



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16403
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95925
Type	doctoral thesis
File Information	KOIZUMI_Fuki.pdf



学位論文

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

(Studies on the development of lymphocyte-sparing radiation therapy
in patients with pancreatic cancer treated with concurrent
chemoradiotherapy)

2025 年 3 月

北海道大学

小泉 富基

学位論文

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

(Studies on the development of lymphocyte-sparing radiation therapy
in patients with pancreatic cancer treated with concurrent
chemoradiotherapy)

2025 年 3 月

北海道大学

小泉 富基

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1
要 旨	3
略語表	6
緒言	7
方 法	10
1. 重症 RIL に関する NTCP モデル開発	
研究の概要	11
臨床研究の承認	11
対象患者	12
データ収集	12
放射線治療	12
有害事象の評価とリンパ球の測定	13
予測因子の選択	14
統計解析	14
2. 膀胱がんに対する陽子線治療	
臨床研究の承認	17
対象患者	17
データ収集	18
統計解析	18
結 果	18
1. 重症 RIL に関する NTCP モデル開発	
データレビュー	18
生存成績の解析	21
患者選択とデータレビュー	22
重症 RIL の予測モデル開発と内的検証	30
外的検証	34
2. 膀胱がんに対する陽子線治療	
データレビュー	36
生存成績の解析	38
傾向スコアマッチングによる解析	40

考 察	42
結論	49
謝辭	51
利益相反.....	52
引用文献	53

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Fuki Koizumi, Norio Katoh, Takahiro Kanehira, Yasuyuki Kawamoto, Toru Nakamura, Tatsuhiko Kakisaka, Miyako Myojin, Noriaki Nishiyama, Akio Yonesaka, Manami Otsuka, Rikiya Takashina, Hideki Minatogawa, Hajime Higaki, Yusuke Uchinami, Hiroshi Taguchi, Kentaro Nishioka, Koichi Yasuda, Naoki Miyamoto, Isao Yokota, Keiji Kobashi¹, Hidefumi Aoyama.
Normal tissue complication probability model for severe radiation-induced lymphopenia in patients with pancreatic cancer treated with concurrent chemoradiotherapy.
Physics and Imaging in Radiation Oncology, 33:100690, (2025).

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Fuki Koizumi, Norio Katoh, Takahiro Kanehira, Yasuyuki Kawamoto, Toru Nakamura, Tatsuhiko Kakisaka, Yusuke Uchinami, Hiroshi Taguchi, Yoshihiro Fujita, Shuhei Takahashi, Hajime Higaki, Kentaro Nishioka, Koichi Yasuda, Rumiko Kinoshita, Ryusuke Suzuki, Naoki Miyamoto, Isao Yokota, Keiji Kobashi, Hidefumi Aoyama.
A risk prediction model for severe radiation induced lymphopenia in patients with pancreatic cancer treated with concurrent chemoradiotherapy.
ASTRO 65th Annual Meeting, San Diego, 2023.
2. 小泉富基、加藤徳雄、中村透、阿保大介、打浪雄介、田口大志、金平孝博、宮本直樹、清水伸一、青山英史
当院における膵癌に対する体幹部定位放射線治療（SBRT）の初期経験
第 30 回日本定位放射線治療学会、Web 開催、2021
3. 小泉富基、加藤徳雄、金平孝博、宮本直樹、中村透、阿保大介、田口大志、安田耕一、西岡健太郎、森崇、打浪雄介、西川昇、大塚愛美、藤田祥博、青山英史
動体追跡照射装置を用いた膵癌 SBRT の初期経験
日本放射線腫瘍学会第 34 回学術大会、Web 開催、2021
4. 小泉富基、加藤徳雄、川本泰之、中村透、柿坂達彦、田口大志、打浪雄介、西川昇、志藤元泰、藤田祥博、木下留美子、安田耕一、西岡健太郎、森崇、橋本孝之、青山英史
膵癌に対する同時化学放射線療法の適症的検討
日本放射線腫瘍学会第 35 回学術大会、広島、2022
5. Fuki Koizumi, Norio Katoh, Takahiro Kanehira, Yasuyuki Kawamoto, Toru Nakamura, Tatsuhiko Kakisaka, Yusuke Uchinami, Isao Yokota, Keiji Kobashi, Hidefumi Aoyama

Prediction for gastrointestinal toxicity in patients with pancreatic cancer treated with concurrent chemoradiotherapy

第 83 回日本医学放射線学会総会、横浜、2024

6. 小泉 富基、加藤 徳雄、打浪 雄、川本 泰、中村 透、阿保 大介、金平 孝博、高尾 聖心、檜垣 朔、宮崎 智彦、高橋 周平、青山 英史

膵癌に対する S-1 併用陽子線治療の遡及的検討

第 150 回日本医学放射線学会北日本地方会、札幌、2024

7. 小泉富基、加藤徳雄、金平孝博、川本泰之、中村透、柿坂達彦、明神美弥子、西山典明、米坂祥朗、打浪雄介、安田耕一、西岡健太郎、横田勲、小橋啓司、青山英史

膵癌化学放射線療法放射線誘発リンパ球減少症に対する予測モデルの開発および検証

日本放射線腫瘍学会第 37 回学術大会、横浜、2024

要旨

【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治療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学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 $ALC < 0.5$ ($\times 10^3/\mu\text{L}$)、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、膵がん 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膵がん CCRT における重症 RIL リスクを低減し、NTCP モデルとあわせて、膵がん CCRT 治療成績向上に寄与する可能性がある。

略語集

本文中で使用した略語は以下のとおりである。

CCRT: concurrent chemoradiotherapy

RIL: radiation-induced lymphopenia

NTCP: normal tissue complication probability

LASSO: least absolute shrinkage and selection operator

3DCRT: three-dimensional conformal radiation therapy

IMRT: intensity modulated radiation therapy

ALC: absolute lymphocyte count

GTV: gross tumor volume

CTV: clinical target volume

PTV: planning target volume

CTCAE: the common terminology criteria for adverse events

KPS: karnofsky performance status

CA19-9: carbohydrate antigen 19-9

OS: overall survival

PFS: progression-free survival

ROC: receiver operating characteristic

AUC: area under the curve

NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio

TRIPOD: Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis

緒言

1. 背景

(1) 膵がんについて

我が国では、膵がんによる年間の死亡数は 39,000 人以上で部位別第 4 位である（国立がん研究センター，2024）。全がんの中でも特に難治のがんであり、その予後は著しく不良で、膵がん全体の 5 年相対生存率は 8.5% である（国立がん研究センター，2024）。膵がんによる死亡数は今後さらに増加し、米国では 2040 年には部位別死亡数第 2 位になることが予想されている（Rahib et al, 2021）。現在、外科的切除が有効な根治的治療法とされているが、発症時に切除可能な症例は全体の 20% 以下に限られており（Halbrook et al, 2023）、実際に切除術が施行された症例においても、その治療成績は十分なものとは言えない（Del Chiaro et al, 2023）。その他の患者は診断時に局所浸潤や遠隔転移があるために切除を受けることができない（D’Souza and Shrikhande, 2008; Ishii et al, 2010）。膵がんにおける X 線の同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy, CCRT）は（図 1）、局所進行例、切除可能例、術後補助療法などに用いられ、その有効性が報告されている（Chen et al, 2013; Breslin et al, 2001; Morganti et al, 2014）。しかしながら、切除不能症例に対する X 線の CCRT の生存期間中央値は 12–18 ヶ月にとどまっており（Del Chiaro et al, 2023）、その治療成績はいまだ満足 of いくものではなく、CCRT 成績の改善に向けた治療戦略の開発が喫緊の課題である。

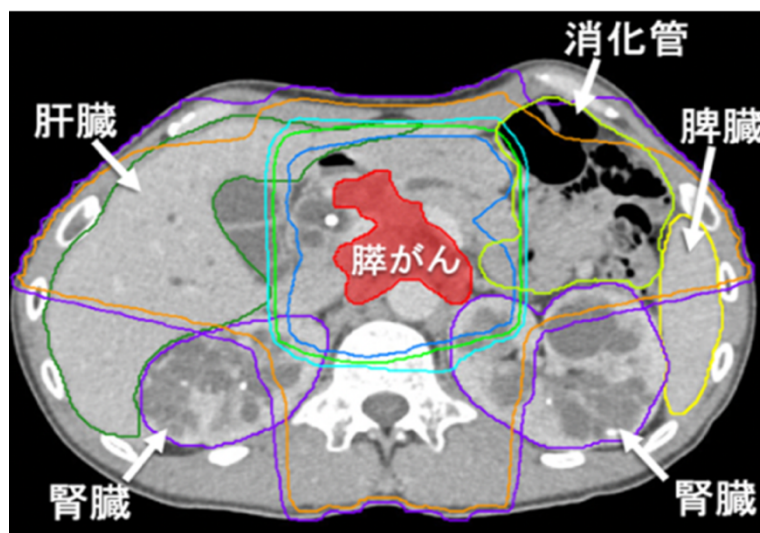


図 1: 膵がん放射線治療の線量分布図とリスク臓器の位置関係の例
色線に囲まれる部分は放射線が照射される領域を示している。

(2) 放射線誘発リンパ球減少症

リンパ球は造血系の中で放射線感受性が高い細胞であり (Trowell OA, 1952)、前臨床および臨床研究により、放射線療法は循環リンパ球を直接破壊し、1Gy 未満の低線量であっても有意な DNA 断片化をきたすことが示されている (Nakamura et al, 1990)。このため、放射線治療では重度のリンパ球減少がしばしば起こるが、これはリンパ系臓器や循環リンパ球への照射が原因と考えられる (Venkatesulu et al, 2018)。リンパ球の減少は免疫機能の低下と関連しており、放射線誘発性リンパ球減少症 (radiation-induced lymphopenia, RIL) は、膵がんを含む様々な悪性腫瘍において予後不良と関連していることが報告されている (Damen et al, 2021)。さらに、系統的レビューにより、腫瘍浸潤 CD3+、CD4+、CD8+ T 細胞のレベルが高いほど、切除された膵癌患者の生存転帰が改善することが明らかとなった (Orhan et al, 2020)。

これらの理由から、近年では膵がんへの放射線治療成績を改善する治療戦略として、RIL を回避してリンパ球の温存を目指した放射線治療法の開発が注目されている。

(3) NTCP (normal tissue complication probability) モデル

放射線治療計画において周辺臓器への照射線量や照射体積などの物理的なデータを用いて、正常組織への障害発生確率を予測する生物学的な概念として NTCP モデルがある。放射線治療計画を最適化する (許容可能な障害発生確率を超えることなく腫瘍線量を最大化する) ためには、治療によって影響を受けるさまざまな正常組織の障害発生確率を予測する方法が必要である。現在までに様々な悪性腫瘍に対する放射線治療における有害事象を予測するための NTCP モデルが開発されており、正常組織の障害を客観的な数値で比較することが可能である (Mayo et al, 2010; Rancati et al, 2010; Michalski et al, 2010; Pan et al, 2010)。

予測モデルの開発において、LASSO (the least absolute shrinkage and selection operator) は変数選択と正則化を行うことで、その予測精度と解釈可能性を向上させる回帰手法であり、これらはモデルを単純化し、オーバーフィッティングを減らすことによって、解釈可能性を改善する。いくつかの研究で、LASSO は従来のステップワイズ法よりも有意に優れた予測性能を示すことが報告されている (Xu et al, 2012; Wang et al, 2004; Steyerberg et al, 2000)。さらに近年では、新しい予測モデルが開発された場合、その性能と適合性を評価するために内的検証および外的検証を実施することを強く推奨している (Collins et al, 2015)。

(4) 陽子線治療

陽子線治療は、水素の原子核である「陽子」を束にして加速させ、体外から病変に当てて治療する放射線治療である。現在一般的に放射線治療に用いられている X 線は、体の表面からある一定の深さでエネルギーが最大になる性質があり、その後緩やかに減少していく。この性質のため、病変の後方の正常組織にも、一定量の放射線が照射されてしまう。これに対して陽子線は、最大到達深度付近でエネルギーの大半を放出する「ブラッグピーク」という物理学的特徴があるため、病変の後方には照射されないという特徴がある（図 2）。このため、陽子線治療は病変部位に局限した治療が可能となり、病変の制御率向上と副作用の低減の両立が期待される治療である。

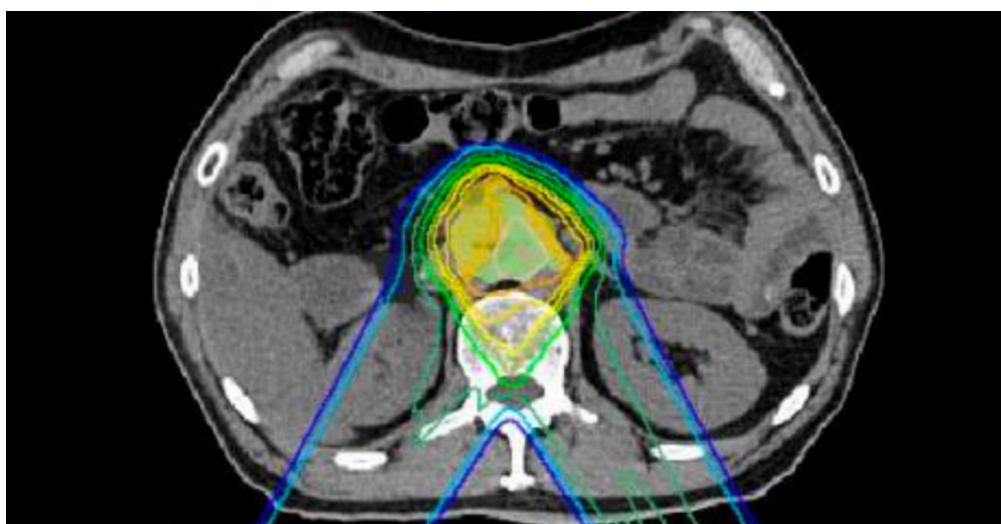


図 2: 膵がん陽子線治療の線量分布図の例
色線に囲まれる部分は放射線が照射される領域を示している。
ビーム後方の線量が低減されている。

他のがん種に関する先行研究では、陽子線治療による照射が RIL のリスクを低下させることが報告されている（Mohan et al, 2021; van Rossum et al, 2020; Routman et al, 2019）。局所進行膵がんに関する最近の研究でも、炭素イオン線治療では X 線治療と比較して RIL の発生が有意に低いことが報告されており（Yang et al, 2024）、膵がん陽子線治療においても RIL 発生の低減が期待されている。

2. 何がわかっていて、何がわかっていないのか

Chadha らは、局所進行膵癌に対する CCRT 中に、意図しない脾臓への照射が重篤なリンパ球減少症のリスクを増加させると報告しており（Chadha et al, 2017）、これは RIL と脾臓線量パラメータとの関連を調査した最初の研究である。他のいくつかの研

究では、膵臓周辺の臓器とリンパ球減少症との関連が報告されている (Reddy et al, 2021; Yalamanchali et al, 2021)。これらの報告から、膵がんにおける RIL は循環血液や骨髄や脾臓などのリンパ系臓器への照射が関連していると考えられているが、膵臓は解剖学的に循環血液量の多い肝臓や腎臓、リンパ系臓器として脾臓や椎体 (骨髄) および消化管などのリンパ球が豊富な臓器に取り囲まれており、これらの臓器を全て回避して膵がん照射することは困難である。

Kim らは、肝細胞がん患者の腹部放射線治療後の RIL を推定するために、全血線量パラメータに基づく NTCP モデルを報告した (Kim et al, 2024)。しかし、膵がんにおいては RIL を予測するための NTCP モデル開発はいまだ報告されていない。そのため、膵臓周囲の各臓器にどの程度の線量が照射されると RIL をきたし、また各臓器が RIL にそれぞれどの程度寄与しているのか、さらには、患者背景がどの程度影響しているのかは明らかとなっていない。

また、他のがん種では陽子線治療が RIL の発生低減に関連していることが報告されているが、膵がんにおいては陽子線治療が X 線治療と比べて RIL の発生リスクを低減するのか明らかになっていない。

