

## 論文の内容の要旨

論文題目 悪性グリオーマに対する局所制御因子の検討

- 照射範囲内における均一照射の重要性について -

氏名 田中 実

### はじめに

悪性グリオーマは退形成性星細胞腫と膠芽腫を含めた疾患概念である。悪性グリオーマの治療は、手術、放射線治療、化学療法を合わせた集学的治療を行っても、その治療成績は不良である。悪性グリオーマに対する第 III 相臨床試験の成績を通覧すると、生存期間中央値は 12 から 14 ヶ月である。悪性グリオーマは放射線抵抗性であるが、放射線治療にて生存期間が延長する。グリオーマの放射線治療は、全脳照射から局所高線量照射へと変移した。全脳照射は照射線量が制限され限界の 40Gy を照射しても生存期間が延長しないこと、悪性グリオーマの再発部位は 90%以上が原発部局所再発であること、正常脳は照射容積を小さくすると高線量に耐えられること(耐容線量の概念)から原発部局所に 60Gy をかけるようになった。しかし、60Gy で局所制御は困難であった。

そこで悪性グリオーマに対する新しい放射線治療の試みは、より高い線量をいかに安全に照射するか重点がおかれてきた。より高い線量が安全に照射できる唯一の方法として多分割照射法が開発され、その治療効果が期待された。しかし、悪性グリオーマに対する多分割照射の治療成績は、照射線量を 81.6Gy まで増量しても生存期間中央値が 11.7 ヶ月と通常の放射線化学療法の成績と差がなかった。多分割照射法の治療成績が伸びなかった原因の一つとして現行の局所高線量照射の方法では高い線量を均一に照射できなかったからではないかと考えられた。

本研究が対象とした悪性グリオーマの症例では、全例腫瘍+2cm の照射範囲に 60Gy の術後

外照射を行っている。ところで、60Gy 以上の高線量を脳に照射すると放射線障害、特に晩発性壊死のリスクが上昇する。したがって、本研究では Critical neural structure（脳幹、視神経）が照射範囲に入ってしまう場合、同部位の晩発性壊死を回避するために 60Gy の照射線量を 10%減じている。その結果、腫瘍+2 cm の照射範囲に 57~60Gy が照射できた症例と脳幹部および視神経周囲の線量を減じたため 54~60Gy になった症例が生じた。本研究では、これらを線量分布として、正常脳組織を回避するために腫瘍部分の線量が減少してしまう現行の照射法の妥当性について以下の 3 点について検討することにより検証した。

1. 線量分布(57~60Gy 群か、54~60Gy 群か)により無病生存期間に差があるか
2. 多くの臨床試験で採用されている照射範囲(腫瘍(CT 上の造影像)+2cm)は適切であるか
3. Critical neural structure への線量を 10%減じることで同部位の晩発性壊死が回避できたか

#### 方法

対象は 1982 年 4 月から 1999 年 3 月までに国立がんセンター中央病院に入院した悪性グリオーマ患者 78 症例である。我々の悪性グリオーマに対する治療のプロトコールは、可及的に腫瘍を摘出した後、脳幹部、視神経を回避して腫瘍+2cm の照射範囲に最高 60Gy の術後外部照射を計画し、その際 ACNU を中心とした化学療法を併用するというものである。78 例には悪性グリオーマを照射に使用したシステムの違いおよび併用薬剤の違いにより 2 群が含まれる。すなわち、照射方法として通常の 2 次元治療計画と 3 次元治療計画を組み合わせた Conventional radiotherapy(RT)を行い、ACNU の併用薬剤として VCR を使用した群 (RT+ACNU/VCR 群)と、術後外照射に 3 次元治療計画法(3 dimensional conformal radiotherapy (3DCRT))を行い、ACNU の併用薬剤として VP16 を使用した群(3DCRT+ACNU/VP16 群)の 2 群である。それぞれの群について 57~60Gy 群と 54~60Gy 群による無病生存期間への影響、晩発性壊死の発生率を比較した。

