

京都大学	博 士（ 医 学 ）	氏 名	小 倉 健 吾
論文題目	Efficacy of salvage stereotactic radiotherapy for recurrent glioma: impact of tumor morphology and method of target delineation on local control (再発神経膠腫に対する救済定位放射線治療：照射野設定と腫瘍形態の局所制御への影響)		
(論文内容の要旨)			
悪性神経膠腫は原発性脳腫瘍の中で最も予後不良な疾患の一つである。初回治療は、手術及び術後のテモゾロミド併用化学放射線治療が標準治療として確立されているが、高率に再発し、特に膠芽腫の 5 年生存率は数%と極めて悪性度が高い。再発神経膠腫に対する標準治療は定まっていないのが現状だが、放射線治療は特に再手術が不能な場合や薬物療法に不応性の場合に残された最後の選択肢の一つである。これまで再発神経膠腫に対する放射線治療の報告は複数あるが、局所の治療効果について詳述されたものは少ない。特に近年では局所の治療効果の判定を難しくさせる分子標的薬ベバシズマブの導入もあり、局所治療である放射線治療の意義を評価するには、まずその局所の治療効果を詳細に検討する必要があると考えた。 本研究では局所の評価に重点を置き、特に以下に述べる 3 点に着目した点が新しい。1 つ目に、腫瘍の形態に着目した点である。再発腫瘍は辺縁部が境界明瞭か不明瞭かで分類され、画像上容易に分かる形態の差が局所制御のしやすさに関連すると推察したからである。2 つ目に、効果判定に MRI 画像の FLAIR 像も考慮した点である。従来、再発腫瘍は画像上造影剤で強調され、その造影腫瘍のサイズ変化による効果判定が一般的だが、上記ベバシズマブの異常血管正常化の効果により見かけ上の造影効果が消失する場合があります、造影部分のみでは治療効果判定を誤りかねないからである。3 つ目に、照射野の設定法と局所制御への影響の関係に着目した点である。再発時の照射野設定は、初回治療で一度放射線治療を行っているため、再度の照射による有害事象の発生を懸念し、明らかな造影腫瘍部分のみに絞り込むことが多い。しかし一方で、範囲を絞ることで早期に辺縁から再々発をきたすリスクも考慮せねばならず、最適な照射野設定が不明だったからである。 本研究の具体的な内容は以下である。2008 年 8 月から 2012 年 12 月にかけて京都大学医学部附属病院で再発神経膠腫に対して定位放射線治療が行われた 30 名を遡及的に解析した。腫瘍形態を境界明瞭か不明瞭に分類し、治療効果判定には造影部のみならず FLAIR 像の変化も考慮した。照射野設定法は、造影腫瘍のみに絞った場合 (A) と、同部より数 mm または経時的に増大する FLAIR 高信号域を含めた場合 (B) とに分類した。追跡期間中央値は 272 日で、6 か月時点での局所制御割合は 56%であった。これは初回再発時に用いられる種々の二次化学療法の臨床試験成績とほぼ同等かそれ以上であった。単変量解析を行った結果、境界明瞭な腫瘍形態、照射野設定法 (B) のいずれもが、より良好な局所制御と有意に関連した ($P < 0.001$, $P = 0.016$)。また、初回治療と再発時の複数回の照射により懸念される有害事象、特に重篤な症候性脳壊死の発生割合は数%であり、いずれも保存的に制御可能であった。なお、照射野を拡大することによる有害事象の増加は特に確認されなかった。			

以上の結果から、再発神経膠腫に対する放射線治療において、腫瘍形態がその局所制御に強く関連すること、および、再発腫瘍の造影部以外についても工夫して照射野を設定することにより、特に有害事象を増加させることなく良好な局所制御が得られる可能性が示唆された。これまでに同様の検討はなく、再発神経膠腫に対する放射線治療戦略の進展に寄与するものと考ええる。現在当科では画像上境界が明瞭な再発神経膠腫に対して FLAIR 像も考慮した定位放射線治療の前向き臨床試験を計画中であり、本研究の知見が適切なプロトコル作成に大きく役立つものと期待される。
(論文審査の結果の要旨) 本研究は、再発神経膠腫に対する定位放射線治療において、その局所制御に影響を与える因子を検討したものである。定位放射線治療は、再発神経膠腫に対して有用な選択肢のひとつとされてきたが、その局所制御に関わる因子についてはこれまでほとんど報告されてこなかった。本研究では、局所に関わる因子として特に腫瘍形態や照射範囲の設定法に着目した。 再発神経膠腫に対して定位放射線治療を行った 30 例を対象とし、腫瘍形態と照射範囲の設定法を含む諸因子と局所制御期間について単変量解析を行った結果、腫瘍形態、照射範囲の設定法いずれも有意な因子であることが示された。腫瘍形態については、境界不明瞭な腫瘍より境界明瞭な腫瘍において局所制御が良好であった。また、照射範囲の設定法については、従来造影 MRI のみを参考にする設定法が一般的であったが、FLAIR 像も参考にすることにより、腫瘍形態によらず局所制御がより良好であった。なお、照射範囲の設定法の違いによって、主たる有害事象である放射線壊死の頻度に明らかな差は認められなかった。 以上の研究は、再発神経膠腫に対する定位放射線治療の局所制御において、より有効な対象および方法を明確にした点で臨床的意義が高く、前向き臨床試験をはじめとした今後の発展に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 2 月 18 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降