

博士論文

論文題目 悪性星細胞腫に対する放射線治療の至適線量の検討

氏名 野元 昭弘

悪性星細胞腫に対する放射線治療の至適線量の検討

東京大学大学院 博士課程 医学系研究科

生体物理医学専攻

指導教員 中川 恵一 准教授

野元 昭弘

目次

要旨.....	5
略語・用語一覧.....	6
第1章 序論.....	8
1.1 悪性神経膠腫について.....	8
1.1.1 悪性神経膠腫の疫学.....	8
1.1.2 悪性神経膠腫の病理.....	11
1.2 悪性神経膠腫の治療.....	14
1.2.1 悪性神経膠腫に対する手術.....	14
1.2.2 悪性神経膠腫に対する化学療法.....	16
1.2.3 悪性神経膠腫に対する放射線治療.....	20
1.3 悪性神経膠腫に対する高線量放射線治療の試み.....	23
1.4 本論文の目的.....	25
第2章 方法.....	26
2.1 研究倫理.....	26
2.2 対象	26
2.3 腫瘍摘出率.....	29
2.4 評価項目.....	32
2.5 統計	33
第3章 結果.....	38

3.1 背景因子	41
3.2 Log-rank test による背景因子の単変量解析	47
3.3 Cox 比例ハザードモデルによる単変量及び多変量解析	53
3.4 治療効果の評価	58
3.5 高線量群 vs. 標準線量群に分けた背景因子の差	61
3.6 傾向スコアマッチング	63
3.7 副作用	66
第4章 考察	67
4.1 処方線量が治療効果に与えた影響	67
4.2 先行研究との比較	76
4.3 脳壊死の評価	81
4.4 本研究の限界	85
第5章 結論	88
引用文献	89
謝辞	103

要旨

1977~2002年に当院で悪性星細胞腫に対する放射線治療を受けた184例の研究では、高線量の予後改善効果が示された。しかし治療法が進歩した現在も高線量に予後改善効果があるかどうかは不明である。本研究では先行研究の全例に当院の2003~2015年の症例を加えた305例を遡及的に調査し、標準線量群（70 Gy未満）と高線量群（70 Gy以上）の予後を比較した。また線量以外の因子を含めて悪性星細胞腫の予後因子を検討した。傾向スコア法による背景因子調整後の両群間の全生存期間と無増悪生存期間に有意差はなかった。多変量解析では、年齢、病理組織、全身状態、腫瘍摘出率、同時化学療法が有意な予後因子であった。

略語・用語一覧

略語	正式表記	日本語表記
1p19qLOH	1p/19q loss of heterozygosity	染色体1番短腕と19番長腕の同時欠損
3y-OS	3-year overall survival	3年全生存率
5y-OS	5-year overall survival	5年全生存率
95%CI	95% confidence interval	95%信頼区間
AA	anaplastic astrocytoma	退形成星細胞腫
ACNU	(chemical nomenclature) 1-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (trivial name)Nimustine	[体系名]1-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル-3-(2-クロロエチル)-3-ニトロソ尿素 [慣用名]ニムスチン
AO	anaplastic oligodendroglioma	退形成乏突起膠腫
AOA	anaplastic oligoastrocytoma	退形成乏突起星細胞腫
ATE	average treatment effect	平均治療効果、または平均因果効果
BCNU	[chemical nomenclature] 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea [trivial name] Carmustine	[体系名]1,3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソ尿素 [慣用名]カルムスチン
CCNU	[chemical nomenclature] 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea [trivial name] Lomustine	[体系名]1-(2-クロロエチル)-1-ニトロソ-3-シクロヘキシル尿素 [慣用名]ロムスチン
cCRT	concurrent chemoradiotherapy	同時化学放射線治療
CRM	continual reassessment method	連続再評価法
CRT	chemoradiotherapy	化学放射線治療
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DFMO	difluromethylornithine	ジフルオロメチルオルニチン
DTIC	dacarbazine	ダカルバジン
DVH	dose volume histogram	線量体積ヒストグラム
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery	液体減衰反転回復、またはフレア
GBM	glioblastoma	膠芽腫
Gd	gadolinium	ガドリニウム
GTR	gross total resection	肉眼的完全切除
HIS	hospital information system	病院情報管理システム
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IMRT	intensity modulated radiotherapy	強度変調放射線治療

略語	正式表記	日本語表記
KPS	Karnofsky performance status	カルノフスキーの一般全身状態スコア
MG	malignant glioma	悪性膠腫
MGMT	o6-methylguanine-DNA-methyltransferase	O6-メチルグアニン DNA メチル基転移酵素
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MST	median survival time	生存期間中央値
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFSmed	median progression-free survival period	無増悪生存期間中央値
POMs	potential-outcome means	-
PSM	propensity score matching	傾向スコアマッチング
PTV	planning target volume	計画標的体積
RCT	randomized clinical trial	ランダム化臨床試験
RS	retrospective study	遡及的研究
RTOG	the Radiation Therapy Oncology Group	放射線がん療法グループ
SIB	simultaneous integrated-boost	同時部分追加照射
STR	sub-total resection	亜全摘
T1WI	T1-weighted image	T1 強調画像
T2WI	T2-weighted image	T2 強調画像
TMZ	Temozolomide	テモゾロミド
un t	unequal variances t-test	不等分散の t 検定
VCR	vincristine	ビンクリスチン
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
WHO	the World Health Organization	世界保健機関

第1章 序論

1.1 悪性神経膠腫について

1.1.1 悪性神経膠腫の疫学

北米・欧州における神経膠腫は罹患率が10万人年あたり約5人で、原発性脳腫瘍の約8割を占めている[1]。特に米国においては詳細な疫学データが報告されており、2008～2012年の米国がん登録（Central Brain Tumor Registry of the United States）356,858例に基づく米国内の原発性脳腫瘍の罹患率は、全体で10万人対21.97人（20歳以上が28.57人、20歳未満が5.57人）であった。内訳は悪性の原発性脳腫瘍の117,023例中、GBM（Glioblastoma）が53,934人で46.1%（罹患率10万人対4.32人）、AA（Anaplastic astrocytoma）が6,005人で5.13%（罹患率10万人対0.48人）であり、5yOSはGBMが5%、AAが28%であった[2]。

一方、本邦においては正確な統計データは整備されていない。幾つかの調査やがん登録が実施されている。その一つであるがん診療連携拠点病院等院内がん登録で良性・良悪性不詳を含めた脳腫瘍を集計しており、2014年全国集計報告書によれば脳・神経腫瘍の登録数は15,135例であった[3]。本邦の大学病院やがんセンターを主体とする2001～2004年の脳腫瘍全国集計調査報告において、登録された全13,431例の原発性脳腫瘍のうち、GBMが10.8%、AAが3.8%を占める。MST（Median survival time）と5y-OS（5年全生存率）はGBMで15ヶ月と10%、AAでは38ヶ月と41.1%となっている（表1）[4-5]。

小規模であるが罹患率の参考になりうるデータとして、熊本県における1989年～2008年の期間に新規発症した原発性頭蓋内腫瘍5,448例に基づいた研究では、日本

の2000年モデル人口で年齢調整した罹患率が10万人対14.09人（男性11.59人、女性16.38人）と報告された[6]。内訳として神経膠腫が16.0%となっており、前述の脳腫瘍全国集計調査報告[4-5]における神経膠腫の内訳23.4%と比較すると神経膠腫の割合が少なく、神経膠腫の罹患率を過小評価している可能性がある。

地域がん登録に基づく厚生労働省がん統計では、脳・中枢神経系腫瘍の年齢調整推計罹患率（基準人口は1985年モデル人口）は1980年の10万人対2.8人に対して、2012年が10万人対2.7人とほぼ一定であるが、罹患数・死亡数は1980年が3,106人・882人から、2012年は4,832人・2,182人と増加している[7-8]。ただし、1994年以前はICD-9の191：脳の悪性新生物、及び192：その他・明記していない中枢神経系の悪性新生物で登録されており、1995年以降はICD-10のC70：脳髄膜の悪性新生物、C71：脳の悪性新生物、C72：脊髄・脳神経・その他中枢神経系の悪性新生物の定義により登録されているが、良悪性に関する明快な定義はされていない。登録疾患の定義の曖昧さから実態より過小評価している可能性がある。

乏突起膠細胞系腫瘍あるいは乏突起星細胞系腫瘍はGrade IIIであっても予後は良好で、脳腫瘍全国集計でも5年生存率は7割弱となっている。Grade III以上の神経膠腫を悪性神経膠腫とまとめて呼ぶが、乏突起膠細胞・乏突起星細胞の成分を含む腫瘍は予後が比較的良好いため（表1）、別に扱う場合も多い。

表 1 : 2007 年 WHO 分類 (第 4 版) に基づく神経膠腫の本邦の内訳と予後[4], [5], [9] 神経膠腫全体の 3,121 人中、約半数が GBM (glioblastoma) で最も多く、予後不良である。次いで AA (Anaplastic astrocytoma) が多い。本研究では対象としていないが、同じ Grade III でも乏突起神経細胞系腫瘍や乏突起星細胞径腫瘍は星細胞系腫瘍と比較して予後が良い。

分類	組織	Grade	2001-2004 年				
			人数 (割合*)	MST	5yOS	PFS med	5yPFS
星細胞系 腫瘍	Pilocytic astrocytoma	I	193(1.4%)	NR	92.1	NR	73.8
	Pilomyxoid astrocytoma	II	14(0.1%)	NR	92.3	NR	61.5
	Subependymal giant cell astrocytoma	I	9 (0.1%)	NR	100	NR	87.5
	Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	31(0.2%)	NR	70.2	NR	60.8
	Diffuse astrocytoma	II	269(2.0%)	NR	73.4	87.1	57.6
	Fibrillary astrocytoma	II	71(0.5%)	NR	81	NR	60.8
	Gemistocytic astrocytoma	II	29(0.2%)	76.1	70.4	36	31.6
	Protoplasmic astrocytoma	II	13(0.1%)	NR	88.9	89	76.2
	Anaplastic astrocytoma	III	513(3.8%)	38	41.1	19	28.7
	Glioblastoma	IV	1455(10.8%)	15	10	8	9.3
	Giant cell glioblastoma	IV	14(0.1%)	NR	17.9	14	9.4
	Gliosarcoma	IV	20(0.1%)	18	17.9	12	0
	Gliomatosis cerebri	IV	47(0.3%)	17	21.2	12	25.9
乏突起神 経細胞系 腫瘍	Oligodendroglioma	II	121(0.9%)	NR	90.6	109.1	76.5
	Anaplastic oligodendroglioma	III	126(0.9%)	102	67.8	52	49.9
乏突起星 細胞系腫 瘍	Oligoastrocytoma	II	90(0.7%)	NR	89.3	NR	72.2
	Anaplastic oligoastrocytoma	III	106(0.8%)	NR	68.7	80.1	58.6

* 母数は脳腫瘍全国集計調査報告の全原発性脳腫瘍報告数(13,431 人)

PFSmed: median progression-free survival period

1.1.2 悪性神経膠腫の病理

原発性脳腫瘍に関して一般的な TNM の病期分類は存在しない。病理組織像により予後が規定され、WHO (the World Health Organization) による WHO 分類が一般的に用いられている。本研究は対象症例の臨床実施期間が 38 年と長く、その間に WHO 診断基準が何度も改訂しているが、1979 年の初版から 2007 年の第 4 版までは基本的な形態学的診断法は変わっておらず、悪性度に応じて Grade I~IV に分類される。

【2007 年 WHO 分類第 4 版】 [9]

- ・ Grade I : 増殖能は低く外科的切除のみで根治の可能性あり
- ・ Grade II : 浸潤傾向はあるが増殖能は低く再発および悪性転化することもある
- ・ Grade III : 組織学的に悪性の傾向にあり、核異型を伴い分裂能が高い
- ・ Grade IV : 細胞学的に悪性で分裂能が高く急速増大を反映した壊死像を認める

悪性神経膠腫で Grade III-IV と定義される神経膠腫は広義には星細胞系腫瘍と乏突起細胞系腫瘍、上衣腫、脈絡乳頭腫、髄芽腫などに分かれる。狭義の悪性神経膠腫としては星細胞腫及び乏突起膠細胞種を指し、悪性神経膠腫は Grade III の AA、AOA (Anaplastic oligoastrocytoma)、AO (Anaplastic oligodendroglioma) や Grade IV の GBM、などの亜型に分類される[9]。これらの病理診断によって期待される予後は異なるが、放射線治療や化学療法において治療の適応や処方線量、照射範囲などについては GBM に準じて同一の基準となることも多い。

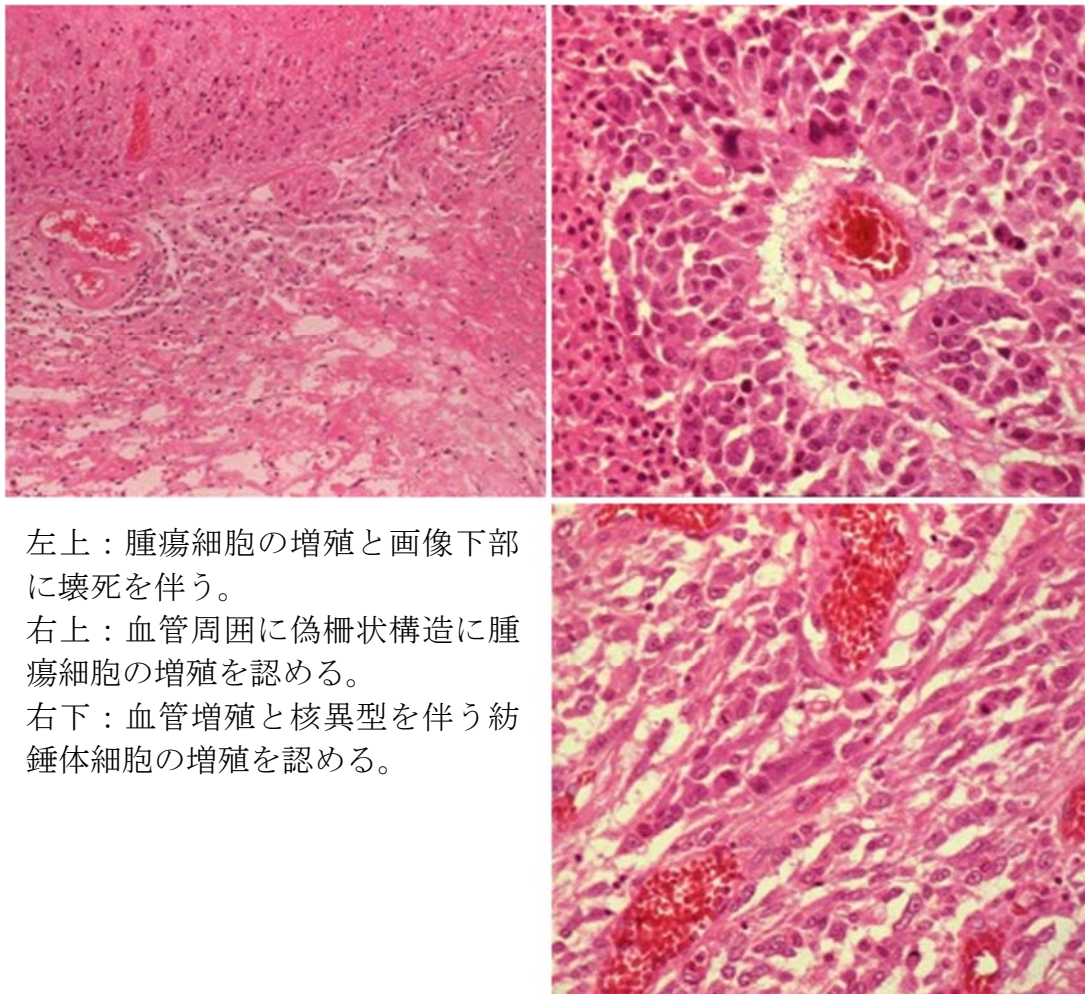
中枢神経腫瘍の WHO 基準は 1979 年の初版から、1993 年に第 2 版、2000 年に第 3 版、2007 年に第 4 版[9-10]、2016 年に改訂第 4 版[11-12]が作成されている。1979 年

初版では星細胞系腫瘍の分類に星細胞腫と AA、正常芽細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、上衣下星細胞腫が含むとされた。

GBM は AA に紡錘形細胞を伴う細胞密度の高い腫瘍で、未分化な円形細胞や多形細胞、あるいはそれらの様々な組み合わせより成り、図 1 にあるような壊死、偽柵状構造、管状血管、血管内皮増殖、出血や浸潤性の増殖などの明らかな特徴を示す、とされた[13]。

図 1 GBM の病理像（当院症例、hematoxylin-eosin 染色）

GBM の特徴とされる壊死、紡錘体細胞の増殖、偽柵状構造を伴う腫瘍細胞増殖と血管増殖像を呈する。



左上：腫瘍細胞の増殖と画像下部に壊死を伴う。
右上：血管周囲に偽柵状構造に腫瘍細胞の増殖を認める。
右下：血管増殖と核異型を伴う紡錘体細胞の増殖を認める。

1993年の第2版ではGBMは「未分化な胚芽腫」という枠組みから外れ、星細胞系腫瘍に連なるものとされた。また1988年に提唱されたSt Anne-Mayo診断基準[14]が浸潤性の星細胞系腫瘍を核異型、核分裂像、血管内皮増殖像、壊死の4つの形態学的基準を元に4段階にグレード分類したものを導入した[15]。2000年の第3版の改訂では星細胞系腫瘍の定義自体に変更はなく、AAとAOの2種類だったグレードIIIがAAとAOAとAOの3種類に分類された。2007年の第4版ではGlioneuronal tumors with neuropil-like islandsがAAの亜型として定義された他は大きな変更はない。

2016年の改訂第4版では組織診断より遺伝子型を病理診断の決め手として優先する大幅な再構成が行われた。悪性神経膠腫がIDH (Isocitrate dehydrogenase) の変異の有無で悪性度に違いがあり、IDH変異のある場合により予後が良いといった遺伝的な腫瘍の解析が進んできたことを受けて、診断基準に腫瘍の遺伝的パラメータが反映されることとなった。AAは基本的にAA, IDH-mutantで、AA, IDH-wildtypeは極めて稀で、遺伝的背景からはIDH-wildtypeのGBMの可能性が高いものとされ、GBMはGBM, IDH-wildtypeとGBM, IDH-mutantに分けられた[12]。AOは腫瘍の遺伝子異常として1p19qLOH (1p/19q loss of heterozygosity) が認められた場合のみ診断され、AOAは遺伝子検査ができない場合か、極めて稀に複数パターンの遺伝子異常が存在する場合のみとされ、実質的には削除された。

以上のように2016年の第四版改訂以降は形態学的情報より腫瘍の遺伝子変異を優先するため、疾患の定義の変更となり、症例の取り扱いに注意が必要となった。本研究ではその前の第四版までで臨床が行われた症例を対象としている。

1.2 悪性神経膠腫の治療

悪性神経膠腫に対する治療は手術、化学療法、放射線治療による集学的治療が標準的である。

集学的治療にも関わらず、GBM の予後は不良で、再発形式は局所再発が極めて多い。CT (Computed tomography) 画像を元に原発部位と再発部位を解析した 1980 年の報告では、高悪性度神経膠腫の再発は初回治療時の標的から 2cm 以内からの再発が最も多く 90%にのぼるとされた[16]。同様に 1989 年に再発症例の CT 画像での解析で、原発巣から再発部位までの距離について 1cm 以内が 65%、2cm 以内が 78%と報告された[17]。その後 MRI (Magnetic resonance imaging) 画像と線量分布を元にした解析でも、再発症例の 89%は高線量が投与された照射野内再発であり、明らかな高線量領域外からの再発は 3%だった[18]。

このような状況から、AA、GBM 治療の第一の目標は局所コントロールの改善であり、そのために局所治療である手術や放射線治療は試行錯誤し発展してきた。

1.2.1 悪性神経膠腫に対する手術

悪性神経膠腫に対しては、診断的治療としてまず腫瘍摘出術を試みる。手術の目的は第一に病理診断の確定であり、第二に腫瘍量を減少させることである。MRI にて Gd (Gadolinium) で増強される範囲を中心に全摘を目指す。腫瘍本体が運動野・言語野や深部にある場合には亜全摘や生検に留めざるを得ない場合も少なくない。

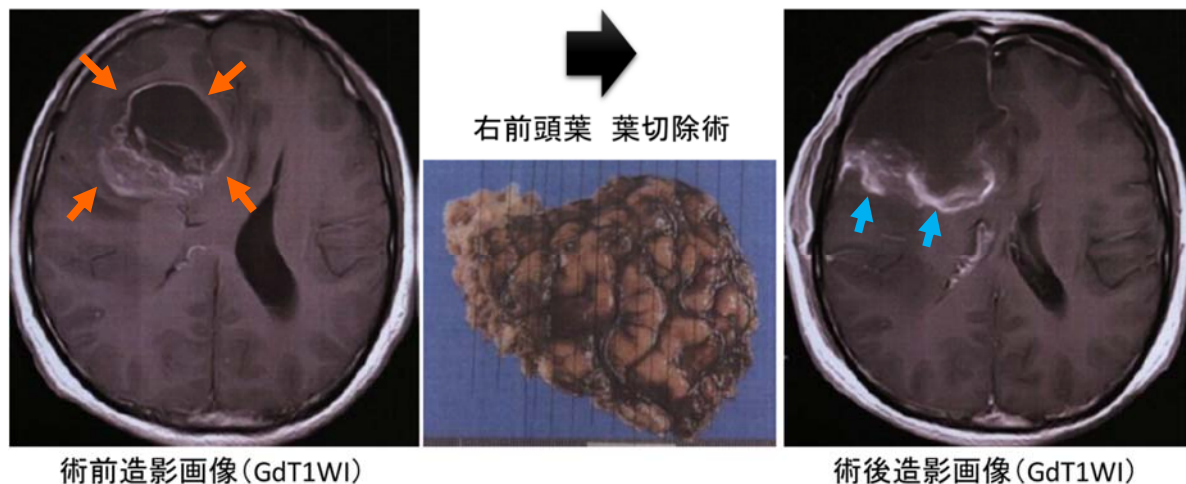
一般的な悪性腫瘍の手術では十分なマージンを取り、正常組織に包まれた状態で腫瘍を一塊として切除するが、原発性脳腫瘍の手術においては限られた術野しか得られず、機能温存のために周辺の正常脳組織を残す必要性から、腫瘍に切り込んで一部ずつ切除する。脳の機能局在性から、もし拡大切除を行えば看過できない機能障害を生じ得る。造影増強効果を呈する腫瘍周囲の浮腫領域にも腫瘍細胞は浸潤しているため、T2WI (T2-weighted image) や FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) 画像の高信号域まで切除対象とする拡大的・可及的切除を行う試みも報告されているが[19]、一般には行われていない。前頭葉原発で前頭葉に限局している場合のみ前頭葉切除術が実施される (図 2)。よって肉眼的には完全に切除出来ている状況でも、術後も必ず腫瘍細胞は残存している。

腫瘍の切除範囲と機能温存にはしばしばトレードオフが生じるが、**Performance status** が予後因子であると多くの報告があり[20–26]、術後の機能温存を図ることが重要である。腫瘍が錐体路や弓状束に接していたり、巻き込んでいるが機能は維持されたりしているような場合、MRI トラクトグラフィにより描出した錐体路や弓状束などとの位置関係を把握することも、MRI 撮影法の発展に伴い行われるようになった[27]。術前の機能評価の上で、覚醒下手術や術中モニタリング、術中ナビゲーションを駆使して、機能温存を図りつつ最大限腫瘍を取り除く、可及的切除として切除範囲を決定する。こうした可及的切除により局所制御と生命予後が改善し[28]、さらに腫瘍の腫瘍摘出率は予後に寄与し、腫瘍摘出率が高いと予後を改善すると報告されている[4]。

手術や生検の合併症として、術中操作による頭蓋内出血や脳梗塞が挙げられるがその頻度は3%程度である[29]。

図 2 前頭葉原発腫瘍（矢印↓）に対する葉切除術の1例

他院にて手術を実施後、当院にて放射線治療を実施した症例。手術から7日後のMRI撮影で、切除縁（矢印↓）に術後の炎症性変化に伴う造影増強効果を伴う。腫瘍の残存による造影増強効果の可能性もあるが、画像所見からの判定はできない。



1.2.2 悪性神経膠腫に対する化学療法

悪性神経膠腫に対する集学的治療では、可及的切除後に術後補助療法を追加することが推奨されている。悪性神経膠腫に対する術後補助療法として、複数のメタアナリシスで放射線療法単独よりも CRT (Chemoradiotherapy) で生存率が高くなることが報告されてきた[30-32]。

