HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	陽子線治療による小児髄芽腫患者の治療後内分泌障害の軽減 ： 単施設後ろ向き研究
Author(s)	金子, 直哉
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17026号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17026
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100079
Type	doctoral thesis
File Information	KANEKO_Naoya_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　金子　直哉

学 位 論 文 題 名

陽子線治療による小児髄芽腫患者の治療後内分泌障害の軽減：単施設後ろ向き研究

(Reduced endocrine adverse events with proton beam therapy in pediatric patients with medulloblastoma: a single-institution retrospective study)

【背景と目的】

近年、小児がん経験者における治療終了後の晩期合併症が問題となっており、特に内分泌障害は高頻度に認められる。髄芽腫は小児脳腫瘍の 10～20%を占め、標準治療には腫瘍摘出術、化学療法、原発巣への放射線局所照射に加え、全脳全脊髄照射（craniospinal irradiation: CSI）が行われる。第四脳室に好発し視床下部、下垂体とは離れているため、診断時から内分泌障害を伴うことは稀である。一方 CSI の照射範囲には視床下部、下垂体、甲状腺、卵巣等の内分泌臓器と脊椎が含まれるため、治療終了後の内分泌障害や成長障害の発症率は高い。小児がんの治療にも普及しつつある陽子線治療は、正常組織への被ばくを低減でき、腫瘍制御を維持しつつ晩期合併症を軽減することが期待されている。

本研究の目的は、日本人小児髄芽腫患者を対象に X 線治療群と陽子線治療群における治療終了後の内分泌障害を後方視的に検討し、X 線治療と陽子線治療の内分泌機能への影響を検討することである。

【方法】

対象は 1990 年 4 月から 2021 年 3 月の期間に髄芽腫の全治療を終了し、本院に通院歴のある髄芽腫患者とした。発症時 13 歳以上の患者、CSI が行われなかった患者、治療中に死亡した患者、治療終了後 5 年以内に内分泌学的評価を行っていない患者は除外した。診療録より性別、髄芽腫の診断時年齢、現在の年齢、治療終了後年数、CSI の総線量および分割照射回数、原発巣への総線量、化学療法に用いた薬剤と総投与量、造血幹細胞移植の有無を抽出した。

内分泌障害に関するデータとして、身長、体重、二次性徴発来時期、本院で実施した血液検査におけるインスリン様成長因子-１（insulin-like growth factor-1：IGF-1)、甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone：TSH)、遊離サイロキシン（free thyroxine：FT4)、黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH)、卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH)、エストラジオール、テストステロン、副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotropic hormone：ACTH)、コルチゾール、抗サイログロブリン抗体、抗サイロペルオキシダーゼ（thyroid peroxidase：TPO）抗体、甲状腺エコー結果、二重エネルギーX 線吸収測定（Dual-energy X-ray absorptiometry：DXA）法による第 2～4 腰椎骨密度 Z-score、成長ホルモン分泌刺激試験を含む内分泌負荷試験の結果を抽出し、甲状腺機能低下症、甲状腺腫瘍、成長ホルモン分泌不全症（growth hormone deficiency: GHD)、性腺機能低下症、中枢性思春期早発症、副腎機能低下症について、放射線治療終了後 5 年時点および全追跡期間における有病率を算出した。

【結果】

最終的に対象となった患者は 14 例で、1990～2016 年の期間では X 線、2016～2021 年の期間では陽子線を用いた放射線治療が行われた。14 例のうち X 線治療が行われたのは 9 例(以下 X 線治療群)、陽子線治療が行われたのは 5 例(以下陽子線治療群)であった。全例に CSI（23.4～36.0 Gy もしくは Gy[relative biological effectiveness, RBE]）と局所照射（原発巣への総線量 50.0～55.8 Gy もしくは Gy[RBE]）が施行され、X 線治療群の 1 例を除く 13 例に化学療法が行われた。また、X 線治療群の 2 例で造血幹細胞移植が行われた。診断年齢（中央値）は X 線治療群 4.2 歳、陽子線治療群 9.4 歳であり、放射線治療

