

中枢神経

I 悪性神経膠腫

1 放射線療法の意義と適応

悪性神経膠腫の治療の主体は手術であるが、浸潤性格の強い腫瘍のため、腫瘍が残存することは避けられず、この制御を目的として放射線療法や化学療法が行われる。術後に支持療法のみを行う場合と比べ、放射線療法が有意に予後を改善することは複数のランダム化比較試験で証明されている¹⁻⁴⁾。化学療法についても、従来から使用されているニトロソウレア系⁵⁾、また最近ではテモゾロミド^{6,7)}の予後への寄与が証明されている。以上より、標準治療としては、原則全例に対して、術後に放射線療法と化学療法を行うことが推奨される。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

以前は全脳照射が多かったが、臨床上の再発様式、再発・残存腫瘍に関する病理組織学的検討結果、また照射野に関する臨床試験の結果⁸⁻¹¹⁾も踏まえ、現在は全脳照射を用いないことが推奨される。

GTV：MRIやCTで同定される腫瘍。全摘出されている場合は規定できない。

CTV：拡大局所照射では腫瘍周囲の浮腫領域（MRIのT2強調画像またはFLAIR画像の高信号領域）から1.5～2cm程度までの脳組織。局所照射では残存腫瘍+腫瘍床から1.5～2cm程度までの脳組織、または腫瘍周囲の浮腫領域まで。頭蓋骨、大脳鎌、小脳テントなどの解剖学的構造も考慮して決定する。なお、実際にはさまざまな考え方があり、これが現状である。

PTV：シェル固定を原則とし、CTVに5mmほどのマージンを加える。

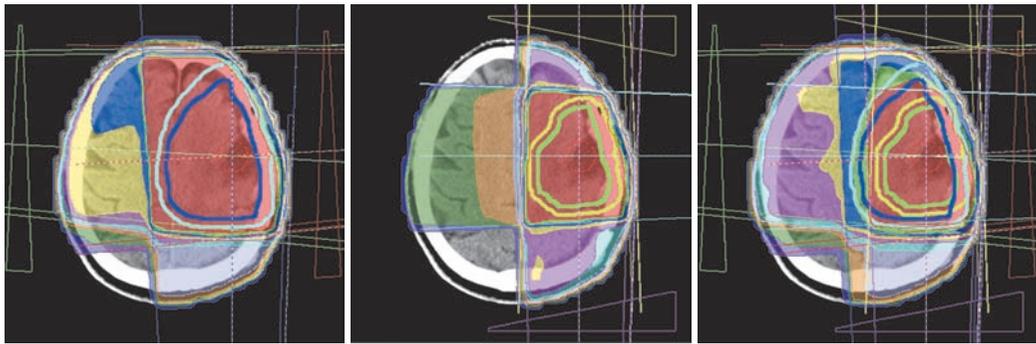
リスク臓器：眼球、視神経、視交叉、中耳、視床下部～下垂体、脳幹等が挙げられる。

2) エネルギー・照射法

放射線としては4～10MV X線を用いる。綿密な放射線治療計画をX線シミュレータで行うことは困難であり、CT画像を用いた3次元放射線治療計画が原則である。拡大局所照射、局所照射ともに、腫瘍の部位や周囲組織との関係に応じて、直交2門照射、ウェッジフィルタを用いた3門照射、4門照射、原体照射などを用いる（図1）。必要であればノンコプラナー照射も積極的に使用する。最近では強度変調放射線治療も行われるが、その際には標的体積内同時ブースト法（simultaneous integrated boost；SIB）が用いられることも多い。

3) 線量分割

60Gy/30回/6週と45Gy/20回/4週とを比較し、中間生存期間はそれぞれ12カ月と9カ月で、数カ月ではあるが60Gyの照射で有意に予後が延長していたとする報告がある¹²⁾。一方、全脳照射



a. 拡大局所照射（3門照射，50 Gy） b. 局所照射（3門照射，10 Gy） c. 拡大局所照射と局所照射を合わせた線量分布（計60 Gy）

図1 左前頭葉腫瘍に対する線量分布

青線：拡大局所照射のCTV，水色線：拡大局所照射のPTV，緑線：局所照射のCTV，黄緑線：局所照射のPTV（線量分布：赤色部分は95%，以降90%から10%ごとに表示）

60 Gy と全脳照射 60 Gy + 局所照射 10 Gy（計 70 Gy）との比較¹³⁾，また局所照射 60 Gy/30 回/6 週と 72 Gy/60 回/6 週（過分割照射）との比較¹⁴⁾ では，70 Gy 程度の線量を支持する結果は得られなかった。以上から，現時点では，通常分割照射の 60 Gy/30 回/6 週（2 Gy/回）程度が推奨される。拡大局所照射で 40～50 Gy，局所照射で 10～20 Gy を照射する。近年強度変調放射線治療や粒子線治療によって，さらなる高線量投与が試みられているが評価は今後の検討課題である。

4) 併用療法

化学療法を併用する根拠は，英国の Glioma Meta-analysis Trialists Group の解析結果による。12 個の臨床試験の 3,004 例を解析し，放射線治療単独よりも化学療法を併用したほうが，死亡率のハザード比で 15% 減少 ($P < 0.0001$)，1 年生存率の絶対値が 6% 上昇，2 年生存率では 5% 上昇，中間生存期間で 2 カ月の延長があると報告した⁵⁾。

化学療法薬として最近までは，脳血液関門を通過するニトロソウレア系が最も用いられており，上記メタアナリシスに引用されている文献中に占める割合も非常に高い。わが国では，ニムスチン (ACNU) とラニムスチン (MCNU) が保険適応となっている。

現在，標準的に使用されている化学療法薬はテモゾロミド (TMZ) である。膠芽腫の術後に放射線治療と併用することで，放射線治療単独と比べ，死亡率のハザード比が 37% 減少 ($P < 0.0001$)，中間生存期間は 14.6 カ月（放射線治療単独 12.1 カ月），2 年，5 年生存率がそれぞれ 27.2% と 9.8%（同 10.9% と 1.9%）と報告されている⁷⁾。MGMT (O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase； O^6 -メチル化 DNA 修復酵素) 遺伝子が不活化している症例のほうが予後良好で，かつテモゾロミドの有効性を期待できる¹⁵⁾。

3 標準的な治療成績

膠芽腫では，中間生存期間は 12 カ月前後，1 年，2 年，5 年全生存率で，それぞれ約 50%，10～20%，約 5% である。

退形成性星細胞腫では，中間生存期間は 18～24 カ月，1 年，2 年，5 年全生存率で，それぞれ約 70%，40～50%，約 20% である。

退形成性乏突起膠腫では、中間生存期間は36～60カ月、1年、2年、5年全生存率で、それぞれ80～90%、60～70%、40～50%である。

4 合併症

急性期有害事象：重篤なものはほとんど認めない。放射線宿酔として、頭痛、悪心、嘔吐、めまい、全身倦怠感などをみることがある。照射部位に一致した脱毛は必発である。中耳炎もしばしば遭遇する。化学療法による骨髄抑制（Grade 3以上）は、使用薬剤や投与量にもよるが、10～30%に認められる^{1,6,8,13}。PCV療法（プロカルバジン+ロムスチン+ビンクリスチン）では約50%である^{16,17}。

晩期有害事象：放射線脳壊死が最も問題となる。照射部位に応じた神経症状（片麻痺、失語、半盲等）を伴う。ただし、Grade 3以上となるのは数%である。その他、視交叉に50 Gy以上照射されると、視力・視野障害（含む失明）の可能性がある。眼球が照射野内に含まれば、白内障、角膜炎、網膜炎がみられ、中耳への照射では聴力低下を認めることがある。視床下部～下垂体が照射野内であれば内分泌障害をきたすことがある。

