

氏名	瀧澤 大地
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博甲第 8685 号
学位授与年月	平成 30年 3月 23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	小児がんに対する陽子線治療と X 線治療の晩期有害事象差の予測 研究
主査	筑波大学教授 博士 (医学) 増本 幸二
副査	筑波大学教授 博士 (医学) 磯辺 智範
副査	筑波大学講師 博士 (医学) 阿久津 博義
副査	筑波大学講師 理学博士 安岡 聖

論文の内容の要旨

瀧澤大地氏の博士学位論文は、現在のがん治療の新たな治療戦略の1つになりつつある陽子線治療について、小児がんへの応用として、陽子線治療の晩期有害事象の発生がどの程度かを予測し、また既存の放射線治療(X線治療)との比較にて、どの程度晩期有害事象が軽減できるかを検討したものである。その要旨は以下の通りである。

(目的)

著者の研究は、小児がんに対する放射線治療において、陽子線治療が X 線治療に比較して、どれだけ晩期有害事象を減らす効果があるのかを定量的に示すことを目指したものである。陽子線治療はブラッグピークの形成により線量集中性が高く、X線治療に比較して正常組織の被曝量を抑えられることが、これまで多数の文献で報告されており、晩期有害事象の減少が期待される。本研究で著者は陽子線治療を行うことで、共通の条件で X 線治療を行う場合に比較して、脳の発育障害を低減する効果がどの程度か、2次発がんはどの程度減るのか、逆に陽子線によって晩期有害事象が増えるケースはあるのかといった点を調べている。

(対象と方法)

本研究で著者は、2009年 - 2011年に治療を行った上衣腫症例6例：年齢中央値4歳(2 - 6歳)と、胚細胞腫症例6例：年齢中央値13歳(10 - 16歳)、を対象にしている。まず、陽子線治療、IMRT、3D-CRT、の3つの方法で、同一のCTを基に、共通の線量制約で治療を行った場合に、知能指数(IQ)の低下の程度がどれだけ異なるかを比較している。なお、照射範囲は上衣腫では局所照射、胚細胞腫では全脳室照射で行っている。処方線量は、上衣腫で45 - 61.2Gy(中央値52.2Gy)、胚細胞腫で24 - 30.6Gy(中央値30.6Gy)であった。上衣腫、胚細胞腫の平均脳線量の結果と処方線量、治療時年齢を基に、著者は陽子線治療とX線治療での10年後のIQの期待値をマーチャントらの方法を用いて求めている。次に、腫瘍の大きさが同じで腫瘍の位置が異なるケースと、腫瘍の位置が同じで、腫瘍の大きさが異な

るケースをモデルケースとして画像上で作成し、腫瘍の部位と大きさが異なる場合に IQ への影響がどれだけ異なるかを調べている。最後に、本研究では 2011 年 - 2014 年に治療を行った腹部神経芽腫 10 例を対象に、陽子線と強度変調照射法 (intensity modulated radiation therapy: IMRT) の 2 つの方法で、肝臓、胃、小腸の 2 次発癌率がどれだけ異なるかを比較している。なお、処方線量は、19.8 - 30.6Gy (中央値 52.2Gy) であり、2 次発がん率の予測式にはシュナイダーらの方法を用いて検討している。

(結果)

最初の検討で著者は、上衣腫症例における陽子線治療、3D-CRT、IMRT における平均脳線量は、それぞれ処方線量の 15.5%、25.8%、26.8% であり、陽子線治療では、平均脳線量は 3D-CRT に対して 28.2-63.4% (中央値 43.4%)、IMRT に対して 28.4-62.0% (中央値 44.7%) 低下したことを示した。また、胚細胞腫症例については、陽子線治療、3D-CRT、IMRT における平均脳線量は、それぞれ処方線量に対して、50.6%、63.6%、62.1% であり、陽子線治療では、平均脳線量は 3D-CRT に対して 17.3-24.1% (中央値 20.9%)、IMRT に対して 9.2-24.9% (中央値 20.5%) 低下することを示している。さらに、IQ の期待値は、上衣腫では 3.4-12.8 (中央値 5.7) ポイント、胚細胞腫では 1.5-5.3 (中央値 4.35) ポイント、陽子線群が良好であったとのことであった。モデルケースの検討では、腫瘍が大きく、辺縁に存在する場合ほど、X 線治療に比較し陽子線治療で平均脳線量が減少し、腹部神経芽腫に対する 2 次発がん率は、IMRT が陽子線に比較して、肝臓、小腸、胃において、それぞれ中央値で 3.62 倍、2.00 倍、2.57 倍高かったことを示し、3 臓器合計の 2 次発がん率は 1.31-43.9 倍 (中央値 2.46 倍) の違いが認められたとしている。

(考察)

IQ 予測値の差についての考察で著者は、上衣腫で胚細胞腫より大きくなったのは、患児の年齢が低いこと、処方線量が多いことに加え、陽子線治療の X 線治療に対する相対的平均脳線量低下率が、局所照射を行う上衣腫では約 40%、全脳室照射を行う胚細胞腫瘍では約 20% であったことに起因すると考えている。また、最も大きな IQ の差が見込まれた症例は局所照射例の中で最も体積が大きいケースであり、これらの結果は、腫瘍が辺縁に存在し、大きいほど陽子線のメリットが大きくなるというモデルケースの結果に一致するとしている。さらに、小児神経芽腫において、CT 撮像範囲内の全身において、10 症例の 1Gy 以上が照射される体積の平均は陽子線で 987cc、IMRT で 2362cc であり、5Gy 以上が照射される体積の平均は陽子線で 751cc、IMRT で 1648cc であり、陽子線治療は著明に低線量領域を減らしていることを示し、今回調べている肝臓、小腸、胃以外の肺や大腸などの臓器に対しても 2 次発がん率を低減している可能性があると考えている。

(結論)

結論として著者は、小児脳腫瘍に対し陽子線治療を用いることで X 線治療に比較して、IQ の低下を抑制する効果が期待されること、特に腫瘍が大きく、辺縁に位置するケースほど陽子線を用いるメリットが大きくなるとしており、さらに、小児腹部神経芽腫に対し、陽子線治療を行うことで、X 線治療に比較して、2 次発がん率を 1/2-1/3 程度に低減することが期待されると結論付けている。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究論文で著者は、新しいがん治療のツールである陽子線治療について、今まで検討のほとんどない、小児がん患者 (脳腫瘍や腹部神経芽腫) の照射内容を基にし検討している。代表的な腫瘍である脳腫瘍では、従来行われていた X 線治療に比べ IQ の低下を予防できること、また腹部への陽子線照射を行った患者では 2 次がん発生の減少させることができる可能性を示し、小児においても陽子線治療が晩期有害事象を軽減させることが期待されることを示した。このことは小児領域におけるがん治療に陽子線治療が適していることを示すもので、非常に有意義な臨床へとつながる研究成果と思われたため、審査委員一同、博士学位論文として申し分のない内容であると結論した。

平成 30 年 1 月 10 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、学力の確認を行った。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。