#### 結果

RT+ACNU/VCR 群は 41 例で 3DCRT+ACNU/VP16 群は 37 例であった。両群の男女比、年齢、診断比、KPS、摘出度、腫瘍直径、局在に有意差はなく内部妥当性が確認された。RT+ACNU/VCR 群および 3DCRT+ACNU/VP16 群の無病生存期間中央値は、それぞれ 5.8 ヶ月、7.6 ヶ月で(Logrank 検定  $p=0.6$ )、生存期間中央値は、それぞれ 20.2 ヶ月、19.4 ヶ月であり(Logrank 検定  $p=0.6$ )、また有効率もそれぞれ 46.3%、43.2%とほぼ一致していた。次に群別に年齢、診断、KPS、摘出度の 4 つの既知の予後因子に線量分布を加えた 5 因子について無病生存期間に影響する因子を検討したところ、線量分布が局所制御因子であることが判明した。また、ワイブルモデル(回帰モデル)を用いて群別に予後決定因子を検索した結果、ともに年齢、診断、線量分布の 3 つであることが判明した。

次に、各群別に線量分布による無病生存期間を検討した。その結果、RT+ACNU/VCR 群の 57~60Gy 群(21 例)および 54~60Gy 群(20 例)の無病生存期間中央値は、それぞれ 14.9 ヶ月、4.0 ヶ月であり(Logrank 検定、 $p<0.0001$ )、3DCRT+ACNU/VP16 群の 57~60Gy 群(20 例)および 54~60Gy 群(17 例)の無病生存期間中央値は、それぞれ 10.0 ヶ月、5.0 ヶ月であった(Logrank 検定、 $p=0.0040$ )。以上より線量分布により無病生存期間に有意な差があることが判明した。また、3DCRT+ACNU/VP16 群において線量分布別に照射範囲に対する 60Gy 領域の占める割合(平均±標準誤差、%)を検討したところ、57~60Gy 群が  $45.7\pm 3.2\%$  で、54~60Gy 群が  $32.4\pm 2.4\%$  であり、57~60Gy 群の方が 60Gy 領域の占める割合が有意に高かった(t 検定、 $p=0.003$ )。つまり、本研究の線量分布は、線量と照射範囲の 2 つの要因からなる因子であった。

次に、各群の再発例(計 64 例)を対象に再発様式と線量領域の関係を検討した。再発様式は、再発した部位に照射された線量領域を基に、60Gy 領域から再発した Intra-clinical target volume regrowth (Intra-CTV regrowth)と 60Gy 領域からは再発せず正常脳と治療域の境界部から再発した Marginal regrowth の 2 つに分けた。その結果、RT+ACNU/VCR 群の Intra-CTV regrowth(19 例)および Marginal regrowth(18 例)の再発までの期間中央値は、それぞれ 3.9 ヶ月、10.0 ヶ月であり(logrank 検定、 $p<0.0001$ )、3DCRT+ACNU/VP16 群の Intra-CTV regrowth(14 例)および Marginal regrowth(19 例)も、それぞれ 4.0 ヶ月、10.0 ヶ月(Logrank 検定、 $p<0.0001$ )と再発様式によって再発までの期間に有意な差を認めた。

次に、線量分布と再発様式を検討した。その結果、57~60Gy 群は 54~60Gy 群より Intra-CTV regrowth が少なく、Marginal regrowth や再発なしが多かった( $\chi^2$  検定、 $p=0.0175$ )。

しかし、線量分布と再発様式に見えるこの傾向は線量分布による低線量域(54Gy 領域、57Gy 領域)や 60Gy 領域の占有率の差が影響していた可能性がある。そこで 57~60Gy 群(41 例)を対象に線量分布の影響を排除したうえで再発様式を規定する因子を検討した結果、術後残存腫瘍体積が無病生存期間に影響していた。