3. 本研究で何を明らかにしようとしているか

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治療に必要な重症 RIL を予測する NTCP モデルを開発・検証し、陽子線治療と重症 RIL 発生低減の関連を明らかにすることである。はじめに、北海道大学病院で X 線 3 次元原体照射 (three-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT) の CCRT で治療された膵がん患者における患者背景、有害事象、治療成績、重症 RIL (ALC < 0.5

($\times 10^3/\mu\text{L}$)、すなわちリンパ球減少 Grade3 以上と定義) の発生率とその生存率との関係などについて遡及的に探索した。その後、さらに適格基準を満たす患者群をトレーニングセットとして CCRT 中の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、さらにモデルの性能および適合性を評価するために、同一のデータによる内的検証および他施設のデータ (= 外的検証セット) による外的検証を行った。

また、当院で陽子線 CCRT を行なった膵がん患者における患者背景、有害事象、治療成績、重症 RIL の発生率とその生存率との関係などについて遡及的に探索し、傾向スコアマッチングにより X 線 3DCRT 群と比較した。

方法

1. 重症 RIL に関する NTCP モデル開発

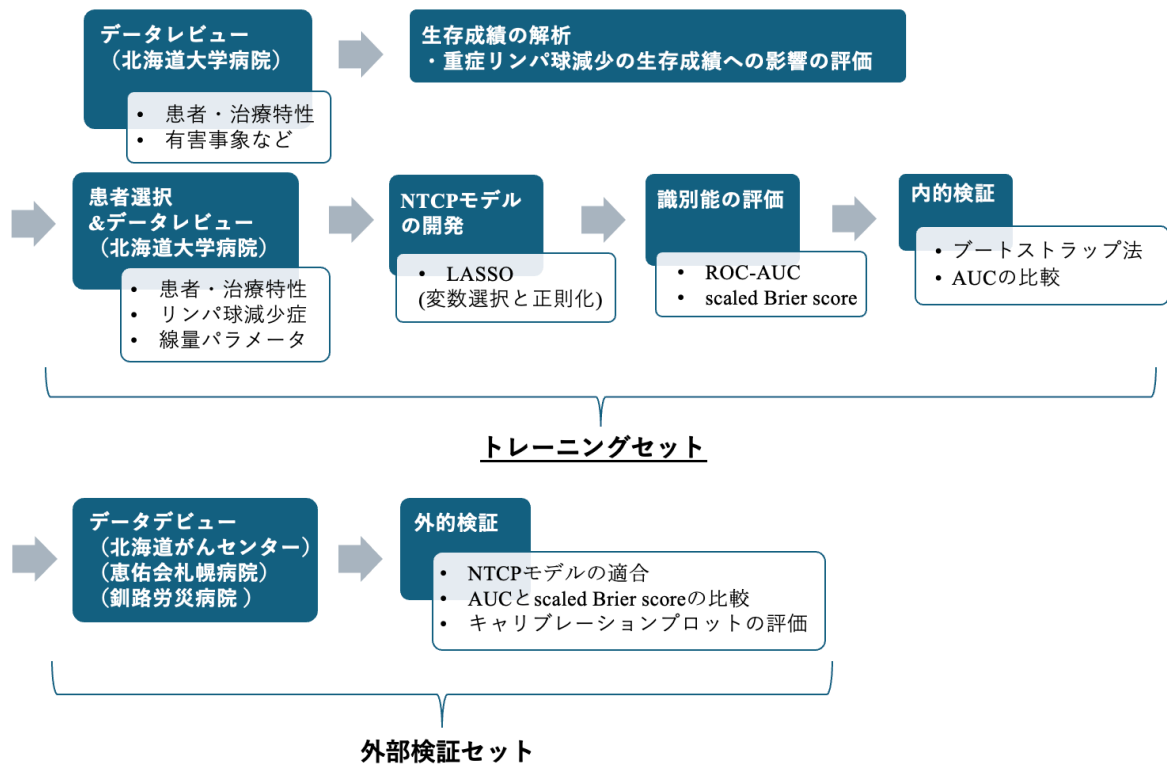


図 3： 研究全体の概要

NTCP: normal tissue complication probability, ROC: receiver operating characteristic, AUC: area under the curve.

研究の概要

図 3 に研究全体の概要を示す。最初に北海道大学病院のデータレビューと生存成績の解析を行い、重症 RIL の発症率やその生存率との関連について調べた。その後、適格基準を満たす症例を対象としてトレーニングセットを用いて、NTCP モデルの開発と識別能の評価を行い、同一のデータを用いてモデル性能について内的検証を行った。最後に他施設のデータによる外的検証セットを用いて、開発した予測モデルを実際の患者データに適合させた際の性能を評価した。

臨床研究の承認

本研究は 2013 年に改訂されたヘルシンキ宣言（1975 年）に従い、北海道大学病院倫理審査委員会の一括審査により承認（IRB 番号：022-0359）され、参加施設から実施許可を得た。本研究は人体から採取した試料を用いておらず、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号、令和 5 年 3 月 27 日一部改正）に基づいて、必ずしもインフォーム

ド・コンセンタの取得を必要としないと考えられたため、この手続きを省略した。参加者には本研究について説明し、参加を辞退するためのオプトアウト手続きも用意した。

対象患者

本研究の対象は、2013 年 4 月から 2021 年 3 月までに北海道大学病院で X 線 3DCRT による CCRT で治療された連続した膵がん患者を対象とした（途中から IMRT [intensity modulated radiation therapy]へ移行された症例を含む）。除外基準は、遠隔転移のある患者、腫瘍の進行や治療拒否により放射線治療を完遂しなかった患者とした。NTCP モデルの開発に使用するトレーニングセット群では、上記に加えて IMRT へ移行した症例、CCRT 開始前 1 カ月以内にリンパ球絶対数（absolute lymphocyte count, ALC）の測定がなかった患者、治療中に少なくとも 2 週間ごとに ALC 測定を行わなかった患者を除外基準に加えた。

外的検証セットとして、開発セットと同様の 2013 年 4 月から 2021 年 3 月までの期間に恵佑会札幌病院、北海道がんセンター、釧路労災病院で X 線 3DCRT による CCRT で治療された連続した膵がん患者を対象とした。除外基準は、トレーニングセットに用いたものと同様とした。なお、放射線治療を行うにあたり、治療の概要や副作用を記載した同意説明書を用いて説明を行い、署名での同意を得た。

データ収集

放射線治療システムをもとに、当院で膵がんに対して放射線治療を施行した患者を後方視的に抽出し、さらにカルテ情報（臨床経過、画像所見、病理所見、血液検査所見等）を参照し、本研究の対象患者を抽出した。線量パラメータ等の放射線治療に関するデータは、対象患者の放射線治療計画装置内の記録から取得した。

外的検証セットでは、年齢、放射線量、同時併用化学療法レジメンなどの基本的な患者情報とともに、開発した予測モデルの外的検証に必要なデータのみを抽出した。他施設で抽出したデータは匿名化のうえメールで授受した。

放射線治療

放射線治療計画における重要な過程のひとつが、必要な体積を三次元的に描出することである（図 4）。

GTV（Gross tumor volume, 肉眼的腫瘍体積）とは、腫瘍の存在や進展が肉眼的、あるいは画像的に確認できる体積である。根治治療においては全ての GTV に十分な線量が照射されなければならない。術後照射や予防照射の場合、GTV が定義されない。

CTV（Clinical target volume, 臨床的標的体積）は、「明らかな確認できる腫瘍に加え

て、明確ではないが臨床的に進展・転移が疑われる部分を含む」と定義される。GTV と同様に純粋に臨床的・解剖学的な概念である。PTV (Planning target volume, 計画標的体積) はすべての不確実性を考慮して決定され、内的マージンとセットアップマージンを考慮する必要がある。内的マージンは予想される生理学的な動きや、内的の基準点や対応する座標系から CTV の位置が変位することを代償するために CTV に付加されるマージンである。セットアップマージンは患者位置決めと機器の幾何学的不確かさを代償するためのマージンである。セットアップマージンは施設によって数値は異なることに注意が必要である。(放射線治療計画ガイドライン 2020, 日本放射線腫瘍学会)

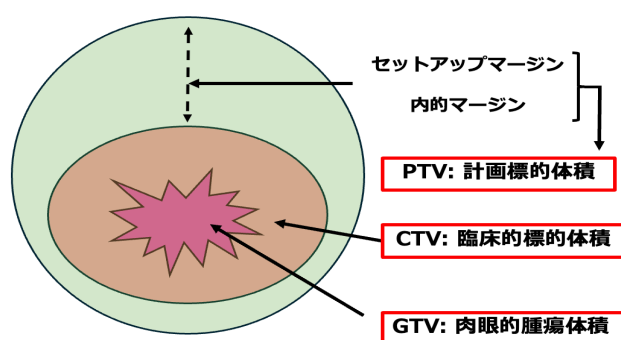


図 4: 放射線治療計画に用いられるさまざまな体積

GTV; 肉眼的腫瘍体積、CTV; 臨床的標的体積、PTV; 計画標的体積

本研究における膵がんの X 線治療計画では、治療前の診断用造影 CT や PET-CT を用いて、原発腫瘍と転移リンパ節を GTV として定義した。原則として CTV は GTV に 5mm のマージンを付与して作成し、領域リンパ節は個々の症例に応じて医師の判断や臨床試験への参加に基づいて CTV に含めた。PTV は、治療時のセットアップのマージンと呼吸性移動や消化管の偏位などの体内移動のマージンを考慮し、主に CTV に 10–15mm のマージンを加えて作成した。ビーム設定はガントリが患者の体軸に対して同一平面上を回転するコプラナービームを用いて 3–4 門で作成され、線量は主に PTV の中心をターゲットに目的の線量を投与するアイソセンタ指示で処方された。

併用化学療法は、医師の判断により、テガフル/ギメラシル/オテラシル (S-1) またはゲムシタビンを使用した。S-1 は放射線治療中の照射日に $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を経口投与し、ゲムシタビンは $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ を投与した。

有害事象の評価とリンパ球の測定

CCRT 中の有害事象およびリンパ球減少の程度は common terminology criteria for adverse events version 5.0 (CTCAE v5.0)に従って評価した。血液毒性は Grade3 以上、非血液毒性は Grade2 以上を評価した。ベースライン ALC は、CCRT 開始日直近 1 ヶ月以内の ALC と定義した。CCRT 期間中は 1-2 週間ごとに血液検査を実施した。ALC は CCRT 終了日まで記録した。CCRT 期間中の ALC の最小値を nadir とした。重症 RIL は、CCRT 中の ALC <0.5 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)、すなわちリンパ球減少 Grade3 以上と定義した。

予測因子の選択

NTCP モデル開発のトレーニングセットの患者について、公表文献を参考にして治療前の既知の臨床的因子と周辺臓器の線量パラメータを選択した。選択した臨床的因子は、年齢、性別、Karnofsky Performance Status (KPS)、CCRT 前 carbohydrate antigen (CA) 19-9 値、ベースライン ALC、PTV 体積とした。線量パラメータは治療中止となったデータを考慮し、放射線治療計画時の線量ではなく実際に投与された照射線量で評価した。脾臓、脊椎、肝臓、両側腎臓、消化管（胃、十二指腸、小腸、大腸を含む）の線量パラメータを選択した。腫瘍および臓器の輪郭描出は 2 名の放射線腫瘍医によりレビューされ、輪郭描出されていなかったものは後方視的に作成した。線量パラメータにおける V5-V45 (%) および V5-V45 (cm^3) はそれぞれ 5-45Gy 以上の線量を受けた割合および絶対体積として定義し、各臓器について 5Gy ごとに求めた。脾臓、肝臓、両側腎臓は全ての輪郭を描出し、相対体積 (%) で評価した。椎骨と消化管（胃、十二指腸、小腸、大腸を含む）は治療計画 CT の撮像範囲が限られておりすべての輪郭が描出できなかったため、CTV から頭尾方向 2cm の範囲にある CT スライスにおいて輪郭を描出し、照射範囲が十分に含まれていることを確認して、体積の絶対量 (cm^3) で評価した。

統計解析

全生存期間 (overall survival, OS)、無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) はそれぞれ放射線治療開始日から起算して死亡、病勢進行までの期間を Kaplan-Meier 曲線を用いて算出した。OS および PFS の単変量解析および多変量解析は Cox 比例ハザード解析を用いて施行した。2 群間の割合の比較はカイ二乗検定、2 群間の連続データの比較にはスチューデントの t 検定を用いて施行した。

重症 RIL の予測モデルは LASSO を用いて選択された予測因子を用いてロジスティック回帰により求めた。LASSO のハイパーパラメータは、チューニング・パラメータ値のグリッドを探索することによって最適化された。変数は LASSO モデルに入力す

る前に標準化されたが、回帰係数は元のスケールで使用された。重度 RIL を従属変数とする多変量ロジスティックモデルを用いて、選択されたパラメータを分析した。モデルの予測性能は受信者動作特性 (receiver operating characteristic, ROC) 曲線の、曲線下面積 (area under the curve, AUC) と scaled Brier score (Steyerberg et al, 2010) によって評価された。ROC 曲線は検査やモデルの性能を評価するために、横軸に 1-特異度 (=偽陽性率)、Y 軸に感度 (=真陽性率) をプロットすることで 2 次元のグラフに表したものである。曲線が左上に近づくほど、AUC が高くなり予測性能が高いといえる (図 5)。Brier score は、モデルの較正能と識別能の両方を評価し、予測性能の包括的な尺度となる。完全なモデルの場合、Brier score は 0 であり、結果の発生率が 50% の予測を考慮しないモデルの場合、0.25 である。解釈可能性を改善するため、我々はオリジナルの Brier score の代わりに、Pearson の R^2 統計量と同様、score が 0% から 100% の範囲でスケールリングできる scaled Brier score を使用した。AUC と scaled Brier score はいずれも値が 0-1 の範囲で変動し、1 に近づくほど予測性能が高いことを表している。

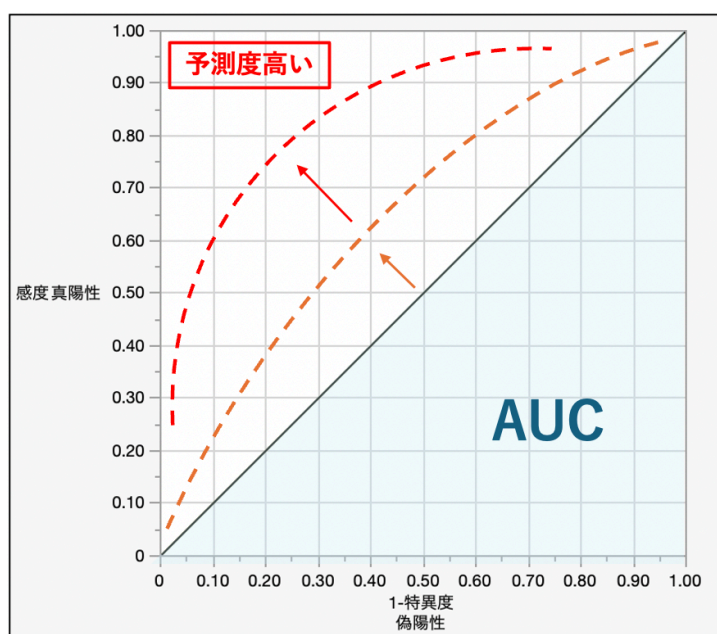


図 5: ROC 曲線と AUC を示す。薄青色の面積が AUC を表している。ROC 曲線は左上に凸になるほど (赤色点線 > 橙色点線)、AUC が高くなり、予測性能が高いといえる。ROC: receiver operating characteristic, AUC: area under the curve.