脳実質には血液脳関門があり、血液内の物質が脳内へ移行する際に障壁となるため、悪性神経膠腫を含む原発性脳腫瘍は化学療法の効果があまり期待できないとされてきた。分子量が小さく脂溶性の薬剤は比較的血液脳関門を通過しやすい性質を持つ薬剤を選択する必要がある、後述の ACNU (Nimustine)、BCNU (Carmustine)、CCNU (Lomustine) などのニトロソウレア系薬剤が用いられてきた。術後補助化学

療法についての大規模ランダム化比較試験の報告は少なく、複数の小規模な比較試験の結果をもとに薬剤の選択が行われてきた。

ニトロソウレア系薬剤の経静脈投与

ニトロソウレア系薬剤は、DNA のグアニンをアルキル化し、2 本鎖間に架橋形成することで複製・転写を阻止し細胞傷害を引き起こす。

CCNU での化学療法単独、全脳照射 60 Gy 単独、BCNU または CCNU と全脳照射を併用した CRT を比較する試験が行われた [33]。術後照射の必然性が示されたこの比較試験では、有意差こそ示されなかったが BCNU を用いた同時化学放射線療法群で最も優れた生存期間が得られた。そのため、BCNU が欧米における術後 CRT の標準レジメンとなった。その後、悪性神経膠腫に対する術後 CRT では、BCNU 単剤に対して PCV 療法（塩酸プロカルバジン、CCNU、VCR (Vincristine)）が優れていることがランダム化比較試験で示され現在も標準治療とされている [34]。

本邦では静注用薬剤として BCNU が認可されていないため、日本で開発され 1980 年 2 月に薬価収載となった ACNU が代わりに用いられる。ACNU と BCNU はほぼ同様の化学構造を持つニトロソウレア系薬剤であり、両者の効果も同等であると予想される。ACNU を用いた術後 CRT の報告も複数あり、AA および GBM を対象として、術後照射 50~60 Gy 単独群と、術後照射に ACNU を同時併用する群の比較試験が本邦から報告されている[35]。CT での計測上 50%以上の縮小が得られた奏功割合は ACNU 併用群で有意に良好であった (47.5% vs 13.5%)。照射単独 37 例対 ACNU 併用群 40 例の小規模試験であったため有意ではなかったが、3y-OS (3 年全生存率) で比較すると ACNU 併用が上回っていた。Grade3 の星細胞腫 (AA に相当) は

照射単独で 3y-OS 48.9%かつ MST 34 ヶ月に対して、ACNU 併用群で 3y-OS 59.0%、MST 46 ヶ月で、GBM では照射単独群で 3y-OS 0%、MST 14 ヶ月に対して ACNU 併用群は 3y-OS 16.3%、MST 12 ヶ月であり、GBM でも長期生存は ACNU 併用群のみであった。また、術後化学放射線療法のための群と、2 年間の ACNU 維持化学療法を加える群の比較試験も行われている[36]。維持化学療法群で有意に無再発期間が延長したことから、本邦の標準治療は ACNU を用いた術後化学放射線療法と ACNU 維持化学療法となった。しかし、BCNU と ACNU を比較した明確なエビデンスは存在しない。

ニトロソウレア系薬剤を神経膠腫に使用する際には、その耐性獲得が問題となる。神経膠腫の約 8 割に発現している DNA 修復酵素である MGMT (O6-methylguanine-DNA-methyltransferase) が腫瘍細胞中で高発現していることが耐性獲得の原因になるとされる[37]。MGMT はグアニンと結合したメチル基を除去することでニトロソウレア系薬剤への抵抗性を示す[38]。

ACNU による主な有害事象としては、白血球減少、血小板減少、嘔気・嘔吐、食欲不振などがある。重篤な有害事象としては、骨髄抑制 (約 1%)、間質性肺炎・肺線維症が報告されている。

テモゾロミド (temozolomide、TMZ)

テモゾロミドは新たなアルキル化剤であり、経口薬でありながら血液脳関門を効率よく通過すること、有害事象が軽微であることなどから QOL を保ちつつ高い抗腫瘍効果が期待できる薬剤である。本邦では 2006 年 9 月に薬価収載され保険診療での

使用が開始された。2003年頃より本邦でTMZの悪性神経膠腫に対する第1相試験が行われており[39]、当院症例でも薬価収載に先駆けて一部の症例で2003年頃より自己輸入で投与している。

TMZに関しては放射線治療との併用による予後改善が2009年にStuppによって報告されている[40]。GBMに対する術後照射単独群と、TMZ同時併用照射後にTMZ維持療法を加える群のランダム化比較試験の結果、60 Gy/30分割の照射にTMZを併用した場合に生存期間の有意な延長が得られた。以後現在までGBMに対してTMZが標準薬となっている。GBMを対象とした報告であったが、現在までAAに対する確立された標準化学療法がないことから、GBMに準じてTMZを併用したCRTが行われることも多い。

MGMTはグアニンの架橋を修復するとともにMGMT自体は不活化するため、DNA修復に伴い消耗される。つまりMGMT遺伝子の発現量はTMZの効果を大きく左右する。MGMT遺伝子のプロモーター領域のメチル化の割合の高い症例ではMGMTの発現が低下する。実際にGBMに対する治療成績で、TMZによる治療効果においてPFS (Progression-free survival) やOS (Overall survival) が有意に良好であった[41]。

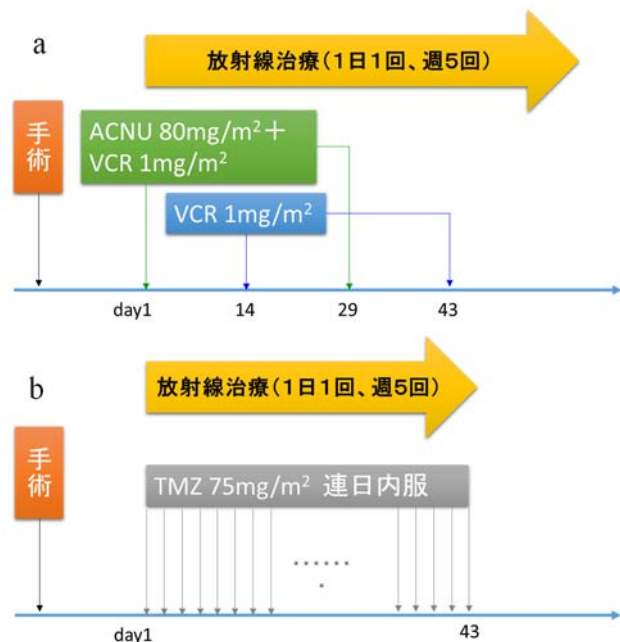
照射期間中はTMZ 75 mg/m²を毎日照射前空腹時に経口投与する(図3b)。また、6ヶ月の維持療法期間中には、5日間連続でTMZ 120~200 mg/m²内服し、その後休止することを4週間1サイクルで繰り返す。

TMZ による主な有害事象としては、骨髄抑制白血球減少、ニューモシスチス肺炎、間質性肺炎、血小板減少に伴う脳出血などが報告されているが通常軽微な副作用にとどまることが多い。

なお、術後に TMZ を用いた同時化学放射線治療を行うようになっても、再発形式は局所再発が主である。GBM においては再発形式が局所再発か播種再発かによっては生命予後や無増悪生存期間はかわらないと報告されている[42-43]。

図 3：同時化学放射線治療の標準的なスケジュール

- a) ACNU+VCR 投与時。放射線照射が 60 Gy/30 Fr であれば 30 回 6 週でほぼ 2 サイクル目の投与終了時に照射も完遂する。高線量照射では照射のみ継続する。
- b) TMZ 併用時には照射開始日より照射終了日まで連日（60 Gy/30 Fr であれば遅滞なければ 42 日間）内服する。



1.2.3 悪性神経膠腫に対する放射線治療

AA も GBM も正常脳組織を浸潤性に広がるため、たとえ GTR（Gross total resection、2.3 で詳述）が得られたとしても腫瘍細胞の残存が必至であり、術後補助療法が行われる。術後の放射線治療の有効性を示す最初の RCT（Randomized clinical trial）は 1978 年に報告されており、GBM を対象に術後照射の有無での治療成績を比較が行われた。手術単独群の 1 年生存率が 0% だったのに対し、45 Gy による術後照射群では 19% であった[44]。また AA および GBM への術後補助療法として、化学

療法単独、60 Gy による照射単独、両者を併用した CRT を比較する試験が 1970 年代に行われた[33]。化学療法単独群と比較して、放射線治療を含む全ての群で OS について有意に良好であったため、以降 HGG の標準治療は術後照射または術後 CRT となった。これら 2 試験の術後照射単独群の MST を比較すると、45 Gy 照射では 28 週、60 Gy 照射群では 42 週であった。

GBM の生存期間中央値は 1 年を少し超える程度であり[40, 45]、多くのランダム化臨床試験により、術後放射線治療が支持療法や化学療法単独治療より生存期間を延長することが示されている[46–48]。医学研究審議会 (Medical Research Council: MRC) 研究で 60 Gy/30 分割と 45 Gy/20 分割を比較し、より高線量でわずかに結果が良好であった[26]。

これらを基に、現在でも 60 Gy/30 分割の術後照射が最も広く行われている。

HGG は周囲の脳腫瘍に浸潤性に発育する腫瘍であり、腫瘍だけでなくそのまわりの浮腫にも腫瘍細胞が多く含まれる。当初は画像診断上の制約から腫瘍の局在は定義困難であったことから、術後照射の範囲が不十分とならないよう、全脳照射が行われていた。その後 CT と MRI の普及と計算機・照射装置の発達により標的とする領域を三次元的に定義し、その位置に僅かな誤差 (頭部であれば誤差 5mm 以下) で正確に照射することが可能になり、原発巣を広げた領域への拡大局所照射で全脳照射を代替することが検討された。

拡大局所照射における照射範囲の設定として、GBM に対する病理学検討で造影 CT 上の周囲浮腫から 1 cm 以上の範囲に腫瘍細胞が浸潤している症例が半数以上あり、浮腫から 3 cm まで範囲を拡大しないと全例で腫瘍細胞を包含することはできないと報告された[22]。また、前述の通り腫瘍の再発形式が切除辺縁から 2cm 以内の局所再発が多いと報告されている [17, 42, 43]。こうしたことから、原発巣と周囲浮腫を含んで 2~3 cm のマージンをつけた拡大局所照射を行い、その後、腫瘍の周囲 1~2 cm を標的とした局所照射に切り替えて線量を追加する方法が一般的である。

全脳照射と拡大局所照射を前向きに比較する研究として、全脳、あるいは拡大局所照射を 40-50 Gy まで実施し、その後は局所照射として絞り込んだ計画に切り替えて合計 60 Gy まで照射した上で比較された。その結果、全脳照射で生存期間の延長は見られないと報告された[49, 50]。全脳照射による高次脳機能障に対する懸念から、現在では腫瘍と周囲組織のみに照射する拡大局所照射 40~50Gy+局所照射 10~20Gy の合計 60 Gy30 分割 6 週間の照射が標準的な治療スケジュールとなっており [51]、本邦では本放射線腫瘍学会が治療計画ガイドライン 2012 年版[52]より通常分割照射 60 Gy/30 回/6 週 (2 Gy/回) を推奨すると記載されるようになっている。

当院では以前、さらなる局所制御を期待し、拡大局所照射、局所照射につづいて原発巣のみを標的とした限局照射を追加したり、拡大局所照射と局所照射の回数を増やしたりすることで、総線量を 80 Gy~90 Gy まで増加する試みが行われていた。同様の 3 段階の治療計画は、1 回線量が異なるが国内の他施設からも報告されている[53]

放射線治療に伴う有害事象については、急性期と晩期に分けられる。急性期は照射開始から照射終了後 1-2 週までに生じるもので、頭痛（15%）、悪心（15%）、嘔吐（15%）、食欲不振（15%）といった放射線宿酔の症状が生じるほか、照射開始 2~4 週間後からはほとんどの症例で照射野領域の皮膚炎、脱毛が観察される。頻度は不明であるが、めまい、倦怠感、疲労、眠気といった症状や、耳下腺炎（1%未満）、側頭葉や小脳原発症例などで中耳炎（5%）を訴える場合もある。一方、この時期に照射に伴う重篤な有害事象が生じることは稀である。

晩期障害は照射後 3 ヶ月後頃より後に生じうるもので、照射範囲やリスク臓器の線量に応じて、認知機能の低下、視力・視野障害、白内障・角膜炎・網膜炎、聴力低下、内分泌障害、白質脳症などが起こりうる。特に高線量が投与された部位では晩期の脳壊死が生じるリスクが高まる。これらは不可逆的なものが多いとされる。

1.3 悪性神経膠腫に対する高線量放射線治療の試み

脳への放射線照射は急性障害として倦怠感、脱毛、頭蓋内圧亢進などの急性障害を引き起こし、さらには後遺症として神経症状が持続してしまう脳壊死などの晩期障害を引き起こしうる。これらの放射線障害の懸念から線量増加の余地は限られている[54]。一方で GBM、AA の局所制御・OS の予後が非常に悪いことから、線量増加の試みは繰り返し行われてきた。

後述するように複数の前向き試験でも GBM に対する線量増加による予後改善効果は認められなかったと報告されている。当院では 1990 年頃より 2009 年頃まで 80~90 Gy の高線量照射を積極的に実施していた。2003 年までの当院症例の成績について 2005 年に当院データにより田中らが高線量照射で有意に GBM、AA で OS が改善

したと報告している[55]。AA について 60 Gy 以下と 60 Gy 以上で比較すると 60 Gy 以上で予後改善したという報告はあるが、現状においては高線量照射の予後改善効果については明らかではないとされている[51]。そこで、高線量照射の臨床効果について再検討を行うこととした。

1.4 本論文の目的

過去 38 年間に当院放射線科で根治的放射線治療を実施した病理組織学的に診断された AA および GBM の連続 305 症例の治療成績（生存）を調査し、予後因子の検討と、至適線量を検討することを目的とする。具体的には、標準線量群と高線量群に分け、各群の背景因子の差を調査する。生存（OS と PFS）ならびに照射野内制御に影響を与えた潜在的な交絡因子である患者背景因子、腫瘍因子を単変量解析と多変量解析で調べる。さらに標準線量群と高線量群で PSM（propensity score matching）を施行し治療成績の差を解析する。

第2章 方法

2.1 研究倫理

本研究は東京大学医学部附属病院放射線科にて治療した症例を対象にした遡及的研究である。「各種疾患に対する放射線治療効果についての診療録のデータベースを利用した包括的後ろ向き研究」として東京大学医学部の疫学・観察等研究倫理委員会の承認の元で研究を行った（東京大学医学部倫理委員会承認番号：10519）。

診療データの研究利用に関する同意について、2001年以降の症例については外来カルテや放射線治療照射録の放射線治療についての同意、及び医学研究における診療データ使用に関する包括的同意に関する同意書を確認した。

2.2 対象

対象は1977年7月から2015年10月までに東京大学医学部附属病院放射線科を受診し、根治的放射線治療を受けたAA及びGBMとした。

まず、データベース構築のため対象となりうる過去の症例の抽出を行った。初診時に記載する新患台帳（1989年1月～2015年4月）を確認して脳神経外科、小児科、老年病科、神経内科から放射線科への紹介で脳腫瘍と記載のある症例、他院紹介症例で脳腫瘍と記載のある症例を抽出した。さらに1985年以降の全ての放射線治療照射録を全て確認し、確定病理診断名がAA及びGBMの症例を抽出した。本研究ではAOおよびAOAは対象に含めないため、病理診断名が「Astrocytoma grade III」であっても病理所見に乏突起細胞や乏突起星細胞に相当する記載がある場合には除外した。

放射線治療照射録の確認は、紙媒体の照射録と、2014年の照射録完全電子化運用以降の放射線治療情報システムである TheraRIS（横河医療ソリューションズ株式会社）の情報を閲覧した。完全電子運用以降は新患台帳も放射線治療情報システム上で確認した。

HIS（Hospital information system）から診療録を確認できる2009年3月以降の症例はHISで詳細情報を確認した。2009年3月以前の新患症例については放射線治療照射録のサマリーや病理診断報告書の控え、及び外来カルテから診断情報を確認し、抽出した617例のうち、以下の条件を全て満たした全242例に絞り込んだ（図4）。

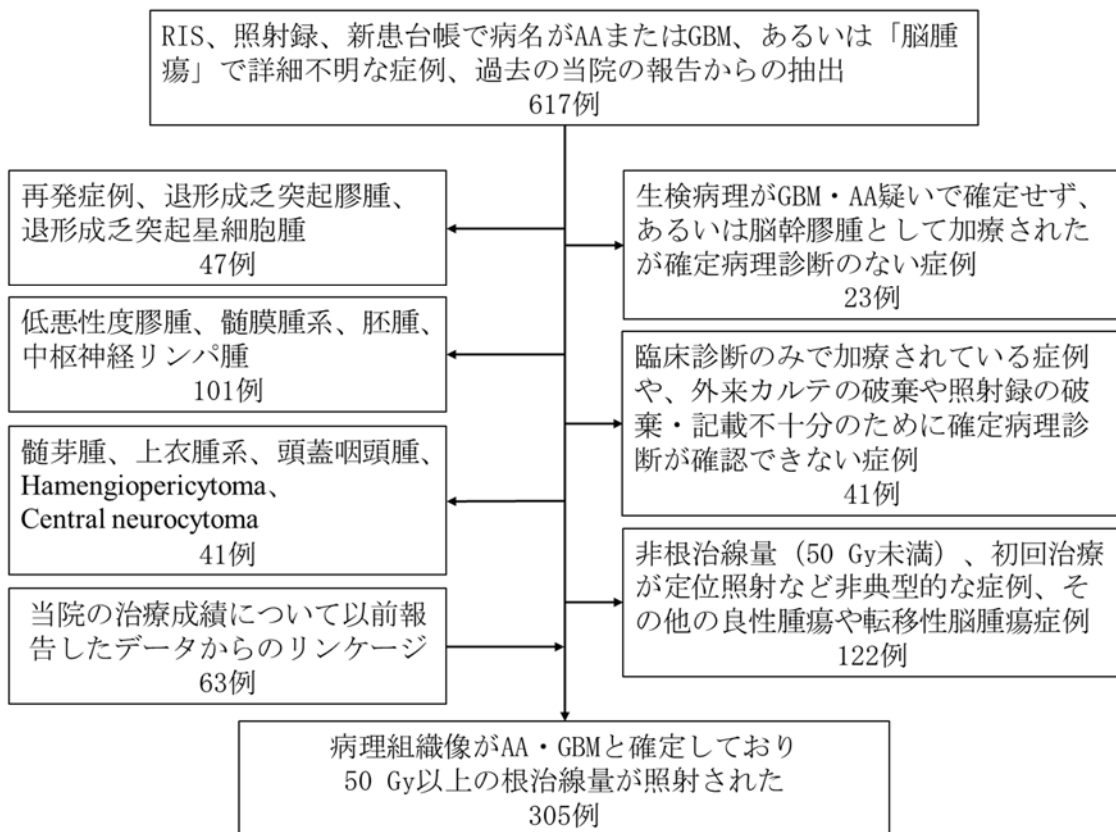
1. 組織学的にGBMまたはAAにと診断された症例
2. 処方線量に関する情報が確認可能で、根治的な放射線治療を実施された症例
3. 当院で頭部に対する初回の放射線治療を実施している症例
4. 予定照射を完遂したか、中止時でも50 Gy以上照射した症例

本研究では臨床時点での病理診断を採用した。抽出時に髄膜腫、胚腫、Low grade glioma、中枢神経リンパ腫症例は含めなかったが、抽出時病理不明で、抽出後に髄膜腫、退形成髄膜腫、胚腫、低悪性度神経膠腫、中枢神経リンパ腫と判明し除外したのが合わせて101例、髄芽腫や上衣腫・退形成上衣腫、central neurocytoma、頭蓋咽頭腫、hemangiopericytoma（以前のHemangiopericytic Meningiomaを含む）として除外したのが41例、生検病理で確定診断がついていないGBM疑い、AA疑いあるいは脳幹膠腫の臨床診断で病理診断が無いために除外したのが23例だった。放射線治療照射録は1985年以前のもの大部分が廃棄されていた。2000年以前の外来カルテ

も破棄されており、詳細な情報が不明な場合であっても、放射線治療照射録等で診断情報や放射線治療に関する情報が確認可能であれば組み入れたが、病理診断が確認できない、あるいは確定病理診断なく臨床診断のみで加療された 41 例を除外した。乏突起膠腫、退形成乏突起膠腫、あるいは病理所見に乏突起膠腫を構成要素に含むと記載されているなどの理由で除外した症例が 41 例、その他脊索腫など今回の対象ではない腫瘍は除外した。AA あるいは GBM だが再発症例で除外されたのが 6 例であった。AA や GBM に対する照射で処方線量から根治的ではないと考えられた 122 例を除外した。

図 4：症例の抽出

新患台帳や照射録の全列表紙確認、RIS 検索により可能性のある 617 例を抽出し、その後診療情報確認により病理組織で AA、GBM と確定診断された新鮮根治症例に絞りこんだ。さらに過去の報告データの連結から、当院 ID の無い 63 例を別途組み込んだ。



また、2005年に報告された1979年～2002年の東京大学医学部附属病院症例の成績について2005年に報告したデータ[55]の184例から、患者検索が可能な医療事務システムを使用してデータ連結を行い、東京大学医学部附属病院の共通IDも照射録も存在しない63例を組み込んだ。この63例については、確認可能なのは最終解析用データのみであり、性別、具体的な処方線量、同時化学療法の有無や併用された化学療法のレジメンなどのデータは欠損値とした。

患者の転機が不明な場合は自宅、家族や転院先に電話連絡し、経過を確認した。

総処方線量を高線量・標準線量に分ける場合には、70 Gy以上を高線量群、70 Gy未満50 Gy以上を標準線量群と定義した。

2.3 腫瘍摘出率

腫瘍摘出率の脳腫瘍取り扱い規約の定義は表2の通りである[56]。

表 2 : 腫瘍摘出率[56]

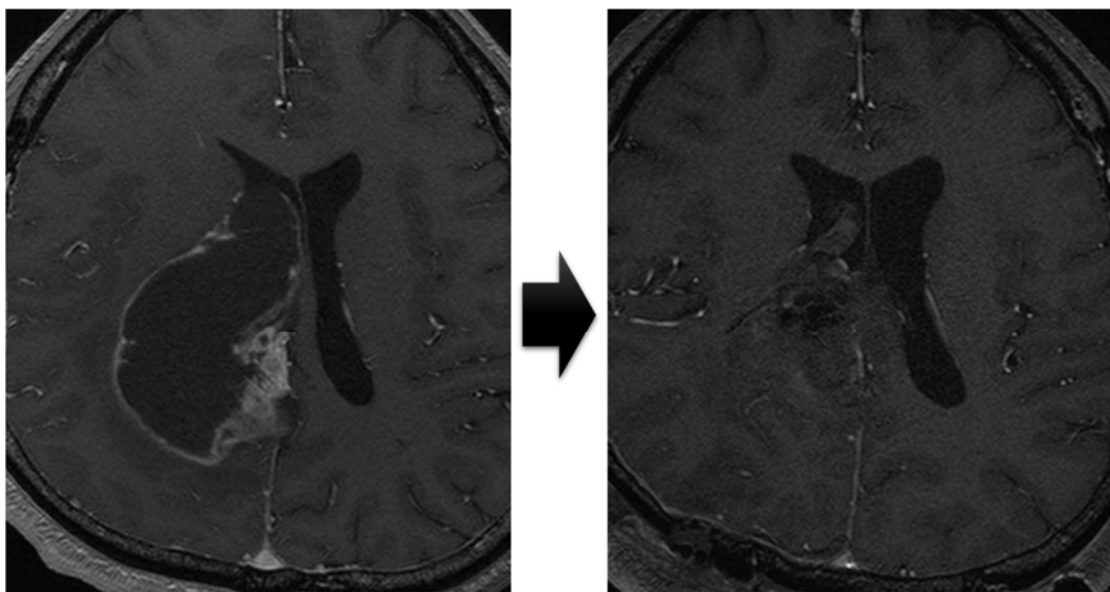
表示	摘出率
肉眼的全摘出 (GTR)	(肉眼的) 100%
亜全摘出 (STR)	95% ≤、 < 100%
部分摘出 (partial removal)	5% ≤、 < 95%
生検 (biopsy)	病理組織診断標本採取のみ

手術記録あるいは退院要約に腫瘍摘出率の記載がある場合にはそのまま腫瘍摘出率として採用した。記載がない、あるいは記録自体がない場合には術前・術後の画像 (Gd 造影 MRI 画像 (T1WI)、あるいは造影 CT 画像) をもとに決定した。記録も画像データも入手できない症例の腫瘍切除率は欠損値とした。術後炎症性変化とし