参考文献

- 1) Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49 : 333-343, 1978.
- 2) Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 17 : 475-484, 1978.
- 3) Chin HW, Young AB, Maruyama Y. Survival response of malignant gliomas to radiotherapy with or without BCNU or methyl-CCNU chemotherapy at the University of Kentucky Medical Center. *Cancer Treat Rep* 65 : 45-51, 1981.
- 4) Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time : a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 47 : 649-652, 1981.
- 5) Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359 : 1011-1018, 2002.
- 6) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 : 987-996, 2005.
- 7) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study : 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10 : 459-466, 2009.
- 8) Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg* 71 : 1-9, 1989.
- 9) 喜多みどり, 大川智彦, 田中真喜子, 他 : 悪性グリオーマに対する放射線治療-照射野因子に関する Prospective randomized clinical study-. *癌の臨* 35 : 1289-1294, 1989.
- 10) Sharma RR, Singh DP, Pathak A, et al. Local control of high-grade gliomas with limited volume irradiation versus whole brain irradiation. *Neurol India* 51 : 512-517, 2003.
- 11) Ramsey RG, Brand WN. Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 39 : 197-202, 1973.
- 12) Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* 64 : 769-774, 1991.
- 13) Nelson DF, Diener-West M, Horton J, et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas-re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up : a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr* 6 : 279-284, 1988.
- 14) Scott C, Curran WJ, Yung WK, et al. Long term results of RTOG 9006 : a randomized trial of hyperfractionated radiotherapy (RT) to 72.0 Gy and carmustine vs. standard RT and carmustine for malignant glioma pa-

- tients with emphasis on anaplastic astrocytoma (AA) patients. Proc Am Soc Clin Oncol 17 : 401, 1998.
- 15) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 352 : 997-1003, 2005.
 - 16) Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma : Intergroup Radiation Therapy Oncology Group trial 9402. J Clin Oncol 24 : 2707-2714, 2006.
 - 17) van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas : A randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Clin Oncol 24 : 2715-2722, 2006.

1 放射線療法の意義と適応

低悪性度神経膠腫において治療の主体は手術であり、原則として全摘出を目指す。しかし、顕微鏡レベルの腫瘍が残存している可能性が高く、その制御を目的として放射線療法が行われる。術後照射を支持するランダム化比較試験としては、EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) からの報告が唯一である^{1,2)}。54 Gy/30 回/6 週の術後照射を初期治療として行う場合と、行わない場合を比較し、中間生存期間は 7.4 年と 7.2 年、5 年全生存率では 68% と 66% で有意差を認めなかったものの、無増悪生存期間は 5.3 年と 3.4 年、5 年無増悪生存率では 55% と 35% で有意に良好であった。腫瘍制御されている症例での 1 年後の症状をみると、全身状態、認知機能、巣症状、頭痛は両群で同様であったが、てんかんのみ放射線療法群で少なくなっていた。また、再発腫瘍の悪性所見はどちらも約 70% であった。現時点では、この報告を根拠として、基本的には術後照射が推奨されている。なお、術後の化学療法に関しては、いくつかの臨床試験が進行中であるが、渉猟した範囲では論文による報告はない。しかし、2008 年の ASCO (American Society of Clinical Oncology) にて 54 Gy/30 回/6 週の術後照射と術後照射後に化学療法 [PCV: プロカルバジン (PCZ) + ロムスチン (ニトロソウレア系, CCNU, わが国未発売) + ビンクリスチン (VCR)] 6 コースを追加したランダム化比較試験の結果が報告され³⁾、術後照射後の維持療法として化学療法の意義に一石を投じている。一方、この試験でも低リスク症例 (40 歳未満, 4 cm 未満の腫瘍, 肉眼的全摘) は経過観察をされており、低リスク症例の術後照射が必要かどうかは未だ議論が分かれている。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV: MRI や CT で同定される腫瘍。全摘されている場合は規定できない。

CTV: GTV に摘出腔を含めた領域か T2WI/FLAIR 高信号領域から 1 cm 程度までの脳組織。あるいは GTV に摘出腔を含めた領域から 1 cm 程度、かつ、GTV あるいは摘出腔周囲の T2WI/FLAIR 高信号領域から 0.5 cm 程度までの脳組織。

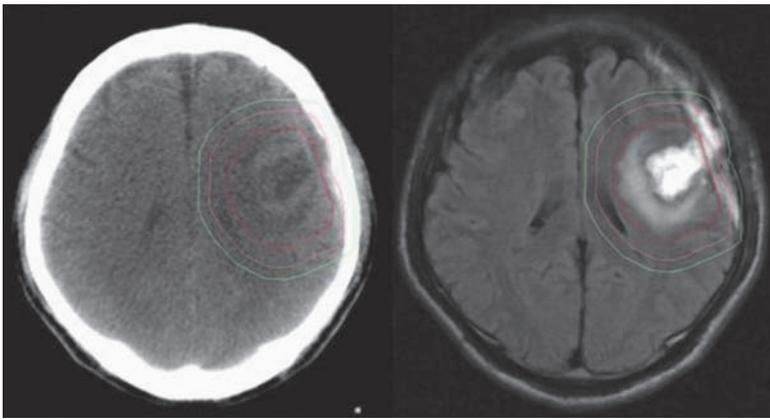
PTV: シェル固定を原則とし、CTV に 5 mm 程のマージンを加える。

リスク臓器: 眼球, 視神経, 視交叉, 中耳, 脳幹, 視床下部~下垂体等が挙げられる。

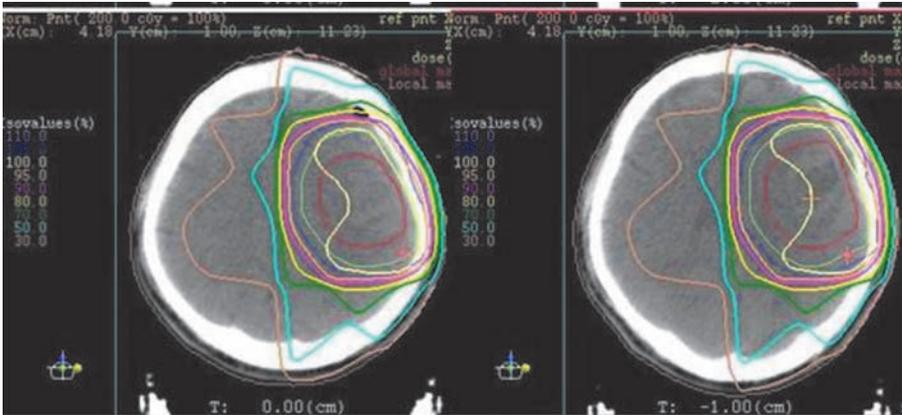
2) 照射法・エネルギー

局所照射がコンセンサスである。脳腫瘍の場合には、PTV への線量を保ちつつ、視交叉や脳幹などのリスク組織への線量の低減を図るような綿密な治療計画を、X 線シミュレータで行うことは困難であり、CT 画像を用いた 3 次元治療計画が原則となる。T1 強調像にて低信号を示すことが多い腫瘍塊 (GTV) や T2WI/FLAIR 強調像で淡い高信号である腫瘍周囲の浮腫領域は、CT でははっきりしないことも多いので、術前術後の MR 画像を治療計画装置上で fusion するか、参考にしながら GTV/CTV の設定をすることが望ましい。

照射法としては 6~10 MV X 線で、腫瘍の部位や周囲組織との関係に応じて、4 門以上の多門照射、ウェッジを用いた 3 門照射、直交 2 門照射、原体照射などを用いる。図 1 に代表的な標的体



a. 標的体積の例
赤：GTV，桃：CTV，緑：PTVを示す。



b. 線量分布図
薄黄：100%，
橙：95%，桃：90%を示す。

図1 低悪性度神経膠腫に対する標的体積および線量分布図

積 (a) とそれに対する5門照射の線量分布図 (b) を示す。将来的には、粒子線治療やSIB法等によるIMRTで治療成績の向上が期待される。

3) 線量分割

投与線量に関して、EORTCでは45Gyと59.4Gyを比較し、5年全生存率はそれぞれ58%と59%、5年無増悪生存率は47%と50%で同等であった⁴⁾。有害事象も同等だったが、QOLは低線量群で勝っていた⁵⁾。一方、米国のNCCTG (North Central Cancer Treatment Group), RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の共同研究でも、50.4Gyと64.8Gyを比較しており、5年生存率はそれぞれ72%と65%で、有意差はないものの高線量群でむしろ成績不良で、かつGrade 3以上の晩期有害事象が多く発生していた(2年発生率で2.5%と5.0%)⁶⁾。以上より、現時点では、通常分割照射の45~54Gy/25~30回/5~6週が推奨される。

