

筑波大学

博士（医学）学位論文

切除不能膀胱癌に対する化学療法併用陽子線治療における
臨床成績・有害事象・予後因子の検討

2019

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

廣嶋 悠一

1. 目次

1. 目次	1
2. 要旨	4
3. 緒言	10
1) 疫学	10
2) 切除不能局所進行腭癌に対する化学放射線治療	10
4. 方法	14
1) 患者背景	14
2) 治療法	17
① 陽子線治療	17
② X線治療	21
③ 併用化学療法	21
④ 温熱療法	22
⑤ 後治療	23
3) 評価と解析	24
① 評価	24

② 解析	24
4) 倫理	25
5. 結果	26
1) 全生存率・局所制御率	26
2) 生存期間・再発	26
3) 有害事象	30
4) 局所制御率と全生存率の相関	30
5) 予後因子	33
6) 温熱療法	37
7) 代表的症例の提示	37
6. 考察	39
1) 治療効果について	39
2) 安全性について	43
3) 放射線治療の方法と線量について	44
4) 温熱療法について	46
5) 本研究の問題点について	47

7. 結論	49
8. 文献	50
9. 謝辞	60
10. 用語集	61
11. 出典	62

2. 要旨

1) 目的

膵癌は進行するまで自覚症状が殆どないため早期発見することが難しく、診断時には手術が不可能となっている場合が多い。切除不能局所進行膵癌に対する治療法の1つとして、化学療法に放射線治療を組み合わせた化学療法併用放射線治療がある。化学療法と併用する放射線として通常はX線が使用されており、多くの固形癌の根治や長期の制御を可能にするためには60~70 Gray (Gy)の線量が必要である。しかし膵癌は多くの場合、放射線感受性の高い臓器の1つである消化管に近接しているため、膵癌治療時には消化管にもX線の影響が波及し、原発巣に根治しうる線量を照射した場合には、周囲の消化管の潰瘍や出血、穿孔といった重篤な有害事象が懸念される。従って、X線では消化管の耐容線量である50 Gy程度の総線量しか照射できず、根治線量を満たすことができない。一方、陽子線は体表からの特定の深さに限局してエネルギーを急激に与えるBragg peakを有し、腫瘍の後方に位置する正常臓器に線量を付与しないという線量分布の優位性を持つ。この線量分布の優位性を生かすことにより、腫瘍周囲に位

置する正常臓器に付与される線量を低減しつつ、腫瘍への線量を安全に増加させることを陽子線治療では可能にする。

切除不能局所進行膵癌に対する化学療法併用陽子線治療における臨床成績・有害事象・予後因子について検討することを本研究の主目的とした。

2) 方法

対象は 2005 年から 2016 年に筑波大学附属病院において同時化学放射線治療の行われた 67 名の切除不能局所進行膵癌患者とした。放射線治療前の病期分類は、Union for International Cancer Control (UICC) の TNM staging system 7th edition を採用し、切除不能の判断は本邦の膵癌診療ガイドラインに従い、MRI と X 線 CT 画像において、腫瘍が腹腔動脈ないし上腸間膜動脈の半周以上を巻き込んでいることとした。

対象 67 名のうち、42 名（男：女=21 名：21 名、年齢 39-83 歳）に化学療法併用陽子線治療（陽子線治療群）を、25 名（男：女=17 名：8 名、36-78 歳）に化学療法併用 X 線治療（X 線治療群）を行った。37 名が 50 Gy または Gy equivalent (GyE)/ 25 fraction (fr) の通常分割法、30 名が 54-67.5 GyE/ 25-30 fr の線量増加プロトコールで治療を受けた。同時化学

療法としてゲムシタビン、S-1（テガフル、ギメラシル、オテラシルの合剤）を使用した。ゲムシタビンは週1回、放射線治療終了までに最大3回行い、S-1は放射線治療日のみ内服することとした。また温熱療法を35名（陽子線治療群：X線治療群=23名：12名）に行った。温熱療法は週1回、化学療法と同日かつ陽子線治療の直後に1回最大60分間、治療中に徐々に出力を上げながら最大1000W、治療期間中に最大6回実施した。

全生存率、局所制御率、有害事象および予後因子について検討した。全生存率と局所制御率は、Kaplan-Meier法とlog-rank testを用いて解析を行った。急性期および晩期有害事象はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE, version 4.0）、治療効果・再発はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1を採用し評価を行った。予後因子の単変量・多変量解析にはCox回帰分析を用いた。

3) 結果

治療開始からの全生存率は陽子線治療群とX線治療群でそれぞれ1年；77.8/67.1%、2年；50.8/11%、生存期間中央値は25.6/15.7ヶ月であっ

た。局所制御率はそれぞれ1年；83.3/49.2%、2年；78.9/0%、再発までの中央値は36ヶ月以上/12.7ヶ月であった。生存期間の中央値は、陽子線治療群で25.6ヶ月、X線治療群で10.6ヶ月であった。原病死は、陽子線治療群で21名、X線治療群で15名であった。再発に関しては、陽子線治療群で25名、X線治療群で21名に認められた。陽子線治療群25名のうち、局所再発は7名、遠隔転移は17名、局所再発と遠隔転移の両方を来したのは1名であった。X線治療群21名のうち、局所再発は6名、遠隔転移は8名、局所再発と遠隔転移の両方を来したのは7名であった。

陽子線治療群の急性期有害事象は、grade 1が4名、grade 2が15名、grade 3が17名、grade 4が2名であった。Grade 3と4は、全て血液毒性によるものであった。晩期有害事象としては、grade 1が3名、grade 2が2名であった。急性期有害事象のgrade 5と晩期有害事象のgrade 3以上は認められなかった。X線治療群の急性期有害事象は、grade 3が5名に認められた。晩期有害事象はgrade 3が1名に認められた。急性期有害事象および晩期有害事象のgrade 4以上は認められなかった。

全生存率について単変量解析した結果、放射線の種類（陽子線、X線）と総線量（50 GyE、50 GyE を超える線量）が有意な因子であった。局所制御率についても同様に放射線の種類と総線量が有意な因子であった。放射線の種類（陽子線、X線）においては、全生存率および局所制御率ともに陽子線の方がX線に比べて有意な効果を認めた（ $p=0.045$ 、 $p=0.002$ ）。総線量においては、全生存率および局所制御率ともに 50 GyE を超える線量の方が 50 GyE に比べて有意な効果を認めた（ $p=0.002$ 、 $p<0.002$ ）。全生存率と局所制御率について多変量解析した結果、総線量のみが有意な因子であった（ $p=0.009$, 0.016 ）。サブグループ解析として、陽子線治療を実施した患者の照射線量を 50 GyE、54~60 GyE、67.5 GyE の 3 群に分けて解析したところ、生存期間中央値はそれぞれ 13.1 ヶ月、28.4 ヶ月、42.5 ヶ月、局所再発までの期間の中央値は局所再発例全体で 10.9 ヶ月であったが、54 GyE 以上では 36 ヶ月以上であった。温熱療法に関しては、温熱療法併用群は併用しなかった群に比べて有意差は認められなかったが、全生存率および局所制御率において改善傾向が認められた。

4) 結論

陽子線による線量増加を用いた化学放射線治療は、自施設の X 線による治療に比べ、切除不能・局所進行膵癌患者の生存期間および局所制御率を線量依存的に改善した。高線量の陽子線治療は切除不能・局所進行膵癌に対して有効な治療となりえる。

3. 緒言

1) 疫学

膵癌は極めて生命予後の悪い疾患であることは広く知られている。本邦での2013年の膵癌による死者は35000人程度と見積もられており、これは癌死全体の中で4番目に多い人数である[1]。現在のところ、手術による腫瘍の切除のみが膵癌を根治しうる唯一の治療法であるが、症状が出にくい、検診に使える有効なマーカーがないなどの理由から、手術可能症例は20%以下であることが知られている。さらに半数では遠隔転移を伴っており、根治的治療は困難である。残りの約30%の症例は、遠隔転移は認められないが腫瘍が腹腔動脈など重要な血管を巻き込んでいるため手術が困難であり[2]、効果的な局所療法の開発が望まれている。

2) 切除不能局所進行膵癌に対する化学放射線治療

切除不能局所進行膵癌に対して、近年はゲムシタビン、アブラキサンやFOLFIRINOXなどの多剤併用化学療法によって、治療成績の向上が報告されている[3, 4]。しかし、多剤併用化学療法は、有害事象のため長期的な継続は困難になることが多い[5, 6]。局所進行膵癌に対するもう一つの標準治療は、

