

筑波大学

博士(医学)学位論文

小児がんに対する陽子線治療後の椎体の  
成長に関する解析

2021

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

馬場 敬一郎

## 1. 目次

1. 目次	1
2. 要旨	3
3. 緒言	5
1) 疫学	5
2) 小児がんの治療法	5
3) 小児がんに対する陽子線治療	7
4. 目的	9
5. 方法	10
1) 患者背景	10
2) 治療法	12
3) 評価と解析	12
① 評価	12
② 統計解析	13
4) 倫理	15
6. 結果	16
7. 考察	23
1) 骨の成長に影響を与える放射線の線量について	23

2) 線量以外の因子の影響について .....	24
3) X線治療と陽子線治療の相違点について .....	25
4) 本研究の問題点について .....	26
8. 結論 .....	28
9. 文献 .....	29
10. 謝辞 .....	39
11. 用語集 .....	40
12. 出典 .....	41

## 2. 要旨

### 1) 目的

小児がんは成人のがんと比較して頻度が低く、また組織型も白血病やリンパ腫を除き成人ではまれなものが多い。小児がんは放射線治療に対する感受性が高いことが多いため、放射線治療は手術や抗がん剤治療と並んで集学的治療の中で重要な役割を担っている。近年、小児がんの治療成績が向上するにつれて長期生存する症例が増えており、治療による晩期有害事象の長期的な影響の重要性が増してきている。陽子線治療は従来の X 線治療と比較して良好な線量分布が得られるため、腫瘍の周囲臓器に対する照射線量を低減することができ晩期有害事象の発症リスクを軽減することが期待されている。小児に対する放射線治療後の晩期有害事象の一つとしてよく知られているものに骨の成長障害があるが、成長障害の程度と放射線の照射線量との関係については十分な理解が得られていない。本研究では、小児がんに対して実際に陽子線治療を行った患者の骨の成長について解析し、陽子線の線量と骨の成長障害との関係を明らかにし、骨の成長障害の予測モデルを求めることを目的とした。

### 2) 方法

対象は 2009 年から 2017 年までに筑波大学附属病院で脊椎が照射野に含まれる陽子線治療を受けた 12 歳以下の患者 23 人とした。陽子線治療直前および陽

子線治療終了後約 1 年後の CT または MRI 画像を用いて椎体の頭尾長を測定した。各椎体について、治療後の頭尾長と治療前の頭尾長の差をとり、治療前の頭尾長で除して 1 年あたりの頭尾長の成長率（%/年）を算出した。椎体の成長率に影響を与える因子を選択し陽子線の線量と椎体の成長率低下の関連を推定するために混合効果モデルを用いた。

### 3) 結果

全 353 個の椎体が測定された。椎体の成長率に影響を与える因子として年齢、性別、椎体の部位は選択されなかったが、陽子線の線量の増加による成長率の低下は高度に有意であった ( $p < 0.0001$ )。椎体の成長率低下の閾値となる線量は特定されず、成長率の予測モデルは陽子線の線量を変数に用いた曲線の式で表された。非照射椎体と比較して、陽子線の照射を受けた椎体の成長率（%/年）は、10、20、30、40、50GyE 照射後の椎体でそれぞれ 77.2%、57.6%、40.8%、26.4%、14.1%であった。

### 4) 結論

陽子線の照射による椎体の成長に対する影響は線量が増加するほど大きくなり、低線量であっても成長が低下することが示唆された。陽子線治療でも X 線治療と同様に骨の成長障害が生じることが初めて示された。

### 3. 緒言

#### 1) 疫学

小児がんはわが国で年間 2100 人の症例数であり、小児人口 10 万人あたり 12.3 人であり成人のがんと比べ頻度が低い。国立がん研究センターによる統計によると、内訳としては白血病が約 4 割を占め、固形癌では脳腫瘍が 16%、リンパ腫が 9%、神経芽腫 8%と続く。

近年の治療法の進歩により、小児がん全体の 5 年生存率は 80%以上に上昇している [1]。小児がんによる死亡率は初発時から長期間が経過するとプラトーに達し、初回診断後 15~30 年では原病に起因する累積死亡率は 6.3%から 7.8%にしか増加しない。その一方、小児がんの再発以外のその他の原因による死亡率が 2.0%から 7.0%に増加する [2]。長期生存する症例の割合が高くなるにつれ、二次がんやその他の晩期有害事象といった放射線治療の長期的な影響が長期生存者にとって重要性を増してきている。

#### 2) 小児がんの治療法

放射線治療は、様々な小児腫瘍の集学的治療において重要な役割を果たしている。白血病や悪性リンパ腫に対しては、根治治療としての骨髄移植前に悪性細胞を死滅させドナー細胞に対する拒絶反応を低下させ移植の成功率を高める目的で全身に 2~12Gy の照射を行う全身照射が行われる。固形癌では悪性リンパ腫

や神経膠腫・上衣腫・髄芽腫といった中枢神経腫瘍、骨肉腫や横紋筋肉腫といった骨軟部腫瘍や神経芽腫、腎芽腫、網膜芽細胞腫などに放射線治療が用いられる。神経芽腫や腎芽腫のような脊椎近傍に好発する腫瘍に対する照射では椎体が照射野に含まれることが多く、髄芽腫や上衣腫のように髄膜播種のリスクがある患者には脳全体と脊髄全体に対して照射を行う全脳全脊髄照射（Cranio Spinal Irradiation:CSI）が行われることがあり、その際には全ての椎体が照射野に含まれることになる[3]。

小児の骨が成長する部位である骨端に放射線が照射されると、休止細胞層にある休止軟骨細胞からの副甲状腺ホルモン関連蛋白（PTH r P）の分泌が低下し、軟骨細胞の増殖が停止することで骨の成長障害が生じるとされている[4]。小児の骨に対する放射線治療の有害事象として、四肢長差、大腿骨頭すべり症、骨軟骨性外骨腫、病的骨折などのほか、椎体への影響として脊椎の側弯・後弯や低身長といった成長障害が起こることが知られている[5]。Hartleyらは、髄芽腫およびテント上の原始神経外胚葉腫瘍に対してCSIが行われた小児患者において、総線量23.4Gyと比較して36-39.6Gyで有意に椎体の成長障害が起こることを明らかにした（観察期間中央値44ヵ月）。Probertらは、悪性リンパ腫、髄芽腫、急性リンパ芽球性白血病に対して、約40Gyの全脊髄照射を受けた15歳未満の患者22人のうち、16人に脊椎の成長障害が認められたと報告している[6]。



