



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1517号
学位記番号	第1088号
氏名	岩渕 学緒
授与年月日	平成28年3月25日
学位論文の題名	<p>Partial-brain radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Multi-institutional experience (中枢神経悪性リンパ腫に対する拡大局所照射：多施設での治療経験)</p> <p>Journal of Radiation Research (Advance Access published December 9, 2015)</p>
論文審査担当者	<p>主査： 間瀬 光人 副査： 飯田 真介, 芝本 雄太</p>

## 論文内容の要旨

.....

目的:1970年代以降中枢神経原発悪性リンパ腫の標準治療として全脳照射が標準治療であった。しかしながら放射線治療への初期反応は良好だが再発率が高く、5年全生存率は10%未満と予後不良であった。現在、**high-dose-methotrexate (MTX)**を含む化学療法は効果的と考えられ、予後を改善した。**MTX**を含む化学療法と全脳照射を併用することでさらなる長期予後が期待できるが、特に高齢者においては晩期有害事象である神経毒性が大いに懸念される問題である。それゆえに化学療法単独での治療が試みられているが、放射線治療を行わない事は再発のリスクを高めると認識されており、最適な放射線治療の併用が推奨される。

神経毒性を低減する為の放射線治療の方法の一つとしては処方線量を減らす方法であり、これに関してはいくつかの検証が行われており、今後結果が得られるものと考えられる。もうひとつの方法としては照射体積を低減する方法が考えられる。

**Shibamoto**ら(**Cancer**2003)の報告では腫瘍に十分なマージンを付与した領域に照射する、拡大局所照射を行う事が提唱されている。この方法は**high-dose-MTX**を含んだ化学療法を行う際に非常に合理的な方法と考えられる。今回我々は孤立性もしくは寡数の病変を持つ中枢神経原発悪性リンパ腫に対して拡大局所照射を行った症例を遡及的に検討し、参照の為、同時に全脳照射を行った15症例についても検討した。

方法：症例は2003年から2014年の期間において名古屋市立大学病院放射線科および関連病院で中枢神経原発悪性リンパ腫に対して拡大局所照射を行った24症例に関して検討を行った。16症例において**high-dose-MTX**を含む化学療法の後に拡大局所照射が行われた。通常分割照射で処方線量中央値**54Gy**まで照射が行われた。参照の為に同期間に**MTX**をベースにした化学療法の後に全脳照射を行った15症例についても検討を行った。

結果：

拡大局所照射を行った全24例の3年全生存率は60%であった。**MTX-based chemotherapy**の後に拡大局所照射を行った16例の3年全生存率は68%であった。3年無増悪生存率はそれぞれ41%と36%であった。全脳照射を行った16例においても3-5年全生存率は57%であり、3-5年無増悪生存率は53%であった。全24例のうち3年照射野内再発率は26%で照射野外再発は15%であった。**MTX-based chemotherapy**の後に拡大局所照射を行った16例に関して3年照射野内中枢神経再発は27%であり照射野外中枢神経再発は21%であった。全脳照射を行った15例についても同様の結果が得られた。

晩期中枢神経障害は拡大局所照射施行の16症例中3症例で認め、全脳照射施行15例中4症例で認めた ( $P = 0.68$ )。

結論：拡大局所照射は孤立性中枢神経原発悪性リンパ腫の放射線治療の選択肢としての可能性が示唆された。今後、その有用性を更に検討する為に、**prospective trial**を検討する必要があると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

【発表の概略】 <目的> 1970年代以降中枢神経原発悪性リンパ腫の標準治療として全脳照射が標準治療であった。しかしながら放射線治療への初期反応は良好だが再発率が高く、5年全生存率は10%未満と予後不良であった。現在、high-dose-methotrexate (MTX)を含む化学療法は効果的と考えられ、予後を改善した。MTXを含む化学療法と全脳照射を併用することでさらなる長期予後が期待できるが、特に高齢者においては晩期有害事象である神経毒性が大いに懸念される問題である。それゆえに化学療法単独での治療が試みられているが、放射線治療を行わない事は再発のリスクを高めると認識されており、最適な放射線治療の併用が推奨される。神経毒性を低減する為の放射線治療の方法の一つとしては処方線量を減らす方法であり、これに関してはいくつかの検証が行われており、今後結果が得られるものと考えられる。もうひとつの方法としては照射体積を低減する方法が考えられる。Shibamotoら(Cancer2003)の報告では腫瘍に十分なマージンを付与した領域に照射する、拡大局所照射を行う事が提唱されている。この方法はhigh-dose-MTXを含んだ化学療法を行う際に非常に合理的な方法と考えられる。今回我々は孤立性もしくは寡数の病変を持つ中枢神経原発悪性リンパ腫に対して拡大局所照射を行った症例を遡及的に検討し、参照の為、同時期に全脳照射を行った15症例についても検討した。

<方法> 症例は2003年から2014年の期間において名古屋市立大学病院放射線科および関連病院で中枢神経原発悪性リンパ腫に対して拡大局所照射を行った24症例に関して検討を行った。16症例においてhigh-dose-MTXを含む化学療法の後に拡大局所照射が行われた。通常分割照射で処方線量中央値54Gyまで照射が行われた。参照の為に同期間にMTXをベースにした化学療法の後に全脳照射を行った15症例についても検討を行った。

<結果> 拡大局所照射を行った全24例の3年全生存率は60%であった。MTX-based chemotherapyの後に拡大局所照射を行った16例の3年全生存率は68%であった。3年無増悪生存率はそれぞれ41%と36%であった。全脳照射を行った16例においても3-5年全生存率は57%であり、3-5年無増悪生存率は53%であった。全24例のうち3年照射野内再発率は26%で照射野外再発は15%であった。MTX-based chemotherapyの後に拡大局所照射を行った16例に関して3年照射野内中枢神経再発は27%であり照射野外中枢神経再発は21%であった。全脳照射を行った15例についても同様の結果が得られた。晩期中枢神経障害は拡大局所照射施行の16症例中3症例で認め、全脳照射施行15例中4症例で認めた( $P=0.68$ )。

<結論> 拡大局所照射は孤立性中枢神経原発悪性リンパ腫の放射線治療の選択肢としての可能性が示唆された。今後、その有用性を更に検討する為に、prospective trialを検討する必要があると考えられた。

【審議の内容】 約15分のプレゼンテーションの後、主査の間瀬より、拡大局所照射範囲の決め方、study design (対照群、化学療法の位置づけ)、組織型と放射線感受性などについて5問の質問を行った。次に副査の飯田教授より、照射後再発期間の群間差に関する考察、新規治療法の可能性、FDG-PET-CTの役割など4問の質問が行われた。同じく副査の芝本教授より、粒子線治療について、PET-CTの原理と臨床、特に悪性リンパ腫における役割に関する質問があった。いずれの質問に対しても十分な回答が得られ、本研究領域について深く理解するとともに、専攻分野に関する知識を習得しているものと判断された。本研究は中枢神経原発悪性リンパ腫においてあまり検討されてこなかった拡大局所照射の有用性を検討した研究であり、1グループによる検討では最大の症例数のものである。拡大局所照射は晩期神経毒性を低減できる可能性があり、治療選択肢の一つとしての可能性を示唆したことは非常に意義があると考えられる。よって本論文の著者は博士(医学)の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 間瀬 光人 副査 飯田 真介、芝本 雄太