終了後の全追跡期間（中央値）はそれぞれ 19.5 年と 6.9 年であった。CSI の線量（中央値）は X 線治療群 25.2 Gy、陽子線治療群 23.4 Gy[RBE]であった。
両群の追跡期間の違いを考慮し、まずは放射線治療終了後 5 年時点における内分泌障害の有病率を算出した。X 線治療群では、原発性甲状腺機能低下症 3/9 例（33%）、中枢性甲状腺機能低下症 1/9 例（11%）、小児 GHD 4/9 例（44%）を認めた。一方、陽子線治療群では小児 GHD 3/5 例（60%）を認めたが甲状腺機能異常は認めなかった。
次に、全追跡期間における累積発症と詳細な臨床経過を検討した。甲状腺機能については、X 線治療群では 5/9 例（56%）に原発性甲状腺機能低下症を発症し、1/9 例（11%）に中枢性甲状腺機能低下症を発症した。陽子線治療群では甲状腺機能低下症は認めなかった。さらに、X 線治療群の 2 例において甲状腺腫瘍を認め、そのうち 1 例は甲状腺乳頭癌と診断された。小児 GHD については、X 線治療群 5/9 例（56%）、陽子線治療群 3/5 例（60%）に発症し、診断までの期間はそれぞれ 4.6 年、3.9 年であった。全例で GH 治療開始後 1 年の時点で成長率 SDS と IGF-1 SDS の改善を認めた。身長 SDS 変化は、X 線治療群において改善幅 0.62 SD、陽子線治療群において 0.01 SD であった。DXA 法による第 2～4 腰椎骨密度 Z-score は、X 線治療群で-2.1、陽子線治療群で-3.5 であった。性腺機能については、X 線治療群で 2/9 例（22%）に原発性性腺機能低下症を、1/9 例（11%）に中枢性性腺機能低下症を認め、全例女性であった。また、X 線治療群の男性 1 例に中枢性思春期早発症を認めた。さらに、X 線治療群の 1/9 例（11.1%）に中枢性副腎機能低下症を認め、ヒドロコルチゾン補充療法が行われた。陽子線治療群では性腺機能低下症、中枢性思春期早発症、副腎機能低下症は認めなかった。

【考察】

本研究は、日本人小児髄芽腫においても陽子線治療が X 線治療に比して原発性甲状腺機能低下症の発症率を軽減する可能性を示唆した。一方、GHD は両群で高頻度に認められ、陽子線治療を用いても発症率を低下させることは難しい可能性が示唆された。また、陽子線治療群において第 2～4 腰椎骨密度 Z-score が低値を示す傾向があり、陽子線 CSI による脊椎への線量効果が X 線 CSI に比して高い可能性が示唆された。
本研究の限界として、単施設・小規模・後方視観察研究であり、陽子線治療群の追跡期間が短い点、両群における診断時年齢に差がある点、各臓器や脊椎への照射線量が不明である点、推論統計による群間比較を行っていない点が挙げられる。しかし、日本人集団を対象に髄芽腫という稀少疾患に対して標準化した診断基準で詳細な内分泌評価を行い、X 線治療と陽子線治療後の内分泌障害について検討した意義は大きいと考える。

【結論】

日本人集団における小児髄芽腫においても、陽子線治療群では X 線治療群に比して、治療終了後 5 年時点での原発性甲状腺機能低下症の発症率が低い可能性が示唆された。一方、小児 GHD は両群において高頻度に認められた。また、第 2～4 腰椎骨密度 Z-score が陽子線治療群において低い可能性が示唆された。今後、大規模かつ長期的な前向き観察研究を通じて、髄芽腫治療後の内分泌障害について詳細に検討し、さらなる治療戦略の進歩と内分泌障害の低減を目指す必要がある。