



Title	嗅神経芽細胞腫ならびに低酸素領域を有する転移性脳腫瘍における放射線治療に関する研究
Author(s)	森, 崇
Description	配架番号 : 2335
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12813号
Issue Date	2017-06-30
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k12813">https://doi.org/10.14943/doctoral.k12813</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/66923">https://hdl.handle.net/2115/66923</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_Mori.pdf



# 学位論文

嗅神経芽細胞腫ならびに低酸素領域を有する

転移性脳腫瘍における放射線治療に関する研究

(Studies on radiotherapy for olfactory neuroblastoma  
and metastatic brain tumor including hypoxic region)

2017年6月

北海道大学

森 崇



# 学位論文

嗅神経芽細胞腫ならびに低酸素領域を有する

転移性脳腫瘍における放射線治療に関する研究

(Studies on radiotherapy for olfactory neuroblastoma  
and metastatic brain tumor including hypoxic region)

2017年6月

北海道大学

森 崇

# 目次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
全体の緒言 .....	2
略語表.....	4
第一章 嗅神経芽細胞腫に対する放射線治療.....	5
1. 緒言.....	5
2. 実験方法.....	6
3. 実験結果.....	6
4. 考察.....	13
第二章 転移性脳腫瘍に対する FMISO PET 画像を用いた低酸素評価.....	15
1. 緒言.....	15
2. 実験方法.....	16
3. 実験結果.....	19
4. 考察.....	23
総括および結論.....	25
謝辞.....	27
引用文献.....	29

## 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Takashi Mori, Rikiya Onimaru, Shunsuke Onodera, Kazuhiko Tsuchiya, Koichi Yasuda, Hiromitsu Hatakeyama, Hiroyuki Kobayashi, Shunsuke Terasaka, Akihiro Homma, Hiroki Shirato  
Olfactory neuroblastoma: the long-term outcome and late toxicity of multimodal therapy including radiotherapy based on treatment planning using computed tomography  
*Radiat. Oncol.* **10**, 88 (2015).

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Takashi Mori, Rikiya Onimaru, Kentaro Kobayashi, Koichi Yasuda, Takuya Toyonaga, Osamu Manabe, Kenji Hirata, Tohru Shiga, Nagara Tamaki, Hiroki Shirato  
“Evaluation of Hypoxia in Metastatic Brain Tumor Using  $^{18}\text{F}$ -labeled Fluoromisonidazole (FMISO) Positron Emission Tomography”  
The 15th International Congress of Radiation Research 2015.5.25-29, Kyoto, Japan
2. Takashi Mori, Rikiya Onimaru, Kentaro Kobayashi, Koichi Yasuda, Takuya Toyonaga, Osamu Manabe, Kenji Hirata, Tohru Shiga, Nagara Tamaki, Hiroki Shirato  
“ $^{18}\text{F}$ -labeled fluoromisonidazole (FMISO) positron emission tomography for pretreatment evaluation of hypoxia in metastatic brain tumor”  
第 75 回日本医学放射線学会総会、平成 28 年 4 月 15 日~17 日、神奈川、日本

## 全体の緒言

科学技術の進歩の恩恵を受けて放射線治療は短期間に急速な進歩を遂げてきた。放射線治療を行う際に重要な2つの要素がある。一つは放射線治療計画(radiotherapy treatment planning)であり、放射線治療の照射方法を決定したり、放射線のエネルギーの選択、吸収線量の計算等が行われる。もう一つはこの放射線治療計画に従って実際に放射線を照射する放射線治療装置である。放射線治療計画には以前はX線透視画像を用いた2次元的なX線シミュレーターが用いられ、吸収線量は人体を水等価と仮定して計算されていたが、現在はCTシミュレーター及び線量計算用のソフトウェアを用いた3次元治療計画が一般的となっている。

3次元治療計画における放射線治療を行う標的となる体積として International Commission on Radiation Units and measurements (ICRU) Report 50 及び Report 62 に規定されている肉眼的腫瘍体積(Gross Tumor Volume; GTV)、臨床標的体積(Clinical Target Volume; CTV)、Internal Target Volume; ITV)、計画標的体積 (Planning Target Volume; PTV)がある。GTVは画像や触診、視診等で確認できる腫瘍体積であり、原発巣、リンパ節転移、遠隔転移が含まれる。CTVとはGTV及びその周辺の顕微鏡的進展範囲や所属リンパ節領域を含む臨床的に腫瘍進展が疑われる体積である。ITVはCTVに呼吸、嚥下、心拍動、蠕動等の生理的な体内臓器の動きによる影響を体内マージン(internal margin)として含めた標的体積を意味し、この体内マージンは咽喉頭、胸腹部臓器等多くの体幹部腫瘍において考慮される必要がある。PTVはさらに毎回の放射線治療時の患者の体位の偏移(セットアップマージン)を含めた標的体積を意味する。

放射線治療の進歩は治療成績の向上と放射線治療の有害事象の頻度の低減及び程度の軽減の2点を主要な目的として進められてきた。有害事象の低減のためにはできる限り腫瘍にのみ照射し、周囲の正常組織への照射線量を低減することが重要である。当科では1998年より様々な腫瘍に動体追跡放射線治療を行い、正常組織への照射線量を低減する試みを続けてきた<sup>13</sup>。これは上記の標的体積のうち、体内マージン及びセットアップマージンの軽減に繋がっている。また、近年キロボルトX線撮像装置が組み込まれた放射線治療装置が普及し、治療装置上での治療計画用CTとの体位の再現性が向上することで、放射線治療計画上でのセットアップマージンを低減することが可能となっている。これらの技術によって実際に照射される正常組織の体積の軽減が達成され、ひいては晩期有害事象の低減につながることを期待される。

このような放射線治療の進歩によって放射線治療の有害事象の頻度の低減及び程度の軽減が可能となってきている一方で、治療成績の向上は放射線感受性等の腫瘍そのものの性質に依存する割合が大きいように思われる。腫瘍の性状の解析には遺伝子解析や免疫組織学的診断等が有用であるが、それらに加えて陽電子放射断層撮影(Positron

Emission Tomography; PET)は様々なトレーサーを用いることでブドウ糖、アミノ酸代謝、血流、酸素代謝、低酸素領域などを非侵襲的に評価できる機能画像である。機能画像を放射線治療計画に組み入れる試みは fluorodeoxyglucose, Methionine, <sup>18</sup>F-labeled fluoromisonidazole (FMISO)等のトレーサーを用いた PET で行われており、腫瘍の性質を考慮した放射線治療が行えるようになる可能性が期待されている<sup>47</sup>。

以上に述べた放射線治療の治療成績や晩期有害事象の評価には治療後の長期間の経過観察が非常に重要である。そこで本研究では嗅神経芽細胞腫と転移性脳腫瘍という2疾患を対象とし、嗅神経芽細胞腫では1992年以降の当院での3次元放射線治療の治療成績及び有害事象に関する検討を行った。また、転移性脳腫瘍ではFMISO-PETを用いた将来的な放射線治療による腫瘍制御の向上及び有害事象低減につながる可能性のある画像応用について検討した。

本研究によって従来の報告と比較して、当院での嗅神経芽細胞腫に対するCTシミュレーションを用いた3次元放射線治療の成績が良好であることが示された。また長期間の経過観察により、放射線治療による晩期有害事象が評価可能であった。転移性脳腫瘍においてはFMISO-PETを用いることで、腫瘍内の低酸素領域の存在割合が推定され、全脳照射後の腫瘍再増大に関して低酸素腫瘍が有意に再増大のリスクが高いことが示された。その結果、転移性脳腫瘍の低酸素領域の評価にFMISO-PETが有用であることが示され、有害事象増加の危険性を不必要に上昇させることなく、低酸素領域を含む病変への dose escalation を行うための指標となりうると考えられた。

## 略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

CADO/CVP	cisplatin, cyclophosphamide, vincristine, etoposide and doxorubicin
CDDP	cisplatin
CI	confidential interval
CT	computed tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	clinical target volume
3DCRT	three-dimensional conformal radiotherapy
ETP	etoposide
FMISO	<sup>18</sup> F-labeled fluoromisonidazole
GTV	gross tumor volume
ICE	Ifosfamide, cisplatin and etoposide
ICRU	international commission on radiation units and measurements
IMRT	intensity modulated radiotherapy
KPS	Karnofsky performance status
MRI	magnetic resonance imaging
NAC	neoadjuvant chemotherapy
OS	overall survival rate
PET	positron emission tomography
PTV	planning target volume
RFS	relapse free survival rate
ROI	region of interest
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SRT	stereotactic radiotherapy
SUV	standardized uptake value
TNR	tumor-to-normal cerebellum ratio
TTP	The time-to-progression
UMIN-CTR	University Hospital Medical Information Network clinical trial registry
WBI	Whole brain irradiation

# 第一章 嗅神経芽細胞腫に対する放射線治療

## 1. 緒言

嗅神経芽細胞腫は1923年にBergerらによって初めて報告された嗅上皮から発生する稀な腫瘍であり<sup>8</sup>、鼻副鼻腔腫瘍の約2-3%を占める<sup>9</sup>。嗅神経芽細胞腫の病期分類としてKadish分類が一般的に用いられており、Kadish Aは鼻腔に局限した腫瘍、Kadish Bは鼻腔及び副鼻腔に局限した腫瘍、Kadish Cは鼻腔、副鼻腔を超える腫瘍である。そのため、Kadish Cには眼窩や頭蓋内浸潤をきたした局所進行例に加えて、頸部リンパ節転移、遠隔転移例も含まれる。

