

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、浸潤性格が強いため腫瘍の残存は不可避である。術後に支持療法のみを行う場合と比べ、放射線療法は有意に予後を改善する¹⁻⁴⁾。放射線療法に化学療法（ニトロソウレア類、テモゾロミド）を併用することも予後に寄与する⁵⁻⁸⁾。以上より、原則全例に対して、術後に放射線療法および化学療法を施行する。

術後に支持療法のみを行う場合、予後はおよそ3～6カ月だが、放射線療法（化学療法なし）を行うことで、およそ6～12カ月に延長する¹⁻⁴⁾。

放射線療法と化学療法の併用について、ニトロソウレア類を中心としたメタアナリシスでは、ハザード比0.84～0.85と併用群で有意に改善がみられた⁵⁻⁶⁾。膠芽腫が対象のテモゾロミドを用いた臨床試験では、中間生存期間は12.1カ月から14.6カ月に、2年生存率は10.9%から27.2%にと、併用群で有意に改善がみられた⁷⁻⁹⁾。高齢者（65歳以上）対象の臨床試験でも、テモゾロミド併用群で中間生存期間は11.2カ月から14.9カ月に、有意に改善がみられた⁹⁾。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

以前は全脳照射が標準であったが、現在は全脳照射を用いないことが推奨される¹⁰⁻¹³⁾。

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：**CTV1（拡大局所照射）**：GTVおよび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。

CTV2（局所照射）：GTVおよび腫瘍床から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。

最終的には、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。なお現状では、実際にはさまざまな考え方がある。

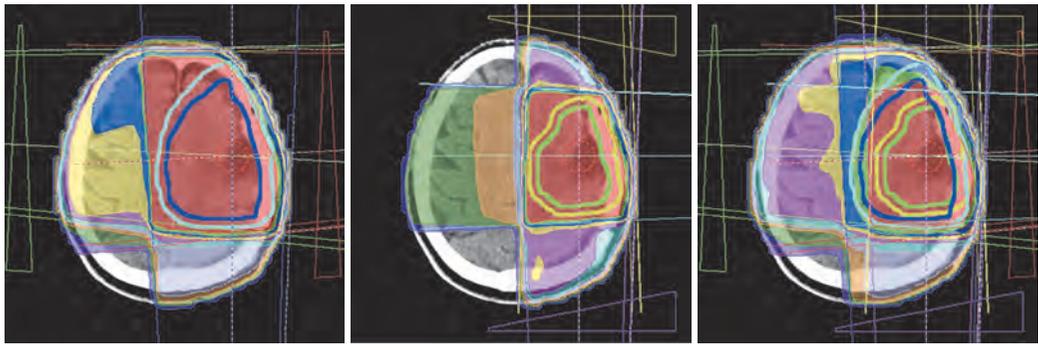
PTV：CTVに5mmほどのマージンを加える。

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

4～10MV X線をを用いる。原則、シェル固定する。CT画像を用いた3次元放射線治療計画が原則である。X線シミュレータは推奨されない。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。強度変調放射線治療の臨床的意義は確立し



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）

ていない。

3) 線量分割

通常分割照射の60 Gy/30回/6週（2 Gy/回）程度が推奨される¹⁴⁾。拡大局所照射（CTV1）で40～50 Gy，局所照射（CTV2）で10～20 Gyを照射する。通常分割照射や過分割照射では，70 Gy程度の高線量投与を支持する臨床試験結果は得られていない^{15, 16)}。高精度放射線治療や粒子線治療を用いた高線量投与の意義は，今後の検討課題である。

高齢者（>70歳）では，放射線単独療法で行う場合，通常分割照射よりも寡分割（短期）照射が勝るとの報告がある¹⁷⁾。

4) 併用療法

放射線療法に化学療法を併用することで予後が延長する⁵⁻⁸⁾。化学療法薬としては，従来，ニトロソウレア類が最も用いられてきた。わが国では，ニムスチン（ACNU），ラニムスチン（MCNU），カルムスチン（BCNU）が保険適用である。

現在，標準的に使用されているのはテモゾロミド（TMZ）である。膠芽腫に対する有用性が臨床試験により証明されている^{7, 8)}。なお，退形成性神経膠腫も保険適用となっており，日常臨床において使用されている。

高齢者においても，TMZ併用が標準と考えられるが⁹⁾，併用療法困難な場合には，放射線単独療法以外にTMZ単独療法も選択肢である¹⁸⁾。

3 治療成績

1) 膠芽腫

中間生存期間は約12カ月である。1・2・5年全生存率は，それぞれ50～60%，20～30%，5～10%である。

2) 退形成性星細胞腫

中間生存期間は24～36カ月である。1・2・5年全生存率は，それぞれ70～80%，50～60%，30～40%である。

3) 退形成性乏突起膠腫

中間生存期間は36~60カ月である。1・2・5年全生存率は、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なし。放射線宿酔（頭痛，悪心，嘔吐，めまい，全身倦怠感など），脱毛（必発），中耳炎など。