しかし、これまでの放射線治療後の骨の成長に関する研究では、低身長を起す線量の明確な閾値は示されていない[7]。まだ思春期の成長スパートが終了していない小児患者の椎体に照射を行う際には、側弯や後弯の発生を防ぐために一次骨化中心と成長板の全体を含め対称的に照射を行うことが推奨されている。また、全脊椎ではなく一部の椎体を照射する際、特に6歳未満の幼児で胸椎に対して照射する場合には照射される椎体の数を可能な限り少なくすることが推奨されている。

### 3) 小児がんに対する陽子線治療

陽子線治療は腫瘍に対する線量を確保しつつ正常臓器に対する線量を低減できるという特徴的な線量分布を有し、日本では主に成人の肝がん、肺がん、食道がん、前立腺がんに対して陽子線治療が行われている[8-12]。陽子線治療を用いる際、成人の腫瘍では局所制御率を向上させるためにX線治療に比べて線量を増加させる戦略がとられることが多い[13-15]が、小児がんにおいては長期的な有害事象の発症リスクを軽減することが重視されている。線量分布のシミュレーションによる予測や実際に陽子線治療を行った患者の観察研究で、陽子線治療はX線治療と同等の治療効果を維持しつつ成長発達障害や内分泌機能障害、不妊、二次がんのリスクを低減できる可能性が示されている[16-26]。また、腫瘍の近傍に耐容線量の低い正常組織が隣接している場合など、X線治療では根治的線量

を照射することが困難な症例に対しても照射が可能になることや、X線治療に比べて照射線量を増加することで局所制御率の向上も期待できる。小児の中枢神経腫瘍に対するCSIについてX線治療と陽子線治療を比較した研究でも、陽子線の方が肺炎、心不全、口腔内乾燥、視力低下、甲状腺機能低下、聴力低下、二次がんといった有害事象のリスクを減らすことができると報告されている[27]。

2016年には本邦で小児がんに対する陽子線治療が保険診療として承認されている。しかし、陽子線でのCSIに関する研究も含めて、これまで小児がんに対する陽子線治療後の骨の成長障害について報告した研究はない。そのため、実際に陽子線治療を行った小児患者においてその後の骨の成長を評価し、陽子線の線量と骨の成長障害の関連性を明らかにすることで、実臨床において将来的な成長障害の程度を予測することに役立つのではないかと考えた。

#### 4. 目的

本研究では小児がんに対して陽子線治療を行った患者の椎体の成長について後方視的に解析し、陽子線の線量と椎体の成長との関係を明らかにし、骨の成長障害の予測モデルを求めることを目的とした。

## 5. 方法

### 1) 患者背景

本研究の対照は、2009年から2017年までに筑波大学附属病院で陽子線治療を受けた小児患者のうち、1)陽子線治療開始時の年齢が成長スパートの性差が大きくなる前の12歳以下である、2)照射野内に椎体を含む、3)陽子線治療直前および陽子線治療終了後約1年後にCTまたはMRIで椎体が撮影されている、4)その画像検査で照射線量が異なる複数の椎体を評価可能である、以上の4条件を満たす患者23名とした。ただし、全ての椎体で陽子線の照射線量が同じであるCSIを受けた患者は除外した。患者背景を表1に示した。性別は男性10例、女性13例で、治療開始時の年齢の中央値は4歳(2~10歳)であった。腫瘍の組織型は、神経芽腫が13人、腎芽腫が3人、ユーイング肉腫が2人、上衣腫が2人、その他が3人であった。総線量の中央値は30.6GyE(10.8-56.8)で、1回線量は1.8GyE/回が22人、2GyE/回が1人だった。2例は照射野内に下垂体が含まれていたが、成長ホルモン治療を必要とする症例はなかった。また、2人の腎芽腫患者は手術を行った後に陽子線治療を受けていた。

表 1 患者背景

年齢中央値（範囲）	4.4 (2.4–10.9)
性別（男性/女性）	10/13
疾患	
神経芽腫	13
腎芽腫	3
ユーイング肉腫	2
上衣腫	2
毛様細胞性星細胞腫	1
上咽頭癌	1
腎明細胞癌	1
陽子線線量中央値 GyE（範囲）	30.6 (10.8–56.8)
化学療法併用例	22
頭部への照射例	2

## 2) 治療法

陽子線治療では全例に CT を用いた 3 次元治療計画が行われた。患者ごとに固定具を作成し、2~3mm 厚の CT 画像を撮影した。患者ごとにコリメータ・患者ボアラスの形状、レンジシフタ・リッジフィルタの厚さおよび陽子線のビームエネルギーを設定して治療計画の作成を行った。照射は基本的に週 5 日行い、毎日の画像照合には直交 2 方向の X 線透視を用いた。生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness : RBE) は 1.1 であった。

## 3) 評価と解析

### ① 評価

陽子線治療の前後に撮影された CT または MRI 画像の矢状断像を用いて、陽子線の照射野に椎体が均一に含まれている第 3 頸椎以下の椎体の頭尾長を測定した。照射野外の第 3 頸椎以下の椎体もまた、対照群として非照射椎体の成長を評価するために測定した。凹の形状をした椎体による測定誤差を避けるために、椎体の正中面で後縁から前方に 4 分の 1 の部位の頭尾長を測定するよう測定法を統一した。また、陽子線治療計画装置を用いて各椎体への陽子線の線量も評価した。陽子線の線量野の辺縁にあって陽子線の線量が椎体全体に均一に当たっていない

い椎体は評価対象から除外した。治療前後で画像検査のモダリティ（CT または MRI）が同じ画像を用いて測定を行い、各椎体について、治療後の頭尾長と治療前の頭尾長の差をとり、治療前の頭尾長と画像検査の検査間隔で除することで1年あたりの頭尾長の成長率（%/年）を算出した。

## ② 統計解析

本研究では1人の患者から照射された線量の異なる複数の椎体を計測し、異なる患者の椎体の成長について評価を行った。そのため、患者ごとの個人差の影響を考慮に入れる必要があり、照射された陽子線の線量などの因子と椎体の成長率の関連性の推定に線形混合効果モデルを用いた。

