

氏名（本籍）	佐藤 弘茂		
学位の種類	博士（ 医学 ）		
学位記番号	博甲第	9918	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	Long-term Outcomes of Patients with Unresectable Benign Meningioma Treated with Proton Beam Therapy (手術治療が困難であった良性髄膜腫に対する陽子線治療の長期予後についての検討)		
主査	筑波大学教授	工学博士	榮 武二
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	高屋敷典生
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	鶴嶋 英夫
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	中井 啓

論文の内容の要旨

佐藤 弘茂氏の博士学位論文は、手術治療が困難であった良性髄膜腫に対する陽子線治療の長期予後を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（序論）著者は、髄膜種について、多くは良性であり外科的切除が主な治療法であるが、形状や位置に起因し完全な除去が難しい場合があること、外科的切除ができない患者の放射線治療および不完全切除手術を受けた患者の放射線治療の長期的な影響が明らかでないことを述べている。また著者は、陽子線治療が、その優れた線量局在性からこの治療に有利であることを説明している。この研究は、筑波大学の陽子線治療を受けた完全切除不能な良性髄膜腫患者の臨床データを分析し、その長期的な有効性を調査したものである。

（治療法と患者）この研究では、1986 年から 1998 年の筑波大学旧施設の 10 人、2002 年から 2017 年の新施設の 17 人の患者のデータが分析されている。著者は、両施設での治療法に、分割線量、照射角度、生物学的効果比（RBE）などに若干の差異があったこと、更に、リスク臓器への線量制限の条件について説明している。検討対象から除外されたケースの他、患者の臨床データの統計指標が述べられている。更に著者は、処方線量が旧施設で中央値 54Gy、新施設で 50.4Gy であったと述べている。

（評価と統計分析）著者は、患者の長期フォローアップの方法について説明し、統計分析の方法、全生存率と局所制御率の計算方法、急性反応・晩期障害のスコアリングの基準について述べている。

（結果）著者は、次の結果を得ている。旧施設では、中央値 25.1 年、3.8 年から 31.6 年の追跡期間中、4 人の患者が生存し、5 人が治療とは関係のない病気で死亡、既存の症状は 4 例で改善し、5 例で安定

し、1例で悪化した。その結果、5年、10年、15年、20年、および30年の局所制御率は100%であり、5年、10年、15年、20年、および30年の生存率は90.0、80.0%であったことが示されている。治療に関連する急性の副作用で治療を中止したケースはなく、グレードIIIを超える遅発副作用では、1人の患者で脳幹放射線壊死が発生したことが示されている。新施設では、3.0年から17.0年の追跡期間中、中央値は10.5年で、16人の患者が生存し、1人が治療とは関係のない病気で死亡した。既存の症状は5人の患者で改善し、12人の患者で安定していた。その結果、5年、10年、および15年のローカルコントロール率はすべて94.1%、5年、10年、15年の生存率はそれぞれ100、100、88.9%であったことが示されている。治療に関連する急性の副作用で治療を中止したケースはなく、遅発性副作用は観察されていない。更に、陽子線治療で局所的な制御が達成できなかった1名の患者について、他の治療法と経過が説明されている。この他、代表的な事例として、3つのケースが詳細に説明されている。

（議論）臨床的研究の過去の報告を検討し、陽子線治療が他のモダリティに比べて、リスク臓器が隣接する場合や複雑な形状の腫瘍に対して有利であること、他のモダリティとの比較検討が行われ、その治療効果が同等であることが述べられている。この研究の追跡期間は、他の研究に比べ大幅に長いことが特徴である。著者は、脳幹放射線壊死を発症した1例について、陽子線の線量分布の遠位端でRBEが予想よりも高かった可能性を指摘している。最後に著者は、良性髄膜腫に対する放射線療法後の悪性化または二次性悪性腫瘍の誘発の懸念について検討し、発生率に関する知見をまとめている。

（結論）著者は、分割照射による陽子線治療は外科的手術困難な良性髄膜腫に対して、有効性を持つと考えられ、長期にわたる予後データは28分割50.4Gyの処方の有効性と安全性を示していると結論している。

審査の結果の要旨

（批評）

本論文は、外科的切除が困難な良性髄膜腫の陽子線治療について患者の長期予後を分析したものである。強度変調X線治療を含む光子線治療と陽子線治療のこれまで報告された研究結果に比べ、追跡した予後期間が非常に長いことが本論文の特徴である。長期予後の分析から、著者は、この治療に関する陽子線治療の有効性、安全性について十分な検討を行っている。また、照射技術の精度向上に繋がる指摘として、観察された一例の晩期障害のケースから、陽子線の線量分布の遠位端で生物学的効果が予想よりも大きかった可能性を述べている。本研究で行われた十分な分析により、この治療に対する分割照射の陽子線治療の有効性と安全性が示唆されている。

令和3年3月1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。