4) 併用療法

化学療法の併用に関しては、これまで米国SWOG (Southwest Oncology Group) からの報告が唯一のランダム化比較試験である。術後照射のみでは中間生存期間が4.5年、化学療法併用群では7.4年だったが、有意差は認められず、その意義を得るに至らなかった⁷⁾。その後も化学療法が有効であるとする論文はないが、2008年のASCOにて54Gy/30回/6週の術後照射と術後照射後に化学療法(PCV6コース)を追加したランダム化比較試験の結果が報告され³⁾、全生存による解析で

は5年生存率（63%，72%），50%生存期間（7.5年，到達せず）で差を認めなかったが，無増悪生存では5年生存率（42%，60%），50%生存期間（4.4年，到達せず）で統計学的に有意な差（ $P=0.005$ ）を認めた。ただ，この試験では低リスク症例（40歳未満，4cm未満の腫瘍，肉眼的全摘）は経過観察をされており，リスクを有する症例に術後照射とそれに続く化学療法（PCV）で治療成績の向上がみられる可能性がある。その他にも，欧米では，PCV療法やテモゾロミドに関する，ランダム化比較試験や第II相試験を施行中であり，その結果が待たれる。

3 標準的な治療成績

5年全生存率は，びまん性星細胞腫で50～60%，乏突起膠腫で約70%である。

4 合併症

急性期有害事象：重篤なものはほとんど認めない。放射線宿酔として，頭痛，悪心，嘔吐，めまい，全身倦怠感などをみることがある。照射部位に一致した脱毛は必発である。中耳炎もしばしば遭遇する。

晩期有害事象：放射線脳壊死が最も問題となる。照射部位に応じた神経症状（片麻痺，失語，半盲など）を伴う。ただし，Grade 3以上となるのは数%である^{1,2,4,6}。その他，視交叉に50Gy以上照射されると，視力・視野障害（含失明）の可能性がある。眼球が照射野内に含まれれば，白内障，角膜炎，網膜炎がみられ，中耳への照射では聴力低下を認めることがある。視床下部～下垂体が照射野内であればホルモン分泌低下をきたすことがある。

参考文献

- 1) van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults : the EORTC 22845 randomized trial. *Lancet* 366 : 985-990, 2005.
- 2) Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult : European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BR04 : an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 316-324, 2002.
- 3) E. G. Shaw, M. Wang, S. Coons, et al. Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802 : Radiation therapy (RT) versus RT + procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low-grade glioma (LGG). *J Clin Oncol* 26 : 2008 (suppl).
- 4) Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma : European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 : 549-556, 1996.
- 5) Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult : results of a randomized phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). *Eur J Cancer* 34 : 1902-1909, 1998.
- 6) Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma : initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20 : 2267-2276, 2002.
- 7) Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas : a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg* 78 : 909-914, 1993.

1 放射線療法の意義と適応

基本的に根治を目指して術後照射を行う。放射線の有用性、照射野に関する比較試験はないが、手術のみでは治癒不能であること、術後放射線療法によって60%前後の治癒が得られること、髄膜播種を起こす確率が40%以上はあることから、放射線療法の絶対的適応であり、全脳脊髄照射が標準と考えられる。

基本的に全症例が放射線療法の適応となる。ただし、3歳未満児では有害事象の程度をできるだけ小さくするため、可能であれば化学療法によって放射線治療の開始を3歳以上になるまで引き延ばすことを考慮する。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：後頭蓋窩の腫瘍

CTV1：全脳全脊髄腔

CTV2：腫瘍床+1~2 cm

PTV1：CTV1に0.5 cm程度のマージンを加える。

PTV2：CTV2に0.5 cm程度のマージンを加える。

リスク臓器：視床下部-下垂体、脊椎骨、眼球、視神経、視交叉、脳幹、脊髄等

2) エネルギー・照射法

X線エネルギーは6~10 MVが推奨される。全脳脊髄は同日に照射すべきである。頭部~頸部はシェル固定を原則とする。通常のリニアックを用いる場合、全脳から肩にかからないレベルの頸髄までは左右対向2門で行うことが勧められる。それ以下の脊髄は通常後方1門で照射する。つなぎ目は、隔日または一定の線量ごとに1 cm程度移動させるべきである。全脳脊髄照射に続いて後頭蓋窩へのブーストを行う。全脳脊髄の照射野の例を図1に示す。近年はヘリカルトモセラピーが登場し、つなぎ目の心配がなく、照射の不要な部分への線量を低減した治療が可能となった(図2)。

3) 線量分割

総線量については全脳脊髄に36 Gy、後頭蓋窩(原発部位)に54 Gyが標準と考えられてきた(通常分割法で全脳脊髄には1.6~1.8 Gy/日、ブーストは2 Gy/日)。しかし全脳脊髄に36 Gyの照射は、小児ではさまざまな有害事象を起こす可能性があるため、標準リスク群(3~21歳、Chang 病期I~IIIa、肉眼的全摘)に対しては23~25 Gyに下げる試験が行われた。その結果、低線量群で再発率が高くなっており、線量の低減は困難であると考えられた^{1,2)}。しかし、その後の化学療法と併用した研究では標準リスク群に対して全脳脊髄線量23.4もしくは25 Gyが採用され、5年全生存率74~86%、5年無再発生存率(EFS)65~81%と良好な結果が得られたため、現在では標準リスク群に対して化学療法を併用する場合は、この程度の線量が標準と考えられるようになった^{3,4)}。近年はさらに線量を18 Gyまで下げる試みも行われ始めたが⁵⁾、まだまとまった症例数の結果は報告されておらず、評価は今後慎重に行われなければならない。前述のとおり、3歳未満の場合は化学