混合効果モデルは、異なるグループや個体のそれぞれから複数のサンプルを採取して結果を解析するような、従属変数の間に相関構造があると仮定される際に用いられる統計手法である。混合効果モデルでは各グループや個体間で共通するパラメーターである固定効果（fixed effect）と、個体差などランダムな影響である変量効果（random effect）の二つを用いてモデルの推定を行う[28]。数式で表現すると結果  $y$  の推定式は「 $y = X\beta + Zu + \epsilon$ 」のように表現される（ $\beta$  は固定効果のベク

トル、 $X$  は  $\beta$  に関連する変量、 $u$  は変量効果のベクトル、 $Z$  は  $u$  に関連する変量（個人など）、 $\epsilon$  は誤差項） [29]。

本研究では個々の椎体の成長率は線量によって分散が異なり、特に 0GyE（非照射椎体）で分散が大きかったため、成長率に対して対数変換を行った後に線形混合効果モデルを適用した。応答変数として  $\log(\text{成長率}+5)$ 、考えられる固定効果として年齢、性別、部位（頸椎/上位胸椎/下位胸椎/腰椎の 4 分画）、線量、線量の 2 乗を設定し、被験者によるばらつきを変量効果として設定した。椎体の成長を予測するモデルに用いる固定効果の変数の選択に補正赤池情報量規準（corrected Akaike Information Criterion: AICc）を用いたベストサブセット回帰を用いた。選択されたモデルについて平均線、2.5 および 97.5 パーセンタイル線を推定し、元の成長率尺度に逆変換した。逆変換された尺度上で残差が正規分布に従うと仮定し、逆変換された曲線が成長率の予測モデルの中央値と 2.5 および 97.5 パーセンタイル曲線とみなした。統計解析はすべて SAS ver. 9.4（SAS Institute、ノースカロライナ州、アメリカ合衆国）を用いて行った。



#### 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行われており、また当院の院内倫理委員会で承認された(#H30-099)。本研究は患者の保護者から文書で同意を得て行った。

## 6. 結果

23 人の患者から、全 353 個の椎体を評価した。内訳は頸椎が 61 個、胸椎が 211 個、腰椎が 81 個だった。陽子線治療開始前の頸椎、胸椎、腰椎の頭尾長の中央値は、それぞれ 6.7mm (3.6-9.2)、10.9mm (6.2-17.9)、14.2mm (10.4-18.6) であった。観察期間中央値は 13.9 ヶ月 (9.4 ~ 19.1 ヶ月) であった。陽子線が 0GyE (非照射椎体)、20GyE、30GyE 照射された椎体の治療後の成長率の中央値は、頸椎でそれぞれ 6.47% (0-40.4)、5.80% (1.9-19.4)、2.40% (1.3-68%)、胸椎でそれぞれ 7.23% (0-30.0)、3.61% (0-5.7)、2.10% (0-11.6)、腰椎では 7.12% (0-30.1)、4.47% (0-14.0)、2.70% (0-8.8) であった。

頸椎、胸椎、腰椎それぞれの部位で個々の椎体の成長率と照射された陽子線の線量を散布図にしたものを図 1~3 に示す。図 1 ~ 3 では異なる患者の椎体を同一の散布図にプロットしているが、いずれの部位でも照射線量が増えるにつれて椎体の成長率が低くなる傾向が見られた。

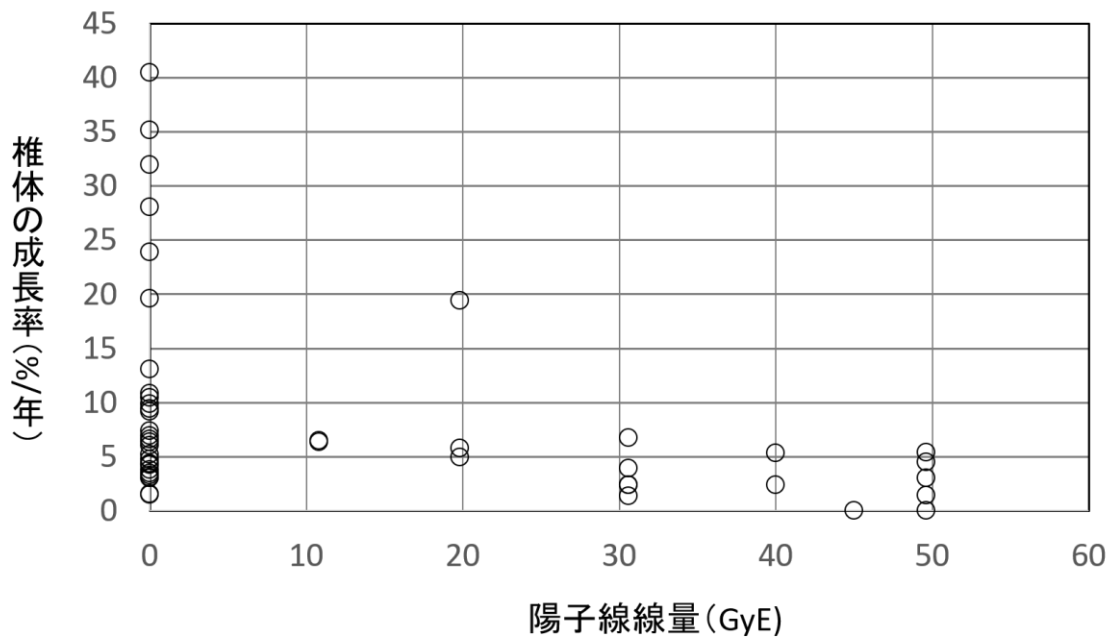


図 1 頸椎における陽子線の線量と各椎体の成長率 (%/年)

