

学位論文題名

頭蓋内腫瘍に対する放射線治療の 有害反応低減に関する研究

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

頭蓋内腫瘍への放射線治療は現在重要な治療方法の一つとして認識されている。しかし、同時に照射後に生じる様々な副作用についても繰り返し言及され、その低減について様々な工夫が行われてきた。照射後に生じる副作用は、大きく分け acute phase、subacute phase (early delayed phase)、late sequelae (late delayed phase) の 3 つに分けられる。このうち、特に問題とされるのが、late delayed phase における放射性脳壊死や高次機能障害（認知機能障害）である。これらの副作用低減を目的に、これまでも Gamma knife や X knife の開発といった固定精度を向上させた機器の発達により、照射範囲をできるだけ病変に集中した定位手術的照射（Stereotactic Radiosurgery : SRS）にて 1 回で照射する方法が発展してきた。しかし、上記定位放射線治療でも脳壊死による障害は生じており、現在でも認知機能障害を伴うとはいえ照射範囲を十分に取った放射線治療が必須な疾患もあり、未だ問題は残っている。このため、本研究では二つの研究仮説を設け、頭蓋内病変への放射線治療による有害事象について検討を加えることとした。第一に「定位的な固定により物理的に線量分布を改善するだけでなく、線量分割を加えた照射をすることにより生命予後の良い良性腫瘍において長期にわたり通常放射線治療や SRS よりも有害事象を防ぐことができるのではないか」という仮説である。このためには長期的な観察が必要であるが、幸い北海道大学病院では頭蓋底髄膜腫に対して分割定位放射線治療 (Fractionated Stereotactic Radiotherapy : FSRT) を用いた治療が長年に渡って行われており、これらの症例を検討することによりその治療成績や、また従来法と比較して有害事象が低下したかについて検討することで、上記仮説を検証することとした (研究①)。第二に、「日本の脳腫瘍への放射線治療成績の正しい解釈には今までになかった詳細な認知機能検査方法を開発することが必要であり、それにより、より優れた治療法とは何かが初めてわかる」という仮説である。このためには、認知機能検査バッテリーを作成し、これを用いて、転移性脳腫瘍を有する患者群に対して、実際に全脳照射もしくは定位放射線治療により認知機能にどのような影響を及ぼすかについて検討を加えることとした (研究②)。

【研究①と考察】1994年3月から2009年2月までで、北海道大学病院にてFSRTを施行した27名の頭蓋底良性髄膜腫に対して後ろ向きにその治療成績と有害事象の有無について検討を行った。27例のうち、生検や手術により組織学的に診断されたものが17例、画像所見により診断された症例が10例であった。観察中央値はFSRT時から63ヶ月であった。施行された治療線量は、Biological equivalent doseとして82Gyであった。5年全生存率はFSRT時から96.2%であった。また、放射線治療単独群に関しては、5年全生存率ならびに局所

腫瘍制御率はともに 100%であった。しかし救済治療として再発後の照射では、初回治療群に比較して有意に局所制御率が低かった (Log rank test : p=0.01)。上記経過観察期間中、放射線障害は認めなかった。

過去の報告でも、再発後の治療成績は悪いことは知られており、また、初回治療群では、5年生存率も局所制御率もともに 100%であったことを考えると、今回の FSRT の成績は良好なものと考えられた。また、過去の報告では、3D-Conventional Radiotherapy (3D-CRT) と FSRT の無作為割り付け比較試験は認められないが、3D-CRT と SRS、FSRT を比較したレビューがあり、これらの報告では、SRS は神経損傷の可能性が高いことから視交叉といった重要な神経からある程度 (3mm 以上) 離れた部位に適応すべきとしている。他の報告でも、SRS を施行した症例に神経障害の出現が見られたとの報告もある。今回の我々の FSRT の検討においては、照射に関連した明かな有害事象の出現はなく、FSRT は重要な神経が近い場合でも安全に治療する方法の一つとして考えられた。

【研究②と考察】認知機能検査バッテリーの作成を 30 分程度で終了し、かつ照射後の認知機能変化を捉えられる内容として、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) からの一部と Trail-Making-Test part A&B を使用。過去の文献との比較のため、Mini-Mental-State-Examination (MMSE) も同時に施行した。対象は北海道大学病院にて放射線治療の適応となる転移性脳腫瘍を有する患者で 20 歳以上 80 歳未満、Karnofsky performance status 70% 以上で半年程度の余命が見込めるものを対象とした。治療は全脳照射 (WBI) もしくは定位放射線治療 (STI) とした。認知機能検査は照射前 (Baseline)、照射後 4 ヶ月、8 ヶ月、12 ヶ月で検査を施行した。その結果、2009 年 3 月～2010 年 12 月末までで 27 例の登録があった。WBI 群 20 例、STI 群 7 例であった。平均検査時間は 37±4 分で全実施検査中、中途中止はなかった。Baseline の検討では、治療時の腫瘍サイズと認知機能低下に有意な相関が認められた。また、遅延再生の項目で WBI 群で照射後 4 ヶ月目で Baseline より有意に低下が見られた。さらに 8 ヶ月目では即時記憶で Baseline に比較して有意な改善が認められた。遅延再生と遂行機能では 12 ヶ月目で 8 ヶ月目より機能低下が認められた。STI 群では有意な変化は認められなかった。MMSE では WBI 群、STI 群いずれでも有意な認知機能変化を認めなかった。これらの結果から我々の今回作成した認知機能検査バッテリーは検査時間も予定範囲で収まり、日常診療上、実施可能な検査バッテリーと考えられた。また、検査結果についても Baseline において腫瘍体積との相関は過去の報告でも述べられており、4 ヶ月目での認知機能低下の所見も過去の結果と同様である。またこれらの変化は MMSE では捉えられなかった点からも十分な感度を持ったものと考えられ、この検査バッテリーを用いて適切な照射スケジュールの検討が行えるものと考えられた。