晩期有害事象：放射線脳壊死（Grade 3以上は数%），認知機能低下，視力・視野障害，白内障・角膜炎・網膜炎，聴力低下，内分泌障害，放射線誘発腫瘍など。

■ 参考文献

- 1) Walker MD, Alexander E, 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. (レベルⅡ)
- 2) Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 17 : 475-484, 1978. (レベルⅡ)
- 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. (レベルⅡ)
- 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. (レベルⅡ)
- 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. (レベルⅠ)
- 6) Zhang L, Wu X, Xu T, et al. Chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with anaplastic glioma : a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 139 : 719-726, 2013. (レベルⅠ)
- 7) 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. (レベルⅡ)
- 8) 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. (レベルⅡ)
- 9) Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 97 : 657-662, 2003. (レベルⅡ)
- 10) Ramsey RG, Brand WN. Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 39 : 197-202, 1973. (レベルⅡ)
- 11) 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. (レベルⅡ)
- 12) 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. (レベルⅡ)
- 13) 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. (レベルⅡ)
- 14) 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. (レベルⅡ)
- 15) 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. (レベルⅡ)
- 16) Scott CB, Curran WJ, Yung WKA, et al. Long term results of RTOG 9006 : A randomized trial of hyperfractionated radiotherapy (RT) to 72.0 Gy & carmustine vs. standard RT & carmustine for malignant glioma patients with emphasis on anaplastic astrocytoma (AA) patients. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 17 : 401, 1998. (レベルⅡ)
- 17) Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hy-

- po-fractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma : the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13 : 916-926, 2012. (レベルⅡ)
- 18) Yin AA, Cai S, Dong Y, et al. A meta-analysis of temozolomide versus radiotherapy in elderly glioblastoma patients. *J Neurooncol* 116 : 315-324, 2014. (レベルⅠ)

II. 低悪性度神経膠腫

1 放射線療法の意義・適応

治療の主体は手術であり、可能な範囲で全摘出を目指す。しかし顕微鏡レベルの腫瘍残存のみではなく、機能保持を目的とした手術のために肉眼的腫瘍残存を認める場合もあり、術後放射線治療が行われる。

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) からの報告^{1,2)}を根拠に、基本的には術後照射が推奨されている。ただし、低リスク症例に術後照射が必要かどうかは、いまだ議論が分かれている。

EORTCからの報告^{1,2)}では、54 Gy/30回/6週(1.8 Gy/回)の術後照射を初期治療として行う場合と、行わない場合とを比較し、中間生存期間は7.4年と7.2年、5年生存率では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%であり、術後照射を行った群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、癲癇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。

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。

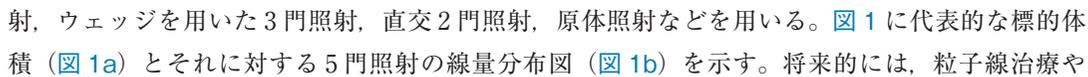
CTV：GTVに摘出腔を含めた領域、あるいはT2WI/FLAIR高信号領域から1~1.5 cmまでの脳組織。

PTV：CTVに5 mm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

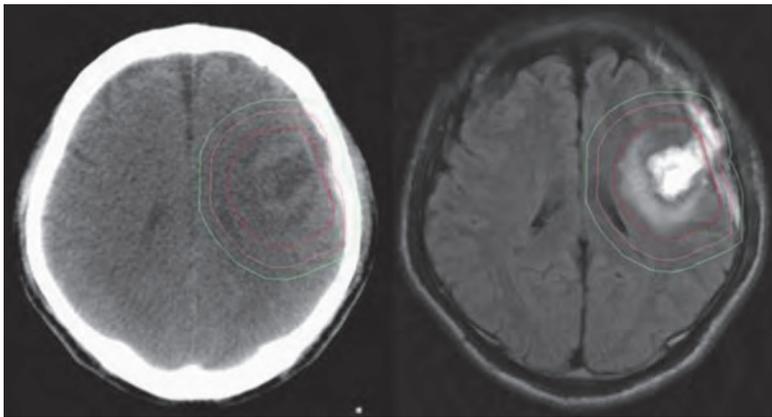
局所照射がコンセンサスである。CT画像を用いた3次元治療計画が原則となる。T1強調像にて低信号を示すことが多い腫瘍塊(GTV)やT2WI/FLAIR強調像で淡い高信号である腫瘍周囲の浮腫領域は、CTでははっきりしないことも多いので、術前術後のMR画像を治療計画装置上でFusionするか、参考にしながらGTV/CTVの設定を行う。

照射法としては6~10 MV X線、腫瘍の部位や周囲組織との関係に応じて、四門以上の多門照射、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。1に代表的な標的体積(1a)とそれに対する5門照射の線量分布図(1b)を示す。将来的には、粒子線治療やSIB法のIMRTで治療成績の向上が期待される。

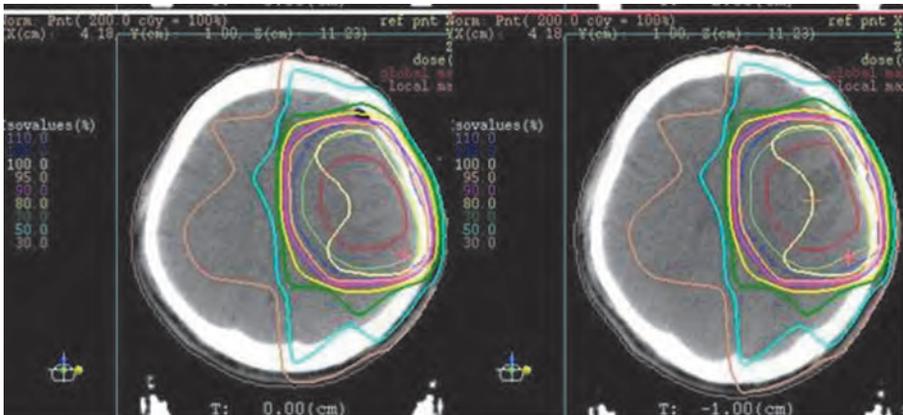
3) 線量分割

現時点では、比較試験の結果³⁻⁵⁾から通常分割照射の45~54 Gy/25~30回/5~6週(1.8~2 Gy/回)が推奨される。

EORTCは45 Gyと59.4 Gyとを比較した結果、5年生存率はそれぞれ58%と59%、5年無増悪生存率は47%と50%で同等であった³⁾。有害事象も同等だったが、QOLは低線量群で勝っていた⁴⁾。一方、米国のNCCTG (North Central Cancer Treatment Group)、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)、