て切除腔辺縁部に造影効果が現れるが、術後早期の 72 時間以内は術後の炎症性変化に乏しいとされており[19-20]、術後の評価画像としては撮影されている場合には手術日より 2 日以内の画像を参照し、腫瘍摘出率を決定した (図 5-6)。

図 5 : GTR (腫瘍切除率 100%) の例

術前の GdT1WI で ring enhancement を伴う腫瘍を認めるが、手術二日目に撮影された Gd 造影 T1 強調画像 (右) において造影増強効果を認める成分の残存を認めない。



術前造影画像 (GdT1WI)

術後造影画像 (GdT1WI)

図 6 : STR (腫瘍切除率 95%) の例

術前の GdT1WI で認める腫瘍は、手術二日目に撮影された Gd 造影 T1 強調画像 (右) において、一部でごく僅かな残存 (↓) を認める。

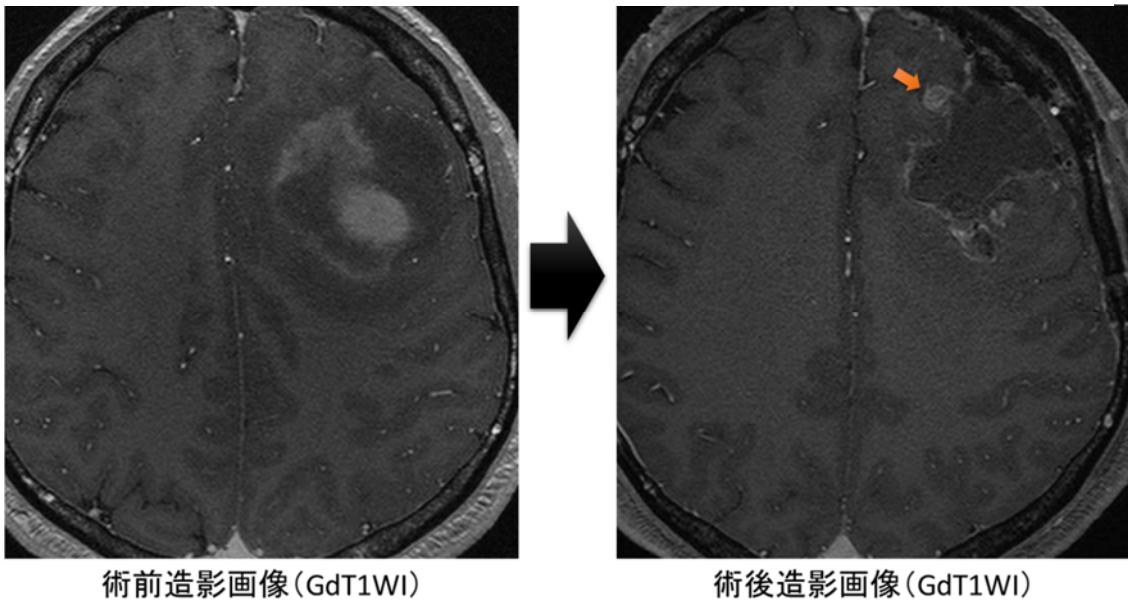
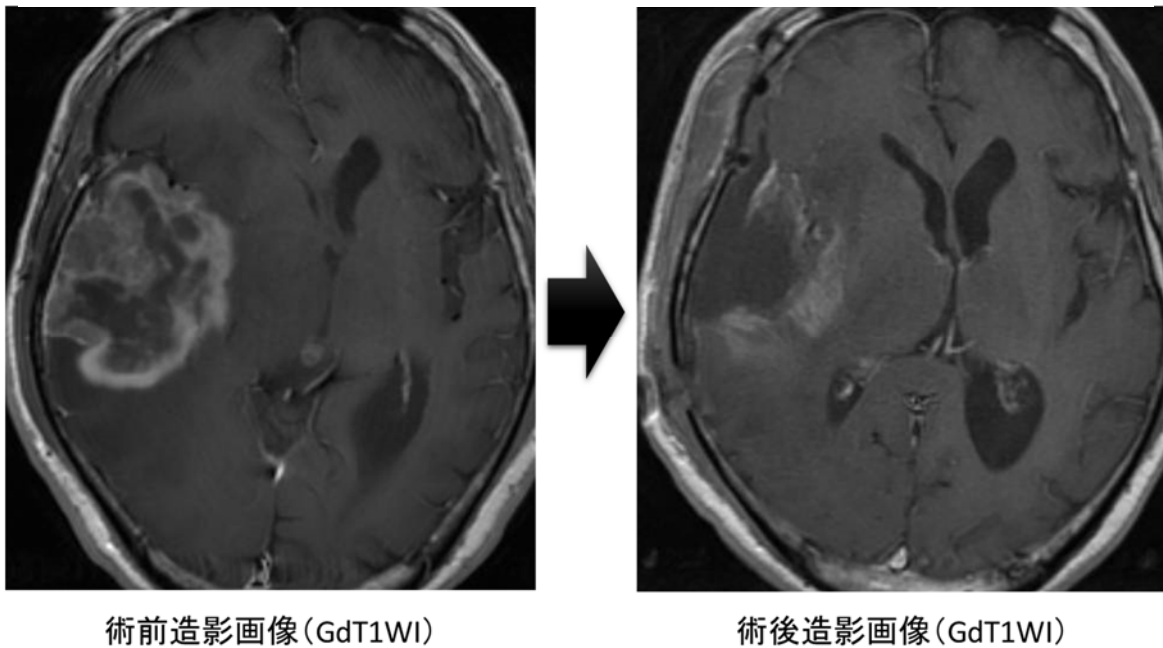


図 7 : 部分切除 (腫瘍切除率 85%) の例

術前の GdT1WI で認める腫瘍は、手術二日目に撮影された Gd 造影 T1 強調画像 (右) において、腫瘍の残存を認める。内包後脚まで含めて完全切除を目指すも錐体路障害により看過できない機能障害を来たすため、可及的切除として部分切除にとどめている。



2.4 評価項目

評価項目は、全生存期間、無病増悪期間とした。

単変量、多変量解析の項目は、性別、年齢、病理診断、KPS (Karnofsky performance status)、腫瘍径、原発部位、摘出率、同時化学療法の有無、TMZ 使用の有無、総線量とした。

全生存期間の定義は、初回手術日～死亡日/最終生存確認日とし、無病増悪期間の定義は、初回手術日～再発確認日/死亡日/最終無再発生存確認日とした。

副作用について、脳壊死の定義を「造影検査で造影増強域の出現が確認され、ステロイド投与などの対症的治療のみを行い、維持化学療法の変更無しに画像所見上の増悪を1年間認めなかった場合」とした。

2.5 統計

統計処理は傾向スコアの算出とマッチングを R ver. 3.1 を用いて実施し、その他は STATA ver.14.2 を使用した。図表の作成に Microsoft Excel 2013 を用いた。本研究の生存期間について、開始基準は開頭生検あるいは初回の開頭腫瘍切除術の実施日とした。

総線量については、診療録記載の処方線量と放射線治療記録の実施記載上の総線量が異なる場合には後者を採用した。

欠損値補完

TMZ の使用に関して、術後放射線治療に同時併用された薬剤が確認出来ない症例の放射線科初診日は、TMZ の国際誕生年月である 1999 年 1 月以降では 2003 年 2 月と 2002 年 9 月の 1999 年 7 月及び 2 月の 4 例のみであった。当院共通 ID が存在せず、放射線科初診日が不明な症例は、共通 ID 運用開始の 1992 年以降に当院受診が無い症例であり、TMZ は使用されていないと強く推定することができる。よって、TMZ 使用の有無を確認できない 96 例は TMZ 非使用と補完した。

同様に、2005 年の報告データから組み込んだ当院 ID がなく、照射録も確認できない 63 例の放射線科初診日について、正確な日付は欠損値のままとしたが、1990 年以前・以後の取扱では 1990 年以前の症例として扱った。ID がないのは 1992 年以前の症例で、1992 年以降に当院受診が無い症例であること、1985 年以降の照射録が保存されており、1985 年以前の照射録は一部を除いて破棄されており、上記 63 例は 1985 年以前の症例と断定できることによる。

背景因子の相関関係の確認

多変数解析を行うにあたり、変数同士で高い相関関係を認める場合には問題があるので、背景因子同士の相関関係の確認を行った。

2005年の報告から補完した63例[55]については、同時化学療法の有無や照射時期(放射線科初診日)、性別が不明である。

比例ハザードモデルによる単変数及び多変数解析

本研究の主目的は術後照射の線量が予後に対してどれほど寄与するかを検証することである。総処方線量(70 Gy以上の高線量と、50 Gy以上70 Gy未満の標準線量)に、既知の予後因子として年齢、KPS、病理組織型、手術における摘出割合を加えて、さらに腫瘍長径、原発部位、術後の後療法としてcCRT (concurrent chemoradiotherapy)の実施の有無、及びcCRTとしてTMZを使用したか否か、Cox比例ハザード回帰モデルを用いた単変数解析を行ってOS及びPFSへの影響を評価した。続いて、Cox比例ハザードモデルでの多変数解析においてどの予後因子が有意に予後に寄与するか、有意水準の閾値についてはWald検定量を用い、組み込みに関して0.05、除外に関して0.1とするステップワイズの増減法により変数の最適化を行った。

予後因子には病理診断や腫瘍摘出率など名義尺度が存在しており、これらの因子は2群に別れており、二値変数として便宜的に間隔尺度として扱った。なお、診療情報が破棄されて以前の報告のデータから情報を組み込んだ症例においては処方線

量が 70 Gy 以上か未満かのみ判明しており、305 例全体の解析では総処方線量も二値変数として扱ったが、詳細な処方線量が判明している 205 例についてのみの解析では連続変数として扱った。

本研究症例の総照射線量の OS 及び PFS への効果に関して検出力と効果量の評価を行った。最適化の際に総処方線量がモデルから除外された場合には、放射線治療の線量増加の臨床効果の評価を目的として、追加で総処方線量を組み込んで多変量解析を行った。標準線量・高線量を含めた Cox 比例ハザードモデルに基づく多因子モデルにおける検出力を算出し、十分な検出力を満たすのに必要な症例数を推定した[57-58]。

比例ハザード性の検証は Scaled Schoenfeld 残差を時間で回帰してその回帰直線の傾きを用いた統計学的な検討を行った。多重比較の調整のために、有意水準に Bonferroni 調整を行って検討した。

治療効果評価

COX 比例ハザードモデルによる OS、PFS への寄与のモデルを利用して、高線量治療群が従来線量群に変化した時の期待される OS 及び PFS の差を

$$ATE = \text{生存期間の期待値(高線量照射)} - \text{生存期間の期待値(従来線量照射)}$$

と定義した場合の ATE (average treatment effect、平均処置効果) と、全ての症例で従来線量照射した場合に期待される生存期間の期待値 (POMs)、およびそれらの信頼区間を求めた[59-61]。

層別解析

これまでの解析結果を参考に、病理組織ごと、原発部位ごと、あるいは併用化学療法ごとに分けての線量間比較を実施した。19歳未満を除外する、欠損値のあるデータを除外するなどして、高線量照射が従来線量照射に比べて予後を改善あるいは増悪させる集団を模索した。全ての解析結果を提示してはいない。

背景因子の偏りの検証

PSM 前の高線量群と標準線量群の群間の偏りの有無に関する内的妥当性の検討のために、年齢、性別、KPS、腫瘍径、同時化学放射線療法か照射単独か、同時化学療法における TMZ 使用の有無、について連続変数に対しては等分散性の検討で当分散性が否定できるものは不等分散の t 検定を行い、カテゴリー変数には χ^2 検定を行った。

背景因子同士の交絡の可能性を評価するために相関係数を確認した。2005 年の報告から補完した 63 例を含めて、100 例で処方線量の具体的な数値が不明であり、高線量群か標準線量群かしか参照できなかつたため、処方線量の判明している 205 例と、全体の 305 例の中で異なる背景因子同士で相関係数を算出した。

PSM

AA 及び GBM への放射線の処方線量は、予後（OS 及び PFS）に影響するかを解析することも目的として傾向スコアマッチングを行った。割当変数は総処方線量が

標準線量か高線量かとし、共変量としては年齢、性別、病理組織、腫瘍摘出率、KPS、初診日、原発部位（視床、側頭葉）、照射時の化学療法の併用の有無、照射時の TMZ の併用の有無、とした。原発部位に関しては視床原発か側頭葉原発かとするダミー変数を使用した。

傾向スコアの推定には処方線量の選択についての logit モデルを使用し、マッチングのアルゴリズムは Nearest neighbor matching とした。傾向スコアによる抽出においては非復元抽出とし、構成比は標準線量群と高線量群で 1 対 1 ペアマッチングを実施した。

マッチングで得られた標準線量群 67 例と高線量群 67 例でバランスの確認を行い、前項で認めた偏りが是正されたかを確認した。OS 及び PFS への総処方線量の寄与について Kaplan-Meier 曲線、Log-rank 検定によって比較を行った。

第3章 結果

対象となる症例は、全部で 305 例であった。そのうち、東京大学医学部附属病院共通 ID が存在せず、照射録と放射線科診療録のみが存在する症例は 2 例、2005 年に報告された 1979 年から 2002 年の当院治療症例の報告のデータから組み込んだ症例が 63 例であった。

全症例の OS 及び PFS の MST とその 95%CI (95%信頼区間) を表 3 に示す。2 年 OS と 5 年 OS はそれぞれ 41.6% (95CI 35.5-47.6%)、17.7% (95%CI 12.8-23.3%) であった。2 年 PFS 及び 5 年 PFS はそれぞれ 36.6% (95%信頼区間 30.3-42.8%)、17.0% (95%信頼区間 11.9-22.9%) であった。GBM、AA とともに OS と PFS の MST は高線量群においてより長かった。

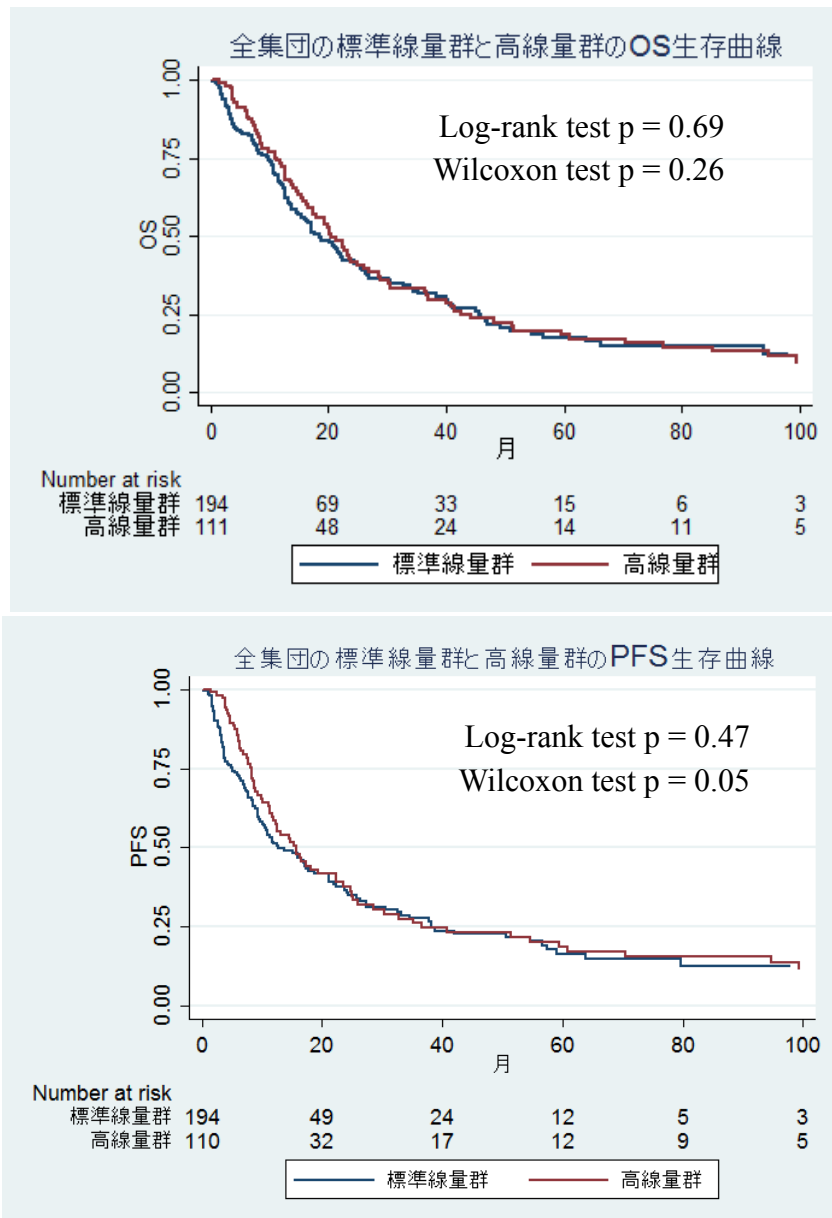
全集団を総線量で 70 Gy 以上と未満に分けた場合の OS および PFS に関する Kaplan-Meier の生存曲線を図 8 に示す。単純に線量で分けただけでは、OS において明らかな違いを認めなかった。PFS に関しては高線量群で初期の無増悪生存が僅かに伸びていた。

表 3：病理組織と線量群ごとの MST と信頼区間のまとめ

病理組織、処方線量ごとに算出した OS 及び PFS の MST において、標準線量群より高線量群の MST が長くなっていた。

			MST	標準誤差	95%信頼区間[月]	
OS	GBM	標準線量	14.9	1.68	12.4	18.5
		高線量	17.4	2.20	13.8	21.4
		全 GBM	15.9	1.17	13.7	18.8
	AA	標準線量	33.8	7.56	21.2	46.7
		高線量	51.3	22.2	23.5	94.8
		全 AA	35.4	5.59	24.3	54.5
PFS	GBM	標準線量	10.3	1.02	8.27	13.7
		高線量	11.8	0.99	8.7	15.8
		全 GBM	11.2	0.889	9.27	13.0
	AA	標準線量	25.7	3.02	17.7	34.5
		高線量	40.8	20.1	16.3	94.8
		全 AA	27.4	4.00	21.2	42.0
OS		標準線量	18.5	2.03	14.7	22.4
		高線量	20.6	1.84	16.5	26.0
PFS		標準線量	12.7	2.31	10.1	18.7
		高線量	15.6	2.13	11.8	22.4

図 8：総線量で比較した OS 及び PFS の Kaplan-Meier 生存曲線
 全群を総線量だけで分けて比較した場合、OS および PFS ともに有意水準 $p < 0.05$ において有意差はみとめない。



3.1 背景因子

本研究で使用した 305 例の背景因子を表 4 にまとめた。

処方線量について、照射記録から実際の処方線量が判明している 205 例の 5 Gy ごとの度数分布図を図 9 示す。診療記録や照射記録の破棄により詳細な情報は得られず、以前の当院の報告のデータから補完した 63 例については具体的な線量は不明で、70 Gy 以上か未満か、という形で線量の情報を得た。

図 9：総線量のヒストグラム

大部分は 60 Gy と 80 Gy 照射されている。80 Gy を目指して照射開始して患者の希望や副作用などにより 70Gy を超えたところで中断したり、80 Gy 以上の高線量照射を積極的に行う用になる前に 70Gy までの照射を実施していたりで、70Gy 台の症例も一定数存在する。

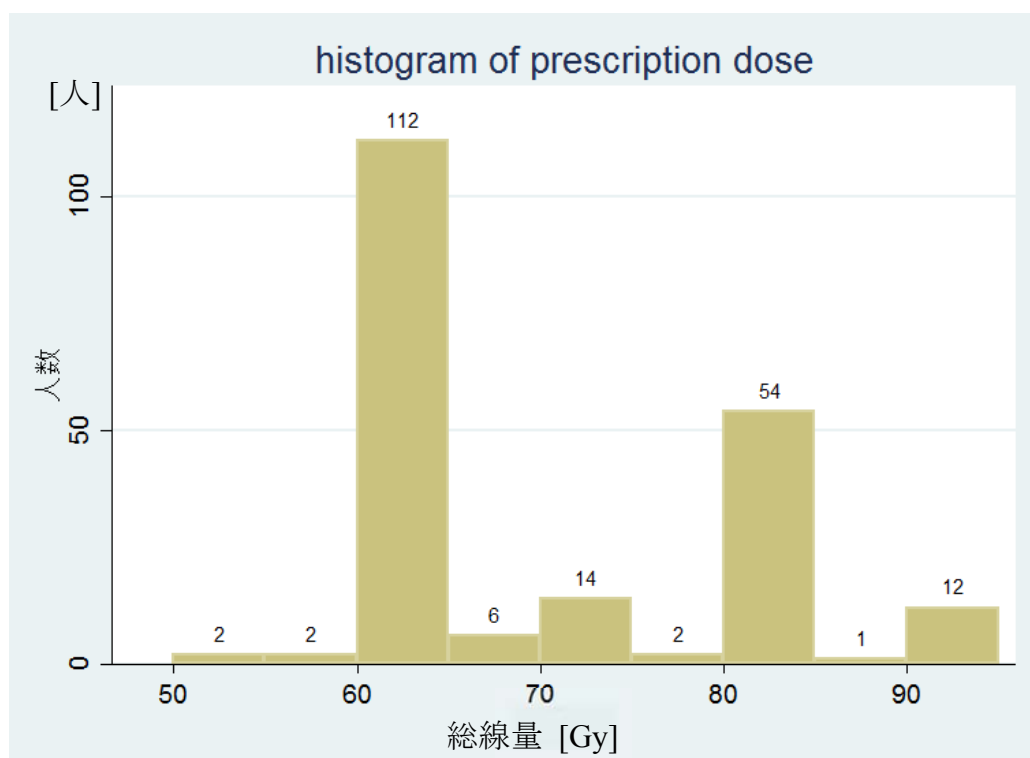


表 4：患者の背景因子

	n	標準線量群			高線量群	
		全群	AA	GBM	AA	GBM
		305	62	132	31	80
年齢	中央値 (range)[歳]	52(5-85)	45(8-79)	55(5-78)	45(11-78)	55(14-76)
	平均[歳]	49.3	43.5	51.2	51.2	47.9
	0-19 歳	19(6.2%)	8(12.9%)	7(5.3%)	1(3.2%)	3(3.75%)
	20-69 歳	251(82.3%)	46(74.2%)	105(79.6%)	26(83.9%)	26(83.9%)
	70 歳以上	35(11.5%)	8(12.9%)	20(15.1%)	4(12.9%)	4(12.9)
性別	女性	83(27.2%)	18(29.0%)	35(26.5%)	7(22.6%)	23(28.8%)
	男性	159(52.1%)	33(53.2%)	57(43.1%)	20(64.5%)	49(61.25%)
	データ欠損	63(20.7%)	11(17.7%)	40(30.3%)	4(12.9%)	8(10.0%)
KPS	中央値 (range)[%]	80(20-100)	80(40-100)	80(20-100)	80(50-90)	80(49-100)
	平均[%]	76	77.1	75	78.3	76.1
	80-100%	170(55.7%)	32(51.6%)	74(56.1%)	19(61.3%)	45(56.3%)
	70%	53(17.4%)	11(17.7%)	25(18.9%)	2(6.5%)	15(18.8%)
	60%以下	60(19.7%)	12(19.4%)	26(19.7%)	8(25.8%)	14(17.5%)
腫瘍径	平均(SD), cm	4.4(1.5)	4.4(1.5)	4.2(1.39)	4.4(1.8)	4.7(1.6)
	4cm 未満	92(30.2%)	16(25.8%)	44(33.3%)	13(41.9%)	19(23.8%)
	4cm 以上	203(66.6%)	42(67.7%)	87(65.9%)	18(58.1%)	56(70.0%)
	データ欠損	10(3.3%)	4(6.5%)	1(0.8%)	0	5(6.3%)
化学療法	TMZ との cCRT	81(26.6%)	16(25.8%)	48(36.4%)	4(12.9%)	13(16.3%)
	TMZ 以外での cCRT	111(36.4%)	24(38.7%)	24(18.2%)	16(51.6%)	47(58.8%)
	RT 単独	19(6.2%)	2(3.2%)	11(8.3%)	2(6.5%)	4(5.0%)
	データ欠損	94(30.8%)	20(32.3%)	49(37.1%)	9(29.0%)	16(20.0%)
原発部位	側頭葉	45(14.8%)	6(9.7%)	16(12.1%)	4(12.9%)	19(23.8%)
	視床	13(4.3%)	5(8.1%)	7(5.3%)	0(0%)	1(1.3%)
	その他	143(46.9%)	29(46.8%)	59(44.7%)	14(45.2%)	41(51.3%)
	データ欠損	104(34.1%)	22(35.5%)	50(37.9%)	13(41.9%)	19(23.8%)
腫瘍摘出率	STR/GTR	129(42.3%)	19(30.6%)	55(41.7%)	16(51.6%)	39(48.8%)
	生検/部分切除	171(56.1%)	43(69.4%)	76(57.6%)	14(45.2%)	38(47.5%)
	データ欠損	5(1.64%)	0	1(0.8%)	1(3.2%)	3(3.8%)
放科初診	1989/12/31 以前	174(57%)	40(64.5%)	61(46.2%)	24(77.4%)	49(61.3%)
	1990/1/1 以降	131(43%)	22(35.5%)	71(53.8%)	7(22.6%)	31(38.8%)
総線量	中央値 (範囲) [Gy]	60(51-94)	60(51-68.1)		80(70-94)	
	平均 (SD) [Gy]	68.1(10.7)	60.3(2.6)		79.8(7.0)	

