

論文の内容の要旨

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

【背景・目的】

悪性星細胞腫（膠芽腫、退形成星細胞腫）は予後不良な疾患である。手術・化学療法・放射線治療を組み合わせた集学的治療が標準治療である。悪性星細胞腫は周囲の脳組織に浸潤性に発育するうえ、術後の脳機能保持のために完全切除手術は困難な症例が多く、根治治療には術後放射線照射が必須である。過去に当院から悪性星細胞腫の放射線治療において高線量照射が予後を改善したとの報告がなされた。しかしこれ以外に高線量を支持する報告は乏しく、晩期有害事象の懸念もあるため現在の標準線量は 60 Gy にとどまっている。本研究では、過去に報告された症例に 2003 年以降の新しい症例を加え、診断および治療技術が進歩した現在においても高線量照射に予後改善効果があるかを検討した。また照射線量を含む悪性星細胞腫の予後因子を検討し、それらの交絡を排するよう解析した。

【方法】

1977 年 7 月から 2015 年 10 月に、当院にて根治的放射線治療を施行した悪性星細胞腫の患者を対象とし遡及的に解析した。放射線治療は 40-50 Gy まで全脳照射もしくは拡大局所照射を行い、その後局所に絞り込み総線量まで照射を行った。化学療法も適宜併用した。主要評価項目は全生存期間（overall survival; OS）、無増悪生存期間（progression free survival; PFS）とし、高線量群（70Gy 以上）と標準線量群（70Gy 未満）に分けて比較した。線量以外の予後因子についても解析を行った。単変量解析には t 検定と χ^2 乗検定を用いた。生存時間分析には Kaplan-Meier 法を用い、ログランク（log-rank）検定と Cox 比例ハザードモデルで解析した。傾向スコアを用いて背景因子を対応させた。相関係数の算出にはピアソンの相関係数を使用した。有意水準は 0.05 と定めた。

【結果】

対象患者は 305 例で、高線量群は 111 例 (36%)、標準線量群は 194 例 (64%) であった。年齢中央値は 52 歳 (5-85)、観察期間中央値は 14.7 ヶ月 (0.3-336)、病理組織は膠芽腫が 212 例 (69.5%)、退形成星細胞腫が 93 例 (30.5%) であった。処方線量中央値は高線量群が 80 Gy (70-94)、標準線量群が 60 Gy (51-68.1) であった。生存期間中央値は高線量群で 20.1 ヶ月 (95%信頼区間 (confidence interval; CI) : 16.5-26)、標準線量群で 18.5 ヶ月 (95% CI : 14.7-22.4) であった。2 年全生存率は高線量群で 33.3% (95% CI : 24.8-42.1)、標準線量群で 27.8% (95% CI : 21.7-34.3) であった。両群間の OS に有意差を認めなかった ($P=0.69$, log-rank)。無増悪生存期間中央値は高線量群で 15.6 ヶ月 (95%CI : 11.8-22.4)、標準線量群で 12.7 ヶ月 (95% CI : 10.1-18.7) であった。2 年無像悪生存率は高線量群で 25% (95% CI : 17-32.9)、標準線量群で 21.1% (95% CI : 15.7-27.1) であった。両群間の PFS に有意差を認めなかった ($P=0.47$, log-rank)。背景因子間では、放射線科初診年と照射時テモゾロミドの併用の有無に高い相関を認めた ($r=0.69$)。OS の単変量解析では年齢、病理診断、カルノフスキーの一般全身状態スコア (Karnofsky performance status; KPS)、切除率、同時化学療法、テモゾロミドで有意差が示された。OS の多変量解析では、年齢 (60 歳未満) ($P<0.001$, ハザード比 (hazard ration; HR) (95% CI) : 1.83 (1.35-2.5))、病理診断が膠芽腫 ($P<0.001$, HR (95% CI) : 0.52 (0.37-0.73))、KPS 80 未満 ($P<0.001$, HR (95% CI) : 0.51 (0.38-0.69))、切除率が生検もしくは部分切除 ($P=0.002$, HR (95% CI) : 0.51 (0.38-0.69)) が有意な予後因子であった。PFS の単変量解析では年齢、病理診断、KPS、原発部位、切除率、同時化学療法で有意差が示された。PFS の多変量解析では、年齢 (60 歳未満) ($P<0.001$, HR (95% CI) : 1.89 (1.34-2.67))、病理診断が膠芽腫 ($P=0.002$, HR (95% CI) : 1.88 (1.26-2.82))、KPS 90 未満 ($P=0.01$, HR (95% CI) : 0.6 (0.4-0.89))、切除率が生検もしくは部分切除 ($P < 0.001$, HR (95% CI) : 0.47 (0.33-0.78))、同時化学療法 ($P=0.015$, HR (95% CI) : 0.51 (0.29-0.88)) が有意な予後因子であった。腫瘍径、原発部位、テモゾロミド併用による OS および PFS に有意差は認めなかった。両群の背

景因子は、高線量群で年齢 40 歳未満が少なく、原発部位で視床が少なく、テモゾロミドの使用が少ないという有意差を認めたが、その他の背景因子では両群間に有意差を認めなかった。傾向スコアを用いてこれらの背景因子の偏りを修正した高線量群 67 例と標準線量群 67 例を比較では、OS ($P=0.087$, log-rank)、PFS ($P=0.15$, log-rank) とともに両群間に有意差を認めなかった。治療関連の有害事象として、脳壊死と断定できる症例を 5 例で認め、1 例が標準線量群、4 例が高線量群であった。

【考察】

新しい症例を加えて解析した結果、高線量での OS、PFS の改善は認められず、傾向スコアを用いて背景因子を対応させた後も同様の結果であった。年齢 60 歳未満、膠芽腫の病理診断、KPS、切除率、同時化学療法が予後に関連する因子であることが示された。本研究で悪性星細胞腫への高線量照射の効果が示されなかった理由としては、診断技術とテモゾロミドを含む化学療法の進歩によって、OS および PFS が全体として改善し、過去に高線量によって得られていた予後改善効果が減弱したことが考えられる。線量増加による予後の改善効果が得られず、脳壊死症例で高線量群が多かったことから標準線量がより至適な線量と言える。しかし予後改善の主要因子と考えられるテモゾロミドが使用できない症例や腫瘍の遺伝因子から予後不良と考えられる症例では、高線量照射の予後改善効果が期待できるかもしれない。本研究で示された予後因子は、先行研究の結果と矛盾しないものであった。本研究の制約は、遡及的研究のため背景因子に選択バイアスがあること、対象期間が約 30 年と長期に渡るため診断基準や治療法が途中で変化していること、維持療法が検討されていないことである。本研究の強みは、先行研究と比較して症例数が多いこと、傾向スコアを用いて背景因子を対応させて解析していることである。

【結論】

本研究では悪性星細胞腫に対する高線量照射の予後改善効果は認められなかった。脳壊死症例では高線量照射が多く、標準線量がより至適な線量といえる。本研究の成果が悪性星細胞腫の治療成績の向上につながることを期待し、今後の放射線治療の発展につなげていきたい。