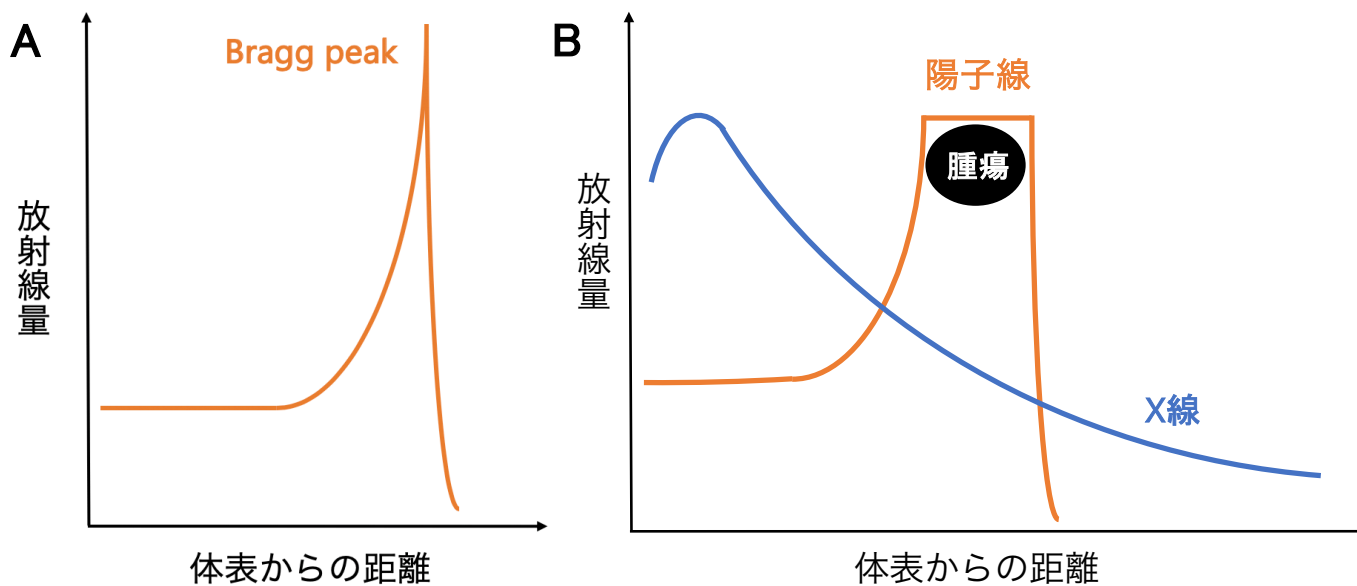
化学療法に放射線治療を組み合わせた同時化学放射線治療である。本邦では、局所進行膵癌に対する同時化学放射線治療の際に頻用される化学療法の一つとしてゲムシタビンが挙げられる[7]。ゲムシタビンは様々な固形腫瘍に対して効果を発揮し、加えて膵癌の放射線感受性を増感することが知られている[8]。切除不能局所進行膵癌に対する化学放射線治療において、併用薬剤としてのゲムシタビンは5FU（5-フルオロウラシル）よりも有効性が高いことが、複数の臨床試験で示されている[9-11]。ゲムシタビン以外では、S1（テガフル・ギメウラシル・オテラシルの合剤）が局所進行膵癌に対する化学放射線治療においてゲムシタビンと比較して非劣勢が示され、本邦では頻用されている[12, 13]。

局所進行膵癌に対する放射線治療の目的は、局所制御を向上させることによる生存率の改善である。通常は、X線を用いて患者の腹背・左右の4方向から照射する方法が一般的である。膵癌は多くの場合、放射線感受性の高い臓器の一つである消化管に近接しており、消化管の潰瘍や出血、穿孔といった重篤な有害事象が懸念されるため、1日1.8-2.0 Gray (Gy)、総線量としては50 Gy程度を照射することが勧められている[14]。一般に、固形癌の根治的治療

では、60-70 Gy の線量が必要であるため、局所進行膵癌に対して 50 Gy の線量では、根治や長期の制御を可能とすることは困難と考えられる。

筑波大学では 1983 年から陽子線治療の研究を開始している。陽子線は Bragg peak と言われる物理学的な性質によって、従来の放射線治療に用いられている X 線と異なりターゲットよりも後方に線量を付与しないという特徴がある（図 1）。この特徴を生かすことで、局所進行膵癌において、周囲の臓器の放射線量を低減しつつ、腫瘍への線量を安全に増加することが可能な場合がある。

本研究の目的は、筑波大学附属病院陽子線治療センターで行われた切除不能局所進行膵癌に対する化学療法併用陽子線治療における臨床成績・有害事象・予後因子について検討することである。



A ; 陽子線のような荷電粒子はエネルギーによって決まった深さで線量のピークを作ることが知られており、これを Bragg peak と呼ぶ。

B ; Bragg peak が腫瘍に一致した部分に出来るように陽子に与えるエネルギーを調整し合算することで、陽子線治療は X 線治療よりも病巣への線量を維持したまま、周囲への影響を減らすことができる。

図 1 Bragg Peak

4. 方法

1) 患者背景

2005 年の 11 月から 2016 年の 3 月にかけて、筑波大学附属病院陽子線治療センターで同時化学陽子線治療が行われた切除不能局所進行膵癌患者 42 名（陽子線治療群）と同病院放射線腫瘍科で同時化学放射線治療が行われた切除不能局所進行膵癌患者 25 名（X 線治療群）を対象とした。陽子線治療群では男女はそれぞれ 21 名、年齢は 39 歳から 83 歳、中央値は 66 歳であった。X 線治療群では男女はそれぞれ 17 名と 8 名、年齢は 36 歳から 78 歳、中央値は 64 歳であった。患者背景の詳細を表 1 に示す。

陽子線および X 線治療前に、CT と MRI を用いて病期分類を行った。前医で化学療法をすでに受けていた患者 35 名に対しては、当院で改めて病期分類を行った。病期分類は、Union for International Cancer Control (UICC) の TNM staging system 7th edition を使用した。切除不能の判断は、本邦の膵癌診療ガイドラインに従い、腫瘍が腹腔動脈ないし上腸間膜動脈の半周以上を巻き込んでいることとした[7]。

前医で化学療法を受けた患者 35 名のレジメンはそれぞれの施設・担当医の判断で選択されており、ゲムシタビン・S1・nab-PTX・FOLFOX、あるいはその組み合わせなどであった。

表 1 患者背景

患者数	陽子線 42	x線 25	p 値
年齢 (中央値)	39-83 (66)	36-78 (64)	0.555
性別 (男/ 女)	21/ 21	17/ 8	0.150
T分類 (3/ 4)	1/ 41	3/ 22	0.108
N分類 (0/ 1/ 2)	27/ 15/ 0	11/ 13/ 1	0.105
stage 分類(IIA/ IIB/ III)	0/ 1/ 41	1/ 2/ 22	0.230
総線量 (50 GyE/ >50 GyE)	12/ 30	25/ 0	<0.001
前治療を受けた人数	32	3	<0.001
温熱療法 あり/ なし	23/ 19	12/ 13	0.592
後治療あり (化学療法/ 手術)/ なし	36 (34/ 2)/ 6	23 (17/ 6)/ 2	0.613

GEM : ゲムシタビン、S-1 : テガフル・ギメラシル・オテラシルの合剤

GyE: gray equivalent

2) 治療法

① 陽子線治療

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陽子線治療システムを用いて行った。

治療計画用の CT の撮影は、呼吸同期システムを用いて呼気相における画像を、2.5 mm 間隔で撮影した[15]。照射対象の Gross Tumor Volume (GTV) は、腫瘍および転移陽性リンパ節とした。病巣の浸潤範囲を Clinical Target Volume (CTV) として、GTV 周囲に 5 mm のマージンを追加して設定した。また腹腔動脈や上腸間膜動脈周囲まで腫瘍浸潤がみられた場合には、CTV は血管の根部までを含めることとした。領域リンパ節全てを CTV とはせず、転移性リンパ節と判断されたもののみ含めることとした。胃・十二指腸・その他腸管が本治療での Organ at risk (OAR) であると考え、これらを Gastrointestinal (GI) tract として治療計画 CT 上で定義した。陽子線ビームの半影を考慮し、CTV に対して 10 mm のマージン、さらに頭尾方向については呼吸性移動対策として 5 mm のマージンを追加し、照射範囲を設定した。