開発された予測モデルについて過学習や予測因子の意図的選択などによるモデルの最適性を評価するため、ブートストラップ法による内的検証を実施した。ブートストラップ法は 1 つのデータセットから重複を許して各データの抽出を繰り返して大量の

データセットを生成し、それらのデータセットを用いて推定値を計算し、モデル性能の誤差などを分析する方法である。本研究ではランダムに 1000 個のデータセットを作成し、それぞれにモデル作成を行い、得られた平均 AUC をオリジナルの予測モデルの AUC と比較することで内的妥当性を評価した（図 6）。

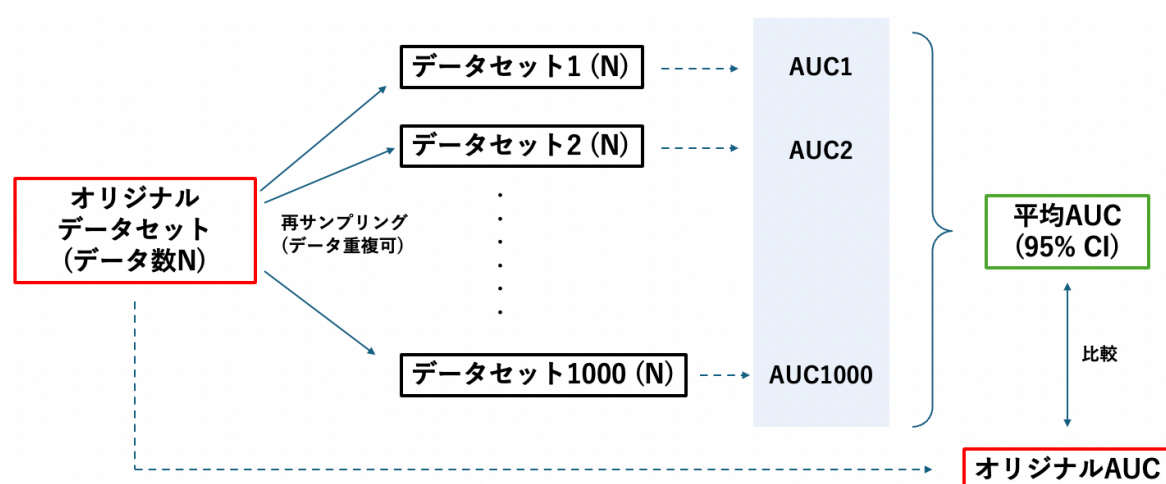


図 6: ブートストラップ法による内的検証方法の概要を示す。本研究では 1000 回の再サンプリングを施行するして内的検証を施行した。AUC: area under the curve.

さらに、予測モデルを外的検証セットに適用し、AUC と scaled Brier score を評価した。重症 RIL の予測値と実際の観測値の一致度は、Calibration plot により評価した（図 7）。Calibration plot は X 軸に予測確率、Y 軸に実測の確率をとり図示したものであり、斜め 45 度の直線は予測と実際の確率が完全に一致していることを表している。予測モデルが斜め 45 度の直線より上に凸となればモデルが過小評価であること、下に凸となればモデルが過大評価であることを表している。Calibration plot の評価の指標として切片と勾配がある。切片は全体的な予想モデルのズレの尺度、勾配は予測確率の高低による変化の尺度であり、これらを総合的に考慮して Calibration plot の評価を行った。

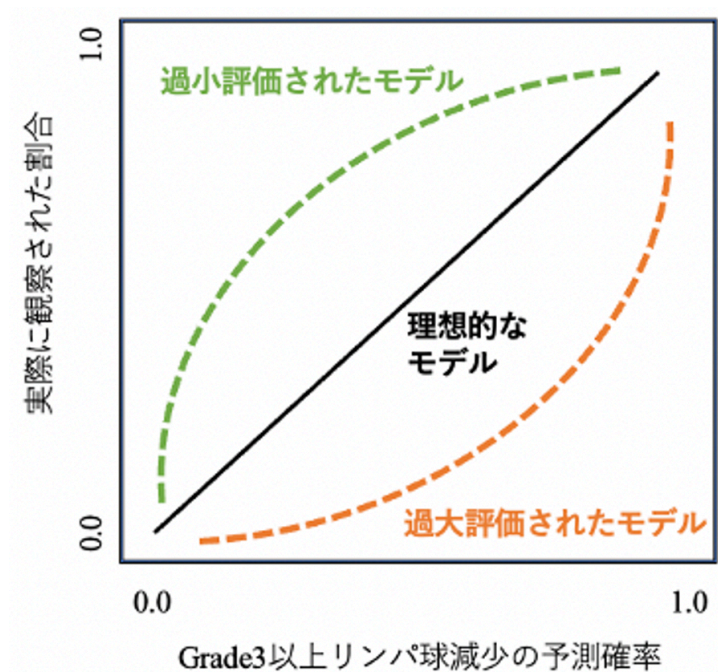


図 7: Calibration plot を示す。実線は理想的なモデル、緑色点線は過小評価されたモデル、橙色点線は過大評価されたモデルを表す。

統計解析は、JMP pro version 16.0 (SAS Institute Japan 株式会社、東京都港区) を用いて行った。p < 0.05 を統計学に有意とした。

2. 膵がんに対する陽子線治療

臨床研究の承認

本研究は 2013 年に改訂されたヘルシンキ宣言 (1975 年) に従い、北海道大学病院倫理審査委員会の一括審査により承認 (IRB 番号: 21-0010) された。本研究は人体から採取した試料を用いておらず、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号、令和 5 年 3 月 27 日一部改正) に基づいて、必ずしもインフォームド・コンセントの取得を必要としないと考えられたため、この手続きを省略した。参加者には本研究について説明し、参加を辞退するためのオプトアウト手続きも用意した。

対象患者

対象は、2017 年 4 月から 2023 年 7 月までに北海道大学病院で陽子線治療と S-1 の同時併用で治療された連続した膵がん患者を対象とした。除外基準は、遠隔転移のある患者とした。陽子線治療を行うにあたり、治療の概要や副作用を記載した同意説明書を用いて説明を行い、署名での同意を得た。

データ収集

重症 RIL の NTCP モデル開発と同様、当院で膵がんに対して陽子線治療を施行した患者を後方視的に抽出し、さらにカルテ情報（臨床経過、画像所見、病理所見、血液検査所見等）を参照し、本研究の対象患者を抽出した。線量パラメータ等の陽子線治療に関するデータは、対象患者の放射線治療計画装置内の記録から取得した。

統計解析

OS、PFS はそれぞれ放射線治療開始日から起算して死亡、病勢進行までの期間を Kaplan-Meier 曲線を用いて算出した。OS および PFS の単変量解析および多変量解析は Cox 比例ハザード解析、生存曲線の比較はログ・ランク検定を用いて施行した。傾向スコアはロジスティック解析で算出し、1 対 1 マッチングによる傾向スコアマッチングを施行した。

結果

1. 重症 RIL に関する NTCP モデル開発

データレビュー

対象期間に北海道大学病院で X 線 3DCRT による CCRT で治療された患者は 143 例であった（うち IMRT へ移行した 1 症例を含む）。そのうち、遠隔転移あり 5 例、原病増悪による治療中止 4 例、患者拒否による治療中止 1 例が除外され、最終的に 133 例のデータレビューを行った。表 1 に患者および治療の特性を示す。切除可能膵がんの標準治療は手術であることから、当院のデータレビューでも切除可能病変は 18 例（13.5%）と少なく、多くの病変が切除可能境界もしくは切除不能病変であった（計 105 例、79.4%）。照射総量は途中中止となった症例を除いて大多数が 50.4Gy であり、ほぼ全例で同様の治療を受けていた。55 例（術後症例を除く 123 例中 44.7%）で放射線照射後に膵切除術が行われた。

表 1: 患者特性および治療特性を示す (n = 133)

JPS: Japan pancreas society, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, PTV: planning target volume.

特性	N (%) もしくは中央値 (範囲)
年齢 (歳)	68 (42–84)
性別	
男性	73 (54.9%)
女性	60 (45.1%)

Karnofsky performance status (%)	
90	111 (83.5%)
70–80	22 (16.5%)
病理	
腺癌	125 (94.0%)
腺扁平上皮癌	1 (0.8%)
未確診	7 (5.2%)
腫瘍部位	
頭部-頭体部	84 (63.2%)
体部-尾部	39 (29.3%)
術後再発	10 (7.5%)
腫瘍最大径 (mm)	28 (14–63)
N 因子 (JPS 7 版)	
N0	110 (82.7%)
N1–N2	13 (9.8%)
術後再発	10 (7.5%)
切除可能性分類 (JPS 7 版)	
切除可能	18 (13.5%)
切除可能境界	67 (50.4%)
切除不能-局所進行	38 (28.6%)
術後再発	10 (7.5%)
CA19-9 (U/ml)	96.1 (<1.0–102545.0)
好中球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.60 (1.27–14.16)
リンパ球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.37 (0.52–3.50)
NLR	2.5 (0.8–13.2)
CCRT 前リンパ球減少 Grade	
0	101 (75.9%)
1	24 (18.1%)
2	7 (5.3%)
不明	1 (0.7%)
チャールソン併存疾患指数	
0	107 (80.5%)
≥ 1	26 (19.5%)
放射線総量 (Gy)	50.4 (16.2–50.4)
1 回線量 (Gy)	1.8 (1.8–1.8)

併用化学療法	
S-1	101 (75.9%)
ゲムシタビン	32 (24.1%)
導入化学療法の有無	
あり	39 (29.3%)
なし	94 (70.7%)
PTV 体積 (cm ³)	310.0 (86.3–1079.3)

NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) は好中球数をリンパ球数で除して求められる値であり、炎症反応の指標となる。切除可能膀胱癌を対象とした研究で $\text{NLR} \geq 2.7$ の患者群で生存期間の有意な悪化を認めたという報告がある (Asaoka et al, 2016)。

治療関連毒性を表 2 に示す。67 例 (51.1%) に Grade3 のリンパ球減少、17 例 (13.0%) に Grade4 のリンパ球減少が認められた。合計 84 例 (63.2%) に重症 RIL を認めた。その他の血液毒性は Grade4 の白血球減少/好中球減少/貧血がそれぞれ 1 例ずつ認められたが、毒性は許容範囲内と考えられた。非血液毒性では Grade2 以上の消化器毒性が 34 例 (25.6%) に認められた。照射を完遂できなかった患者は 7 例であり、照射中止の原因の内訳は胃出血 Grade2 が 2 例、胃出血 Grade3、胆管炎 Grade3、敗血症 Grade3、悪心 Grade3、発疹 Grade3 がそれぞれ 1 例であった。

表 2: CCRT 期間中の治療関連毒性 (n=133)

項目	患者数 (%)		
	Grade2	Grade3	Grade4
血液毒性			
白血球減少	-	13 (9.8)	1 (0.8)
好中球減少	-	8 (6.0)	1 (0.8)
リンパ球減少	-	67 (50.4)	17 (12.8)
貧血	-	3 (2.3)	1 (0.8)
非血液毒性			
食欲不振	15 (11.3)	6 (4.5)	0 (0.0)
嘔気	12 (9.0)	2 (1.5)	0 (0.0)
下痢	4 (3.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
腹痛	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
消化管出血	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)

胆管炎	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)
発熱	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚障害	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬剤性肺炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝膿瘍	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

生存成績の解析

CCRT 開始日を基準として、観察期間中央値は 17.3 カ月（範囲、0.4–102.0）であった。図 8 に OS および PFS の Kaplan-Meier 曲線を示す。OS 中央値/PFS 中央値はそれぞれ 20.6 カ月/11.0 カ月、1 年全生存率/1 年無増悪生存率はそれぞれ 76.2%/45.9%、2 年全生存率/無増悪生存率はそれぞれ 44.3%/30.1%であった。

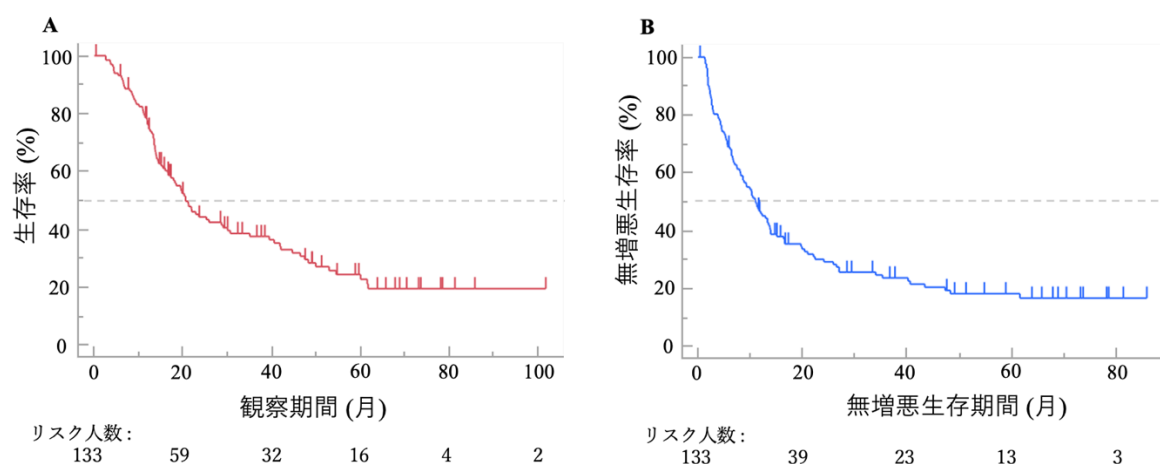


図8: AにOSのKaplan-Meier曲線、BにPFSのKaplan-Meier曲線を示す。点線は生存率50%を表す。ヒゲは打ち切りを表す。

OSに関する単変量解析および多変量解析の結果を表3に示す。単変量解析の結果、KPS < 90%、腫瘍サイズ ≥ 30mm、CA19-9 ≥ 100 (U/ml)、CCRT後の膵切除術なしがOS悪化と有意に関連していた。単変量解析で有意であったこれらの項目に、CCRT中の有害事象のOSへの影響の評価のため、Grade3以上の好中球減少の有無、Grade3以上のリンパ球減少の有無、Grade3以上の消化器毒性の有無の項目を加えて多変量解析を施行した。多変量解析の結果、KPS < 90%、CA19-9 ≥ 100 (U/ml)、CCRT後の膵切除

術なしの項目に加えて、Grade3 以上のリンパ球減少は OS 悪化の統計学的に有意な予測因子の一つであった。

表 3: 全生存率に対する単変量および多変量解析

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, KPS: karnofsky performance status, PTV: planning target volume, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, CCRT: concurrent chemoradiotherapy.

