

氏名	小磯 隆雄		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8278 号		
学位授与年月	平成 29年 3月 24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	Follow-up results of brain metastasis patients undergoing repeat gamma knife radiosurgery（ガンマナイフ治療後の転移性脳腫瘍再発に対する再照射の治療成績の検討）		
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	柳 健一
副査	筑波大学教授	工学博士	榮 武二
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	増本 智彦

論文の内容の要旨

小磯隆雄氏の博士学位論文は、転移性脳腫瘍におけるガンマナイフ治療後に出現した再度の脳転移に対するガンマナイフ治療の治療成績を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

転移性脳腫瘍（BMs）に対しては、全脳照射（WBRT）が適応となるが、認知機能障害などの合併症問題が指摘されている。近年、初発BMsに対してはガンマナイフ（GK）治療をはじめとする定位放射線治療が行われるようになった。しかしGK治療は局所照射であるため、照射後の再発BMsを有する症例が少ない。本研究において著者は、GK治療後の再脳転移の治療成績に関して、多数例の長期経過観察例をもとに検討した。

（対象と方法）

本研究は倫理委員会の承認を得て行われた後方視的研究である。勝田病院において、1998年7月から2015年6月までの17年間で初回GK治療が施行されたBMs症例は3102例であり、初回治療前にWBRTを行った156例、再照射を行わなかった2051例、再照射前にWBRTを行った36例を除く859例（27.7%、女性376例、年齢中央値64[IQR 56-71]歳）が対象とされている。著者が設定した評価項目は、再GK治療後の全生存、中枢神経死、局所再発、神経機能維持、再々治療、ガンマナイフ関連合併症である。さらに臨床因子として、年齢、性別、KPS、mRPA（脳転移の予後予測スコア）、原発部位、頭蓋内病変数、腫瘍体積（累

積・最大), 再発様式(局所再発・遠隔転移), 辺縁線量について解析を加えられており, 時間事象分析にはKaplan-Meire法, 因子解析にはCox比例ハザードモデル法, また, 局所再発, 神経機能維持, 再々治療, 合併症に関しては競合リスク解析がおこなわれている. 成績の比較対象として, 3102例での初回治療の成績が検討されている. さらに, 初回治療後に頭蓋内局所再発を来した症例と頭蓋内遠隔再発を来した症例に関しても, 治療成績が比較されている.

(結果)

著者は, 再GK治療後の生存期間中央値は7.4(95%CI; 7.0-8.2)ヶ月, 6ヶ月と12ヶ月での累積生存率は58.2%, 34.7, 初回脳転移GK治療後の生存期間中央値は7.9(95%CI; 7.4-8.2)ヶ月, 6ヶ月と12ヶ月での累積生存率は59.3%, 35.3%であったと報告している. さらに, 再治療後の生存期間に関する多変量解析では女性, KPS 80%以上, 良好なmRPA, 腫瘍数4個以下, 辺縁線量24Gy以下などが長期生存関与する予後良好因子であることを明らかにしている. 著者は, 再治療後の中枢神経死について, 6ヶ月と12ヶ月での累積生存率は94.4%, 86.6%であったのに対して, 初回治療後では6か月と12か月で95.7%, 89.9%であり, 差が無いことを明らかにしている. 中枢神経死に関する多変量解析では, KPS 80%以上, 少ない転移数, 累積腫瘍体積10cc未満, 辺縁線量24Gy以上, を予後良好因子として抽出している. 著者は, 神経障害, 再々治療に関しては, 再治療後12ヶ月での累積発生率は, それぞれ4.5%, 27.7%であることを報告しており, 再発の種類による治療成績の比較では, 頭蓋内局所再発症例に対する再照射では, 頭蓋内遠隔再発症例に対する再照射と比較して生存期間に差があることを明らかにしている{生存期間中央値9.5(95%CI; 7.3-13.8) vs 7.4(95%CI; 6.8-8.3)ヶ月, $p=0.0394$ }. 一方, 原因別生存率で見ると中枢神経死に関しては, 遠隔再発例の方が局所再発例よりも良好であり($p=0.0201$), 局所制御に関しても同様に, 遠隔再発の方が局所再発と比較して有意に良好であることも明らかにしている($p<0.0001$).

(考察)

著者は, KPSやmRPAが良好で, 腫瘍数が4個以下の症例に関してはより長期的な生存が期待され, 局所制御に関して腫瘍体積が10cc未満のものであれば, より良好な制御率が得られることを明らかにしており, 本論文から, いくつかの背景因子を検討し適応を選択することによって再発BMsに対するGK治療の適正化を図ることが可能であると考察できる.

(批評)

脳転移の適正な放射線治療については, 全脳照射から定位放射線治療までの多くの放射線治療技術が適応されているなかで, まだ多くの問題点が残されている. 本研究は定位放射線治療であるGK治療後の再GK照射の有効性, 安全性について, 多数例の比較的長期的な経過観察を行い詳細な解析をおこなった報告である. 再GK治療についての一定の適応根拠を示すものとして, 重要な論文と考えられる.

平成29年1月10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.