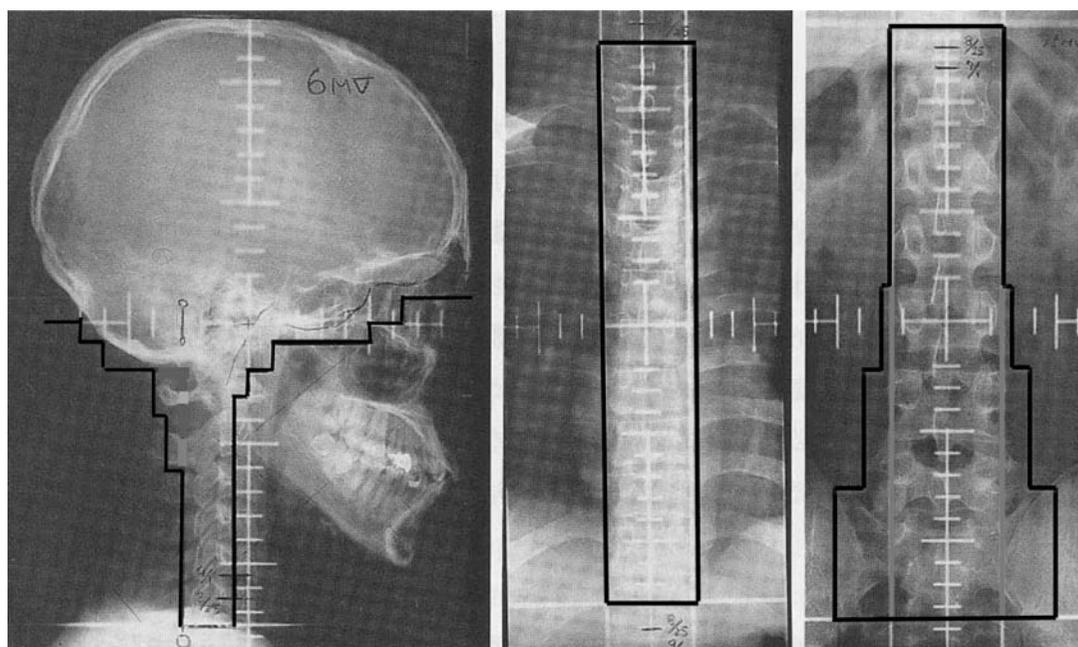


図1 全脳脊髄照射の照射野

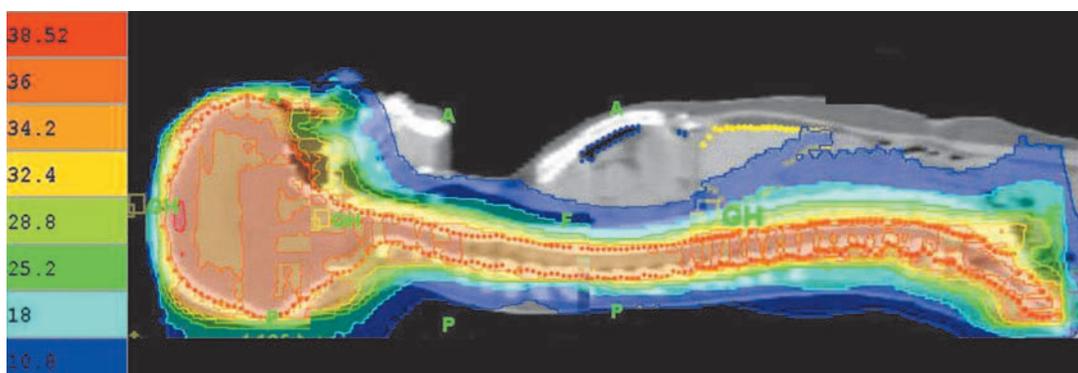


図2 ヘリカルトモセラピーによる全脳脊髄照射の線量分布図

療法を行って、放射線治療を開始する時期を遅らせることも試みられている。ただし、これによって早期の放射線治療と同等の生存率が得られるという保証はない。1回線量と総線量は年齢に応じて10~25%程度の減量を考慮する。後頭蓋窩のブーストに関しては、近年は後頭蓋窩全体よりも腫瘍床+マージンが対象になると考えられるようになってきており、可能な限り2cm マージン（もしくは後頭蓋窩全体）でブーストを開始した後、最後（50 Gy 以降）は1cm マージンに縮小する2段階ブーストが推奨される。

4) 併用療法

放射線治療後の維持化学療法については、以前の比較試験では全体の生存率に有意差が出なかった^{6,7)}。導入化学療法は放射線治療後の維持化学療法と比べて治療成績を悪化させると報告された²⁾。実際、化学療法による骨髄抑制のため全脳脊髄照射が施行しにくくなる場合もある⁸⁾。しかし、

より新しいランダム化比較試験においてはビンクリスチン，エトポシド，カルボプラチン，シクロホスファミド併用群において，放射線治療単独群の成績を上回る結果（5年EFS：74% vs. 60%， $P=0.036$ ）が示されており⁹⁾，化学療法の併用が積極的に考えられるようになってきている。近年は全脳脊髄の線量を下げするために，化学療法の併用は標準的と考えられている。

3 標準的な治療成績

標準的5年全生存率は全体で60%（標準リスク群60~80%，高リスク群40~50%）程度と考えられる。

4 合併症

急性期有害事象：皮膚炎，脱毛，宿酔，脳浮腫など

晩期有害事象：内分泌障害，脊椎照射による脊椎骨の発育障害，学習能力の低下などが起こり得る。

内分泌障害には腫瘍そのものや手術の影響もあるため放射線による発生頻度は明らかではない。視床下部-下垂体系への線量は30~36 Gyであれば，成長ホルモン分泌障害が高頻度で起こるが，補充療法が可能である。その他のホルモンは障害されにくい，検査値異常を含めれば数十%の可能性はある。脊椎骨の発育障害と学習能力の低下は5歳以下であれば，程度の差はあるが必発に近い。

参考文献

- 1) Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, et al. Low-stage medulloblastoma : final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. J Clin Oncol 18 : 3004-3011, 2000.
- 2) Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO) : SIOP II. Med Pediatr Oncol 25 : 166-178, 1995.
- 3) Oyharzabel-Bourden V, Kalifa C, Genter JC, et al. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy : a French Society of Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 23 : 4726-4734, 2005.
- 4) Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol 24 : 4202-4208, 2006.
- 5) Jakacki RI, Feldman H, Jamison C, et al. A pilot study of preirradiation chemotherapy and 1800 cGy craniospinal irradiation in young children with medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60 : 531-536, 2004.
- 6) Evans AE, Jenkin RD, Spoto R, et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. J Neurosurg 72 : 572-582, 1990.
- 7) Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma : the first multicentre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I) . Eur J Cancer 26 : 464-469, 1990.
- 8) Kortmann RD, Köhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood : results of the german prospective randomized trial HIT '91. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46 : 269-279, 2000.
- 9) Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma : the International Society of Paediatric Oncology/ United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study. J Clin Oncol 21 : 1581-1591, 2003.

1 放射線療法の意義と適応

根治を目的に可及的切除の後に術後照射を行う。症例数が少ないため、レベルの高い比較試験はない。したがって、本ガイドラインも後ろ向き研究や第II相臨床試験の結果を参考にして決めざるを得ない¹⁻⁴⁾。小児で病理学的低悪性度、かつ全摘の場合は、初回手術後は経過観察もあり得る。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：画像上の（残存）腫瘍塊

CTV：病理学的悪性度等により異なる。

- ① 病理学的高悪性度，天幕下腫瘍あるいは髄膜播種/髄液細胞診陽性

CTV1：全脳全脊髄腔

CTV2：術前の腫瘍範囲に悪性度に応じて1.5～3 cmのマーヅンを加える。

- ② 病理学的高悪性度，天幕上腫瘍

CTV：術前の腫瘍範囲に2.5～3 cmのマーヅンを加える。

- ③ 病理学的低悪性度

CTV：GTVに1.5～3 cmのマーヅンを加える。

PTV：CTVに0.5 cm程のマーヅンを加える。

リスク臓器：視床下部-下垂体，脊椎骨，眼球，視神経，視交叉，脳幹，脊髄等

2) エネルギー・照射法

X線エネルギーは6～10 MVが推奨される。頭部はシェル固定を原則とする。照射法も病理学的悪性度等により異なる。

- ① 病理学的高悪性度，天幕下腫瘍あるいは髄膜播種/髄液細胞診陽性

全脳脊髄照射に上記局所照射を追加する。全脳脊髄照射については髄芽腫の項（p. 58）を参照されたい。

- ② 病理学的高悪性度，天幕上腫瘍

術前の腫瘍範囲に上記マーヅンを加えた拡大局所照射を行う。

- ③ 病理学的低悪性度

（残存）腫瘍に上記マーヅンを加えた局所照射を行う。

3) 線量分割

全脳脊髄は24～36 Gy/15～24回/3～5週で行われることが多い。年齢も考慮に入れて決定する。病理学的高悪性度，残存腫瘍が存在する場合は，局所に60 Gy/30～34回/6～7週で行われることが多い。一方，病理学的低悪性度，残存腫瘍が存在しない場合は，局所に50 Gy/25～28回/5～5.5週で行われることが多い。これ以外はこの間の線量を用いる。

4) 併用療法

化学療法が明らかに有効であるという報告はない。

3 標準的な治療成績

5年全生存率は低悪性度で60～80%，高悪性度で20～40%の報告が多かったが¹⁻³⁾，最近のプロトコールに基づいた試験では，低悪性度で92%，高悪性度で78%と報告されている⁴⁾。

4 合併症

急性期有害事象：皮膚炎，脱毛，宿酔，脳浮腫等。

晩期有害事象：年齢によって内分泌障害，脊椎照射による脊椎骨の発育障害，学習能力の低下などが起こり得る。内分泌障害には腫瘍そのものや手術の影響もあり，また放射線の線量にも依存するため，放射線による正確な発生頻度は明らかではない。しかし，検査値異常も含めて放射線治療後の患者の1/3程度に観察される可能性がある。脊椎骨の発育障害と学習能力の低下は5歳以下であれば，程度の差はあるが必発に近い。線量が多い場合は脳壊死の可能性もあるが，50 Gyでは5%以下の頻度である。

参考文献

- 1) McLaughlin MP, Marcus RB Jr, Buatti JM, et al. Ependymoma : Results, prognostic factors and treatment recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 : 845-850, 1998.
- 2) Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW, et al. The results of radiotherapy for ependymomas : the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 : 953-958, 1998.
- 3) Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, et al. Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma : analysis of prognostic factors and patterns of failure. *J Neurooncol* 56 : 87-94, 2002.
- 4) Merchant TE, Li C, Xiong X, et al. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma : a prospective study. *Lancet Oncol* 10 : 258-266, 2009.