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

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の共同研究でも、50.4 Gy と 64.8 Gy とを比較しており、5年生存率はそれぞれ72%と65%で、有意差はないものが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%)⁵⁾。

4) 併用療法

化学療法の併用に関しては、米国SWOG (Southwest Oncology Group) からのランダム化比較試験の報告⁶⁾では有効性は認められなかった。

近年、リスクを有する症例において術後照射とそれに続く化学療法(PCV：後述)の有用性を示唆するランダム化比較試験の報告⁷⁾があり、そのほかにも、欧米でPCV療法やテモゾロミドに関する、比較的大規模なランダム化比較試験や第II相試験が施行中で、その結果が待たれるところである。

上記のSWOGからの報告⁶⁾では、中間生存期間が術後照射単独群では4.5年、化学療法併用群では7.4年だったが、有意差は認められなかった。

摘出後に54 Gy/30回/6週(1.8 Gy/回)の術後照射のみを行う群と、それに化学療法(PCV：プロカルバジン(PCZ) + ロムスチン(ニトロソウレア系, CCNU, 本邦非発売) + ビンクリスチン(VCR))6コースを追加した群の優越性を評価する第3相ランダム化比較試験の結果が発表され⁷⁾、生存期間中央値で7.8年から13.3年に有意に延長することが示された。ただ、この試験では低リスク症例(40歳未満で肉眼的全摘)は経過観察をされ

ている。

3 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^{1-3,5)}。そのほか、視交叉に50 Gy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. (レベルⅡ)
- 2) Karim ABMF, 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. (レベルⅡ)
- 3) Karim ABMF, 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. (レベルⅡ)
- 4) 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. (レベルⅡ)
- 5) 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. (レベルⅡ)
- 6) 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. (レベルⅡ)
- 7) Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 374 : 1344-1355, 2016. (レベルⅡ)

Ⅲ. 髄芽腫

1 放射線療法の意義と適応

放射線治療の有用性、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、術後照射によって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、基本的に根治を目指して術後の全脳全脊髄照射が標準的治療と考えられている。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：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。
- 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。全脳全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。

全脳全脊髄照射に続いて後頭蓋窩へのブーストを行う。全脳全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)。また、陽子線治療による有害事象軽減の報告もある¹⁾。

3) 線量分割

総線量は、全脳全脊髄に36 Gy、後頭蓋窩(原発部位)に54 Gy が標準と考えられてきたが、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、全脳全脊髄に23.4~25 Gy が標準線量と考えられる^{2,3)}。

全脳全脊髄に36 Gy、後頭蓋窩(原発部位)に54 Gy(通常分割法で全脳全脊髄には1.6~1.8 Gy/日、ブーストは2 Gy/日)が標準的総線量と考えられてきた。しかし、全脳全脊髄に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^{4,5)}。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全脊髄線量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。そのため、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^{2,3)}。

