

【39】

氏 名	ひらの やす ひろ 平 野 靖 弘
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第804号
学位授与の日付	令和2年10月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Utility of whole brain radiation therapy for leptomeningeal carcinomatosis (髄膜播種に対する全脳照射の有用性についての検討)
論文審査委員	(主査) 教授 野 崎 美和子 (副査) 教授 金 彪 教授 矢 澤 卓 也

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

髄膜播種は様々な癌に発症するまれな合併症で、未治療での予後は4-6週と予後不良の疾患である。脳転移に対する全脳照射についてはエビデンスが確立されており、日常診療で行われている。一方、髄膜播種の治療に関しては、抗がん剤髄注療法や放射線治療などが行われているものの確固としたコンセンサスはなく、一般的には通常が多発性脳転移と同様に扱われることが多い。髄膜播種に対する放射線治療の有用性については明確にされているとはいえず、報告も少ない。

【目 的】

髄膜播種に対する全脳照射の有用性を明らかにするため、治療効果、予後、および有害事象について、脳転移に対する全脳照射と比較し、評価する。加えて、髄膜播種症例群の中で予後に影響を与える因子を検討する。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学病院臨床研究審査委員会の承認を得て、指針にしたがって行った（第R-11-8J号）。本研究は後ろ向き観察研究であり、新たに人体から採取した試料を用いないことから、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成29年2月28日一部改正）」に基づき、インフォームド・コンセントの取得は省略した。

2008年2月から2017年7月までに当院で固形癌からの髄膜播種、または脳転移に対して全脳照射を施行した症例を対象とした。死亡以外で観察期間が2カ月未満の症例は除外とした。

髄膜播種の診断については、造影MRIの所見に基づいた。造影MRIで髄膜に沿った増強効果が脳全体に認められるものを「Diffuse」、局所に認められるものを「Focal」と定義した。

生存時間解析については Kaplan-Meier 法を用い、生存曲線の差の検定にはログランク検定を用いた。髄膜播種に対する全脳照射施行例の予後因子と生存期間の関連に関しては Cox 回帰を用いて解析を行った。

症状緩和については、カルテ記載に基づいた評価とし、放射線治療開始後 2 カ月以内に症状緩和を認めた場合を症状改善と定義した。

急性期および晩期有害事象については Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 で評価した。脳転移に対する全脳照射施行群と髄膜播種に対する全脳照射施行群における有害事象の比較には χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結 果】

髄膜播種 22 症例と脳転移 182 症例の計 204 例の検討を行った。患者背景については、Performance Status (PS) が 0 - 1 と全身状態良好な症例が脳転移症例に多く認められた ($p = 0.022$)。放射線治療にステロイドが併用されていた症例は髄膜播種症例で 16 例 (73%)、脳転移症例で 105 例 (58%) であった。髄膜播種症例中 2 例はメソトレキセートの髄注療法が施行された。放射線治療の投与線量については、髄膜播種症例および脳転移症例ともに 30 Gy/10 回で施行された症例がもっとも多かった。

観察期間中央値 (範囲) は髄膜播種症例群 146 日 (8-1514 日)、脳転移症例群 169 日 (5-3249 日) であった。全生存期間中央値 (範囲) は髄膜播種症例群 440 日 (95% 信頼区間 0-931 日)、脳転移症例群 322 日 (95% 信頼区間 196-448 日) であった ($p = 0.972$, ログランク検定)。

髄膜播種に対する全脳照射施行例の予後因子と生存期間の関連に関しては、ログランク検定により有意差をもって予後が良好であった群は、PS 0-1 ($p = 0.02$)、頭蓋外転移なし ($p = 0.019$)、および放射線治療開始時に症状なし ($p = 0.015$) であった。これらは多変量 Cox 回帰分析において有意差は認められなかった。

髄膜播種に対する全脳照射施行例の症状緩和に関しては、頭痛や悪心については症状改善を認めた例がそれぞれ 10 例中 8 例 (80%)、9 例中 8 例 (78%) と多数認められたが、意識レベル低下や痙攣発作についての症状改善はそれぞれ 3 例中 0 例 (0%)、2 例中 0 例 (0%) と乏しかった。

有害事象の発生頻度については嘔吐および痙攣発作が脳転移症例群より有意差をもって髄膜播種症例群で多く認められた。グレード 3 以上の有害事象については、髄膜播種症例のグレード 3 のめまいを 1 例、脳転移症例のグレード 3 の悪心を 1 例認めた。