1 放射線療法の意義と適応

脳胚腫はプラチナ系製剤を主体とした化学療法によって、非常に良好な一次抗腫瘍効果を得られる。しかし化学療法単独治療では高率に再発をきたすため¹⁾、放射線療法が治療の中心であることには変わりはない。胚腫は未熟奇形腫、胎児性癌、卵黄嚢癌、絨毛癌等、他の成分をもつ胚細胞腫とは予後や適切な照射野、線量が大きく異なるため、生検による病理組織の確定が治療方針の決定の際に必要となる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：造影 MRI で描出される腫瘍塊。化学療法後はほとんどの症例で縮小・消失するため、化学療法前の画像を用いる必要がある。また基底核から発生する胚腫では造影 MRI で明瞭に描出されないことがあり、その場合は T2 強調像の情報も併せて用いる。

CTV1：①播種がある場合：全脳全脊髄

②播種がない場合：全脳室系以上²⁾。ただし全脳全脊髄とする考え方もある。基底核原発の場合には全脳を CTV1 とする。

CTV2：GTV から 1.5～2.0 cm 程度拡大した領域

PTV：シェル固定を原則とし、CTV に 0.5 cm 程度のマージンを加える。

リスク臓器：視床下部-下垂体、脊椎骨、眼球、視神経、視交叉、脊髄、脳幹等

2) エネルギー・照射法

6 MV 以上の高エネルギー X 線を用いた 3 次元放射線治療が推奨される (図 1)。全脳室照射は可能であれば IMRT の使用も考慮する (図 2)。全脳全脊髄照射法については髄芽腫の項 (p. 58) を参照されたい。

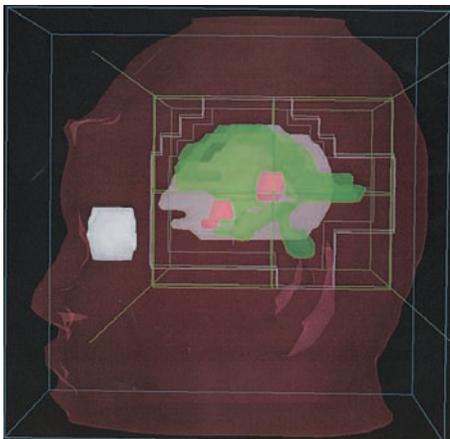


図 1 3DCRT による BEV

全脳室照射の一例。赤：GTV、灰色：GTV + 2.5 cm、緑：脳室系を示す。

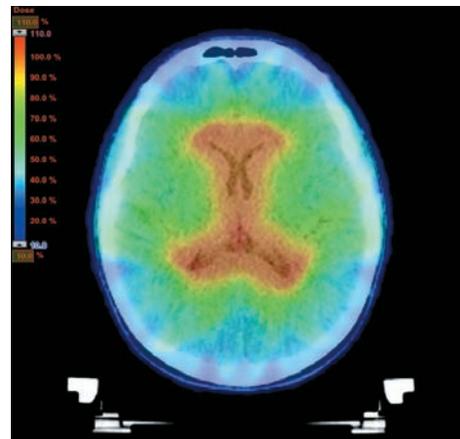


図 2 IMRT による線量分布図

全脳室照射の一例。赤：100%を示す。

3) 線量分割

放射線治療単独療法の場合：CTV1に対して24～36 Gy。CTV2に対して総線量40～45 Gy³⁾。1回線量は1.5～2.0 Gyを用いる。

化学療法後の場合：CTV1に対して24～30 Gy。CTV2に対して総線量24～40 Gy。

4) 併用療法

シスプラチンもしくはカルボプラチンなどのプラチナ系製剤を中心とし、エトポシドやイホスファミドを追加したレジメンが使用される。化学療法で反応がみられた場合には総線量を減らした照射方針をとる場合が多い⁴⁾。

3 標準的な治療成績

10年全生存率で90～95%程度。治療後5～10年後に再発する症例もあるため、長期間のフォローアップが必要となる¹⁻⁵⁾。

4 合併症

急性期有害事象：骨髄機能抑制（全脳全脊髄照射）。嘔気、頭痛

晩期有害事象：知能低下、間脳下垂体機能不全（低身長、不妊、低知能等）、聴力障害（蝸牛での障害）放射線誘発二次腫瘍、脳基幹動脈閉塞

照射に伴う知能低下の危険性は上衣腫や髄芽腫と比べて低いとされている。これは好発年齢が上衣腫や髄芽腫より高いことに起因している⁵⁾。

参考文献

- 1) Balmaceda C, Heller G, Rosenbloom M, et al. Chemotherapy without irradiation - a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors : results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. J Clin Oncol 14 : 2908-2915, 1996.
- 2) Aoyama H, Shirato H, Kakuto Y, et al. Pathologically-proven intracranial germinoma treated with radiation therapy. Radiother Oncol 47 : 201-205, 1998.
- 3) Shibamoto Y, Sasai K, Oya N, et al. Intracranial germinoma : radiation therapy with tumor volume-based dose selection. Radiology 218 : 452-456, 2001.
- 4) Bouffet E, Baranzelli MC, Patte C, et al. Combined treatment modality for intracranial germinomas : results of a multicentre SFOP experience. Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Br J Cancer 79 : 1199-1204, 1999.
- 5) Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH. Radiotherapy of localized intracranial germinoma : time to sever historical ties? Lancet Oncol 6 : 509-519 : 2005.

1 放射線療法の意義と適応

下垂体腺腫は良性疾患であるが、下垂体前葉ホルモンの過剰症状を示す機能性腺腫の場合や、非機能性でも腫瘍の圧排による頭痛、視機能障害や下垂体前葉機能低下をきたした場合は治療の対象となる。手術が第一選択となるが、機能性腺腫においては薬物治療が奏効することも多い。放射線療法の意義は、手術や薬物療法の施行が困難な症例において、腫瘍の増大を抑制することや、機能性腺腫の分泌過剰ホルモンの正常化を図ることであり、脳外科や内分泌内科と合同での治療が必須と考えられる。

術後照射の有用性に関するランダム化比較試験での検証は行われていない。手術単独群と手術＋術後照射群の再発率には有意差がないとする報告もあり、また通常外部照射後の晩期有害事象として下垂体前葉機能低下が生じ得るため、定期的なMRI検査で経過観察を行う施設もある。しかし、非機能性腺腫の場合であっても、手術単独では20～50%程度に再発が起こることが報告されており、特に（手術困難な）海綿静脈洞部への術後照射は、良い適応と考えられる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：造影CTやMRIで同定される病変をGTVとする。術後の症例では術前の腫瘍範囲をGTVとすることもあったが、現在の定位放射線照射（stereotactic irradiation；STI）では、残存同定される病変をGTVとすることが大半である。ただし、上方や側方進展を含める場合が望ましい症例もあるため、手術者と協議を行いGTV決定することが必須である。薬物療法で腫瘍が縮小した場合には縮小後の腫瘍をGTVとする。

CTV：GTVに0～5mmマージンを加えて設定するが、近年のSTIではGTVと同一が大半である。

PTV：定位手術的照射（stereotactic radiosurgery；SRS）の場合CTVに0～1mmを加える。定位放射線治療（stereotactic radiotherapy；SRT）ではCTVに1～2mmを加える。通常分割外照射ではCTVに少なくとも5mmを加える（各種機器の頭部固定精度による）。

リスク臓器：眼球、視神経、視交叉、脳幹、中耳、下垂体柄等

2) エネルギー・照射法

現在では通常3次元治療計画が用いられる。通常分割外照射とSTIがあるが、近年は後者が照射不要な正常脳組織への線量低減の目的で使用されることが多い。

SRS：一部の治療装置を除けばピンを用いて固定具（ヘッドリング）を患者の頭蓋骨に直接固定する。

SRT：着脱可能な固定具システムを用いることが一般的である。直線加速器では6～10MV X線を用いることが多い。

通常分割外照射：原体照射や多門照射が用いられる。直線加速器では6～10MV X線を用いることが多い。左右対向2門照射は側頭葉の線量が高くなるため避ける。運動照射の際には水晶体が照射野内に含まれないように下顎を強く引いた状態にして頭部固定具を作成するか、non-

