

氏 名 大川 綾子  
 学位の種類 博士（医学）  
 学位記番号 博甲第 7561 号  
 学位授与年月 平成 27 年 10 月 31 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 切除不能の肝内胆管癌に対する陽子線治療

主 査 筑波大学教授 医学博士 大河内 信弘  
 副 査 筑波大学准教授 博士（医学） 鈴木 英雄  
 副 査 筑波大学准教授 博士（医学） 福島 敬  
 副 査 筑波大学講師 理学博士 安岡 聖

## 論文の内容の要旨

### （目的）

肝内胆管癌は、同じく原発性肝癌の分類である肝細胞癌と比較し、肝内および肝外への再発、遠隔転移が高頻度で認められ、予後不良な疾患である。肝内胆管癌に対する根治的な標準治療は手術療法である。しかし肝内胆管癌全体の約 70%といわれている切除不能な肝内胆管癌に対する治療については、化学療法が推奨されているが、確立されていない。筑波大学陽子線医学利用研究センターでは、多くの肝細胞癌に対して陽子線治療を行ってきており、これまでの研究から、陽子線治療は安全で高い局所制御率を期待できる治療であると考えられている。肝内胆管癌は、再発・遠隔転移のリスクが高いことより、局所療法に加えて、全身化学療法の必要性が高い。しかし切除不能な肝内胆管癌に対して、化学療法に加えて、局所に陽子線治療を行うことの意義は明確となっていない。もし予後不良な切除不能肝内胆管癌の治療成績が、陽子線治療により局所コントロールを図ることで改善される可能性があれば、その臨床的意義が大きい。また、有意な結果が出た場合は、今後臨床試験へと発展できる可能性を持つ領域と考え、肝細胞癌に対する陽子線治療を、切除不能な肝内胆管細胞癌に応用し、遡及的に検討した。

### （対象と方法）

1995 年－2010 年に筑波大学で陽子線治療を行った切除不能肝内胆管癌 20 例（TNM 分類，UICC Ver. 6，Stage II：2 例[手術拒否 1 例，年齢・合併症により手術困難 1 例]，Stage IIIA：7 例，Stage IIIC：7 例，Stage IV：4 例）を対象とした。年齢中央値は 63 歳（32－82 歳），性別は男性 11 名，女性 9 名であった。腫瘍最大径の中央値は 50 mm（15 mm から 140 mm）であり，腫瘍数は，単発症

例が 14 例，多発症例が 7 例であった。陽子線治療は，計画前に腫瘍近傍に刺入した金属マーカーを位置確認の目印とし，治療計画用 CT は呼吸週末期に合わせ撮影，呼吸同期照射を行った。線量分割は肝細胞癌に対する陽子線治療のプロトコルに準じて決定，総線量の中央値は，肝腫瘍に対しては 72.6 GyE/22 回(56.1-72.6GyE)，リンパ節転移に対しては 56.1 GyE/22 回であった。照射中の化学療法併用は 4 例で行われ，すべてテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1) の内服であった。12 例は病巣すべてを照射範囲に含むことができたため根治照射群，8 例は遠隔転移等で照射野外にも病巣があるため対症的照射群とした。観察期間の中央値は 20.8 か月 (8.6-62.6 か月) であった。

#### (結果)

全例で予定の総線量の照射が完遂可能であった。急性期有害反応は、Grade 3(Common Terminology Criteria for Aeverse Events ver 4.0)の食欲不振，胃近接症例で Grade 2 の胃潰瘍が 1 例、その他 Grade 2 以下の皮膚炎，食欲不振等が認められた。晩期有害反応は、Grade 3 以下の胆管炎等が認められたが、現時点では処置を必要とする重篤なものは認められていない。根治照射症例では 9 例で照射野内の局所制御が可能であった。根治照射症例と対症照射症例で、生存期間の中央値は 27.5 か月と 9.6 か月で差が認められた。それぞれの 1 年，3 年生存率は 82%と 38%，50%と 0%と差が出た。また初発時黄疸の有無により生存率に有意差が認められ，初発時黄疸発症例は、予後が不良であることが示唆された。

#### (考察)

切除不能な肝内胆管癌に対する対症療法としての放射線治療は，少ないながらもいくつか報告されており，X 線による通常の外部照射 50Gy 程度であっても予後の改善に結びつく可能性が示唆されている。また，重篤な消化管の有害反応が出現した報告も含まれるが，体幹部定位放射線治療による報告もいくつかある。こうしたこれまでの報告と比較し，本研究では根治照射群ではより良好な治療成績が示された。症例数が少なく適応をしばらくこめなかったが，病巣全体を照射範囲に含められる症例では，局所効果とともに，生存期間の延長を得られる可能性があると考えられた。今後は更に研究を進め，最適な放射線量，スケジュール，化学療法の組み合わせなどを明らかにするため，臨床試験を計画する必要がある。

## 審査の結果の要旨

#### (批評)

本論文は、肝内胆管癌に対する陽子線治療の効果を retrospective に検討している。検討症例数が 20 例で、stage も II から IV が数例ずつと少数であるが、腫瘍が単発で根治照射が可能であった症例では 3 年生存率が約 50%と、切除不能な肝内胆管癌に対する化学療法に比べて良好な結果が認められた。本研究は陽子線治療が肝内胆管癌に対して有害事象が少なく有効性を示唆するものである。今後、適応や治療効果を結論づけるには prospective な臨床試験を行う必要があると考えられた。これらの内容はすでに雑誌 Journal of Gastroenterology and Hepatology, 30, 957-963, 2015 に掲載されており、今後の我が国の肝内胆管細胞癌の治療に大きく寄与する貴重な研究と言える。

平成 27 年 8 月 3 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

## 審査様式 2 - 1

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。