



# 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                 | <a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k17026">https://doi.org/10.14943/doctoral.k17026</a>                                        |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/100079">https://hdl.handle.net/2115/100079</a>                                                    |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                        |
| File Information    | KANEKO_Naoya_review.pdf, 審査の要旨 <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名   金   子   直   哉

|       |     |               |
|-------|-----|---------------|
| 主査    | 教 授 | 伊 藤 陽 一       |
| 審査担当者 | 副査  | 教 授   安 部 崇 重 |
|       | 副査  | 教 授   渡 利 英 道 |

## 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)

申請者は、日本人小児髄芽腫患者 14 例における放射線治療終了後 5 年時点における内分泌障害について後ろ向きに検討し、X 線治療群では原発性甲状腺機能低下症 33%、中枢性甲状腺機能低下症 11%、小児 GHD44%であったのに対し、陽子線治療群ではそれぞれ 0%、0%、60%であり、海外における既報と同様の傾向を示すことを明らかにした。さらに、治療終了後の第 2～4 腰椎骨密度 Z-score の中央値は、X 線治療群で-2.1、陽子線治療群で-3.5 であり、陽子線治療群においてより低い可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の安部崇重教授より、中間審査時に議論された多施設共同研究ではなく単施設研究とした理由について質問があり、申請者は、内分泌障害の評価方法や診断基準、評価時期が複雑かつ施設間差が大きいことから、多施設共同研究とした場合に評価のばらつきが生じる懸念があると説明した。そのため、本研究では統一した診断基準のもとで内分泌障害を詳細に評価することを目的とし、単施設研究としたと回答した。続いて、「内分泌障害についての知見は限られている」という表現について、本邦での知見が限られているという意味かとの質問があり、申請者は、小児髄芽腫における X 線治療と陽子線治療後の内分泌障害に関する報告は本邦からは存在しないこと、また海外からの報告も必ずしも一致した結果を示していないことから、少数例であっても本研究のような知見の蓄積が重要であると回答した。さらに、本研究の対象期間が約 30 年と長期に及ぶ点について、治療内容の変遷や性腺機能に影響を与えるシスプラチン投与の有無および投与量について質問が出された。申請者は、1990 年代は放射線治療中心であったが、2000 年代以降は海外プロトコルを参考に放射線化学療法が導入され、シスプラチンの投与量について

は診療録から投与量を算出した結果、患者ごとのばらつきはある一方で両群間には大きな差は認められなかったと回答した。甲状腺の線量分布図を全例で提示しなかった理由については、一部症例で照射録が残っていない、あるいは紙カルテのみで保存されていたこと、さらに多くの症例で同様の照射プロトコルを用いていることから各モダリティの特徴を示す目的としては代表例の提示で十分と判断したと説明した。

次に副査の渡利英道教授より、近年陽子線治療が選択される理由について質問があり、申請者は、X線CSIでは心臓、肺、消化管などの正常組織や造血機能への影響が避けられない一方、陽子線治療ではこれらの放射線関連有害事象を軽減できる可能性があるため、選択される機会が増えていると回答した。また、骨密度への影響が陽子線治療群で大きい可能性について、X線CSIと陽子線CSIでは脊髄から椎体にかけての線量分布や減衰の仕方が異なり、椎体の骨代謝に影響を与えている可能性を検討していると回答した。さらに、前向き観察研究の具体的方法について質問があり、陽子線治療施設とX線治療施設の双方を参加施設とし、内分泌評価項目、評価間隔、診断基準を統一した研究デザインを想定していると述べ、これに対し稀少疾患であることを踏まえ国際共同研究の必要性が指摘された。原発性甲状腺機能低下症の発症軽減が陽子線治療選択の十分な利点となるかとの質問に対して、甲状腺のみならず卵巣や視床下部・下垂体を可能な限り温存する線量計画を立案できる将来的可能性を回答した。

最後に主査の伊藤陽一教授より、対象期間を二分して記載した理由について質問があり、申請者は、2004年以降は電子カルテと患者リストから全症例を把握できた一方、それ以前は患者リストが存在せず、紙カルテが保存されフォローが継続されていた症例を組み入れたため、選択バイアスの存在を明示する目的で期間を分けたと回答した。続いて発症時13歳未満の者を対象とした理由について、13歳以降では二次性徴、骨成熟、性ホルモン分泌の影響が大きく、より低年齢の方が放射線照射による内分泌障害や成長障害の評価に適していると判断したためであると回答した。さらに、大量化学療法症例を含めた妥当性について、アルキル化剤投与量が原発性性腺機能低下症の最も重要なリスク因子であり、本研究の **limitation** であると認識していると述べ、今後は治療背景をより統一した集団での検討が必要であると回答した。GH治療後の成長率SDS、IGF-1、身長SDSを検討した目的については、GHD患者の治療経過を示すとともに、陽子線治療群で骨密度が低い傾向を示した点と関連付け、椎体への影響を考察するためであると説明した。最後に、**limitation** として記載した情報バイアスおよび選択バイアスの具体的内容を明記すべきとの指摘があり、申請者は本文を修正すると回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。