

京都大学	博士（医学）	氏 名	中 村 晶
論文題目	Analysis of Dose Intensification for the Improvement of Treatment Outcomes of Radiotherapy for Pancreatic Cancer (膵癌の放射線治療成績向上に向けた線量増加に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
切除不能局所進行膵癌(LAPC)は、膵癌全体の約 3-4 割を占め、標準治療とされる化学療法と化学放射線治療をもってしても 5 年生存率は 1%以下ときわめて難治性である。その一因として、膵周囲臓器の耐容線量が低いために従来の三次元原体照射法(3D-CRT)では癌病変に対する十分な線量投与が困難であることが挙げられる。近年導入された呼期息止め法と強度変調放射線治療(IMRT)を応用し線量集中性を高めることで、膵癌病変への線量増加の可能性が拓かれる。本研究では、呼期息止め IMRT 導入にあたり必要となる膵周囲臓器の線量制約因子およびその日間変動に関する検討を行った。 2003 年以降に化学放射線療法(54Gy/30fr.)を施行したLAPC40 症例の放射線治療計画を用いて照射体積(PTV)容量、胃腸管(胃, 十二指腸, 小腸)の平均線量、最大線量、10-50Gy被曝体積(V10-50)を算出し、線量制約因子の候補とした。Grade3 以上の上部消化管出血を線量制限毒性とみなし、その発生日を調べた。全症例を有害事象発生の高リスク群、低リスク群に分ける閾値を、因子ごとに再帰的分割法にて解析した。その結果、胃十二指腸V50≥33cm³を満たす症例群は治療後 1 年で推計発生率 44%と計算され、最も有意な因子となった($p = 0.002$)。他の因子では胃十二指腸V40≥52cm³が有意となった($p = 0.007$)。以上より、上部消化管出血と胃十二指腸の高線量被曝体積との間の強い関連性が明らかとなり、安全な線量増加を実現するためには胃十二指腸の高線量被曝体積を低減させることが肝要と考えられた。 続いて LAPC 10 症例の治療前 CT 上で IMRT 治療計画を作成し、膵周囲臓器の線量の日間変動に関して検討した。処方線量は 45Gy, 51Gy(/15fr.)の 2 種とし、胃腸管に 5mm, 7mm, 10mm マージンを加えた範囲(POV)を作成した上でマージンサイズ毎に治療計画を立案した(計 6 種)。コンピュータ最適化を用いて胃腸管 V39-42 を最小限にまで低減し、POV 線量も可能な範囲で低減した。比較対象として 3D-CRT 治療計画を作成した(39Gy, 42Gy/15fr.)。治療中に撮影された 3 回の CT 上で治療計画の再計算を行い、高線量被曝体積として V36, V39 について統計的比較を行った。その結果全ての IMRT で、治療計画時と比べて治療中の胃腸管 V39 の有意な増加を認めた。IMRT のうち処方線量 51Gy で POV5mm と 7mm の場合では 3D-CRT よりも治療中の胃 V39 が増加した。多変量解析では、POV V39 およびマージンサイズは、治療中の胃十二指腸 V39 の分布に有意な相関があった。一方、小腸 V39 に対しては相関がみられなかった。以上より、日間変動を考慮し治療計画時に胃十二指腸に適切なマージンを加えた上で線量設定を行うことが、安全な線量増加のために有用である可能性が示された。 以上の研究は膵癌に対する線量増加戦略の進展に寄与する。これらの成果に基づき、当院では LAPC に対して呼期息止め IMRT による線量増加試験を開始し、従来法を上回る強度の治療法の確立を目指し、検討をおこなっている。			

(論文審査の結果の要旨)			
本研究は、膵癌に対する放射線治療成績向上を目指し線量増加を行う際に問題となる消化管有害事象の要因、および消化管線量の日間変動とその対策について検討したものである。 従来法である三次元原体照射にて化学放射線治療を施行した膵癌 40 症例中 8 例に生じた消化管出血を胃腸管の線量体積因子との関連性から解析した。その結果、胃十二指腸の複数の線量体積因子が消化管出血の発生と関連しており、特に高線量被曝容積が重要な因子であることを明らかにした。線量増加を行う上では胃十二指腸の高線量被曝容積を抑えることの必要性が示された。 続いて、強度変調放射線治療 (IMRT) を用い線量増加した場合の消化管線量の日間変動を明らかにするために、膵癌 10 症例において IMRT 治療計画を立案した。治療中 3 回撮影した CT 上で線量分布を再現し、胃・十二指腸・小腸の高線量被曝容積について計画時と治療中との比較を行った。IMRT では胃腸管の日間移動を考慮し臓器周囲に大きさの異なる 3 パターンの安全域を設けた上で線量分布を作成した。結果として全ての IMRT で、計画時より治療中の高線量被曝容積が有意に増加していた。しかし、胃に 7mm 以上、十二指腸に 5mm の安全域を設定した IMRT では、すでに安全性が確認されている低線量の従来法より胃腸管の治療中の高線量被曝容積が下回ることが確認できた。 以上の研究は、膵癌に対して IMRT により安全に線量増加を行うことができる可能性を示した点で臨床的意義が高い。 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、平成 25 年 2 月 4 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			