図 10：総処方線量と放射線科初診日

総処方線量は臨床時点により一定の傾向があった。1980 年台は症例ごとに総線量にばらつきがあった。1990 年以降、90 Gy 処方と 80 Gy 処方が実施され、その後 80 Gy と 60 Gy が実施され、2009 年より 60 Gy に一本化された。

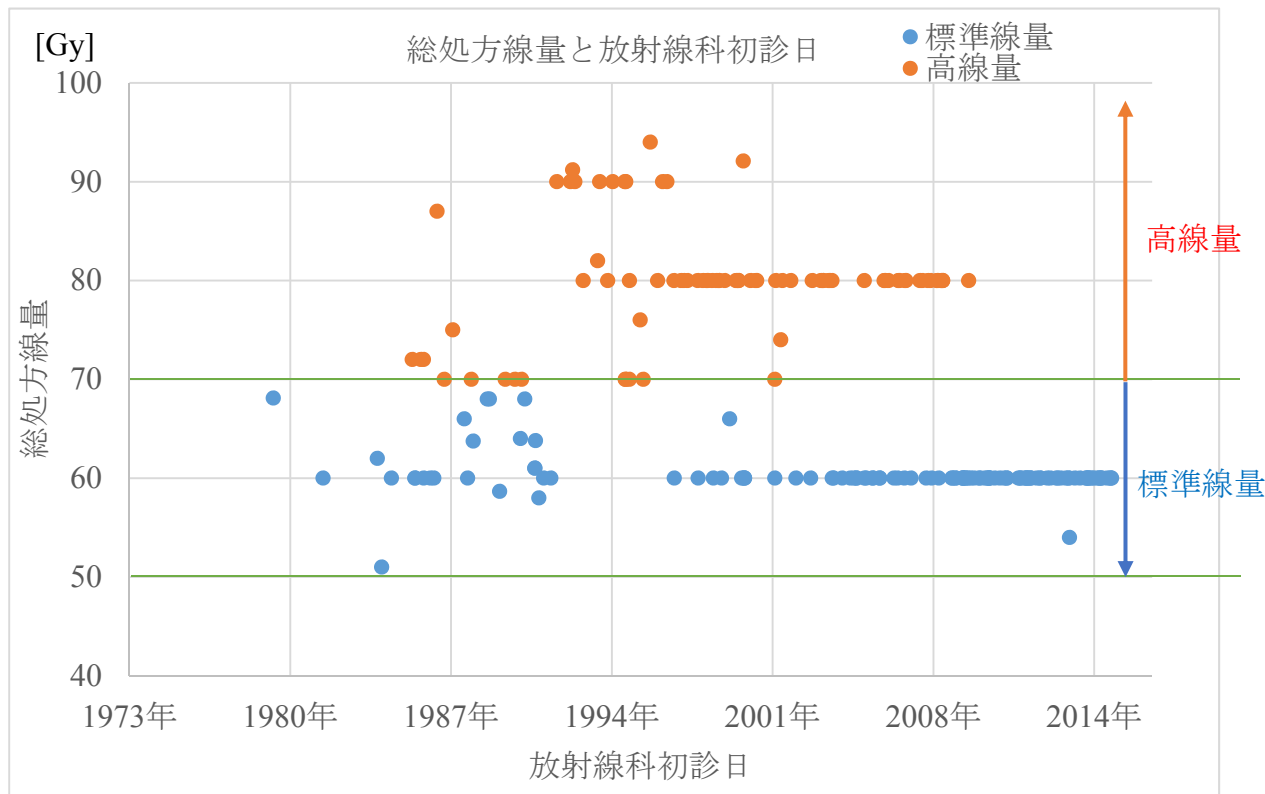


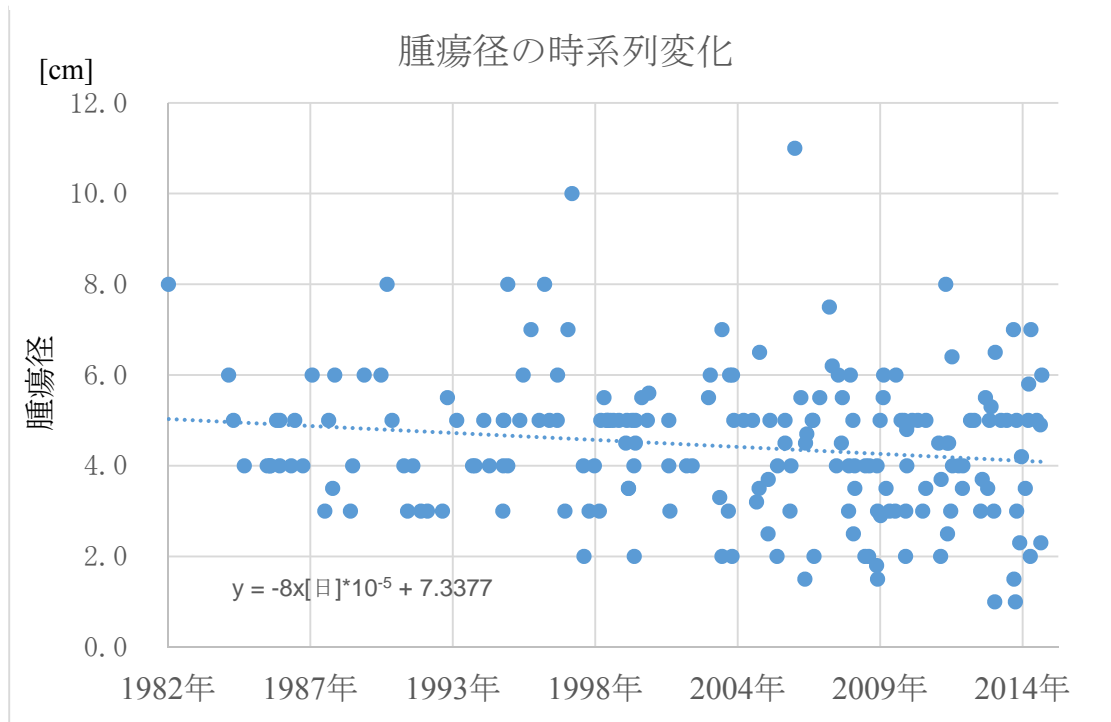
図 10 に放射線科初診日の横軸を年代、縦軸に照射録に基づく実績の総投与線量をプロットした。1990 年までは処方線量は症例ごとにばらつきがあり、60-70 Gy の処方が多かったが、1990 年以降、90 Gy と 80 Gy に規格化され、どちらかが選択された。1997 年から 80 Gy と 60 Gy に規格化され、臨床判断と患者の希望を勘案して総線量が決定された。70 Gy が一部で見られるが、80-90 Gy を目指して途中で照射休止した症例である。2009 年よりほぼ 60 Gy 処方に一本化された。

次に腫瘍径を時系列にプロットした (図 11)。腫瘍径の下限を見ると、時代が下るほど小さい腫瘍でも発見できるようになっている。最小二乗法で線形近似すると、

10年で腫瘍のサイズが2.92mm縮小する傾向が見られたが、僅かな変化で、全体としてはほぼ変化はない。

図 11：腫瘍径の時系列プロット

時代が下る程に小さい腫瘍が発見されるようになってきているが、全体としてはほぼ変化はない。



腫瘍摘出率の変遷

腫瘍摘出率について、原発部位の分布と手術の技術的向上を考慮する上で病理組織、原発部位別に分けて年代別に腫瘍摘出率の割合を比較した結果を表 5 にまとめた。腫瘍摘出率の割合の変化を図 12 に示す。テント上でなければ腫瘍摘出率が STR (Sub-total resection) 以上になることはなかった。

テント上腫瘍について見る限り、2000 年以降のほうが、STR/GTR まで切除できた割合が高いが、全体としては時代による変化は見られない。

図 12 腫瘍の位置・病理組織と腫瘍切除率

テント下・大脳基底核ではほとんどが部分切除か生検であるが、基底核を除くテント上腫瘍の GTR/STR の割合は時代による変化は見られない

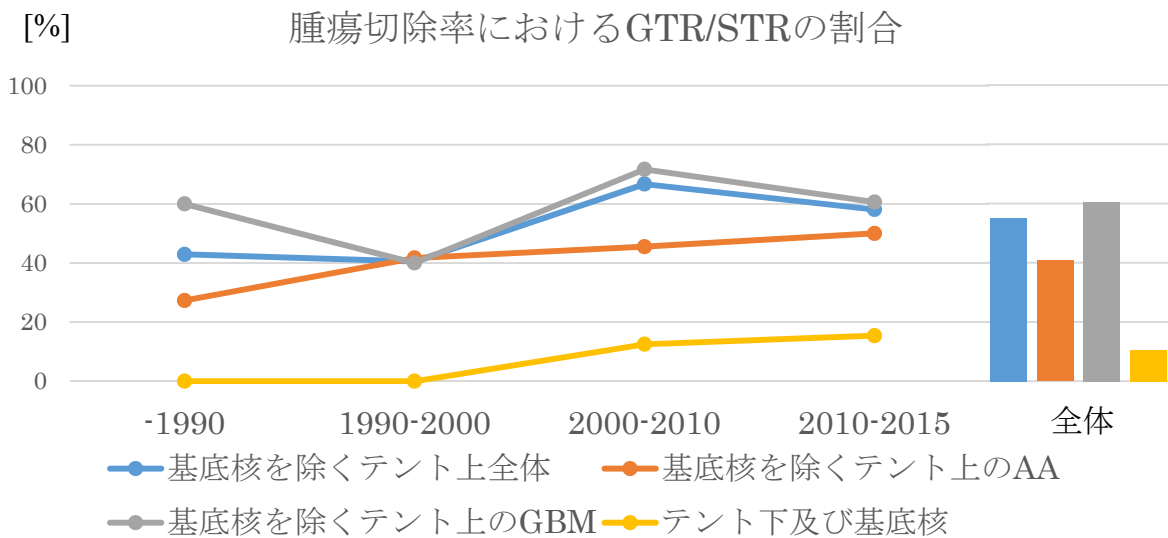


表 5 原発部位と腫瘍摘出率の関係

人数		年代：	-1990	1990- 2000	2000- 2010	2010- 2015	全体
テント上 腫瘍 (基底核 を除く)	全体	STR/GTR	9(43%)	15(40%)	38(67%)	25(58%)	87(55%)
		生検/部切	12(57%)	22(59%)	19(33%)	18(42%)	71(45%)
		合計	21	37	57	43	158
	AA	STR/GTR	3(27%)	5(42%)	5(45%)	5(50%)	18(41%)
		生検/部切	8(73%)	7(58%)	6(55%)	5(50%)	26(59%)
		合計	11	12	11	10	44
	GBM	STR/GTR	6(60%)	10(40%)	33(72%)	20(61%)	69(61%)
		生検/部切	4(40%)	15(60%)	13(28%)	13(39%)	45(39%)
		合計	10	25	46	33	114
テント下	STR/GTR	0(0%)	0(0%)	2(13%)	2(15%)	4(11%)	
基底核	生検/部切	2(100%)	7(100%)	14(87%)	11(85%)	34(89%)	
その他	合計	2	7	16	13	38	

3.2 Log-rank test による背景因子の単変量解析

各予後因子で層別化した OS 及び PFS に関する予後の差を Log-rank 検定で比較した結果を表 6、表 7 に示す。

表 6：各特徴量による群間の OS の差についての Log-rank 検定による検証結果
単変量解析において年齢、病理組織、KPS、原発部位、腫瘍切除率、照射時 TMZ 併用の有無が有意に OS の予後に寄与した。

	人数	OS	
		MST(月)	Log-Rank p
性別 (女性 vs 男性)	83 vs 159	19.4 vs 22.3	0.049*
年齢 60 歳以上 vs 60 歳未満	99 vs 206	12.6 vs 25	<0.0001*
病理(HGG vs GBM)	93 vs 212	35.4 vs 15.9	<0.0001*
KPS 80%以上 vs 80%未満	170 vs 113	23.3 vs 13.7	<0.0001*
腫瘍径 4cm 以上 vs 4cm 未満	203 vs 91	17.5 vs 25.0	0.18
原発部位 テント上、除く基底核 vs テント下・基底核	124 vs 34	22.3 vs 13.7	<0.0001*
視床 vs その他	13 vs 187	13.8 vs 20.3	0.040*
側頭葉 vs その他	44 vs 156	16.5 vs 21.2	0.67
腫瘍摘出率 (STR/GTR vs biopsy/partial)	129 vs 171	25.5 vs 15.0	0.0002*
同時化学療法 (cCRT vs RT alone)	192 vs 19	20.6 vs 13.7	0.060
TMZ (cCRT 時 TMZ 併用あり vs なし)	81 vs 224	30.3 vs 17.0	0.011*
総線量 (従来線量 vs 高線量)	194 vs 111	18.5 vs 20.6	0.69
放射線科初診日 (1990 年以降 vs 以前)	198 vs 107	20.3 vs 22.3	0.78

表 7：各特徴量による群間の PFS の差についての Log-rank 検定による検証結果
 単変量解析において年齢、病理組織、KPS、原発部位、腫瘍摘出率、照射時化学療法の併用の有無が PFS について有意に寄与した。

		PFS	
		中央値(月)	Log-Rank p
性別 (女性 vs 男性)		11.8 vs 15.6	0.7183
年齢	60 歳以上 vs 60 歳未満	8.3 vs 22.3	<0.0001*
病理(HGG vs GBM)		27.4 vs 11.2	<0.0001*
KPS	80%以上 vs 80%未満	17.7 vs 9.7	<0.0001*
腫瘍径	4cm 以上 vs 4cm 未満	15.2 vs 15.9	0.97
原発部位	テント上、除く基底核 vs テント下・基底核	15.2 vs 8.6	<0.0001*
	視床 vs その他	11.0 vs 34.5	0.0006*
	側頭葉 vs その他	21.2 vs 34.5	0.52
腫瘍摘出率 (STR/GTR vs biopsy/partial)		21.9 vs 11.0	0.0002*
同時化学療法 (cCRT or RT alone)		12.5 vs 8.3	0.0079*
TMZ (cCRT 時 TMZ あり vs なし)		12.5 vs 15.8	0.87
総線量 (従来線量 vs 高線量)		12.7 vs 15.6	0.47
放射線科初診日 (1990 年以降 vs 以前)		11.8 vs 25	0.10

Log-rank 検定で有意差を認めた予後因子で比較した OS 及び PFS の Kaplan-Meier 生存曲線を図 13A-D に示す。

図 13A：予後因子で比較した OS 及び PFS の Kaplan-Meier 生存曲線

- a) 60 歳以上・未満で分けた OS の生存曲線
- b) KPS 80%以上・未満で分けた OS の生存曲線
- c) 基底核を除くテント上・テント下及び基底核で分けた OS の生存曲線

