博 士（医 学） 加 藤 徳 雄

学 位 論 文 題 名

Hypofractionated radiotherapy boost for dose escalation as a treatment option for high-grade spinal cord astrocytic tumor

（悪性脊髄星細胞腫瘍に対する治療選択肢としての線量増加少分割放射線治療ブーストに関する研究）

学位論文内容の要旨

【背景と目的】脊髄神経膠腫は稀な疾患であり、その生命予後は病理学的悪性度および疾患亜分類に依存する。長期的な運動および感覚機能予後は手術摘出の程度に関連し、術後放射線治療も機能予後に関連している場合もある。文献上、脊髄上衣腫瘍の5年生存率は83－100%、脊髄星細胞腫瘍では50－64%、悪性脊髄星細胞腫瘍（high-grade spinal cord astrocytic tumor）では0－24%と報告されている。脳原発悪性神経膠腫に対する線量増加少分割放射線治療ブーストでは、通常照射と比較して有害事象は増加したが、無増悪生存率の延長が示唆されている。少分割放射線治療ブースト（局所的追加照射）は脊髄耐容線量を大幅に超過したものであり、脊髄神経膠腫に使用される場合には運動感覚機能は悪化もしくは廃絶する。しかしながら、悪性脊髄星細胞腫瘍患者においては、初診時あるいは治療開始前の運動感覚機能が高度に低下していることが一般的であり、この先在する高度機能障害のために、少分割放射線治療ブーストを施行したとしても治療後の運動感覚機能の低下がほとんど認められないであろうと考えられた。一方で、脊髄耐容線量を大幅に超過した放射線を脊髄に投与する場合に、皮膚、腎臓、腸管などの脊髄周囲の正常組織への影響も考慮する必要があり、三次元放射線治療計画装置を用いて放射線照射を行うことで周囲正常組織への線量を低減させ、脊髄以外の正常組織における有害事象出現抑制が可能であると考えられた。三次元治療計画装置で計画された少分割放射線治療ブーストを、胸髄あるいは腰髄原発悪性星細胞腫瘍に対する治療選択肢として採用し、生命予後延長の可能性および周囲臓器の有害事象出現低減について検討した。

【対象と方法】1979年から2003年までに術後放射線治療を施行した脊髄神経膠腫41例のうちで悪性脊髄星細胞腫瘍11例（anaplastic astrocytoma 10例、glioblastoma 1例）を対象とした。男性6例、女性5例、年齢は11－54歳で中央値は34歳であった。腫瘍の主な局在は、頚髄3例、胸髄4例、脊髄円錐4例であった。放射線治療を計画する際の原則として、肉眼的腫瘍体積（Gross Tumor Volume ; GTV）はMRI造影T1強調像での増強部位あるいはT2強調像での高信号領域とし、臨床標的体積（Clinical Target Volume ; CTV）はGTVに頭尾方向2－4㎝のマージンを加えたものとし、計画標的体積（Planning Target Volume ; PTV）はCTVに各方向1㎝を加えたものとして設定した。通常照射の場合、後方一門あるいは斜め直交二門照射を用いて、50Gy－54Gy／25回－27回を原則とした。悪性脊髄星細胞腫瘍で、胸腰部に病変が限局し且つ播種病変がなく、PTV頭側縁が頚椎レベルに達していない症例に限り、線量増加少分割放射線治療ブーストの適応とした。

治療後に起こりうる神経機能障害および損失を詳細に説明し、全ての患者および家族からインフォームドコンセントの得られた場合にのみ、線量増加少分割放射線治療ブーストを施行した。11 例中 6 例（anaplastic astrocytoma 5 例、glioblastoma 1 例）において線量増加少分割放射線治療ブーストが施行された。線量増加少分割放射線治療ブーストにおいては、通常照射時と同様のマージンを設定し、周囲正常組織への線量低減を目的として二門あるいは三門照射で施行されたが、線量増加少分割放射線治療ブーストの初験例であった 1 例のみ後方一門で施行された。照射野サイズ、周囲重要臓器との関係、全身状態などにより様々な線量分割スケジュールが採用されたが、1 回 2Gy、α/β 値を 2.0 として換算した normalized total dose（NTD）における 70Gy_2 以上を線量増加少分割放射線治療ブーストと定義した。脊髄において 70Gy_2 が投与された場合に、5 年間で 50%に晩期有害事象が発生するとされている線量である。NTD 中央値は 131 Gy_2（範囲;85 Gy_2－249 Gy_2）であった。晩期有害事象の評価では、神経学的運動機能においては Excellent、Good、Fair、Poor／Dead の四群に分類し、初診時あるいは少分割放射線治療ブースト前と最終診察時において比較した。その他の有害事象の評価については NCI-CTCAEv3.0 に従った。経過観察期間は初回手術日より計算し、中央値 21 ヶ月（範囲；5－221 ヶ月）であった。実測生存率は Kaplan-Meier 法を用いて計算し、2 群間の比較は log-rank 検定を使用し、有意水準は 0.05 未満とした。