1990年から2000年までの期間に発表された26の文献、390症例を対象に行われたメタアナリシスでは5年全生存率(overall survival rate; OS)の平均は45%、無病生存率の平均は41%であった。また頸部リンパ節陽性例では生存率が29%と陰性例の64%と比較して有意に不良であった(オッズ比5.1、95%信頼区間(confidential interval; CI)1.6-17.0)。また、このメタアナリシスでは手術と放射線治療を併用した治療が望ましいとされている<sup>10</sup>。

また、米国立がん研究所のSurveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースにおける1973年から2006年の嗅神経芽細胞腫511例の報告では、5年OSが手術と放射線治療の併用では73%、手術単独では68%、放射線治療単独では35%、手術、放射線治療の両者とも用いない場合では26%であった。この結果も、嗅神経芽細胞腫に対しては、手術に放射線治療を併用することが最適な治療法であることを示唆している<sup>11</sup>。

しかしながら、一般に篩骨洞に局限した病変(Kadish A)では手術のみで十分とされているものの、進行例での嗅神経芽細胞腫の標準治療は確立されておらず、放射線治療の至適線量も明確ではない。嗅神経芽細胞腫は稀な疾患のため前向き臨床研究を行うことは難しく、後ろ向き研究の有用性があると考えられる。

当院では1980年代から頭頸部癌の放射線治療においてComputed Tomography (CT)と3次元線量計算を用いた正確なシミュレーションを世界に先駆けて行ってきた<sup>12,13</sup>。また、1992年からは放射線治療計画においてCTVを設定し、現在での放射線治療の主要な手法である3次元原体照射(three-dimensional conformal radiotherapy; 3DCRT)を行ってきた。

そこで本研究では当院で3DCRTもしくは強度変調放射線治療(intensity-modulated radiation therapy; IMRT)での治療を行った嗅神経芽細胞腫症例を対象として、治療モダリティと生存期間、腫瘍制御、急性期及び晩期有害事象の関連性について解析を行った。

## 2. 実験方法

### 1. 臨床研究の承認

本研究は 2013 年 5 月に北海道大学病院の治験審査委員会で承認された (自 013-0026)。

### 2. 対象患者

1992 年 7 月から 2014 年 1 月までの期間に当院で根治目的の放射線治療 (3DCRT,IMRT) を受けた嗅神経芽細胞腫患者 17 例。

### 3. データの収集方法

放射線治療情報システムをもとに当科で放射線治療を行った嗅神経芽細胞腫患者を抽出した。このうち根治目的での放射線治療 (3DCRT,IMRT) を受けた症例を対象患者とした。

対象患者の紙カルテ及び電子カルテ、放射線治療の記録 (照射録、線量分布図)、また治療計画装置での放射線治療計画が参照可能な場合にはこれを用いた。これらの資料から、患者背景、診断、病期 (Kadish 分類)、治療内容及び経過観察内容 (生存期間、再発日、有害事象) を後方視的に調査した。また当院での経過観察が途切れている症例では 2014 年 9 月時点で居住地の自治体に本籍照会を行い、生存状況を確認した。

### 4. 統計解析

統計解析には JMP version 11.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。全生存及び無再発生存率の解析には Kaplan-Meier 法、ログランク検定を用いた。再発までの期間は診断日から再発または死亡日までの期間と定義した。p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意と判定した。

有害事象の判定は the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03 に従い、経過観察期間中の最大のグレードで評価した。

## 3. 実験結果

放射線治療情報システムから 1974 年から 2014 年 1 月照射開始まで含めて 27 症例が抽出された。これら 27 例のうち 91 年以前の 7 例は直線加速器による X 線での治療例ではなく、また、92 年以降の 19 例のうちの 3 例は緩和照射のため、これら 10 例を除外した 17 例を対象患者とした。対象患者の詳細を表 1 に示す。

表 1. 患者情報詳細

症例	性別	年齢	Kadish 分類	リンパ 節転移	治療方法	手術摘出 度	化学療法	照射線量
1	女性	22	B	-	手術、術後照射	全摘出	-	65Gy/26Fr
2	男性	59	B	-	手術、術後照射	部分摘出	-	60Gy/30Fr
3	女性	72	B	-	手術、術後照射	亜全摘出	-	50Gy/25Fr
4	男性	53	C	-	手術、術後照射	亜全摘出	-	56Gy/28Fr
5	女性	66	C	咽頭後	手術、術後照射	全摘出	-	65Gy/26Fr
6	男性	63	C	-	術前照射、手術	-	-	40Gy/20Fr
7	男性	55	C	-	NAC、手術、術後照射	亜全摘出	ICE 1 コース	65Gy/26Fr
8	女性	71	C	-	NAC、手術、術後照射	全摘出	ICE 1 コース	60Gy/30Fr
9	女性	43	C	-	NAC、手術、術後照射	全摘出	ICE 5 コース	60Gy/30Fr
10	男性	37	C	-	NAC、手術、術後照射	全摘出	ICE 5 コース	60Gy/30Fr
11	男性	66	C	-	NAC、手術、術後照射	全摘出	CDDP	60Gy/24Fr
12	女性	44	C	-	NAC、手術、術後照射	亜全摘出	CDDP +ETP	60Gy/30Fr
13	男性	46	C	-	手術、化学療法、術後 照射	部分摘出	ICE 2 コース	66Gy/33Fr
14	男性	24	C	-	化学療法、放射線治療	-	CADO/CVP 3 コー ス	54Gy/27Fr
15	女性	67	C	同側 頸部	化学療法、放射線治療	-	ICE 2 コース	66Gy/33Fr
16	男性	70	C	-	化学療法、放射線治療	-	CDDP 1 コース +ICE 2 コース	65Gy/26Fr
17	男性	76	C	-	放射線治療、化学療法	-	ICE 2 コース	65Gy/26Fr

NAC; neoadjuvant chemotherapy, ICE; Ifosfamide, cisplatin and etoposide, CDDP; cisplatin, ETP; etoposide, CADO/CVP; cisplatin, cyclophosphamide, vincristine, etoposide and doxorubicin

全患者において病理学的診断がなされていた。年齢中央値は 59 歳 (22-76 歳)、男性 10 例、女性 7 例、Kadish 分類では Stage B が 3 例、Stage C が 14 例であった。Stage A の症例は含まれなかった。診断時点で 2 例にリンパ節転移 (咽頭後リンパ節、同側

頸部リンパ節が各々1例)を認めた。

治療内容は手術及び術後放射線治療が5例、術前放射線治療及び手術が1例、術前補助化学療法及び手術、術後放射線治療が6例、手術及び補助化学療法後に術後照射が1例、逐次化学放射線治療が3例、放射線治療後に化学療法を行われた症例が1例であった。

### 手術について

手術の摘出度は以下で定義した。全摘出；残存腫瘍なし、亜全摘出；巨視的残存腫瘍はないが顕微鏡的な残存腫瘍のある場合、部分摘出；巨視的残存腫瘍あり。全摘出、亜全摘出、部分摘出は各々6例、4例、2例であった。

術式はStage Bの3例のうち、2例が内視鏡下鼻内副鼻腔手術、1例がDenker手術が行われていた。また、内視鏡下鼻内副鼻腔手術を受けた1例では術後放射線治療終了時点で篩板から生検が行われ残存腫瘍が認められた。そのため、残存腫瘍に対する頭蓋底手術が行われていた。Stage Cで手術が行われた10例全てにおいて頭頸部外科と脳神経外科との合同手術が行われていた。リンパ節転移に対する外科的切除が行われた症例はなかった。

### 化学療法について

Stage Bの症例では化学療法は行われていなかった。Stage Cの14例のうち11例において化学療法が行われていた。化学療法のレジメンはICE療法(イフォスファミド、シスプラチン、エトポシド)が最も多く7例で用いられていた。その他シスプラチン単剤、シスプラチンとエトポシド、シスプラチン単独後にICE療法を追加、CADO/CVP療法(シスプラチン、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、エトポシド、ドキシソルビシン)が各々1例であった。

### 放射線治療について

全例において患者毎に仰臥位で頭部を固定するためのサーモプラスチック製の固定具(shell)が作成され、shellで頭部を固定した状態で治療計画用CTの撮像、放射線治療が行われていた。治療計画用CTには12例で単純CT、5例で造影CTが用いられていた。コンピューターを用いた治療計画において治療計画用CTへのMagnetic resonance imaging (MRI)の重ね合わせが5例で行われていた。放射線治療について表2に詳細を示す。放射線治療方法は16例で3DCRT、1例でIMRTが行われていた。X線のエネルギーは6MVが14例、10MVが2例であった。最初コバルト-60でのγ線による治療を行ったのちに、10MVのX線で追加照射が行われた症例が1例認められた。また、眼球や脳などのリスク臓器の線量を低減するためにX線のみでは前頭洞や篩骨

腫周囲の線量が不十分となる場合があり、そのような場合には適宜線量の不十分な部位への電子線照射が併用された。8例において電子線が併用されており、エネルギーは6 MeVが4例、9 MeVが3例、8 MeVが1例であった。