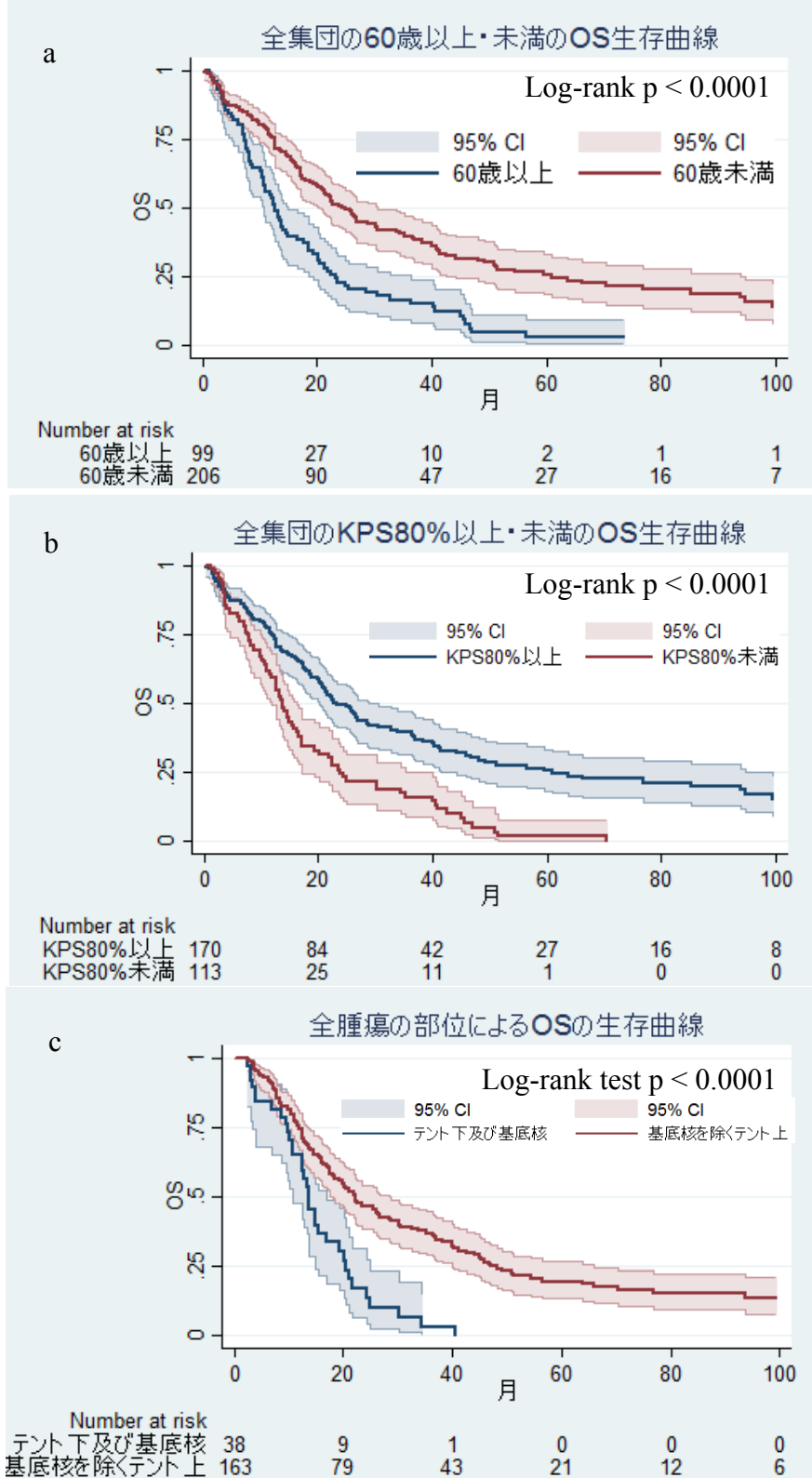


図 13B：予後因子で比較した OS 及び PFS の Kaplan-Meier 生存曲線

d) 腫瘍切除率 95%以上・未満で分けた OS 生存曲線

e) TMZ の使用有無で分けた OS 生存曲線

f) 病理組織で分けた OS 生存曲線

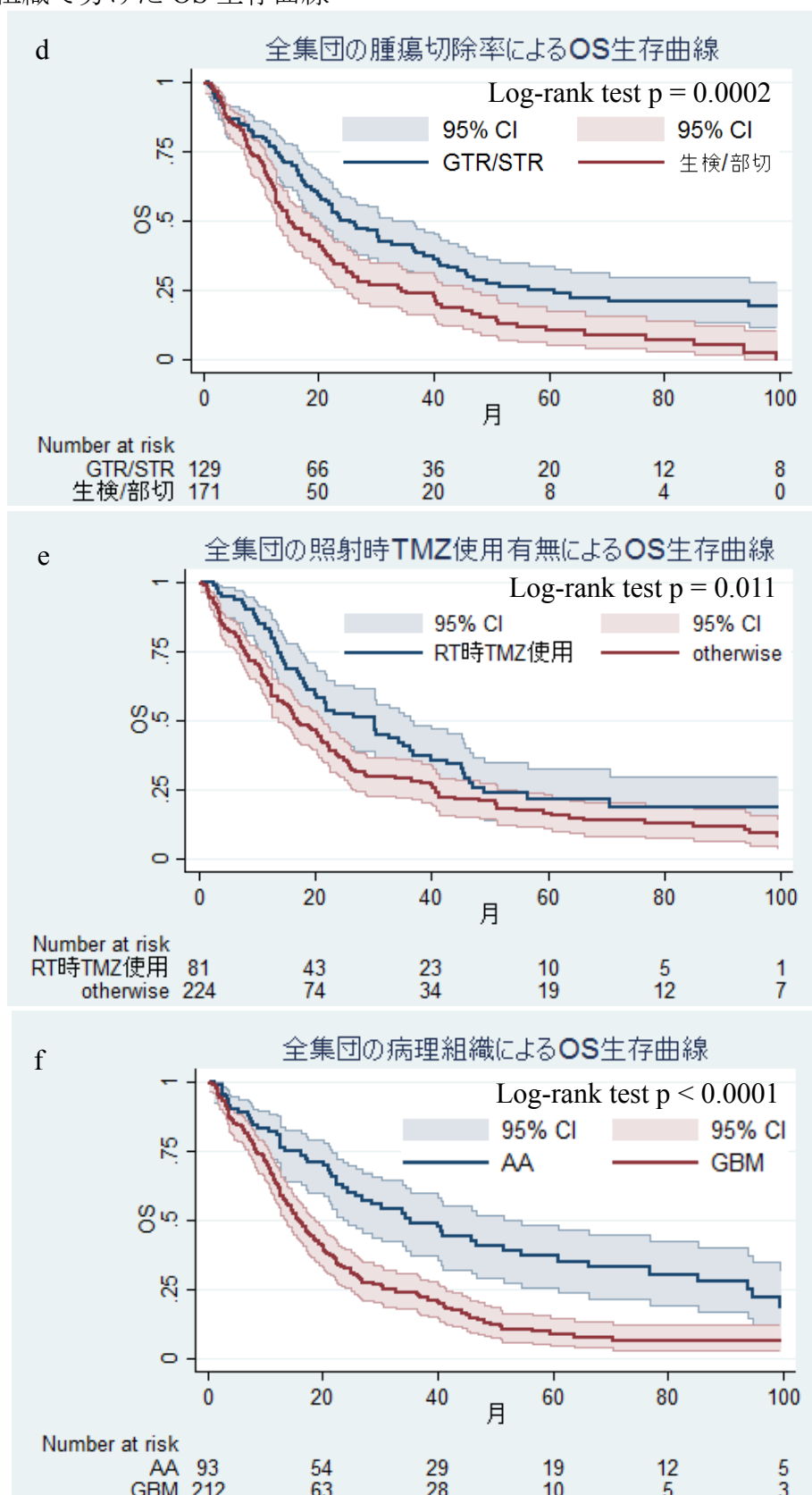


図 13C：予後因子で比較した OS 及び PFS の Kaplan-Meier 生存曲線

g) 60 歳以上・未満で分けた PFS 生存曲線

h) KPS 80%以上・未満で分けた PFS 生存曲線

i) 基底核を除くテント上・テント下及び基底核で分けた PFS 生存曲線

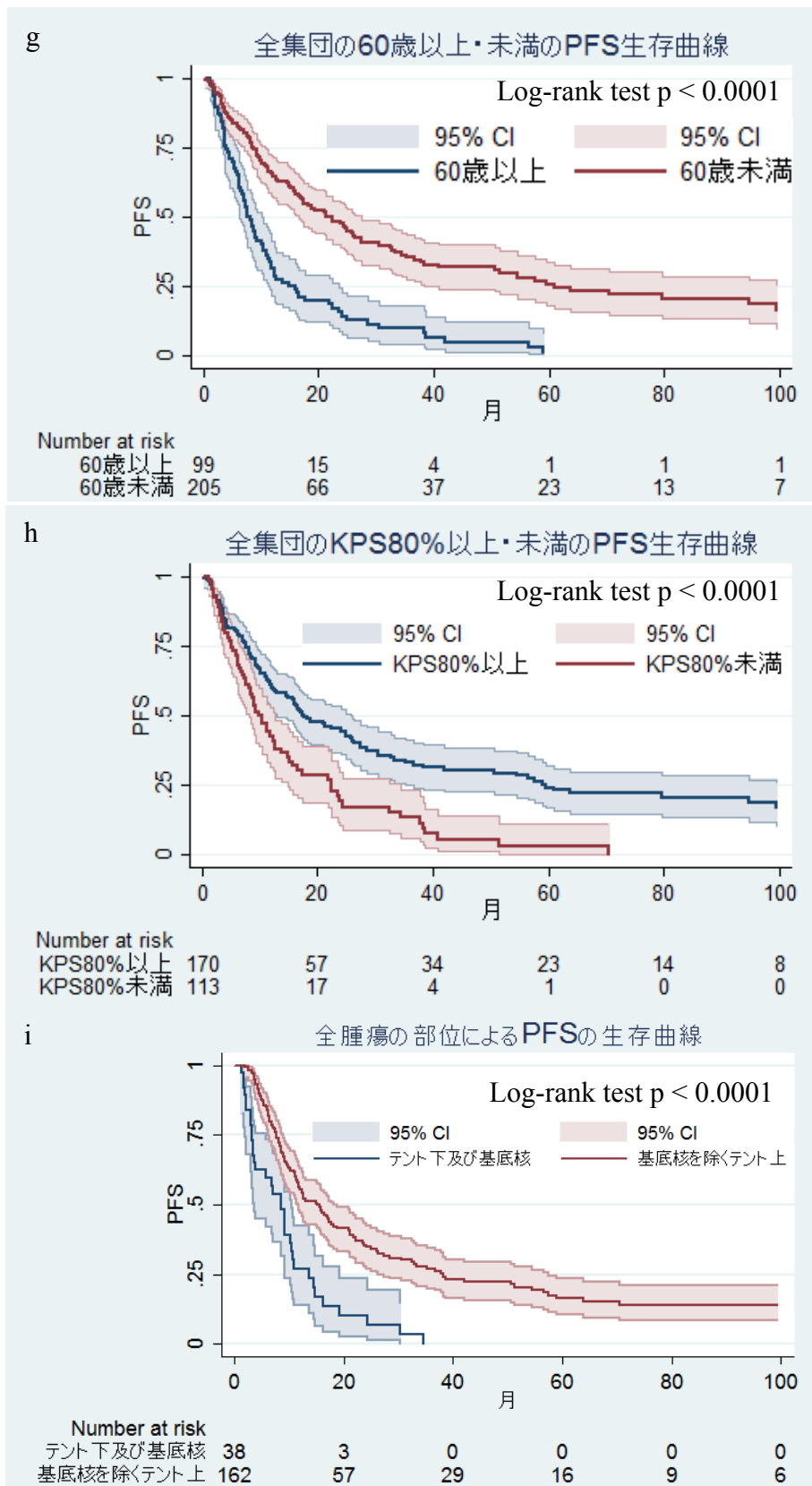
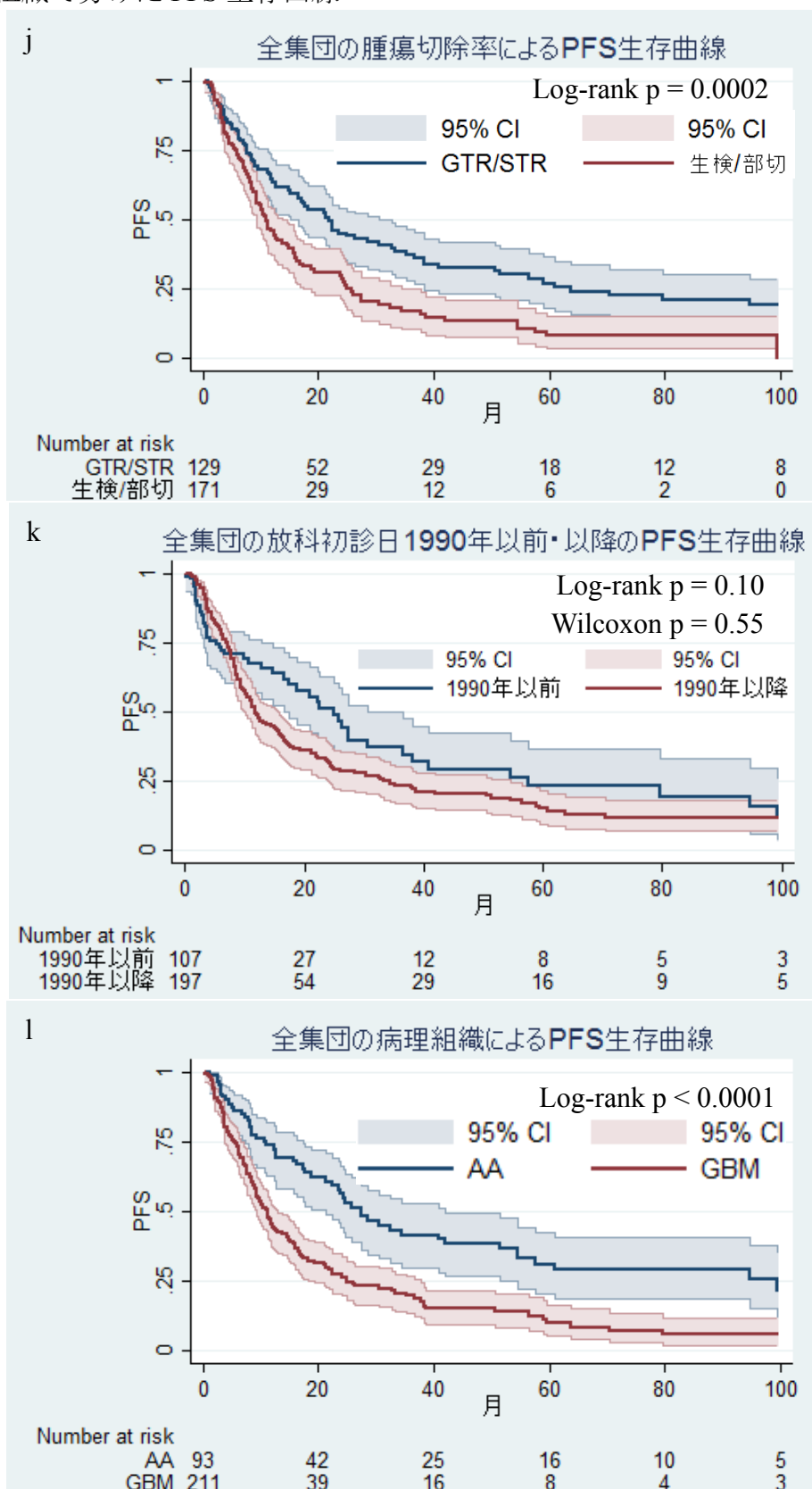


図 13D：予後因子で比較した OS 及び PFS の Kaplan-Meier 生存曲線
 j) 腫瘍切除率 95%以上・未満で分けた PFS 生存曲線
 k) 放射線科初診 1990 年 1 月 1 日以前・以降で分けた PFS 生存曲線
 l) 病理組織で分けた PFS 生存曲線



3.3 Cox 比例ハザードモデルによる単変量及び多変量解析

多変量解析を行うために説明変数間の相関関係を確認する目的で背景因子間の相関係数を算出した。照射に関する詳細が確認可能な 205 例における年齢、KPS、腫瘍摘出率、病理組織、照射時の化学療法の併用、照射時の TMZ の併用、腫瘍径、放射線科初診年の各背景因子間の相関関係について、欠損値のある症例を除いた 175 例の相関係数を表 7 にまとめた。放射線科初診年と照射時の TMZ 併用の有無は高い相関関係を認めた。

表 7：背景因子間の相関関係

放射線科初診日と TMZ 併用に関して極めて強い相関関係を認め、総線量や年齢とも強い相関関係を認めた。

n=175	総線量	年齢	KPS	腫瘍 摘出率	病理 組織	cCRT	TMZ 併用	腫瘍 径	放科 初診年
年齢	0.0093								
KPS	0.0088	-0.19							
腫瘍摘出率	0.15	0.14	0.021						
病理組織	0.11	0.13	-0.1	0.16					
cCRT	0.16	-0.11	0.24	0.13	-0.077				
TMZ の併用	-0.29	0.097	0.036	0.17	0.092	0.25			
腫瘍径	0.14	-0.085	-0.097	-0.037	0.016	0.079	-0.12		
放科初診年	-0.31	0.3	-0.12	0.15	0.17	0.019	0.68	-0.18	
テント上原発	0.28	0.07	0.17	0.35	0.074	0.26	0.021	0.046	-0.13

全 305 例の中で、年齢、KPS、腫瘍摘出率、病理組織、照射時の TMZ 併用の有無、腫瘍径、放射線科初診が 1990 年以前であるか、について欠損値のない 280 例の相関係数は表 8 であった。放射線科初診年と TMZ の使用には高い相関関係を認めた。その他の背景因子間には高い相関関係は認めなかった。

表 8 : 背景因子間の相関関係

放射線科初診時期と年齢、TMZ 併用に関して極めて強い相関関係を認め、総線量や年齢とも強い相関関係を認めた。

n=280	総線量	年齢	KPS	腫瘍 摘出率	病理 組織	TMZ 併用	腫瘍径
年齢	0.04						
KPS	0.043	-0.2					
腫瘍摘出率	0.13	0.098	0.04				
病理組織	0.032	0.15	-0.079	0.045			
TMZ の併用	-0.19	-0.13	0.045	-0.12	0.069		
腫瘍径	0.098	-0.013	-0.11	-0.18	0.0056	0.021	
放科初診'90 前	0.22	0.31	-0.11	0.11	0.056	-0.71	0.014

放射線科初診日と TMZ 使用の間に強い相関関係を認めたため、放射線科初診年は多変数解析のモデルから除外した。

OS に対する予後因子の寄与を Cox 比例ハザードモデルによる単変数解析で検討した結果を表 9 左側に示す。腫瘍径による OS の予後に差は認めなかった。多変数解析のための予後因子の検索として行った Wald 統計量に基づくステップワイズの変数増減法による逐次選択法において、年齢、病理組織、KPS、腫瘍摘出率、TMZ を用いた同時化学放射線療法の実施による OS への寄与が同定された(表 9 右側)。同様に PFS での結果を表 10 に示す。年齢、病理組織、原発部位がテント上、腫瘍摘出率 95%以上で PFS が改善するモデルを得た。総線量は OS についても PFS についても予後に有意に影響していなかった。

年齢、KPS、腫瘍摘出率、病理診断に関しては Bonferroni 調整した有意水準 $\text{probability} < 0.05/8 = 0.0065$ 及び $\text{probability} < 0.05/5 = 0.01$ を用いた。

表 9：予後因子の OS への寄与の単変量・多変量解析(Cox 比例ハザードモデル)

単変量改正では年齢、病理組織、KPS、基底核を除くテント上原発、腫瘍摘出率、照射時の TMZ 同時併用が有意に予後に寄与していた。多変数解析では、より年齢が高く、病理組織が GBM で、KPS が低く、切除率が生検・部分切除までで、TMZ の同時併用がない症例で OS は短縮した。総線量は予後に寄与しなかった。

OS	人数	Univariate			Multivariate			
		HR	(95% CI)	p	HR	(95% CI)	p	
性別 (女性 vs 男性)	83 vs 159	1.04	(0.76-1.42)	0.821				
年齢		1.01	(1.01-1.02)	<0.001*	1.02	(1.01-1.03)	<0.001*	
病理組織 (GBM vs AA)	212 vs 93	1.93	(1.42-2.63)	<0.001*	1.88	(1.27-2.78)	0.002*	
KPS		0.97	(0.96-0.98)	<0.001*	0.97	(0.96-0.99)	<0.001*	
腫瘍径		1.02	(0.93-1.11)	0.733	1.18	(0.99-1.26)	0.066	
原発部位	視床	13 vs 187	1.86	(1.02-3.38)	0.043			
	側頭葉	44 vs 156	1.08	(0.75-1.58)	0.672			
	テント上	163 vs 38	0.42	(0.28-0.63)	<0.001*	0.56	(0.34-0.72)	0.03
腫瘍摘出率 (STR/GTR vs 生検/部切)	129 vs 171	0.58	(0.44-0.77)	<0.001*	0.49	(0.33-0.71)	<0.001*	
照射時同時化学療法 (併用あり vs なし)	192 vs 19	0.61	(0.36-1.04)	0.067	2.83	(1.32-6.05)	0.007	
照射時の TMZ (併用あり vs なし)	81 vs 224	0.67	(0.50-0.92)	0.012*	0.5	(0.34-0.72)	<0.001*	
総線量 (標準線量 vs 高線量)	194 vs 111	0.93	(0.71-1.23)	0.617				
放射線科初診日(年)		0.998	(0.98-1.01)	0.829				

表 10：予後因子の PFS への寄与の単変量・多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル)
 単変解析では年齢、病理組織、KPS、原発部位、原発部位、腫瘍摘出率、化学療法の併用の有無が予後に寄与していた。多変量解析では年齢が高く、GBM で、基底核やテント下原発で、生検・部分切除までの場合で PFS が短縮した。総線量は予後に寄与しなかった。

PFS	人数	Univariate			Multivariate		
		HR	(95% CI)	p> z	HR	(95% CI)	p
性別 (女性 vs 男性)	83 vs 159	1.01	(0.73-1.39)	0.972			
年齢		1.02	(1.01-1.03)	<0.001*	1.02	(1.01-1.03)	0.001*
病理組織 (GBM vs AA)	212 vs 93	1.97	(1.44-2.70)	<0.001*	2.04	(1.38-3.05)	<0.001*
KPS		0.98	(0.967-0.99)	<0.001*	0.99	(0.98-1.0)	0.057
腫瘍径		1.009	(0.91-1.12)	0.866			
原発部位	視床	13 vs 187	2.64	(1.49-4.69)	0.001*		
	側頭葉	44 vs 156	1.13	(0.78-1.64)	0.52		
	テント上	163 vs 38	0.38	(0.28-0.57)	<0.001*	0.48	(0.30-0.77)
腫瘍摘出率 (STR/GTR vs 生検/部切)	129 vs 171	0.58	(0.44-0.78)	<0.001*	0.52	(0.36-0.75)	<0.001*
照射時の同時化学療法 (併用あり vs なし)	192 vs 19	0.5	(0.29-0.84)	0.009*			
照射時の TMZ (併用あり vs なし)	81 vs 224	0.98	(0.72-1.31)	0.874			
総線量 (標準線量 vs 高線量)	194 vs 111	0.9	(0.68-1.20)	0.467			
放射線科初診日(年)		1.01	(1.0003-1.03)	0.046			

効果量と検出力の評価

総線量を標準線量・高線量の二値変数として固定で組み込んだ条件で、305 例中、できるだけ多くの症例を組み込んだモデルとなるように年齢、KPS、腫瘍摘出率、病理組織、腫瘍径、照射時の TMZ の使用有無からステップワイズ法で作成した（表 11）。同様に総線量を組み込んだ PFS の多変量解析結果を表 12 に示す。PFS においては原発部位がモデルに含まれたため、原発部位欠損値を除外した解析となっている。

表 11：総線量を組み込みの OS への寄与の Cox 比例ハザードモデルの多変量解析
総線量は OS の有意な予後因子ではなく、効果量は HR 0.94 だった。

観察数：280 イベント数：205	HR	標準誤差	P	HR 95%CI
総線量（高線量:1 標準線量:0）	0.94	0.14	0.7	0.70 - 1.26
年齢	1.01	0.0044	0.002	1.01 - 1.02
腫瘍摘出率（STR/GTR:1 生検/部分切除:0）	0.61	0.093	0.001	0.49 - 0.82
病理組織（GBM:1 AA:0）	2.0	0.34	<0.001	1.4 - 2.7
KPS	0.98	0.0047	<0.001	0.97 - 0.99
TMZ（併用:1 非併用:0）	0.55	0.95	0.001	0.39 - 0.77

表 12：総線量を組み込みの PFS への寄与の Cox 比例ハザードモデルの多変量解析
総線量は PFS の有意な予後因子ではなく、効果量は HR 1.2 だった。

観察数：178、イベント数：144	HR	標準誤差	P	HR 95%CI
総線量（高線量:1 標準線量:0）	1.20	0.20	0.28	0.86 - 1.67
年齢	1.02	0.0047	<0.001	1.01 - 1.02
腫瘍摘出率（STR/GTR:1 生検/部分切除:0）	0.46	0.84	<0.001	0.32 - 0.66
病理組織（GBM:1 AA:0）	2.1	0.4	<0.001	1.43 - 3.03
原発部位（テント上:1 テント下・基底核:0）	0.41	0.87	<0.001	0.27 - 0.62

Cox 比例ハザードモデルにおける効果量はハザード比をそのまま用いる。線量増加の効果量をハザード比と、本研究の観察集団における総線量の違いによる OS の差についての検出力は、第一種過誤 (α エラー) を 0.05 として、ハザード比 0.94、標準誤差 0.412、イベント発生率 205/280 を用いて、検出力を算出すると 0.41 であった。一般的に求められる検出力 0.8 を達成するのに必要だった症例数を推定すると、イベント発生率が再現されるという前提で、効果量や σ も不変とする前提では 643 例であった。

同様に総線量の違いによる PFS の差についての検出力は、効果量をハザード比 1.20、標準誤差 0.204、標本数 178、イベント発生率 144/178 を用いて、 α エラーを 0.05 として検出力 0.55 であった。検出力 0.8 を達成するのに必要だった症例数の推定値は 310 例だった。

上記の Cox 比例ハザードモデルの使用に関して、多変数解析における比例ハザード性の包括的検定として scaled Schoenfeld の残渣検定を行い、各予後因子及び包括的検定においてもモデルの比例ハザード性が成立していることを確認した。

3.4 治療効果の評価

OS 及び PFS について、高線量群を介入群、従来線量群を非介入群として年齢、KPS、腫瘍摘出率、PFS は原発部位も共変数とするモデルで病理組織に分けて算出した ATE (Average treatment effect) 及び POMs (potential-outcome means) の推定結果を表 13 にまとめた。ここで POMs は仮想的に全例で介入がなかった場合に回帰式

から推定されるイベントまでの時間である。ATE は仮想的に全例で介入が行われた場合に回帰式から推定されるイベントまでの時間変化の効果量である。いずれも統計的に有意な効果は示されなかった。GBM の OS で見ると、全例標準線量で照射したときに推定される OS の推定値が 25.8 ヶ月（95%CI：18.3～33.4 ヶ月）で、高線量照射に変更することで期待される予後の延長効果が 2.3 ヶ月（95%CI：-10.7～15.2 ヶ月）だった。実際の GBM197 例の OS は平均 20.5 ヶ月、中央値は 15.9 ヶ月である。

PFS について、原発部位がモデルに入っているが、古い症例では欠損値が多いため比較的新しい症例に限られる都合で、観察対象症例が新しい症例に偏って観察症例数が減っている。

表 13：治療効果の OS 及び PFS のに与える寄与の推定値

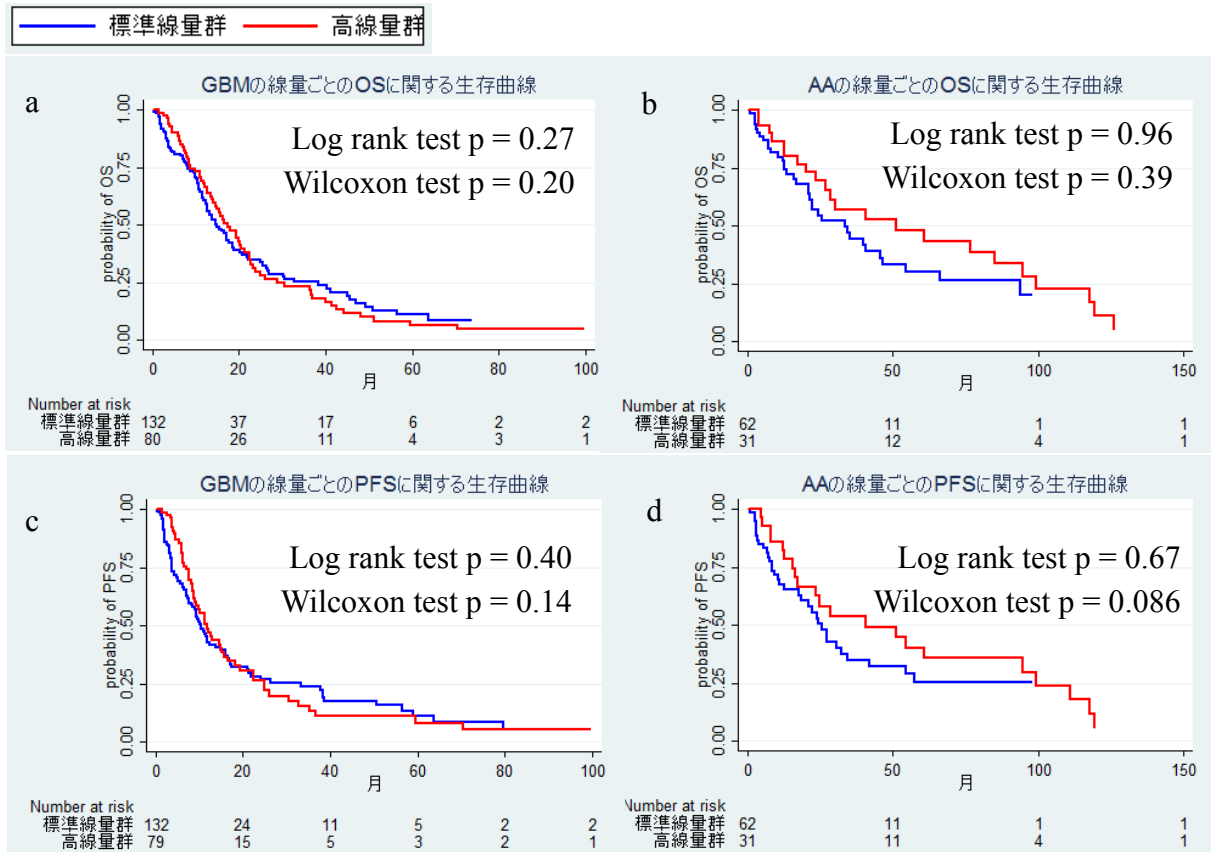
		ATE	p	ATE[95%CI]	POMs	POMs[95%CI]	obs	OS mean	MST
OS	全集団	5.5	0.48	-7.4 - 18.3	32.7	24.6 - 40.7	280	26.2	20.2
	GBM	2.3	0.34	-10.7 - 15.2	25.8	18.3 - 33.4	197	20.5	15.9
	AA	8.9	0.69	-16.4 - 34.2	50.4	29.6 - 71.2	83	39.8	35.4
PFS	全集団	-1.7	0.83	-20.3 - 16.1	33.1	21.8 - 44.4	196	22.8	12.4
	GBM	-1.8	0.82	-17.5 - 13.9	25.5	15.7 - 35.2	139	19.2	10.5
	AA	1.6	0.96	-63.4 - 66.7	59.9	14.5 - 105	57	31.4	23.5

層別解析

病理組織ごとに総線量で分けた OS および PFS の生存曲線を図 14 に示す。有意水準 0.05 で有意な差は認めなかった。

図 14: AA 及び GBM ごとの線量で分けた OS と PFS に関する生存曲線

AA 及び GBM の標準線量・高線量群の OS および PF において、総線量による予後に有意差を認めなかった。



3.5 高線量群 vs. 標準線量群に分けた背景因子の差

本研究では、後ろ向き解析により総線量による治療効果の違いを検討することを目的としている。時代と共に処方線量に変遷したことから、各処方線量における内部妥当性の検討と、次節の PSM による症例抽出前の準備として、背景因子の偏りを確認した（表 14）。ここでは連続変数は不等分散の t 検定（表 14 では un t と表記）、カテゴリー変数は χ^2 自乗検定で偏りを検討した。

高線量群と標準線量群の間の比較として、全例及び病理診断ごとに不等分散に t 検定及び χ^2 検定を用いて群間比較を行った結果を表 7 に示す。有意な偏りを認められたのは①AA 群において腫瘍切除率が 95%未満の GTR/STR で高線量が多い、②より大きな GBM では高線量が多い（腫瘍径平均は高線量群 4.66cm と従来線量群 4.23cm）、③全群及び GBM 群内において、TMZ 群で標準線量が多い、④全群において 40 歳未満で標準線量が多い、⑤全群で視床原発への高線量が少ない、の 5 点であった。