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⁶⁾、まだまとまった症例数の結果は

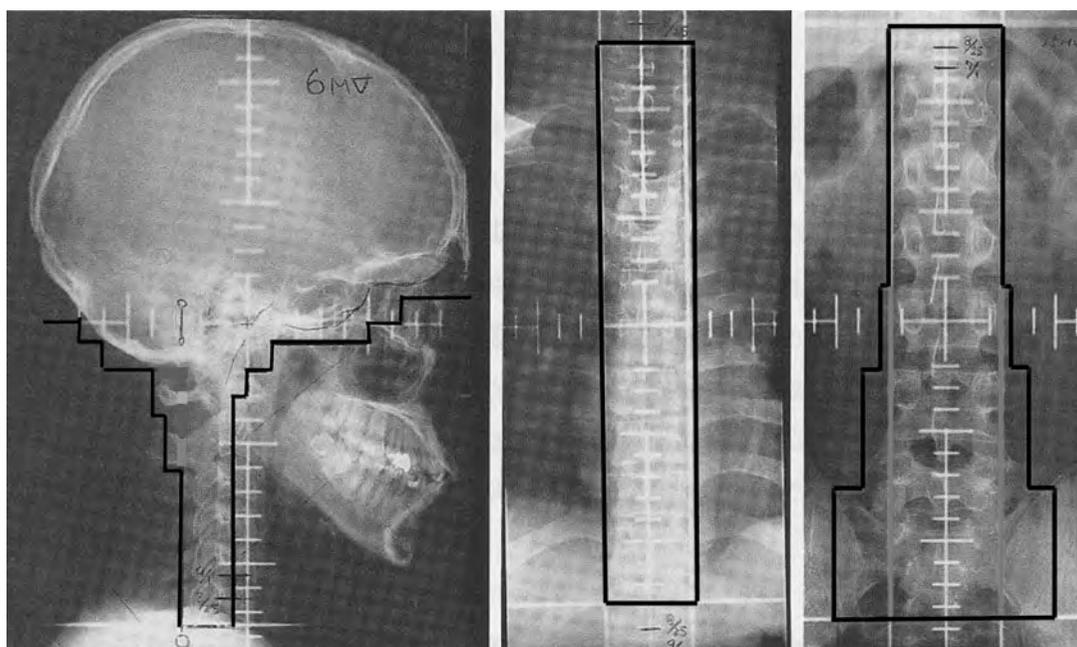


図1 全脳脊髄照射の照射野

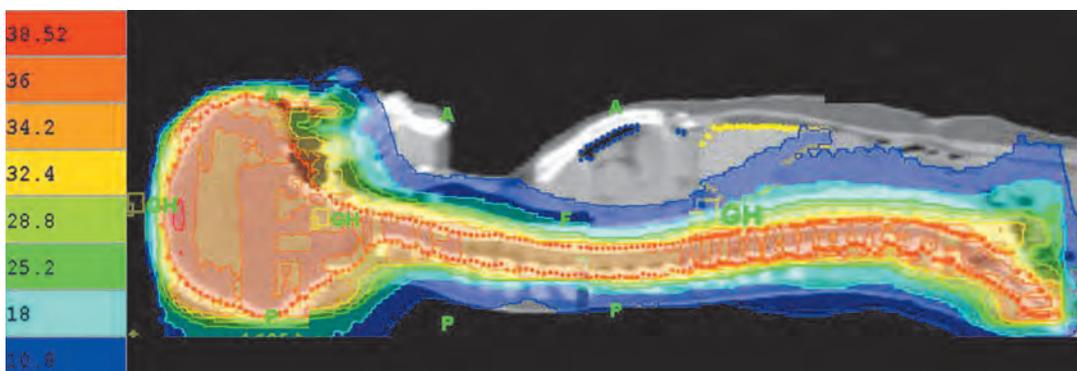


図2 ヘリカルトモセラピーによる全脳脊髄照射の線量分布図

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2 cm マージンでブーストを開始した後、最後（50 Gy 以降）は1 cm 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

近年は全脳全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。

以前の比較試験では、放射線治療後の維持化学療法の有無により、全生存率に有意差は認められなかった^{7,8)}。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⁵⁾。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⁹⁾。しかし、2000年代のランダム化比較試験においてはピンクリスチン、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¹⁰⁾、化学療法の併用が積極的に考えられるようになってきた。最近の報告では、髄膜播種症例に対するカルボプラチン併用放射線治療で良好な治療成績が示されている¹¹⁾。

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，骨髄抑制など。

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。その他のホルモン分泌は障害されにくい，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，程度の差はあるが発生は避けられない。

■ 参考文献

- 1) Wolden SL. Protons for craniospinal radiation : are clinical data important? Int J Radiat Oncol Biol Phys 87 : 231-232, 2013.
- 2) Oyharcabel-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.
- 3) 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. (レベルII)
- 4) 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. (レベルII)
- 5) 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. (レベルII)
- 6) 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.
- 7) Evans AE, Jenkin RD, Sposto 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. (レベルII)
- 8) Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma : the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). Eur J Cancer 26 : 464-469, 1990. (レベルII)
- 9) Kortmann RD, Kühl 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. (レベルII)
- 10) 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. (レベルⅡ)
- 11) Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy : a Children's Oncology Group Phase I/II study. J Clin Oncol 30 : 2648-2653, 2012. (レベルⅢ)

IV. 上衣腫

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、残存腫瘍と手術腔に局限した局所照射を行う。なお、髄膜播種のある場合は全脳全脊髄照射を行う。

比較的稀な腫瘍であることから、レベルの高い比較試験はない。したがって、本ガイドラインも遡及的検討や第Ⅱ相臨床試験の結果を参考にして決めざるを得ない¹⁻¹²⁾。病理学的には WHO 分類 class I (Subependymoma, Myxopapillary Ependymoma), class II (Ependymoma), class III (Anaplastic Ependymoma) に分けられ、それぞれの病理学的分類や髄膜播種の有無によって放射線治療の照射方法を決定する必要がある。小児で WHO 分類 class I、かつ全摘の場合は、初回手術後は経過観察もあり得る³⁾。

従来、テント下原発の WHO 分類 class III は播種の危険性が高いとされ、全脳全脊髄照射が推奨されていたが、現在では播種のない症例における再発様式は原発部再発がほとんどであることから、必ずしも全脳全脊髄照射は必要ないと考えられる⁴⁻⁶⁾。

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。全摘の場合は規定できない。

CTV：髄膜播種の有無および病理学的悪性度（WHO 分類）により異なる。

① 髄膜播種なし

- WHO 分類 class I：GTV+手術腔に $\sim 1.0\text{ cm}^1)$ のマーヅンを加える。
- WHO 分類 class II, III：GTV+手術腔に $1.0\sim 2.0\text{ cm}^{5-10)}$ のマーヅンを加える。

② 髄膜播種あり

CTV1：全脳全脊髄腔

CTV2：悪性度に応じて GTV+手術腔に上記のマーヅンを加える。

PTV：CTV に 0.5 cm のマーヅンを加えることが多い。CTV マーヅンと合わせ 2.0 cm 以内とすることが多い⁵⁻¹⁰⁾。

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 $6\sim 10\text{ MV}$ が推奨される。原体照射や強度変調放射線治療など三次元治療計画が推奨される^{3,5,8,9)}。陽子線治療が良好とする報告もみられる¹¹⁾。頭部はシエル固定を原則とする。

- 髄膜播種なし：局所照射を行う。
- 髄膜播種あり：全脳全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（[64 ページ](#)）を参照されたい。

