

学位論文内容の要旨

放射線医学分野 博士 (医学) 氏名 小野寺 俊輔

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

【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。