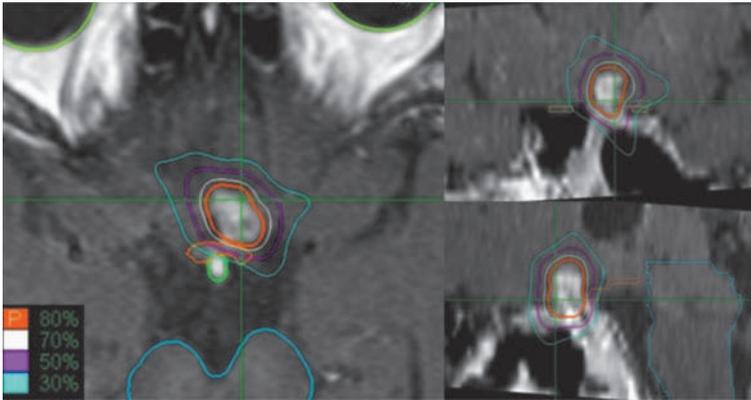


図1 下垂体腺腫術後鞍上部再発に対するSRTの線量分布図

橙, 白, 紫, 水色の線:それぞれ80%, 70%, 50%, 30%線量を示す。
(新緑脳神経外科サイバーナイフセンター・横田尚樹先生の御厚意による)

coplanar beam を用いる。図1にSRTの線量分布図を示す。

3) 線量分割

脳幹, 視神経, 視交叉, 下垂体柄等の重要組織を可能な限り避けた照射法を設定する。

SRS: 非機能性腺腫では辺縁線量として15~20 Gyが用いられているが, 機能性腺腫ではホルモン値の正常化が重要であるため, 25 Gy以上が望ましいと考えられている^{1,2)}。視力視野障害の発生を抑えるために視神経, 視交叉の線量を10 Gy以下とするが, 腫瘍によってこれらの構造が圧迫されていた場合では十分な注意が必要である。

SRT: 21~25 Gy/3~5回/3~5日もしくは45~50.4 Gy/25~28回/5~6週が推奨されている²⁻⁴⁾。

通常分割外照射: 45~50.4 Gy/25~28回/5~6週が用いられる。腫瘍と視神経, 視交叉等の距離が5 mm以下の場合, SRSは困難となる。

4) 併用療法

腫瘍による圧排症状の速やかな改善には手術による減圧が必要である。また, 機能性腺腫における分泌過剰ホルモンの正常化には時間を要するため, 薬物療法の併用が必須である。

3 標準的な治療成績

STI, 通常分割外照射ともに5年以上経過観察された報告では, 反応率 (response rate) は50%以下であるが, 局所制御率は90~95%以上である¹⁻⁶⁾。機能性腺腫における生化学的寛解率は10~83%, 生化学的寛解が得られるまでの期間は3カ月~8年とばらつきがある⁷⁾。これは寛解の定義 (基準値) が一律でないことが主な理由と考えられる⁷⁾。機能性腺腫に対しては照射単独では, 各種基準値を満たすのは困難で, 薬物療法や手術との併用が一般的である。

SRS・SRT後に3~6カ月程度で一過性の嚢胞拡大をきたす例がある。経過観察で縮小するが, 嚢胞拡大による視野障害が著しい症例では, 可及的な手術が必要となる場合もある。

4 合併症

急性期有害事象: 倦怠感, 中耳炎, 部分的な脱毛等がある。脱毛は定位照射や運動照射等で皮膚線量を下げれば軽微なものとなる。

晩期有害事象: 最も問題となるのは視機能障害と下垂体前葉機能の低下である¹⁻⁶⁾, 特に後者は年月とともに増加する。成長ホルモンが最も早く低下し, 次いでFSH-LHかまたはACTHの

低下が生じ、TSH は比較的保たれるとする報告がある⁸⁾。STI では下垂体柄への線量と下垂体前葉機能低下の発生の間に関係があることが報告されており、同部位への線量を抑えることにより下垂体前葉機能低下の発生率を減少させる可能性がある⁷⁾。その他、内頸動脈の狭窄等がある。

参考文献

- 1) Kobayashi T. Long-term results of stereotactic gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. Specific strategies for different types of adenoma. *Prog Neurol Surg* 22 : 77-95, 2009.
- 2) Pollock BE. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Prog Neurol Surg* 20 : 164-171, 2007.
- 3) Rush S, Cooper PR. Symptom resolution, tumor control, and side effects following postoperative radiotherapy for pituitary radiotherapy for pituitary macroadenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 : 1031-1034, 1997.
- 4) Iwata H, Sato K, Tatewaki K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma : high local control with low toxicity. *Neuro Oncol* 13 : 916-922, 2011.
- 5) Pollock BE, Cochran J, Natt N, et al. Gamma knife radiosurgery for patients with nonfunctioning pituitary adenomas : results from a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 : 1325-1329, 2008.
- 6) Snead FE, Amdur RJ, Morris CG, et al. Long-term outcomes of radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 : 994-998, 2008.
- 7) Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas : an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg* 102 : 678-691, 2005.
- 8) Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 262 : 145-160, 1989.

1 放射線療法の意義と適応

聴神経腫瘍に対する放射線療法の目標は、腫瘍に近接する脳神経に障害を発生することなく腫瘍の増大を抑制し、聴力を温存することである。SRS (stereotactic radiosurgery) と SRT (stereotactic radiotherapy) の同一施設の比較では、局所制御率は変わらないものの、顔面神経の機能温存率、有効聴力温存率は SRT のほうが優れていると報告されており¹⁾、晩期有害事象を減少させるという観点から分割照射のほうが望ましいとの意見も多い。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：造影 MRI により同定される病変を GTV とする。

CTV：GTV と同一である。

PTV：SRS の場合 CTV に 0~1 mm, SRT では CTV に 1~2 mm を加える。

リスク臓器：脳幹、三叉神経、同側側頭葉、眼球、視神経、視交叉等

2) エネルギー・照射法

SRS：ヘッドリングを直接頭蓋骨に固定する方法がよく用いられる。

SRT：着脱可能な固定具システムを用いることが一般的である。直線加速器では 6~10 MV X 線が用いられることが多い。図 1 に SRT の線量分布図を示す。

3) 線量分割

腫瘍径が 3 cm 未満の場合には SRS の適応とされ、3 cm 以上 5 cm 未満では SRT が選択される。近年は通常分割による SRT のみならず、照射回数を減らした少分割 SRT の報告も増えてきている²⁾。

SRS：辺縁線量 12~13 Gy で行われることが多く、14 Gy 以上では有害事象が増加するとの報告が多い。

SRT：21 Gy/3 回、25~27.5 Gy/5 回、39 Gy/13 回、50 Gy/25~28 回、54 Gy/30 回などさまざまな報告がなされている。

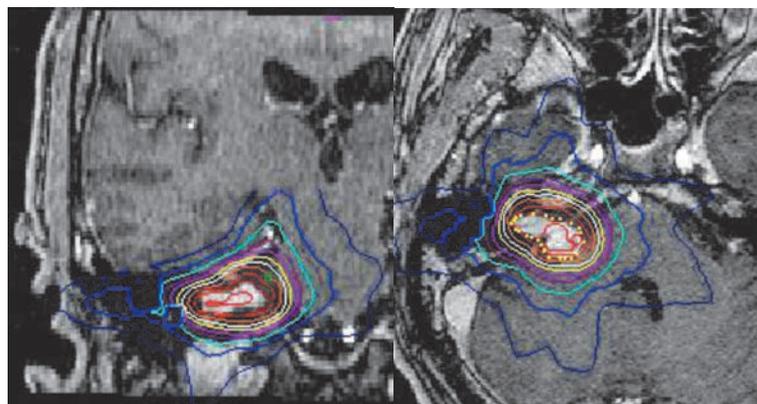


図 1 右聴神経腫瘍に対する SRT の線量分布図

橙色の線：90%線量。

4) 併用療法

脳幹圧迫などの神経症状がある場合は、手術による減量手術を先行させる。

3 標準的な治療成績

局所制御の定義にはさまざまな指標が用いられてきたが、照射後腫瘍径が一時的に増大する例が少なくなく、腫瘍径の増大のみによる評価は適当ではない。サルベージ手術など再治療を必要とした場合に局所制御からの脱落とする場合が多い。局所制御率は90~95%以上、聴力温存率は40~75%とする報告³⁻⁵⁾がみられる。

4 合併症

急性期有害事象：軽度の頭痛やふらつき、耳鳴など軽微なことが多い。

晩期有害事象

聴力低下：いずれの治療法でも生じ得る。SRSのほうがSRTよりも発生頻度が高いとする報告がある。局所制御されていても10年を超えて聴力低下が進行する例がみられるため、慎重な経過観察が必要である。

顔面神経麻痺：1~2%との報告がある。

三叉神経障害：0~7%との報告がある。

水頭症：腫瘍サイズの大きな場合や腫瘍内壊死の割合が多い場合に発症しやすく、交通性水頭症と考えられている。多くの場合、治療後1年以内に発症する。

参考文献

- 1) Andrews DW, Suarez O, Goldman HW, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas : comparative observations of 125 patients treated at one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 : 1265-1278, 2001.
- 2) Sakanaka K, Mizowaki T, Arakawa Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas : safety and effectiveness over 8 years of experience. *Int J Clin Oncol* 16 : 27-32, 2011.
- 3) Hasegawa T, Kida Y, Kobayashi T, et al. Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using gamma knife surgery : 10-year follow up. *J Neurosurg* 102 : 10-16, 2005.
- 4) Koh ES, Millar BA, Ménard C, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma : single-institution experience at The Princess Margaret Hospital. *Cancer* 109 : 1203-1210, 2007.
- 5) Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, et al. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 845-851, 2007.