3次元原体照射の15例ではCTVは原発腫瘍、術後の場合には腫瘍床及び摘出腔に加えて鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞とされていた。これらに加えて同側上顎洞が4例、両側上顎洞が1例でCTVに含まれていた。また、咽頭後リンパ節転移陽性例では原発腫瘍は切除され、咽頭後リンパ節転移のみに放射線治療が行われていた。IMRTの1例では化学療法後に放射線治療が行われていたが、CTVは化学療法前後のMRI上での原発腫瘍、鼻腔、篩骨洞、両側上顎洞、両側咽頭後リンパ節、上頸部リンパ節領域に設定されていた。1回あたりの照射線量は2 Gyまたは2.5 Gyで、2 Gyの場合は週5回、2.5 Gyの場合は週4回の治療が行われていた。術後照射では総線量は50-66 Gy/25-33分割、術前照射では40 Gy/20分割であった。逐次化学放射線治療が行われた3例ではICE療法2コース後の症例で65 Gy/26分割、CADO/CVD療法後の症例で54 Gy/27分割であった。また同側頸部リンパ節転移陽性例(症例15)ではICE療法2コース後に原発腫瘍には66 Gy/33分割、同側頸部リンパ節領域には40 Gy/16分割の放射線治療が行われていた。さらに本症例では蝶形骨と篩骨洞に各々28 Gy/4分割、10 Gy/4分割の定位放射線治療による追加照射が行われていた。放射線治療の総治療期間は40日から67日(中央値44日)であった。

放射線治療計画装置はFocusまたはXio (Computerized Medical Systems, Maryland Heights, MO, USA)が10例、CT-THERAC (NEC Corp., Tokyo, Japan)が3例、Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)が2例、Pinnacle<sup>3</sup> (Philips Healthcare, Amsterdam, Netherland)が3例、うち1例はIMRT症例であった。

表 2 放射線治療情報詳細

症例	照射法	X線のエネルギー	電子線併用	CTV	照射線量
1	3DCRT	6 MV	6 MeV	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞	65Gy/26Fr
2	3DCRT	6 MV	-	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、蝶形洞、篩骨洞、同側上顎洞	60Gy/30Fr
3	3DCRT	6 MV	6 MeV	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞	50Gy/25Fr
4	3DCRT	10 MV	-	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞	56Gy/28Fr
5	3DCRT	10 MV	-	咽頭後リンパ節	65Gy/26Fr
6	3DCRT	6 MV	6 MeV	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞、同側上顎洞	40Gy/20Fr
7	3DCRT	6 MV	6 MeV	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、蝶形洞、篩骨洞	65Gy/26Fr
8	3DCRT	6 MV	9 MeV	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、蝶形洞、篩骨洞	60Gy/30Fr
9	3DCRT	6 MV	-	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、蝶形洞、篩骨洞	60Gy/30Fr
10	3DCRT	6 MV	-	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞、同側上顎洞	60Gy/30Fr
11	3DCRT	6 MV	-	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞	60Gy/24Fr
12	3DCRT	6 MV	-	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞、両側上顎洞	60Gy/30Fr
13	3DCRT	6 MV	9 MeV	摘出腔、腫瘍床、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞、同側上顎洞	66Gy/33Fr
14	IMRT	6 MV	-	原発腫瘍、鼻腔、篩骨洞、両側上顎洞、両側咽頭後、上頸部リンパ節	54Gy/27Fr
15	3DCRT	Co-60, 6 MV	8 MeV	原発腫瘍、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞	66Gy/33Fr
16	3DCRT	6 MV	9 MeV	原発腫瘍、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞	65Gy/26Fr
17	3DCRT	6 MV	-	原発腫瘍、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞	65Gy/26Fr

治療結果について

経過観察期間は中央値 95 ヶ月 (8-173 ヶ月) であった。OS 及び無再発生存率(relapse

free survival rate; RFS)について Kaplan-Meier 解析の結果を図 1,2 に示す。全症例での 5 年 OS は 88% (95%CI 63.2-97.0%)、5 年 RFS は 74% (95%CI 46.6-89.9%) であった。Stage B と Stage C の比較では OS( $p=0.303$ )と RFS ( $p=0.214$ )に有意差は認めなかった。また、手術+化学療法+放射線治療(6 例)とそれ以外の治療群(11 例)の比較目的に Kaplan-Meier 解析を行ったところ、前者の 5 年 OS が 100%で後者が 81.8%(95%CI 49.3-95.4%)であったが、 $p=0.218$  で有意差は認めなかった。

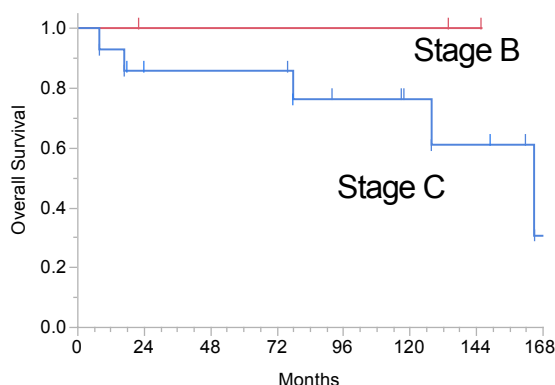


図 1 全生存率

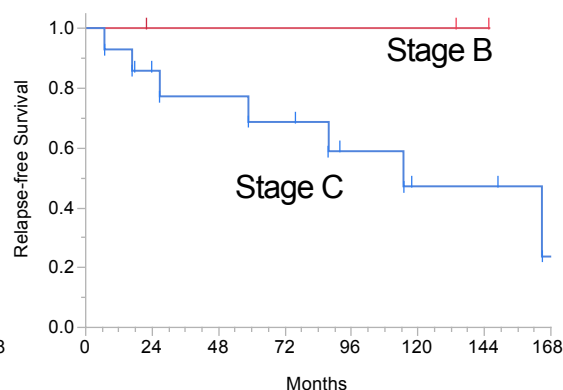


図 2 無再発生存率

経過観察期間中 Stage C の 5 例に再発を認めた。再発までの期間は中央値 59 ヶ月 (7-115 ヶ月)であった。再発形式は頭蓋内再発が 2 例、同側頸部リンパ節が 2 例、脊髄髄膜播種が 1 例であり、いずれも照射野外であった。脊髄髄膜播種の症例は化学療法後に IMRT を施行した症例であったが、再発の診断の 1 ヶ月に死亡していた。同側頸部リンパ節転移をきたした症例のうち 1 例は頸部リンパ節に 40 Gy/16 分割の放射線治療を行い、再発後 101 ヶ月後に死亡していた。もう 1 例は根治照射後に化学療法を行った症例であったが、再発後に救済治療は行われず 18 ヶ月後に死亡していた。頭蓋内再発の 2 例では、再手術及び術後照射を行い、再発後 24 ヶ月、47 ヶ月後の最終経過観察時点で生存していた。10 例には再発を認めなかった。その他の 2 例 (経過観察期間 17 ヶ月、146 ヶ月) では再発の有無は不明であった。

#### 有害事象について

急性期有害事象として、1 例で放射線治療を 36 Gy まで施行した時点で、前額部硬膜外膿瘍を認め膿瘍切開術を施行、放射線治療を 13 日間休止していた。その他の放射線皮膚炎、鼻粘膜炎、結膜炎等の急性期有害事象は全例において Grade 1-2 であった。

晩期有害事象については放射線治療終了後 2 ヶ月での死亡例と他院での経過観察症例の 1 例を除いて、評価可能な症例は 15 例であった。これら 15 例のうち 3 例 (症例

1,9,15) に晩期有害事象を認めた。晩期有害事象について表 3 に示す。

表 3 晩期有害事象

症例	
1	脳 MRI での異常増強像(Grade 1)、下垂体機能低下(Grade 2)、網膜症、硝子体出血、緑内障(Grade 4)
9	脳 MRI での異常増強像(Grade 1)、前頭骨壊死
15	脳 MRI での異常増強像(Grade 1)、下垂体機能低下(Grade 2)

晩期有害事象の内訳は MRI での脳の異常増強像 3 例、下垂体機能低下 2 例、網膜症、硝子体出血、緑内障 1 例、前頭骨壊死 1 例であった。まず、晩期有害事象を認めた 3 例全例において、経過観察 MRI で大脳に放射線障害と思われる異常増強像を認めた。異常増強像の出現部位は各々前頭葉、左側頭葉、前頭葉と両側側頭葉で、いずれも照射範囲であった。出現時期は放射線治療終了後 23 ヶ月、47 ヶ月、57 ヶ月であった。いずれの症例においても異常増強像に伴う神経症状の出現はなく、Grade 1 の有害事象と判定された。

下垂体機能低下は 2 例 (症例 1,15) に認められ、Grade 2 相当であった。出現時期は放射線治療終了後 75 ヶ月、103 ヶ月であった。2 例のうち 1 例 (症例 15) では 66 Gy/33 分割の照射に加えて蝶形骨と篩骨洞に各々 28 Gy/4 分割、10 Gy/4 分割の定位放射線治療による追加照射が行われており、下垂体の照射線量はかなりの高線量であったと考えられた。もう 1 例(症例 1)では X 線で 65 Gy/26 分割の治療が行われており、線量分布図から下垂体への X 線による照射線量は 52 Gy から 62 Gy 程度と見積もられた。また、この症例では下垂体機能低下に加えて、左眼の Grade 4 の網膜症、硝子体出血、緑内障を認めた。線量分布図から X 線による左眼の最大線量は 58 Gy 程度と見積もられた。この症例では X 線照射は前方と左側方の 2 方向から行われていたが、左側方からの照射野において両側水晶体を遮蔽したため、X 線のみでは左右眼窩間の線量が低下していた。この線量低下を補うために左右眼窩間に前方から 32.5 Gy/26 分割の 6 MeV 電子線照射が行われており、左眼球障害は電子線と X 線の照射野が近接する部位で生じていた。症例 1 に関して図 3 に X 線の線量分布図、図 4 に放射線治療終了後 10 年時点の経過観察 MRI を示す。

