



Title	免疫機能への影響を考慮した膠芽腫に対する新規放射線治療計画法の開発
Author(s)	高橋, 周平
Description	配架番号 : 2958
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16648号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16648
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98258
Type	doctoral thesis
File Information	TAKAHASHI_Shuhei_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学）

氏 名 高橋 周平

学 位 論 文 題 名

免疫機能への影響を考慮した膠芽腫に対する新規放射線治療計画法の開発
(Development of a novel radiotherapy planning method for glioblastoma
with consideration of its effect on immune system)

第 1 章 膠芽腫の治療成績および再発様式の検討

【背景と目的】膠芽腫 (glioblastoma ; GBM) は成人の原発性悪性脳腫瘍で最も高頻度にみられる腫瘍であり、近年報告された GBM の生存期間中央値は 18 ヶ月、2 年生存率は 35 %、5 年生存率は 15 %程度と、手術および術後の化学放射線療法 (chemoradiotherapy ; CRT)、薬物療法といった集学的治療を行ってもなお非常に予後不良な疾患である。また先行研究では GBM の再発様式は高線量照射野内、すなわち病変中心部での再発が大半を占めると報告されている。本章では新規放射線治療計画法の開発のパイロット研究として、現状の治療の課題を明確にすべく、当院（北海道大学病院）における GBM の治療成績と再発様式を遡及的に検討した。

【方法】2008 年 5 月から 2021 年 4 月までに初回手術を受けて、当院で 60 Gy/30 分割の放射線治療と Temozolomide (TMZ) の同時併用による術後 CRT を施行した GBM 患者 75 症例を対象とした。全生存期間 (overall survival ; OS)、無再発生存期間 (progression-free survival ; PFS) について、既知の予後因子である年齢、術前 KPS (Karnofsky performance status)、全摘出 (gross total resection, GTR) の有無、これらに加えて性別を変数とした生存時間解析を行った。また再発を認めた 62 症例 83 病変について MRI で同定される再発病変を治療計画と重ね合わせ、病変全体に対して 57 Gy 以上照射された病変が占める割合を 4 段階に分け、高い順にそれぞれ central/in-field/marginal/outside の再発と定義した。

【結果】観察期間中央値は 20 ヶ月、OS 中央値は 24 ヶ月、5 年 OS は 22 %、PFS 中央値は 11 ヶ月であった。OS に関する単変量解析では 60 歳以上 ($p = 0.047$) と非 GTR ($p = 0.019$)、多変量解析では 60 歳以上 ($p = 0.020$) と男性 ($p = 0.036$) が有意な OS 短縮因子であった。PFS に関しては単変量、多変量解析ともに 60 歳以上 (各 $p = 0.001$ 、 $p = 0.003$) が有意な PFS 短縮因子であった。Central /in-field/marginal/outside の再発は各 62/3/2/16 病変で、再発様式は central の再発、すなわち高線量が照射されている中心部からの再発が 75 %を占めた。

【考察】治療成績は過去の報告と概ね同等と考えられ、既知の予後因子に加えて男女差がある可能性も示唆された。再発部位は中心部が大半を占め、過去の報告と一致していた。

第 2 章 膠芽腫への化学放射線治療に際するリンパ球減少と予後の関連

【背景と目的】第 1 章の結果から、多くの症例で 1 年以内に再発し、高線量が照射されている中心部から再発していることが判明した。より良好な腫瘍制御を得るためには治療強度を上げて、かつ中長期的に抗腫瘍効果を持続させることが望ましいが、放射線治療の線量増加による生存期間延長はコンセンサスが得られていない。予後向上への新規治療アプローチが模索される中、免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor ; ICI) の台頭をはじめ、治療戦略におけるがん免疫への注目は近年高まっている。そこで本研究では GBM の腫瘍制御および予後向上への新規アプローチとしてがん免疫に注目した。特にがん免疫の中心的役割を担っているリンパ球は放射線感受性が高く、低線量の照射でも細胞

死が起こることが知られている。実際にリンパ球減少は実質臓器や大血管を含むリスク臓器 (organ at risk, OAR) の線量や照射範囲と相関があることが報告されている。また臨床的にも放射線治療誘発性リンパ球減少は GBM を含む種々の悪性腫瘍において生存期間の短縮や再発率の上昇と関連しているという報告がある。本章では初発 GBM の術後 CRT におけるリンパ球減少に注目して、その発生頻度および予後との関係を解析した。