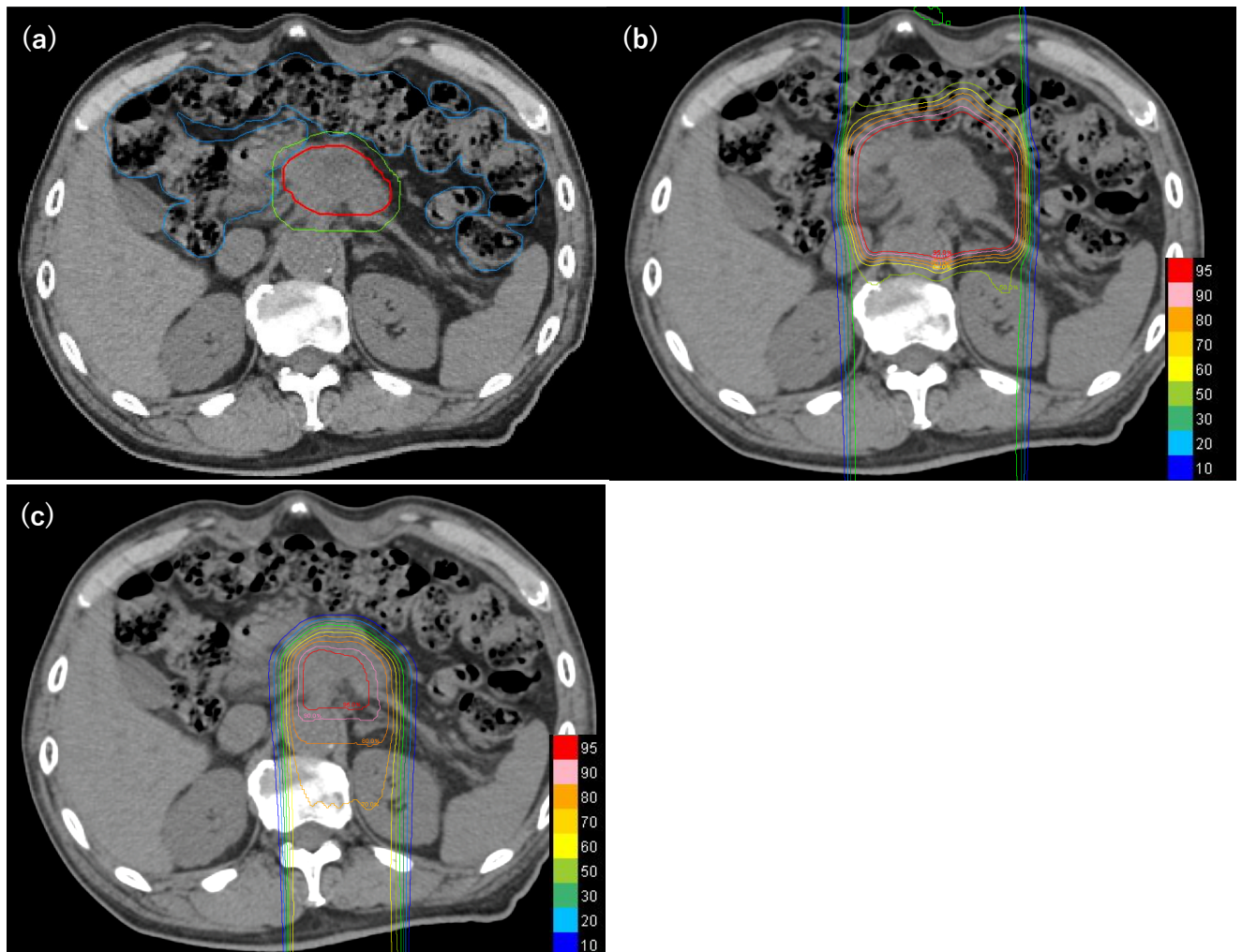
照射線量と分割は、以下の通りである。50 Gray equivalents (GyE), 25 fractions (fr) ; 12 名、54 GyE, 27 fr ; 2 名、56 GyE, 28 fr ; 4 名、59.4 GyE, 33 fr ; 1 名、60 GyE, 30 fr ; 6 名、67.5 GyE, 25 fr (concomitant boost technique) ; 17 名。これらの線量と分割については、腫瘍と GI tract との位置関係を考慮した上で安全性に配慮しつつ、可能な限り高線量のものを選択するとした。

67.5 GyE/ 25 fr の concomitant boost technique は兵庫県立がんセンターの Terashima らが 2012 年に発表した方法に準じて行われた[16]。具体的には、腹背の 2 方向から CTV に 50 GyE を照射し、背部の 1 方向から 17.5 GyE を消化管に影響のない範囲に同時に照射する方法である。実際の放射線治療計画画像を図 2 に示す。筆者らは GI tract に対する線量制約として 50 GyE を設定し、1 名を除き達成している。その 1 名についても十二指腸のごく一部が 50 GyE をわずかに超えた程度で、十二指腸全体のうち最も線量が高かった 0.1 cc に照射された線量が 51.8 GyE 程度であったため、重篤な有害事象が起きる可能性は低いと判断し、陽子線治療を行うこととした。

陽子線治療の生物学的等価線量比は 1.1 とした[17]。155-230 MeV の陽子線を使用し、passive spreading 法およびボラスを用いて照射ビームを作成した。

また治療中は自由呼吸としたが、陽子線照射は呼吸同期法を用いて最呼気相の内 0.3 秒以内のみ行うこととした[18]。毎日の画像照合は、患者の腹背および左右から治療開始前に X 線透視を用いて行われた。

治療期間中、患者は急性期および晩期消化管有害事象予防のためプロトンポンプ阻害薬の内服と治療前少なくとも 3 時間の絶食とした。特に消化管と腫瘍が近接している場合には 6 時間の絶食とした。



(a)赤線：GTV、緑線：CTV

(b)concomitant boost technique で 50 GyE/25fr が照射される領域

(c)concomitant boost technique で 17.5 GyE が照射される領域

図 2 concomitant boost technique

② X線治療

治療計画用の CT は自由呼吸下に 2.5 mm 間隔で撮影した。GTV、CTV は陽子線治療計画のものと同様のものとした。治療計画は腹背・左右の 4 方向から 10 MV X 線を使用して作成され、治療は Clinac iX および Trilogy（いずれも Varian Medical Systems、カルフォルニア州、アメリカ合衆国）を用いて行われた。

③ 併用化学療法

全患者が照射と同時に化学療法を受けた。内訳は陽子線群でゲムシタビン；38 名、S-1；4 名、X 線群でゲムシタビン；21 名、S-1；3 名、ゲムシタビンと S-1 の同時併用；1 名であった。

本治療開始当初は、ゲムシタビンは外来患者では体表面積 1 m^2 あたり 250 mg を 6 回まで、入院患者では 800 mg を 3 回までをレジメンとしていたが、2013 年からは全患者に対して 800 mg を 3 回までとして行った。本研究では 15 名が 250 mg/m^2 、23 名が 800 mg/m^2 であった。ゲムシタビンは陽子線治療中の毎週 1 回、規定回数まで行われたが、治療日に好中球が $2000/\text{mm}^3$ 以下ないし血小

板が $70000/\text{mm}^3$ 以下まで低下した場合、もしくはその他の原因で主治医が化学療法 of 休止が必要と判断された場合には休止した。

S-1 は 1 日 2 回、照射日のみ内服とした。用量は体表面積によって 3 群に分け、①体表面積 $<1.25 \text{ m}^2$, 80 mg/day ②体表面積 $1.25\sim 1.5 \text{ m}^2$, 100 mg/day ③体表面積 $>1.5 \text{ m}^2$, 120 mg/day、とした。ゲムシタビン同様、採血結果や患者の状態によっては休止した。

④ 温熱療法

67 名のうち 35 名（陽子線治療群：X 線治療群 = 23 名：12 名）は化学放射線治療と同時に温熱療法を受けた。温熱療法は週に一回、化学療法と同日かつ陽子線治療の直後に一回最大 60 分間、治療中に徐々に出力を上げながら最大 1000 W、治療期間中に最大 6 回、Thermotron-RF8（山本ビニター株式会社、大阪、日本）を用いて行った。治療中に疼痛などで継続困難な場合は出力増加の停止、あるいは中止も容認した。

⑤ 後治療

36名は陽子線治療後に、23名はX線治療後に後治療がおこなわれた（化学療法；34名・17名、手術；2名・6名）。残り8名については全身状態から後治療が困難と判断されたため、行われなかった。

3) 評価と解析

① 評価

患者は全例状態が許す限り、3ヶ月ごとに当院への通院と画像評価を行うこととした。急性期および晩期有害事象の評価法として、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 4.0)を用いた[19]。治療効果・再発の評価法として Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 を用いた[20]。

② 解析

予後因子の単変量・多変量解析およびハザード比の解析に Cox 回帰分析を用いた。患者因子の差異の比較については Pearson の χ^2 検定を行った。線量については通常分割法の 50 GyE と、線量増加を行った 50 GyE より高線量群の 2 群で検討を行った。全生存率、および局所制御率は Kaplan-Meier 法で解析しログランクテストを用いて比較を行った。解析は全て SPSS version 24.0 (IBM、ニューヨーク州、アメリカ合衆国) を用いて行われ、 p 値 <0.05 を有意差が認められる条件とした。

4) 倫理

本研究における解析・研究はヘルシンキ宣言に則っておこなわれており、また当院の院内倫理委員会の許可を得ている（#H29-080）。また治療適応については院内のキャンサーボードを経て決定しており、患者それぞれに文書によるインフォームドコンセントを取得した。

5. 結果

1) 全生存率・局所制御率

全生存率および局所制御率の詳細を表 2 に示した。また、全生存率と局所制御率を Kaplan-Meier 法で表したものを図 3 に示した。

照射開始日からの全生存率および局所制御率について解析した。陽子線治療群の照射開始日からの 1 年/ 2 年全生存率はそれぞれ 77.8/ 50.8% で中央値は 25.6 ヶ月であった。局所制御率はそれぞれ 83.3/ 78.9%、中央値は 36 ヶ月以上であった。X 線治療群の照射開始日からの 1 年/ 2 年全生存率はそれぞれ 67.1/ 11% で中央値は 15.7 ヶ月であった。局所制御率はそれぞれ 49.2/ 0%、中央値は 10.6 ヶ月であった。

2) 生存期間・再発

2018 年 7 月までに、陽子線群で 21 名が生存、残り 21 名が膀胱癌のために死亡した。X 線群で 10 名が生存、残り 15 名が膀胱癌のために死亡した。経過観察期間は 1.3-47.6 ヶ月、中央値は 13.0 ヶ月であった。生存期間の中央値は陽子線治療群で 25.6 ヶ月、X 線治療群で 10.6 ヶ月であった。