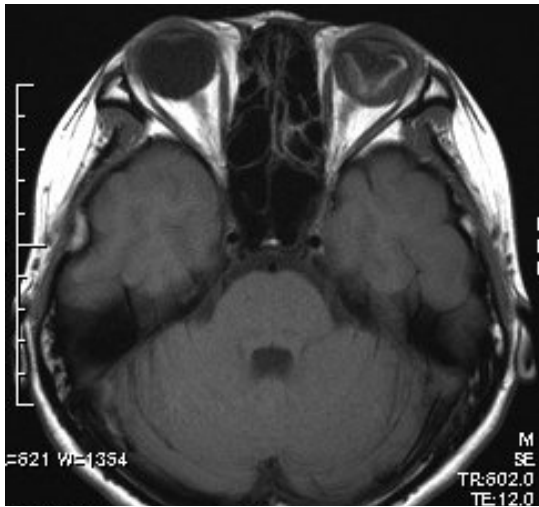


図3 X線の線量分布図

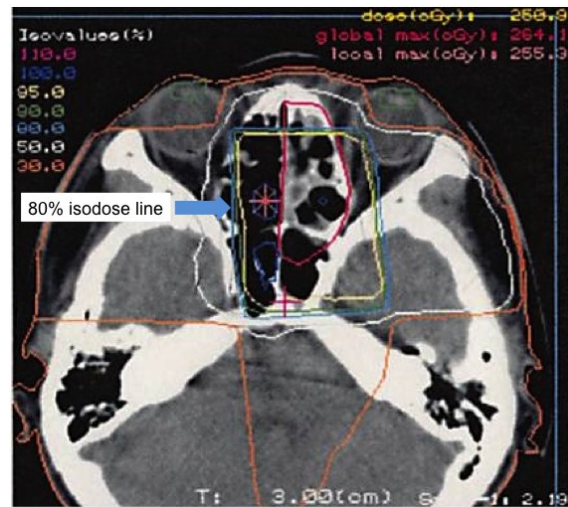


図4 治療後10年時点のMRI(T1強調像)

また、1例(症例9)に放射線治療終了後33ヶ月で前頭骨壊死を認めた。照射線量は60 Gy/30分割であった。治療計画上骨壊死が発生した部位は照射野内に含まれており、その最大線量はdose volume histogram上62 Gyであった。また線量分布図上前頭骨に62 Gy以上の高線領域は認められなかった。

#### 4. 考察

嗅神経芽細胞腫はまれな腫瘍であり、当院での1992年7月から2013年6月までの21年間で根治目的の3DCRT及びIMRT症例は17例であった。

治療成績に関して、文献的にはEichらは1979年から2001年の期間のStage B 14例、Stage C 33例の嗅神経芽細胞腫症例に手術、放射線治療、化学療法からなる集学的治療を行い、5年OSを64%と報告している<sup>14</sup>。またOzahinらは1971年から2004年の期間のStage C、37症例での集学的治療後の5年OSを52%(95%CI 34-70%)と報告している<sup>15</sup>。稀少疾患であり本研究もretrospectiveな解析であるが、既存の報告と比較して5年OS、RFSがそれぞれ88% (95%CI 63.2-97.0%)、74% (95%CI 46.6-89.9%)と良好な成績であると考えられた。これには複数の要因が考えうるが治療モダリティに関して、当院での手術+化学療法+放射線治療(6例)とそれ以外の治療群(11例)の比較では、前者の5年OSが100%で後者が81.8%(95%CI 49.3-95.4%)であった。全症例の5年OSは88.2%(95%CI 63.2-97.0%)であり、手術+化学療法+放射線治療の治療群が全体の治療成績を6-7%程度改善している印象があるが、両群の比較でのp値は0.218で有意差は認められなかった。これは症例数が17例と少なくそれに伴ってイベント数(死亡症例数)が6例と少ないためと考えられる。

放射線治療に関しては当院では 91 年以前の症例は現在行っている直線加速器による X 線での治療ではなくコバルト-60 での 2 次元治療が行われていた。おそらく他施設でも同様に治療装置及び治療計画装置等の変更が行なわれきたと考えられる。そのため放射線治療に関して、1990 年代以前の症例を含む文献との比較で治療成績の向上が認められる際には、治療装置と治療計画方法の進歩が寄与していると推察される。但し嗅神経芽細胞腫に関する文献では、放射線治療について詳細に記載されていないものが多く、照射線量もばらつきがあり報告間での単純な比較は難しいと判断している。また、本研究の対象が 21 年にわたっており、その間手術、化学療法、放射線治療ともに劇的な進歩を遂げてきており、治療成績の改善を放射線治療の進歩のみに帰することは難しいと考えられる。

有害事象に関して、本研究は後方視的探索であり、晩期障害を過小評価している可能性がある。放射線治療の晩期有害事象は数年、二次発癌などの有害事象にいたっては数十年もの期間を経て発生することがある。本研究の経過観察期間の中央値は 95 ヶ月 (8-173 ヶ月) と既存の報告と比較してやや長期間となっているが、Grade 2 以上の晩期有害事象を 3 例に認めた。特に緑内障、網膜症および硝子体出血を認めた 1 例は失明に至っており重篤であった。この症例では X 線と電子線を組み合わせた 3DCRT で治療されており、晩期有害事象が X 線と電子線の照射野のつなぎ目の不確かさに起因した可能性が考えられる。また、嗅神経芽細胞腫では初期治療から再発までの期間が一般的な悪性腫瘍よりも長いことが多い。今回 17 例中 5 例に再発を認めたが救済手術及び放射線治療により局所コントロール、2 年以上の長期生存が得られていた。そのため、初期治療後に再発を来しても救済治療により長期生存が期待できることから晩期障害の軽減が今後の検討課題と考えられる。

当院でも近年 IMRT で治療を行う症例が嗅神経芽細胞腫を含めて増加しているが、嗅神経芽細胞腫や頭頸部癌において IMRT や陽子線治療の治療成績、晩期障害の低減に関する有効性が複数報告されており<sup>16-20</sup>、晩期障害の低減の点においても IMRT や陽子線治療といった放射線治療技術の進歩が貢献するものと期待される。

## 第二章 転移性脳腫瘍に対する FMISO PET 画像を用いた低酸素評価

### 1. 緒言

転移性脳腫瘍は脳腫瘍全国統計で全脳腫瘍の17%程度を占め、最も頻度の高い脳腫瘍である。転移性脳腫瘍患者の生存期間中央値は無加療の場合で1ヶ月、全脳照射(Whole brain irradiation; WBI)後で3-6ヶ月と言われている。一方、定位放射線治療(Stereotactic Radiotherapy; SRT)などの放射線治療技術の進歩や、化学療法の進歩、分子標的治療薬の出現で脳転移出現後も2年以上の長期生存例を認めることも珍しくなくなっており、特に年齢、KPS、転移性脳腫瘍の個数、頭蓋外腫瘍の制御状況、最大病変の体積を因子とした予後分類である the Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases を用いた分類において、若年、単発腫瘍、頭蓋外腫瘍が制御されている等の予後良好群では生存期間中央値が27.7ヶ月と報告されている<sup>21</sup>。

また、1979年にChapmanが放射性標識した2-nitroimidazoleを用いる低酸素イメージングを提案して以降、<sup>18</sup>F-labeled fluoromisonidazole(FMISO)は低酸素イメージングを目的としたPET用トレーサーとして最も広く用いられており、このFMISOを用いた試験的、臨床的低酸素イメージングが神経膠腫、上咽頭癌、肝細胞癌、肺癌などの悪性腫瘍に対して世界中で行われている<sup>5,22,23</sup>。北海道大学病院においてもFMISO-PETを用いた低酸素評価を行っており、2014年3月までにおよそ200件程度の症例蓄積がある。低酸素環境下の癌細胞は放射線治療抵抗性であると言われている<sup>24</sup>が、実臨床における、放射線治療施行前のFMISO-PETの有用性に関する報告は頭頸部癌、非小細胞肺癌等の少数の疾患に限られており<sup>25</sup>、これまで転移性脳腫瘍に対して放射線治療との関連性を含め、FMISO-PETを用いた低酸素領域を評価した文献報告は存在しない。一方、転移性脳腫瘍に対する放射線治療は年々進歩し、WBIに加えてSRTやIMRTが行われている。これらは腫瘍に高線量を投与することで局所制御率を上げる試みであるが、同時に放射線脳壊死や白質脳症など晩期有害事象を増加させるというリスクを伴っている。実際、放射線治療による認知機能障害は臨床上市しばしば問題となっており、前向き研究が複数報告されている<sup>26,27</sup>。仮に転移性脳腫瘍に対する放射線治療の効果を事前に予測することができれば、やみくもに線量を増加することなく、より適切で効果的な放射線治療が施行できる可能性があると考えられる。当院では本研究開始前に転移性脳腫瘍3例中2例にFMISO集積亢進を認めた症例を経験しているが、転移性脳腫瘍における低酸素領域の存在頻度及び臨床上的意義については十分な知見がないのが現状である。そのため、本研究では前向き研究としてFMISO-PET/CTを用いて転移性脳腫瘍における低酸素領域を可視化し、FMISO集積と放射線治療に対する反応との関連性を解析することを目的とした。

## 2. 実験方法

### 1. 臨床研究の承認

本研究は 2014 年 8 月 22 日に北海道大学病院の治験審査委員会で承認された (自 13-0404)。また、UMIN 臨床試験登録システム (University Hospital Medical Information Network clinical trial registry; UMIN-CTR) に登録を行った (trial ID UMIN000014572)。