3) 線量分割

局所線量においては、 45 Gy 以上で生存率および無再発生存率が良い傾向が示されている⁴⁾。WHO 分類 class I で残存腫瘍が存在する場合は、局所に $50.4\text{ Gy}/28$ 回で行われることが多い¹⁾。一方、WHO 分類 class II, III では、局所に $54\text{ Gy}\sim 60\text{ Gy}/30\sim 34$ 回/ $6\sim 7$ 週で行われることが多い。局所照射を行った場合、WHO 分類 class II と class III に局所再発の頻度に有意差は認めないが、脊

髄播種再発率は WHO 分類 classⅢが有意に高頻度である⁸⁾。全脳全脊髄照射は 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。また、3 歳未満の小児に対する放射線治療は慎重な適応判断が必要と考えられている¹²⁾。

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、WHO 分類 classⅡで 92%、WHO 分類 classⅢで 78%と報告されている⁸⁾。

4 合併症

急性期有害事象：皮膚炎、脱毛、宿酔、脳浮腫、骨髄抑制等。

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。脳壊死および二次発がんの発生頻度はそれぞれ 1.6%と 2.3%であると報告されている⁸⁾。

■ 参考文献

- 1) Agbahiwe HC, Wharam M, Batra S, et al. Management of pediatric myxopapillary ependymoma : the role of adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85 : 421-427, 2013.
- 2) 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.
- 3) Childhood Ependymoma Treatment (PDQ)-Health Professional Version. Bethesda, National Cancer Institute, 2015. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childependymoma/HealthProfessional/>
- 4) Combs SE, Kelter V, Welzel T, et al. Influence of radiotherapy treatment concept on the outcome of patients with localized ependymomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 : 972-978, 2008.
- 5) Schroeder TM, Chintagumpala M, Okcu MF, et al. Intensity-modulated radiation therapy in childhood ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 : 987-993, 2008.
- 6) Paulino AC. The local field in infratentorial ependymoma : does the entire posterior fossa need to be treated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 : 757-761, 2001.
- 7) 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.
- 8) Merchant TE, Li C, Xiong X, et al. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma : a prospective study. *Lancet Oncol* 10 : 258-266, 2009.
- 9) Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ, et al. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *J Clin Oncol* 22 : 3156-3162, 2004. (レベルⅢ)
- 10) Massimino M, Gandola L, Giangaspero F, et al. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma : final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 : 1336-1345, 2004.
- 11) Macdonald SM, Sethi R, Lavally B, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma : clinical outcomes for 70 patients. *Neuro Oncol* 15 : 1552-1559, 2013.
- 12) Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 328 : 1725-1731, 1993.

V. 脳胚腫

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、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となる。

脳胚腫と、未熟奇形腫・胎児性癌・卵黄嚢癌・絨毛癌等の腫瘍とでは、予後や適切な照射野、線量が大きく異なるため、生検等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：MRI や CT で同定される腫瘍。造影 MRI を用いることが多いが、脳胚腫では化学療法後に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参照する必要がある。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 強調画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。

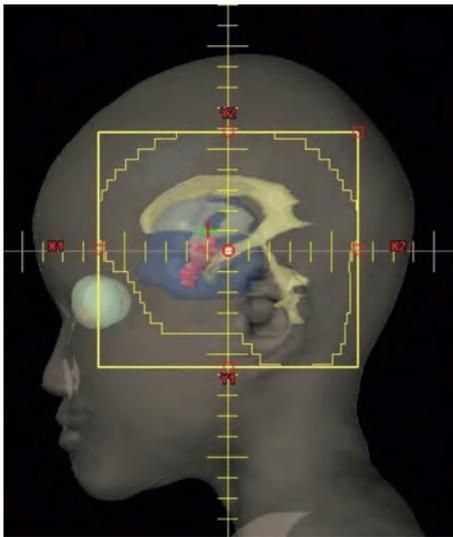


図 1 3D-CRT による BEV

全脳室照射の一例。赤：GTV，青：PTV2 (CTV2+5 mm)，黄色：脳室系を示す。

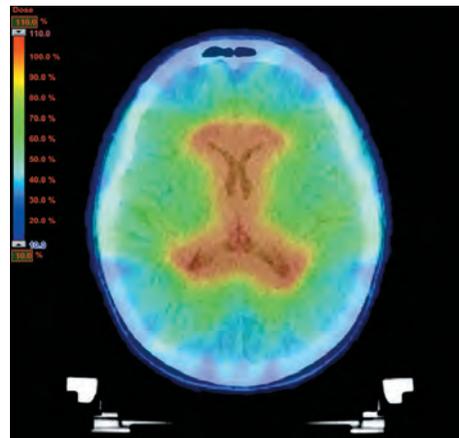


図 2 IMRT による線量分布図

全脳室照射の一例。赤：100%を示す。

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. 64 ページ) を参照されたい。

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⁾。化学療法併用でも局所照射では再発が増加するため、全脳室系以上の照射が必要である⁵⁾。

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¹⁻⁶⁾。

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、脳出血・脳梗塞。

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⁶⁾。

■ 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) Calaminus G, Kortmann R, Worch J, et al. SIOP CNS GCT 96 : final report of outcome of a prospective, multi-national nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. Neuro Oncol 15 : 788-796, 2013. (レベル III)
- 6) Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH. Radiotherapy of localized intracranial germinoma : time to sever historical ties? Lancet Oncol 6 : 509-519, 2005.