再発に関しては陽子線群で 25 名、X 線治療群で 21 名に認めた。陽子線治療群 25 名のうち、初発の再発形式の内訳としては局所再発 7 名、遠隔転移 17 名、その両方が同時に認められたものが 2 名であった。X 線治療群 21 名のうち、初発の再発形式の内訳としては局所再発 6 名、遠隔転移 8 名、その両方が同時に認められたものが 7 名であった（表 2）。

照射開始日からの全生存率および局所制御率について解析した。陽子線治療群の照射開始日からの 1 年/ 2 年全生存率はそれぞれ 77.8/ 50.8%で中央値は 25.6 ヶ月であった。局所制御率はそれぞれ 83.3/ 78.9%、中央値は 36 ヶ月以上であった。X 線治療群の照射開始日からの 1 年/ 2 年全生存率はそれぞれ 67.1/ 11%で中央値は 15.7 ヶ月であった。局所制御率はそれぞれ 49.2/ 0%、中央値は 10.6 ヶ月であった。

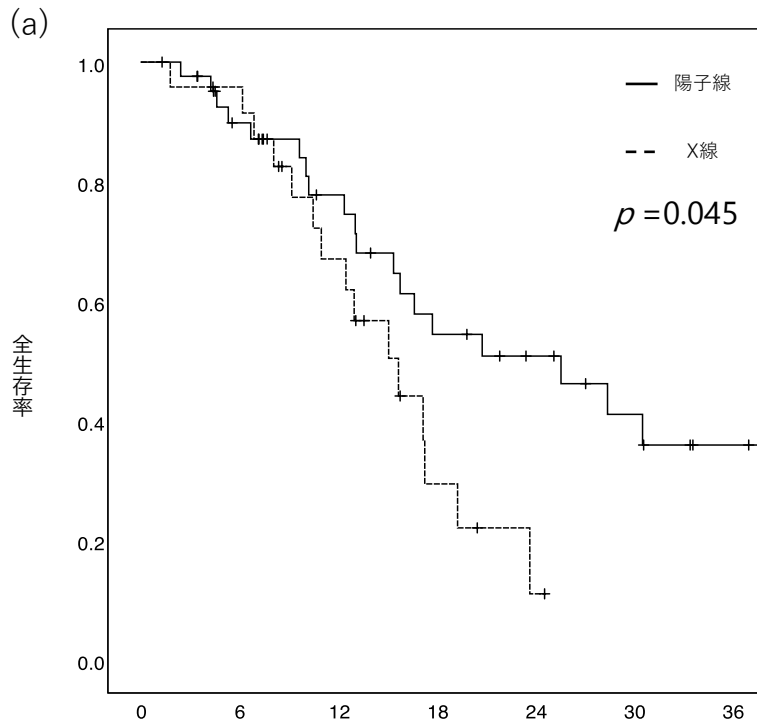
表2 全生存率および局所制御率、再発形式、有害事象

	患者数	治療開始時	治療開始時	再発形式 局所/ 遠隔/ 同時	原病死
		からのOS 1年/2年 (中央値)	からのLC 1年/2年 (中央値)		
陽子線	42	77.8/ 50.8% (25.6ヶ月)	83.3/ 78.9% (>36ヶ月)	6/ 17/ 2 (14.3%/ 40.5%/ 4.8%)	21 (50%)
X線	25	67.1/ 11% (15.7ヶ月)	49.2/ 0% (10.6ヶ月)	6/ 8/ 7 (24%/ 32%/ 28%)	15 (60%)

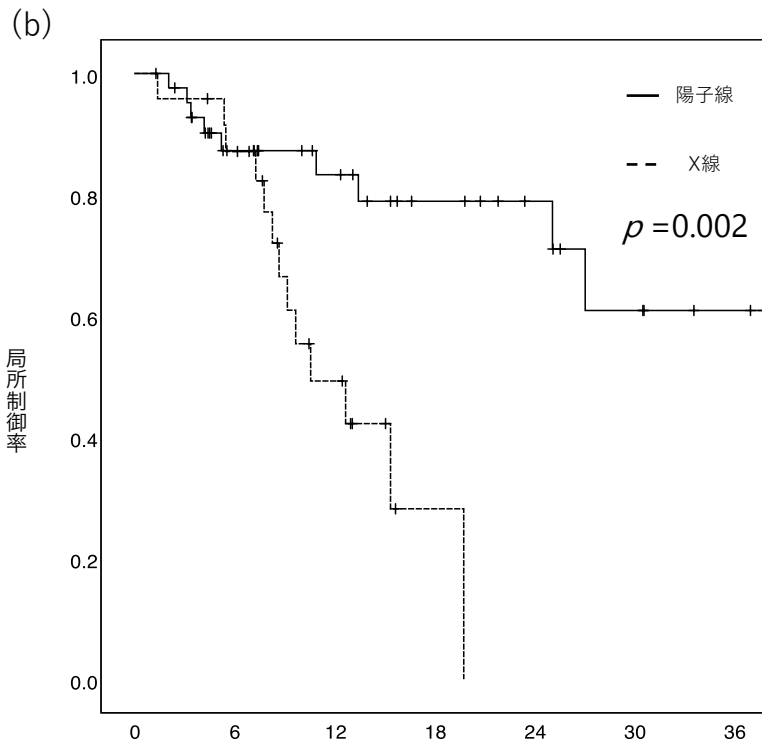
OS：全生存率、LC：局所制御率

同時：局所再発と遠隔転移が同時に認められたもの

全生存率・局所制御率について、放射線治療開始時から起算したものを記載した。



追跡対象者数	期間 (月)						
	0	6	12	18	24	30	36
陽子線	42	33	24	16	12	8	4
X線	25	22	7	13	1	0	0



追跡対象者数	期間 (月)						
	0	6	12	18	24	30	36
陽子線	42	28	21	14	10	6	3
X線	25	20	8	1	0	0	0

図3 X線と陽子線治療の全生存率と局所制御率の比較

(a)全生存率 (b)局所制御率

3) 有害事象

陽子線治療群における急性期および晩期有害事象の詳細について表3に示した。急性期有害事象はグレード1、2、3、4がそれぞれ4、15、17、2名に認められた。グレード3、4は全て血液毒性によるものであった。晩期有害事象としてはグレード1、2がそれぞれ3、2名に認められた。急性期有害事象のグレード5および晩期有害事象のグレード3以上は認められなかった。

X線治療群においてはカルテ上の記載や採血結果が少なく、特に軽症な有害事象については記載されていない可能性があると考えられたため、グレード3以上のみ抽出した。X線治療群の急性期有害事象はグレード3の好中球減少が4名、消化管出血が1名に認められた。晩期有害事象はグレード3の十二指腸潰瘍が1名に認められた。急性期および晩期有害事象のグレード4以上は認められなかった。

4) 局所制御率と全生存率の相関

陽子線治療群において局所再発は8名で認められ、その中でも照射後1年以内に再発を来した6名の内、5名は18ヶ月以内に死亡した。一方で1年以内に局所再発を来さなかった24名のうち、22名は死亡まで、あるいは観察期間

終了まで局所再発を来さなかった。局所再発を来さなかった患者の生存期間中

中央値は来した患者よりも延長が見られた（それぞれ 25.6 ヶ月、13.1 ヶ月）。

表3 陽子線群の急性期および晩期有害事象

(a)

有害事象		急性期					晩期				
CTCAE ver 4.0		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
血液毒性	白血球減少	5	15	17							
	好中球減少	7	14	13	2						
	貧血	26	8	2							
	血小板減少	24	6	2							
消化管毒性	嘔気	2					1				
	嘔吐										
	食思不振	2					1	1			
	消化管潰瘍						3	1			

(b)

有害事象	
(grade1/ 2/ 3/ 4/ 5)	
陽子線 42名	
急性期	晩期
4/ 15/17/ 2/ 0	3/ 2/ 0/ 0/ 0

(c) 各有害事象のグレード別の発生件数をカウントした

(d) 各有害事象の患者1人あたりの最大グレードを人数別にカウントした

5) 予後因子

陽子線治療の総線量別の Kaplan-Meier を図 4 に示した。また、全生存率と局所制御率を指標とした単変量および多変量解析の結果を表 4 に示した。

予後因子を単変量解析した結果、放射線の種類および総線量が全生存率の有意な因子だった ($p = 0.045$ 、 0.002)。また、放射線の種類および総線量が局所制御率の有意な因子であった ($p = 0.002$ 、 <0.002)。さらに多変量解析を行った結果、総線量のみが全生存率および局所制御率において有意な予後因子であった ($p = 0.009$ 、 0.016)。サブグループ解析として、陽子線治療が行われた患者の照射線量を 50.0 GyE、54.0-60.0 GyE、67.5 GyE の 3 群に分けて解析したところ、生存期間中央値はそれぞれ 13.1 ヶ月、28.4 ヶ月、42.5 ヶ月、局所再発までの期間の中央値は局所再発例全体では 10.9 ヶ月であったが、54.0 GyE 以上では 36 ヶ月以上であった (図 5)。