因子	HR	95%CI	P
単変量解析			
性別 (男性 vs 女性)	1.37	0.90–2.08	0.14
KPS (%) (≥ 90 vs < 90)	2.46	1.48–4.09	<0.001
腫瘍サイズ (mm) (< 30 vs ≥ 30)	1.93	1.28–2.95	0.002
PTV 体積 (cm ³) (< 300 vs ≥ 300)	1.10	0.72–1.66	0.67
CA19-9 (U/ml) (< 100 vs ≥ 100)	2.53	1.65–3.90	<0.001
NLR (< 3.0 vs ≥ 3.0)	1.41	0.93–2.14	0.11
チャールソン併存疾患指数 (0 vs ≥ 1.0)	1.40	0.84–2.35	0.20
併用化学療法 (S-1 vs ゲムシタビン)	0.70	0.42–1.16	0.17
導入化学療法 (あり vs なし)	1.26	0.79–2.03	0.33
CCRT 後の瘻切除術 (あり vs なし)	4.19	2.57–6.84	<0.001
好中球減少 ($< \text{Grade}3$ vs $\geq \text{Grade}3$)	1.05	0.42–2.59	0.92
リンパ球減少 ($< \text{Grade}3$ vs $\geq \text{Grade}3$)	1.22	0.79–1.89	0.37
リンパ球減少 ($< \text{Grade}4$ vs $\geq \text{Grade}4$)	0.93	0.49–1.75	0.81
CCRT 前リンパ球減少 (Grade0 vs $\geq \text{Grade}1$)	1.32	0.79–2.10	0.28
消化器毒性 ($< \text{Grade}2$ vs $\geq \text{Grade}2$)	1.02	0.63–1.65	0.94
多変量解析			
KPS (%) (≥ 90 vs < 90)	1.88	1.88–3.24	0.024
腫瘍サイズ (mm) (< 30 vs ≥ 30)	1.34	0.82–2.17	0.24
CA19-9 (U/ml) (< 100 vs ≥ 100)	2.28	1.39–3.72	0.001
CCRT 後の瘻切除術 (あり vs なし)	4.24	2.51–7.17	<0.001
好中球減少 ($< \text{Grade}3$ vs $\geq \text{Grade}3$)	1.25	0.48–3.28	0.64
リンパ球減少 ($< \text{Grade}3$ vs $\geq \text{Grade}3$)	1.76	1.04–2.96	0.034
消化器毒性 ($< \text{Grade}2$ vs $\geq \text{Grade}2$)	1.59	0.94–2.67	0.083

患者選択とデータレビュー

図9に示すように、X線3DCRTでCCRTを受けた患者のうち治療途中でIMRTへ移行した1例を除いた142例の中から、前項までの除外条件に加えてさらにALCのデータが不足している18例を除いた114例が最終的にNTCPモデル開発のトレーニングセットとして選択された。トレーニングセットの114例において、CCRT中のALC最低値は $0.39 \times 10^3/\mu\text{L}$ （範囲、0.09–1.31）であった。59人（51.8%）の患者が最大Grade3のRILを、19人（16.7%）の患者が最大Grade4のRILを経験し、合計で78人（68.4%）の患者が重症RILを経験した。表4にトレーニングセット全体の患者および治療特性、表5に重症RILの有無別の患者および治療特性を示す。

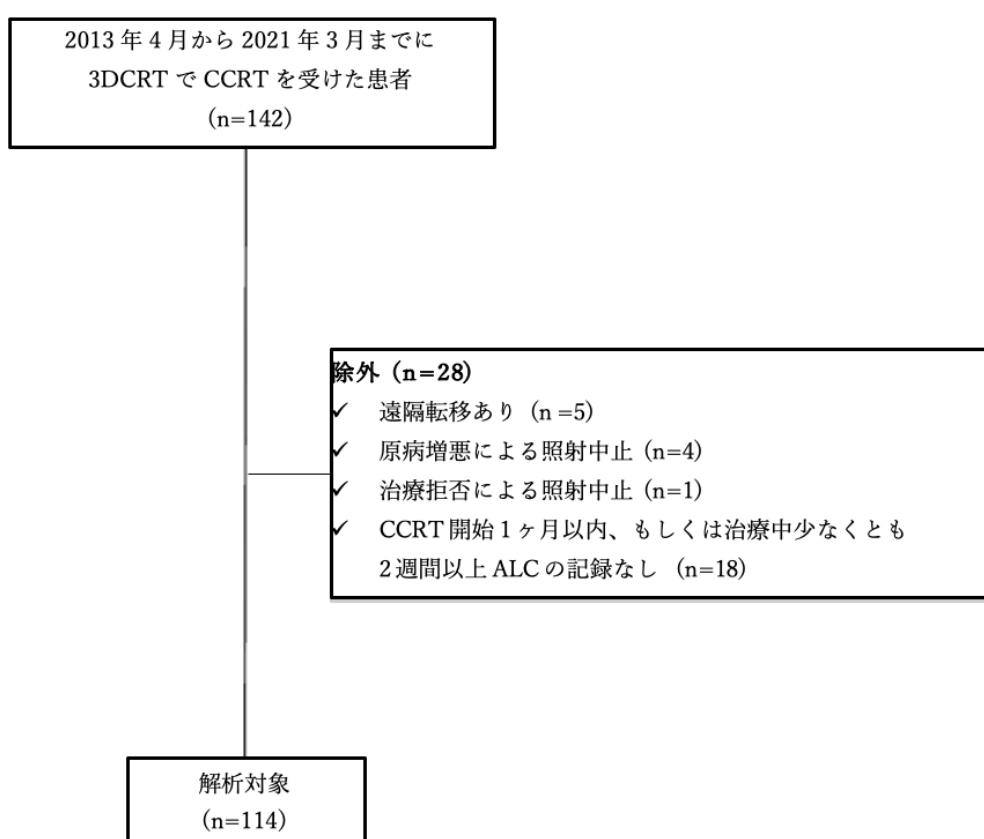


図9: 3DCRT: three-dimensional conformal radiation therapy, CCRT: concurrent chemoradiotherapy, ALC: absolute lymphocyte count.

表4: 患者特性および治療特性 (n = 114)

JPS: Japan pancreas society, KPS: karnofsky performance status, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, PTV: planning target volume.

特性	N (%)もしくは中央値 (範囲)
年齢 (歳)	67 (42–84)
性別	

男性	61 (53.5%)
女性	53 (46.5%)
KPS (%)	
90	93 (81.6%)
70-80	21 (18.4%)
病理	
腺癌	109 (95.6%)
腺扁平上皮癌	1 (0.9%)
未確診	4 (3.5%)
腫瘍最大径(mm)	28 (14-63)
T 因子 (JPS 7 版)	
T1-T2	4 (3.5%)
T3	33 (28.9%)
T4	71 (62.3%)
術後再発	6 (5.3%)
N 因子 (JPS 7 版)	
N0	96 (84.2%)
N1-N2	12 (10.5%)
術後再発	6 (5.3%)
切除可能性分類 (JPS 7 版)	
切除可能	18 (15.8%)
切除可能境界	55 (48.2%)
切除不能-局所進行	35 (30.7%)
術後再発	6 (5.3%)
CA19-9 (U/ml)	75.7 (<1.0-17767.8)
好中球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.60 (1.27-14.16)
リンパ球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.44 (0.52-3.50)
NLR	2.4 (0.8-13.2)
CCRT 前リンパ球減少 Grade	
0	86 (75.4%)
1	22 (19.3%)
2	6 (5.3%)
チャールソン併存疾患指数	
0	91 (79.8%)
≥ 1	23 (20.2%)

放射線総量 (Gy)	50.4 (16.2–50.4)
1 回線量 (Gy)	1.8 (1.8–1.8)
併用化学療法	
S-1	82 (71.9%)
ゲムシタビン	32 (28.1%)
導入化学療法の有無	
あり	34 (29.8%)
なし	80 (70.2%)
PTV 体積 (cm ³)	330.3 (86.3–1079.3)

表 5: 重症 RIL の有無毎の患者および治療特性 (n = 114)

RIL: radiation-induced lymphopenia, KPS: karnofsky performance status, CA19-9:

carbohydrate antigen 19-9, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, PTV: planning target volume

特性	N (%) もしくは中央値 (範囲)		P 値
	< Grade3 RIL (n = 36)	≥ Grade3 RIL (n = 78)	
年齢 (歳)	68 (50–84)	66 (42–81)	0.38
性別			0.06
男性	24 (66.7)	37 (47.4)	
女性	12 (33.3)	41 (52.6)	
KPS (%)			0.48
90	28 (77.8)	65 (83.3)	
70–80	8 (22.2)	13 (16.7)	
病理			0.26
腺癌	35 (97.2)	74 (94.9)	
腺扁平上皮癌	1 (2.8)	0 (0.0)	
未確診	0 (0.0)	4 (5.1)	
腫瘍最大径 (mm)	23 (15–49)	31 (14–63)	0.007
T 因子(JPS 7 版)			0.24
T1–T2	1 (2.8)	3 (3.9)	
T3	15 (41.6)	18 (23.1)	
T4	18 (50.0)	53 (67.9)	
術後再発	2 (5.6)	4 (5.1)	
N 因子 (JPS 7 版)			0.95

N0	30 (83.3)	66 (84.6)	
N1-N2	4 (11.1)	8 (10.3)	
術後再発	2 (5.6)	4 (5.1)	
切除可能性分類 (JPS 7 版)			0.32
切除可能	9 (25.0)	9 (11.5)	
切除可能境界	15 (41.6)	40 (51.3)	
切除不能-局所進行	10 (27.8)	25 (32.1)	
術後再発	2 (5.6)	4 (5.1)	
CA19-9 (U/ml)	69.1 (<1.0-8736.0)	69.8 (<1.0-17767.8)	0.79
好中球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.66 (1.27-14.16)	3.51 (1.48-9.85)	0.41
リンパ球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.71 (0.90-3.50)	1.26 (0.52-3.04)	0.79
NLR	1.9 (0.8-6.0)	2.8 (0.8-13.2)	0.02
CCRT 前リンパ球減少 Grade			0.005
0	34 (94.4)	52 (66.7)	
1	2 (5.6)	20 (25.6)	
2	0 (0.0)	6 (7.7)	
チャールソン併存疾患指数			0.17
0	26 (72.2)	65 (83.3)	
≥ 1	10 (27.8)	13 (16.7)	
放射線総量 (Gy)	50.4 (50.4)	50.4 (16.2-50.4)	0.14
1 回線量 (Gy)	1.8 (1.8)	1.8 (1.8)	-
リンパ節領域照射			<0.001
あり	3 (8.3)	35 (44.9)	
なし	33 (91.7)	43 (55.1)	
併用化学療法			<0.001
S-1	35 (97.2)	47 (60.3)	
ゲムシタビン	1 (2.8)	31 (39.7)	
導入化学療法の有無			0.04
あり	15 (41.7)	18 (23.1)	
なし	21 (58.3)	60 (76.9)	
PTV 体積 (cm^3)	217.4 (86.3-483.3)	381.5 (138.5-1079.3)	<0.001

2 群間の比較で有意差が見られた項目は、腫瘍最大径、CCRT 前リンパ球減少 Grade、リンパ節領域照射の有無、併用化学療法の種類、導入化学療法の有無であった。

また、表 6 に NTCP モデル開発の解析に使用されたトレーニングセットの線量パラメータ、表 7 に重症 RIL の有無毎の線量パラメータを示す。

表 6: 線量パラメータ (n=114)

V_x は X Gy 以上の線量が照射された割合もしくは絶対体積を表す。

パラメータ	中央値 (範囲)
脾臓 $V5$ (%)	5.9 (0.0–99.1)
脾臓 $V10$ (%)	2.5 (0.0–95.8)
脾臓 $V15$ (%)	0.8 (0.0–93.5)
脾臓 $V20$ (%)	0.2 (0.0–89.2)
脾臓 $V25$ (%)	0.0 (0.0–87.4)
脾臓 $V30$ (%)	0.0 (0.0–85.6)
脾臓 $V35$ (%)	0.0 (0.0–80.7)
脾臓 $V40$ (%)	0.0 (0.0–76.5)
脾臓 $V45$ (%)	0.0 (0.0–68.4)
椎体 $V5$ (cm ³)	225.3 (108.3–421.3)
椎体 $V10$ (cm ³)	208.3 (3.8–396.5)
椎体 $V15$ (cm ³)	193.3 (0.6–379.1)
椎体 $V20$ (cm ³)	182.9 (0.0–368.4)
椎体 $V25$ (cm ³)	168.0 (0.0–350.2)
椎体 $V30$ (cm ³)	57.5 (0.0–279.8)
椎体 $V35$ (cm ³)	24.7 (0.0–261.0)
椎体 $V40$ (cm ³)	12.5 (0.0–92.9)
椎体 $V45$ (cm ³)	7.2 (0.0–80.0)
肝臓 $V5$ (%)	32.6 (0.0–65.2)
肝臓 $V10$ (%)	25.5 (0.0–55.4)
肝臓 $V15$ (%)	22.1 (0.0–50.3)
肝臓 $V20$ (%)	16.3 (0.0–46.4)
肝臓 $V25$ (%)	11.7 (0.0–41.5)
肝臓 $V30$ (%)	5.4 (0.0–24.1)
肝臓 $V35$ (%)	2.9 (0.0–16.1)
肝臓 $V40$ (%)	2.2 (0.0–13.8)
肝臓 $V45$ (%)	1.3 (0.0–11.0)
両腎 $V5$ (%)	30.4 (0.0–75.0)
両腎 $V10$ (%)	20.1 (0.0–52.0)

両腎 V15 (%)	15.4 (0.0–43.2)
両腎 V20 (%)	11.8 (0.0–34.2)
両腎 V25 (%)	8.4 (0.0–29.0)
両腎 V30 (%)	3.0 (0.0–24.3)
両腎 V35 (%)	1.2 (0.0–20.6)
両腎 V40 (%)	0.4 (0.0–10.7)
両腎 V45 (%)	0.1 (0.0–8.3)
消化管 V5 (cm ³)	666.3 (141.7–1549.5)
消化管 V10 (cm ³)	587.2 (115.3–1378.4)
消化管 V15 (cm ³)	533.2 (90.4–1258.0)
消化管 V20 (cm ³)	449.6 (0.0–1177.7)
消化管 V25 (cm ³)	329.0 (0.0–1083.9)
消化管 V30 (cm ³)	173.1 (0.0–637.3)
消化管 V35 (cm ³)	133.1 (0.0–514.6)
消化管 V40 (cm ³)	111.2 (0.0–410.6)
消化管 V45 (cm ³)	89.4 (0.0–337.6)

表 7: 重症 RIL の有無毎の線量パラメータ (n = 114)

V_x は X Gy 以上の線量が照射された割合もしくは絶対体積を表す。RIL: radiation induced lymphopenia。

パラメータ	中央値 (範囲)		P 値
	< Grade 3 RIL (n = 36)	≥ Grade 3 RIL (n = 78)	
脾臓 V5 (%)	0.2 (0.0–71.2)	10.5 (0.0–99.1)	0.001
脾臓 V10 (%)	0.0 (0.0–56.9)	4.9 (0.0–95.8)	0.01
脾臓 V15 (%)	0.0 (0.0–47.6)	2.7 (0.0–93.5)	0.02
脾臓 V20 (%)	0.0 (0.0–41.0)	1.0 (0.0–89.2)	0.07
脾臓 V25 (%)	0.0 (0.0–34.9)	0.0 (0.0–87.4)	0.13
脾臓 V30 (%)	0.0 (0.0–28.0)	0.0 (0.0–85.6)	0.28
脾臓 V35 (%)	0.0 (0.0–24.6)	0.0 (0.0–80.7)	0.52
脾臓 V40 (%)	0.0 (0.0–21.3)	0.0 (0.0–76.5)	0.70
脾臓 V45 (%)	0.0 (0.0–17.2)	0.0 (0.0–68.4)	0.72
椎体 V5 (cm ³)	196.8 (109.1–298.3)	248.0 (108.3–421.3)	< 0.001
椎体 V10 (cm ³)	179.0 (87.7–277.0)	227.4 (3.8–396.5)	< 0.001
椎体 V15 (cm ³)	168.4 (75.1–262.6)	207.3 (0.6–379.1)	0.004

椎体 V20 (cm ³)	159.3 (63.3–251.2)	198.7 (0.0–368.4)	0.01
椎体 V25 (cm ³)	144.6 (46.6–242.2)	177.3 (0.0–350.2)	0.08
椎体 V30 (cm ³)	20.5 (0.0–226.4)	79.5 (0.0–279.8)	0.006
椎体 V35 (cm ³)	10.3 (0.0–168.3)	41.6 (0.0–261.0)	0.003
椎体 V40 (cm ³)	3.3 (0.0–45.2)	24.0 (0.0–92.9)	<0.001
椎体 V45 (cm ³)	1.31 (0.0–35.6)	15.7 (0.0–80.0)	<0.001
肝臟 V5 (%)	25.4 (0.0–59.0)	33.9 (0.3–65.2)	0.008
肝臟 V10 (%)	19.7 (0.0–49.9)	27.4 (0.1–55.4)	0.02
肝臟 V15 (%)	17.6 (0.0–44.6)	23.9 (0.0–50.3)	0.03
肝臟 V20 (%)	15.0 (0.0–40.1)	16.6 (0.0–46.4)	0.32
肝臟 V25 (%)	11.9 (0.0–33.5)	11.7 (0.0–41.5)	0.52
肝臟 V30 (%)	3.6 (0.0–15.9)	6.0 (0.0–24.1)	0.008
肝臟 V35 (%)	3.2 (0.0–16.1)	4.3 (0.0–16.1)	0.001
肝臟 V40 (%)	1.1 (0.0–10.7)	3.2 (0.0–13.8)	0.003
肝臟 V45 (%)	0.7 (0.0–8.2)	1.7 (0.0–11.0)	0.008
兩腎 V5 (%)	20.9 (0.0–40.8)	36.5 (2.1–75.0)	<0.001
兩腎 V10 (%)	13.1 (0.0–33.1)	25.2 (0.5–52.0)	<0.001
兩腎 V15 (%)	9.1 (0.0–26.1)	20.2 (0.1–43.2)	<0.001
兩腎 V20 (%)	5.9 (0.0–21.2)	15.1 (0.0–34.2)	<0.001
兩腎 V25 (%)	3.2 (0.0–17.4)	11.0 (0.0–29.0)	<0.001
兩腎 V30 (%)	0.3 (0.0–13.7)	5.9 (0.0–24.3)	<0.001
兩腎 V35 (%)	0.0 (0.0–9.5)	2.9 (0.0–20.6)	<0.001
兩腎 V40 (%)	0.0 (0.0–5.0)	1.2 (0.0–10.7)	<0.001
兩腎 V45 (%)	0.0 (0.0–3.7)	0.3 (0.0–8.3)	<0.001
消化管 V5 (cm ³)	614.3 (141.7–1052.6)	719.0 (233.1–1549.5)	0.004
消化管 V10 (cm ³)	529.2 (115.3–912.6)	638.4 (184.5–1378.4)	0.004
消化管 V15 (cm ³)	466.6 (101.1–818.9)	579.7 (90.4–1258.0)	0.004
消化管 V20 (cm ³)	405.4 (87.5–741.2)	490.7 (0.0–1177.7)	0.06
消化管 V25 (cm ³)	279.9 (74.5–632.0)	350.8 (0.0–1083.9)	0.04
消化管 V30 (cm ³)	122.9 (27.0–313.8)	194.6 (0.0–637.3)	<0.001
消化管 V35 (cm ³)	92.3 (23.5–298.0)	149.1 (0.0–514.6)	<0.001
消化管 V40 (cm ³)	78.0 (20.8–277.1)	131.5 (0.0–410.6)	<0.001
消化管 V45 (cm ³)	56.9 (17.9–249.6)	112.7 (0.0–337.6)	<0.001

2 群間で線量パラメータに有意な差は認められなかった。椎体、消化管は少なくとも低線量が全症例で照射されていたが、脾臓、肝臓、腎臓などは病変部位によっては全く照射されない領域が認められた。

重症 RIL の予測モデル開発と内的検証

表 8 に重症 RIL に対する全ての予測因子による単変量解析の結果を示す。単変量解析では多数のパラメータと重症 RIL の間で有意な関連が認められた。これらの因子を用いて LASSO による変数選択と正則化を施行した結果、ベースライン ALC ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (標準誤差=0.0003、 $p=0.009$)、PTV サイズ(cm^3) (標準誤差=0.001、 $p=0.03$)、両臓 V5 (%) (標準誤差=0.02、 $p=0.03$) が全因子の中で重症 RIL の予測因子として選択された (表 9)。

表 8: 重症 RIL に対する単変量解析

V_x は X Gy 以上の線量が照射された割合もしくは絶対体積を表す。OR: odds ratio, CI: confidence interval, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, ALC: absolute lymphocyte count, PTV: planning target volume, GI: gastrointestinal.

