

中枢神経

▶ 前回からの改訂点

▶ 悪性神経膠腫

- 標的体積の記載を、近年の臨床試験に採用されている方法をもとにするとともに、いくつかの考え方に具体的に言及した。
- 線量分割は、年齢と全身状態により3つに分け記述し、そのなかで高齢者にも言及した。
- 治療成績では予後因子についても言及した。

▶ 低悪性度神経膠腫

- 2016年WHO中枢神経腫瘍分類の内容とその治療成績の違いについて追加した。
- 化学療法の併用に関する記述を追加した。

▶ 髄芽腫

- 2016年WHO中枢神経腫瘍分類 update に従って、記述を改めた。
- CTV に関して注意点を追加した。
- 陽子線治療に関して記述を追加した。
- 合併症では二次発がんに関して言及した。

▶ 上衣腫

- 2016年WHO中枢神経腫瘍分類 update に従って、記述を改めた。
- 陽子線治療に関して記述を追加した。
- 治療成績は3歳未満症例での記述を追加した。

▶ 脳胚腫

- 脳胚腫に対する全脳室照射の線量分布図は、より多様なCTVの考え方があることを考慮して3D-CRTによるもののみを掲載した。

▶ 下垂体腺腫

- 合併症の嚢胞性拡大について記述を追加した。
- 陽子線治療に関して記述を追加した。

▶ 聴神経腫瘍

- 参考文献を最近のものとした。

▶ 髄膜腫

- 2016年WHO中枢神経腫瘍分類 update に従って、記述を改めた。
- 放射線治療の適応と意義及び標的体積において、マクロな病変とマイクロな病変による対応に記述を改めた。
- optic nerve sheath meningioma と天幕上髄膜腫における合併症について、記述した。

▶ 脊髄腫瘍

- 2016年WHO中枢神経腫瘍分類 update に従って、記述を改めた。

I 悪性神経膠腫

1 放射線療法の意義と適応

- 膠芽腫を代表とする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。患者因子では年齢と全身状態が主たる予後因子だが^{1,2)}、年齢に依存せずに、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³⁻⁷⁾。放射線療法に化学療法（テモゾロミド、ニトロソウレア類他）を併用することも予後に寄与する⁸⁻¹²⁾。以上より、少なくとも全身状態が良好な場合には原則全例に対して、術後の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の場合の予後はおよそ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³⁻⁷⁾。

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、併用群で有意な予後改善がみられた（ハザード比0.84~0.85）^{8,9)}。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、2年生存率は10.9%から27.2%と、併用群で有意に改善がみられた^{10,11)}。高齢者対象の臨床試験でも、寡分割照射にテモゾロミドを併用することで中間生存期間は7.6カ月から9.3カ月に有意に延長した¹²⁾。

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¹³⁻¹⁶⁾。現状で標的体積にはさまざまな考え方があるが¹⁷⁾、本項では日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）の最近の臨床試験プロトコルを基に記述する。

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：以下のCTV1、CTV2に対して、頭蓋骨、大脳鎌、小脳テントなどの解剖学的構造も考慮した上で設定する。

CTV1（拡大局所照射）：GTVと摘出腔および腫瘍周囲の浮腫領域（MRIのT2強調像またはFLAIR画像の高信号領域）から15~20mm程度までの脳組織。

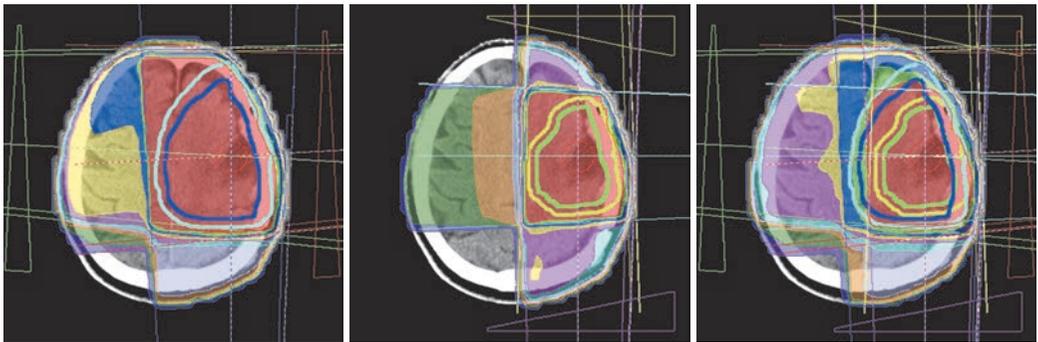
CTV2（局所照射）：GTVおよび摘出腔から15~20mm程度までの脳組織。

PTV：CTV1、CTV2に対し、各施設における位置照合方法やセットアップ精度を考慮したマージンを加えてPTV1（拡大局所照射）、PTV2（局所照射）とする。通常は3~5mmほどのマージンとなる。