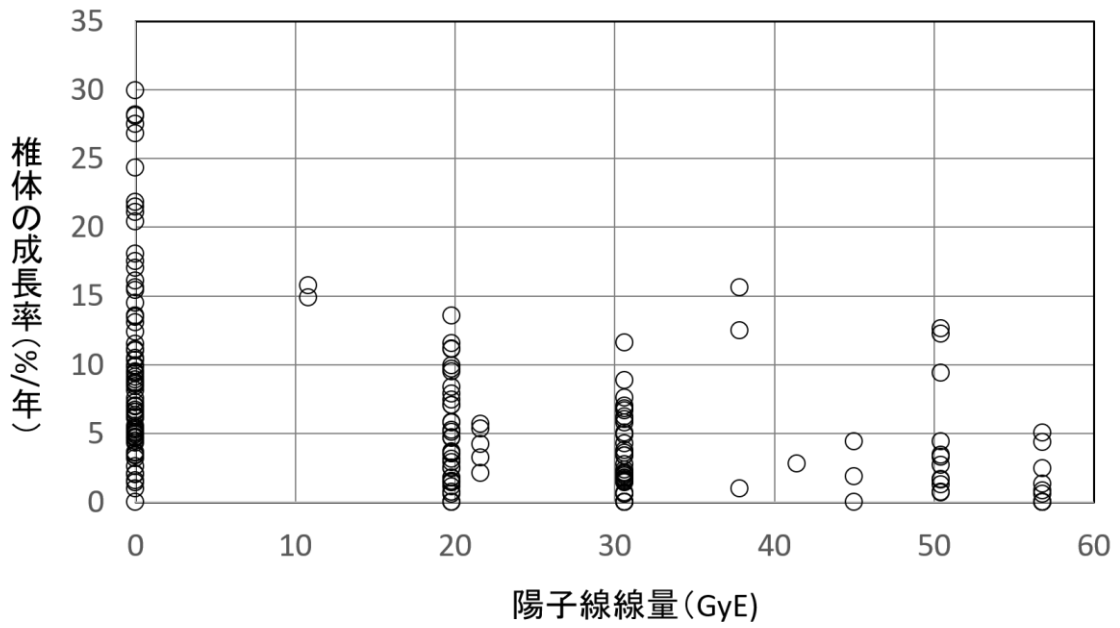


図 2 胸椎における陽子線の線量と各椎体の成長率 (%/年)

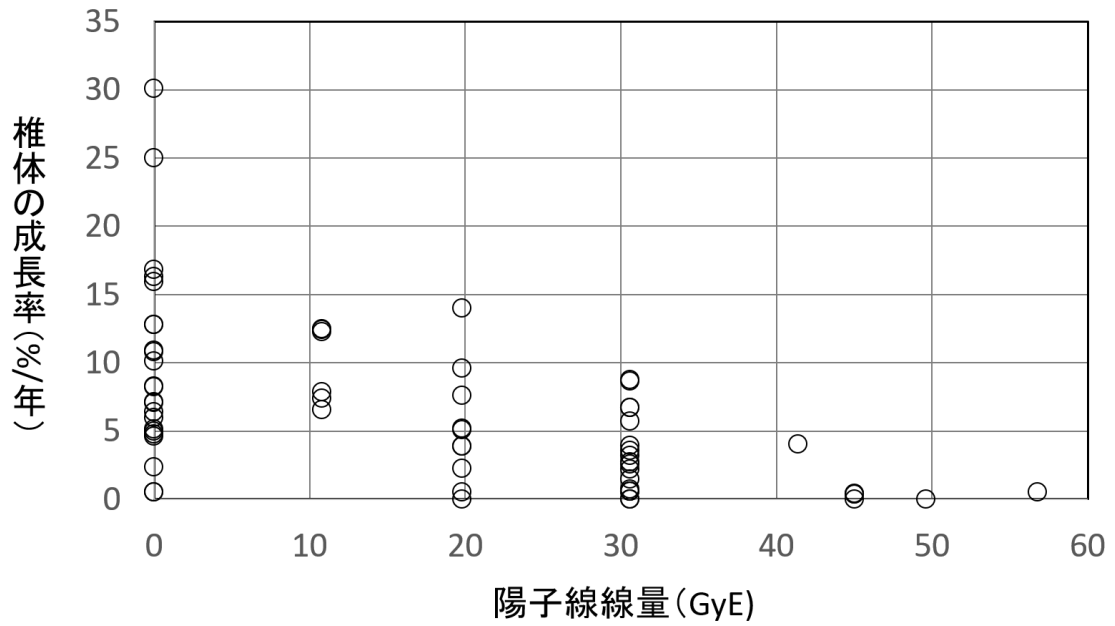


図3 腰椎における陽子線の線量と各椎体の成長率 (%/年)

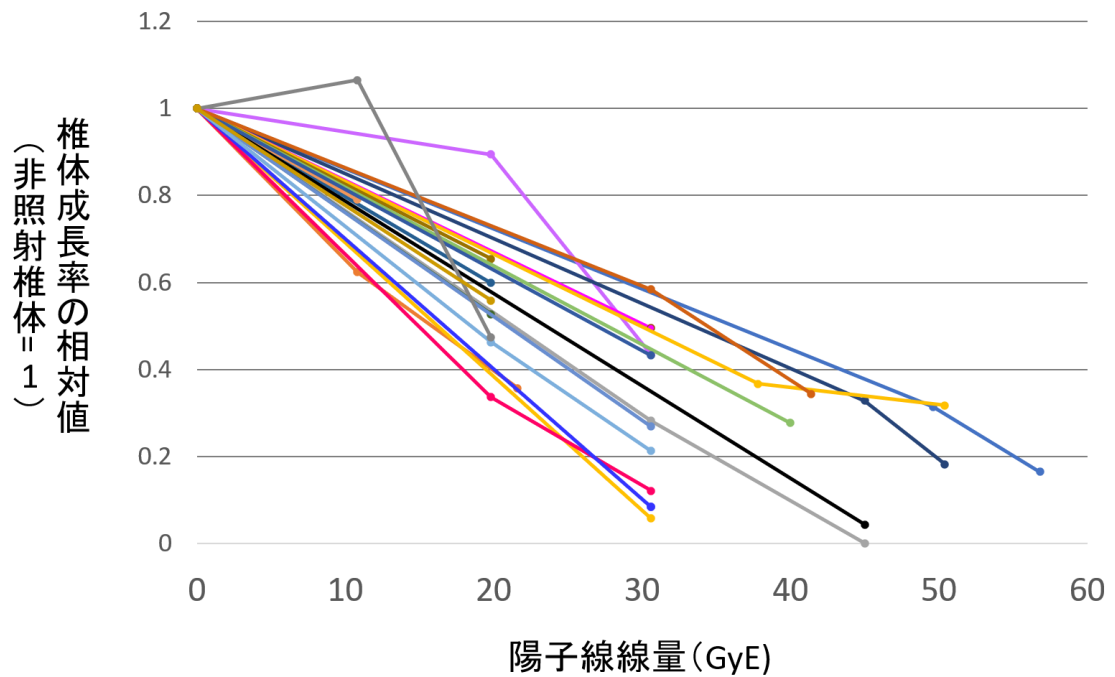


図4 各患者における、線量ごとの椎体の相対的な成長率（一つの折れ線が各患者を示す。縦軸は非照射椎体を1とした成長率の相対値）

同一患者内の椎体における照射線量と椎体の成長率の関係を示すため、それぞれの患者で椎体の成長率を評価した結果を図 4 に示す。図 4 は各患者での非照射椎体の伸び率の平均値を 1 とし、照射を受けた椎体の伸び率の非照射椎体の平均に対する相対値をプロットし患者ごとに折れ線グラフにしたものである。

