

第 6 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	権丈 雅浩
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目 Results of sequential chemoradiotherapy for intracranial germinoma (逐次化学放射線療法による頭蓋内胚細胞腫瘍の治療結果)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	栗 井 和 夫	印
審査委員	教 授	栗 栖 薫	
審査委員	教 授	檜 山 英 三	
〔論文審査の要旨〕			
<p>頭蓋内胚細胞性腫瘍は性腺外胚細胞腫瘍の一病態であり、原生殖細胞が腫瘍化したものである。胚細胞性腫瘍は原発性脳腫瘍の約 3%と頻度が低い腫瘍であり、比較的 low年齢層に発症することが多い。胚細胞性腫瘍の中で胚腫 (Germinoma) は 7 割を占め、予後良好群に分類される。Germinoma に対して 1990 年代前半までは X 線 CT による画像診断もしくは生検で診断がなされ、全脳・全脊髄照射を含む総線量 40-50.4 Gy の放射線治療単独による治療が行われた。この治療による 5 年もしくは 10 年の生存割合は 90%を越えていたが、放射線治療に起因する様々な晩期障害の発生が問題となった。10 年以上の観察で精神発達遅滞、認知機能低下、下垂体機能障害、脳血管障害、二次性腫瘍などが 10%以上の症例に認められることが報告され、放射線治療の照射部位、照射体積、照射線量が発症に関連することが示唆された。一方、Germinoma は化学療法に対する感受性が高いことから 1990 年代中旬から放射線療法と化学療法を併用して治療成績の更なる改善と有害事象の低減を図る試みが始まった。本研究はこの時期に開始された Germinoma に対する化学放射線療法の有用性を生存率と有害事象の面から長期的に評価したものである。</p> <p>1996 年 1 月から 2006 年 12 月に広島大学病院で治療された Germinoma 23 例が対象である。男性 18 例、女性 5 例、年齢中央値 13 歳で、1 例を除き手術もしくは生検による組織型判明例である。Karnofsky Performance Status (KPS) は 100-90 が 5 例、80 が 10 例、70-60</p>			

が 8 例であった。治療前に視機能障害を 7 例、内分泌機能障害を 9 例に認めた。治療前 MR 検査が全例に行われ、9 例に頭蓋内の複数箇所にも病巣を認めたが、脊髄腔に病巣を認めた症例はなかった。診断確定後にプラチナ製剤とエトポシドを含む 3 コースの導入化学療法が行われ、続いて総線量 24 Gy/12 回の頭部への放射線治療が行われた。放射線治療の際は CT 画像を用いた三次元治療計画を実施した。臨床的標的体積 (CTV) は初期の 5 例は拡大局所としたが、以降は病巣の進展と局在に応じて全脳室もしくは全脳とし、全例で脊髄腔は標的外とした。CTV に 5mm のマージンを設定し 4-6MV の X 線による三次元原体照射を行った。放射線治療完遂後に 10 例で維持化学療法が実施された。

全例が予定された導入化学療法と放射線療法を完遂した。全例で放射線治療開始時および予定治療終了時に MR 上の病巣が消失していた。Grade 4 以上の血液毒性と Grade 3 以上の非血液毒性を含む重篤な急性期有害事象は生じなかった。経過観察期間中央値は 11.8 年 (6.3-18.3 年) である。1.8 年、8.4 年、13.6 年の時点で計 3 例に再発を認めたが、このうち 2 例は CTV を拡大局所とした症例で標的体積の外部に再発した。この 3 例に対しては救済治療として全脳全脊髄照射を含む追加の化学放射線療法が行われ、その結果、最終観察時点で全例が無病生存を維持している。全生存割合は 5 年 100%、10 年 100%で、無再発生存割合は 5 年 96%、10 年 89%である。最終観察時点の KPS は 100-90 が 19 例、80 が 3 例、70-60 が 4 例と全体的に改善し、視機能障害は未評価の 1 例を除いて認めなかった。下垂体機能に関しては再発時に救済治療を行った 1 例を除いて増悪と新たな発症は認めなかった。報告時点で脳血管障害と二次性腫瘍の発生は認めていない。

Germinoma に対する治療として、化学療法を用いずに全脳全脊髄照射を含んで総線量 36-54Gy が投与された際の成績として、5 年無再発生存率 86-100%、5 年全生存率 91-100% の報告があるが、本研究の成績はこれらと同等である。化学療法を併用し総線量 24-54Gy を投与した際の成績として、5 年無再発生存率 71-92%、5 年全生存率 93-100%の報告があるが、本研究はこれらよりも良好である。更に諸報告よりも長期の経過観察を行っているが、晩期有害事象の発生頻度も十分に低い。

Germinoma は発症率が低い一方で従来の治療による生存割合が良好のため、臨床試験での治療法の評価が難しい疾患である。加えて種々の晩期有害事象の評価と診断には長期の経過観察が必要である。本研究の優越点は遡及的ながらも組織型が判明した症例を対象として均質な治療を行い 10 年以上の長期経過観察により治療法の有用性評価を行った点である。本論文により、Germinoma に対して導入化学療法に続く脊髄腔を標的外として総線量を低減した放射線治療が良好な生存率を担保しつつ晩期有害事象の低減に結びつきうる事が提示された。

以上の結果から、本論文は Germinoma の治療の進歩に資する意義が大きい。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。