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。

European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の臨床試験では、原則として1段階の標的体積（CTV：GTVおよび摘出腔から20~30mmまでの脳組織）が用いられる。

寡分割照射（下記の線量分割の項を参照）では1段階の標的体積が用いられるが、標的体積についての具体的なコンセンサスは得られていない。



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：拡大局所照射の CTV1 (a), 水色：拡大局所照射の PTV1 (a), 緑：局所照射の CTV2 (b), 黄緑：局所照射の PTV2 (b) (線量分布：赤色部分は 95%, 以降 90% から 10% ごとに表示)

2 エネルギー・照射法

- 可及的早期に開始する。シェル固定する。4~10 MV X 線を用いる。CT 画像を用いた三次元放射線治療計画が原則で、可能であれば MR 画像を重ね合わせる。X 線シミュレータは推奨されない。コプラナー照射で対応可能であるが、必要であればノンコプラナー照射も積極的に使用する。術後照射としての定位放射線照射の意義は否定的である¹⁸⁾。最近では IMRT 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。ただし、IMRT の臨床的意義は確立していない。

3 線量分割

70 歳以下で全身状態良好な症例：通常分割照射の 60 Gy/30 回/6 週 (2 Gy/回) が推奨される¹⁹⁾。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^{20, 21)}。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。

71 歳以上で全身状態良好な症例：膠芽腫では、通常分割照射 60 Gy/30 回/6 週 (2 Gy/回) の優越性は証明されておらず、寡分割照射が推奨される。臨床試験では、40 Gy/15 回/3 週 (2.67 Gy/回)²²⁾, 34 Gy/10 回/2 週 (3.4 Gy/回)²³⁾, 25 Gy/5 回/1 週 (5 Gy/回)^{24, 25)} が用いられている。退形成性神経膠腫では、通常分割照射 60 Gy/30 回/6 週 (2 Gy/週) が標準治療である。

寡分割照射にテモゾロミドを併用する臨床試験では 40 Gy/15 回/3 週が用いられた¹²⁾。

全身状態不良な症例：放射線治療を行う場合には、膠芽腫では上記 71 歳以上の高齢者に準じて寡分割照射の適応と考えられる。退形成性神経膠腫では通常分割照射 60 Gy/30 回/6 週 (2 Gy/回) が適応となる。

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⁸⁻¹²⁾。抗がん剤としては、従来、ニトロソウレア類が最も用いられてきた。本邦では、ニムスチン (ACNU), ラニムスチン (MCNU),

脳内留置用のカルムスチン（BCNU）が保険適用である。現在、標準治療として使用されているのはテモゾロミド（TMZ）である。高齢者も含めて、膠芽腫に対する有用性が臨床試験により証明されており¹⁰⁻¹²⁾、術後照射との同時併用およびその後の維持療法として用いられる。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。なお、ベバシズマブ（BEV）の予後への寄与は否定的であり^{26, 27)}、標準治療としての使用は推奨されない。

全身状態不良等で併用療法が困難な場合は、放射線単独療法とともにTMZ単独療法も選択肢である。高齢者膠芽腫で、DNA修復酵素であるO⁶-メチルグアニンDNAメチル基転移酵素（O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase：MGMT）遺伝子プロモーター領域のメチル化症例ではTMZ単独療法が推奨される²⁸⁾。

- また、術後化学放射線療法（60 Gy + TMZ）後のTMZ維持化学療法に交流電場腫瘍治療システム（tumor treating fields）を併用することで予後が延長すると報告されており²⁹⁾、本邦でも初発膠芽腫では保険適用となっている。