いずれの患者においても成長率のグラフは右肩下がりになっており、非照射椎体と比較して照射を受けた椎体の伸び率は低下し、さらに線量の増加に伴って成長率が減少する傾向を認めた。

固定効果の推定では、まず各因子同士の相互作用を考慮せずに推定した結果を表 2 に示す。固定効果として、年齢と性別は選択されなかった。線量の増加による成長率の低下は高度に有意であった ( $p < 0.001$ )。線量の 2 乗は固定効果として選択されず、対数尺度上では線量の増加に対して椎体の成長率は直線的に低下することが示唆された。頸椎の成長率は他の部位に比べて高かった ( $p = 0.0071$ )。そのため、椎体の部位によって線量が椎体の成長に与える影響が異なるかについても解析した。椎体の部位と線量との相互作用は有意ではなく、椎体の部位によって線量と成長率の関係が変わるということは示唆されなかった。

表 2 固定効果の推定結果

固定効果		推定値	標準誤差	t 値	p 値
年齢		-0.04854	0.03281	-1.48	0.1525
性別	女性	-0.1799	0.1290	-1.39	0.1781
	男性	0	.	.	.
椎体の部位	頸椎	0.1715	0.06332	2.71	0.0071
	上位胸椎	0.06079	0.05449	1.12	0.2654
	下位胸椎	0.05647	0.04893	1.15	0.2493
	腰椎	0	.	.	.
線量		-0.01507	0.001246	-12.09	0.0006
線量の 2 乗		0.000043	0.000099	0.44	0.6617
椎体の部位と 線量の相互作用	頸椎	0.000645	0.003581	0.18	0.8572
	上位胸椎	-0.00048	0.003292	-0.15	0.8833
	下位胸椎	-0.00138	0.003105	-0.45	0.6565
	腰椎	0	.	.	.

表 3 固定効果の Type3 検定

固定効果	F 値	p 値
年齢	2.19	0.1525
性別	1.94	0.1781
椎体の部位	1.39	0.2452
線量	16.89	< 0.0001
線量の 2 乗	0.19	0.6617
椎体の部位と線量の相互作用	0.16	0.9219

上記の結果より照射線量が他の因子よりも椎体の成長率に強く影響することがわかったため、椎体の伸び率に影響を与える因子について因子同士の相互作用も考慮した Type3 検定を行った（表 3）。Type3 検定では椎体の部位も含めた照射線量以外の因子は固定効果として選択されず、線量のみが有意な固定効果として選択された。

また、ある線量を超えると椎体の成長率が急激に変化するような傾向は認めず、成長障害の閾値となる線量の存在は示唆されなかった。

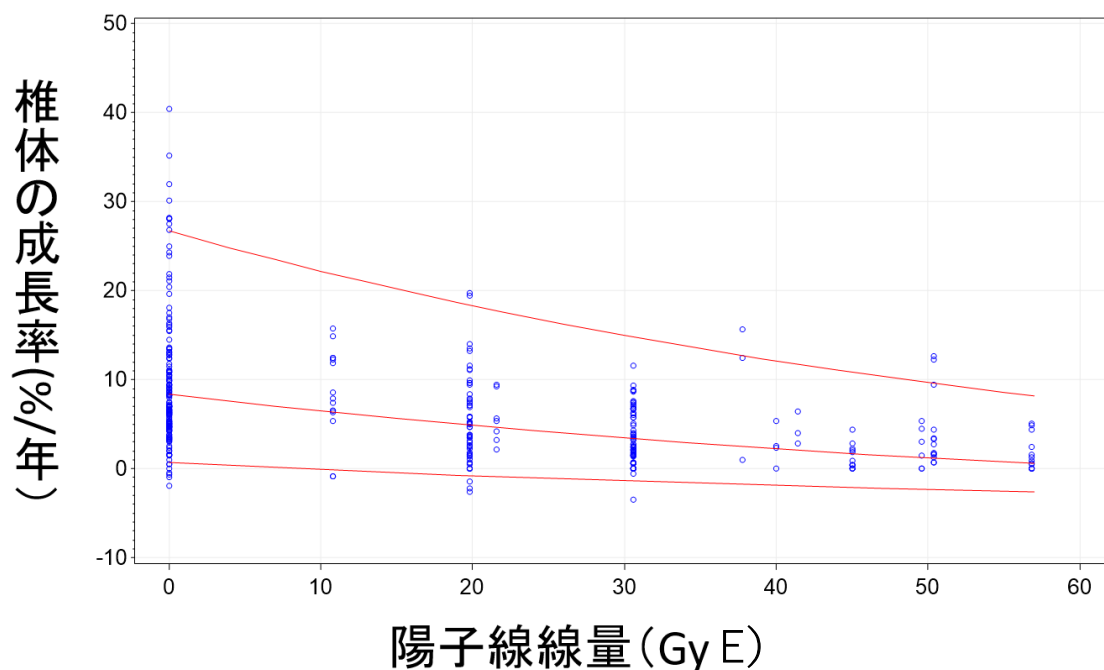
固定効果として陽子線の線量のみが選択されたため、椎体成長率の予測モデルとして線量のみを用いたモデルが選択された。図 5 は全椎体の成長率と線量との関係の散布図であり、線量による椎体成長率の中央値曲線（中央の赤い曲線）と 90 パーセント予測区間の曲線（中央値曲線の上下の赤い曲線）を示す。

図 5 の成長率の中央値曲線の式は、「成長率（%/年） =  $\exp(2.59 - 0.0154 \times dose) - 5$ 」で表された。この式は、線形混合効果モデルを用いた解析の際に椎体の成長率の分散の影響を抑制するために対数変換  $z = \log(y+5)$  を施したことからきている。定数である 5 はアウトカムを全て正にするための操作である。椎体の成長率を対数変換した後に線形混合効果モデルを適応して得られた回帰直線の式が「 $Z = 2.59 -$