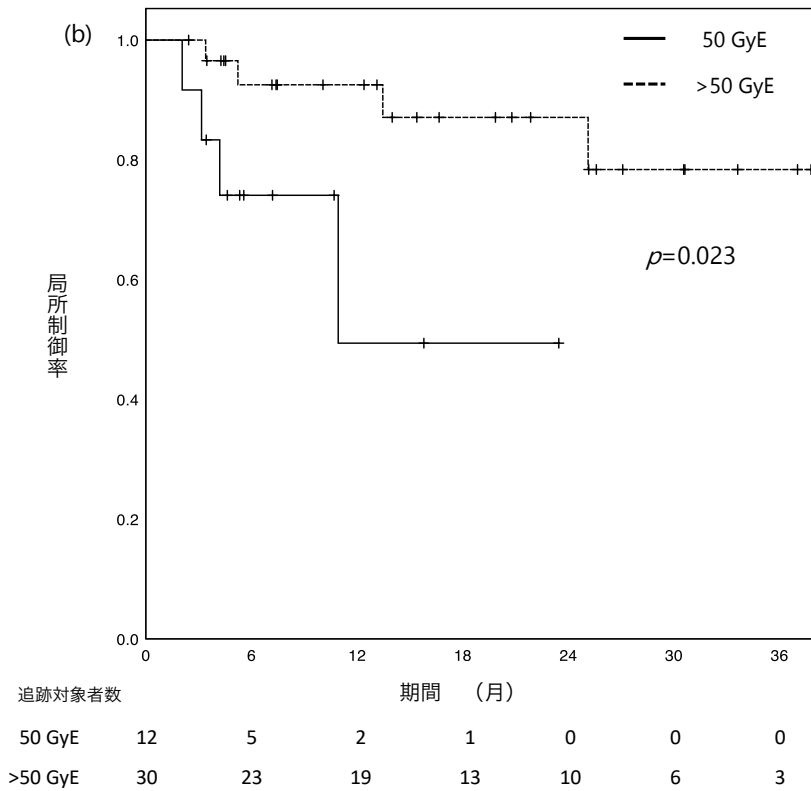
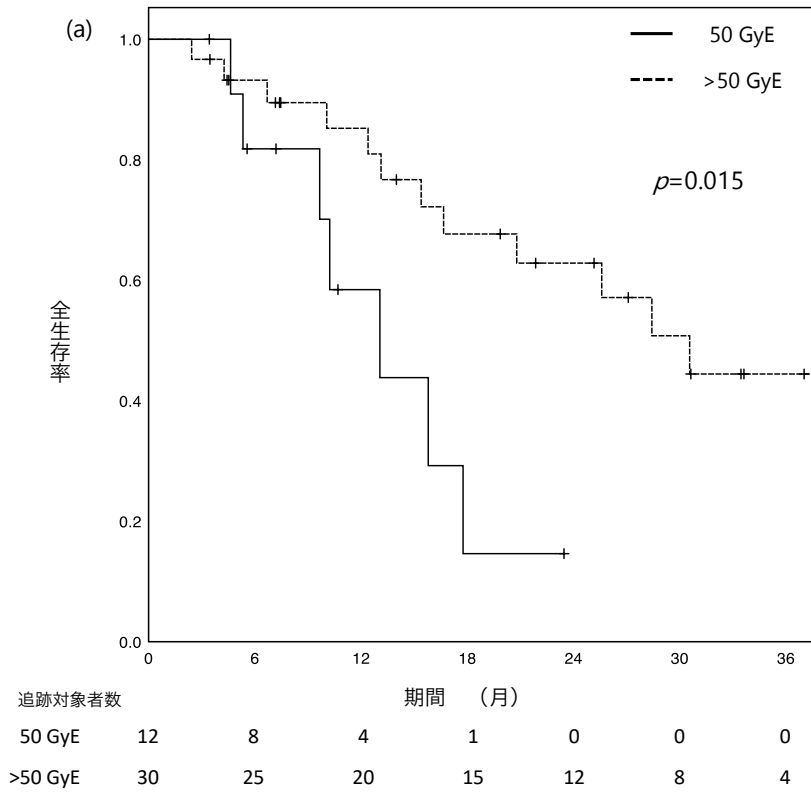
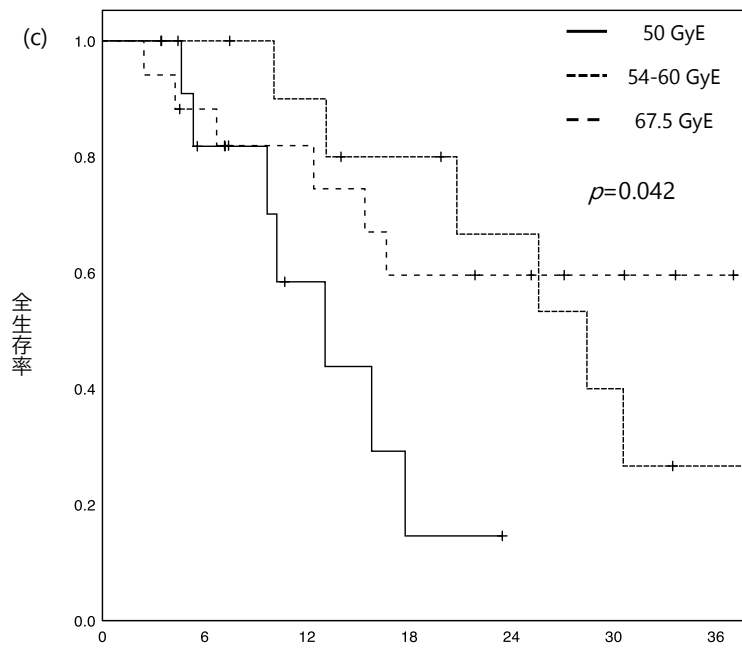
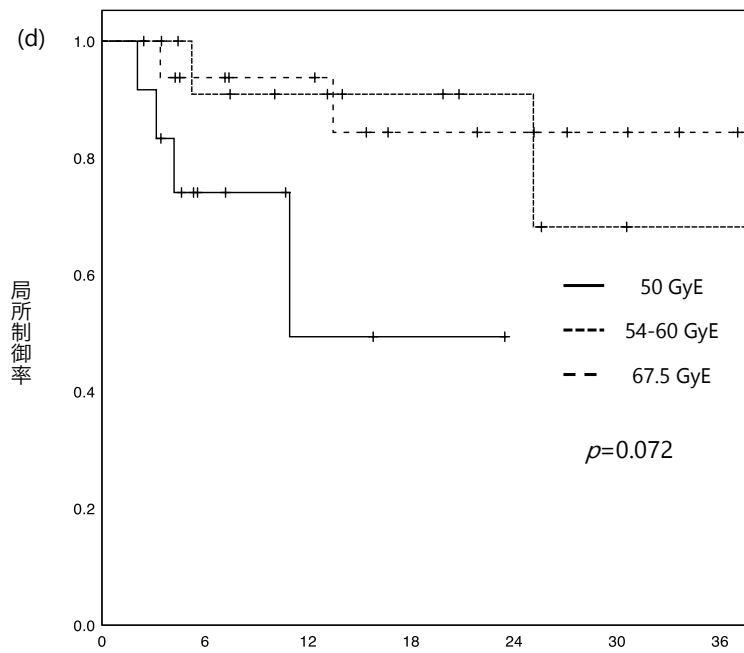


図4 総線量 50 GyE と 50 GyE を超える線量増加時の全生存率と局所制御率

(a)全生存率 (b)局所制御率



追跡対象者数	期間 (月)						
	0	6	12	18	24	30	36
50 GyE	12	8	4	1	0	0	0
54-60 GyE	13	11	9	7	5	3	1
67.5 GyE	17	14	11	8	7	5	3



追跡対象者数	期間 (月)						
	0	6	12	18	24	30	36
50 GyE	12	5	2	1	0	0	0
54-60 GyE	13	10	8	6	4	2	1
67.5 GyE	17	13	11	7	6	4	2

図5 総線量 50 GyE、54-60 GyE、67.5 GyE の全生存率と局所制御率

(c)全生存率 (d)局所制御率

表 4 全生存率と局所制御率を指標とした単変量および多変量解析

		全生存率						局所制御率					
		単変量			多変量			単変量			多変量		
		<i>p</i>	ハザード比	95%CI	<i>p</i>	ハザード比	95%CI	<i>p</i>	ハザード比	95%CI	<i>p</i>	ハザード比	95%CI
年齢	≦65歳	35											
	>65歳	32	0.270	1.565	0.781 -3.136			0.404	0.681	0.288 -1.609			
性別	男	38											
	女	29	0.632	0.884	0.451 -1.733			0.780	0.849	0.342 -2.112			
N分類 (0 vs 1)	N0	38											
	N1	29	0.120	1.723	0.878 -3.380			0.089	2.116	0.888 -5.042			
腫瘍径	≦30 mm	26											
	>30 mm	41	0.085	1.960	0.941 -4.080			0.782	1.371	0.552 -3.401			
CA19-9	≦200 U/mL	36											
	>200 U/mL	31	0.054	1.673	0.861 -3.253			0.919	0.691	0.278 -1.718			
前治療	なし	35											
	あり	32	0.937	0.983	0.519 -1.863			0.052	0.389	0.151 -1.007			
線種	X線	25											
	陽子線	42	0.045*	0.503	0.258 -0.978	0.566	1.298	0.533 -3.165	0.002*	0.270	0.109 -0.673	0.817	0.875
総線量	50 GyE	30											
	>50 GyE	37	0.002*	0.332	0.161 -0.685	0.009*	0.272	0.102 -0.727	<0.002*	0.154	0.049 -0.484	0.016*	0.171
温熱治療	併用なし	32											
	併用あり	35	0.249	0.688	0.358 -1.323			0.068	0.441	0.181 -1.071			