因子	OR	95%CI	P
年齢 (歳)	0.98	0.94–1.02	0.38
性別 (男性 vs 女性)	2.22	0.97–5.05	0.06
Karnofsky performance status (%)	0.70	0.26–1.88	0.48
腫瘍最大径 (mm)	1.06	1.01–1.11	0.01
CA19-9 (U/ml)	1.00	1.00–1.00	0.79
ベースライン ALC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.00	1.00–1.00	<0.001
PTV 体積 (cm^3)	1.01	1.01–1.02	<0.001
脾臓 V5 (%)	1.05	1.02–1.09	0.004
脾臓 V10 (%)	1.05	1.01–1.10	0.02
脾臓 V15 (%)	1.06	1.00–1.11	0.03
脾臓 V20 (%)	1.05	0.99–1.10	0.09
脾臓 V25 (%)	1.04	0.98–1.10	0.15
脾臓 V30 (%)	1.04	0.96–1.14	0.34
脾臓 V35 (%)	1.02	0.95–1.10	0.54
脾臓 V40 (%)	1.01	0.95–1.09	0.71
脾臓 V45 (%)	1.01	0.94–1.10	0.72
椎体 V5 (cm^3)	1.01	1.01–1.02	0.001

椎体 V10 (cm ³)	1.01	1.00–1.02	0.002
椎体 V15 (cm ³)	1.01	1.00–1.02	0.006
椎体 V20 (cm ³)	1.01	1.00–1.02	0.02
椎体 V25 (cm ³)	1.01	1.00–1.01	0.08
椎体 V30 (cm ³)	1.01	1.00–1.01	0.009
椎体 V35 (cm ³)	1.01	1.00–1.03	0.006
椎体 V40 (cm ³)	1.06	1.03–1.10	< 0.001
椎体 V45 (cm ³)	1.08	1.03–1.13	< 0.001
肝臟 V5 (%)	1.04	1.01–1.06	0.01
肝臟 V10 (%)	1.04	1.00–1.07	0.02
肝臟 V15 (%)	1.04	1.00–1.07	0.03
肝臟 V20 (%)	1.02	0.98–1.06	0.32
肝臟 V25 (%)	1.01	0.97–1.06	0.52
肝臟 V30 (%)	1.13	1.03–1.25	0.01
肝臟 V35 (%)	1.24	1.08–1.42	0.003
肝臟 V40 (%)	1.27	1.07–1.51	0.006
肝臟 V45 (%)	1.33	1.06–1.67	0.01
兩腎 V5 (%)	1.10	1.06–1.14	< 0.001
兩腎 V10 (%)	1.12	1.07–1.17	< 0.001
兩腎 V15 (%)	1.14	1.07–1.20	< 0.001
兩腎 V20 (%)	1.14	1.07–1.21	< 0.001
兩腎 V25 (%)	1.15	1.07–1.24	< 0.001
兩腎 V30 (%)	1.30	1.14–1.50	< 0.001
兩腎 V35 (%)	1.44	1.16–1.79	< 0.001
兩腎 V40 (%)	1.87	1.25–2.81	0.002
兩腎 V45 (%)	2.41	1.28–4.56	0.007
消化管 V5 (cm ³)	1.00	1.00–1.00	0.006
消化管 V10 (cm ³)	1.00	1.00–1.00	0.006
消化管 V15 (cm ³)	1.00	1.00–1.00	0.006
消化管 V20 (cm ³)	1.00	1.00–1.00	0.06
消化管 V25 (cm ³)	1.00	1.00–1.00	0.04
消化管 V30 (cm ³)	1.01	1.00–1.01	0.001
消化管 V35 (cm ³)	1.01	1.00–1.02	< 0.001
消化管 V40 (cm ³)	1.01	1.00–1.02	0.002
消化管 V45 (cm ³)	1.01	1.00–1.02	0.002

表 9: LASSO により選択された予測因子

V_x は X Gy 以上の線量が照射された割合もしくは絶対体積を表す。

LASSO: least absolute shrinkage and selection operator, ALC: absolute lymphocyte count, PTV: planning target volume.

予測因子	標準誤差	係数	P 値
ベースライン ALC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.0003	-0.0008	0.009
PTV 体積 (cm^3)	0.001	0.0024	0.030
両腎 V5 (%)	0.02	0.033	0.030

以下に、開発された CCRT 中の重症 RIL を予測する NTCP モデル式を示す：

$$\text{Pr (severe RIL)} = \frac{1}{1 + e^{-(0.29 - 0.0008 \times \text{ベースライン ALC} + 0.0024 \times \text{PTV 体積} + 0.033 \times \text{両腎 V5})}}$$

上記の式に放射線計画時の各パラメータを代入することで、重症 RIL の予測確率を求めることができる。

図 9 に予測モデルを用いて作成された ROC 曲線を、図 10 に予測モデル因子のプロファイルを示す。モデル全体の AUC および scaled Brier score はそれぞれ 0.91、0.49 であった。開発された予測モデルの予測性能は非常に優れていると判断された。

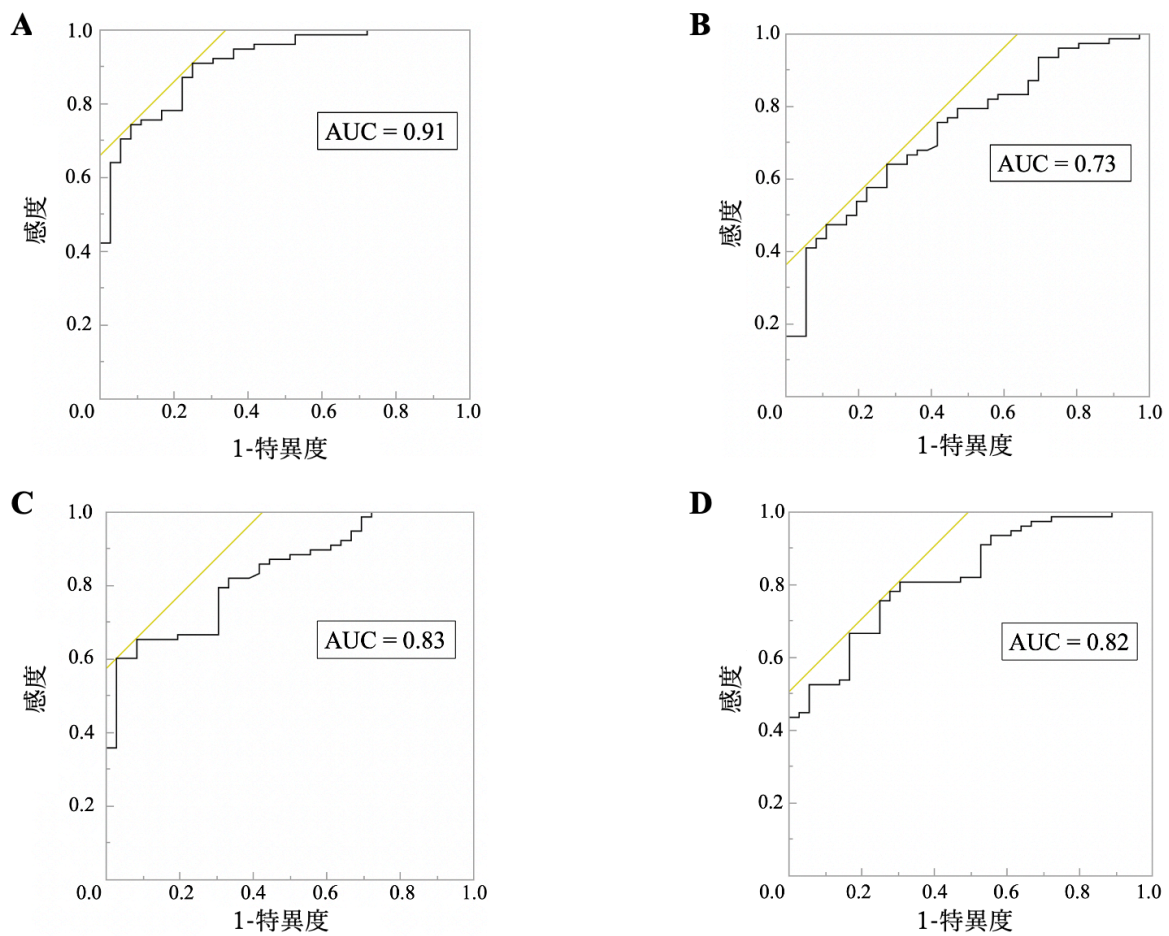


図 9: 重症 RIL 予測に対する ROC 曲線

A はモデル全体、B はベースライン ALC、C は PTV 体積、D は両腎 V5 に対する ROC 曲線を示す。黄線は ROC 曲線に接する 45 度の直線であり、この線と曲線の交点は、感度と特異度の和を最大にするカットオフ値を示す。V_x は X Gy 以上の線量が照射された割合を表す。RIL: radiation-induced lymphopenia, ROC: receiver operating characteristic, ALC: absolute lymphocyte count, PTV: planning target volume.

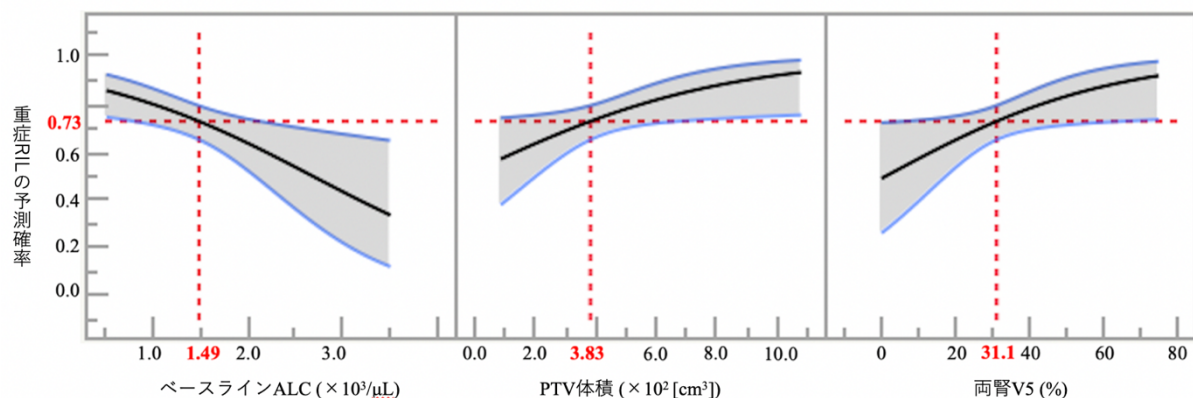


図 10: 重症 RIL の予測確率に対するベースの ALC、PTV 体積、両腎 V5 それぞれのプロファイル

灰色の領域は 95%信頼区間を示す。V_x は X Gy 以上の線量が照射された割合を表す。RIL: radiation-induced lymphopenia, ALC: absolute lymphocyte count, PTV: planning target volume.

さらに、ブートストラップ法による内的検証の結果、平均 AUC は 0.92 (95%CI、0.83–0.95) であった。オリジナルモデルの AUC は 0.91 であり内的検証の平均 AUC の 95%CI に含まれることから、内的検証の結果は良好と判断された。

外的検証

外的検証セットとして 3 施設から合計 68 人の患者が解析された。表 10 に外的検証セットの患者および治療特性を示す。放射線総量は概ね 50Gy 前後であり、トレーニングセットとほぼ同様の治療を受けていたと判断される。併用化学療法は 66 例 (97.1%) であった。重度の RIL を認めたのは 55 例 (80.9%) であった。

表 10: 外的検証セットの患者および治療特性 (n = 68)

ALC: absolute lymphocyte count, PTV: planning target volume.

特性	N (%) もしくは 中央値 (範囲)
年齢 (歳)	70 (42–89)
性別	
男性	28 (41.2%)
女性	40 (58.8%)
放射線総量 (Gy)	50.4 (46.0–52.5)
1 回線量 (Gy)	1.8 (1.8–2.1)
併用化学療法	

S-1	66 (97.1%)
S-1 + ゲムシタビン	2 (2.9%)
ベースライン ALC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.24 (0.35–3.13)
PTV 体積 (cm^3)	323.5 (39.9–763.7)
両腎 V5 (%)	34.8 (0.0–83.3)

予測モデルを外的検証セットに適用して得られた重症 RIL の AUC と scaled Brier score はそれぞれ 0.83、0.30 であった。外的検証セットに予測モデルを当てはめて得られた ROC 曲線を図 11 に示す。これらの予測性能は良好と判断された。

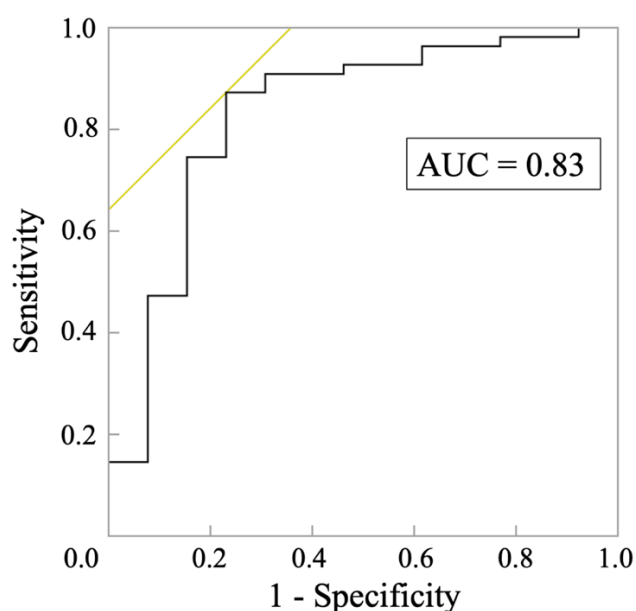


図 11: 外的検証セットに予測モデルを適合して得られた ROC 曲線

黄線は ROC 曲線に接する 45 度の直線であり、この線と曲線の交点は、感度と特異度の和を最大にするカットオフ値を示す。AUC: area under the curve.

