

## 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	森 崇
	主査	准教授	志賀 哲
審査担当者	副査	教授	田中 伸哉
	副査	教授	秋田 弘俊
	副査	教授	山下 啓子

### 学 位 論 文 題 名

嗅神経芽細胞腫ならびに低酸素領域を有する転移性脳腫瘍における  
放射線治療に関する研究  
(Studies on radiotherapy for olfactory neuroblastoma  
and metastatic brain tumor including hypoxic region)

本研究は嗅神経芽細胞腫と低酸素領域を有する転移性脳腫瘍における放射線治療に関して検討したものであり、嗅神経芽細胞腫では 3 次元放射線治療の治療成績が従来の報告と比較して良好であることが示された。また転移性脳腫瘍では腫瘍内低酸素領域の評価に FMISO-PET が有用であることが示され、放射線治療後の腫瘍再増大のリスクの評価が行われた。

審査にあたり、まず副査の山下啓子教授から嗅神経芽細胞腫の放射線治療の晩期障害の発生時期について質問があり、申請者は晩期障害の内容による下垂体機能低下は 4、5 年目以降で発生していたこと、晩期障害は長期間の後に発生することがあり、経過観察終了後に出現している症例が存在する可能性が考えられ、晩期障害を過小評価している可能性があるかと回答した。また、転移性脳腫瘍に関する検討について FDG-PET/CT の撮像がプロトコルに含まれているかについての質問があり、申請者は数例撮像した症例はあったが、プロトコルに FDG-PET/CT 撮像は含まれていないと回答した。また、造影 MRI で FMISO-PET を代用できるようなシークエンスは存在しないかとの質問があり、申請者は報告があるのは承知しているが詳細は答えられないため調べて追記すると回答した。副査の秋田弘俊教授から嗅神経芽細胞腫に関する検討について、晩期障害のリスクを減らすためにどのような方法が考えられるかとの質問があり、申請者は、嗅神経芽細胞腫は照射部位が眼球、視神経、視交叉といったリスク臓器に近接しており、視神経、視交叉の耐容線量は 90 年代の文献で 50Gy と言われていたが、最近の強度変調放射線治療の文献等から 56Gy 程度までは照射可能と考えられている。近年当院では嗅神経芽細胞腫の強度変調放射線治療の際に 60Gy/30 回で治療していること、今回の対象症例では照射線量にばらつきがあり、至適線量の判断は難しいが、照射線量を減らすことが可能であれば晩期障害のリスクを低減できると思われるかと回答した。転移性脳腫瘍に関して分子標的薬の感受性等による治療反応性の依存性について質問があり、申請者は本来 FMISO 集積以外の変数を追加した多変量解析であるポアソン重回帰分析を行うのが好ましいと思われるが、単変量解析に

において FMISO 集積の有無のみが有意という結果であったため、今回は単変量解析のみの結果の報告となったこと、症例数が少数であることが影響していると考えられ、現時点では放射線治療後に行った化学療法や分子標的薬の効果も FMISO 集積の有無に含まれた結果となっており、今後症例集積を重ねることで多変量解析による評価を行いたいと考えていると回答した。副査の田中伸哉教授から嗅神経芽細胞腫の組織学的な要素についての検討の有無について質問があり、申請者は今回の研究では検討していないため、追記したいと回答した。また、嗅神経芽細胞腫において手術での摘出率と再発との関連について検討したかとの質問があり、申請者は検討していないため確認すると回答した。また、嗅神経芽細胞腫の放射線治療の場合に画像上 pseudoprogession を認める場合があるかとの質問があり、申請者は3症例において造影 MRI での増強像を認めたが、いずれも放射線治療で高線量が投与された部位での点状の増強像であり、pseudoprogession とは異なる所見であったと回答した。転移性脳腫瘍に関する検討について肺癌が最も多かったが原発巣の組織型で扁平上皮癌の症例はなぜなかったのかとの質問があり、申請者は意図して除外したわけではなかったが対象となる症例がなかったと回答した。また、今回の研究では転移性脳腫瘍の MIB-1 を調べるのは難しいと思うが、原発巣の MIB-1 との相関について調べてもよいのではとの助言があり、申請者は検討したいと回答した。最後に主査の志賀哲准教授から嗅神経芽細胞腫に関しては local control を示すことが重要と思われる。局所制御ができていたかを検討することで今後の照射線量の減少につながるのではないかと助言があった。また転移性脳腫瘍に関しては腎癌の転移性脳腫瘍が MRI で強く増強され、血流が豊富と思われるが FMISO-PET の所見もこれを支持する結果と思われるとの助言があった。

この論文は Radiation Oncology において高く評価され、今後の嗅神経芽細胞腫と転移性脳腫瘍に対する放射線治療の成績向上への寄与が期待される。

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等も併せ、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。