0.0154 × dose」であり、それを逆変換して上記の式が得られた。

中央値曲線より求めた予測成長率（%/年）は、5、10、20、30、40、50GyE の照射後でそれぞれ 6.43（非照射椎体と比較して 77.2%）、4.80（57.6%）、3.40（40.8%）、2.20（26.4%）、1.17（14.1%）であった。また、成長率の 90%予測区間は、10、20、30、40、50GyE の照射後でそれぞれ非照射椎体の 63.0-83.1%、37.0-67.3%、11.1-55.0%、0-43.9%、0-34.9%だった。

図5 全椎体の成長率と線量の散布図。赤色の曲線はそれぞれ中央値曲線及び 90%予測区間を示す。





## 7. 考察

### 1) 骨の成長に影響を与える放射線の線量について

陽子線治療はまだ比較的新しい治療法であるため、陽子線治療後の晩期有害事象については生物作用が類似する X 線治療の経験が参考となる。CSI 後の骨の成長障害は、低身長という形で 1969 年に Bloom らによって初めて示唆された [30]。小児患者における放射線療法後の骨の成長に関して分析した研究は、そのほとんどが CSI を受けた患者に関するものであるが、低身長の程度は照射された線量および CSI 時の年齢と相関しているとするものが多い [31-37]。Hartley らは、36-39.6Gy の高線量の CSI が 23.4Gy と比べて成長障害の有意な危険因子であることを報告している [4]。大城らも CSI 治療を受けた 220 人の小児患者の 892 体の椎体を評価し、39Gy の照射により椎体の骨成長が有意に悪くなることを報告し、骨の成長障害に線量依存性があることが示唆された [38]。しかし CSI の線量は通常 20Gy 以上であり、CSI を用いた研究では 20Gy 未満の低線量の照射の影響は不明であった。Hogeboom らは腎芽腫に対する 10Gy の腹部照射でも成長障害が生じたことを報告しており [39]、また Ng らは神経芽腫に対する強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) に関する研究で、

12.9Gy 照射された椎体で照射外の椎体と比較して有意に成長速度が遅かったことを報告している [40]。本研究でも、低線量から高線量までの線量の異なる椎体の成長を評価した結果、骨の成長障害に明確な閾値がなく 20Gy 未満の低線量でも連続的に骨の成長障害が起こることが示唆された。照射された線量と骨の成長障害の程度に関しては、上記の Ng らの報告では X 線で 12.9Gy 照射された胸椎と腰椎の成長率はそれぞれ非照射椎体の 72.7%、66.3%であったが、本研究では陽子線で 10GyE 照射された椎体の成長率は非照射椎体の 77.2%であり、X 線治療での報告と比較して大きな矛盾はなかった。

この結果から、低線量でも多少なりとも身長に対する影響がある可能性があり、また椎体への非対称的な照射がたとえ低線量であっても側弯や後弯の原因となるかもしれないと考えられる。陽子線治療や IMRT のような新しい治療法は治療計画時の線量分布の自由度が高いが、病変部位の線量を担保するだけでなく、周囲の骨が照射される範囲に対しても低線量域も含めて注意深く設定することが必要と考えられる。

## 2) 線量以外の因子の影響について

本解析では、照射線量に比べて年齢や性別などの因子の影響は相対

的に小さいことが示唆された。Hogeboom らは、放射線治療時の年齢が低いほど身長への影響がより深刻であることを報告している [39]。Hartley らは CSI 後の骨の成長障害の危険因子として女性であることおよび放射線治療時の年齢が低いことを挙げている [4]。性別に関して水本らは、CSI 後の低身長の頻度は男性で有意に多かったと報告している [41]。性別の影響は報告により一定しておらず、本研究でも有意な差はみられなかった。これは、本研究で思春期の成長スパートの性差が始める前の 12 歳以下の症例に限定したことが影響している可能性がある。また年齢の影響に関しては、本研究は照射後約 1 年までの短期間の観察であり、CSI に関する先行研究のように思春期が終了した後の最終的な低身長の有無は評価できない。しかしながら、照射後 1 年以降も骨の成長速度の低下が持続すると仮定すると、年齢を重ねるほど成長障害の影響が累積すると考えられるため若い年齢での照射が最終的に低身長となる確率を高める可能性がある。

### 3) X 線治療と陽子線治療の相違について

放射線の種類により生物学的影響の強さは異なり、問題としている放射線が基準とする放射線の何倍の生物効果を与えるかを示す値として生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness : RBE) が用いら

れる。RBE は放射線の線エネルギー付与 (Linear energy transfer : LET) に依存して変化し、国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiological Protection : ICRP) により、陽子線治療の X 線治療に対する RBE は 1.1 を用いることとされている [42]。これは陽子線で、標的病巣を含む深さである拡大ブラッグピークの部位での平均の RBE が 1.1 であることに由来する。しかし陽子線では飛程の終端に近づくとつれて RBE が上昇し、飛程の終端では 1.7 となる [43]。また、RBE は照射を受ける組織の種類や線量分割によっても異なることが知られており、RBE を画一的に 1.1 とすることは適切でないという意見もある [44]。そのため、陽子線治療の影響が単純に 1.1 倍の線量の X 線を照射した場合と同一となるという保証はなく、骨の成長障害についても X 線と陽子線で同様であるかどうかは分かっていない。本研究では、考察 1) で述べたように照射された線量と骨の成長障害の程度の関係は X 線での先行研究と比較して大きな差異はなかった。このことから、陽子線治療でも X 線治療と同様に椎体骨の成長障害が生じると考えられ、これは初めての報告である。

#### 4) 本研究の問題点について

本研究は観察期間の中央値が 13.9 ヶ月と短く、椎体の成長障害が照

射直後から出現していることが明らかになったことは新規の発見である。しかし、照射後 1 年以降も椎体の成長障害が同様に持続するかどうか、また最終的な身長への影響については未評価である。今後は、より長期間のフォローアップ時の画像を評価し、椎体の成長の推移や最終的な身長の低下の程度について検討する予定である。また、患者数・椎体のサンプル数が少なく、症例により化学療法のレジメンや年齢、照射部位も異なっており測定誤差や患者の個人差の影響が存在すると考えられる。本研究では患者個人の違いを考慮し、混合効果モデルを用いて変量効果として患者の個人差を設定し解析を行った。椎体成長率に対する線量の影響が有意に示されたが、年齢、性別、椎体の部位といった因子の影響は過小評価されている可能性がある。

