

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	牧田 憲二
審査委員	主査 高田 泰次 副査 北澤 荘平 副査 日野 和典 副査 松元 隆 副査 合田 啓之

論文名 骨転移に対する放射線治療における局所制御に影響する因子
審査結果の要旨 (2,000字以内)

【背景と目的】骨転移は様々な癌腫で認められ、疼痛を伴いQOLの悪化を示すこともある。過去の報告から、骨転移の疼痛緩和には放射線治療が有効であり、8Gy×1回 (BED10=14.4Gy) の放射線治療は、4Gy×5回 (BED10=28.0Gy) または3Gy×10回 (BED10=39.0Gy) などの分割放射線治療と同等の効果であるとされている。一方近年の悪性腫瘍に対する全身療法の発展は著しく、骨転移を有する症例の予後も改善してくることが期待される。そのため、比較的長期の予後が期待される症例に対しては、疼痛緩和のみではなく骨転移の局所制御にも着目して放射線治療を選択する必要があると考えられる。本研究は、骨転移に対して緩和目的で放射線治療を行った症例において画像的局所制御に影響を与える因子について検討を行った。

【患者と方法】2010年1月から2019年12月の期間に愛媛県内の3施設 (愛媛大学附属病院、四国がんセンター、済生会今治病院) で溶骨性骨転移病変に対して緩和目的に放射線治療を施行された1750症例2345病変のうち、CT画像による評価が可能であった536症例751病変を対象とした。放射線治療部位の局所制御はCT画像にて評価した。

【結果】放射線治療の線量中央値はBED10=39.0Gy (14.4~71.7Gy) であった。追跡期間中央値は11か月 (1~123か月)、CT画像追跡期間中央値は6か月 (1~119か月) であった。0.5年および1年全生存率はそれぞれ73%および54%であった。0.5年および1年の局所制御率

は、それぞれ 83% および 79% であった。

多変量解析では、年齢 (<70 歳 vs \geq 70 歳; HR 2.34, 95%CI 1.62-3.40, $p < 0.001$)、骨転移部位 (椎骨転移 vs 非椎骨転移; HR 1.78, 95%CI 1.24-2.57, $p = 0.002$)、原発腫瘍部位 (腎泌尿器/非上皮性腫瘍 vs 食道/大腸/肝胆膵癌; HR 2.28, 95%CI 1.34-3.86, $p = 0.002$, 腎泌尿器/非上皮性腫瘍 vs その他; HR 0.49, 95%CI 0.29-0.81, $p = 0.006$)、放射線治療の線量 (BED10 \geq 39.0Gy vs BED10 < 39.0Gy, HR 2.08, 95%CI 1.31-3.30, $p = 0.002$)、および放射線治療後の骨修飾薬 (使用 vs 不使用, HR 1.94, 95%CI 1.34-2.83, $p < 0.001$) と抗腫瘍薬 (使用 vs 不使用, HR 1.58, 95%CI 1.08-2.31, $p = 0.018$) が、骨転移の局所制御に対して有意な因子であった。BED10 = 39.0Gy と BED10 > 39.0Gy では、局所制御に有意差は認めなかった (HR 1.26, 95%CI 0.86-1.87, $p = 0.240$)。

【結論】 腫瘍関連因子 (原発腫瘍部位、骨転移部位)、患者関連因子 (年齢)、治療関連因子 (放射線治療の線量、放射線治療後の骨修飾薬/抗腫瘍薬) が、骨転移に対する放射線治療後の局所制御に影響することが示唆された。治療関連因子としては、放射線治療の低線量 (BED10 < 39.0Gy) および放射線治療後に骨修飾薬/抗腫瘍薬を投与しないことが局所制御不良と関連していたが、BED10 = 39.0Gy を超える線量の漸増は必ずしも局所制御を改善しなかった。予後の予測に加えて、これらの結果を参考に、骨転移に対する放射線治療の線量の個別化を考慮する必要がある。

本論文の公開審査会は、令和 5 年 2 月 2 日に開催された。申請者はまず本論文の内容ならびに研究意義について英語により明解な発表を行った。審査委員からは本研究の方法や結果の解釈、今後の展望などについて次のような質疑がなされた。

- 1) 根治ではなく疼痛緩和や QOL の維持といった palliative な治療において、画像的局所制御という治療効果を評価する目的または意義は何か？
- 2) 溶骨性転移に限定したことや、予後の異なる癌腫をまとめて評価したこと、また死亡を打ち切りにしたことなどにより評価にバイアスがかからないか？
- 3) 線量群による治療効果の違いは病理学的な所見と関連するのか？
- 4) 照射後の骨修飾薬/抗腫瘍薬の使用は局所制御を改善したのに、治療前の使用は改善しなかったがその理由は？
- 5) 原発巣と転移巣では放射線感受性が異なるのではないか？癌腫によって骨転移の頻度 (しやすさ) と放射線感受性は関連するのか？

以上のように放射線治療の総論も含めた多くの質問に対して、申請者は日本語で的確に応答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。