表 14：線量群間の特徴量の偏りの検証

性別、平均年齢、KPS、側頭葉原発、照射時化学療法併用有無に偏りはなかった。大きな GBM では高線量が多く、視床・基底核、テント下で標準線量が多く、腫瘍切除率が高いと高線量群が多く、TMZ では標準線量群が多かった。

		Total			AA			GBM			検定
		高線量	標準線量	p	高線量	標準線量	p	高線量	標準線量	p	
性別	女	30	53	0.28	7	18	0.40	23	35	0.42	χ^2
	男	69	90		20	33		49	57		
年齢	平均[歳]	50.3	48.7	0.43	47.9	43.5	0.24	51.2	51.2	0.99	un t
	70歳以上	7	28	0.032*	4	8	1.0	3	20	0.01*	χ^2
70歳未満	104	166	27		54	77		112			
	60歳以上	32	67	0.31	7	15	0.86	25	52	0.23	χ^2
	60歳未満	79	127		24	47		55	80		
	50歳以上	63	99	0.34	14	23	0.45	49	76	0.60	χ^2
	50歳未満	48	95		17	39		31	56		
	40歳以上	88	126	0.008*	21	33	0.18	67	93	0.029*	χ^2
	40歳未満	23	68		10	29		13	39		
KPS	平均[%]	76.7	75.6	0.42	78.3	77.1	0.71	76.1	74.9	0.45	un t
	70%以上	81	131	0.95	21	43	0.56	60	98	0.65	χ^2
70%未満	22	39	8		12	14		27			
	80%以上	64	106	0.59	19	32	0.51	45	74	0.82	χ^2
	80%未満	39	74		10	23		29	51		
	90%以上	35	47	0.16	14	20	0.29	21	27	0.28	χ^2
	90%未満	68	133		15	35		53	98		
	100%	2	7	0.37	0	3	0.20	2	4	0.84	χ^2
	100%未満	101	173		29	52		72	121		
腫瘍径	平均[cm]	4.59	4.28	0.10	4.43	4.41	0.94	4.67	4.23	0.049*	un t
	3.5cm以上	80	137	0.58	22	42	0.89	58	95	0.45	χ^2
3.5cm未満	26	52	9		16	17		36			
	4cm以上	74	129	0.78	18	42	0.17	56	87	0.22	χ^2
	4cm未満	32	60		13	16		19	44		
	4.5cm以上	54	89	0.53	14	30	0.56	40	59	0.25	χ^2
	4.5cm未満	52	100		17	28		35	72		
	5cm以上	50	82	0.53	13	27	0.66	37	55	0.31	χ^2
	5cm未満	56	107		18	31		38	76		
原発部位	テント上(基底核除く)	73	90	0.001*	16	29	0.17	57	61	0.003*	χ^2
	テント下及び基底核	6	32		2	11		4	21		
	視床	1	12	0.016*	0	5	0.12	1	7	0.076	χ^2
	視床以外	78	110		18	35		60	75		
	側頭葉	23	22	0.083	4	6	0.50	19	16	0.11	χ^2
	側頭葉以外	56	100		14	34		42	66		
腫瘍切除率	STR/GTR	55	74	0.029*	16	19	0.036*	39	55	0.23	χ^2
	生検/部切	52	119		14	43		38	76		
cCRT	cCRT	80	112	0.39	20	40	0.50	60	72	0.16	χ^2
	照射単独	6	13		2	2		4	11		
TMZ	TMZ併用あり	69	61	0.001*	26	18	0.15	51	48	0.002*	χ^2
	TMZ併用なし	17	64		16	4		13	35		

3.6 傾向スコアマッチング

年齢、KPS、照射時の TMZ 併用の有無、照射時の化学療法併用の有無、原発部位の視床あるいは側頭葉、原発の有無、放射線科初診日、性別、腫瘍摘出率、病理組織傾向スコア推定のための回帰解析の logit モデルの結果を表 15 に示す。このモデルを用いて傾向スコアマッチングを行った。

表 15 : 傾向スコア作成に用いた logit モデル

	オッズ比	95%CI 下限	95%CI 上限	P 値
年齢 (60 歳以上・未満)	0.837	0.41	1.73	0.63
KPS (80%以上・未満)	1.01	0.50	2.04	0.99
TMZ	3.08	1.10	8.63	0.032
ケモの併用	0.0827	0.013	0.52	0.0080
視床原発	0.293	0.038	2.27	0.24
腫瘍	0.916	0.46	1.84	0.81
初診日	0.595	0.2	1.66	0.32
性別	1.01	0.48	2.12	0.98
摘出率	0.446	0.22	0.92	0.029
側頭葉原発	0.472	0.21	1.04	0.063
病理	1.64	0.74	3.65	0.225

1992 年以前の症例で当院の共通 ID がなく、年齢などの情報が欠けている 63 症例は回帰モデル作成時に除外されるため、最終的に標準線量群 67 例と高線量群 67 例での比較となった。

各群のマッチングスコア

マッチ前後の各背景因子の偏りの変化について表 9 に示す。TMZ の同時併用や放射線科初診日についてはマッチ後も χ^2 乗検定の p 値が有意水準 0.05 を僅かに上回る程度であったが、マッチ前に認めていた部位、腫瘍切除率、TMZ の同時併用、放射線科初診日についての偏りはマッチ前に比較してマッチ後に改善を認めた。

表 16 : マッチ前後の偏りのまとめ

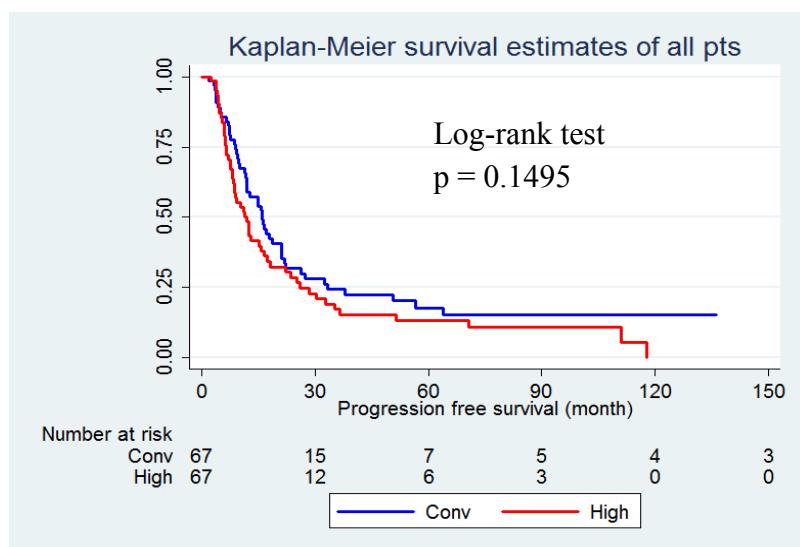
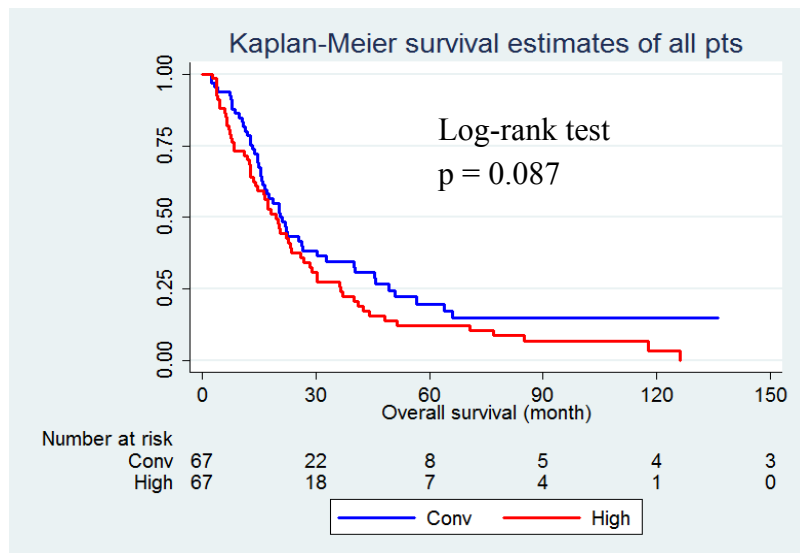
マッチ前に認めていた部位、腫瘍切除率、TMZ の同時併用、放射線科初診日についての偏りがマッチ後に改善した。

背景因子	マッチ前		p	マッチ後		p
	高線量群	標準線量群		高線量群	標準線量群	
性別			0.28			0.58
女性	30	53		20	23	
男性	69	90		47	44	
年齢			0.79			0.68
平均	50.3	48.7		52.7	51.4	
SD	14.4	18.7		13.6	17.4	
病理組織			0.46			0.56
AA	31	62		17	20	
GBM	80	132		50	47	
原発部位①			0.001			0.44
テント上	73	90		60	57	
テント下・基底核	6	32		7	10	
原発部位②			0.016			0.61
視床	1	12		1	2	
視床以外	78	110		60	64	
原発部位③			0.066			0.5
側頭葉	23	22		19	17	
側頭葉以外	56	100		42	49	
腫瘍径			0.95			0.93
平均	4.6	4.3		4.71	4.3	
SD	1.6	1.4		1.74	1.4	
腫瘍切除率			0.029			0.73
STR/GTR	55	74		27	38	
生検/部切	52	119		40	29	
cCRT			0.39			0.56
RT 時化療併用あり	80	112		65	66	
RT 時化療併用なし	6	13		2	1	
TMZ			0.001			0.066
RT 時 TMZ 併用あり	17	64		17	27	
RT 時 TMZ 併用なし	94	130		50	40	
KPS			0.72			0.15
平均	76.7	75.6		74.8	77.2	
SD	13.7	14.1		12.5	14.3	
放射線科初診日			<0.001			0.083
2002 年以前	68	54		36	26	
2002 年以降	43	130		31	41	

PSM に基づく効果の推定

図 15 に、PSM 後の線量群間の OS および PFS の Kaplan-Meier 曲線による比較をしめす。マッチングした標準線量 67 例と高線量 67 例で OS 及び PFS において統計的有意な差は認めなかった。

図 15 : PSM 後の OS 及び PFS の線量群間比較
OS、PFS 両者において高線量群と標準線量群で予後に有意差を認めなかった。



3.7 副作用

治療後2年以上生存した63症例中4例にグレード3以上の重篤な晩期毒性を認められた。3例は高線量群で、1例目は13ヶ月後に痙攣重積、2例目は6ヶ月後に脳壊死、脳浮腫、脳出血をきたしてオンマイヤチューブを留置した。3例目は57ヶ月後に急性リンパ性白血病を発症した。

標準線量群では1例で骨髄異形成症候群から急性骨髄性白血病、Sweet病、偽膜性腸炎を発症した。

放射線照射の有害事象として懸念される脳壊死について、本研究の「造影検査で造影増強域の出現が確認され、ステロイド投与などの対症的治療の他は、維持化学療法の変更無しに画像所見上の増悪を認めなかった」という定義を満たす脳壊死症例は表17の5例であった。

表 17：脳壊死を来した症例

脳壊死を来した症例においては80 Gy以上の症例が多い。

放科初診	年齢	性別	病理組織	併用化学療法	総線量 [Gy]	発症間隔†[月]
1990	36	M	AA	ACNU	80	10
1998	38	M	AA	ACNU	80	30
1999	30	F	AA	ACNU	80	72
2008	58	M	GBM	TMZ	80	5
2011	75	F	GBM	TMZ	60	22

†：照射終了日から画像上脳壊死の変化を認めるまでの期間

第4章 考察

4.1 処方線量が治療効果に与えた影響

本研究の観察期間中央値は、GBMの高線量群で15ヶ月（1.5-300.3月）、標準線量群で11.9ヶ月（0.3-151.8月）、AAの高線量群で28.5ヶ月（3.2-336月）、標準線量群で20.6ヶ月（1.1-183月）であった。

2005年に報告された当院の治療成績においては、GBMの予後がMSTは60 Gyの標準線量群で12.4ヶ月（95%CI: 10.6-14.8月）、80-90 Gyの高線量群で16.2ヶ月（95%CI: 12.8-19.6月）であった。PFSのMSTは標準線量群で7.2ヶ月（95%CI: 4.0-10.4月）であり、高線量群で7.0ヶ月（95%CI: 5.0-9.8月）であった[55]。

しかし症例を増やして解析した結果、単にTMZ併用症例のみで高線量と標準線量を比較してもAA及びGBMそれぞれにおいて差は認められなかった。本研究ではGBMの予後がMSTは標準線量群で14.9ヶ月（95%CI: 12.4-18.5月）、高線量群で17.4ヶ月（95%CI: 13.8-21.4月）であった。PFSの中央値は標準線量群で10.3ヶ月（95%CI: 8.27-13.7月）であり、高線量群で11.8ヶ月（95%CI: 8.7-15.8月）であった。MSTの値でみるとGBMにおいてOS、PFSともに全て延長している。しかしLog-rank検定でもOS、PFSともに線量増加による有意な予後の改善は示されなかった。

臨床的にも差がないかどうかの因果関係を検討するにあたって、効果量と検出力を行った。本研究は打ち切りのあるデータであるため単純に生存期間の延長効果に関する回帰分析はできないため、Cox比例ハザードモデルを用いた上での検出力推定を行った。結果、OS、PFSそれぞれ検出力は0.41、0.55で十分な検出力が得られ

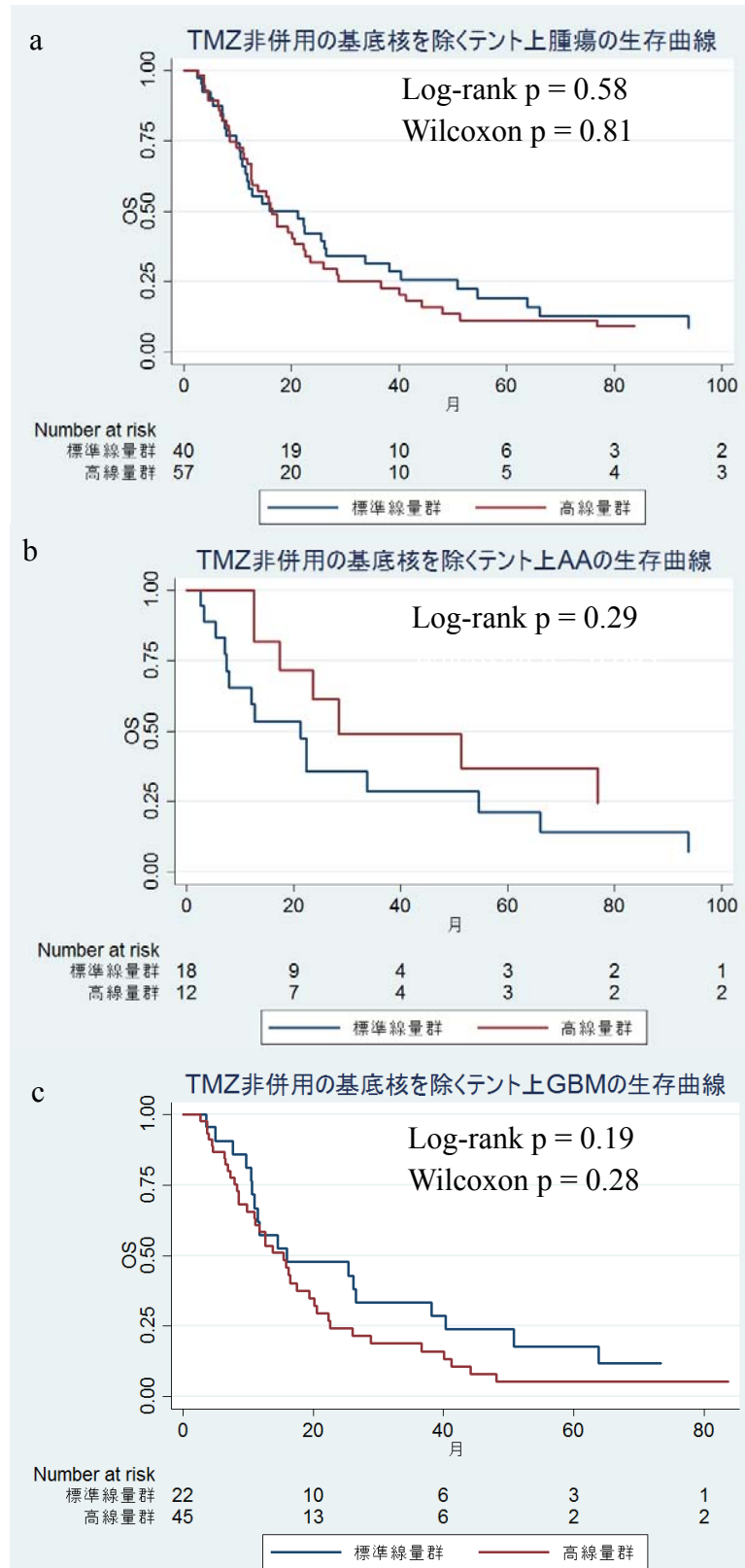
なかった。Cox 比例ハザードモデルにおける効果量はハザード比なので、線量増加によるハザード比が OS について 0.94、PFS について 1.20 という結果について臨床的な意義をつかみにくい。ここで治療効果について比較的新しい統計手法である ATE を用いて評価した。これは多変数解析の結果から重回帰モデルを作成し、この重回帰モデルを使用して、仮想的に介入がまったくなかった場合と全例介入した場合のイベントまでの期間を算出するもので、治療効果をイベントまでの時間の変化として効果を記述できる。統計的に有意ではないものの、高線量処方による OS の延長効果は GBM で 2.3 ヶ月、AA で 8.9 ヶ月程度に見積もられた。95%CI でみるとばらつきが非常に大きく、あくまで参考値であるが、2.3 ヶ月の予後延長効果が期待できるのであれば、GBM に対する高線量照射を試みる価値はあるかが議論になり得る。イベント発生率が同一という仮定でこれから高線量照射を実施して症例数を増やして解析した場合に、得られる線量増加による予後改善効果が 2.3 ヶ月と期待できるか、という議論においては、現在は TMZ 使用症例が中心であることから躊躇われる。

高線量照射の予後改善効果を縮小させた可能性として最も考えられるものは照射以外の背景因子や化学療法の変化である。テント上腫瘍への線量増加で予後延長が見られた 2005 年の報告との結果の相違について、検討のために基底核を除くテント上原発症例や、TMZ を使用していない群での層別解析を行った。原発部位が欠損値の症例を除外し、照射時に TMZ を併用していない症例に絞った場合、基底核を除くテント場原発で、総線量による OS を比較すると図 16 のようになった。GBM 症例

で見ると MST はほぼ差はなく、18 ヶ月以降では標準線量群において予後が良い傾向がみられた。AA 症例で見ると高線量群で予後良好であった。

図 16：照射時 TMZ 非併用の基底核を除くテント上原発の総線量による OS の比較

a) GBM+AA、b) AA のみ、c) GBM のみでの線量による比較。有意ではないが、GBM では標準線量で、AA では高線量群で予後が良い傾向が見られた。



一方、原発部位が欠損値の症例を除外した上での TMZ 併用症例でみると、基底核を除くテント上原発で、GBM では総線量による生存に差はなく、AA では標準線量においては高線量群が 4 例のみだが、標準線量において予後良好であった。原発部位によらず TMZ 併用した GBM 症例全体でも同様に差は認めなかった (図 17)。

図 17 照射時 TMZ 併用症例の基底核を除くテント上腫瘍の総線量による生存比較

- a) AA+GBM での線量による比較。有意ではないが、標準線量で予後が良い。
- b) AA のみでの線量による比較。高線量群が 4 例のみであるが、標準線量で予後良好
- c) GBM のみでの線量による比較。線量による予後の差はない
- d) TMZ 併用した全 GBM 症例の予後による比較。線量による予の差はない。

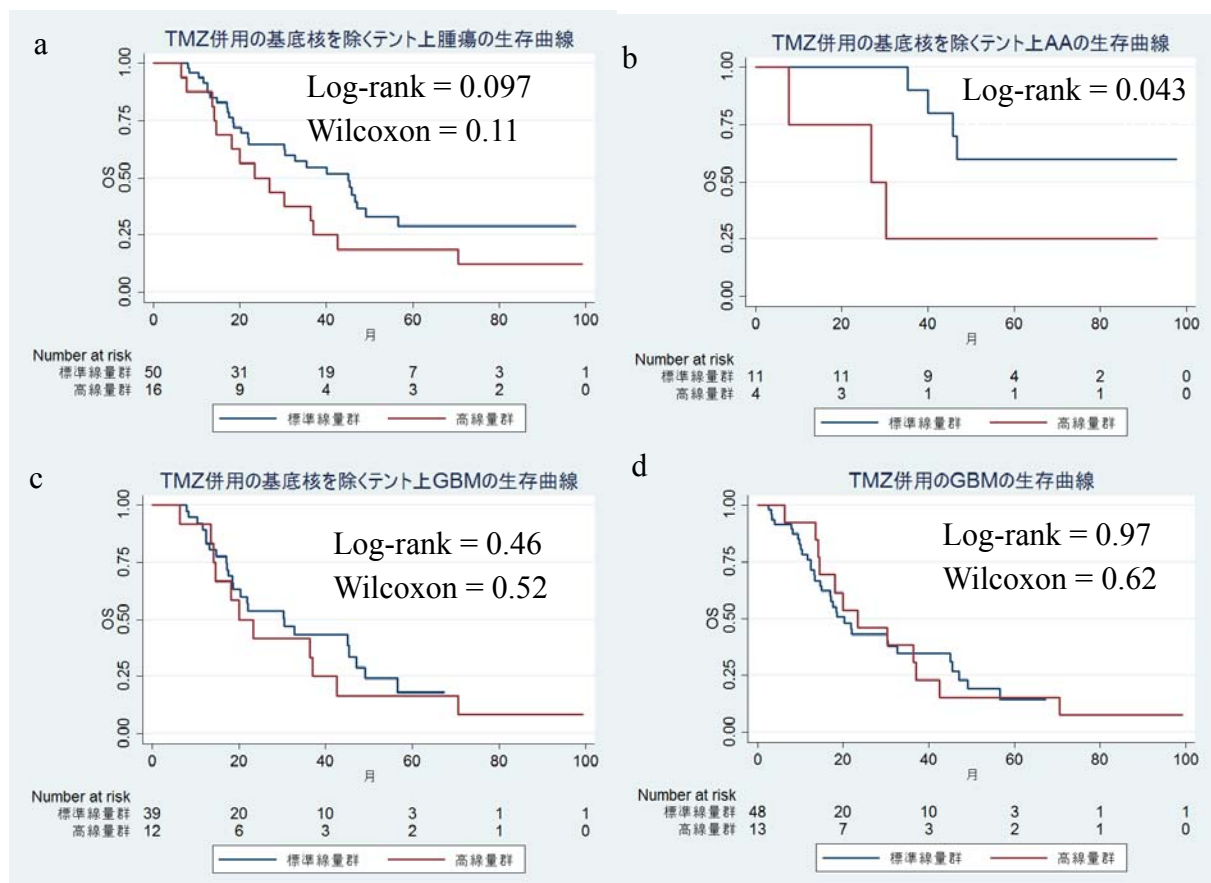


図 16c のように主に ACNU 併用である TMZ 非併用の基底核を除くテント上の GBM 症例で、有意ではないが線量増加により長期的には予後が不良となる傾向が伺われる。図 17cd のように TMZ 併用の GBM 群では線量の多寡によらず生存曲線はほぼ一致しており、後療法としての cCRT で TMZ 併用が第一選択である現在においては線量増加を行っても予後改善効果が得られない可能性が高い。さらに後述のように脳壊死が高線量群で多かったことから、現状においては一律での高線量照射を新たに追加する意義は小さい。高線量照射を今後行っていくには症例を限定する必要がある。

腫瘍摘出率を見ても 2000 年以前より以降のほうが TMZ 併用の標準線量群と ACNU 併用の高線量群の比較となって、高線量照射の治療効果が TMZ の治療効果でマスクされている可能性がある。TMZ 以外の要素についても、時代が下るほど救済治療の選択肢も増えており、高線量群が古い時代の症例ばかりになったことが交絡している可能性がある。

これらの交絡を回避するために多変量解析及び傾向スコアマッチングを用いて標準線量群と高線量群を比較した。表 16 に示されるように、線量群間の偏りは補正されているが、高線量群は標準線量群と比較して OS、PFS の有意な改善を認めなかった。

一方で、2005 年の報告と比較して、観察期間から生存期間中央値に至っていなかった AA の高線量群を除いて、OS、PFS の MST は改善していた。全体の生存期間が延長したことによって、線量増加による予後改善効果がマスクされた可能性がある。ただし 2 年以上生存した症例において高線量群で重篤な有害事象が目立つこと

