

氏名（本籍）	渡邊 真哉		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第	7467	号
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Stereotactic radiosurgery for brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients 80 years of age or older versus patients 65-79 years of age (転移性脳腫瘍に対する定位的放射線治療：80 歳以上と 65-79 歳の患者の治療結果を比較する症例適合試験)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	櫻井 英幸
副査	筑波大学教授	医学博士	坪井 康次
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	増本 智彦
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	和田 哲郎

論文の内容の要旨

(目的)

近年、急速に高齢化が進行するにつれ、高齢のがん患者が増加している。又、画像診断能が進歩しており、以前は見つけれなかった微小な脳転移が見つかることも多くなっている。転移性脳腫瘍の治療としては、ガンマナイフを中心とした定位放射線治療（SRS）、全脳照射（WBRT）、手術、抗がん剤といった選択肢があるが、体力が低下し予備能の小さい高齢者において、治療選択は不明確であり、対応に苦慮することが多い。現在、正常脳へ放射線障害の低減および全身状態への影響といった観点から、高齢患者に対しては SRS が行われる機会が増えている。しかしながら、その文献的報告に関しては、65 歳以上、70 歳以上、75 歳以上での報告が一篇ずつ報告されているのみである。ところで、日本人における平均余命は、男性 80.21 歳、女性 86.61 歳と世界的に見てもトップクラスである。従って、日本における 80 歳を超えるような高齢患者についての研究は、世界に先駆けたものとなり、意義が大きい。そこで、この治療自験例データを用いて、転移性脳腫瘍を有する 80 歳以上と 65-79 歳の患者の治療成績の差異を明らかにする研究を行った。

(対象と方法)

対象は、1998 年から 2011 年の間に、ガンマナイフ治療を受けた転移性脳腫瘍患者の連続 2552 例の中

から、65歳以上の1346例（65-79歳の1181例と80歳以上の165例）を抽出した。この2群間の患者背景因子の中で、KPS、術後症例の2項目の分布に関して、統計学的に有意なばらつきがみられた。そこで当研究内容に関与のない臨床統計家に依頼し、傾向スコアを用いたケースマッチを実施した。最終的に選抜された330例（各群165例）を検討対象とした。疾患等級の評価は、Recursive Partitioning Analysis (RPA) を改変したModified RPA（山本ら 2012）を用いた。評価方法としては、主要エンドポイントとした全生存期間（OS）をKaplan-Meier法で描き、2群をLog-rankテストで比較解析した。副次エンドポイントとした5つの評価項目（神経死、局所再発、SRS再治療、神経学的悪化、SRS関連合併症）については、Fisher正確検定でその発生率を比較し、時間事象解析については競合リスク分析を用いた。

（結果）

主要エンドポイントである生存期間中央値（MST）は、80歳以上の群で5.3か月、65-79歳の群で6.9か月であり、有意差には至らなかった（ハザード比1.147、95%信頼区間[CI] 0.921-1.429、p値0.22）。副次エンドポイントに関しては、神経死は、80歳以上の群6.3%、65-79歳の群11.8%（p=0.11）、神経学的悪化は、80歳以上の群8.5%、65-79歳の群11.8%（p=0.16）その他いずれの項目も有意差はなかった。競合リスク分析を用いた時間事象解析でも、いずれの項目も2群間に有意差はなかった。Modified RPAの等級ごとにMSTをみると、class I+IIaは11.6か月、IIbは7.9か月、IIc+IIIは2.8か月と、IIbまでは良好な治療結果であった。

（考察）

概して治療成績の悪かった10数年前までは、65歳以上の患者は積極的な治療の適応にはならないと考えられていた。しかしながら、近年においては、高齢患者の比較的良好な治療成績も報告されてきている。Noelらは、65歳以上の転移性脳腫瘍患者に対するリニアックSRSで、MST8か月、6か月時点の累積生存率58±5%、24か月時点13±4%を報告している。Minnitiらは、70歳以上の症例に対するSRSで、MST13.2か月、1年での累積生存率63%、2年で28%と報告している。Kimらは、75歳以上の症例に対するSRSまたはSRS+WBRTを含む患者群で、診断時点からのMSTは7.3±1.65か月と報告している。これらの近年の報告は、転移性脳腫瘍を有する高齢患者へのSRSの妥当性を示唆するものであると考えられる。これまで80歳以上の患者に関する報告はなかったが、我々の報告では、80歳以上群と65-79歳群のMSTで1.6か月の差があったが、有意差はなかった。転移性脳腫瘍の治療においては、頭蓋内の転移巣の進展を防ぐことが主目的である。本研究の解析で、神経死および神経学的悪化について、80歳以上群でも65-79歳に劣らずその治療目的を果たせることが示された。よって、特に80歳以上でも特に、長期生存が予測されるサブグループ（Modified RPA class I+IIa or IIB）においては、SRS治療の妥当性が示されていると考える。

審査の結果の要旨

（批評）

80歳以上といった高齢者においても65-79歳と同等の治療成績であり、年齢に関わらずガンマナイフ治療の候補になりうるという結果が示された。特にmodified RPAのclass I+IIaやIIbといった患者群において、積極的な転移性脳腫瘍治療のよい適応であることが示された意義は大きい。

平成26年12月19日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を

求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。