



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	膵がん化学放射線療法におけるリンパ球温存放射線治療法の開発に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小泉, 富基
Description	配架番号 : 2895
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16403号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95395
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KOIZUMI_Fuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 小泉 富基

学 位 論 文 題 名

膵がん化学放射線療法におけるリンパ球温存放射線療法の開発に関する研究
(Studies on the development of lymphocyte-sparing radiation therapy in patients with pancreatic cancer treated with concurrent chemoradiotherapy)

【背景と目的】

膵がんの局所進行例を主な対象として同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy, CCRT）が用いられている。膵がんは予後不良であり、放射線誘発リンパ球減少症（radiation-induced lymphopenia, RIL）が予後悪化と関連することが報告されている。

放射線治療計画では、臓器の照射線量・体積などの物理的なデータを基に、正常組織の障害発生確率を予測する NTCP (normal tissue complication probability) モデルが用いられ、障害リスクの客観的な評価が可能である。これまでに様々な臓器の NTCP モデルが開発されているが、膵がん CCRT の RIL を予測する NTCP モデルはいまだ報告されていない。

陽子線治療はその物理学的特性により病変部位に限局した照射が可能で、腫瘍制御の向上と障害発生の低減が期待される。他のがん種では、陽子線治療の RIL 低減効果が報告されているが、膵がんにおいては明らかではない。

本研究の目的は、予後不良な膵がんの生存率向上を目指し、リンパ球温存放射線療法を開発することである。まず、北海道大学病院で X 線 CCRT を受けた患者をレビューし、トレーニングセットとして、臨床的因子と放射線治療時の線量パラメータに基づいて重症 RIL を予測する NTCP モデルを開発した。モデルの性能および適合性を評価するために、内的検証および北海大學放射線治療学教室の関連 3 施設のデータによる外的検証を行った。次に、北海道大学病院で陽子線 CCRT を行なった膵がん患者データを解析し、傾向スコアマッチングを用いて X 線 CCRT と比較した。

【対象と方法】

本研究は、2013 年 4 月から 2021 年 3 月までに北海道大学病院で X 線 CCRT を受けた膵がん患者を対象とした。NTCP モデル開発のトレーニングセットでは、CCRT 開始前 1 ヶ月以内のリンパ球数 (absolute lymphocyte count, ALC) 欠測症例などを除外した。外的検証用のデータは、同期間に関連三施設で X 線 CCRT を受けた膵がん患者を対象とした。

ALC は、CCRT 開始前 1 ヶ月以内の直近値をベースラインと定義し、CCRT 期間中 1～2 週間毎に測定した。重症 RIL は、CCRT 期間中の $ALC < 0.5 \times 10^3/\mu L$ 、すなわちリンパ球減少 Grade3 以上と定義した。

NTCP モデルの臨床的因子として、年齢、性別、KPS (Karnofsky performance status)、CA (carbohydrate antigen) 19-9、ベースライン ALC、計画標的体積 (planning target volume, PTV) を選択した。脾臓、脊椎、肝臓、両側腎臓、消化管を選択し、各線量パラメータは実際に投与された線量で評価した。

全生存期間 (overall survival, OS)、無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) はそれぞれ照射開始日から起算し、Kaplan-Meier 法で算出した。OS に対する単変量および多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた。NTCP モデルは LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) による多変量ロジスティック回帰モデルで開発し、ROC (receiver operating characteristic) 曲線の AUC (area under the curve)

と scaled Brier score で評価した。内的検証はブートストラップ法、外的検証は関連三施設のデータを用いて、AUC、scaled Brier score、calibration plot で適合度を評価した。

陽子線 CCRT の解析は、2017 年 4 月から 2023 年 7 月までの膀胱がん患者を対象とした。傾向スコアはロジスティック回帰分析で算出し、1 対 1 傾向スコアマッチングにより、北海道大学病院の X 線 CCRT 群からデータを抽出した。

【結果】

解析対象は 133 例で、重症 RIL は 84 例 (63.2%) に認められた。観察期間中央値は 17.3 カ月 (0.4–102.0 カ月)、OS/PFS 中央値は 20.6/11.0 カ月であった。多変量解析の結果、重症 RIL は OS 悪化の有意な予測因子であった ($p=0.034$)。

重症 RIL の NTCP モデルを開発にはトレーニングセットとして 114 例を用いた。LASSO の結果、ベースライン ALC ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ($p=0.009$)、PTV 体積 (cm^3) ($p=0.032$)、両腎 5Gy 以上照射される体積割合 (V5) (%) ($p=0.034$) が予測因子として選択された。AUC と scaled Brier score はそれぞれ 0.91 と 0.49 であった。内的検証の結果、平均 AUC は 0.92 (95%CI、0.83–0.95) であった。外的検証のデータとして関連 3 施設から計 68 例を用い、重症 RIL は 55 例 (80.9%) に認められた。外的検証の結果、AUC と scaled Brier score はそれぞれ 0.83 と 0.30 であり、calibration plot ではモデルの十分な適合性が確認された。

陽子線 CCRT の解析対象は 24 例で、重症 RIL は 6 例 (25.0%) で認められた。観察期間中央値は 13.8 カ月 (6.8–58.3 カ月)、OS/PFS の中央値は 24.0/10.3 カ月であった。傾向スコアマッチングによる比較では、陽子線 CCRT は X 線 CCRT と比べて OS は良好な傾向が見られ (中央値 32.0 カ月 vs. 19.8 カ月, $p=0.130$)、重症 RIL は有意に少なかった (25.0% vs. 58.3%, $p=0.019$)。

【考察】

本研究で開発・検証した重症 RIL の NTCP モデルは良好な予測性能と適合度を示した。ベースライン ALC は、膀胱がんを含む様々ながんで重症 RIL の重要な予測因子であり、放射線治療前の免疫機能を維持することの重要性が示唆される。本研究では腎臓の線量パラメータと重症 RIL との関連が示され、これは腎臓が豊富な血流を有し、腎臓内の循環リンパ球への照射が影響していると考えられる。PTV 体積の増加と重症 RIL の関連は先行研究と一致し、PTV が 100 cm^3 増加する毎に RIL リスクが 20% 上昇すると報告されている。

開発した予測モデルにより、治療前に重度 RIL リスクが高い患者を同定し、リンパ球温存放射線治療の新たなアプローチを検討できると考える。他のがん種では、陽子線治療が RIL リスクを低下させると報告されており、本研究でも陽子線 CCRT の重症 RIL は X 線 CCRT と比べて有意に少なかった。本研究で開発した予測モデルが陽子線治療に適用可能か、また、それが臨床転帰にどのように影響するかについては、さらなる研究が必要である。

【結論】

本研究で開発・検証した NTCP モデルにより、膀胱がん CCRT における重症 RIL リスクの高い患者を治療計画段階で同定でき、重症 RIL 発生リスクを低減するリンパ球温存放射線治療計画作成が可能となる。さらに陽子線治療は膀胱がん CCRT における重症 RIL リスクを低減し、NTCP モデルとあわせて、膀胱がん CCRT 治療成績向上に寄与する可能性がある。