## 8. 結論

小児がん患者を対象とした陽子線治療の解析から、陽子線の照射による椎体の成長障害は線量が増加するほど大きくなり、20Gy未満の低線量であっても生じることが示唆された。椎体の成長障害の予測モデルは陽子線の線量を変量とする曲線で表され、陽子線の照射を受けた椎体の成長率（%/年）は、非照射椎体と比較して 10、20、30、40、50GyE 照射後の椎体でそれぞれ 77.2%、57.6%、40.8%、26.4%、14.1%であった。陽子線治療でも X 線治療と同様に骨の成長障害が生じることが初めて示された。

## 9. 文献

1. Ward, E.; DeSantis, C.E.; Robbins, A.; Kohler, B.; Jemal, A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA A Cancer J. Clin.* 2014, 64, 83–103.
2. Armstrong, G.T.; Liu, Q.; Yasui, Y.; Neglia, J.P.; Leisenring, W.; Robison, L.L.; Mertens, A.C. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 2328–2338.
3. Mizumoto, M.; Oshiro, Y.; Yamamoto, T.; Kohzuki, H.; Sakurai, H. Proton Beam Therapy for Pediatric Brain Tumor. *Neurol. Med.-Chir.* 2017, 57, 343–355.
4. 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) 長期フォローアップ委員会監訳 小児がん経験者の長期フォローアップ
5. Hartley, K.A.; Li, C.; Laningham, F.H.; Krasin, M.J.; Xiong, X.; Merchant, T.E. Vertebral Body Growth After Craniospinal Irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2008, 70, 1343–1349.

6. Probert, J.C.; Parker, B.R.; Kaplan, H.S. Growth retardation in children after megavoltage irradiation of the spine. *Cancer* 1973, 32, 634–639.
7. Hoeben, B.A.; Carrie, C.; Timmermann, B.; Mandeville, H.C.; Gandola, L.; Dieckmann, K.; Albiac, M.R.; Magelssen, H.; Lassen-Ramshad, Y.; Ondrová, B.; et al. Management of vertebral radiotherapy dose in paediatric patients with cancer: consensus recommendations from the SIOPE radiotherapy working group. *Lancet Oncol.* 2019, 20, e155–e166.
8. Mizumoto, M.; Okumura, T.; Hashimoto, T.; Fukuda, K.; Oshiro, Y.; Fukumitsu, N.; Abei, M.; Kawaguchi, A.; Hayashi, Y.; Ookawa, A.; et al. Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of Three Treatment Protocols. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2011, 81, 1039–1045.
9. Oshiro, Y.; Mizumoto, M.; Okumura, T.; Hashimoto, T.; Fukumitsu, N.; Ohkawa, A.; Kanemoto, A.; Numajiri, H.; Ohno, T.; Sakae, T.; et al. Results of Proton Beam Therapy without Concurrent



Chemotherapy for Patients with Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2012, 7, 370–375.

10. Oshiro, Y.; Okumura, T.; Kurishima, K.; Homma, S.; Mizumoto, M.; Ishikawa, H.; Onizuka, M.; Sakai, M.; Goto, Y.; Hizawa, N.; et al. High-dose concurrent chemo-proton therapy for Stage III NSCLC: preliminary results of a Phase II study. *J. Radiat. Res.* 2014, 55, 959–965.
11. Ishikawa, H.; Hashimoto, T.; Moriwaki, T.; Hyodo, I.; Hisakura, K.; Terashima, H.; Ohkohchi, N.; Ohno, T.; Makishima, H.; Mizumoto, M.; et al. Proton beam therapy combined with concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2015, 35, 1757–1762.
12. Grewal, A.S.; Schonewolf, C.; Min, E.J.; Chao, H.-H.; Both, S.; Lam, S.; Mazzoni, S.; Bekelman, J.; Christodouleas, J.; Vapiwala, N. Four-Year Outcomes From a Prospective Phase II Clinical Trial of Moderately Hypofractionated Proton Therapy for Localized Prostate Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2019, 105, 713–722.

13. Mizumoto, M.; Yamamoto, T.; Ishikawa, E.; Matsuda, M.; Takano, S.; Ishikawa, H.; Okumura, T.; Sakurai, H.; Matsumura, A.; Tsuboi, K. Proton beam therapy with concurrent chemotherapy for glioblastoma multiforme: Comparison of nimustine hydrochloride and temozolomide. *J. Neurooncol.* 2016, 130, 165–170.
14. Mizumoto, M.; Sugahara, S.; Okumura, T.; Hashimoto, T.; Oshiro, Y.; Fukumitsu, N.; Nakahara, A.; Terashima, H.; Tsuboi, K.; Sakurai, H. Hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy for esophageal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011, 81, e601–e606.
15. Hiroshima, Y.; Fukumitsu, N.; Saito, T.; Numajiri, H.; Murofushi, K.N.; Ohnishi, K.; Nonaka, T.; Ishikawa, H.; Okumura, T.; Sakurai, H. Concurrent chemoradiotherapy using proton beams for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Radiother. Oncol.* 2019, 136, 37-43.
16. Oshiro, Y.; Mizumoto, M.; Okumura, T.; Sugahara, S.; Fukushima, T.; Ishikawa, H.; Nakao, T.; Hashimoto, T.; Tsuboi, K.; Ohkawa, H.;

- et al. Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiat. Oncol.* 2013, 8, 142.
17. Mizumoto, M.; Murayama, S.; Akimoto, T.; Demizu, Y.; Fukushima, T.; Ishida, Y.; Oshiro, Y.; Numajiri, H.; Fuji, H.; Okumura, T.; et al. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: A Japanese national survey. *Cancer Sci.* 2017, 108, 444–447.
18. Bs, R.V.S.; Shih, H.A.; Yeap, B.Y.; Mouw, K.W.; Petersen, R.; Kim, D.Y.; Munzenrider, J.E.; Grabowski, E.; Rodriguez-Galindo, C.; Yock, T.I.; et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 2014, 120, 126–133.
19. Chung, C.S.; Yock, T.I.; Nelson, K.; Xu, Y.; Keating, N.L.; Tarbell, N.J. Incidence of Second Malignancies Among Patients Treated With Proton Versus Photon Radiation. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2013, 87, 46–52.
20. Zhang, R.; Howell, R.M.; Taddei, P.J.; Giebeler, A.; Mahajan, A.; Newhauser, W.D. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric

medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiother. Oncol.* 2014, 113, 84–88.