VI. 下垂体腺腫

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：MRIやCTで同定される腫瘍。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0～5 mm 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0～1 mmを加える。定位放射線治療（stereotactic radiotherapy：SRT）ではCTVに1～2 mmを加える。通常分割外照射ではCTVに少なくとも5 mm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、近年は照射不要な正常脳組織への線量低減の目的で後者が使用されることが多い。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：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。

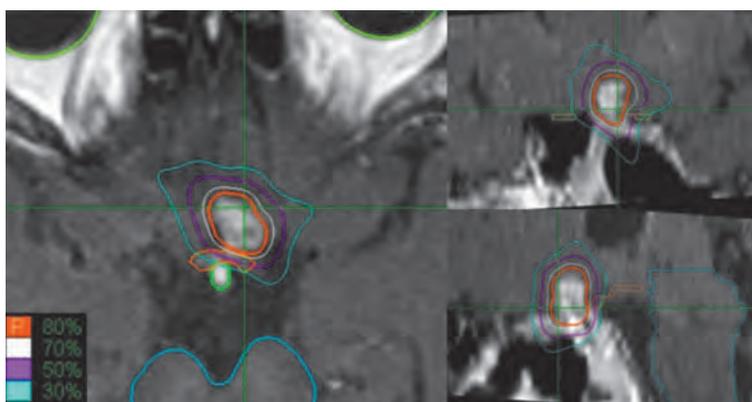
SRT：着脱可能な固定具システムを用いることが一般的である。直線加速器では6～10 MV X線を用いることが多い。

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6～10 MV 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べきである。運動照射の

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・太田誠志先生の御厚意による)



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-coplanar beamを用いる。図1にSRTの線量分布図を示す。

3) 線量分割

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、視交叉の線量は10 Gy以下とする。そのため腫瘍と視神経、視交叉等の距離が5 mm以下の場合、SRSは困難となることが多い。

SRT：非機能性腺腫では、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。

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相関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. (レベルⅣa)
- 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. (レベルⅣb)
- 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, Nirranjan 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) Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 70 : 145-160, 1989.

VII. 聴神経腫瘍

1 放射線療法の意義と適応

放射線治療の目標は、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、聴力温存を目指すことである。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 の方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、分割照射の方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：MRI や CT により同定される腫瘍。造影 MRI を用いることが多い。

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：脳幹部、三叉神経、同側側頭葉など。

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。

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^{1,3)}。

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

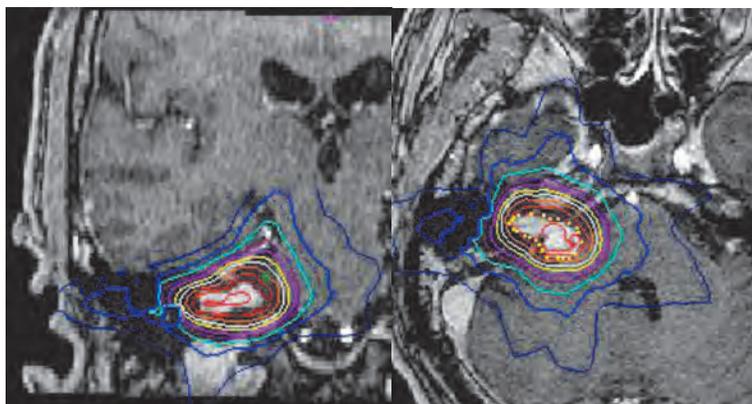


図 1 右聴神経腫瘍に対する SRT の線量分布図
 橙色の線：90%線量。

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 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 90%以上（多くは95%以上）³⁻⁵⁾

聴力温存率 40~75%³⁻⁵⁾

4 合併症

早期有害事象：軽度の頭痛やふらつき、耳鳴など軽微なことが多い。

晚期有害事象：

- **聴力低下**：いずれの治療法でも生じ得る。SRSの方がSRTよりも発生頻度が高く、局所制御例でも10年を超えて聴力低下進行例がみられるため、慎重な経過観察が必要である。
- **顔面神経麻痺**：1~2%³⁻⁵⁾
- **三叉神経障害**：0~7%³⁻⁵⁾
- **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.

Ⅷ. 髄膜腫

1 放射線治療の意義と適応

髄膜腫に対する放射線治療は腫瘍制御を目指し、①初回治療、②手術後の遺残病変、③非良性時の手術（全摘）後、④再発病変などに適用される。特に、頭蓋底小病変などに対してはSRS/SRTの有効性（腫瘍制御・安全性）が示されており^{1,2)}、積極的な放射線治療の適用を検討する。

髄膜腫は、くも膜細胞から発生する腫瘍で、硬膜に付着し緩徐に発育する。組織学的悪性度分類であるWHO grading system（2007年）上のGrade Iに相当する“良性”髄膜腫のほか、浸潤性発育や再発のリスクの高いグループとして“非良性”髄膜腫（Grade II：atypical meningiomaなど髄膜腫全体の5～15%、Grade III：anaplastic meningiomaなど同1～2%）が区別されている³⁾。

初回治療に関して、無症状の場合には、無治療での経過観察も選択肢である。NCCNガイドライン⁴⁾では、無症状かつ3 cm未満の病変への対応として経過観察も挙げられている。ただし、60歳未満の症例や、腫瘍径25 mm以上の病変、石灰化のないものやMRI T2WIで高信号を呈する病変、近接する脳実質浮腫をきたす病変は増大の危険因子である³⁾。放射線治療による腫瘍制御（増大抑制）は期待しやすいが、腫瘍縮小の頻度や程度は高率ではないので、無治療で経過をみる場合は治療の遅れが患者の不利益にならないように注意が必要である。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：MRIやCTにて同定される腫瘍。術後照射の場合は手術所見を参考にして腫瘍進展範囲を決定する。髄膜腫の画像上の特徴として、腫瘍に接する骨のhyperostosisやdural tail^{5,6)}が挙げられる。これらは反応性変化のほか、腫瘍の骨浸潤や硬膜に沿う進展の可能性がある^{5,6)}。これらの変化をGTVに含めるかどうかについては議論がなされている。このような構造をGTVに含める場合には、IMRTなどによる線量分布conformationの改善や分割照射の利用が望ましい。

