

氏名（本籍）	清水 翔星
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 9930 号
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	切除不能初発肝内胆管癌に対する陽子線治療の成績の解析
主査	筑波大学教授 博士（医学） 佐藤 豊実
副査	筑波大学教授 博士（医学） 玉木 義雄
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 橋本 真治
副査	筑波大学助教 博士（医学） 加藤 広介

論文の内容の要旨

清水翔星氏の博士学位論文は、切除不能初発肝内胆管癌における陽子線治療の成績を解析したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

著者は、稀少疾患で根治的治療は手術による完全切除のみとされている肝内胆管癌のなかでも、特に難治性で予後不良でもある切除不能肝内胆管癌に対する陽子線治療の臨床成績・有害事象・予後因子を検討し、根治的陽子線治療が本疾患罹患者の生命予後を改善できる可能性を探索する事を目的として本研究を行っている。

（対象と方法）

著者は、2001年から2017年までの17年間に筑波大学附属病院で切除不能と判断され、初回治療として陽子線治療を行った37例を根治照射群と姑息照射群に分類した上で治療成績を解析している。切除不能な理由は、腫瘍の進行が32例、高齢やPerformance Status(PS)不良が5例であったとしている。根治照射はCT画像およびMRI画像上、肉眼的病巣を全て照射範囲に含めることが可能であった場合、姑息照射は、主腫瘍は照射範囲に含めることができたが転移リンパ節や肝内の他病巣を照射野に含めることができなかつた場合と定義されている。根治照射群は25例、姑息照射群は12例とのことである。著者は、UICC version 7による病期分類はI, II, IVA, IVB期がそれぞれ4例、4例、19例、10例であったとしている。また、治療前に行ったCTおよびMRI画像をもちいて原発性肝癌取扱い規約に基づいて肉眼分類を行っている。その内訳は腫瘍形成(MF: mass forming)型が10例、胆管浸潤(PI: periductal infiltrating)型が7例、胆管内発育(IG: intraductal growth)型が11例で、根治照射群25例では、それぞれ13例、4例、8例であった。著者はこの他、臨床的事項として性別、年齢、パフォーマンスステータス(performance status:PS)、Child-Pugh分類(肝機能に関する分類)、初診時の黄疸の有無、最大腫瘍径、腫瘍数から予後因子の抽出を試みている。

陽子線治療は筑波大学附属病院陽子線医学利用研究センターに設置されている日立製作所製のTPS, VQA version 2とPROBEAT治療装置を用いて行われていたとのことである。照射後は3~6ヶ月毎に画像評価を行っている。著者は、生存率はKaplan-Meier法で解析し、2群間の差はログランク検定を用いて比較している。予後因子の単変量解析およびハザード比の解析にはCox回帰分析を用いていた。

（結果）

筆者は、観察期間中央値は37.5(8-104)ヶ月であることを示し、根治照射群の全生存期間中央値が

25(6-104)ヶ月で、16%が5年以上の無増悪生存を達成し治癒に至っている可能性を示し、姑息照射群の7(2-26)ヶ月と比較し有意に良好なことを明らかにした。予後因子の解析では、単変量解析の結果、根治照射群（根治照射群>姑息照射群； $P=0.001$ ）、Child-Pugh A群（Child-Pugh A群>B群； $P=0.004$ ）、黄疸なし群（黄疸あり>なし； $P=0.002$ ）、照射後補助化学療法施行群（施行群>未施行群； $P<0.001$ ）において有意に良好であったことを示した。肉眼分類では、根治照射群において、全生存期間中央値はIG型、MF型、PI型それぞれが61ヵ月、31ヵ月、9ヵ月（PI vs. MF: $P=0.022$ ；PI vs. IG: $P=0.023$ ；MF vs. IG: $P=0.784$ ）であり、PI型はその他の2タイプに比べ有意に予後不良であったことを明らかにした。

（考察）

著者は、従来行われてきたX線治療では、腫瘍に十分な線量を投与すると肝臓や消化管の耐用線量を超過してしまう問題点を指摘し、近年は局所制御の向上と周囲臓器への有害事象の低減を目的に陽子線治療などが開発され臨床応用されていると述べつつも、現時点では肝内胆管癌にはエビデンスの高い放射線治療法とまでは言えないと考察している。

また、著者は、腫瘍は肉眼分類によって異なる病理学的な進展パターンを呈し、肝内再発はMF型に、胆管内浸潤はPI型に多く、IG型はリンパ節転移が起こりにくいことに触れ、従来指摘されてきた3つの肉眼分類によって予後が異なることを本研究でも確認している。これにより、肉眼分類の腫瘍特性を考慮して陽子線治療における照射野設定をすべきであると考察している。

著者は、本研究が後ろ向き観察研究であり、より高いエビデンスの蓄積のためには前向き研究の実施が必要と考えている。しかし、肝内胆管癌を対象とした陽子線治療の前向き研究を先進医療Bとして開始したものの、残念ながら稀少癌のため症例集積が不十分であり試験中止となった経緯を説明し、現状として日本放射線腫瘍学会が全国統一の治療方針を定め、前向きにレジストリへの登録を実施しその結果を解析することでエビデンスの創出を行うこととしていることに触れている。

著者は本研究から、今後さらに有効性が高い照射野設定を行うことで、さらに予後を改善できる陽子線治療の改良ができる可能性を論じている。

審査の結果の要旨

（批評）

本論文は、研究の対象としにくい希少癌の中でも手術不能な患者を敢えて対象としたチャレンジングな研究内容にまとめられている。陽子線治療は、病巣に大線量を投与することが可能で正常組織への線量を確実に低減することができ本研究が示した予後の改善と安全性の確認は、切除不能肝内胆管癌はもとより、他臓器原発の進行癌にも応用可能である。また、根治的照射を行い得た場合、肉眼分類により予後が異なることから、肉眼分類により照射野設定を調整する必要性を見いだした。ほとんど長期生存は望めない対象で10%以上が5年無増悪生存（おそらく治癒）を達成している結果は、今後さらに有効性が高い照射野設定を行うことで、より良好な予後が得られる可能性があり、今後の研究継続の意義を示した。

令和2年12月22日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。