21. Brodin, N.P.; Rosenschöld, P.M.A.; Aznar, M.C.; Kiil-Berthelsen, A.; Vogelius, I.R.; Nilsson, P.; Lannering, B.; Björk-Eriksson, T. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol.* 2011, 50, 806–816.

22. Yoon, M.; Shin, D.H.; Kim, J.; Kim, J.W.; Kim, D.W.; Park, S.Y.; Lee, S.B.; Kim, J.Y.; Park, H.-J.; Park, B.K.; et al. Craniospinal Irradiation Techniques: A Dosimetric Comparison of Proton Beams With Standard and Advanced Photon Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2011, 81, 637–646.

23. Hirano, E.; Fuji, H.; Onoe, T.; Kumar, V.; Shirato, H.; Kawabuchi, K. Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. *J. Radiat. Res.* 2014, 55, 320–327.

24. Mailhot Vega, R.B.; Kim, J.; Bussière, M.; Hattangadi-Gluth, J.A.; Hollander, A.; Michalski, J.; Tarbell, N.; Yock, T.; Macdonald, S.M.

- Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *Cancer* 2013, 119, 4299–4307.
25. Lundkvist, J.; Ekman, M.; Ericsson, S.R.; Jönsson, B.; Glimelius, B. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer* 2005, 103, 793–801.
26. Mailhot Vega, R.; Kim, J.; Hollander, A.; Hattangadi-Gluth, J.; Michalski, J.; Tarbell, N.J.; Yock, T.I.; Bussiere, M.; MacDonald, S.M. Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. *Cancer* 2015, 121, 1694–1702.
27. Adam I. Husak.; Pete Bridge. Proton therapy in craniospinal irradiation: a systematic review. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 2016, 15, Issue2,196-202.
28. サイエンティスト社. 新版 実用 SAS 生物統計ハンドブック
29. UCLA Institute for Digital Research & Education Statistical Consulting. Introduction to linear mixed models.

<https://stats.idre.ucla.edu/other/mult-pkg/introduction-to-linear-mixed-models/>

30. Bloom, H.J.G.; Wallace, E.N.K.; Henk, J.M. The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. *Am. J. Roentgenol.* 1969, 105, 43–62.
31. Silber, J.H.; Littman, P.S.; Meadows, A.T. Stature loss following skeletal irradiation for childhood cancer. *J. Clin. Oncol.* 1990, 8, 304–312.
32. Phillips, R.D.; Kimeldorf, D.J. Age and Dose Dependence of Bone Growth Retardation Induced by X-Irradiation. *Radiat. Res.* 1966, 27, 384–396.
33. Neuhauser, E.B.D.; Wittenborg, M.H.; Berman, C.Z.; Cohen, J. Irradiation Effects of Roentgen Therapy on the Growing Spine. *Radiol.* 1952, 59, 637–650.
34. Johnson, S.B.; Hung, J.; Kapadia, N.; Oh, K.S.; Kim, M.; Hamstra, D.A. Spinal Growth Patterns after Craniospinal Irradiation in Children with Medulloblastoma. *Pr. Radiat. Oncol.* 2019, 9, e22–e28.

35. Paulino, A.C.; Fowler, B.Z. Risk factors for scoliosis in children with neuroblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2005, 61, 865–869.
36. Paulino, A.; Suzawa, H.; Dreyer, Z. Scoliosis in children receiving craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Pediatr. Blood Cancer* 2015, 62, 209.
37. Makiperna, A.; Heikkilä, J.T.; Merikanto, J.; Marttinen, E.; Siimes, M.A. Spinal deformity induced by radiotherapy for solid tumours in childhood: a long-term follow up study. *Eur. J. Pediatr.* 1993, 152, 197–200.
38. Oshiro, Y.; Mizumoto, M.; Pan, H.; Kaste, S.C.; Gajjar, A.; Do, T.E.M. Spinal changes after craniospinal irradiation in pediatric patients. *Pediatr. Blood Cancer* 2020, 67, e28728.
39. Hogeboom, C.J.; Grosser, S.C.; Guthrie, K.A.; Thomas, P.R.; D'Angio, G.J.; Breslow, N.E. Stature loss following treatment for Wilms tumor. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001, 36, 295–304.
40. Ng, L.W.; Wong, K.K.; Wu, C.-L.A.; Sposto, R.; Olch, A. Dose Sculpting Intensity Modulated Radiation Therapy for Vertebral

Body Sparing in Children With Neuroblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018, 101, 550–557.

41. Mizumoto, M.; Oshiro, Y.; Pan, H.; Wang, F.; Kaste, S.C.; Gajjar, A.; Chemaitilly, W.; Do, T.E.M. Height after photon craniospinal irradiation in pediatric patients treated for central nervous system embryonal tumors. *Pediatr. Blood Cancer* 2020, 67, e28617
42. ICRU 2007 Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy Report No. 78
43. Paganetti, Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer, *Phys. Med. Biol* 2014 Nov 21;59(22):R419-72
44. Jakob Ödén, Paul M DeLuca Jr, Colin G Orton, The use of a constant RBE=1.1 for proton radiotherapy is no longer appropriate, *Med. Phys.* 2018 Feb;45(2):502-505.



## 10.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、水本斉志准教授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、筑波大学附属病院および関わった全ての方に心より感謝する。

## 11. 用語集

---

GyE (gray equivalent)	グレイ イクイヴァレント； 粒子線の線量を X 線と等価なものとして表現 したもの。
--------------------------	--

---

AICc ( corrected Akaike Information Criterion)	補正赤池情報量規準：統計モデルの良さを評 価するための指標。
--	-----------------------------------

---

IMRT ( Intensity Modulated Radiation Therapy)	強度変調放射線治療： 多方向から放射線を照射し、照射野内の放射 線強度を不均一にすることで標的の形状に 沿った線量分布を得る治療技術。
---	--

---

RBE (Relative Biological Effectiveness)	放射線の種類により生物学的影響の強さが 異なることを表すための指標で、ある生物学 的効果を与える線量を、同等の効果を与える 基準放射線の線量で割って逆数にしたもの。
---	---

---

LET ( Liner energy transfer)	線エネルギー付与： 放射線が単位長さあたりに平均して失うエ ネルギーのこと。
------------------------------------	--

---

## 12. 出典

本学位論文では、Cancers 13 (2021) (doi:10.3390/cancers13020349) に CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)のもと open access として掲載された論文の内容を、MDPI からの許可を得て再利用している。