次に術後残存腫瘍体積と無病生存期間の関係を検討した。その結果、術後残存腫瘍体積の逆数と無病生存期間に強い相関関係を認めた(決定係数( $R^2$ ) 0.883)。そして、残存腫瘍体積が 1ml 以下であれば、無病生存期間が 30 ヶ月以上に延長できることが判明した。しかし、54~60Gy 群では術後残存腫瘍に比例して無病生存期間が延長する傾向は見られなかった。また、両群で再発なしは 8 例であり、追跡期間が 30 ヶ月以上の 7 例はすべて 57~60Gy 群であった。

最後に RT+ACNU/VCR 群と 3DCRT+ACNU/VP16 群の晩発性壊死の頻度について検討した。晩発性壊死の判定は、再手術や剖検で得られた検体をもとに病理医が行った。放射線治療後組織が確認できた 33 例(均一照射 13 例、不均一照射 20 例)中、晩発性壊死が認められたのは 6 例であり、57~60Gy 群 4 例、54~60Gy 群 2 例であり、線量分布により晩発性壊死の発生率に有意な差はなかった(Fisher の直接法、 $p=0.1$ )。晩発性壊死の生じた部位は必ずしも

60Gy 領域ではなく、54Gy 領域や 57Gy 領域にも認められた。また、白質脳症を均一照射の 3 例に認めたが、いずれも 10 年以上の長期生存者であった。

#### 考察

RT+ACNU/VCR 群および 3DCRT+ACNU/VP16 群の治療効果は、無病生存期間や生存期間、予後決定因子が一致することからほぼ同一と判断された。本研究の線量分布は、無病生存期間に影響する局所制御因子であることが判明した。本研究の再発様式は線量の差により分類したものであるが、実際には線量と照射範囲の双方の影響を受ける因子となっている。すなわち、Intra-CTV regrowth は 60Gy が全く無効であった例と 60Gy が有効でも照射範囲が狭く周辺部から発生した再発が進展し画像上は 60Gy 領域から再発したかのように見える症例が含まれ、一方、Marginal regrowth は 60Gy 有効例に広い範囲に照射された例であるが、線量の不足した領域から再発した症例と照射範囲の設定ミスか実際の照射ミスで結果として照射範囲から外れた領域から再発した症例が含まれている。これが、線量分布により再発様式が異なる理由と思われた。57~60Gy 群の Intra-CTV regrowth は 60Gy が線量不足であることを、また、Marginal regrowth は腫瘍+2cm の照射範囲が不十分であることを示している。

57~60Gy 群のように線量と照射範囲が一定であれば、無病生存期間は術後残存腫瘍体積により規定されていた。長期間再発を防ぐためには 1ml 以下にすることが必要である。

本研究の晩発性壊死率は 78 例中 6 例 (7.7%) であった。晩発性壊死の発生部位は必ずしも 60Gy 領域ではなかった。つまり、10%線量を減じたことが特に晩発性壊死の回避に有用であったとはいえなかった。したがって、今後は Critical neural structure を含めた耐容線量を考慮しつつ最大限の照射範囲を設定し、60Gy より高い線量を均一に照射していくことが重要であると思われた。脳幹部や視神経周囲の線量を避ける場合でも、腫瘍部分の線量を均一にするために、 $\gamma$ -ナイフの追加や Intensity-modulated radiation therapy などの照射方法の工夫が必要であると思われた。

#### 結論

本研究において線量分布は、悪性グリオーマの局所制御因子であった。60Gy で長期再発を防ぐには術後残存腫瘍体積を 1ml 以下にする必要があった。また、脳幹部や視神経周囲の照射線量を 10%減じて晩発性壊死の発生頻度は変わらず、特に 10%減じることが有用であったという根拠はなかった。今後は Critical neural structure を含めた耐容線量を考慮しつつ、最大限の照射範囲を設定し、60Gy より高い線量を均一に照射することが重要であると思われた。