から、OS が伸びた結果、放射線治療の晩期障害が出現している可能性も否定できない。

基底核を除くテント上の GBM では標準線量群の MST が 26.2 ヶ月（95%CI、17.2-40.3）と長く、高線量を処方することでむしろ予後が悪化している。一方で基底核及びテント下の GBM では標準線量群の MST が 12.6 ヶ月（95%CI、4-13.7）と短い。高線量群の予後改善効果について本研究では有意差は無く、効果量もわずかであると推定されたが、腫瘍の遺伝子変異や全身状態から化学療法が実施できない場合など、予後不良の集団に対しては線量増加により予後延長が得られる可能性があり、高線量を照射する臨床的意義については別途検討する余地がある。

腫瘍の遺伝子異常として IDH1 の変異の有無[62-63]や染色体 1 番短腕と 19 番長腕の同時欠損（1p19q 共欠損）が強い予後因子であると報告され[64-65]、WHO 診断基準が 2016 年の改訂第 4 版には病理組織像より遺伝的因子を優先して診断を行うという形で反映された[11]。その他に腫瘍の p53 経路や MGMT のメチル化の有無などが予後因子として報告されている。

当院症例においては 2004 年以降で一部の症例で IDH 変異が解析されているが、IDH の検索は本邦では未だ保険診療ではなく、まもなく標準線量での照射に統一されたため本研究ではこれらの遺伝子変異は解析対象としなかった。

今後肺癌などのように腫瘍の遺伝子変異の検索が保険診療に組み込まれ、治療前から腫瘍因子から予後不良と考えられる場合には、放射線治療の線量増加が予後の改善に寄与する可能性がある。高精度放射線治療によりリスク臓器を避けて線量集

中性を高め、放射線治療の線量増加に予後の改善を目指すことは今後の課題の一つである。

対象疾患の年代による影響

本研究では過去 30 年ほどの間に治療した症例を対象とするため、放射線治療技術の各発展段階の症例を含む。1985 年以前の症例を中心に放射線治療の実施記録が失われており、照射技術の詳細について本研究で解析する事項は限られるが、放射線治療の変遷と現在の標準的な照射方法について記載する。

当院の GBM、AA に対する処方線量は、60 Gy、70 Gy、80 Gy、90 Gy 処方と時代によって処分量は変遷している。60 Gy 処方と 80 Gy 処方が多いが、そのどちらを選択するか患者の希望を勘案して、拡大局所照射、局所照射が完了し合計 60 Gy に達するまでの約 6 週間をかけて決定していた。

照射時期と処方線量の間関係を見ると、80 年代にかけては 60-70 Gy が多く、90 年代に入って 80 Gy 処方が増え、2006 年に TMZ が一般に可能になってもしばらくは 80 Gy 処方も 60 Gy 処方も継続している。1985 年以前の照射録が廃棄された関係で 1984 年以前の具体的な処方線量は不明な症例が多く、診療記録を参照できない症例については以前の報告のデータに基づいて高線量群、標準線量群での比較を用いたが、性別や化学療法の使用の有無など多くのデータは欠損値扱いになった。

放射線科初診日 1990 年以前と以後において、PFS について Log-rank 検定で有意差は無いが、Kaplan-Meier 曲線において明らかに形状が異なっている。これについては、MRI 画像診断の機器の向上によるスループット向上により画像撮影頻度が増加した結果、より早期に病勢進行を画像的に検出できるようになった影響を考える。

背景因子のばらつき

Stupp の報告[66]以降、GBM への TMZ 併用放射線治療における標準線量は 60 Gy とする考え方が広く受け入れられている。本研究でも TMZ 使用開始後に GBM 症例で高線量を照射した症例は 13 例に過ぎず、相対的に TMZ 併用症例に標準線量照射群が多かった。

ある程度背景因子のバラツキはあるものの、既に報告されているリスク因子として病理組織像、腫瘍切除率、KPS、年齢は本研究でも重要な予後因子として再現された。

傾向スコアマッチングについて

交絡の影響を回避するための方法として PSM を実施した。

本研究では可能な限り過去に遡り、当院における AA、GBM 症例を遡及的に解析したが、PSM においては全ての割当変数と共変数においてデータ欠損のある症例は使用できないため、処方線量の判明している症例のみを解析した。よって比較的臨床が最近行われた症例が多くなった。2005 年の報告[55]の集団とは、一部重複はあるが治療時期が異なる症例に対して解析を行っている。

PSM 前後において背景因子の偏りは改善することが確認された。ただし、PSM では観察後に割付を行うため、割付変数と自体の共変量にもともと大きな偏りがある本研究においては十分な修正を行うことは困難であった。TMZ の使用に関して、もともと TMZ 使用症例の大部分が標準線量を処方されているため、マッチング後のバ

ランスチェックでも TMZ 併用の有無や放射線科初診日については完全な偏りの修正はできなかった。

傾向マッチング後でも高線量群と標準線量群で線量増加による有意な予後の改善は認められなかった。

4.2 先行研究との比較

総線量の増加

本研究と先行研究の比較を表にまとめる。1974年から1979年にかけて、RTOG (The Radiation Therapy Oncology Group) と ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の共同で悪性神経膠腫に対して全脳照射 60 Gy、全脳照射 60 Gy + 局所照射 10 Gy、全脳照射 60 Gy + BCNU、全脳照射 60 Gy + DTIC (dacarbazine) の4腕で比較した第三相試験が実施された (RTOG 7401/ECOG 1374)。40~60歳の症例に BCNU を追加することで 2yOS が 8%から 22%に改善したが、60 Gy と 70 Gy の線量増加による予後の改善は認められなかった[49]。また 2001年の報告で GBM に対して 59.4 Gy/33 分割 (1 回線量 1.8 Gy) と、70.4 Gy/44 分割 1 日 2 回照射 (1 回線量 1.6 Gy) の加速過分割照射の比較で予後に差を認めなかった[24]。この研究では線量増加とは別に DFMO (difluoromethylornithine) という薬剤の効果を確認する目的で線量増加と DFMO 併用それぞれで分けた 4 腕に分けて研究されたが、DFMO の有無によらず線量増加の効果は認めていない。

RTOG98-03 で実施した BCNU と同時併用の放射線治療を 60 Gy、66 Gy、72 Gy、78 Gy の 4 群にランダムに割りつけた報告では、局所照射の PTV (planning target volume) が 75mL 未満の症例での各線量の MST が 11.6 ヶ月、11.8 ヶ月、11.8 ヶ月、19.3 ヶ月 6 で PFS の MST が 5.8 ヶ月、6.5 ヶ月、6.9 ヶ月、6.0 ヶ月であった。局所照射の PTV が 75mL 以上の症例では、MST が各線量で 9.2 ヶ月、12.3 ヶ月、10.0 ヶ月、13.9 ヶ月、PFS の MST は 3.8 ヶ月、3.0 ヶ月、4.4 ヶ月、3.2 ヶ月であった。PTV が小さい症例において、60 Gy で最も成績不良だったが、72 Gy 以上の線量増加で線量効果関係は見られなかった[67]。

表 18 先行研究との比較一覧

2005 年の当院データ報告と比較すると GBM、AA とともに標準線量、高線量それぞれにおいて MST の延長を認めた。

報告年	報告元	比較	疾患	症例数	MST (低→高線量)	線量増加効果	
1988	RTOG 7401/ ECOG 1374	60 Gy vs 70Gy vs +BCNU vs+ DTIC	RCT	MG	626	-	negative
2001	Prados	59.4 Gy vs 70.4 Gy vs 70.4 Gy + DFMO vs 59.4 Gy + DFMO	RCT	GBM	231	37 - 44 wk	negative
2005	東京大学	60 Gy vs 80-90Gy	RS	GBM/ AA	184	12.4 m→ 16.2 m 22.3 m→ NR	positive
2007	東北大学	≤60 Gy vs >60Gy	RS	AA	170	21.6 m→ 48.9 m	positive
2009	RTOG98-03	60 ~78 Gy	RCT	GBM 小 GBM 大	209	11.6 m → 19.3 m 8.2 m→ 13.9 m	partially positive
2011	Tsien	66~81 Gy,	CRM	GBM	38	20.1 m	negative
2016	Truc	70 Gy ~ 80 Gy	CRM	GBM	10	22.4 m	negative
	本研究	<70 Gy vs ≥70Gy	RS	GBM/ AA	305	14.9 m vs 17.4 m 33.8 m vs 51.3 m	negative

CRM: continual reassessment method

MG: malignant glioma

NR: not reached, wk: week, m: month

RS: retrospective study

[24,49,67,69-70,77]

東北大学で1981年から2002年までに治療したAA 170症例を遡及的に報告では、60 Gyより高線量照射した群では、処方線量60 Gy以下の群より有意に予後改善しており、手術でGTRが得られた症例においても線量増加による予後改善効果が認められた[68]。

強度変調放射線治療であるIMRT (Intensity modulated radiotherapy) を用いて標的の中に線量の多寡を意図的に作り出し、一度の照射で領域によって投与線量を変化させるSIB (Simultaneous integrated-boost) 照射を前提に連続再評価法を用いてGBM38症例に対する線量増加を行い、TMZ併用で66~81 Gyの照射を行った2011年の報告では、線量増加による生存期間の有意な改善は認めなかった[69]。同様に連続再評価法を用いて、TMZにIMRTを用いたSIB照射の線量増加を、GBM 10症例において70 Gy/2.5 Gyから80 Gy/32分割、1回2.5 Gyまで試みたTrucらの2016年の報告では、観察期間中央値33.4ヶ月でMSTは22.4ヶ月であったが、Grade 2の有害事象を10例中7割で認め、Grade 3の有害事象は低血糖1例とリンパ球減少3例で認めた[70]。

当院において、1990年から2002年までに80 Gy以上の高線量照射を実施した、テント上AAの29症例とGBMの61症例を1979年から1989年に60 Gy照射したAA 34症例とGBM 60症例を遡及的に比較して、80 Gy以上の高線量照射でOS、PFSともに改善を認めたと2005年に報告されている[55]。GBM 80-90 Gy照射群のMSTが16.2月(95%CI、12.8-19.6月)で、60 Gy照射群のMSTは12.4月(95%CI、10.0-14.8月)であった。80 Gyと90 Gyで線量による生命予後に差は認めなかった。

化学療法

GBM への線量増加を試みた先行研究では、併用する化学療法は様々である。

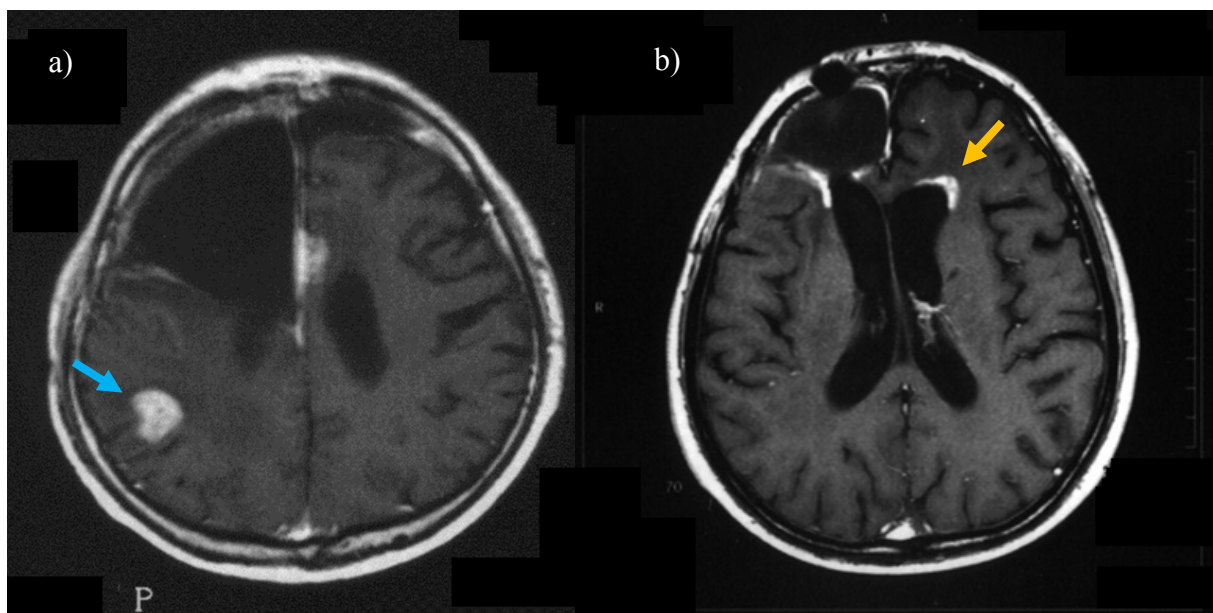
RTOG 7401/ECOG 1374 では実質的に照射単独での 60 Gy から 70 Gy 線量増加で予後改善効果を認めなかった[49]。RTOG 98-03 では BCNU との併用の上で 66 Gy から 84 Gy まで線量増加を試みて明らかな予後改善効果得られていない。2005 年の当院の報告はほぼ ACNU 併用での線量増加の成績で、60 Gy から 80 Gy への線量増加で予後の改善を認めていた。

TMZ を併用しての線量増加のとしては、高精度照射を用いた線量増加の試みが幾つか報告されている。前述の IMRT を使用した GBM に対する 66 Gy から 81 Gy まで線量増加した 38 例では、PFS の MST が 9.0 ヶ月 (95% CI、6.0–11.7) で MST は 20.1 ヶ月 (95% CI、14.0–32.5)であった[69]。本研究の TMZ 併用高線量照射をした GBM の 13 例の PFS の MST は 12.5 ヶ月 (95% CI、7.5-25.0) で、MST は 23.3 ヶ月 (95% CI、14.1-37.0) と、本研究結果とほぼ同様であった。

局所制御率の低さが線量増加の動機になっているが、当院の経験では、80 Gy 以上の高線量群において頭蓋内播種が増加する形で再発形式の変化を認めたと報告されている[71]。当院の高線量照射症例における播種再発症例の様子を図 18 に示す。高線量照射によって局所制御が改善しても OS、PFS が伸びない理由はこの播種の影響もあると考えられる。

図 18：高線量照射後に切除腔から離れた位置に播種再発した症例

- a) 腫瘍径 7cm 大の右前頭葉原発の GBM に対して術後 94Gy/47 分割照射した症例。原発部位とは離れた右後頭-頭頂葉に GdT1WI で ring enhancement を伴う播種巣 (↓) を認めた。
- b) 右前頭葉原発の GBM に対して切除後に 90Gy の照射を実施した症例。切除腔と脳室が連続している。切除腔に沿った造影増強効果とは別に、左側脳室前角に播種と考えられる病変を認めた (↓)。



予後因子

先行研究による予後因子として報告されているのは病理組織[72]、年齢、KPS、腫瘍切除率、原発部位[73]、TMZ の使用[66]、腫瘍の大きさ[67]、IDH 変異[74]、MGMT 遺伝子のメチル化[75]、p53 変異[76]、などがある。

病理組織、年齢、KPS、腫瘍切除率、原発部位、TMZ の使用に関しては本研究においてもステップワイズ法を用いた探索的な統計処理で予後因子であると確認された。先行研究の報告と一致することにより、当院データにおいて特殊な集団を見ているわけではないと推定することができる。

腫瘍の大きさについては線量増加の前向き試験の RTOG 9803 で標的体積が 75mL 以上と未満で著しく予後に差があったと報告されているが、本研究では腫瘍径に伴う予後の差は認めなかった。腫瘍の遺伝子変異に関しては解析していない。

4.3 脳壊死の評価

脳壊死に関しては、本研究独自に脳壊死を定義したが、高線量群で多くの脳壊死を認めた。

放射線治療に伴う晩期障害として最も憂慮される有害事象は脳壊死である。しかし、脳壊死が起きたかどうかを診断するのは容易ではない（図 18）。脳壊死では EGFR が高発現し、周囲に広範な浮腫を呈する事が多いが、画像所見としては造影 CT や MRI の Gd 造影 T1WI で造影増強域を認め、周囲の脳浮腫は CT では低吸収域、あるいは MRI では T2WI や FLAIR 画像で高信号域として描出される。これらの所見は腫瘍の再発において認める造影増強域を呈する腫瘍血管の豊富な腫瘍と、周囲の浮腫の所見と類似しており、画像所見上のみから鑑別することは困難である。

FDG-PET やメチオニン-PET も行われるが、必ずしも PET ではっきり鑑別することはできず、またメチオニン-PET は 2017 年 1 月現在においても保険適応は無い。

また、再発巣にも壊死成分を含むため、病理検査によって壊死像を認めただけでは脳壊死と断定できない。

救済手術として再発疑いや大きな嚢胞性脳壊死に対して開頭腫瘍切除術が行われることもあるが、可及的切除した検体の大半が壊死成分であっても、一部に腫瘍成分の残存を認めれば、残存腫瘍の再発または増悪が優先すべき問題となる。腫瘍再発は生命予後への重大な脅威であるが、脳壊死は神経症状の遷延を伴いうる有害事象であって生存を脅かすことは稀である。

これらの状況から、術後に後療法を完遂して維持療法を実施しながら経過観察をしている状況で画像上の増悪を認めた場合、まずは遂行中の維持療法を継続して FDG やメチオニンによる PET 検査や MR スペクトロスコピーによる評価を行いつつ、画像所見の変化と臨床症状の経過を確認して臨床診断として放射線脳壊死や pseudo-progression と判断されれば維持療法は継続として脳壊死に対して対症的にステロイド投与が行われ、増悪/再発と判断されれば救済治療として化学療法の変更や救済手術の検討、インターフェロン β などを行うか、最善の対症療法のみか、といった対応が行われる。VEGF (Vascular endothelial growth factor) の阻害薬であり、大腸癌や非小細胞肺癌にも保険適応のある Bevacizumab は本邦において悪性神経膠腫に適応があり、TMZ 投与中の増悪/再発に対する救済治療として使用される。一方で脳壊死においても VEGF が高発現するため、Bevacizumab によって脳壊死周囲の脳浮腫も改善し、治療反応性からの脳壊死と増悪の鑑別は困難である。脳壊死自体には Bevacizumab の適応はないが、腫瘍増悪疑いとして投与することは可能である。

本研究の対象症例の臨床期間においては MRI ではなく CT 画像で臨床が行われていた症例も多く、画像検査に時代による隔たりが大きい上に、高線量群は古い症例が多い。MRI 画像はあっても T1WI と T2WI の撮像だけで長時間を要して拡散強調像がルーチン使用されていない時代も長く、MR スペクトロスコピーは現在でも発展途上の技術である。

画像上の増悪を認めても脳壊死か増悪か判断できないため、通常はそれまでの維持療法を継続しつつ、脳浮腫による症状が強ければ適宜ステロイドを使用して経過を見る。経過観察画像でさらなる増悪が無ければ、その時点の治療を維持し、増悪があれば救済化学療法に切り替えるか、ADL の低下が著しい場合などには BSC

(best supportive care) に切り替えるなどの対応を取る。これらの管理方法を前提に、脳壊死の診断基準が無いことから、本研究においては新旧の症例について公平に評価するために「造影増強域の増悪後、ステロイド以外に化学療法の変更や追加無しに画像上の病勢進行を認めずに 1 年以上経過した症例」と定義した。1 年の経過としたのはできるだけ評価方法に恣意性を除外するためである。この定義では再発や増悪は起こしていないが、脳壊死により急に生じた嚥下障害から誤嚥性肺炎を来して死亡した場合などは脳壊死とならない可能性はあるが、脳壊死と同時期に再発や増悪を生じた場合と区別ができない。再発や増悪を来してその後画像所見上の増悪を来さずに 1 年生存する事は考えられず、この定義を満たす症例は脳壊死を起こした、と判断するのに疑義はないと考えた。

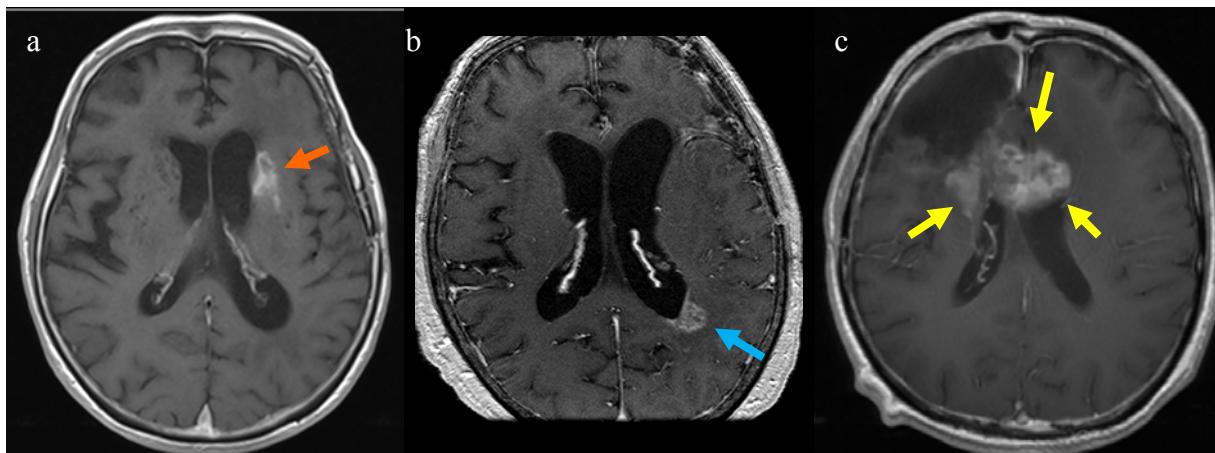
その結果、脳壊死と考えられた症例は 4 例が総線量 80 Gy 以上であり、総線量 60 Gy が 1 例のみであった。高線量群において脳壊死のリスクは上昇し、標準線量と高

線量群で成績に大差が無いのであれば、脳壊死への懸念から標準線量を用いるのが望ましいと考えられた。

図 19 造影 MRI での脳壊死、再発、pseudo-progression の画像

脳壊死、再発、pseudo-progression の画像所見は造影増強効果（↓）と浮腫の所見を呈し、画像検査のみからの鑑別は困難な場合が多い。

- a) 70 歳代の女性で、60 Gy 照射後 3 年で出現した脳壊死症例。造影増強域出現し、再発疑いだったが、その後ステロイド投与のみの無治療で 1 年半以上生存し脳壊死と判断される。
- b) 70 歳代の女性で、60 Gy 照射後 12 ヶ月で左側脳室後角に出現した造影増強域（↓）に再発を強く疑う症例。運動野や錐体路に近接し、右上下肢の不全麻痺を伴う。FDG-PET では明らかな FDG 集積は認めなかったが、巣症状の進行と画像所見の増悪から臨床的には再発と判断される。
- c) 60 Gy 照射後 6 ヶ月で切除腔に隣接した内包前脚から基底核へと広がる造影増強域（↓）を認めた 40 歳代男性。維持療法として TMZ 投与中であり、巣症状を伴わないこと、TMZ による維持療法継続して 6 ヶ月経過観察しても画像所見上の増悪を認めず、pseudo-progression と判断された。



4.4 本研究の限界

本研究は単施設の遡及的研究であり、対象症例の放射線科初診日が約 30 年に渡っている。その間に画像検査及び病理検査などの診断の発展の他、手術、化学療法、放射線治療全てにおいて発展を認めており、背景環境に関して不均衡が存在する。また当院で院内共通 ID の使用が開始されたのは 1992 年であり、それまでは科ごとに ID を管理していた。診療録が電子化したのはさらに時代が下って 2009 年 3 月からである。最大限可能な限り遡って症例を抽出したが、観察者によるバイアスは古い症例ほど、医療情報の管理の変化にあわせて非連続的に強くなっている。

また対象症例の臨床が行われた期間に、画像検査を初め診断技術の発展と普及したことから、診断される症例の年齢や PS も変化している可能性がある。有意水準 0.05 では統計的に有意ではないが、放射線科初診日 1990 年以前では 1990 年以降に比較して見かけ上 PFS がよくなって見える (図 13Dk)。画像検査の普及以前で病勢進行を画像的に確定するのに時間がかかった、CT による経過観察だったために腫瘍が描出可能になるのに MRI より時間がかかった、といった影響が存在する可能性がある。

本研究では維持療法について解析していない。2000 年以前の外来カルテが破棄されている以上、追加の解析も不可能である。維持療法が予後改善に寄与する報告がなされているが、放射線照射録には照射後の維持療法に関する記載はほとんどなく、外来カルテ及びフィルムも 2000 年以前の症例は病歴室にて廃棄されている。維持療法は時代とともに変化しており、照射時期が遅いほど予後が改善している背景の一つと推測される。