### 2. 対象患者及び適格性の基準

(1) 対象患者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とした。

#### (1) 対象患者

北海道大学病院を受診する転移性脳腫瘍患者で放射線治療 (WBIまたはSRT) 予定の患者を対象とする。

#### (2) 選択基準

- ①同意取得時において年齢が20歳以上の患者。
- ②MRIで最大径5 mm以上の転移性脳腫瘍を認める。
- ③転移性脳腫瘍に対する放射線治療や手術による加療歴がない。
- ④明らかな癌性髄膜炎、播種を認めない。
- ⑤KPS (Karnofsky Performance Status) 70以上である。
- ⑥主要臓器機能が保たれている。
- ⑦頭蓋外病変から病理組織診断がついている。
- ⑧本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られている。

#### (3) 除外基準

- ①1時間程度の仰臥位安静ができない患者、閉所恐怖症が高度な患者。
- ②未成年、妊産婦。
- ③その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者。

### 3. FMISO-PET/CT検査

以下の手順でFMISO-PET/CT検査を行った。

#### ①検査実施時期

対象となる被験者に対し、放射線治療開始前1週間以内に行う。

#### ②検査実施方法

$^{18}\text{F}$ -FMISOを約400 MBq静脈注射し、4時間後にPET/CT装置(GEMINI TF64, Philips Healthcare, Amsterdam, Netherland)で撮像を行う。

### 4. 評価項目

#### (1) 主要評価項目

FMISO-PET画像を用いて、病変へのFMISO集積の視覚的評価及び下記のSUV(Standardized Uptake Value)、対小脳比(tumor-to-normal cerebellum ratio; TNR)を用

いた半定量評価を行った。SUVの算出は以下の式が用いられる。式中のROIとは関心領域(region of interest)の略語である。

$$\text{SUV} = \text{PET画像上のROI内FMISO濃度(Bq/ml)} \times \text{体重(g)} / \text{FMISO投与量(Bq)}$$

## (2) 副次的評価項目

局所制御率、全生存率

## 5. 画像データの解析方法

転移性脳腫瘍は1患者あたり複数病変が存在することが多い為、In house のソフトウェアを用いて FMISO-PET 画像と MRI 画像の重ね合わせを行った。各病変について FMISO-PET の SUV 測定及び、MRI 上での腫瘍の最大径を計測することで、サイズの経時的変化を評価した。

TNR の算出に用いた小脳の FMISO 濃度は病変の存在しない小脳（小脳に多数の病変を認める場合には後頭葉皮質）に 20 箇所 ROI を設定し、その SUV の平均値を算出した。病変の SUV の最大値である SUVmax を上記の小脳の SUV 平均値で除したものを tumor-to-normal cerebellum ratio (TNR) とし、TNR が 1.67 以上の場合 FMISO 集積陽性と判定した<sup>28</sup>。

## 6. 放射線治療

放射線治療の方法は WBI を基本とし、転移性脳腫瘍の病変が SRT の対象となりうる症例（脳転移個数が4個以下で全病変の最大径が 3.0 cm 以下の場合、但し原発巣の組織型が小細胞癌の場合は除く）では SRT 単独治療を行うことを検討した。WBI か SRT の選択は患者の全身状態や頭蓋外病変のコントロール状況などを臨床的に判断することで決定した。照射線量は WBI の場合は 35 Gy/14 分割または 30 Gy/10 分割、SRT の場合は 32 Gy/4 分割とした。

治療計画 CT は仰臥位で撮像し、全脳照射では 2.5 mm スライス厚、定位放射線治療では 1.25 mm のスライス厚で撮像した。治療の精度及び再現性を担保するため、患者毎に shell を作成、shell で頭部を固定した状態で治療計画 CT を撮像した。

放射線治療計画は Xio (Computerized Medical Systems, Maryland Heights, MO, USA)を用いて作成、線量計算アルゴリズムは superposition を用いた。

標的体積は全脳照射では脳全体を CTV とし、PTV はシェル of 固定精度を考慮し CTV に全周 3 mm を付加した領域とした。照射法は水晶体を保護するためわずかに角度をつけた左右非対向 2 門照射とした。定位放射線治療では治療計画装置上で治療計画 CT と造影 MRI の重ね合わせを行い、GTV を造影 CT もしくは造影 MRI で造影される病変とし、CTV は GTV と同一とした。PTV はシェル of 固定精度を考慮し CTV に全周 3 mm を付加した領域とし、6 門以上での照射を行った。全脳照射は 6 MV もしくは 10 MV の X 線で、定位放射線治療は 6 MV の X 線で治療を行った。

放射線治療装置は Clinac iX (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)または MHCL-15SP (三菱電機、東京、日本) を用いた。

## 7. 経過観察方法

治療効果判定の MRI 撮像は放射線治療終了後 3 ヶ月以内に 1 度行い、その後は 3 ヶ月毎に撮像を行うことを原則とした。但し神経症状の悪化時など、臨床上の必要性に応じて MRI を前回の撮像から 3 ヶ月経過する以前に前倒して撮像することを許容した。

経過観察期間の起点を放射線治療終了日とし再増大を認めた MRI 撮像日までの期間を The time-to-progression (TTP) と定義した。腫瘍のサイズは MRI の水平断像において腫瘍の断層像が最も大きく表される slice での最大径と定義した。RECIST に準じて放射線治療後の最大径が最小となった MRI(ベースライン MRI)との比較で最大径の 20%以上の増大を再増大と定義した。

## 8. 統計解析

統計解析には SAS Studio release 3.5、JMP version 11.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

上記の方法で病変毎に測定した腫瘍サイズ、FMISO 集積の有無、TTP のデータを用いて、一般化線形モデルを用いた Poisson 回帰分析を行い、FMISO 集積と腫瘍再増大のリスクの関連性について解析を行った。p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意と判定した。最終 MRI 時点で再増大を認めないものは生存状態にかかわらず打ち切りと判定した。

## 9. 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法

### 70例

放射線治療科における転移性脳腫瘍の治療人数は年間約60例（全脳照射約40～50例、定位照射約15例）のため、症例集積期間を2年間とすると、その期間に放射線治療を受ける転移性脳腫瘍患者は約100～120例と予想した。

一方、全治療患者に占めるFMISO集積亢進例の割合に関しては、本研究開始時点では転移性脳腫瘍にどの程度低酸素領域が存在するかについての情報が乏しかったものの、本研究開始前に他の疾患が疑われ、FMISO-PETを撮像したのちに転移性脳腫瘍が判明した症例が3例あり、その2例に集積亢進を認めた経験があったこと、また神経膠腫での集積が50%程度であったことから、転移性脳腫瘍へのFMISO集積を40-60%程度と期待した。症例数が70例としてFMISO集積が閾値を超える割合(陽性率)が30%～70%と仮定した場合に各陽性率での推定精度は表4と想定された。

表4 FMISO陽性率ごとの推定精度

FMISO陽性率	95%CI下限	95%CI上限
0.3	0.21	0.42
0.4	0.29	0.52
0.5	0.39	0.61
0.6	0.48	0.71
0.7	0.59	0.79

上記から全症例の50%に集積を認めると仮定した場合に転移性脳腫瘍における推定精度は40～60%程度と考えられた。以上から全症例数の約半数が参加することを目標に目標症例数は70例と設定した。

### 3. 実験結果

2014年8月22日から2016年3月23日までの期間に転移性脳腫瘍患者21例が本研究に登録された。患者情報詳細を表5に示す。

表5 患者情報詳細

年齢中央値（範囲）（歳）	70 (50-81)		
性別	男性 10 女性 11		
転移病変数中央値（範囲）	2 (1-23)		
原発巣	肺	腺癌	7
		神経内分泌癌	2
		小細胞癌	1
	腎	明細胞癌	3
		不明	1
		その他(各疾患1症例)	7
放射線治療		全脳照射	15
		定位放射線治療	6
放射線治療後の治療		あり	11
		なし	10

本研究参加時点での年齢は中央値70歳（50–81歳）。男性10名、女性11名であった。KPSは70%から90%であった。原発巣は肺癌が10例、うち腺癌7例、神経内分泌癌2例、小細胞癌1例、腎癌4例（組織型は明細胞癌3例、不明1例）、乳癌、胃癌、

結腸癌、鼻腔悪性黒色腫、甲状腺乳頭癌、子宮体癌、膀胱癌が各々1例ずつであった。

当初のプロトコールではMRIで最大径5mm以上の病変を含めるとしたが、PETの解析上最大径5mmの病変においてはpartial volume effectが70%程度と大きいため、最大径6mm以上の病変を解析対象とした。その結果、各患者あたり1から23(中央値2)個の転移性脳腫瘍を認め、全患者21例での合計は104病変であった。病変の最大径の中央値は8.8mm(6-47mm)であった。

#### 放射線治療及び後療法について

15例に全脳照射(うち35Gy/14分割が13例、30Gy/10分割が2例)、6例15病変に定位放射線治療を行った。全脳照射15例中2例は全身状態または神経症状の悪化のため治療を完遂できず、30Gy/10分割予定の1例が27Gy/9分割、35Gy/14分割予定の1例が15Gy/6分割で終了となった。定位放射線治療は全病変が32Gy/4分割で治療された。また、放射線治療後に分子標的薬も含む化学療法を施行した症例は11例、化学療法施行なしが10例であった。

#### FMISO集積について

21例中14例(14/21, 66.7%)において1病変以上にFMISO集積を認めた。代表的な症例(症例A,B,C)のCT、MRI、FMISO-PET、FMISO-PET/CT画像を図5,6,7に示す。

