

学位論文の要旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 放射線腫瘍学講座 放射線腫瘍学分野	氏 名	たかだ あきのり 高田 彰憲
-----	---	-----	-------------------

主論文の題名

Long-term follow-up of intensive chemotherapy followed by reduced-dose and reduced-field irradiation for intracranial germ cell tumor.

主論文の要旨

背景：

小児頭蓋内胚細胞腫瘍(GCTs)に対して放射線線量を減らし、照射線量を低減し照射野を縮小した放射線化学療法(CRT)の治療結果とその有害事象について報告・考察した。

方法：

1994年4月から2015年4月までの期間に治療を実施した小児頭蓋内胚細胞腫瘍(GCTs)24例を対象とした。症例の年齢中央値は13歳(1~34歳)で男20例、女4例であった。原発部位は松果体10例、鞍上部3例、基底核・脳幹部6例、多発病巣5例であった。24例中、髄液播種を4例に認め、また12例は治療前の時点で水頭症を認めた。組織学的分類ではPure Germinoma 6例、その他：Others (Germinoma with STGC(syncytiotrophoblastic giant cells) 12例、Mixed GCTs 5例、絨毛癌1例)であった。手術の内容として全摘出2例、部分摘出8例、生検のみ6例であった。腫瘍が下垂体にある場合や血流が多くリスクが高いと判断した場合には摘出や生検を行わなかった。全症例に対して血清、脳脊髄液中の腫瘍マーカー(人絨毛性ゴナドトロピンと α フェトプロテイン)を測定した。

治療：

Pure Germinoma に対しては通常化学療法(CDC)5コースと全脳室照射(24Gy)で治療を行った。Others に対しては CDC に高容量化学療法(HDC)及び末梢血幹細胞移植(PBSCT)を追加し、放射線治療についても、全脳室照射(24~30Gy)に局部照射(20Gy)を必要に応じ追加した。

結果：

治療前の初発症状は眼球運動障害 13例、頭蓋内圧亢進症状 11例、尿崩症 11例、

運動障害 3 例、痙攣 2 例、眩暈 2 例、月経不順 2 例、体重減少 1 例であった。全症例の経過観察期間中央値 112.5 カ月における 5/10 年全生存率(OS)と無増悪生存率(PFS)はそれぞれ 100%/83.5%、91.3%/86.5%であった。組織学的亜型別の 5/10 年全生存率では Pure Germinoma 100%/100%、Others で 93.8%/78.7%であった。原発部位別 5/10 年 OS は松果体 100%/88.9%、鞍上部 100%/100%、基底核・脳幹部 100%/80%、多発巣 100%/66.7%であった。死亡した 3 例はすべて Germinoma with STGC であった。Pure Germinoma の内 1 例は治療開始から 132 カ月後に再発した。組織分類別の晩期有害事象として Pure Germinoma では内分泌障害 2 例、不随意運動、耳迷路疾患、脳卒中・てんかん発作、記憶・認知障害が各 1 例に対し、Others では内分泌障害 10 例、不随運動 7 例、耳迷路疾患、脳卒中・てんかん発作、精神障害が各 6 例、記憶・認知障害 5 例、無精子症 1 例であった。Others の内、1 例は重篤な精神障害が原因で社会復帰できなかった。治療誘発性二次腫瘍を発生した患者はいなかった。3 例の患者は妊娠・出産をした。Pure Germinoma 6 例中 5 例、Others 18 例中 14 例に対し MRI(T2*もしくは SWI(Susceptibility-weighted imaging))を実施した。Pure Germinoma /Others の微量出血(CMB)は 4 例(80%)/12 例(85.7%)、放射線誘発性海綿状血管奇形(RICM)1 例(20%)/1 例(7.1%)に認めた。

考察：

これまで頭蓋内胚細胞腫瘍の標準治療は全脳全脊髄照射であったが、治療に伴う晩期有害事象が問題となっている。しかしながら局部照射では再発が高率で発生する事が知られている。そのため、現在の標準治療は化学療法有無に関係なく、全脳室照射に原発局所への追加照射を行う方法に変化してきている。本研究では Pure Germinoma に対し ICE 療法と 30Gy 以下の全脳室放射線治療を行っている。中間リスク群以上の症例に対しては HDC を含めた CRT を施行し、その結果、10 年 OS/PFS は 93%/66%で以前の報告とほぼ同等であった。腫瘍切除の有効性については、手術技術の進歩に従い有害事象の発生率が減り、その役割が見直されてきている。我々は生検を含め 16 例の患者に手術を行った。今回の治療により 6 例の患者が精神障害を発症しその内 1 例は社会復帰困難であった。この 1 例は HDC が誘因で水頭症になり、錐体路症候群と精神障害を認めた。Pure Germinoma では重篤な精神障害は発症しなかった。2013 年の American Society of Clinical Oncology のガイドラインでは 40Gy を超える全脳照射で男女とも 70%以上不妊となると報告している。本研究では治療後 3 人が挙児可能であった。1 例は 24Gy の全脳室照射を受け、ホルモン異常は認めなかった。2 例は 40Gy を超える照射を施行し、その内 1 例は不妊治療を受け子供が誕生した。本研究では CMB が 16 例、RICM が 2 例に認めた。Pure Germinoma では 5 例中 4 例に CMB が認められ他の報告と一致した。RICM は 10.5%で認められ、自然発症に比べ著明に高かった。遅発有害事象はほとんどの症例で Grade2 以下であり、Others で高率に認めた。このことは照射量と照射野の大きさが有害事象発生に影響していると考えられる。本研究は後ろ向き観察研究であり、症例数も少なく、治療内容は様々である事がリミテーションである。