開発セットと外的検証セットを用いた予測モデルのキャリブレーション・プロットを図 12 に示す。外的検証セット（図 12B）では、モデルの誤差は軽度で、予測確率が高いほど誤差が大きくなる傾向が見られた。しかし、全体的な予測モデルの適合度は良好であった。予測確率の高いグループではモデルが過小評価された可能性があるが、誤差は概して軽度であった。95%CI（図 12B の網掛け部分）は主にトレーニングセットの結果を含んでおりモデルの適合度は良好であった。

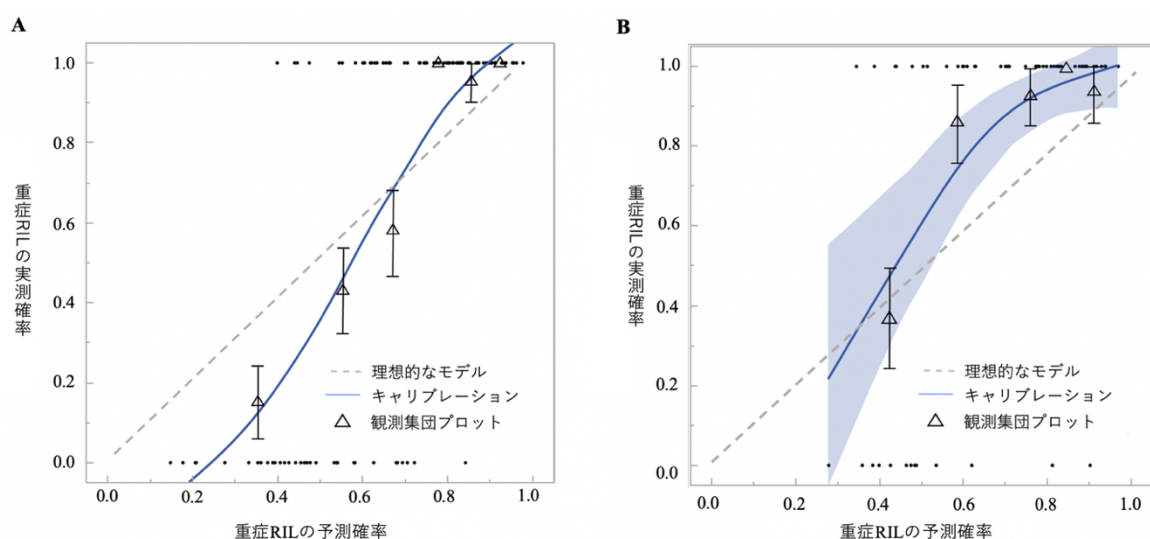


図12: Aにトレーニングセットのキャリブレーションプロット、Bに外的検証セットのキャリブレーションプロット

青色の領域は 95%信頼区間を示す。実際に観察された症例のプロットをドット、一定の観察集団のプロットを△で示す。トレーニングセット(A)のキャリブレーションの傾きは-0.81、切片は 2.37 であった。外的検証セット (B) のキャリブレーションの傾きと切片は、それぞれ 1.57 と 0.45 であった。

2. 膵がんに対する陽子線治療

データレビュー

対象期間に北海道大学病院で S-1 同時併用陽子線治療を行った患者 24 例のデータレビューを行った。表 11 に患者および治療の特性を示す。陽子線治療でも切除可能病変は 1 例 (4.2%) と少なく、多くの病変が切除可能境界もしくは切除不能病変であった (計 18 例、75.0%)。照射総量は大多数が 60.0 Gy であり、ほぼ全例で同様の治療を受けていた。5 例 (術後症例を除く 19 例中 26.3%) で放射線照射後に膵切除術が行われた。

表 11: 患者特性および治療特性 (n = 24)

JPS: Japan pancreas society, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, CCRT: concurrent chemoradiotherapy.

特性	N (%)もしくは中央値 (範囲)
年齢 (歳)	67 (54–81)
性別	
男性	16 (66.7%)
女性	8 (33.3%)

Karnofsky performance status (%)	
90	22 (91.7%)
70–80	2 (8.3%)
病理	
腺癌	17 (70.8%)
腺扁平上皮癌	1 (4.2%)
未確診	6 (25.0%)
腫瘍部位	
頭部-頭体部	8 (33.3%)
体部-尾部	11 (45.8%)
術後再発	5 (20.9%)
腫瘍最大径 (mm)	27.5 (12–65)
切除可能性分類 (JPS 7 版)	
切除可能	1 (4.2%)
切除可能境界	2 (8.3%)
切除不能-局所進行	16 (66.7%)
術後再発	5 (20.8%)
CA19-9 (U/ml)	121.9 (<1.0–2480.0)
好中球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.88 (1.24–5.55)
リンパ球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.31 (0.49–2.76)
NLR	2.1 (1.0–5.5)
CCRT 前リンパ球減少 Grade	
0	18 (75.0%)
1	3 (12.5%)
2	2 (8.3%)
3	1 (4.2%)
チャールソン併存疾患指数	
0	16 (66.7%)
≥ 1	8 (33.3%)
放射線総量 (Gy)	60.0 (50.0–60.0)
1 回線量 (Gy)	2.4 (2.0–2.4)
併用化学療法	
S-1	24 (100.0%)
導入化学療法の有無	
あり	22 (91.7%)

生存成績の解析

6 例（25.0%）に Grade3 のリンパ球減少を認め、Grade4 のリンパ球減少は認められなかった。その他の血液毒性は Grade3 の白血球減少が 1 例、Grade3 の好中球減少が 2 例認められた。非血液毒性では Grade2 の腸炎が 1 例（4.2%）に認められた。照射完遂できなかった症例は認められなかった。

観察期間中央値は 13.8 カ月（範囲、6.8–58.3）であった。図 13 に OS および PFS の Kaplan-Meier 曲線を示す。OS 中央値/PFS 中央値はそれぞれ 32.0 カ月/10.6 カ月、1 年全生存率/1 年無増悪生存率はそれぞれ 82.4%/47.2%、2 年全生存率/無増悪生存率はそれぞれ 57.0%/22.1%であった。

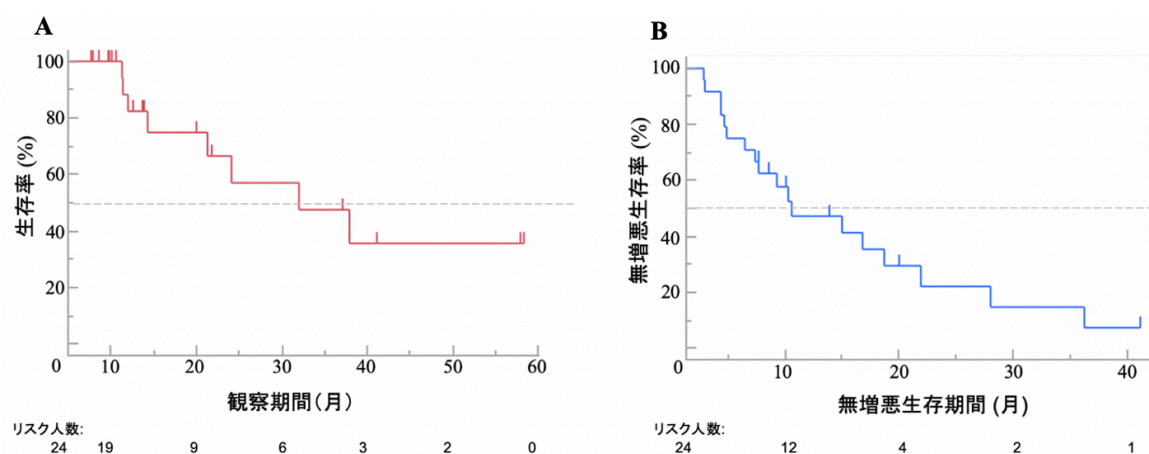


図 13: A に OS の Kaplan-Meier 曲線、B に PFS の Kaplan-Meier 曲線を示す。点線は生存率 50%を表す。ヒゲは打ち切りを表す。

図 14 に重症 RIL 発生の有無で 2 群に分けた OS および PFS の Kaplan-Meier 曲線を示す。重症 RIL 発生有り群/重症 RIL 発生無し群の OS 中央値はそれぞれ 37.9 カ月/24.1 カ月、1 年 OS はそれぞれ 80.0%/83.3%であった。重症 RIL 発生有り群/重症 RIL 発生無し群の PFS 中央値はそれぞれ 9.3 カ月/10.6 カ月、1 年 PFS はそれぞれ 50.0%/45.8%であった。OS、PFS に関する 2 群の比較をログランク検定で施行した結果、それぞれの p 値は 0.720、0.941 であり、有意な差を認めなかった。

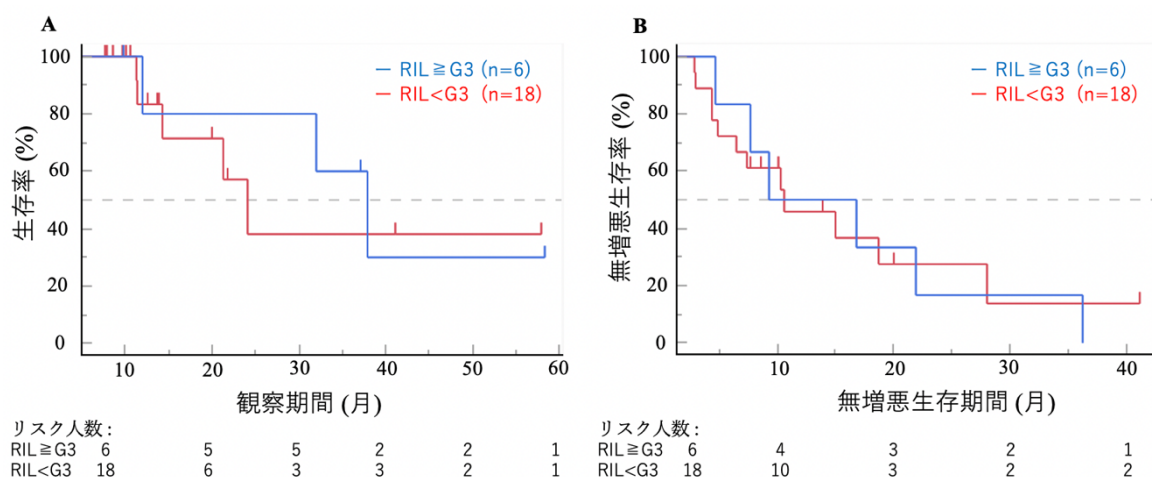


図 14: A に OS の Kaplan-Meier 曲線、B に PFS の Kaplan-Meier 曲線を示す。点線は生存率 50%を表す。ヒゲは打ち切りを表す。RIL: radiation induced lymphopenia.

OS に関する単変量解析および多変量解析の結果を表 12 に示す。単変量解析の結果、女性、CA19-9 ≥ 100 (U/ml)であることが OS 悪化と有意に関連していた。単変量解析で有意であったこれらの項目に、Grade3 以上のリンパ球減少の有無の項目を加えて多変量解析を施行した。多変量解析の結果、女性、CA19-9 ≥ 100 (U/ml)が OS 悪化の統計学的に有意な予測因子の一つであったが、Grade3 以上のリンパ球減少は有意な因子ではなかった。

表 12: 全生存率に対する単変量および多変量解析

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, KPS: karnofsky performance status, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, CCRT: concurrent chemoradiotherapy.

因子	HR	95%CI	P
単変量解析			
年齢 (歳) (<70 vs ≥ 70)	0.82	0.09–7.54	0.858
性別 (男性 vs 女性)	4.18	1.02–17.10	0.047
KPS (%) (≥ 90 vs <90)	5.73	0.51–64.96	0.159
腫瘍サイズ (mm) (<30 vs ≥ 30)	2.34	0.57–9.63	0.240
CA19-9 (U/ml) (<100 vs ≥ 100)	5.60	1.12–28.02	0.021
チャールソン併存疾患指数 (0 vs ≥ 1.0)	0.94	0.18–4.91	0.941
導入化学療法 (あり vs なし)	NA	NA	NA
CCRT 後の膣切除術 (あり vs なし)	2.34	0.28–19.50	0.433
リンパ球減少 (<Grade3 vs $\geq$ Grade3)	0.76	0.17–3.35	0.721

CCRT 前リンパ球減少 (Grade0 vs ≥Grade1)	1.16	0.27–4.93	0.845
多変量解析			
CA19-9 (U/ml) (<100 vs ≥100)	7.91	1.27–49.42	0.027
性別 (男性 vs 女性)	6.39	1.00–40.78	0.04998
リンパ球減少 (<Grade3 vs ≥Grade3)	0.33	0.06–1.80	0.201

傾向スコアマッチングによる解析

陽子線およびX線3DCRTでCCRTを受けた患者を対象とした2群間の成績の比較を行うために、共変量によるバイアスを軽減する目的で傾向スコアマッチングを用いてデータを抽出した。調整した背景因子は年齢（歳）、性別、切除可能性分類、腫瘍サイズ（mm）、ベースラインALC（ $\times 10^3/\mu\text{L}$ ）、併用化学療法、導入化学療法の有無とした。傾向スコアマッチングにより陽子線群24例に対応するX線3DCRT群24例が抽出された。陽子線群とマッチ後のX線3DCRT群の患者および治療特性を表13に示す。

表13: マッチ後の患者および治療特性 (それぞれ n = 24)

KPS: karnofsky performance status, JPS: Japan pancreas society, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio.

	陽子線 (n = 24)	X線 (n = 24)	P 値
年齢 (歳)	67 (54–81)	68 (42–76)	0.68
性別			0.38
男性	16 (66.7%)	11 (45.8)	
女性	8 (33.3%)	13 (54.2)	
KPS (%)			0.38
90	22 (91.7%)	20 (83.3)	
70–80	2 (8.3%)	4 (16.7)	
病理			0.13
腺癌	17 (70.8%)	23 (95.8)	
腺扁平上皮癌	1 (4.2%)	0 (0.0)	
未確診	6 (25.0%)	1 (4.2)	
腫瘍最大径 (mm)	27.5 (12–65)	30 (16–54)	0.46
切除可能性分類 (JPS 7 版)			0.55
切除可能	1 (4.2%)	1 (4.2)	

切除可能境界	2 (8.3%)	0 (0.0)	
切除不能-局所進行	16 (66.7%)	17 (70.8)	
術後再発	5 (20.8%)	6 (25.0)	
CA19-9 (U/ml)	121.9 (<1.0–2480.0)	101.8 (<1.0–7525.5)	0.38
好中球数 (×10 ³ /μL)	2.88 (1.24–5.55)	3.09 (1.32–14.16)	0.27
リンパ球数 (×10 ³ /μL)	1.31 (0.49–2.76)	1.16 (0.58–2.36)	0.57
NLR	2.1 (1.0–5.5)	3.0 (0.8–6.0)	0.18
チャールソン併存疾患指数			0.53
0	16 (66.7%)	18 (75.0)	
≥1	8 (33.3%)	6 (25.0)	
放射線総量 (Gy)	60.0 (50.0–60.0)	50.4 (50.4)	<0.001
1 回線量 (Gy)	2.4 (2.0–2.4)	1.8 (1.8)	<0.001
併用化学療法			-
S-1	24 (100.0%)	24 (100.0%)	
ゲムシタビン	0 (0.0)	0 (0.0)	
導入化学療法の有無			0.38
あり	22 (91.7%)	20 (83.3)	
なし	2 (8.3%)	4 (16.7)	

図 15 にマッチ後の陽子線と X 線 3DCRT の OS および PFS の Kaplan-Meier 曲線を示す。陽子線群/X 線群の OS 中央値はそれぞれ 32.0 ヶ月/19.8 ヶ月、1 年 OS は 82.4%/83.3%、2 年 OS は 57.0%/38.9%であった。PFS 中央値はそれぞれ 10.3 ヶ月/10.9 ヶ月、1 年 PFS は 47.2%/45.8%、2 年 PFS は 22.1%/24.3%であった。OS、PFS に関する 2 群の比較をログランク検定で施行した結果、それぞれの p 値は 0.130、0.996 であり、有意な差を認めなかったが、陽子線群の OS は良好な傾向があった。Grade3 以上のリンパ球減少は陽子線治療群では 6 例 (25.0%)、X 線 3DCRT 群では 14 例 (58.3%) であり、2 群間で有意な差が認められた (p = 0.019)。

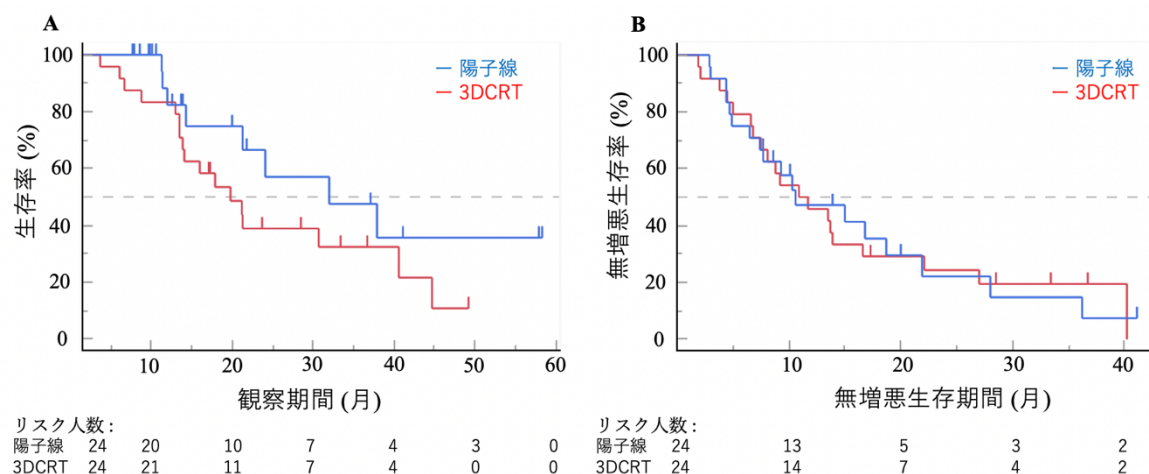


図 15: A に OS の Kaplan-Meier 曲線、B に PFS の Kaplan-Meier 曲線を示す。点線は生存率 50%を表す。ヒゲは打ち切りを表す。3DCRT: three-dimensional conformal radiation therapy.