3 治療成績

- 本邦の脳腫瘍全国集計調査報告³⁰⁾によれば、主要施設における近年（2005～2008年）の治療成績は以下の通りである。

膠芽腫：中間生存期間は約18カ月、1・2・5年全生存率はそれぞれ約65%、35%、15%である。

退形成性星細胞腫：中間生存期間は約41カ月、1・2・5年全生存率はそれぞれ約80%、60%、40%である。

退形成性乏突起膠腫・退形成性乏突起星細胞腫：1・2・5年全生存率はそれぞれ約90%、80%、60%である。

このように組織型は予後因子であり、また前述のように年齢や全身状態も予後因子である。分子生物学的には、MGMTメチル化、イソクエン酸脱水素酵素（isocitrate dehydrogenase：IDH）遺伝子の点突然変異、第1染色体短腕と第19染色体長腕の共欠失などが予後因子となる。

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、二次発がんなど。

参考文献

- 1) Curran WJ Jr., Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85 : 704-710, 1993.
- 2) Li J, Wang M, Won M, et al. Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 623-630, 2011.
- 3) 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.
- 4) Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 17 : 475-484, 1978.

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al : Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356 : 1527-1535, 2007.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Perry JR, Laperriere N, O' Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 376 : 1027-1037, 2017.
- 13) Ramsey RG, Brand WN. Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 39 : 197-202, 1973.
- 14) 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.
- 15) 喜多みどり, 大川智彦, 田中真喜子, ほか. 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-. *癌の臨床* 35 : 1289-1294, 1989.
- 16) 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.
- 17) Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, et al. Radiation therapy for glioblastoma : Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 6 : 217-225, 2016.
- 18) Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme : report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 853-860, 2004.
- 19) Bleehen NM, Stenning SP, on behalf of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer* 64 : 769-774, 1991.
- 20) 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.
- 21) Ali AN, Zhang P, Yung WKA, et al. NRG oncology RTOG 9006 : a phase III randomized trial of hyperfractionated radiotherapy (RT) and BCNU versus standard RT and BCNU for malignant glioma patients. *J Neurooncol* 137 : 39-47, 2018.
- 22) Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme : A prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22 : 1583-1588, 2004.
- 23) Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma : the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13 : 916-926, 2012.
- 24) Roa W, Kepka L, Kumar N, et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 33 : 4145-4150, 2015.
- 25) Guedes de Castro D, Matiello J, Roa W, et al. Survival outcomes with short-course radiation therapy in elderly patients with glioblastoma : data from a randomized phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98 : 931-938, 2017.
- 26) Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370 : 699-708, 2014.
- 27) Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed gli-

blastoma. N Engl J Med 370 : 709-722, 2014.

- 28) 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.
- 29) Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma : a randomized clinical trial. JAMA 318 : 2306-2316, 2017.
- 30) Brain tumor registry of Japan (2005-2008). Neurol Med Chir (Tokyo) 57 (Suppl1) : 9-102, 2017.

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、基本的に術後照射が推奨されている。ただ、低リスク症例や WHO2016 分類で診断された乏突起膠腫症例では、術後療法として放射線治療を実施すべきかは議論が分かれている^{3,4)}。

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 年後の症状を見ると、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。

その後、リスクを有する症例を対象に、放射線治療 (50.4 Gy/28 回) と化学療法 (テモゾロミド (TMZ) 12 サイクル) を比較した第Ⅲ相試験の結果が報告³⁾され、無増悪生存期間は TMZ 群で 39 か月、放射線治療群で 46 か月と有意差を認めなかったものの、サブ解析では、WHO2016 分類での星細胞腫 (IDH 変異かつ 1p/19q non-codeletion) では無増悪生存率で有意に放射線療法群の成績が良く、乏突起膠腫 (IDH 変異かつ 1p/19q codeletion) では差は認めなかった。また、どちらの治療も生活の質に差は認めなかった⁴⁾。

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。

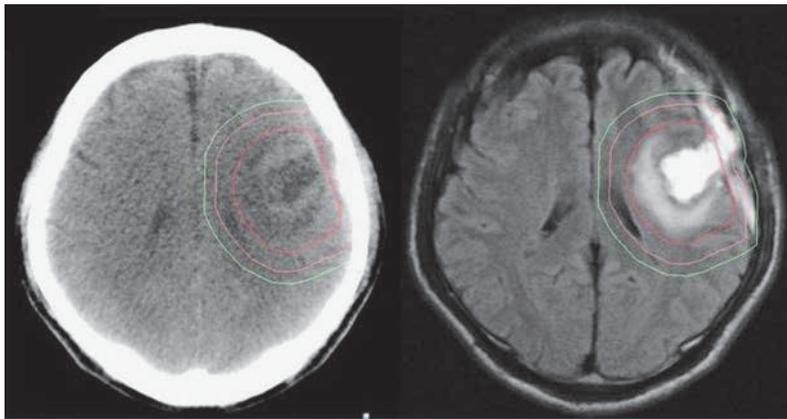
CTV : GTV に摘出腔を含めた領域、あるいは T2WI/FLAIR 高信号領域から 10~15 mm までの脳組織。