1 放射線療法の意義と適応

髄膜腫は、くも膜細胞から発生する腫瘍で、硬膜に付着しゆっくり発育する。ほとんどが、組織学的悪性度分類である WHO grading system (2000 年) 上の Grade I に相当する “benign” meningioma であるが、浸潤性発育や再発のリスクの高いグループとして atypical meningioma (髄膜腫全体の 4.7~7.2% : Grade II) や anaplastic meningioma (同 1.0~2.8% : Grade III) などの “aggressive” meningioma が区別されている。髄膜腫の放射線感受性は低く、通常は良性腫瘍であるので、その治療の基本は、腫瘍を完全に摘出することである。しかし、往々にして、髄膜腫に対する全摘術は困難であり、局所での再発・再増大が問題となる。放射線治療については、局所再燃を予防する手段としての術後照射や、高齢や全身状態などにより手術がハイリスクである症例や開頭手術を希望しない症例などで手術の代替手段として行われる定位放射線照射 (stereotactic irradiation ; STI) の適応がある。

腫瘍の切除範囲を定義した Simpson grade 分類とその再発率を表 1 に示す¹⁾。術後照射では、残存腫瘍や未処置に終わった硬膜付着部に対しての照射が考慮される。通常分割外照射による術後照射は、腫瘍増殖の抑制に有効であり、生存期間の延長をもたらす^{2,3)}と考えられる反面、放射線脳壊死や誘発腫瘍の発生、部位によっては放射線による視神経障害や下垂体機能低下などが問題となるため⁴⁾、良性髄膜腫に対しては控えられる傾向がある。ただし、atypical meningioma や anaplastic meningioma などでは、基本的に術後照射が必要である⁵⁾。一方、STI は、手術の代替手段として、あるいは髄膜腫遺残時の術後照射としても適用される。しかし、腫瘍制御は STI でも困難な場合が多いとされる。

頭蓋底部髄膜腫は周囲との関係により Simpson Grade I 切除がしばしば困難であり、STI が適用される頻度が高いのに対し、テント上髄膜腫は照射により静脈循環が障害され著明な脳浮腫をきたすことが多いため STI の適応となりにくい。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV : 術後照射の場合、手術所見をもとに硬膜付着部や脳実質への浸潤部を GTV とする。硬膜付

表 1 Simpson Grade 分類による腫瘍の切除範囲とその再発率

Grade	切除範囲	再発率
I	腫瘍の肉眼的全摘出に加えて、硬膜付着部および異常骨を切除	9%
II	腫瘍の肉眼的全摘出に加えて、硬膜付着部を電気凝固したもの	19%
III	腫瘍の肉眼的全摘出を行ったが、硬膜付着部や硬膜外進展部 (骨を含む) に何の処置も加えなかったもの	29%
IV	腫瘍部分切除	44%
V	腫瘍生検と減圧手術 (腫瘍生検を行っていないくてもよい)	

着部や脳実質への浸潤部を十分に照射することが重要で、術前の腫瘍床全体への照射は必ずしも必要ではない。

CTV：通常分割外照射の場合は GTV に 10～20 mm マージンを加える。STI の場合は GTV と同様である。

PTV：通常分割外照射の場合はシェル固定を原則として CTV に 5 mm 程のマージンを加える。STI の場合は CTV に対してどの程度のマージンをとるかは施設ごとの判断による。定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery ; SRS) の場合は CTV + 0～1 mm margin = PTV, 定位的放射線治療 (stereotactic radiotherapy ; SRT) の場合には CTV + 1～2 mm margin = PTV とすることが多い。

リスク臓器：眼球, 視神経, 視交叉, 脳幹, 視床下部-下垂体, 脊髄等

2) エネルギー・照射法

通常外照射では、3次元治療計画により、ウェッジや multi-leaf collimator (マルチリーフコリメーターまたは遮蔽ブロック) を駆使し、多門照射で良好な線量分布を追及することが基本となる。

3) 線量分割

通常分割外照射 (3次元治療計画による術後照射) : 1.8～2.0 Gy/回で総線量 45～60 Gy (中間値 54 Gy 程度) が一般的であるが、悪性髄膜腫 (atypical, anaplastic 等) では、良性髄膜腫に対してより高線量 (悪性 60 Gy に対して、良性 54 Gy) の術後照射を推奨する報告がある。

SRS : PTV 辺縁線量として 11～18 Gy の報告が多い。実際には近接する視神経への線量制約 (最大線量で 8～10 Gy 以下とする) のために制限されることが多い。

SRT : 通常分割外照射と同様の線量・分割が行われる場合と寡分割照射が行われる場合がある。寡分割照射の分割スケジュールについては未だ一定の見解はない。

4) 併用療法

照射によって肉眼的に明らかな腫瘍を縮小させることは困難と考えられている。減量を目的とした手術も積極的に考慮する。

3 標準的な治療成績

通常分割外照射 (3次元治療計画による術後照射) : 非全摘症例に対する術後照射の有効性を示唆する報告は、1960～1990 年代の 20 年以上の症例集積による後ろ向き研究である。UCSF からの報告³⁾ では、亜全摘された髄膜腫 140 例 (23 例の malignant meningioma 含む) の術後照射について、良性・悪性髄膜腫の 5 年無増悪生存率 (PFS) を各々 89・48% としている。術後照射の線量については、良性病変では 52 Gy より高線量群 (10 年 PFS 93% vs. 65%) が、悪性病変では 53 Gy より高線量群 (5 年 PFS 63% vs. 17%) が、低線量群に対して局所制御が良好であったことから、良性・悪性髄膜腫に対して、各々 54 Gy・60 Gy の術後照射を推奨している。

SRS^{6,7)} : 5 年局所制御率 90% 前後の腫瘍制御の報告が多いが、腫瘍縮小効果は 30～60% 程度に留まる。また、組織悪性度に伴う benign・atypical・malignant meningioma の 5 年局所制御率の低下 (各々 93・68・0%) も示されている。一方、体積 7.4 (0.6～23.5) mL, 平均直径として 2.4 (1.0～3.5) cm の大きさまでの髄膜腫であれば PTV 辺縁へ 17.7 Gy (平均値) 投与した場合の 3・7 年 PFS が各々 100・95% であり、同じ対象の手術例 (Simpson Grade I

切除)と同等の成績が得られるとの報告⁸⁾もある。

SRT：限られた施設での比較的短い観察期間での成績に限られるが、SRSと同様、初回治療あるいは術後遺残病変についての効果として、腫瘍縮小22.7%・不変70.4%・増大6.9% (症例数317・中間観察期間5.7年)⁹⁾や4年局所無再発生存率93% (症例数30・中間観察期間50カ月)¹⁰⁾などの報告がある。