*: 有意差あり GyE : gray equivalent, CI : confidence interval

全生存率および局所制御率の予後因子について解析を行った結果、治療に関係する因子の中で線種、総線量が有意差を認めた。

多変量解析の結果、総線量のみが全生存率、局所制御率ともに有意差を認めた。

6) 温熱療法

全生存率、局所制御率における温熱療法の予後因子としての解析結果を表4に示した。ハザード比はいずれも併用群のほうが良い傾向を示したが、有意差を認めなかった。

7) 代表的症例の提示

図6に症例の一つを提示する。患者は71歳男性で、切除不能局所進行腭体部癌、cT4N0M0の診断であった。患者は陽子線治療を67.5 GyE/25 fr、ゲムシタビン800 mg/m²を治療期間中に3回、温熱療法を6回受けた。診察と画像で経過観察を継続しているが、治療後37ヶ月において局所再発および遠隔転移を認めていない。

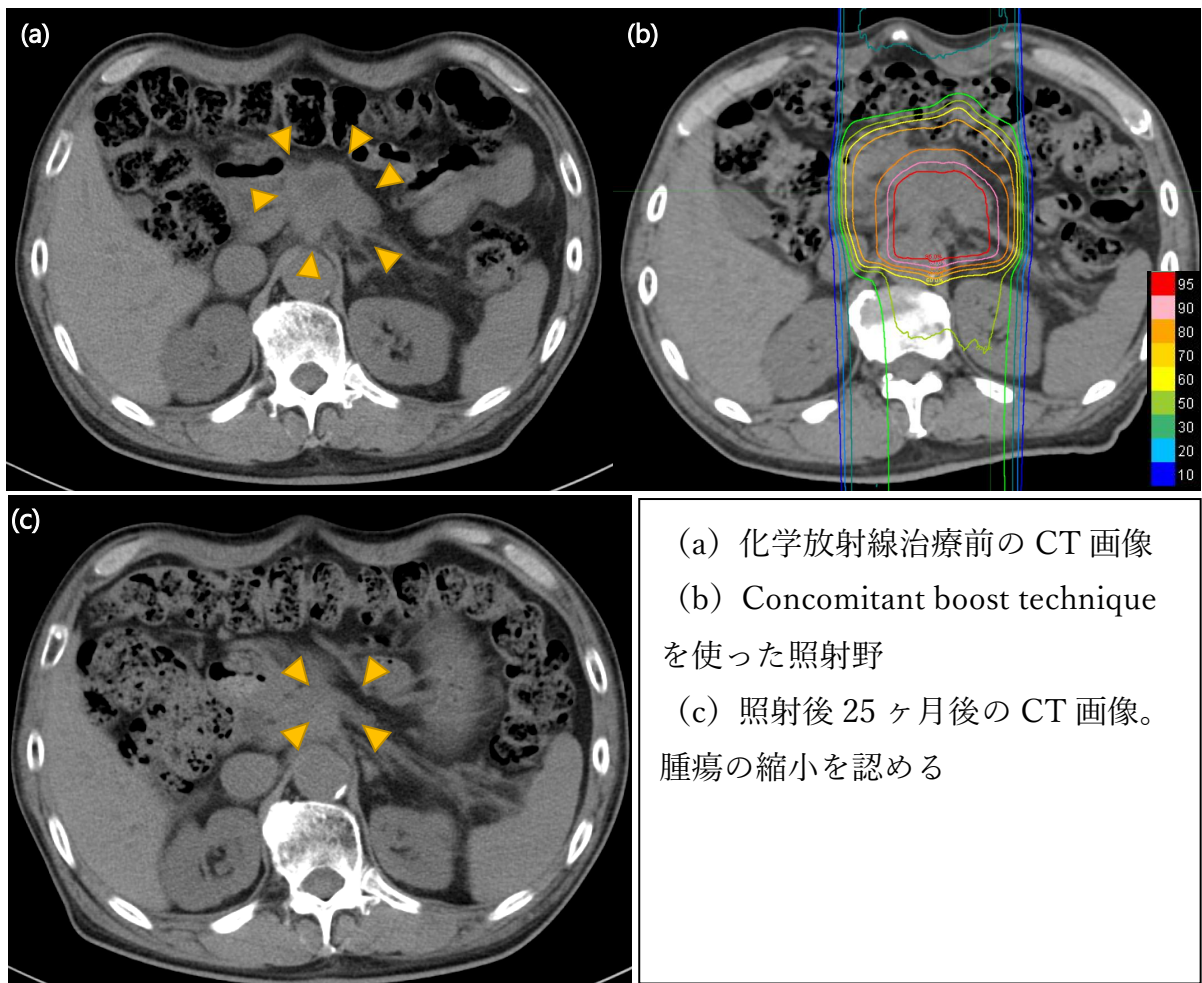


図 6 71 歳男性の一症例

6. 考察

1) 治療効果について

局所進行膵癌に対して行われた臨床試験および症例数 20 を超える後方視的な方法で解析された結果を Table 5 に示す。従来の 3 次元原体放射線治療における 2 年の全生存率は 2.8-13%程度、中央値は 10.3-15.8 ヶ月程度であった[21-25]。近年広まりつつある、強度変調放射線治療 (Intensity modulated radiation therapy; IMRT) を用いた方法では 2 年生存率 22-32.9%であり、中央値は 15.3-22.6 ヶ月であった[25-28]。またその中でも、腫瘍の一部に通常照射と同時に boost を行う simultaneous and integrated boost technique を用いた方法で治療を行った報告では、生存期間の中央値は 19 ヶ月、局所再発までの中央値は 13 ヶ月であった[29]。腫瘍に一度に大線量を高精度に処方する体幹部定位放射線治療 (Stereotactic body radiation therapy ; SBRT) を用いた研究では、生存期間の中央値は 10.6-15 ヶ月であった[30-32]。propensity matching score で集団を調整して SBRT 群と IMRT 群の全生存率の比較を行った報告では SBRT の IMRT に対する非劣勢が示され、従来の 3DCRT より改善が認められた[33]。

陽子線治療は、複数のシミュレーション研究において従来の X 線による放射線治療よりも正常組織に対する影響を減らすことができることが示されており [34, 35]、陽子線の有用性が示唆されていた。前述の X 線による放射線治療の研究よりも患者人数は少なく、報告も少ないものの、これまでの陽子線治療を行なった報告によると 2 年生存率は 31-45%、生存期間中央値は 18.4-22.3 ヶ月であった [16, 36, 37]。

表 5 局所進行膵癌に対する放射線治療の報告

著者	発行年	総線量 (Gy or GyE/fractions)	患者数	併用化学療法	全生存率			
					1年 (%)	2年 (%)	中央値 (月)	
X線	Murphy ^[21]	2007	20-42/15	74	Gem 1000mg/m ² , 3回	46	13	11.2
	Loehrer ^[22]	2011	50.4/28	34	Gem 600mg/m ² , 5回	50	12	11.1
	Cardenes ^[23]	2011	50.4/28	28	Gem 600mg/m ² 毎週	30	11	10.3
	Mukherjee ^[24]	2013	50.4/38	38	Gem 300mg/m ² , 6回	52.6	0	13.4
	Mukherjee ^[24]	2013	50.4/34	36	Cap 1660mg/m ² , 5回	66.7	2.8	15.2
	Lee ^[25]	2016	45 or 50.4/25 or 28	40	i. Gem 1000mg/m ² , 3回 ii. 5-FU 1000mg/m ² , 治療1, 3日目	58	N/A	15.8
	Ben-Josef ^[26]	2004	54-55/25	8	Cap 1600mg/m ² , 照射日のみ内服	69	N/A	N/A
	Krishnan ^[27]	2016	50-70.4/5-39	47	5-FU, Gem, Cap	60	22	15.3
	Lee ^[25]	2016	50-62.5/20-25	44	i. Gem 1000mg/m ² , 3回 ii. 5-FU 1000mg/m ² , 3回	84	N/A	22.6
	Chung ^[28]	2017	50.4-57/20-28	152	i. Gem 1000mg/m ² , 3回 ii. Cis 75mg/m ² , 治療開始日, Gem 1000mg/m ² , 毎週 iii. 5FU 500mg/m ² , 毎週	74.7	32.9	21.9
Zschaecck ^[29]	2017	60-66/30	24	i. Cap 1700mg/m ² 毎日 ii. Gem 600mg/m ² , 毎週	Appx:58	Appx:16	19	
SBRT	Polistina ^[30]	2010	30/3	23	Gem 1000mg/m ² , 6回	39.1	0	10.6
	Chuong ^[31]	2013	35-50/5	16	Gem, Taxotere, Xeloda	68.1	N/A	15
	Herman ^[32]	2015	33/5	49	None	59	18	13.9
	Terashima ^[16]	2012	50-70.2/25-26	50	Gem 800mg/m ² , 3回	76.8	N/A	Appx:24
	Sachsman ^[36]	2014	59.4/33	11	Cap 2000mg/m ² , 5回 毎週	61	31	18.4
陽子線	Maemura ^[37]	2017	67.5/25	10	S-1 80mg, 治療中21日間	80	45	22.3
	This study		50-67.5/25-33	42	GEM, S-1	77.8	50.8	25.6

