

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 森 崇

### 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)

### 第一章

【背景と目的】嗅神経芽細胞腫は嗅上皮から発生する稀な腫瘍であり、文献上手術と放射線治療を併用した治療が望ましいとされている。しかしながら嗅神経芽細胞腫の標準治療は確立されておらず、また、稀な疾患のため前向き臨床研究を行うことは難しく、後ろ向き研究の有用性があると考えられた。本研究では当院で3次元原体照射もしくは強度変調放射線治療での治療を行った嗅神経芽細胞腫症例を対象として、治療モダリティと生存期間、腫瘍制御、急性期及び晩期有害事象の関連性について解析を行った。

【対象と方法】1992年7月から2013年6月までの期間に当院で根治目的の3次元原体照射もしくは強度変調放射線治療を受けた嗅神経芽細胞腫患者17例。対象患者のカルテ、放射線治療の記録（照射録、線量分布図）、可能な場合は治療計画装置での放射線治療計画を用いた。これらの資料から、患者背景、診断、病期、治療内容及び経過観察内容（生存期間、再発日、有害事象）を後方視的に調査した。全生存及び無再発生存期間の解析には Kaplan-Meier 法、Log-rank 検定を用いた。再発までの期間は診断日から再発または死亡日までの期間と定義した。有害事象の判定は the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 に従い、経過観察期間中の最大 Grade で評価した。統計解析には JMP version 11.0.0 を用いた。

【結果】経過観察期間は中央値 95 ヶ月。年齢中央値は 59 歳 (22-76 歳)、男性 10 例、女性 7 例、Kadish Stage B が 3 例、Stage C が 14 例。治療内容は放射線治療と手術、化学療法との組み合わせが 7 例、放射線治療と手術の組み合わせが 6 例、放射線治療と化学療法との組み合わせが 4 例であった。照射線量は 40 Gy/20 分割から 66 Gy/33 分割まで様々な線量が用いられており、定位放射線治療による追加照射が行われた症例も 1 例認めた。全症例での 5 年全生存率は 88% (95%CI 63.2-97.0%)、5 年無再発生存率は 74% (95% CI 46.6-89.9%) であった。経過観察期間中 Stage C の 5 例に再発を認めた。再発までの期間は中央値 59 ヶ月 (7-115 ヶ月) であった。再発形式は頭蓋内再発が 2 例、同側頸部リンパ節が 2 例、脊髄髄膜播種が 1 例であった。Grade 2 以上の晩期有害事象を 3 例に認め、Grade 4 の眼球障害も 1 例認めた。

【考察】嗅神経芽細胞腫に対する 3 次元放射線治療は従来の報告と比較して良好な成績であった。一方で Grade 2 以上の晩期有害事象を 3 例に認め、Grade 4 の眼球障害は 2 種類の放射線を用いたことによる照射野の不確実性が原因と考えられた。

【結論】嗅神経芽細胞腫は稀少疾患であり、後方視的解析とはいえ当院での 2013 年以前の 21 年間の放射線治療成績が示された。今後は強度変調放射線治療での治療成績、晩期有害事象を評価し、3次元原体照射との比較が望まれる。

## 第二章

【背景と目的】転移性脳腫瘍は最も頻度の高い脳腫瘍で生存期間中央値は無加療の場合で1ヶ月、全脳照射後で3-6ヶ月と言われている。放射線治療技術や化学療法の進歩、分子標的治療薬の出現で脳転移出現後2年以上の長期生存例を認めることも珍しくなくなってきた。また、<sup>18</sup>F-labeled fluoromisonidazole(FMISO)は低酸素評価を目的とした positron emission tomography(PET)用トレーサーとして最も広く用いられている。低酸素環境下の癌細胞は放射線治療抵抗性であると言われているが、これまで転移性脳腫瘍に対してFMISO-PETを用いた低酸素領域を評価した文献報告は存在しない。本研究ではFMISO-PET/CTを用いて転移性脳腫瘍における低酸素領域を可視化し、低酸素領域の存在頻度及びFMISO集積と放射線治療に対する反応との関連性を解析することを目的とした。

【対象と方法】北海道大学病院で放射線治療予定の転移性脳腫瘍患者のうち選択基準に合致し本研究への参加を同意された患者。FMISO-PET/CT画像は放射線治療開始前1週間以内に撮像した。病変の対小脳比が1.67以上の場合を集積陽性と判定した。放射線治療の方法は全脳照射を基本とし、定位照射の対象となりうる症例では定位照射単独治療を行うことを検討した。照射線量は全脳照射の場合は35 Gy/14分割または30 Gy/10分割、定位照射の場合は32 Gy/4分割とした。治療効果判定のMRI撮像は放射線治療終了後3ヶ月以内に1度行い、その後は3ヶ月毎に撮像を行うことを原則とした。放射線治療終了日を経過観察期間の起点とした。腫瘍のサイズはMRIの水平断像における最大径とし、放射線治療後の最大径が最小となったMRIとの比較で最大径の20%以上の増大を再増大と定義した。最終MRI時点で再増大を認めないものは生存状態にかかわらず打ち切りと判定した。上記データから一般化線形モデルを用いたポアソン回帰分析を行い、FMISO集積と腫瘍再増大のリスクの関連性について解析を行った。統計解析にはSAS Studio release 3.5、JMP version 11.0.0を用いた。

【結果】2014年8月22日から2016年3月23日までの期間に転移性脳腫瘍患者21例が本研究に登録された。年齢中央値70歳(50-81歳)。男性10名、女性11名。原発巣は肺癌が10例、腎癌4例、その他が各1例。21例中14例(14/21, 66.7%)において1病変以上にFMISO集積を認めた。全患者の累計では104病変中41病変(41/104, 39.4%)にFMISO集積を認めた。FMISO集積と腫瘍の最大径に明らかな関連性は認められなかった。経過観察終了時点での最終状態は生存が6例(全脳照射2例、定位照射4例)、死亡が15例であった。全生存期間及び経過観察期間の中央値は5ヶ月(0-27ヶ月)であった。MRIでの経過観察が可能な症例は16例(全脳照射11/15例、定位照射5/6例)、92病変であった。全脳照射11例の81病変のうち、経過観察期間中に3例の7病変で腫瘍増大を認め、うち5病変にFMISO集積を認めた。全脳照射後の81病変に一般化線形モデルを用いたポアソン解析を行った結果、FMISO集積陰性群に対するFMISO集積陽性群の腫瘍再増大の単位時間(日)当りのリスク比は4.60(95%CI 1.23-17.2),  $p = 0.0235$ と有意に再増大のリスクが高いことが示された。定位照射群では腫瘍再増大を観察しなかった。

【考察】全脳照射後の再増大のリスクがFMISO集積陽性群で有意に高いという結果が得られ、これは壊死巣辺縁の低酸素の腫瘍細胞が放射線抵抗性となり、それらが再増大しているとの仮説が考えられた。また、生存期間中央値が5ヶ月に留まっており、臨床上長期生存例の見極めが重要であると思われた。

【結論】本研究は転移性脳腫瘍を対象に腫瘍内低酸素を前向き評価し、治療効果と低酸素との関連について検討した初めての報告である。その結果転移性脳腫瘍の低酸素領域の評価にFMISO-PETが有用であることが示された。