現在進行中のRTOG 0539では、hyperostosis部および結節状の硬膜肥厚部はGTVとしているが、平滑なdural tailはGTVからはずしている²⁾。

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（SRS/SRT）の場合はGTV=CTVと設定することが多い。

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。

SRSの場合はCTV（=GTV）+0～1 mm margin=PTV、SRTの場合にはCTV（=GTV）+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、中耳、視床下部～下垂体、脳幹等が挙げられる。

2) 照射法

通常の外照射（3D-planning）、SRS、通常分割または寡分割照射でのSRT、IMRTなど多様な選択肢がある。正常組織の線量低減の目的から、高精度放射線治療が積極的に適用される。腫瘍を縮小させる目的では1回線量の大きなSRS、あるいは寡分割SRT、リスク臓器温存の目的（視神経などに近接する病変等）では分割照射を用いるSRT・IMRT、また大きな不整形腫瘍の場合には、

線量分布 conformation 改善と分割照射利用の両面からの IMRT が有用な手段である。

3) 線量分割

通常分割照射（外照射 3D-planning・IMRT）：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。非良性髄膜腫では、より高線量（10 Gy 程度の線量増加）が推奨される。

SRS：PTV 辺縁線量として 11～18 Gy の報告がみられる。最近は線量低減傾向にあり、12～14 Gy が用いられることが多い。

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としては、25 Gy/5 fr. が目立つが、少ない症例数・観察期間が短い報告が多い。24 Gy/3 fr. を基本とする報告もある⁷⁾。

4) 併用療法

組織学的診断、あるいは減量を目的とした手術が計画される場合がある。

3 標準的な治療成績

1) 良性髄膜腫（WHO grade I）

良性髄膜腫に対して初回治療として放射線治療（通常分割照射・SRS）を適用した場合、いずれも 5-10 年 PFS が 80% を超える報告が多い^{8,9)}。寡分割 SRT でも、ほぼ同様の成績である^{10,11)}。手術との関連では、腫瘍全摘（術後照射なし）では 5 年以上の PFS が 90% を超える報告が多く、全摘後の良性髄膜腫に対する術後照射は控えられる傾向がある。

亜全摘（術後照射なし）では 5 年以上の PFS は 40～60% 程度である。腫瘍亜全摘に術後照射（通常分割照射・寡分割 SRT・SRS）を加えることで 5 年以上の PFS が 80% を超える報告が多く、術後照射追加により腫瘍全摘に匹敵する成績が期待できる¹²⁾。ただし、いずれのタイミングの放射線治療であっても高い PFS は期待できるが、劇的な腫瘍縮小は得られにくい。

1 回大線量を用いるガンマナイフ-SRS においては、通常分割照射よりもやや良好な腫瘍縮小が得られる印象だが、その腫瘍縮小率は 30～60% 程度に留まる⁹⁾。視神経鞘髄膜腫に対して通常分割照射（総線量 45～54 Gy）が施行された場合、腫瘍増大や視力低下の抑制はともに 90% を超える報告が多いが、ほとんどの場合、腫瘍サイズは“no change”の範囲に留まる¹³⁾。

2) 非良性髄膜腫（WHO grade II・III）

非良性髄膜腫では、腫瘍全摘後においても術後照射が推奨される¹⁴⁾。

肉眼的全摘後の atypical meningioma における、1984～2012 年に報告された retrospective study 14 文献を元にした検討では、「術後照射なし（549 例）」と「術後照射あり（208 例、中間処方線量 54 Gy）」の 5 年局所制御率がそれぞれ 62%、73%（ $p=0.005$ ）である¹⁴⁾。

4 合併症

急性有害事象：本章「I. 悪性神経膠腫¹²⁾ 57 ページ」, 「II. 低悪性度神経膠腫¹²⁾ 61 ページ」を参照されたい。

晩期有害事象：天幕上髄膜腫照射後の晩期有害事象として、脳浮腫が挙げられる。その危険因子としては、脳表-腫瘍の接面積が大きいもの、SRS 10～18 Gy の脳表への照射などが挙げられる。このため、傍矢状洞や円蓋部髄膜腫など天幕上髄膜腫は、頭蓋底髄膜腫に比べて放射線治療の適応となりにくい¹⁵⁾。一方、頭蓋底髄膜腫照射後の晩期有害事象としては、脳神経障