【考 察】

髄膜播種症例の予後因子の比較検討においては、単変量解析で PS 良好群、放射線治療施行前に髄膜播種による症状なしの群、および頭蓋外病変なしの群が有意差をもって予後良好であり、過去の遡及的解析の報告と類似する結果であった。また今回の遡及的検討では、統計学的有意差は認められなかったが、EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌など長期予後が期待できる症例があることが確認された。

髄膜播種に対する全脳照射の効果としては、頭痛や悪心といった症状には症状緩和が期待できる

が、意識障害や痙攣など症状緩和効果が期待できない場合もあることが示唆された。

髄膜播種に対する全脳照射の有害事象に関しては、脳転移に対する全脳照射施行例との比較において、許容範囲内と考えられた。

髄膜播種に全脳照射を施行するか検討する場合には、コントロールしたい症状や期待できる予後を考慮し、判断を行うことが重要と考えられる。PS不良で意識障害をきたしている例など、長期予後が期待できず、また症状緩和の期待も乏しい場合には全脳照射の積極的な適応とはならないと考えられる。

【結 論】

髄膜播種に対する全脳照射においては、PS良好群、放射線治療施行前に髄膜播種による症状なしの群、および頭蓋外病変なしの群が予後良好であった。髄膜播種に対する全脳照射は一部の症状緩和について有用性が認められ、放射線治療による有害事象は許容範囲内であった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

髄膜播種は進行期の様々な癌に発症する病態であり、その治療は抗癌剤髄注療法や放射線治療などが行われているが確立した方法ではない。申請論文では髄膜播種に対する全脳照射の有用性を明らかにすることを目的として、後方視的に固形癌からの髄膜播種に対し全脳照射を施行した22症例の治療効果、予後、および有害事象について脳転移に対して全脳照射施行した182症例と比較検討を行い、加えて髄膜播種症例群の中で予後に影響を与える因子を検討している。

結果、1) 治療効果としての症状緩和に関しては、頭痛、悪心、浮動性めまいの症状改善は期待できるが、意識レベル低下や痙攣発作についての症状改善は乏しいこと、2) 脳転移に対する全脳照射と髄膜播種に対する全脳照射では、全生存期間に差は認められなかったこと、3) 髄膜播種症例の予後因子の比較検討においては、全身状態良好、初期症状なし、および頭蓋外病変なしの群が有意差をもって予後が良好であり、長期予後が期待できる症例も認められること、4) 有害事象に関しては、嘔吐および痙攣発作が脳転移症例よりも髄膜播種症例で多く認められたが、重篤な有害事象の発生頻度は両症例ともに低かったこと等を明らかにしている。これらの結果から、髄膜播種に対する全脳照射は有用であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、獨協医科大学病院において髄膜播種と脳転移に放射線治療を施行した症例について検討した報告である。髄膜播種症例に対して適切な対象群が設定されており、症状緩和効果および有害事象についてのカルテ記載に基づいた評価の基準も明示されている。生存期間解析、生存曲線の差の検定、予後因子と生存期間の関連、および有害事象の比較に関して客観的な統計解析を用いて評価しており、本研究方法は妥当なものと判断する。

【研究結果の新奇性・独創性】

これまでも髄膜播種に対する全脳照射と脳転移に対する全脳照射の予後因子を比較検討した後方

視的観察研究は報告されているが、有害事象と症状緩和効果まで含めて比較し、髄膜播種に対する全脳照射の有用性について検討した報告は本論文が初めてであり、新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、髄膜播種と脳転移に全脳照射を施行した症例の中から適切な対象群を設定し、確立された統計解析を用いて症状緩和効果、予後、および有害事象について評価を行っており、そこから導き出された結論は放射線腫瘍学、神経学、病理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、髄膜播種に対する全脳照射の有用性を脳転移に対する全脳照射との比較検討により評価することを試み、どのような症例において髄膜播種に対する全脳照射が有用であるかを明らかにしている。髄膜播種に対して放射線治療を効果的に適用するために有用な知見が得られており、本研究は髄膜播種の診療に貢献するものである。

【申請者の研究能力】

申請者は、放射線生物学および腫瘍学の理論を学び実践した上で、研究方法を考案し、適切に研究結果を導き出し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

International Journal of Clinical Oncology

(25 : 1432-1439, 2020)