病理診断においては WHO の診断基準も 1979 年の初版から 1993 年の第 2 版、2000 年の第 3 版、2007 年の第 4 版まで変遷している。形態学的な診断としては大きな変更はないため、各時代において臨床時の病理診断を使用した。

TMZ を併用した同時化学放射線治療を実施した症例で、高線量照射を実施した症例は AA で 4 例、GBM は 13 例にとどまっており、TMZ 併用群での線量の比較において症例数としては十分ではなかった。

診断基準の変更にともなう病名の連続性について、WHO 診断基準改訂第 4 版以降と第 4 版以前の診断名が混在する場合、病名が同一でも異なる集団である可能性を考慮する必要がある。AA については IDH-wildtype で 2016 年以降の診断基準では Diffuse Astrocytoma と診断されるべきものを含む可能性がある。GBM については形態的な診断は大きく変更はなく、第 2～4 版においては、形態学的な病理診断について AOA が定義された他大きな定義の変更はないこと、本研究では臨床時点の診断基準による病理診断をそのまま使用している。IDH-mutant や IDH-wildtype いずれかのみを集団に対して本研究の結果を拡張する場合には、上記について考慮する必要がある。また、ただし、1999 年以前の症例で Astrocytoma Grade III の病理診断名で所見に乏突起星細胞腫や乏突起膠腫の成分を認める記載がある場合には、AOA 相当として除外しているが、AOA が 2016 年の改訂第 4 版で削除されている。改訂第 4 版以降では AA と診断される症例が本研究においては AO と診断されて除外されたり、あるいは改訂第 4 版で AO と診断される症例が本研究で AA として組み込まれたりしている例も一部に含む可能性がある。

19 歳以下では成人に比べて予後不良であることが報告されているが、症例の数が少ないため、小児のみで解析できなかった。本研究では 19 歳以下の症例を 5 歳から 18 歳まで 19 人含むが、これらは成人症例とまとめて解析している。

放射線治療技術の発展を解析の対象としていない。本研究の対象症例の臨床期間中に、放射線治療技術は二次元計画のコバルト 60 による照射から、直線加速器を用いた 2 次元治療計画、さらに 3 次元治療計画と発展し、3 次元治療計画はさらに固定多門から回転照射と進化し、さらに固定多門の IMRT から回転型 IMRT である VMAT まで劇的な変化を遂げた。高線量群では強度変調放射線治療は用いられていない。また放射線治療記録も完全な形では残っていない症例も多い。

第5章 結論

AA、GBMの術後放射線治療において、多変量解析では、年齢、病理組織、全身状態、腫瘍摘出率、同時化学療法が有意な予後因子であった。それらの予後因子の交絡の可能性を排しても、高線量照射による予後改善効果は認められなかった。OSおよびPFSのMSTは線量や病理組織によらず、以前の報告時より改善していた。

脳壊死症例は高線量群で多く、予後に差が無いことから、標準線量による治療がより望ましいと結論する。

引用文献

- [1] J. a Schwartzbaum, J. L. Fisher, K. D. Aldape, and M. Wrensch, “Epidemiology and molecular pathology of glioma.” *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 2, no. 9, p. 494–503; quiz 1 p following 516, 2006.
- [2] Q. T. Ostrom, H. Gittleman, J. Fulop, M. Liu, R. Blanda, C. Kromer, Y. Wolinsky, C. Kruchko, and J. S. Barnholtz-Sloan, “CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012.” *Neuro. Oncol.*, vol. 17 Suppl 4, no. Suppl 4, p. iv1-iv62, Oct. 2015.
- [3] “がん診療連携拠点病院等院内がん登録全国集計 2014年全国集計報告書,” 2016. [Online]. Available:
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/hosp_c_registry.html.
- [4] Committee of Brain Tumor Registry of Japan, “Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001–2004). 13th ed.” *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, vol. 54 (Suppl), pp. 1–102, 2014.
- [5] K. Takakura, “Report of the Brain Tumor Registry of Japan , 2001 – 2004,” no. December, pp. 2001–2004, 2013.
- [6] H. Nakamura, K. Makino, S. Yano, and J. I. Kuratsu, “Epidemiological study of primary intracranial tumors: A regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan-20-year study,” *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 4, pp. 314–321, 2011.
- [7] M. Hori, T. Matsuda, A. Shibata, K. Katanoda, T. Sobue, H. Nishimoto, and Japan Cancer Surveillance Research Group, “Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer

- Incidence in Japan (MCIJ) project.,” *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 45, no. 9, pp. 884–91, Sep. 2015.
- [8] L. and W. Ministry of Health, “Vital Statistics Japan.” [Online]. Available: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html.
- [9] D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvet, B. W. Scheithauer, and P. Kleihues, “The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system,” *Acta Neuropathol.*, vol. 114, no. 2, pp. 97–109, 2007.
- [10] C. W. Edited by Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 1*. IARC Publications, 2007.
- [11] C. W. Edited by Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition Revised, Volume 1*, 4th ed. IARC Publications, 2016.
- [12] D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, W. K. Cavenee, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, P. Kleihues, and D. W. Ellison, “The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary,” *Acta Neuropathol.*, vol. 131, no. 6, pp. 803–820, Jun. 2016.
- [13] B. W. Scheithauer, “Development of the WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Historical Perspective,” *Brain Pathol.*, vol. 19, no. 4, pp. 551–564, Oct. 2009.
- [14] C. Daumas-Duport, B. Scheithauer, J. O’Fallon, and P. Kelly, “Grading of

- astrocytomas. A simple and reproducible method.,” *Cancer*, vol. 62, no. 10, pp. 2152–65, Nov. 1988.
- [15] P. Kleihues, P. C. Burger, and B. W. Scheithauer, *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1993.
- [16] F. H. Hochberg and A. Pruitt, “Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma.,” *Neurology*, vol. 30, no. 9, pp. 907–11, Sep. 1980.
- [17] K. Wallner, J. Galicich, and G. Krol, “Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma,” *Int. J. ...*, no. December 1988, pp. 1405–1409, 1989.
- [18] S. W. Lee, B. A. Fraass, L. H. Marsh, K. Herbort, S. S. Gebarski, M. K. Martel, E. H. Radany, A. S. Lichter, and H. M. Sandler, “Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 43, no. 1, pp. 79–88, 1999.
- [19] Y. M. Li, D. Suki, K. Hess, and R. Sawaya, “The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection?,” *J. Neurosurg.*, vol. 124, no. 4, pp. 977–988, 2016.
- [20] A. Malmström, B. H. Grønberg, C. Marosi, R. Stupp, D. Frappaz, H. Schultz, U. Abacioglu, B. Tavelin, B. Lhermitte, M. E. Hegi, J. Rosell, and R. Henriksson, “Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 9, pp. 916–926, 2012.

- [21] W. Roa, P. M. Brasher, G. Bauman, M. Anthes, E. Bruera, A. Chan, B. Fisher, D. Fulton, S. Gulavita, C. Hao, S. Husain, A. Murtha, K. Petruk, D. Stewart, P. Tai, R. Urtasun, J. G. Cairncross, and P. Forsyth, “Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 9, pp. 1583–1588, 2004.
- [22] M. Walker, E. Alexander, W. E. Hunt, C. S. MacCarty, M. S. Mahaley, J. Mealey, H. a Norrell, G. Owens, J. Ransohoff, C. B. Wilson, E. a Gehan, and T. Strike, “Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial.,” *J. Neurosurg.*, vol. 49, no. 3, pp. 333–343, 1978.
- [23] K. H. Shin, R. C. Urtasun, D. Fulton, P. H. Geggie, H. Tanasichuk, H. Thomas, P. J. Muller, B. Curry, B. Mielke, and E. Johnson, “Multiple daily fractionated radiation therapy and misonidazole in the management of malignant astrocytoma: A preliminary report,” *Cancer*, vol. 56, no. 4, pp. 758–760, 1985.
- [24] M. D. Prados, W. M. Wara, P. K. Sneed, M. McDermott, S. M. Chang, J. Rabbitt, M. Page, M. Malec, R. L. Davis, P. H. Gutin, K. Lamborn, C. B. Wilson, T. L. Phillips, and D. A. Larson, “Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 49, no. 1, pp. 71–77, 2001.
- [25] F. Keime-Guibert, O. Chinot, L. Taillandier, S. Cartalat-Carel, M. Frenay, G. Kantor, J. S. Guillamo, E. Jadaud, P. Colin, P. Y. Bondiau, P. Menei, H. Loiseau, V. Bernier, J.

- Honorat, M. Barrie, K. Mokhtari, J. J. Mazon, A. Bissery, J. Y. Delattre, and N.-O. Association of French-Speaking, “Radiotherapy for glioblastoma in the elderly,” *N Engl J Med*, vol. 356, no. 15, pp. 1527–1535, 2007.
- [26] N. M. Bleehen and S. P. Stenning, “A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party.,” *Br. J. Cancer*, vol. 64, no. 4, pp. 769–74, 1991.
- [27] N. D. Arvold and D. A. Reardon, “Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient.,” *Clin. Interv. Aging*, vol. 9, pp. 357–67, 2014.
- [28] C. M. Carapella, S. Telera, and P. A. Oppido, “Surgery of malignant gliomas: advances and perspectives.,” *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 23, no. 6, pp. 624–9, Nov. 2011.
- [29] K. P. Vives and J. M. Piepmeyer, “Complications and expected outcome of glioma surgery.,” *J. Neurooncol.*, vol. 42, no. 3, pp. 289–302, May 1999.
- [30] S. P. Stenning, L. S. Freedman, and N. M. Bleehen, “An overview of published results from randomized studies of nitrosoureas in primary high grade malignant glioma.,” *Br. J. Cancer*, vol. 56, no. 1, pp. 89–90, Jul. 1987.
- [31] H. a Fine, K. B. Dear, J. S. Loeffler, P. M. Black, and G. P. Canellos, “Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults.,” *Cancer*, vol. 71, no. 8, pp. 2585–2597, 1993.
- [32] “Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials,” *Lancet*, vol. 359, no. 9311, pp.

- 1011–1018, 2002.
- [33] M. D. Walker, S. B. Green, D. P. Byar, E. Alexander, U. Batzdorf, W. H. Brooks, W. E. Hunt, C. S. MacCarty, M. S. Mahaley, J. Mealey, G. Owens, J. Ransohoff, J. T. Robertson, W. R. Shapiro, K. R. Smith, C. B. Wilson, and T. A. Strike, “Randomized Comparisons of Radiotherapy and Nitrosoureas for the Treatment of Malignant Glioma after Surgery,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 303, no. 23, pp. 1323–1329, Dec. 1980.
- [34] V. A. Levin, P. Silver, J. Hannigan, W. M. Wara, P. H. Gutin, R. L. Davis, and C. B. Wilson, “Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarrazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 18, no. 2, pp. 321–324, 1990.
- [35] K. Takakura, H. Abe, R. Tanaka, K. Kitamura, T. Miwa, K. Takeuchi, S. Yamamoto, N. Kageyama, H. Handa, H. Mogami, A. Nishimoto, T. Uozumi, M. Matsutani, and K. Nomura, “Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma,” *J. Neurosurg.*, vol. 64, no. 1, pp. 53–57, Jan. 1986.
- [36] 野村和弘, 神経膠腫の標準的治療の確立に関する研究. 平成 14 年度 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集. 2002.
- [37] A. E. Pegg, “Mammalian O6-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase: Regulation and Importance in Response to Alkylating Carcinogenic and Therapeutic Agents,” *Cancer Res.*, vol. 50, no. 19, pp. 6119–29, 1990.
- [38] J. R. Silber, M. S. Bobola, S. Ghatan, A. Blank, D. D. Kolstoe, and M. S. Berger, “O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Activity in Adult Gliomas: Relation to Patient

- and Tumor Characteristics,” *Cancer Res.*, vol. 58, no. 5, pp. 1068–73, 1998.
- [39] T. Aoki, R. Nishikawa, T. Mizutani, K. Nojima, K. Mishima, J. Adachi, and M. Matsutani, “Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians,” *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 12, no. 5, pp. 341–349, Oct. 2007.
- [40] M. J. van den B. et al. R. Stupp, W. P. Mason, ““Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma,”” *New Engl. J. Med.* vol. 352, no. 10, pp. 987–996, 2005.
- [41] M. E. Hegi, A.-C. Diserens, T. Gorlia, M.-F. Hamou, N. De Tribolet, M. Weller, J. M. Kros, J. A. Hainfellner, W. Mason, L. Mariani, J. E. C. Bromberg, P. Hau, R. O. Mirimanoff, J. G. Cairncross, R. C. Janzer, and R. Stupp, “MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma,” *n engl j med*, vol. 35210352, pp. 997–1003, 2005.
- [42] J. Oh, A. Sahgal, P. Sanghera, M. N. Tsao, P. Davey, K. Lam, S. Symons, R. Aviv, and J. R. Perry, “Glioblastoma: patterns of recurrence and efficacy of salvage treatments.,” *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 38, no. 4, pp. 621–5, 2011.
- [43] J. Sherriff, J. Tamangani, L. Senthil, G. Cruickshank, D. Spooner, B. Jones, C. Brookes, and P. Sanghera, “Patterns of relapse in glioblastoma multiforme following concomitant chemoradiotherapy with temozolomide,” *Br. J. Radiol.*, vol. 86, no. 1022, p. published online, 2013.
- [44] A. P. Andersen, “Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized

- series.,” *Acta Radiol. Oncol. Radiat. Phys. Biol.*, vol. 17, no. 6, pp. 475–84, 1978.
- [45] L. M. DeAngelis, “Brain Tumors,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 2, pp. 114–123, Jan. 2001.
- [46] K. Kristiansen, S. Hagen, T. Kollevold, A. Torvik, I. Holme, R. Nesbakken, R. Hatlevoll, M. Lindgren, A. Brun, S. Lindgren, G. Notter, A. P. Andersen, and K. Elgen, “Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: A prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group,” *Cancer*, vol. 47, no. 4, pp. 649–652, 1981.
- [47] A. P. Andersen, “Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series.,” *Acta Radiol. Oncol. Radiat. Phys. Biol.*, vol. 17, no. 6, pp. 475–84, 1978.
- [48] M. Sandberg-Wollheim, P. Malmström, L. G. Strömblad, H. Anderson, S. Borgström, A. Brun, S. Cronqvist, K. Hougaard, and L. G. Salford, “A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4.,” *Cancer*, vol. 68, no. 1, pp. 22–9, Jul. 1991.
- [49] D. F. Nelson, M. Diener-West, J. Horton, C. H. Chang, D. Schoenfeld, and J. S. Nelson, “Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group.,” *NCI Monogr.*, no. 6, pp. 279–84, 1988.
- [50] R. R. Sharma, D. P. Singh, A. Pathak, N. Khandelwal, C. M. Sehgal, R. Kapoor, S.

- Ghoshal, F. D. Patel, and S. C. Sharma, “Local control of high-grade gliomas with limited volume irradiation versus whole brain irradiation.,” *Neurol. India*, vol. 51, no. 4, pp. 512–7, Dec. 2003.
- [51] A. R. Cabrera, J. P. Kirkpatrick, J. B. Fiveash, H. A. Shih, E. J. Koay, S. Lutz, J. Petit, S. T. Chao, P. D. Brown, M. Vogelbaum, D. A. Reardon, A. Chakravarti, P. Y. Wen, E. Chang, A. R. Cabrera Md, J. P. Kirkpatrick, J. B. Fiveash Md, H. A. Shih, E. J. Koay, S. Lutz, J. Petit Md, S. T. Chao Md, P. D. Brown, M. Vogelbaum, D. A. Reardon, A. Chakravarti, P. Y. Wen, and E. Chang, “Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline,” *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 6, no. 4, pp. 217–225, 2016.
- [52] 公益社団法人 日本放射線腫瘍学会, *放射線治療計画ガイドライン 2016年版*, 第4版. 金原出版株式会社, 2016.
- [53] T. Iuchi, K. Hatano, Y. Narita, T. Kodama, T. Yamaki, and K. Osato, “Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 64, no. 5, pp. 1317–1324, 2006.
- [54] K. Reddy, L. E. Gaspar, B. D. Kavanagh, A. Waziri, D. M. Damek, D. Ney, K. O. Lillehei, and C. Chen, “Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with glioblastoma multiforme treated on a phase II trial of hypofractionated IMRT with temozolomide,” *J. Neurooncol.*, vol. 114, no. 1, pp. 111–116, 2013.

- [55] M. Tanaka, Y. Ino, K. Nakagawa, M. Tago, and T. Todo, “High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: A historical comparison,” *Lancet Oncol.*, vol. 6, no. 12, pp. 953–960, 2005.
- [56] 日本脳神経外科学会 / 日本病理学会, *脳腫瘍取扱い規約 第3版*. 金原出版, 2010.
- [57] F. Y. Hsieh and P. W. Lavori, “Sample-Size Calculations for the Cox Proportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates,” *Control. Clin. Trials*, vol. 21, no. 6, pp. 552–560, 2000.
- [58] D. A. Schoenfeld, “Sample-size formula for the proportional-hazards regression model,” *Biometrics*, vol. 39, no. 2, pp. 499–503, Jun. 1983.
- [59] P. W. Holland, “Statistics and Causal Inference,” *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 81, no. 396, pp. 945–960, Dec. 1986.
- [60] D. B. Rubin, “Causal Inference Using Potential Outcomes,” *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 100, no. 469, pp. 322–331, Mar. 2005.
- [61] J. Heckman, “Instrumental Variables: A Study of Implicit Behavioral Assumptions Used in Making Program Evaluations,” *J. Hum. Resour.*, vol. 32, no. 3, p. 441, 1997.
- [62] M. Sanson, Y. Marie, S. Paris, A. Idbah, J. Laffaire, F. Ducray, S. El Hallani, B. Boisselier, K. Mokhtari, K. Hoang-Xuan, and J.-Y. Delattre, “Isocitrate Dehydrogenase 1 Codon 132 Mutation Is an Important Prognostic Biomarker in Gliomas,” *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 4150–4154.
- [63] D. W. Parsons, S. Jones, X. Zhang, J. C.-H. Lin, R. J. Leary, P. Angenendt, P. Mankoo,

- H. Carter, I.-M. Siu, G. L. Gallia, A. Olivi, R. McLendon, B. A. Rasheed, S. Keir, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, D. A. Busam, H. Tekleab, L. A. Diaz, J. Hartigan, D. R. Smith, R. L. Strausberg, S. K. N. Marie, S. M. O. Shinjo, H. Yan, G. J. Riggins, D. D. Bigner, R. Karchin, N. Papadopoulos, G. Parmigiani, B. Vogelstein, V. E. Velculescu, K. W. Kinzler, and K. W. Kinzler, “An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme.,” *Science*, vol. 321, no. 5897, pp. 1807–12, Sep. 2008.
- [64] Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402, G. Cairncross, B. Berkey, E. Shaw, R. Jenkins, B. Scheithauer, D. Brachman, J. Buckner, K. Fink, L. Souhami, N. Laperriere, M. Mehta, and W. Curran, “Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 18, pp. 2707–14, Jun. 2006.
- [65] R. B. Jenkins, H. Blair, K. V. Ballman, C. Giannini, R. M. Arusell, M. Law, H. Flynn, S. Passe, S. Felten, P. D. Brown, E. G. Shaw, and J. C. Buckner, “A t(1;19)(q10;p10) Mediates the Combined Deletions of 1p and 19q and Predicts a Better Prognosis of Patients with Oligodendroglioma,” *Cancer Res.*, vol. 66, no. 20, pp. 9852–61, 2006.
- [66] R. Stupp, M. E. Hegi, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. J. Taphoorn, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, A. Allgeier, B. Fisher, K. Belanger, P. Hau, A. A. Brandes, J. Gijtenbeek, C. Marosi, C. J. Vecht, K. Mokhtari, P. Wesseling, S. Villa, E. Eisenhauer, T. Gorlia, M. Weller, D. Lacombe, J. G. Cairncross, and R. O. Mirimanoff, “Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone

- on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 10, no. 5, pp. 459–466, 2009.
- [67] C. Tsien, J. Moughan, J. M. Michalski, M. R. Gilbert, J. Purdy, J. Simpson, J. J. Kressel, W. J. Curran, A. Diaz, and M. P. Mehta, “Phase I 3D Conformal Radiation Dose Escalation Study in Newly Diagnosed Glioblastoma: RTOG 9803,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 73, no. 3, pp. 699–708, 2009.
- [68] T. Nomiya, K. Nemoto, T. Kumabe, Y. Takai, and S. Yamada, “Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases,” *J. Neurosurg.*, vol. 106, no. 4, pp. 575–581, Apr. 2007.
- [69] C. I. Tsien, D. Brown, D. Normolle, M. Schipper, M. Piert, L. Junck, J. Heth, D. Gomez-Hassan, R. K. Ten Haken, T. Chenevert, Y. Cao, and T. Lawrence, “Concurrent Temozolomide and Dose-Escalated Intensity-Modulated Radiation Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma,” *Clin Cancer Res*, vol. 18, no. 1, pp. 273–9, 2011.
- [70] G. Truc, V. Bernier, C. Mirjolet, C. Dalban, F. Mazoyer, F. Bonnetain, N. Blanchard, É. Lagneau, P. Maingon, and G. Noël, “A phase I dose escalation study using simultaneous integrated-boost IMRT with temozolomide in patients with unifocal glioblastoma,” *Cancer radiothérapie J. la Société Fr. radiothérapie Oncol.*, vol. 20, no. 3, pp. 193–8, May 2016.
- [71] K. Nakagawa, Y. Aoki, T. Fujimaki, M. Tago, A. Terahara, K. Karasawa, K. Sakata,

- Y. Sasaki, M. Matsutani, and A. Akanuma, "High-dose conformal radiotherapy influenced the pattern of failure but did not improve survival in glioblastoma multiforme," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 40, no. 5, pp. 1141–1149, 1998.
- [72] B. C. Devaux, J. R. O'Fallon, and P. J. Kelly, "Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms," *J. Neurosurg.*, vol. 78, no. 5, pp. 767–775, May 1993.
- [73] K. R. Lamborn, S. M. Chang, and M. D. Prados, "Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis," *Neuro. Oncol.*, vol. 6, no. 3, pp. 227–235, 2004.
- [74] T. Huang, S. Li, Z. Yang, J. Liu, and Y. Han, "Loss of Heterozygosity of 9p Is Associated with Poorer Survival in Patients with Gliomas," *Mol. Neurobiol.*, vol. 53, no. 9, pp. 6407–6412, Nov. 2016.
- [75] R. W. Rapkins, F. Wang, H. N. Nguyen, T. F. Cloughesy, A. Lai, W. Ha, A. K. Nowak, M. P. Hitchins, and K. L. McDonald, "The MGMT promoter SNP rs16906252 is a risk factor for MGMT methylation in glioblastoma and is predictive of response to temozolomide.," *Neuro. Oncol.*, vol. 17, no. 12, pp. 1589–98, Dec. 2015.
- [76] C. von Neubeck, A. Seidlitz, H. H. Kitzler, B. Beuthien-Baumann, and M. Krause, "Glioblastoma multiforme: emerging treatments and stratification markers beyond new drugs," *Br. J. Radiol.*, vol. 88, no. 1053, p. 20150354, Sep. 2015.
- [77] T. Nomiya, K. Nemoto, T. Kumabe, Y. Takai, and S. Yamada, "Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases," *J. Neurosurg.*, vol. 106, no. 4, pp. 575–581, Apr.

2007.

謝辞

本論文の研究は、東京大学医学部附属病院にて行いました。ご指導、ご高閲を賜りました東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学講座放射線治療学の中川恵一准教授、山下英臣講師、大熊加恵助教、高橋渉助教に深謝申し上げます。

本研究は東京大学医学部附属病院の原発性脳腫瘍診療の歴史を前提としています。原発性脳腫瘍診療において脳腫瘍キヤンサーボードにて指導賜った脳神経外科の齊藤延人教授、武笠晃丈講師、田中将太助教に加え、当院の原発性脳腫瘍診療の歴史を支えた脳神経外科の森田明夫先生、川原信隆先生、桐野高明先生、藤巻高光先生、放射線科の寺原敦朗先生、多湖正夫先生、井垣浩先生、並びにその他の多くの方々に深甚なる謝意と敬意を表します。また、以前の症例についてデータをご提供賜りました東京大学医科学研究所附属病院脳腫瘍外科の藤堂具紀教授、田中実特任准教授に深甚なる謝意を表します。本研究に協力頂いた東大病院放射線科治療部門のスタッフの皆様にも深く感謝致します。

最後に、私の大学院生活を支えてくれた最愛の家族の容子、紗綾花、貴博と、両親の正弘、弘子、私の名付け元で父の恩師であり、幼少期より私を見守って下さり、本研究中に急逝された鉄門昭和 29 年卒の井形昭弘先生に心から感謝致します。