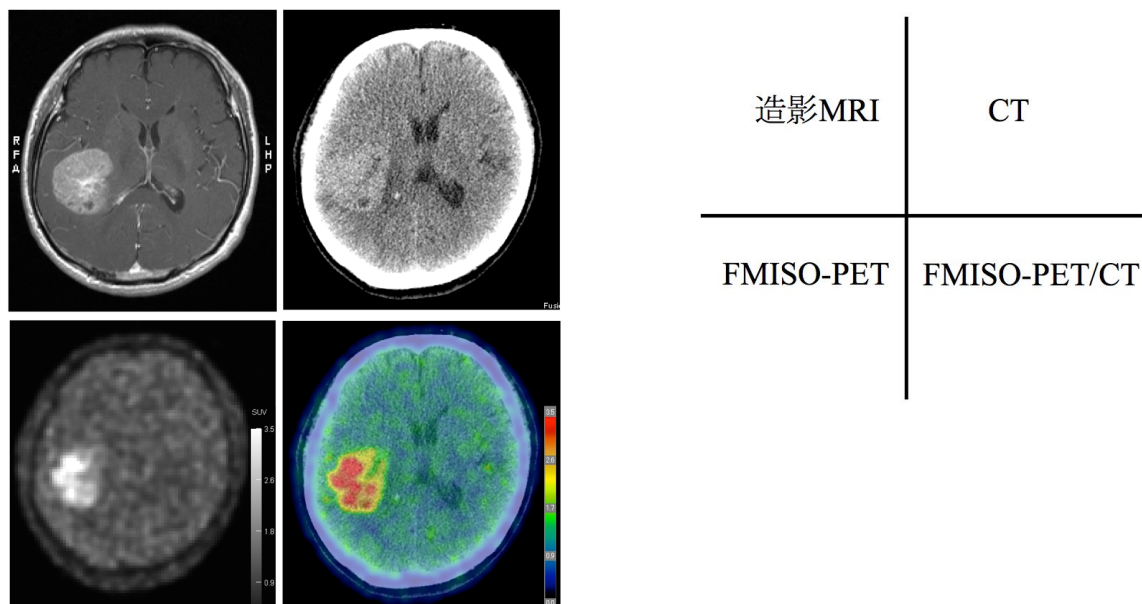


図5 症例A 鼻腔悪性黒色腫、転移性脳腫瘍

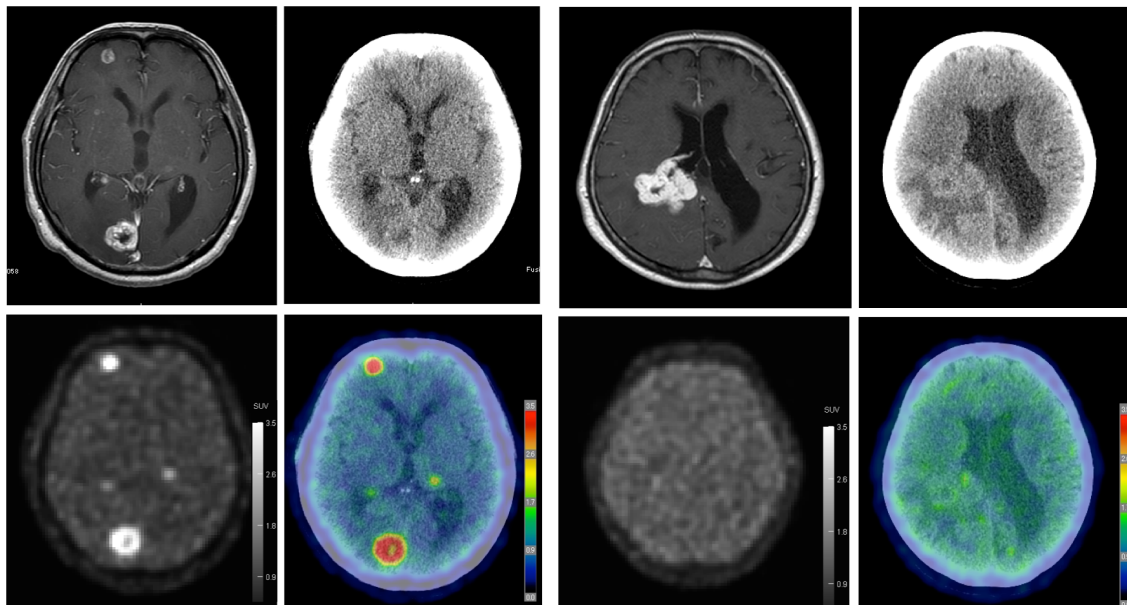


図6 症例 B 肺神経内分泌癌、転移性脳腫瘍 図7 症例 C 腎癌、転移性脳腫瘍

各症例において左上に造影 MRI、右上に CT、左下に FMISO-PET、右下に FMISO-PET/CT 画像をそれぞれ提示している。症例 A は鼻腔原発悪性黒色腫の転移性脳腫瘍の症例であった。MRI で示したのは最大径が 47 mm と一連の病変のうち最大の病変であり、FMISO-PET では腫瘍内部に不均一な集積を認めた。症例 B は肺の神経内分泌癌、多発脳転移の症例である。本症例では転移性脳腫瘍が 4 病変あり、その全てに FMISO 集積を認めた。症例 C は腎癌転移性脳腫瘍の症例である。本症例では転移性脳腫瘍が 2 病変あり、いずれも FMISO 集積を認めなかった。全患者の累計では 104 病変中 41 病変(41/104,39.4%)に FMISO 集積を認めた。同一患者において複数病変を認める場合には同一患者内でも FMISO 集積は病変によって異なっていた。腫瘍の最大径毎によって FMISO 集積の陽性、陰性の病変数をまとめた結果を表 6、図 8 に示す。表 6 では腫瘍最大径について 6-9 mm、10-19 mm、20-29 mm、30-39 mm、40-49 mm の 5 階層とし、各階層での FMISO 集積の陽性、陰性病変数、陽性率を示した。図 8 では横軸に腫瘍最大径、縦軸に TNR をプロットしたグラフを示した。表 6、図 8 から FMISO 集積と腫瘍の最大径に何らかの関連性は見出せず、FMISO 集積の程度は腫瘍最大径に依存しないと考えられた。

全病変で FMISO 集積が陰性であった症例は 7 例で、原発巣は腎癌が 4 例で計 8 病変、肺腺癌が 2 例で計 5 病変、甲状腺癌が 1 例の 2 病変であった。特に腎癌は全患者 4 例の計 8 病変いずれにも FMISO 集積を認めなかった。

表 6 腫瘍最大径毎の FMISO 集積の陽性及び陰性病変数

最大径(mm)		6-9	10-19	20-29	30-39	40-49	計
FMISO集積	陽性	17	17	6	0	1	41
	陰性	43	14	5	1	0	63
陽性率(%)		28	55	55	0	100	39

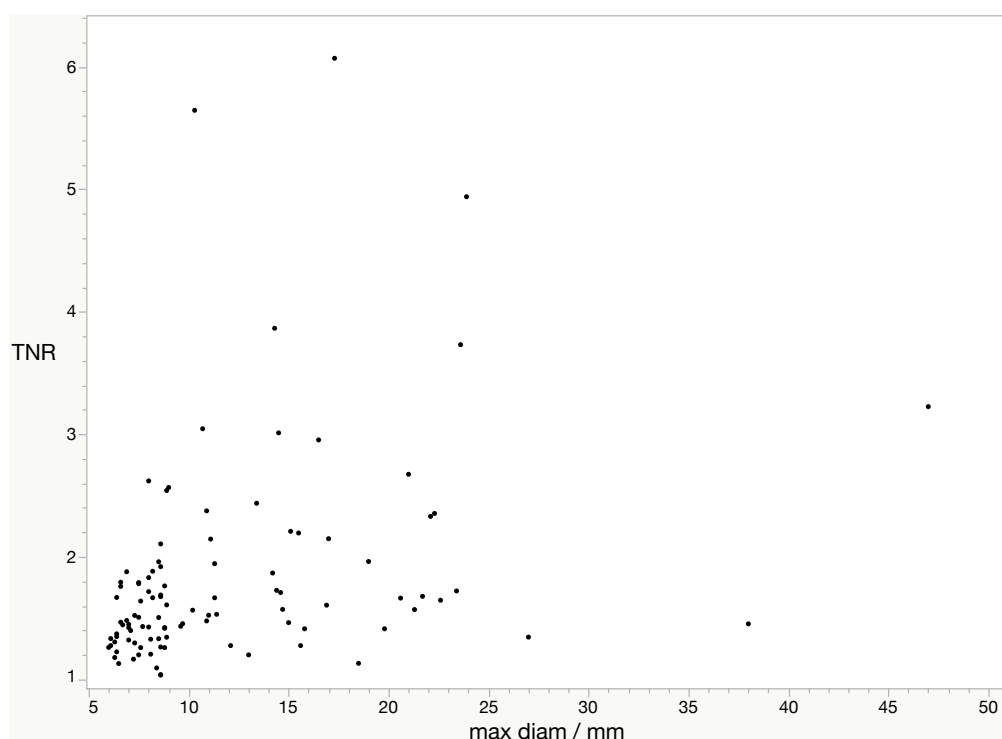


図 8 腫瘍最大径と TNR のプロット

### 生存について

最終経過観察日は 2017 年 2 月であった。2017 年 2 月時点での最終状態は生存が 6 例 (WBI 2 例、SRT 4 例)、死亡が 15 例、うち中枢神経死と思われるものは 3 例であった。全生存期間及び経過観察期間の中央値は 5 ヶ月 (0-27 ヶ月) であった。

