



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on selective use of proton therapy in primary liver cancers using Normal Tissue Complication Probability (NTCP) model [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	プラヨンラット, アヌサラー
Description	配架番号 : 2492
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13716号
Issue Date	2019-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/75796
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Anussara_Prayongrat_review.pdf, 審査の要旨



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 アヌサラー・プラヨンラット

主査 教授 大場 雄介
審査担当者 副査 教授 西浦 博
副査 准教授 七戸 俊明
副査 准教授 志賀 哲

学 位 論 文 題 名

Studies on selective use of proton therapy in primary liver cancers
using Normal Tissue Complication Probability (NTCP) model
(正常組織有害反応発生確率モデルを用いた肝臓がん患者に
対する陽子線治療の選択的適用に関する研究)

申請者は、1) 陽子線治療が適切な患者の選択に資するアプローチとして、X 線治療と陽子線治療を受けた場合に予測される有害反応発生確率 (normal tissue complication probability, NTCP) の差 (Δ NTCP) を、NTCP 予測モデル (以後、NTCP モデル) で評価する統計学的枠組みを提示し、内在する不確かさを考慮して Δ NTCP を評価する新たな手法を示した。2) タイ王国チュラロンコン大学と共同で、B 型または C 型肝炎感染群を含む原発性肝臓がん患者コホートに対する観察研究によって放射線性肝炎発生をエンドポイントとした層別化 NTCP モデル群を開発し、患者群ごとに Δ NTCP が 10%を上回る陽子線治療が適切と考えられる群を識別するウィンドウを導いた。3) 多様な因子を含む患者コホートに対する多変量ロジスティック回帰モデルによる NTCP モデルを開発し、独立したテストデータを用いたパフォーマンス評価を行った。

審査にあたり副査の西浦教授から、本研究はサブグループごとに特化した LKB (Lyman-Kutcher-Burman) タイプの NTCP モデル開発、 Δ NTCP の不確かさの評価、多様な因子を組み込んだ多変量ロジスティック回帰モデルによる NTCP モデル開発の三つの研究により構成される博士論文の好例とコメントがあった。続いて 1) Δ NTCP の 95%信頼区間下限を安全側とした理由、2) LKB NTCP モデルと多変量ロジスティック回帰モデルとの AIC の比較を行ったか、3) 多変量回帰モデルにおける変数は 4 つのみか、4) 変数間の相関の有無について質問があった。申請者は、1) 保険制度の視点から高い信頼度で陽子線治療の恩恵が得られるよう 95%CI の下限を選択した、2) モデル間の比較はしていないが、少サンプルの LKB モデルとの比較では単一の多変量解析モデルが統計的には有利であると思わ

れる、3) 多数の変数に対する単変量解析から有意な 4 変数に絞り込んだ、4) 多変量解析を行う前に変数間の相関について確認しピアソンの相関が 0.8 以上の変数の組については多重共線形性の影響を避けるために一方の変数のみを用いた、とそれぞれ回答した。

副査の七戸准教授から 1) 機械学習によるビッグデータ解析適用の可能性、2) 機械学習を適用した場合のデータ規模の必要条件について質問があった。申請者は、1) 放射線治療では電子カルテや治療計画データから解析に必要な治療関連情報を集積でき機械学習による NTCP ベースの陽子線治療患者選択は潜在的に可能であり、多施設間データ共有によりビッグデータが得られれば、申請者が提案した統計的手法や機械学習によるアプローチが利用でき、継続的なバリデーションによるモデル・パフォーマンスの改善が期待できる、2) 北海道大学開催の国際シンポジウムでオランダの研究者と交わした議論を背景に、少なくとも 30 人の有害反応発生例を含む 200 人以上の規模のデータが望まれると回答した。

副査の志賀准教授から、1) 本モデルは陽子線に対しても適応可能か、2) 実臨床で NTCP モデルでの治療法選択支援が使われる見込みについて質問があった。申請者は、1) 陽子線の生物学的効果は X 線のそれとほぼ同等とされており、X 線治療から導かれた NTCP モデルが陽子線に適用可能であると MD アンダーソンがんセンターから報告されている、2) 現在はオランダのみでの採用だが、EU では同様の手法の採用準備が進められており、日本や米国、タイ王国でも本アプローチは有用と考えられるが、医療経済面も考慮して国毎に方針を決める必要があると回答した。

最後に主査の大場教授から、1) 本アプローチが実際に使われる前にモデルについての確認が必要ではないか、2) 患者数を増やすことで何が期待できるか、3) 患者数を増やしたとき患者ごとの差異をどのように取り扱うことができるか、との質問があった。申請者は、1) 患者の不均質さに加え施設や国による治療法の多様さから、本アプローチを指針とするためには国毎の NTCP モデルと Δ NTCP の閾値を使うことが推奨されること、2) サンプルサイズの増加により信頼区間は狭まるはずであること、3) スタディの規模を大きくすれば新たに有意変数が見つかるかもしれないが、過剰適合や過少適合に注意して適切な変数を設定する必要があると回答した。

本論文は Δ NTCP の不確かさを考慮して陽子線治療を適用した際の恩恵を予測する新たな手法を提案するとともに、観察研究によって放射性肝炎に対する NTCP モデルを導き、提案した手法の有用性を示した点において高く評価された。審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院過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。