3DCRT : 3次元原体照射、IMRT ; 強度変調放射線治療、SBRT : 定位体幹部放射線治療、Gy : gray、GyE : gray equivalent

Gem : ゲムシタビン、Cap : カペシタビン、S-1 : テガフル・ギメラシル・オテラシルの合剤、Appx : approximately, 約

本解析では、局所進行膵癌の中でもボーダーラインを除き切除不能例のみを対象に行なったが、2年生存率は50.8%、全生存率は25.6ヶ月であった。これはX線の治療成績を大きく上回っているのみでなく、既存の陽子線治療と同等またはそれを上回る成績であった。また当院で同時期に行われたX線による放射線治療では、1年および2年の全生存率はそれぞれ67.1/11%、中央値は15.7ヶ月、局所制御率はそれぞれ49.2/0%、中央値は10.6ヶ月であり、陽子線との比較では、陽子線群で有意に改善が認められた（それぞれ $p=0.045$, $p=0.002$ 、図3、表2）。これらのことから、陽子線で線量増加を行なった放射線治療は従来の放射線治療よりも切除不能・局所進行膵癌に対して抗腫瘍効果がある可能性があると考えられる[21-33]。

一方で遠隔転移の頻度は局所再発ほどの改善を認めておらず、改善のためには今後化学療法の投与量の増加やAbraxane等の新規抗がん剤の導入の検討など、併用療法の強化を行なっていく必要があると考えられる。

2) 安全性について

観察期間中に、陽子線治療群において 19 名にグレード 3 から 4 の急性期有害事象を認めた。しかしながらこれらの有害事象は血液毒性のみであり、その原因は陽子線治療よりも化学療法による可能性が高いと考えられた。消化管の急性期有害事象としてはグレード 2 以上を認めていない。さらに消化管の晩期有害事象はグレード 3 以上を認めておらず、陽子線治療は侵襲性の低い治療であることが示唆される。Nichols などの報告によれば、陽子線治療を用いれば、線量が 50.4-59.4 GyE であっても消化管の有害事象グレード 3 以上を認めなかった[38]。一方、Terashima らが 67.5 GyE を照射したあとに内視鏡的に副作用を調査した Takatori らの報告によれば、91 名のうち 45 名で陽子線によるものと考えられる消化管潰瘍を認めている[16, 39]。Terashima らの報告と本研究の結果を直接比較することは出来ないが、筆者の施設と Terashima らの施設の局所進行膵癌に対する放射線治療計画において、違いとして最も大きなものは CTV に含めた領域である。Terashima らは原発巣に加えて領域リンパ節、傍大動脈リンパ節、腹腔動脈や上腸間膜動脈の周囲まで照射野に含めて治療を行っていた。一方筆者らは CTV として原発巣と転移性リンパ節を含ん

だ部分までを基本とし、腫瘍に腹腔動脈か上腸間膜動脈が巻き込まれている場合には脈管の根部まで含めた領域を設定していた。つまり、転移を認めなかった領域リンパ節や傍大動脈リンパ節を照射野に含めなかった。これにより、結果的に消化管に対する線量が軽減され、本研究における有害事象の頻度が低かった可能性がある。また放射線治療計画以外にも、治療前に必ずプロトンポンプ阻害薬の内服や治療前の絶食を行わせていたことが有害事象の軽減に寄与した可能性がある。

3) 放射線治療の方法と線量について

膵癌は遠隔転移を起こしやすいことが知られているが、その中で局所治療である放射線治療・化学放射線治療の役割を明確にしてゆく必要がある[40]。時代とともに徐々に化学療法が強力になるに従って、放射線治療の照射範囲は狭くなりつつある。しかし遠隔転移の頻度が高く、遠隔転移が致命的となり得る局所進行膵癌において、局所制御が臨床成績にどの程度影響があるのかは、明確な結論が出ていない[11, 41]。本研究は、切除不能・局所進行膵癌に対する放射線治療において、原発巣および転移リンパ節を線量増加によって制御できれば、腫瘍の局所進展だけでなく膵癌患者の全生存率も改善させる可能性を示

唆したものであるが、本研究の他にも、線量増加が局所制御率と全生存率の向上をもたらすことを示唆する複数の論文が認められる[25, 27, 31, 32]。

本研究の対象患者のうち、concomitant boost technique を用いて 67.5 GyE/25 fr を局所進行膵癌に処方した際の消化管にかかる線量を検討したシミュレーションスタディでは、消化管と腫瘍が離れている場合に腫瘍に照射される線量は 66.2 GyE、隣り合っている場合は 62.1 GyE、平均では 64.1 GyE という結果であった[42]。また図 4 および 5 で示したように、67.5 GyE 照射された群は 50 GyE 群よりも有意に局所制御・全生存率が高く、54-60 GyE 群と比較しても、同等かあるいは良好な治療成績であった。これらのことから concomitant boost technique を用いた方法は、消化管を考慮して腫瘍の全体には 67.5 GyE の照射は行われていないものの、治療成績向上に寄与するための線量増加を達成していると考えられる。さらに急性期・晩期 Grade3 以上の消化管障害を認めた患者がいなかったことを考えると、Bragg peak をもつ陽子線の物理的な性質によって安全かつ効果的な治療が出来たことが示唆され、従来の方方法に取って代わる可能性も考えられる。今後、さらに concomitant boost technique を用

いた線量増加の安全性と治療成績を明らかにする臨床試験が行われることが重要である。

4) 温熱療法について

本解析における陽子線治療を受けた患者のうち 23 名が化学放射線治療と同時に温熱療法を受けている。温熱療法は局所の血流を増加させ、腫瘍の低酸素状態や抗癌剤の腫瘍への分布の改善をもたらす役割があることが知られている [43]。また放射線や化学療法の増感作用もあり、NF- κ B のような膀胱癌の増大と転移の引き金となる転写因子を阻害する役割も報告されている [43-45]。膀胱癌は放射線・化学療法抵抗性かつ低酸素状態にあることが特徴で、化学放射線治療と同時に温熱療法を行うことで増感効果をもたらすと考えられた。

Maebayashi らの報告では膀胱癌に対して温熱化学放射線治療を行い全生存率の延長を認めたが、本研究では温熱療法は全生存率・局所制御率を改善させる因子ではなかった [46]。その理由としては、1000 W まで加温する前に疼痛で継続が困難になった、あるいは疼痛のため治療が低い出力で 60 分間行われた例などがあり、十分な温熱療法の効果を得られていない可能性がある。しかしながら、温熱療法併用群は併用しなかった群に比べ、全生存率および局所制御率

において改善傾向を認めており、当院では今後も温熱療法の併用を続けていく予定である。今後、加温装置の改良によって疼痛を抑制しながら十分な加温が可能となれば、温熱療法の併用が切除不能局所進行膀胱癌に対する化学療法併用陽子線治療プロトコルの一助になる可能性がある。また、より正確に温熱療法の役割について検討を行うためにも、今後陽子線を用いた化学放射線治療に温熱療法を組み合わせた前向きの研究が必要と考えられる。

5) 本研究の問題点について

本研究にはいくつかの限界があり、今後のさらなる検討が必要である。

まず本研究は、retrospective な解析であり、患者選択にバイアスが存在する可能性がある。しかし、現在の日本の医療制度では、膀胱癌に対する陽子線治療は先進医療として実施されており、陽子線で治療を受けることを選択したのは患者本人の意思によるものであり、医療者および研究者が意図的に選択したのではない。このため、著者は研究そのものを否定しうるほどのバイアスではないと考えている。

二つ目は、化学療法レジメンや温熱療法の併用の有無、陽子線治療の線量、前治療レジメンなどの組み合わせが非常に複雑で、治療結果の解析においてバイアスとなっている可能性がある点である。

さらに膵癌は病勢がとても速いため、患者の一部は定期的な当院への受診・検査を受けられていなかった。筆者は可能な限り患者や担当医から情報を受け取るようにしてきたが、治療後すぐに状態が悪化し緩和治療に移行した、あるいは亡くなった患者に関しては局所治療の効果を確認することができなかった。

これらの問題点を克服するためには、前向き比較試験の実施が望まれるところである。

7. 結論

陽子線を用いた化学放射線治療は局所進行膀胱癌患者の全生存率と局所制御率を、今まで報告されてきた X 線を用いた化学放射線治療の成績よりも向上させた。また陽子線を用い線量を増加して局所制御率・全生存率を改善しながら、重篤な消化管の有害事象を認めなかった。

したがって、陽子線を用いた化学放射線治療は切除不能局所進行膀胱癌患者にとって安全で治療効果の高い治療法であり、本疾患の治療の選択肢の中で今後重要性が増すと考えられる。

8. 文献

- [1] Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45:884-91.
- [2] Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:163-72.
- [3] Ghorani E, Wong HH, Hewitt C, Calder J, Corrie P, Basu B. Safety and Efficacy of Modified FOLFIRINOX for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A UK Single-Centre Experience. *Oncology.* 2015;89:281-7.
- [4] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369:1691-703.
- [5] Takeda Y, Katsura Y, Ohmura Y, Morimoto Y, Ishida T, Motoyama Y, et al. [FOLFIRINOX Combination Chemotherapy in Patients with Metastatic or Recurrent

Pancreatic Cancer--A Single Institution Experience]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2015;42:2360-3.