### 局所制御及び FMISO 集積との関連について

MRI での経過観察が可能な症例は 16 例 (WBI 11/15 例、SRT 5/6 例)、92 病変であった。WBI 治療 11 例の 81 病変のうち、経過観察期間中に 3 例の 7 病変で腫瘍増大を認めた。再増大を認めた 3 例のうち 2 例において放射線治療後に化学療法が行われて

いた。再増大をきたした7病変のうち5病変にFMISO集積を認めており、1病変に関してはTNRが1.667と陽性陰性の境界病変と考えられた。この病変はポアソン解析の際は陰性例と判定した。表7に再増大を認めた7病変の詳細を示す。

表7 再増大を認めた7病変の詳細

症例	最大径 (mm)	TNR	FMISO 集積	組織型	再増大までの期間 (月)
1	11	1.52	-	悪性黒色腫	5
	47	3.23	+	悪性黒色腫	5
2	14.5	3.01	+	腺癌	11
	14.5	3.87	+	腺癌	11
	11.1	2.14	+	腺癌	11
	8.3	1.667	+/-	腺癌	11
3	16.5	2.95	+	腺癌	4

上記の再増大を認めたWBI治療例3例7病変のうち、2症例2病変に当院でSRTを、1症例2病変に他施設でのガンマナイフによる定位手術的照射が施行された。中枢神経死と思われる3例はBest supportive careとなったため、いずれも経過観察のMRIは撮像されなかった。

また初回放射線治療としてSRTを行ったのは15病変であり、このうちFMISO集積の評価対象となる最大径6mm以上の病変は11病変であった。これら11病変のうち3病変でFMISO集積が陽性であった。11病変中1病変がSRT中に腫瘍出血を来し、脳神経外科で腫瘍摘出及び血腫除去術が行われた。その他の病変は経過観察期間中腫瘍増大を認めなかった。

上記のWBI11例の81病変に一般化線形モデルを用いたPoisson解析を行った。その結果、FMISO集積陰性群に対するFMISO集積陽性群の腫瘍再増大の単位時間(日)当りのリスク比は、全脳照射を行う場合には4.60(95%CI 1.23-17.2),  $p = 0.0235$ と有意に再増大のリスクが高いことが示された。また、KPS、化学療法の有無でも解析を行ったがいずれも有意な因子とはならず、重回帰分析は行わなかった。なおSRT群では腫瘍再増大を観察しなかったため上記解析は施行しなかった。

#### 4. 考察

転移性脳腫瘍における低酸素領域の存在の頻度に関する情報は乏しく、本研究は

目標症例数には達していないものの、転移性脳腫瘍を対象に腫瘍内低酸素を前向きに画像での評価を行い、治療効果と低酸素との関連について検討した初めての報告である。

Toyonaga らは種々の脳腫瘍を対象とした FMISO-PET に関して検討し、TNR を 1.67 に設定することで脳腫瘍内の微小な壊死を感度 96.7%特異度 93.1%精度 94.9%で同定できると報告している<sup>28</sup>。本研究でも上記 TNR 1.67 をカットオフ値として腫瘍内部に壊死巣を伴う転移性脳腫瘍は放射線治療に対して治療後再増大の頻度が高い、再増大までの期間が短い等の放射線抵抗性を示す可能性があるとの仮説に基づいて研究を行った。

その結果 FMISO 集積陰性群に対する FMISO 集積陽性群の腫瘍再増大のリスク比は、4.60 (95%CI 1.23-17.2),  $p = 0.0235$  と有意に全脳照射後の再増大のリスクが高いことが示された。これは壊死巣辺縁の低酸素の腫瘍細胞が放射線抵抗性となり、それらが再増大しているとの仮説が考えられる。

今回の結果では最大径 6-9 mm の転移性脳腫瘍は 60 箇所認められ、そのうち 17 病変に FMISO 集積を認めた。陽性率は 28%である。一方、10-19 mm、20-29 mm の群の 44 病変では陽性率は 55%の結果であった。FMISO 集積の程度と腫瘍最大径の関連性は否定的と考えられたことから、1 cm 以下のものは partial volume effect が大きく、集積を過小評価している可能性が考えられる。

悪性腫瘍の生存期間分析には Cox 回帰分析を用いることが多いが、本研究では 1 患者に複数病変が存在し、また腫瘍再増大イベントの評価が 3 ヶ月毎の経過観察 MRI で行われることから同時に複数のイベント（腫瘍の同時再増大）が発生していた。このようなクラスターデータの解析には悪性腫瘍の生存解析としてよく用いられる通常の Cox 回帰分析はもちろん、再発事象データの Cox 回帰分析も用いることができず、今回一般化線形モデルを用いた Poisson 回帰分析を用いることでリスク比の推定を行った。この際に再増大を観察する前に死亡した場合には打ち切りとして扱ったために腫瘍再増大をイベントとした本解析では再発前の死亡が競合リスクとなり、バイアスが加わっている可能性が否定できないと考えられる。

転移性脳腫瘍の予後については全身状態の影響が大きいと考えられており、本研究では対象患者を KPS 70%以上とし、比較的全身状態が安定している症例を対象とした。にもかかわらず、少数の長期生存例も認めるものの生存期間は中央値 5 ヶ月にとどまっており、臨床上長期生存例の見極めが重要であると思われた。また、経過観察期間が中央値 5 ヶ月 (0-27 ヶ月) と一見短いように思われるが、死亡例が多く、生存例は全例経過観察ができており引き続き経過観察を続けていきたいと考えている。なお、現時点での症例数は目標症例数の 70 例に達せず、今回は初期報告にとどまった。今後とも症例の蓄積、経過観察を続けたいと考えている。

## 総括および結論

### 1. 本研究全体から得られた新知見

- ・ 嗅神経芽細胞腫に対してCTシミュレーションを用いた3次元治療は従来の報告と比較して良好な成績であった。一方でGrade 2以上の晩期有害事象を3例に認め、重篤なものは2種類の放射線を用いたことによる照射野の不確定性が原因と考えられた。
- ・ 転移性脳腫瘍において腫瘍内壊死を伴う程度の低酸素領域の存在割合は40%程度と考えられ、FMISO集積の程度は腫瘍最大径に依存しないと考えられた。
- ・ 転移性脳腫瘍の全脳照射後の腫瘍再増大について、FMISO集積陽性群の陰性群に対するリスク比は4.60 (95%CI 1.23-17.2)と推定された。
- ・ 転移性脳腫瘍の低酸素領域の評価にFMISO-PETが有用であることが示された。

### 2. 新知見の意義

嗅神経芽細胞腫は稀少疾患であり、後方視的解析とはいえ当院での2013年以前の21年間の放射線治療成績が示された。また、これまで転移性脳腫瘍に対してFMISO-PETを用いた低酸素領域を評価した文献報告がなく、今回の結果がFMISO集積の頻度及び放射線治療後の局所制御に関する初めての報告となる。

### 3. 本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか。

近年当院では嗅神経芽細胞腫に対しIMRTでの治療を行うことが主となっており、今回の治療成績、再発形式、晩期有害事象の解析を今後の放射線治療の最適化に利用することが期待される。また、現在の転移性脳腫瘍の治療成績は満足のものではない。低酸素腫瘍は治療抵抗性であると考えられ、dose escalationが治療成績の向上に結びつく可能性がある。さらに再発リスクの高い病変が同定できればその病変のみへの照射線量の増加に応用することで局所制御の向上及び晩期有害事象のリスク上昇の抑制が期待できる。今回の結果はFMISO集積陽性の病変が再増大のリスクが高いことを示唆しており、FMISOは将来の放射線治療のdose escalationの1つの指標となりうると考えられる。また、嗅神経芽細胞腫においても同様に低酸素腫瘍が放射線治療抵抗性であると仮定すると、放射線治療の照射線量決定の際の指標となりうると思われる。

#### 4. 今後の課題

嗅神経芽細胞腫のIMRTによる治療成績、晩期有害事象を評価し、3DCRTとの比較を行う。転移性脳腫瘍のFMISO-PETの評価では今回の報告で症例数が21例に留まっており、原発巣に関する検討も行っておらず、症例集積の継続と原発巣に着目した解析が今後の課題と思われる。また、FMISO-PETにおける研究という観点からは分子イメージングとHIF1 $\alpha$ の免疫染色との関連についての検討を行う。また放射線治療に関してはFMISO-PETの所見に基づいた線量増加の検討が今後の課題と思われる。

## 謝辞

本博士論文を執筆するにあたって、大変多くの方々にお世話になりました。この場を借りて感謝申し上げたいと思います。

本研究を行うにあたり、適切な研究指導とすばらしい研究環境を与えて頂きました北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 白土博樹教授に心から感謝致します。高い視点からの優れたアドバイスを頂き、この研究をする上で進む道に迷ったときに道を照らしてくださいました。4年間の研究活動における白土教授への感謝の気持ちは、ここには書ききれません。本当に有難うございました。

北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 鬼丸力也准教授には自分の認識不足や内容の整合性など、自分ひとりでは気付き得ない点を鋭く突いて頂き、研究の指針を示してくださいました。私にとって初めての英語論文の執筆では **corresponding author** となって頂き、また臨床に対する姿勢に至るまで大変多くのことを教えて頂きました。この場をお借りして心から感謝の意を表します。

北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 安田耕一特任助教には研究テーマの一つである転移性脳腫瘍の FMISO-PET の臨床研究を与えて頂きました。また常日頃より親身にご指導頂き、身近な先輩として研究、臨床でのご相談をさせて頂き大変感謝しております。