【方法】2008 年 7 月から 2023 年 5 月までに初回手術を受け、当院で 60 Gy/30 分割の放射線治療と TMZ の同時併用による術後 CRT を施行した GBM 患者 87 例を対象とした。各症例について末梢血リンパ球数 (absolute lymphocyte count; ALC) を調査し、CRT 開始時点で ALC が 1500/ μ L 未満であることを baseline lymphopenia (BL)、CRT 開始から終了 3 ヶ月時点までの ALC 最低値が 500/ μ L 未満であることを nadir lymphopenia (NL)、CRT 終了後 1 ヶ月時点で ALC が 800/ μ L 未満であることを prolonged lymphopenia (PL) と定義した。BL、NL、PL の発生数を評価し、これらの有無を変数として生存時間解析を行った。

【結果】全 87 例のうち、BL は 53 例、NL は 51 例、PL は 41 例に認められた。生存期間解析の結果、PL 群は非 PL 群に比べて PFS が有意に短かった (中央値 8.0 vs. 15.4 ヶ月、 $p = 0.003$)。一方で OS では両群間に有意差は認められず (中央値 20.8 vs. 27.9 ヶ月、 $p = 0.522$)、BL と NL のいずれも OS と PFS の有意な因子ではなかった。

【考察】PL は PFS の有意な短縮因子であり、リンパ球減少の遷延が中長期的な GBM の腫瘍制御に対して不利に働いている可能性があると考ええる。

第 3 章 遷延性リンパ球減少の予測モデルの構築、およびモデルを活用した新規放射線治療計画の検討

【背景と目的】第 2 章の結果から CRT 終了 1 ヶ月後のリンパ球減少、すなわち遷延性リンパ球減少 (PL) が最も強い PFS 短縮因子であることが示唆され、PL を避けることが予後改善のアプローチとして考えられる。そこで PL のリスク因子を解析して、PL 発生リスクを予測する数理モデルを構築した。さらに予測モデルを活用して放射線治療の寄与の程度を定量的に評価することで免疫機能への影響、とりわけリンパ球の温存について考慮した放射線治療計画法について検討した。

【方法】対象症例は第 2 章と同一である。第 2 章で定義した PL について、背景因子や放射線治療のパラメータ、特に脳全体のうち 20 Gy 以上照射される体積割合 (脳 V20) に注目してリスク因子の解析を行い、PL 発症リスクを予測する多変量回帰モデルを構築した。さらにこのモデルを用いて、放射線治療のパラメータや治療モダリティの違いで PL の予測リスクがどの程度変化するか検討した。

【結果】非 GTR ($p = 0.042$)、術前 KPS 不良 ($p = 0.009$)、脳 V20 高値 ($p = 0.004$) が PL の有意なリスク因子として同定された。PL リスクの予測式は脳 V20、性別、年齢、GTR、術前 KPS の 5 変数を用いて表され、脳 V20 は有意な予測因子として同定された。モデルの AUC (area under the curve) 値は 0.773 であった。高精度放射線治療の一種である強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy; IMRT) と従来の 3 次元原体照射の比較を行った先行研究で報告された脳 V20 のデータを本モデルに適用すると、IMRT 群で予測 PL リスク値が減少することが示唆された。

【考察】脳 V20 は PL リスクの有意な予測因子であり、IMRT をはじめとした高精度放射線治療を用いて照射される脳体積を適切に減少させることでリンパ球減少のリスクを低減できる可能性がある。

全体の結論

多くの GBM 症例は 1 年以内に再発し、また高線量が照射されている中心部から再発しているため、予後改善のためには治療強度の向上および中長期的な腫瘍制御が望まれる。本研究で着目したリンパ球減少は腫瘍制御効果の低下と関係していることが先行研究で示唆されており、本研究でも遷延性リンパ球減少は PFS の短縮と相関が示唆された。高精度放射線治療により脳の適切な線量低減を行うことでリンパ球の温存が期待でき、これは GBM の予後を改善するアプローチとなる可能性がある。