【結論】

今回の研究により、治療技術の高精度化に加え分割照射を加えることで照射後の late sequelae を低減することが可能と考えられ、また今後は、今回作成した認知機能検査バッテリーを利用していくことでその有害事象についてもより詳細に検討していくことが可能となった。

学位論文審査の要旨

主査	教授	寶金清博
副査	教授	生駒一憲
副査	教授	佐々木秀直
副査	教授	白土博樹

学位論文題名

頭蓋内腫瘍に対する放射線治療の 有害反応低減に関する研究

発表内容は、頭蓋内腫瘍に対する放射線治療による障害の背景から、まず照射方法の工夫についての検討として、研究課題 1 とし分割定位放射線治療による頭蓋底髄膜腫に対する治療成績とその有害事象の検討から、分割定位放射線治療の安全性と有効性について検証した。また、放射線治療による有害反応を軽減するといってもその客観的評価方法が確立されていないという現状から、研究課題 2 としてその評価方法の認知機能検査バッテリー作成から行い、それをを用いた照射後の認知機能変化について検討を行った。それにより認知機能検査バッテリー自体の実行可能性について検証するとともに、同時に撮像している DTI 画像によって画像的な早期評価方法の確立を目指した。これらの検討項目に対し、結果として分割定位放射線治療による有害反応は明らかなものは今回の研究では見られず、安全性が高いことがわかった。また、作成した新たな認知機能検査バッテリーは簡便で照射後の認知機能変化を鋭敏に捉えることが出来るバッテリーであった。今後このバッテリーでの検査結果と画像検査の結果とを比較検討することで、晩期の認知機能障害を早期の評価法を作成していく、という内容であった。

今回の発表に対し、主査の宝金教授より一つ目の研究課題の仮説に対して、結果が必ずしも検証となっていないのではないかと指摘があった。この点について、発表者は **Retrospective** な検討であり、**Evidence** としては不十分であるが、分割定位放射線治療の安全性については一つの証左となったのではないかと考えているとした。この点については副査の白土教授からも同様の指摘があり、その上で、実際に検証をよりしっかりと行って

いくためにはどのような研究がなされるべきかについての質問があった。これに対し、発表者はその研究対象として長期経過観察が可能な良性疾患、具体的には聴神経鞘腫などを挙げ、これに対して、手術、定位放射線手術、分割定位放射線治療を割り付け、比較検討していく研究が考えられるとした。副査の佐々木教授からは、分割定位放射線治療と手術の比較において、どちらが頭蓋底髄膜腫について優れているのかについて質問があった。これに対しては、今回の研究が治療方法の成績を観点に述べたものではないが、有害事象の点からは分割定位放射線治療の安全性は優れていると考えられるとした。しかし、この点については、佐々木教授よりさらに5年の経過観察では、有害事象がもっと晩期に出てくる可能性があるのではという質問がなされたが、この点について発表者は、治療成績の観点では、MeningiomaがSlow growingであることから10年、15年の経過観察が必要であるが、放射線治療の晩期障害の評価としては、5年程度の評価は妥当と考えられるとした。副査の生駒教授からは、研究課題2についてこれらの検査内容を選んだ理由についての質問があった。これに対して、発表者からは一番大きな理由として、日本語のRevised版があるかどうか、また日本の臨床現場において、ベッドサイドでも簡便に行えるという点から、これらの留意点を満たすものとしてRBANSを挙げられ、またなるべく欧米ですでに使われているバッテリーを使っていこうという意図から、Trail Making Testはほとんどのバッテリーに含まれているという点からこれを加えることとなったと説明された。生駒教授からはさらにMMSEを加えた理由についての質問があり、これに対しては、過去の報告との比較、また今回の新たなバッテリーの結果が、標準となるMMSEの結果から大きく逸脱していないことを確かめる意図もあったことを説明された。白土教授より、MRIのDTI検査については今後どのような場面で活用できるかという質問があり、これに対し、発表者からは放射線治療における認知機能障害について一番問題となるのが、特に1年から2年の認知機能障害であり、今回の検討では、照射後1.5ヶ月の時点でDTIの数値で異常の出現が見られており、その変化と実際の1年後での認知機能の変化との関連から、DTIが晩期に出現するであろう認知機能障害を予測する指標とすることが考えられるとした。

以上のような議論の結果から、研究課題1については仮説の検証としては不十分な部分を残すが全体として解析自体は詳細になされ、Japanese Journal of Clinical Oncologyへの掲載も果たしていること、また研究課題2については前向き研究でかつ1年内の結果は新発見を含み、日本の新たなバッテリーとして臨床応用可能で今後の発展も期待できることから、審査員一同は、これらの成果を全体として高く評価し、大学院博士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。