害（視神経，三叉神経，蝸牛・前庭神経等），内頸動脈閉塞・狭窄，下垂体機能低下などが挙げられる。

■参考文献

- 1) Oya S, Kim SH, Sade B, et al. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 114 : 1250-1256, 2011.
- 2) Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in radiotherapy for meningioma. *Clin Oncol* 26 : 51-64, 2014.
- 3) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed. WHO/IARC Classification of Tumours, Vol.1. Geneva, The World Health Organization, 2007.
- 4) NCCN Guidelines. Bethesda, The National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 5) Goyal N, Kakkur A, Sarkar C, et al. Does bony hyperostosis in intracranial meningioma signify tumor invasion? A radiopathologic study. *Neurol India* 60 : 50-54, 2012.
- 6) Qi ST, Liu Y, Pan J, et al. A radiopathological classification of dural tail sign of meningiomas. *J Neurosurg* 117 : 645-653, 2012.
- 7) Morimoto M, Yoshioka Y, Shiomi H, et al. Significance of tumor volume related to peritumoral edema in intracranial meningioma treated with extreme hypofractionated stereotactic radiation therapy in three to five fractions. *Jpn J Clin Oncol* 41 : 609-616, 2011.
- 8) Tanzler E, Morris CG, Kirwan JM, et al. Outcomes of WHO grade I meningiomas receiving definitive or post-operative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 508-513, 2011.
- 9) Santacrose A, Walier M, Regis J, et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery* 70 : 32-39, 2012.
- 10) Kaul D, Budach V, Wurm R, et al. Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma. *Radiat Oncol* 9 : 78-86, 2014.
- 11) Conti A, Pontoriero A, Midili F, et al. CyberKnife multisession stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy for perioptic meningiomas : intermediate-term results and radiobiological considerations. *Springerplus* 4 : 37-44, 2015.
- 12) Bloch O, Kaur G, Jian BJ, et al. Stereotactic radiosurgery for benign meningiomas. *J Neurooncol* 107 : 13-20, 2012.
- 13) Saeed P, Blank L, Selva D, et al. Primary radiotherapy in progressive optic nerve sheath meningiomas : a long-term follow-up study. *Br J Ophthalmol* 94 : 564-568, 2010.
- 14) Hasan S, Young M, Albert T, et al. The role of adjuvant radiotherapy after gross total resection of atypical meningiomas. *World Neurosurg* 83 : 808-815, 2015.
- 15) Cai R, Barnett GH, Novak E, et al. Principal risk of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for intracranial meningioma is tumor-brain contact interface area. *Neurosurg* 66 : 513-522, 2010.

IX. 脊髄腫瘍

1 放射線療法の意義と適応

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）、硬膜内髄外腫瘍における神経鞘腫、髄膜腫に次いで頻度が高い上衣腫について述べる。

1) 低悪性度上衣腫

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や、放射線治療の合併症等を考慮し、経過観察して再発時に放射線治療、もしくは再手術の適応を検討する選択肢もある。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¹⁾。

2) 低悪性度星細胞腫

星細胞腫は低悪性度であっても浸潤性に発育するため、腫瘍全摘が困難で術後照射を検討する。しかし上衣腫と同様に、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。

原発性脊髄腫瘍（髄内腫瘍）の90～95%は神経膠腫²⁾。脊髄神経膠腫の60%は上衣腫で、30%が星細胞腫。30歳以上の髄内腫瘍は上衣腫が最頻である。小児、成長期には星細胞腫の頻度が高い。

上衣腫のWHO組織学的分類³⁾は、myxopapillary ependymoma (grade I)・subependymoma (grade I)・ependymoma (grade II)・anaplastic ependymoma (grade III)。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)。

脊髄発生の星細胞腫も低悪性度が多く、pilocytic astrocytoma (WHO grade I)が半数、fibrillary astrocytoma (grade II)が1/4、残りの1/4がanaplastic astrocytoma (grade III)とglioblastoma multiforme (grade IV)。

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⁴⁾。硬膜内髄外に発生する上衣腫のほとんどを占めるmyxopapillary ependymomaでも、予防的全中枢神経系照射は見送られる場合が多い⁵⁾。高悪性度星細胞腫の場合は、頭蓋内原発例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：MRIやCTで同定される腫瘍。術後照射の場合は手術所見を参考にして腫瘍進展範囲を決定する。

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・前後方向は脊髄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：脊髄、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線を用いた後方一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、照射される脊椎骨は左右対称性に照射する。

3) 線量分割

脊髄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)と脊髄耐容線量を考慮して、髄内神経膠腫の局所照射時には、1.8~2.0 Gy/回で総線量45 Gy程度の照射が一般的である。成人で、高悪性度神経膠腫(特に膠芽腫)の場合には、50.4 Gy/28回程度が施行され得る。

3 標準的な治療成績

近年ではdata baseを用いて、上衣腫、星細胞腫それぞれ100を超える症例のreviewもみられる⁶⁻⁸⁾。これらでは、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、上衣腫では5・10年の全生存率がそれぞれ90~91%・81~84%、星細胞腫について5・10年の全生存率がそれぞれ57~58%・50~52%と報告されている。

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。脊髄耐容線量までの照射を行う場合、放射線脊髄炎のリスクは完全には回避できない。脊髄の耐容線量については、「総論Ⅸ. 正常組織反応 表2¹⁸⁾ 50ページ」を参照されたい。

■ 参考文献

- 1) Pedziwiatr K, Skowronska-Gardas A, Chojnacka M. Spinal cord ependymoma in children—results of postoperative radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 106 : 181-185, 2013.
- 2) Osborn AG. Spine and spinal cord. In : *Diagnostic neuroradiology*, St. Louis : Mosby, 906-918, 1994.
- 3) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed. WHO/IARC Classification of Tumours, Vol.1. Geneva, The World Health Organization, 2007.
- 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) Milano MT, Johnson MD, Sul J, et al. Primary spinal cord glioma : a Surveillance, Epidemiology, and End Results database study. *J Neurooncol* 98 : 83-92, 2010.
- 8) Minehan KJ, Brown PD, Scheithauer BW, et al. Prognosis and treatment of spinal cord astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73 : 727-733, 2009.