考察

我々は本研究において北海道大学病院で治療された X 線 3DCRT での膵がん CCRT について遡及的に解析し、重症 RIL を予測する NTCP モデルを開発した。さらに開発したモデルに対して内的・外的検証を施行した結果、予測モデルは良好な予測性能と適合度を示した。本研究で開発された NTCP モデルにより、放射線治療計画中に重症 RIL のリスクが高い患者を同定可能となり、重症 RIL 発生リスクを低減したリンパ球温存放射線治療計画の作成が容易となる。

表 14 に膵がん X 線 CCRT の治療成績の報告を示す。本研究の治療成績は生存期間中央値が 17.3 ヶ月と既報と同等であり、線量分割も 50.4Gy/28fr と同様であった。膵がん CCRT の報告は未だ限られており、本研究では過去の報告と比して N が大きいこともあり重要な知見であると考えられる。

表 14: 膵がん X 線 CCRT の治療成績

MST: median survival time.

著者	N	線量分割	併用化学療法 (mg/m ²)	切除可能性分類	MST (ヶ月)
ECOG-4201 (Loehrer et al) (2011)	34	50.4Gy/28fr	GEM 600→1000	切除不能-局所進行	11.1

Matthew et al (2016)	21	50.4Gy/28fr	Capecitabine 825 ×2	切除可能境界	21.7
Haysashi et al (2019)	45	50.4Gy/28fr	S-1 80 (→GEM)	切除可能境界	17.3
This Study	133	50.4Gy/28fr	S-1 80 or GEM 1000	切除可能 切除可能境界 切除不能-局所進行 行	17.3

表 15 に局所進行膵がんに対する陽子線治療の治療成績の報告を示す。本研究の治療成績は 1 年 OS などと既報と同等であった。膵がん陽子線の治療成績は欧米からの報告は限られており、本邦を中心とした東アジアからの報告が主である。陽子線治療は X 線の治療成績と比較して良好な報告が多いが、陽子線の特性を利用して GTV 線量の増加を図ったことなどが要因として挙げられる。

表 15: 局所進行膵がんに対する陽子線治療の治療成績

MST: median survival time, OS: overall survival, PFS: progression free survival.

著者	N	主な線量	主な併用化学療法 (mg/m ²)	治療成績
Maemura K (2017)	10	67.5GyE/25fr	S-1 80mg/m ²	MST: 22.3 m* 1y-OS: 80% 2y-OS: 45%
Hiroshima Y (2019)	42	50.0～ 67.5GyE/ 25～33fr	GEM 250～ 800mg/m ² (n= 38) S-1 80～120mg/day (n= 4)	観察期間（中央値）: 14.0 m MST: 25.6 m 1y-OS: 77.8% 2y-OS: 50.8%
Ogura Y (2022)	123	67.5GyE/25fr	GEM 800mg/m ²	観察期間（中央値）: 15.2 m 1y-OS: 70.4% 1y-PFS: 35.7%
Kim TH (2018)	37	45GyE/10fr	Capecitabine (n=29)	観察期間（中央値）: 16.7 m MST: 19.3 m 1y-OS: 75.7%

This Study	24	60GyE/25fr	S-1 80mg/m ²	観察期間（中央値）：13.8 m
				MST: 32.0 m
				1y-OS: 82.4%
				2y-OS: 57.0%

また、表 16 に示すように、膵がんにおいて、RIL は予後不良と関連しており、特にリンパ球は腫瘍細胞に対する免疫応答を媒介する上で重要な役割を果たしている。膵がんは免疫応答を担うエフェクターT 細胞が少ない特徴的な微小環境を形成するため（Pergamo and Miller, 2017; Wörmann et al, 2014）、放射線治療中にリンパ球を温存することが特に重要と考えられる。

表 16: 膵がんにおける RIL と全生存率に関する報告

ALC: absolute lymphocyte count, HR: hazard ratio, CI: confidence interval.

著者	N	併用化学療法 (mg/m ²)	ALC 指標	HR (95% CI; P 値)
Balmanoukian et al (2012)	53	5-FU (76%)	ALC <500	2.9 (1.53–5.41; .001)
		Gemcitabine (22%)	放射線治療後 2 ヶ月	
Wild et al (2015)	101	5-FU (59%)	ALC <500	2.2 (1.17–4.12; .01)
		Gemcitabine (41%)	放射線治療後 2 ヶ月	
Chadha et al (2017)	177	Capecitabine (85%)	ALC <200	1.7 (1.11–2.48; .01)
		Gemcitabine (13%)	放射線治療後	
This Study	133	S-1 (75.9%) Gemcitabine (24.1%)	ALC <500 放射線治療中	1.8 (1.04–2.96; .03)

本研究において AUC、scaled Brier score、キャリブレーションプロットを併用したのは、それぞれの指標がモデルの性能の異なる側面を評価するためである。具体的には、AUC はモデルの識別能力を評価し、感度と特異度のバランスを可視化することができる。scaled Brier score は、予測された確率と実際の結果の差を測定することで、確率的予測の正確さを定量化することができる。一方、キャリブレーション・プロット

は、予測された確率を観測されたイベント発生率と比較することで、その妥当性を評価することができる。これらの指標を組み合わせることで、モデルの総合的なパフォーマンスをより包括的に評価することが可能である。

X線3DCRTでの膀胱癌CCRTにおいて、ベースラインALCの低い患者、PTV体積の大きい患者、両腎V5の高い患者は、重症RILの発生リスクを増加させることが示された。PTV体積と両腎V5の間には相関が存在するが（図16、表17）、予測モデルの因子選択においては、因子間の相関よりも目的変数に最も密接に関連する予測変数を選択することがより重要であると考えられる。LASSOは多重共線性の影響を緩和するので、線量パラメータのように多重共線性が存在する場合に有効である。このため、LASSOは予測モデルを開発するための有効な選択肢であると考えられるが、多重共線性を完全に排除できるわけではないので、選択された変数を解釈する際には注意が必要である。

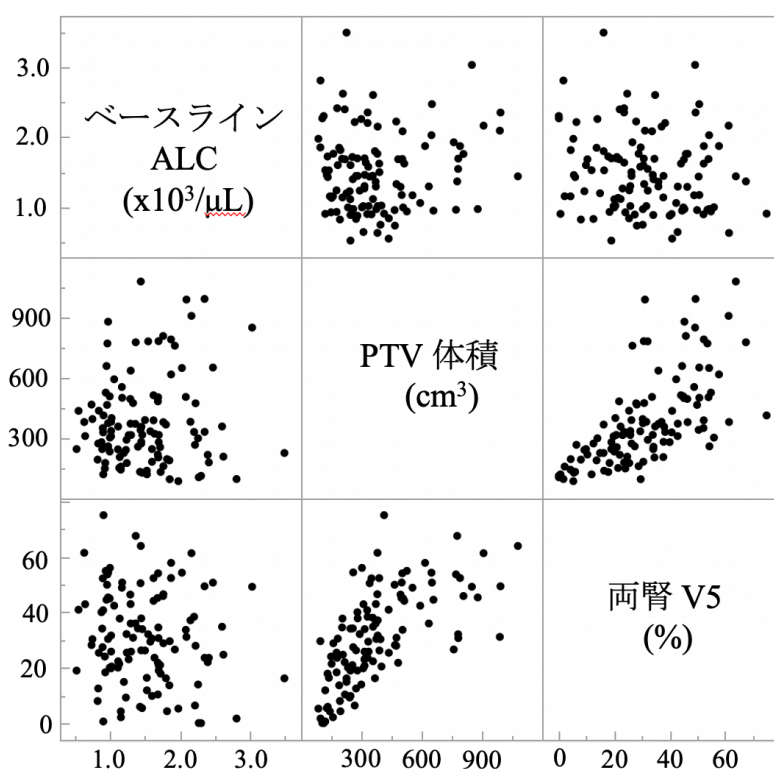


図 16: 予測因子の相関プロット

ALC: absolute lymphocyte count, PTV: planning target volume.

表 17: 予測因子の相関係数

ALC: absolute lymphocyte count, PTV: planning target volume.

	ベースライン ALC	PTV 体積	両腎 V5
ベースライン ALC	1.00	0.08	-0.15
PTV 体積	0.08	1.00	0.65
両腎 V5	-0.15	0.65	1.00

本研究の NTCP モデルの開発にあたっていくつかの要因の貢献が考えられた。まず、本研究の全ての患者が受けた放射線治療および化学療法の内容は、過去の報告と比較して比較的統一されていたことである。もう 1 つの要因は、114 例という多数の患者データを使用したことが、良好な予測モデルの開発に寄与した可能性がある。

X 線 CCRT 開始前には確認されない重症 RIL が、CCRT 中に 78 人 (68.4%) で確認されたことから、X 線 CCRT は重度 RIL を頻繁に引き起こすと言える。今回、予測モデルの因子として同時併用化学療法の種類を含めなかったが、RIL は同時併用化学療法の使用とは関連しないことがすでに複数の研究で示されており (Zhao et al, 2019; Abravan et al, 2020; Wild et al, 2015; Lin et al, 2019)、また他の報告では、使用された様々な同時併用化学療法のレジメンで RIL の発生率に差は認められなかったとされている (Chadha et al, 2017; Xu et al, 2021; Balmanoukian et al, 2012; Campian et al, 2013; Van Rossum, 2020)。本研究では、重症 RIL の発生率はゲムシタビンを併用した患者 (96.9%) で S-1 を併用した患者 (57.3%) より高く、導入化学療法を受けなかった患者 (74.1%) では受けた患者 (54.5%) より高かった。しかし、LASSO ではいずれの因子も予測因子として選択されなかった。したがって、本研究でも同時併用化学療法の有無やその種類が RIL に影響したとは考えにくい。

ベースライン ALC は、腓腫瘍、頭頸部腫瘍、脳腫瘍を含む様々な臓器における重症 RIL の重要な予測因子であることが報告されている (Chadha et al, 2017; Zhao et al, 2019; Abravan et al, 2020; Wild et al, 2015; Xu et al, 2021; Mohan et al, 2021; Davuluri et al, 2017; Lee et al, 2020; So et al, 2020; Zhao et al, 2020)。本研究でもベースライン ALC と重症 RIL の発生率との間に有意な相関が示され、治療前のリンパ球数を維持することの重要性が示された。

表 8 の単変量解析では、腎臓に加え、脾臓、肝臓、脊椎骨、消化管においても、特定の線量と RIL との間に有意な相関が認められたが、その後の LASSO による変数選択の結果、腎臓の V5 が最も有意な予測因子として選択された。腎臓の線量と RIL との関連を示した報告はほとんどなく、これらの臓器への放射線照射が RIL と相関する機序は、リンパ系臓器および循環リンパ球への放射線照射に関連しているという仮説がある。Jin らは、RIL に影響を及ぼす血液量の 60%が大動脈を流れ、そのうち 15%が腎臓に、15%が肝臓に、5%が腸管に、5%がその他の腹部臓器に、残りの 20%が非

腹部臓器に分かれて循環するモデルを提唱した (Jin et al, 2020)。腎臓は血流豊富な臓器であり、腎臓への放射線照射は循環リンパ球の減少に関連する可能性がある。

本研究では、PTV 体積の増加が重症 RIL と関連することが示されたが、これは先行研究 (Wild et al, 2016; So et al, 2020; Wild et al, 2015; Zhang et al, 2019; Tang et al, 2014) の知見と一致している。患者コホートの 48% が膵臓がんであった別の研究では、PTV が 100cm³ 増加するごとに、Grade3 以上のリンパ球減少症のリスクが 20% 増加することが報告されている (Yalamanchali et al, 2021)。厳格なモーションマネジメントと照射時の正確な患者セットアップにより PTV を減少させることで、重症 RIL のリスクを減少させることが期待される。

陽子線治療が RIL のリスクを減少させることは、他のがん種に関する先行研究で報告されているが (Mohan et al, 2021; van Rossum et al, 2020; Routman et al, 2019)、文献検索した範囲では、膵臓に関する研究は見当たらなかった。当院の膵臓がん陽子線治療の解析の結果、陽子線治療と X 線 3DCRT を傾向スコアマッチングした比較では、OS において有意な差はないものの良好な傾向が見られ、治療中の Grade3 以上のリンパ球減少は有意に少なかった。ブラッグピークという物理学的特徴をもつ陽子線治療による GTV 線量増加と腎臓を含めた正常臓器の線量低減が、OS の改善傾向やリンパ球温存に寄与した可能性が考えられる。陽子線治療では、X 線 3DCRT と同様の線量分割と併用化学療法がしばしば用いられており、本研究において、X 線 3DCRT を用いて開発した NTCP モデルを陽子線治療に適用できる可能性がある。しかしながら、陽子線治療によるリンパ球温存治療を目指すことが臨床転帰に直接どのように影響するかについては、前向き臨床試験でのさらなる研究が必要である。

この研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、本研究は CCRT を受けた膵臓患者に対する後方視的な解析であることである。同時併用化学療法のレジメンや CCRT 前後に受けた治療内容など、いくつかの因子についてコホート間で一致していない部分がある。本研究で開発・検証された重症 RIL の NTCP モデルは良好な予測性能を示したが、このモデルを前向きに評価するためにさらなる研究が必要である。第 2 に、本研究の開発セットおよび検証セットのデータベースには X 線 3DCRT により治療されたデータのみが含まれていることである。このため、陽子線治療のような X 線 3DCRT と異なる線量分布の治療に予測モデルを適用するためには、さらなる検証が必要であろう。しかし、膵臓がんにおいて重症 RIL に対する NTCP モデルの開発は本研究が初めてであるため、今後の重症 RIL に関する線量制約を確立するための貴重な基礎となる。第 3 に、生存率の悪化と RIL との関連を示したいくつかの過去の報告を参考に、本研究では CCRT 中の最低値の ALC をカットオフ値として用いた。しかし、CCRT 中の ALC の測定間隔は一定ではなかったため、この測定間隔の間に ALC が変動した可能性がある。少なくとも週に 1 回 ALC を測定した患者のみを対象とするこ