【結果】最終経過観察日までに 7 例が死亡した。3 例が線量増加少分割放射線治療ブースト施行群、4 例が非施行群であった。悪性脊髄星細胞腫瘍全症例での実測全生存率は 5 年 40%、10 年 40%であった。線量増加少分割放射線治療ブースト施行群 6 例の実測全生存率は 5 年 67%、10 年 67%であり、ブースト非施行群では 5 年 20%、10 年 20%であった（P=0.47）。線量増加少分割放射線治療ブースト施行前の神経学的運動機能評価では、Good 1 例、Poor 5 例で、治療後の評価では 6 例全て Poor／Dead であった。ブースト非施行群 5 例の神経学的運動機能評価では、初診時が Good 4 例、Fair 1 例で、最終診察時 Dead 4 例、不明 1 例であった。線量増加少分割放射線治療ブーストの急性期有害事象としては、Grade 3 の白血球減少が 2 例、Grade 3 の腹部膨満が 1 例認められ、いずれも一時的な照射休止を必要としたが放射線治療は完遂している。晩期有害事象としては、2 例において、照射後 6 ヶ月程度経過してから下肢痛の出現が認められ、入院を必要としたが加療により改善した。また、後方一門照射を行った 1 例でのみ、照射後 3 年経過して背部皮膚硬結と掻痒感が認められた。この 1 例を除く 5 例のブースト施行群においては、皮膚、腎臓、腸管等の周囲臓器に重篤な晩期有害事象の出現を認めなかった。また、ブースト施行群において、治療前の神経学的運動機能評価が Good であった 1 例については治療後 10 ヶ月間歩行可能であったが、運動麻痺進行のため、その後車椅子生活となった。治療後 3 年以上経過しフルタイムで就業している。

【考察】悪性脊髄神経膠腫は予後不良のまれな疾患である。Jyothirmayi らは 6 例について検討し、2 年以上の生存を認めなかった。Cohen らは 19 例について検討し、平均生存期間は 6 ヶ月と報告している。また、Rodrigues らは 15 例について検討し、5 年無増悪生存率 20%と報告している。本研究で線量増加少分割放射線治療ブーストを施行した悪性脊髄星細胞腫瘍の 5 年実測全生存率は 67%で、ブースト非施行群では 5 年 20%と極めて良好であった。また、後方一門照射を行った症例において皮膚の晩期有害事象が出現したが、三次元治療計画装置を用いて周囲正常組織の線量低減を意識して二門以上で放射線治療計画を行えば、皮膚や腎臓等、脊髄以外での晩期有害事象の発生リスクは低いことが証明された。最終的な結論をつけるには症例数は少ないが、今回の線量増加少分割放射線治療ブーストの結果によって、三次元治療計画装置を用いることで晩期障害の発生を抑え、悪性脊髄星細胞腫瘍の治療選択肢として生命予後の延長を期待できることが示唆された。対象となった悪性脊髄星細胞腫瘍はまれな疾患であり、統計学的な検討は事実上困難であり、他施設での検討が期待される。

【結論】悪性脊髄星細胞腫瘍に対する線量増加少分割放射線治療ブーストは、三次元放射線治療計画を行うことにより脊髄以外の正常組織における晩期有害事象の出現が抑えられ、生命予後の延長につながる可能性がある。

学位論文審査の要旨

主　査　　教　授　　佐々木　秀　直

副　査　　教　授　　岩　崎　喜　信

副　査　　教　授　　玉　木　長　良

副　査　　教　授　　白　土　博　樹

学 位 論 文 題 名

Hypofractionated radiotherapy boost for dose escalation as a treatment option for high-grade spinal cord astrocytic tumor