4 合併症

急性期有害事象、あるいは通常分割外照射による有害事象は、本章「I. 悪性神経膠腫」(p.53)、「II. 低悪性度神経膠腫」(p.57)等の項を参照されたい。

SRS後に生じ得る晩期有害事象として以下が挙げられる。

脳浮腫：頭蓋内髄膜腫にSRSを行った場合、6~35%で生じるとする報告がある¹¹⁾。前述のように、特にテント上髄膜腫では生じやすい¹¹⁾。

脳神経障害：視神経、三叉神経、蝸牛・前庭神経等の障害が生じることがある。

内頸動脈閉塞・狭窄：SRSにて25 Gy以上の照射部で報告されている¹²⁾。

通常分割で行われる範囲ではSRTの有害事象は通常分割外照射に準じる。寡分割照射によるSRTの合併症についてはその抗腫瘍効果も含め今後の検討課題である。

参考文献

- 1) Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20 : 22-39, 1957.
- 2) Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, et al. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg* 80 : 195-201, 1994.
- 3) Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, et al. Benign meningiomas : primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 39 (2) : 427-436, 1997.
- 4) al-Mefty O, Kersh JE, Routh A, et al. The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. *J Neurosurg* 73 : 502-512, 1990.
- 5) Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas : A review. *Neurosurgery* 57 : 538-550, 2005.
- 6) Lee JY, Niranjana A, McInerney J, et al. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 97 : 65-72, 2002.
- 7) Iwai Y, Yamanaka K, Ishiguro T, et al. Gamma knife radiosurgery for the treatment of cavernous sinus meningiomas. *Neurosurgery* 52 : 517-524, 2003.
- 8) Pollock BE, Stafford SL, Utter A, et al. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade I resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 : 1000-1005, 2003.
- 9) Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma : long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 : 809-816, 2005.
- 10) Brell M, Villà S, Teixidor P, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of exclusive cavernous sinus meningioma : functional outcome, local control, and tolerance. *Surg Neurol* 65 : 28-33, 2006.
- 11) Patil CG, Hoang S, Borchers DJ 3rd, et al. Predictors of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery of supratentorial meningiomas. *Neurosurgery* 63 : 435-440, 2008.
- 12) Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, et al. Meningioma radiosurgery : tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* 49 : 1029-1037 ; discussion 1037-1038, 2001.

1 放射線療法の意義と適応

硬膜内髄内腫瘍のほとんどを占める神経膠腫（星細胞腫と上衣腫）と、硬膜内髄外腫瘍で神経鞘腫、髄膜腫に次ぐ頻度である脊髄円錐から終糸に発生する上衣腫について述べる。

原発性脊髄腫瘍（髄内腫瘍）の90～95%は神経膠腫¹⁾である。脊髄神経膠腫の60%は上衣腫で、星細胞腫が30%とこれに次ぐ。30歳以上で発生する髄内腫瘍では上衣腫の頻度が最も高いが、小児、成長期には上衣腫に比して星状細胞腫の頻度が高い。

上衣腫は、WHO組織学的分類²⁾では、ependymoma (Grade II), anaplastic ependymoma (Grade III), myxopapillary ependymoma (Grade I), subependymoma (Grade I) に分類される。脊髄円錐と馬尾に発生する（硬膜内髄外腫瘍である）上衣腫の多くはmyxopapillary ependymoma (Grade I) である。

脊髄に発生する星細胞腫の多くも病理学的には低悪性度のものが多く、pilocytic astrocytoma (Grade I) がその半数、fibrillary astrocytoma (WHO Grade II) が1/4を占め、anaplastic astrocytoma (Grade III) とglioblastoma multiforme (Grade IV) の頻度は残りの1/4である。

基本的には低悪性度神経膠腫（上衣腫、星細胞腫）であっても非全摘に留まる例が多く術後照射を行うべきであり、さらに高悪性度の場合には積極的に術後照射を適用するべきである。低悪性度のもものでは腫瘍再燃が緩徐であることや、放射線治療に伴う有害事象を考慮し経過観察のうえ、再発時に再手術の適応と放射線治療の適応を検討する選択肢もある。

1) 低悪性度上衣腫

境界明瞭な腫瘍であり、一塊として腫瘍全摘できる場合が多い。低悪性度の上衣腫は肉眼的に全摘出できれば再発はほとんどなく、術後照射は必要でない。非全摘に留まった症例では術後照射を検討する。腫瘍の再燃も緩徐であること、放射線治療の合併症などを考慮し経過観察のうえ、再発時に再手術の適応と放射線治療の適応を検討する選択肢もある。また、myxopapillary ependymomaは馬尾から発生することがほとんどで全摘出され得る。低悪性度の腫瘍であるが、手術は髄外腫瘍の操作となるため、時に局所再発が問題となる。組織学的悪性度、腫瘍摘出の程度にかかわらず術後照射の必要性を指摘する向きもある³⁾。

2) 低悪性度星細胞腫

星細胞腫はたとえ低悪性度であっても浸潤性に発育するため腫瘍全摘が困難であり、術後照射を検討する。しかし、この場合にも上衣腫と同様に、再発時に治療の適応を検討する選択肢もある。

3) 高悪性度上衣腫・星細胞腫

原則として浸潤性に進展した残存病変に対する術後照射を適用すべきである。

2 放射線治療

髄腔播種がすでに存在する場合には、通常全中枢神経系照射を行う。

髄腔播種がない場合には、全中枢神経系照射、局所照射いずれも考慮される。高悪性度上衣腫の場合でも⁴⁾、初回再発の主体は局所であること、局所再発がなければ髄腔播種は稀であること、髄腔播種に対する予防効果が証明されていないことなどから、全中枢神経系照射を行わない場合も多

い。硬膜内髄外に発生する上衣腫のほとんどを占める myxopapillary ependymoma (Grade I) でも予防的全中枢神経系照射は見送られることが多い⁵⁾。高悪性度星細胞腫の場合は、頭蓋内原発の場合と同様に予防的全中枢神経系照射は行わない。

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：術前/術後の MRI，手術所見を参考にして GTV を決定する。

CTV：GTV に 10～30 mm マージンを加える（頭尾側方向を十分に，左右・前後方向は脊髓腔が確実に照射されるように設定する）。

PTV：CTV に 5～10 mm マージンを加える。

リスク臓器：脊髓，脊椎骨，咽頭，食道等

2) エネルギー・照射法

これまでの報告では 4～10 MV X 線を用いた後方 1 門照射が一般的である。3 次元治療計画により，多門照射での線量分布を追及してもよい。晩期の脊椎側彎症を防ぐため，照射される椎体は左右対称性に照射する。

3) 線量分割

脊髓の低悪性度神経膠腫に対する至適線量についてエビデンスのある検討はないが，頭蓋内原発の場合の推奨線量 45～55 Gy/25～30 回/5～6 週（1.8～2.0 Gy/回）と脊髓耐容線量を考慮して，1.8～2.0 Gy/回で総線量 45 Gy 程度の照射が一般的である。

3 標準的な治療成績

まとまった症例数での治療成績の報告は少ない。組織型，組織学的悪性度，治療法（手術単独か術後照射併用か）などで層別化した成績は別にして，183 例（上衣腫 126・星細胞腫 57）の成績⁶⁾では，上衣腫について 5・10・15 年の無増悪生存率/生存率がそれぞれ 74・60・35%/91・84・75%，星細胞腫について 5・10・15 年の無増悪生存率/生存率がそれぞれ 42・29・13%/59・53・32%，164 例（上衣腫 19・星細胞腫 76 含む）の成績⁷⁾では，全症例について 3・5・10 年の無増悪生存率/生存率がそれぞれ 80・71・54%/80・76・70% という報告がある。

4 合併症

急性期有害事象：頸胸髄病変を後方一門で照射する場合，咽頭・食道炎が出現する。

晩期有害事象：成長期までの症例では，照射野内の脊椎骨の発育障害はほぼ必発である。脊髓耐容線量までの照射を行う場合，放射線脊髓炎のリスクは完全には回避できない。脊髓の耐容線量については，総論の章「IX. 正常組織反応」に記載の表 2（p. 45）および巻末の附表 1（p. 302）を参照されたい。

参考文献

- 1) Osborn AG. Spine and spinal cord. In : Diagnostic neuroradiology, St. Louis : Mosby, 906-918, 1994.
- 2) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System, Lyon, 2007.
- 3) Vanuytsel LG, Bessel EM, Ashley SE, et al. Intracranial ependymoma : Long-term results of a policy of surgery and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23 : 313-319, 1992.
- 4) Reni M, Gatta G, Mazza E, et al. Ependymoma. Clinical Reviews in Oncology/Hematology 63 : 81-89, 2007.
- 5) Akyurek S, Chang EL, Yu TK, et al. Spinal myxopapillary ependymoma outcomes in patients treated with surgery and radiotherapy at M.D. Anderson Cancer Center. J Neurooncol 80 : 177-183, 2006.

- 6) Abdel-Wahab M, Etuk B, Palermo J, et al. Spinal cord gliomas : A multi-institutional retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64 : 1060-1071, 2006.
- 7) Modha A, Gutin PH. Radical excision of intramedullary spinal cord tumors : surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg* 93 (2 Suppl) : 183-93, 2000.