[6] Ueno H, Ikeda M, Ueno M, Mizuno N, Ioka T, Omuro Y, et al. Phase I/II study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naive Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77:595-603.

[7] Yamaguchi K. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2016 from the Japan Pancreas Society. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2017;114:627-36.

[8] Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Hertel LW, Shewach DS. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34:867-72.

[9] Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Madiamo MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:2403-13.

[10] Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, Teng HC, Lee RC, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus

5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*

2003;57:98-104.

[11] Yamazaki H, Nishiyama K, Koizumi M, Tanaka E, Ioka T, Uehara H, et al.

Concurrent chemoradiotherapy for advanced pancreatic cancer: 1,000 mg/m²

gemcitabine can be administered using limited-field radiotherapy. *Strahlenther Onkol.*

2007;183:301-6.

[12] Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Fukutomi A, Sugimori K, et al.

Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus

gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and

Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol.* 2011;29:4007-.

[13] Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, et al. Randomized

phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with

locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J*

Clin Oncol. 2013;31:1640-8.

[14] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al.

Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S10-9.

[15] Ohara K, Okumura T, Akisada M, Inada T, Mori T, Yokota H, et al. Irradiation synchronized with respiration gate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:853-7.

[16] Terashima K, Demizu Y, Hashimoto N, Jin D, Mima M, Fujii O, et al. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol.* 2012;103:25-31.

[17] Kagawa K, Murakami M, Hishikawa Y, Abe M, Akagi T, Yanou T, et al.

Preclinical biological assessment of proton and carbon ion beams at Hyogo Ion Beam Medical Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:928-38.

[18] Fukumitsu N, Hashimoto T, Okumura T, Mizumoto M, Tohno E, Fukuda K, et al.

Investigation of the geometric accuracy of proton beam irradiation in the liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:826-33.

[19] Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). US

Department of Health and Human Services, National Cancer Institute 2010.

[20] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.

New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47.

[21] Cardenes HR, Moore AM, Johnson CS, Yu M, Helft P, Chiorean EG, et al. A

phase II study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with

localized, unresectable, pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*. 2011;34:460-5.

[22] Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al.

Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally

advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin*

Oncol. 2011;29:4105-12.

[23] Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al.

Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced

pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*.

2013;14:317-26.

[24] Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, Ray ME, Zalupski MM, Lawrence TS, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:801-8.

[25] Lee KJ, Yoon HI, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, et al. A Comparison of Gastrointestinal Toxicities between Intensity-Modulated Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Pancreatic Cancer. *Gut Liver.* 2016;10:303-9.

[26] Ben-Josef E, Shields AF, Vaishampayan U, Vaitkevicius V, El-Rayes BF, McDermott P, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent capecitabine for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:454-9.

[27] Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94:755-65.

[28] Chung SY, Chang JS, Lee BM, Kim KH, Lee KJ, Seong J. Dose escalation in locally advanced pancreatic cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2017;123:438-45.

[29] Zschaecck S, Blumke B, Wust P, Kaul D, Bahra M, Riess H, et al. Dose-escalated radiotherapy for unresectable or locally recurrent pancreatic cancer: Dose volume analysis, toxicity and outcome of 28 consecutive patients. PLoS One. 2017;12:e0186341.

[30] Polistina F, Costantin G, Casamassima F, Francescon P, Guglielmi R, Panizzoni G, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. Ann Surg Oncol. 2010;17:2092-101.

[31] Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:516-22.

[32] Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer. 2015;121:1128-37.

[33] de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, Ng SC, Kent TS, Mancias JD, et al.

Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review.

Cancer. 2017;123:4158-67.

[34] Ling TC, Slater JM, Mifflin R, Nookala P, Grove R, Ly AM, et al. Evaluation of

normal tissue exposure in patients receiving radiotherapy for pancreatic cancer based on

RTOG 0848. J Gastrointest Oncol. 2015;6:108-14.

[35] Thompson RF, Mayekar SU, Zhai H, Both S, Apisarnthanarax S, Metz JM, et al. A

dosimetric comparison of proton and photon therapy in unresectable cancers of the head

of pancreas. Med Phys. 2014;41:081711.

[36] Maemura K, Mataka Y, Kurahara H, Kawasaki Y, Iino S, Sakoda M, et al.

Comparison of proton beam radiotherapy and hyper-fractionated accelerated

chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Pancreatology.

2017;17:833-8.

[37] Sachsman S, Nichols RC, Morris CG, Zaiden R, Johnson EA, Awad Z, et al.

Proton Therapy and Concomitant Capecitabine for Non-Metastatic Unresectable

Pancreatic Adenocarcinoma. International Journal of Particle Therapy. 2014;1:692-701.

[38] Nichols RC, Jr., George TJ, Zaiden RA, Jr., Awad ZT, Asbun HJ, Huh S, et al.

Proton therapy with concomitant capecitabine for pancreatic and ampullary cancers is associated with a low incidence of gastrointestinal toxicity. *Acta Oncol.* 2013;52:498-505.

[39] Takatori K, Terashima K, Yoshida R, Horai A, Satake S, Ose T, et al. Upper gastrointestinal complications associated with gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for inoperable pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2014;49:1074-80.

[40] Muniraj T, Jamidar PA, Aslanian HR. Pancreatic cancer: a comprehensive review and update. *Dis Mon.* 2013;59:368-402.

[41] Kawakami H, Uno T, Isobe K, Ueno N, Aruga T, Sudo K, et al. Toxicities and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1357-62.

[42] Fukumitsu N, Okumura T, Hiroshima Y, Ishida T, Numajiri H, Murofushi KN, et al. Simulation study of dosimetric effect in proton beam therapy using concomitant boost technique for unresectable pancreatic cancers. *Jpn J Radiol.* 2018;36:456-61.

[43] Law MP, Ahier RG, Field SB. The effect of prior heat treatment on the thermal enhancement of radiation damage in the mouse ear. *Br J Radiol.* 1979;52:315-21.

[44] Adachi S, Kokura S, Okayama T, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, et al. Effect of hyperthermia combined with gemcitabine on apoptotic cell death in cultured human pancreatic cancer cell lines. *Int J Hyperthermia.* 2009;25:210-9.

[45] Prabhu L, Mundade R, Korc M, Loehrer PJ, Lu T. Critical role of NF-kappaB in pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2014;5:10969-75.

[46] Maebayashi T, Ishibashi N, Aizawa T, Sakaguchi M, Sato T, Kawamori J, et al. Treatment outcomes of concurrent hyperthermia and chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Insights into the significance of hyperthermia treatment. *Oncol Lett.* 2017;13:4959-64.

9. 謝辞

本学位論文は、筆者が筑波大学附属病院陽子線医学利用研究センターで行なった研究をまとめたものである。本研究に関してご指導ご鞭撻を頂いた、筑波大学附属病院 放射線腫瘍科 櫻井英幸教授、奥村敏之教授、兵庫県立粒子線医療センター附属神戸陽子線センター 福光延吉副センター長に心より感謝申し上げます。また、本研究における診療に多大なる貢献を頂いた、筑波大学附属病院 放射線腫瘍科、消化器内科、消化器外科、および関わった全ての方に心より感謝する。

10. 用語集

GTV (gross tumor volume)	肉眼的腫瘍体積； 腫瘍の進展や存在が肉眼的に確認できるもの
CTV (clinical target volume)	臨床標的体積； 明らかな確認できる腫瘍に加えて、はっきり はしないが臨床的に進展が疑われる部分を含 むもの
GyE (gray equivalent)	グレイ イクイヴァalent； 粒子線の線量を X 線と等価なものとして表現 したもの
hyperthermia	温熱療法、ハイパーサーミア； 腫瘍の局所を 30-60 分間 42-43°C以上に加温 する治療法。
adverse event	副作用、有害反応
3DCRT (three-dimensional conformal radiation therapy)	3次元原体照射； CT, MRI などの画像を使い、病巣の形に合わ せて照射野を変化させた照射のこと
IMRT (intensity modulated radiation therapy)	強度変調放射線治療； 空間的・時間的に強度変調を施した線束を利用し、逆方向治療計画にてリスク臓器等を避けながら標的形状と一致した最適な三次元線量分布を作成し照射する治療のこと
SBRT (stereotactic body radiation therapy)	体幹部定位放射線治療； 体幹部の限局した小腫瘍に対して、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、多方向から照射する技術と照射する放射線を病変に正確に照準する技術の両者を満たすものであり、従来の放射線治療よりも大線量を短期間に照射することを目的にした治療のこと

11. 出典

本学位論文では、Radiotherapy and Oncology 136 (2019) 37-43

(<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.03.012>)に CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)のもと open access とし

て掲載された論文の内容を、Elsevir B.V.からの許可を得て再利用している。