北海道大学病院放射線治療科 土屋和彦講師、北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 小野寺俊輔非常勤講師には頭頸部腫瘍、中枢神経腫瘍の放射線治療について、非常にきめ細かい指導をして頂きました。心より感謝申し上げます。

また、転移性脳腫瘍の FMISO-PET の臨床研究は北海道大学大学院医学研究科核医学分野の先生方のご協力なしには成り立たないものであり、特に玉木長良教授、志賀哲准教授、平田健司助教、真鍋治特任助教、小林健太郎先生、豊永拓哉先生には大変お世話になりました。この場を借りて心から感謝の意を表します。また、FMISO 製剤の合成をお願いしているアイソトープ総合センター 久下裕司教授、連携研究センター分子・細胞イメージング部門 西嶋剣一講師、PET 画像の撮像をお願いした北海道大学病院核医学検査室の技師の皆様にも心より感謝申し上げます。また実際に放射線治療を行って頂いた北海道大学病院放射線治療室技師の皆様にも心より感謝の意を表します。

嗅神経芽細胞腫における考察では北海道大学大学院医学研究科医学部脳神経外科 寺坂俊介准教授、小林浩之講師ならびに北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科 本間明宏准教授、畠山博充助教にご指導頂きました。この場を借りて心から感謝の意を表します。

また、また論文執筆に当たり北海道大学大学院医学研究科社会医学講座医学統計学分野 伊藤陽一准教授には統計学的な考察に関してご指導・ご支援を頂きました。心よ

り感謝申し上げます。

また、ここに書けなかった北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野の他の方々にも多くの面でご助力頂き感謝しております。特に放射線医学分野秘書の徳田美登里様、佐々木真澄様には諸手続きなど研究室での生活面で大変お世話になりました。有難うございました。

最後に、私をずっと支えてくれた家族に心から感謝致します。

平成 29 年 3 月

森 崇

## 引用文献

- 1 Shirato, H., Shimizu, S., Shimizu, T., Nishioka, T. & Miyasaka, K. Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet* 353, 1331-1332 (1999).
- 2 Shimizu, S., Shirato, H., Kitamura, K., Shinohara, N., Harabayashi, T., Tsukamoto, T., Koyanagi, T. & Miyasaka, K. Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 1591-1597 (2000).
- 3 Nishioka, K., Shimizu, S., Shinohara, N., Ito, Y. M., Abe, T., Maruyama, S., Kinoshita, R., Harada, K., Nishikawa, N., Miyamoto, N., Onimaru, R. & Shirato, H. Prospective phase II study of image-guided local boost using a real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) system for locally advanced bladder cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 44, 28-35 (2014).
- 4 Katoh, N., Yasuda K., Shiga, T., Hasegawa, M., Onimaru, R., Shimizu, S., Bengua, G., Ishikawa, M., Tamaki, N. & Shirato, H. A new brain positron emission tomography scanner with semiconductor detectors for target volume delineation and radiotherapy treatment planning in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82, e671-676 (2012).
- 5 Yasuda, K. Onimaru, R., Okamoto, S., Shiga, T., Katoh, N., Tsuchiya, K., Suzuki, R., Takeuchi, W., Kuge, Y., Tamaki, N. & Shirato, H. [18F]fluoromisonidazole and a new PET system with semiconductor detectors and a depth of interaction system for intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 85, 142-147 (2013).
- 6 Iuchi, T., Hatano, K., Uchino, Y., Itami, M., Hasegawa, Y., Kawasaki, K., Sakaida, T. & Hara, R. Methionine Uptake and Required Radiation Dose to Control Glioblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 93, 133-140 (2015).
- 7 Grosu, A. L. & Weber, W. A. PET for radiation treatment planning of brain tumours. *Radiother. Oncol.* 96, 325-327 (2010).
- 8 Berger, L., Luc, R. & Richard, D. L'esthesioneuroepitheliomae olfactif. *Bull. Assoc. Franc. Etude Cancer* 13, 410-412 (1924).
- 9 Wenig, B., Dulguerov, P., Kapadia, S., Prasad, M., Fanburg-Smith, J. & Thompson, L. Neuroectodermal Tumours. In, *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* (Barnes, L., Eveson, J., Reichart, P. & Sidransky, D. Lyon, eds.), IARC Press, Lyon, 2005, pp. 66-70.

- 10 Dulguerov, P., Allal, A. S. & Calcaterra, T. C. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2, 683-690 (2001).
- 11 Platek, M. E., Merzianu, M., Mashtare, T. L., Popat, S. R., Rigual, N. R., Warren, G. W. & Singh, A. K. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database. *Radiat. Oncol.* 6, 41 (2011).
- 12 Tsujii, H., Kamada, T., Matsuoka, Y., Takamura, A., Akazawa, T. & Irie, G. The value of treatment planning using CT and an immobilizing shell in radiotherapy for paranasal sinus carcinomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16, 243-249 (1989).
- 13 Tsujii, H., Kamada, T., Arimoto, T., Mizoe, J., Shirato, H., Matsuoka, Y. & Irie, G. The role of radiotherapy in the management of maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 57, 2261-2266 (1986).
- 14 Eich, H. T., Hero, B., Staar, S., Micke, O., Seegenschmiedt, H., Mattke, A., Berthold, F. & Müller, R. P. Multimodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in stage C esthesioneuroblastoma. *Strahlenther. Onkol.* 179, 233-240 (2003).
- 15 Ozsahin, M., Gruber, G., Olszyk, O., Karakoyun-Celik, O., Pehlivan, B., Azria, D., Roelandts, M., Kaanders, J. H., Cengiz, M., Krengli, M., Matzinger, O. & Zouhair, A. Outcome and prognostic factors in olfactory neuroblastoma: a rare cancer network study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78, 992-997 (2010).
- 16 Wiegner, E. A., Daly, M. E., Murphy, J. D., Abelson, J., Chapman, C. H., Chung, M., Yu, Y., Colevas, A. D., Kaplan, M. J., Fischbein, N., Le, Q. T. & Chang, D. T. Intensity-modulated radiotherapy for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: clinical outcomes and patterns of failure. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83, 243-251 (2012).
- 17 Dirix, P., Vanstraelen, B., Jorissen, M., Vander Poorten, V. & Nuyts, S. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78, 998-1004 (2010).
- 18 Nishimura, H., Ogino, T., Kawashima, M., Nihei, K., Arahira, S., Onozawa, M., Katsuta, S. & Nishio, T. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68, 758-762 (2007).
- 19 Nichols, A. C., Chan, A. W., Curry, W. T., Barker, F. G., Deschler, D. G. & Lin, D. T. Esthesioneuroblastoma: the massachusetts eye and ear infirmary and massachusetts general hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy. *Skull base* 18, 327-337 (2008).
- 20 Herr, M. W., Sethi, R. K., Meier J. C., Chambers, K. J., Remenschneider, A., Chan, A.,

- Curry, W. T., Barker, F. G. 2<sup>nd</sup>, Deschler, D. G. & Lin, D. T. Esthesioneuroblastoma: an update on the massachusetts eye and ear infirmary and massachusetts general hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy. *J. Neurol. Surg. B, Skull base* 75, 58-64 (2014).
- 21 Lorenzoni, J., Devriendt, D., Massager, N., David, P., Ruíz, S., Vanderlinden, B., Van Houtte, P., Brotchi, J. & Levivier, M. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60, 218-224 (2004).
- 22 Lee, N. Y., Mechalakos, J. G., Nehmeh, S., Lin, Z., Squire, O. D., Cai, S., Chan, K., Zanzonico, P. B., Greco, C., Ling, C. C., Humm, J. L. & Schöder, H. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: a feasibility study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 2-13 (2008).
- 23 Hirata, K., Terasaka, S., Shiga, T., Hattori, N., Magota, K., Kobayashi, H., Yamaguchi, S., Houkin, K., Tanaka, S., Kuge, Y. & Tamaki, N. <sup>18</sup>F-Fluoromisonidazole positron emission tomography may differentiate glioblastoma multiforme from less malignant gliomas. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 39, 760-770 (2012).
- 24 Gray, L. H., Conger, A. D., Ebert, M., Hornsey, S. & Scott, O. C. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 26, 638-648 (1953).
- 25 Eschmann, S. M., Paulsen, F., Reimold, M., Dittmann, H., Welz, S., Reischl, G., Machulla, H. J. & Bares, R. Prognostic impact of hypoxia imaging with <sup>18</sup>F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J. Nucl. Med.* 46, 253-260 (2005).
- 26 Chang, E. L., Wefel, J. S., Hess, K. R., Allen, P. K., Lang, F. F., Kornguth, D. G., Arbuckle, R. B., Swint, J. M., Shiu, A. S., Maor, M. H. & Meyers, C. A. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 10, 1037-1044 (2009).
- 27 Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., Carrero, X. W., Barker, F. G. 2<sup>nd</sup>, Deming, R., Burri, S. H., Ménard, C., Chung, C., Stieber, V. W., Pollock, B. E., Galanis, E., Buckner, J. C. & Asher, A. L. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316, 401-409 (2016).

- 28 Toyonaga, T., Hirata, K., Yamaguchi, S., Hatanaka, K. C., Yuzawa, S., Manabe, O., Kobayashi, K., Watanabe, S., Shiga, T., Terasaka, S., Kobayashi, H., Kuge, Y. & Tamaki, N. (18)F-fluoromisonidazole positron emission tomography can predict pathological necrosis of brain tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 43, 1469-1476 (2016).