を行った。2016年から2020年にかけて京都大学医学部附属病院にて15回の呼気息止めIMRTを施行した37人の局所進行膵癌患者を解析した。この間、腫瘍線量の増加による成績向上を期待して、腫瘍やその周囲に留置した金属マーカーを用いた照合を採用し、照射時の腸管の位置変動を考慮したPRVマージンを縮小させるプロトコルに変更した。23人は従来の広いPRVマージンと軟部組織による位置照合を用いたプロトコルAで、14人は狭いPRVマージンと金属マーカーによる位置照合を用いたプロトコルBで治療された。グレード3以上の晩期消化管毒性はプロトコルAでは1人(4.3%)のみであったが、プロトコルBでは6人(42.9%)に発生した。一方で2年局所制御率はプロトコルAでは33.3%に対し、プロトコルBでは90%と良好であった。初期治療計画時の線量はプロトコルA、Bともに線量制約の逸脱がなかった。照合用のCT画像(コーンビームCT:CBCT)を用いた各照射日の線量を解析した結果、胃から十二指腸球部への高線量域、すなわち45 Gyが照射された体積($V_{45\text{Gy}}$)を示す$V_{3\text{Gy/day}} < 1\text{ cm}^3$の制約を逸脱していた割合は、プロトコルAでは24.3%であったのに対し、プロトコルBでは44.8%と高頻度に逸脱していたことが分かった。</p> <p>つまりプロトコル変更により、局所制御率の改善と引き換えに看過できない消化管毒性を認めた。また各照射日の線量解析により、プロトコルBはAより腫瘍線量だけでなく消化管線量も増加していたことが示された。本研究では、金属マーカーによる厳密な照合方法を用いても、消化管の日間位置変動のためにPRVマージンを安全に縮小できないことが示された。</p> <p>次に、膵癌に対する呼気息止めでのCBCTガイド下即時適応放射線治療の有用性を検討した。京都大学医学部附属病院で15回のIMRTを行った11人の膵癌患者のCBCT画像を用いて、毎日の臓器形状に合わせて即時適応放射線治療(ADP)を行った場合と初期治療計画(SCH)で照射を行った場合の線量分布を後ろ向きに比較した。ここで、PRVマージンは先の研究で検討した狭いものを採用した。</p> <p>腫瘍の98%に投与される線量は、165回のうち100回(60.1%)でADPプランの方が高かった。胃と十二指腸の$V_{3\text{Gy/day}} < 1\text{ cm}^3$は、SCHプランではそれぞれ47回(28.5%)と48回(29.1%)逸脱していたが、ADPプランでは逸脱は見られなかった。従って呼気息止めCBCTガイド下即時適応放射線治療は、実現可能な時間制約の下、狭いPRVマージンを用い腫瘍に対する線量を維持しながら胃と十二指腸の線量を減少させることを初めて明らかにした。</p>			

以上の研究は膵癌に対する現状の高精度放射線治療の限界を、消化管毒性の経験を基に明らかにし、その解決策として即時適応放射線治療の有用性を初めて示したものである。今後、即時適応放射線治療を実臨床で運用し、難治癌である膵癌の治療成績向上に貢献することが期待される。

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、局所進行膵癌における現状の高精度放射線治療の限界を、消化管毒性の経験を基に明らかにし、その解決策として即時適応放射線治療の有用性を示したものである。予後不良の局所進行膵癌に対し、線量増加による治療強度の増強は喫緊の課題であるが耐容線量の低い消化管への毒性が常に問題となる。

はじめに、腫瘍線量の増加を意図し照射プロトコルを変更した結果、局所制御率の改善と引き換えに看過できない晩期消化管毒性を認めたことを示した。初期治療計画では胃、十二指腸に対する線量制約を遵守できていたが、各照射日においては従来のプロトコルAでは24.3%、金属マーカーを用いて厳密に位置照合を行い消化管の位置変動に対するマージンを狭くしたプロトコルBでは44.8%と高頻度で線量制約を逸脱していることを確認した。つまり消化管の日間変動が想定していたマージンを超え、消化管への高線量投与を招き、消化管毒性の一因であることを示した。

次に、プロトコルBの条件下で即時適応放射線治療(ADP)を用いた場合の線量指標を評価した。初期治療計画のままでは胃、十二指腸に対し28.5%、29.1%で制約からの逸脱を認めたが、ADPでは逸脱を認めなかった。一方で、腫瘍線量においては60.1%がADPで増加した。従って即時適応放射線治療は消化管線量の低減と同時に腫瘍線量の増加に有用であることが示唆された。

以上の研究は、膵癌放射線治療における消化管毒性の原因を探求し、その解決策として即時適応放射線治療の有用性を示し、膵癌の安全な治療強度増強に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和5年8月28日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降