（悪性脊髄星細胞腫瘍に対する治療選択肢としての線量増加少分割放射線治療ブーストに関する研究）

脊髄神経膠腫はまれな疾患で、その中でも悪性脊髄星細胞腫瘍（High-grade spinal cord astrocytic tumor）は予後不良な疾患群である。脳原発悪性神経膠腫に対して、線量増加少分割放射線治療ブースト（HRTB）を行うことで、通常照射と比較して有害事象は増加したが、無増悪生存率の延長が示唆されており、悪性脊髄星細胞腫瘍に対しても線量増加 HFRTB が腫瘍制御に有効である可能性がある。しかし、脊髄の耐容線量（5年間で5%に副作用を生ずる線量）は50Gy/25回といわれており、それ以上の線量が照射された場合は重篤な晩期有害事象である放射線性脊髄症の危険があり、皮膚、腎臓、腸管などの脊髄周囲の正常組織への影響も考慮する必要がある。悪性脊髄星細胞腫瘍において高い腫瘍制御率を得るためには線量増加が必要であるが、100%に近い確率で脊髄における有害事象の出現も予想される。従って、高度運動感覚機能障害の先在が一般的な悪性脊髄星細胞腫瘍患者においては、放射線性脊髄症を必発する大線量照射は許容されると考えられる。脊髄の晩期有害事象を考慮しないのであれば、1 回線量を増加した少分割放射線治療が腫瘍制御に有用で、通常分割照射と比べて治療期間が短縮し、時間による腫瘍細胞の回復に対する影響が少ないとされている。また、三次元放射線治療計画装置を用いることで周囲正常組織への線量を低減させ、脊髄以外の正常組織における有害事象出現抑制および、線量増加 HRTB 施行による腫瘍線量増加が可能と考えられる。1 回 2Gy、α/β 値を 2.0 として換算した normalized total dose（NTD）における 70Gy2 以上を線量増加 HRTB と定義し、対象を胸髄以下の病変とした。本研究の目的は、線量増加 HRTB 施行により、通常照射では腫瘍制御困難である悪性脊髄星細胞腫瘍の制御可能性についてと、脊髄以外の周囲正常組織障害の出現有無について検討し、最適な治療技術を見いだすことである。悪性脊髄星細胞腫瘍に対する線量増加 HRTB について施行群と非施行群での生存率と神経学的運動機能（Excellent、Good、Fair、Poor/Dead）について比較検討し、施行群における周囲正常臓器の有害事象出現を検討した。対象は 1979 年から 2003 年まで術後放射線治療を施行した悪性脊髄星細胞腫瘍 11 例を対象とした。ブースト施行群は 6 例、非施行群は 5 例であった。ブースト施行群の NTD 中央値は 131Gy2、非施行群では 50.4Gy2 で

あった。5年生存率はブースト施行群で67%と、非施行群の20%に比べて良好な成績であったが、二群間に統計学的有意差は認めなかった（log-rank、P=0.47）。運動機能評価では、最終観察時点でブースト施行群は全例 Poor/Dead で、非施行群は 1 例の不明をのぞき、Dead であった。脊髄以外の有害事象の検討では、重篤な晩期有害事象としては、後方一門でブーストを施行した 1 例で皮膚硬結と掻痒感が出現したが、二門または三門照射で施行した 5 例では皮膚障害は出現しなかった。また、腸管障害や腎機能障害などの他臓器の障害は認めなかった。本研究の症例数 11 は他の文献報告の症例数と遜色ないものであり、また、文献報告では 5 年生存率 0-24%であったが、ブースト施行群においては 67%と良好な成績を示した。1 例にのみ皮膚の晩期有害事象が出現したが、三次元治療計画装置を用いて周囲正常組織の線量低減を意識して二門以上で放射線治療を行えば、皮膚や腎臓等、脊髄以外での晩期有害事象の発生リスクは低いことが証明された。最終的な結論をつけるには症例数は少ないが、本研究の結果によって、三次元治療計画を用いることで晩期障害の発生を抑え、胸髄レベル以下の悪性脊髄星細胞腫瘍の治療選択肢として生命予後の延長を期待できることが示唆された。対象となった悪性星細胞腫瘍はまれな疾患のため、統計学的な検討は事実上困難であり、多施設での検討が期待される。

口頭発表に際し、副査岩崎教授から脊髄上衣腫瘍における術後照射の適応および照射線量について、臨床標的体積のマージン設定の理由について、ブースト施行群の長期生存者の有無についての質問があった。次いで、副査玉木教授から、線量増加HRTBを通常分割照射の後に行った理由について、通常分割照射では三門照射を採用していない理由についての質問があった。次いで、主査佐々木教授から、放射線治療との併用療法による治療成績の向上や合併症の低減に関し、今後の展望についての質問があった。最後に副査白土教授から正確な放射線治療を行う上での現状の問題点と今後の展望についての質問があった。

この論文は、従来の術後放射線治療のみでは予後不良である悪性脊髄星細胞腫瘍に対して、胸髄以下の病変への線量増加HRTBが周囲臓器の副作用を抑えつつ長期生存につながる可能性を示したことが高く評価され、今後の悪性脊髄星細胞腫瘍に対する新たな治療選択肢になることが期待される。

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充分な資格を有するものと判定した。