とで、RIL のより正確な評価が可能になるかもしれない。さらに、最近の報告で示されているように、これらのリンパ球数はベースラインの ALC に影響されうるともされる。この問題に対処するため、リンパ球減少動態 (Ellsworth et al, 2020; Ellsworth et al, 2022)、対数的リンパ球減少 (Monti et al, 2022)、治療後 3 ヶ月または 6 ヶ月でのリンパ球回復 (Cho et al, 2022; Tseng et al, 2023) など、別の RIL 測定法が提案されている。RIL の適切な評価方法についてはさらなる研究が必要である。第 4 に、Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) 声明は、予測モデルの開発と検証に関するガイドラインを提供しており、この指針を準拠することが望ましいとしている。しかし、本研究ではいくつかの点で完全には TRIPOD の指針に準拠できていない部分があり、その解釈には注意が必要である (Collins et al, 2015)。最後に、本研究の陽子線治療成績の解析は後方視的な解析であり、症例数も少ない点が挙げられる。今後は更なる症例の蓄積を行い、長期の治療成績とリンパ球減少を含む有害事象の評価を行う必要がある。

結論

1. 本研究全体から得られた新知見

- 膵がん X 線 CCRT における重症 RIL に対する単変量解析では、脾臓、椎体、肝臓、両腎、消化管の低線量を主体とする線量パラメータが有意に関連した。
- LASSO を用いて膵がん X 線 CCRT における重症 RIL に対する多変量 NTCP モデルを開発した結果、ベースライン ALC、PTV 体積、両臓 V5 が予測因子として選択された。NTCP モデル全体の予測性能および内的検証の結果は良好であった。
- 開発した NTCP モデルを他施設のデータに適用した外的検証の結果は良好であり、モデルの十分な適合性が示された。
- 膵がん CCRT において、傾向スコアマッチングを用いた陽子線治療群と X 線 3DCRT 群との比較において、陽子線治療群の OS は良好な傾向が示唆され、治療中の重症 RIL 発生は有意に少なかった。

2. 新知見の意義

本研究の NTCP モデルが治療計画の指標として使用されることにより、膵がん CCRT 開始前のデータから放射線治療中の重症 RIL リスクの高い患者を同定でき、重症 RIL 発生リスクを低減したリンパ球温存放射線治療計画作成が可能となる。

陽子線治療は膵がん CCRT における重症 RIL のリスクを低減させ、本研究で開発した NTCP モデルとあわせて、膵がん CCRT 治療成績の向上に寄与できる可能性がある。

3. 今後の展開

2022 年 4 月より「手術による根治的切除不能の局所進行膵癌」が本邦で陽子線治療の保険適応となり、その治療件数は近年増加している。現在、本研究で開発した NTCP モデルが陽子線治療にも適用可能か検討するため遡及的に解析を進めている。今後はリンパ球温存放射線治療を達成するため、NTCP モデルに基づきリンパ球減少のリスクを低減することを意図する前向き研究を検討し、最適な治療方法の指標を提供することを目指す。

4. 今後の課題

開発した NTCP モデルを陽子線治療に適用・評価するためには多数の症例データの蓄積が必要であることに加え、ALC の測定タイミングや、リンパ球数の動態など RIL の適切な評価方法についても検討を進め、NTCP モデルを更新または再構築する必要がある。

謝辞

本研究は、AMED 助成金番号 JP23he2302001 の助成を受けたものである。

本研究全体において、ご指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院 放射線治療学教室 青山英史教授に深く感謝を申し上げます。

ならびに、本研究の実施および本論文の作成において多大なご協力・ご指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院 放射線治療学教室 加藤徳雄准教授、北海道大学病院 医学物理部 金平孝博助教、北海道大学大学院医学研究院 医理工学グローバルセンター 小橋啓司講師、北海道大学大学院医学研究院 医学統計学教室 横田勲准教授、恵佑会札幌病院 顧問 放射線治療科部長 明神美弥子先生、北海道がんセンター 放射線治療科部長 西山 典明先生、釧路労災病院 放射線科部長 米坂祥朗先生に深く感謝を申し上げます。

利益相反

本研究に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Abravan A, Faivre-Finn C, Kennedy J, McWilliam A and van Herk M (2020) Radiotherapy-Related Lymphopenia Affects Overall Survival in Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 15, 1624–1635.

Asaoka T, Miyamoto A, Maeda S, Tsujie M, Hama N, Yamamoto K, Miyake M, Haraguchi N, Nishikawa K, Hirao M, et al (2016) Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer. *Pancreatology* 16, 434–440.

Balmanoukian A, Ye X, Herman J, Laheru D and Grossman SA (2012) The association between treatment-related lymphopenia and survival in newly diagnosed patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Invest* 30, 571–576.

Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, Wolff RA, Abbruzzese JL, Janjan NA, Crane CH, et al (2001) Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Adenocarcinoma of the Pancreas: Treatment Variables and Survival Duration. *Ann Surg Oncol* 8, 123–132.

Campian JL, Ye X, Brock M and Grossman SA (2013) Treatment-related lymphopenia in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Invest* 31, 183–188.

Chadha AS, Liu G, Chen HC, Das P, Minsky BD, Mahmood U, Delclos ME, Suh Y, Sawakuchi GO, Beddar S, et al (2017) Does Unintentional Splenic Radiation Predict Outcomes After Pancreatic Cancer Radiation Therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97, 323–332.

Chen Y, Sun XJ, Jiang TH and Mao AW (2013) Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 19, 7461–7471.

Cho Y, Kim Y, Chamseddine I, Lee WH, Kim HR, Lee IJ, Hong MH, Cho BC, Lee CG, Cho S, et al (2022) Lymphocyte dynamics during and after chemo-radiation correlate to dose and outcome in stage III NSCLC patients undergoing maintenance immunotherapy. *Radiother Oncol* 168, 1–7.

Collins GS, Reitsma JB, Altman DG and Moons KGM (2015) Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *Ann Intern Med* 162, 55–63.

Damen PJJ, Kroese TE, van Hillegersberg R, Schuit E, Peters M, Verhoeff JJC, Lin SH and van Rossum PSN (2021) The Influence of Severe Radiation-Induced Lymphopenia on Overall Survival in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 111, 936–948.

Davuluri R, Jiang W, Fang P, Xu C, Komaki R, Gomez DR, Welsh J, Cox JD, Crane CH, Hsu CC, et al (2017) Lymphocyte Nadir and Esophageal Cancer Survival Outcomes After Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99, 128–135.

Del Chiaro M, Sugawara T, Karam SD and Messersmith WA (2023) Advances in the management of pancreatic cancer. *BMJ* 383, e073995.

D'souza MA and Shrikhande SV (2008) Pancreatic resectional surgery: An evidence-based perspective. *J Cancer Res Ther* 4, 77–83.

Ellsworth SG, Yalamanchali A, Lautenschlaeger T, Grossman SA, Grassberger C, Lin SH and Mohan R (2022) Lymphocyte Depletion Rate as a Biomarker of Radiation Dose to Circulating Lymphocytes During Fractionated Partial-Body Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol* 7, 100959.

Ellsworth SG, Yalamanchali A, Zhang H, Grossman SA, Hobbs R and Jin JY (2020) Comprehensive analysis of the kinetics of radiation-induced lymphocyte loss in patients treated with external beam radiation therapy. *Radiat Res* 193, 73–81.

Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, Maitra A (2023) Pancreatic cancer: Advances and challenges. *Cell* 186, 1729-1754.

Hayashi T, Nakamura T, Kimura Y, Yoshida M, Someya M, Kawakami H, Sakuhara Y, Katoh N, Takahashi K, Ambo Y, et al (2019) Phase 2 Study of Neoadjuvant Treatment of Sequential S-1-Based Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Systemic Chemotherapy with

Gemcitabine for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma (HOPS-BR 01). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 105, 606–617.

Ishii H, Furuse J, Boku N, Okusaka T, Ikeda M, Ohkawa S, Fukutomi A, Hamamoto Y, Nakamura K and Fukuda H (2010) Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol* 40, 573–579.

Jin JY, Mereniuk T, Yalamanchali A, Wang W, Machtay M, (Spring)Kong FM and Ellsworth S (2020) A framework for modeling radiation induced lymphopenia in radiotherapy. *Radiother and Oncol* 144, 105–113.

Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh RDW, Collisson E, Schwartz L, Frankel W, Martin R, Conway W, et al (2016) Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer alliance for clinical trials in oncology trial A021101. *JAMA Surg* 151, e161137.

Kim S, Byun HK, Shin J, Lee IJ and Sung W (2024) Normal Tissue Complication Probability Modeling of Severe Radiation-Induced Lymphopenia Using Blood Dose for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 119, 1011–1020.

Lee BM, Byun HK and Seong J (2020) Significance of lymphocyte recovery from treatment-related lymphopenia in locally advanced pancreatic cancer. *Radiother and Oncol* 151, 82–87.

Lin AJ, Gang M, Rao YJ, Campian J, Daly M, Gay H, Oppelt P, Jackson RS, Rich J, Paniello R, et al (2019) Association of Posttreatment Lymphopenia and Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Poor Clinical Outcomes in Patients with Human Papillomavirus-Negative Oropharyngeal Cancers. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 145, 413–421.

Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, et al (2011) Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology* 29, 4105–4112.

Mayo C, Yorke E and Merchant TE (2010) Radiation Associated Brainstem Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, S36–S41.

Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL and Deasy JO (2010) Radiation Dose-Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, S123–S129.

Mohan R, Liu AY, Brown PD, Mahajan A, Dinh J, Chung C, Mcavoy S, Mcaleer MF, Lin SH, Li J, et al (2021) Proton therapy reduces the likelihood of high-grade radiation-induced lymphopenia in glioblastoma patients: phase II randomized study of protons vs photons. *Neuro Oncol* 23, 284–294.

Monti S, Xu T, Liao Z, Mohan R, Cella L and Palma G (2022) On the interplay between dosiomics and genomics in radiation-induced lymphopenia of lung cancer patients. *Radiother and Oncol* 167, 219–225.

Morganti AG, Falconi M, Van Stiphout RGPM, Mattiucci GC, Alfieri S, Calvo FA, Dubois JB, Fastner G, Herman JM, Maidment BW, et al (2014) Multi-institutional pooled analysis on adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90, 911–917.

Nakamura N, Kusunoki Y and Akiyama N (1990) Radiosensitivity of CD4 or CD8 positive human T-lymphocytes by an in vitro colony formation assay. *Radiat Res* 123, 224–227.

Ogura Y, Terashima K, Nanno Y, Park S, Suga M, Takahashi D, Matsuo Y, Sulaiman NS, Tokumaru S, Okimoto T, et al (2022) Factors associated with long-term survival in gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for non-metastatic locally advanced pancreatic cancer: a single-center retrospective study. *Radiat Oncol* 17,32.

Orhan A, Vogelsang RP, Andersen MB, Madsen MT, Hölmich ER, Raskov H and Gögenur I (2020) The prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 132, 71–84, S94–S100.

Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M and Ten Haken RK (2010) Radiation-Associated Liver Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76.

Pergamo M and Miller G (2017) Myeloid-derived suppressor cells and their role in pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther* 24, 100–105.

Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B and Eisbruch A (2010) Radiation Dose-Volume Effects in the Larynx and Pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, S64–S69.

Reddy AV, Deek MP, Jackson JF, Hill CS, Sehgal S, He J, Zheng L, Herman JM, Meyer J and Narang AK (2021) Vertebral body and splenic irradiation are associated with lymphopenia in localized pancreatic cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol* 16, 242.

van Rossum PSN, Deng W, Routman DM, Liu AY, Xu C, Shiraishi Y, Peters M, Merrell KW, Hallemeier CL, Mohan R, et al (2020) Prediction of Severe Lymphopenia During Chemoradiation Therapy for Esophageal Cancer: Development and Validation of a Pretreatment Nomogram. *Pract Radiat Oncol* 10, e16–e26.

Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT (2021) Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open* 4, e214708.

Routman DM, Garant A, Lester SC, Day CN, Harmsen WS, Sanheuzza CT, Yoon HH, Neben-Wittich MA, Martenson JA, Haddock MG, et al (2019) A Comparison of Grade 4 Lymphopenia With Proton Versus Photon Radiation Therapy for Esophageal Cancer. *Adv Radiat Oncol* 4, 63–69.

So TH, Chan SK, Chan WL, Choi H, Chiang CL, Lee V, Lam TC, Wong I, Law S, Kwong D, et al (2020) Lymphopenia and Radiation Dose to Circulating Lymphocytes With Neoadjuvant Chemoradiation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 5, 880–888.

Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Harrell FE and Habbema JDF (2000) Prognostic modelling with logistic regression analysis: A comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med* 19, 1059–1079.

Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ and Kattan MW (2010) Assessing the performance of prediction models: A framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* 21, 128–138.

Tang C, Liao Z, Gomez D, Levy L, Zhuang Y, Gebremichael RA, Hong DS, Komaki R and Welsh JW (2014) Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89, 1084–1091.

Trowell OA (1952) The sensitivity of lymphocytes to ionising radiation. *J Pathol Bacteriol* 64, 687-704.

Tseng I, Ai D, Chen Y, Li F, Xu Y, Yu L, Liu Q, Hao S, Zhu Z, Zhao W, et al (2023) Lymphocyte recovery from radiation-induced lymphopenia in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: correlations with prognosis and lymphocyte-related organs. *Radiat Oncol* 18, 172.

Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH and Krishnan S (2018) A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 123, 42–51.

Wang D, Zhang W and Bakhai A (2004) Comparison of Bayesian model averaging and stepwise methods for model selection in logistic regression. *Stat Med* 23, 3451–3467.

Wild AT, Herman JM, Dholakia AS, Moningi S, Lu Y, Rosati LM, Hacker-Prietz A, Assadi RK, Saeed AM, Pawlik TM, et al (2016) Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94, 571–579.

Wild AT, Ye X, Ellsworth SG, Smith JA, Narang AK, Garg T, Campian J, Laheru DA, Zheng L, Wolfgang CL, et al (2015) The association between chemoradiation-related lymphopenia and clinical outcomes in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 38, 259–265.

Wörmann SM, Diakopoulos KN, Lesina M and Algül H (2014) The immune network in pancreatic cancer development and progression. *Oncogene* 33, 2956–2967.

Xu H, Lin M, Hu Y, Zhang L, Li Q, Zhu J, Wang S and Xi M (2021) Lymphopenia During Definitive Chemoradiotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Association with Dosimetric Parameters and Patient Outcomes. *Oncologist* 26, e425–e434.

Xu CJ, Van Der Schaaf A, Schilstra C, Langendijk JA and Van'T Veld AA (2012) Impact of statistical learning methods on the predictive power of multivariate normal tissue complication probability models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82, e677–e684.

Yalamanchali A, Zhang H, Huang KC, Mohan R, Lin SH, Zhu C, Grossman SA, Jin JY and Ellsworth SG (2021) Patient-Specific Lymphocyte Loss Kinetics as Biomarker of Spleen Dose in Patients Undergoing Radiation Therapy for Upper Abdominal Malignancies. *Adv Radiat Oncol* 6, 100545.

Yang G, Koom WS, Lee BM, Isozaki T, Shinoto M, Yamada S and Seong J (2024) Reduced Risk of Severe Radiation-Induced Lymphopenia in Carbon Ion Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Comparative Analysis of Carbon Versus Photon Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 120, 544–554.

Zhang HG, Yang P, Jiang T, Zhang JY, Jin XJ, Hu Y, Sun J, Du SS and Zeng ZC (2019) Lymphopenia Is Associated with Gross Target Volumes and Fractions in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with External Beam Radiation Therapy and Also Indicates Worse Overall Survival. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019, 9691067.

Zhao Q, Chen G, Ye L, Shi S, Du S, Zeng Z and He J (2019) Treatment-duration is related to changes in peripheral lymphocyte counts during definitive radiotherapy for unresectable stage III NSCLC. *Radiat Oncol* 14, 86.

Zhao Q, Li T, Chen G, Zeng Z and He J (2020) Prognosis and Risk Factors of Radiation-Induced Lymphopenia in Early-Stage Lung Cancer Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Front Oncol* 9, 1488.

国立がん研究センター (2024) がん情報サービス

https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/10_pancreas.html#anchor1 (2024 年 9 月 30 日参照)

日本放射線腫瘍学会（2020） 放射線治療計画ガイドライン 2020 年版 （金原出版株式会社：東京）