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。

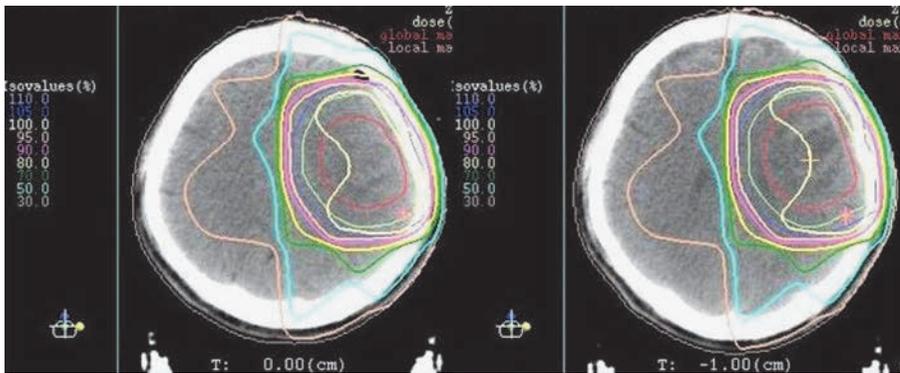
2 照射法・エネルギー

- 局所照射がコンセンサスである。CT 画像を用いた三次元治療計画が原則となる。T1 強調像に



(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

て低信号を示すことが多い腫瘤塊（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 に代表的な標的体積（図 1a）とそれに対する 5 門照射の線量分布図（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⁵⁻⁷⁾ 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 では 45 Gy と 59.4 Gy を比較し、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⁵⁾。有害事象も同等だったが、QOL は低線量群で勝っていた⁶⁾。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、50.4 Gy と 64.8 Gy 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%)⁷⁾。

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 RCT の報告⁸⁾では有効性は認められなかったが、リスクを有する症例で術後照射後の維持化学療法を検証する試験として、PCV [プロカルバジン (PCZ) + ロムスチン (CCNU, ニトロソウレア系, 本邦非発売) + ビンクリスチン (VCR)] によるランダム化第Ⅲ相比較試験⁹⁾とテモゾロミド (TMZ) による単群第Ⅱ相試験¹⁰⁾の報告がなされ、双方で有効性が示唆された。

上記 SWOG からの報告⁸⁾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。しかし、摘出後に54 Gy/30回/6週(1.8 Gy/回)を実施した術後照射群とその後に化学療法(PCV)6コースを追加した群の優越性を評価する第Ⅲ相ランダム化比較試験⁹⁾の報告では、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。また、摘出後に54 Gy/30回/6週(1.8 Gy/回)の術後照射とそれに引き続く化学療法(TMZ 12 サイクル)を施行する単群第Ⅱ相試験¹⁰⁾の報告では、3年生存率が73.1%とヒストリカルコントロールより有意に優れていた。

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

- 急性期有害事象としては、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放射線皮膚炎と脱毛は必発であり、照射範囲に含まれる場合には中耳炎もしばしば遭遇する。
- 晩期有害事象では、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^{1,2,5,7)}。その他、視交叉に50 Gy以上照射されると、視力・視野障害(含失明)の可能性が有る。眼球が照射野内に含まれれば、白内障、角膜炎、網膜炎が見られ、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 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.
- 3) Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033) : A randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 17 : 1521-1532, 2016.
- 4) Reijneveld JC, Taphoorn MJB, Coens C, et al. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033) : A randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 17 : 1533-1542, 2016.
- 5) 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.
- 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas : preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. Int J Radiat Oncol Biol Phys 91 : 497-504, 2015.

III 髄芽腫

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、放射線治療の絶対的適応であり、全脳全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療法の開始を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。

全脳への照射の際は、篩板をしっかりと含めることが必要である。全脊髄腔の尾側は通常 S2 下縁程度であるが MRI で thecal sac を同定して決定することが望ましい。

CTV2 : 後頭蓋窩または腫瘍床 + 10~20 mm。

PTV1 : CTV1 に 5 mm 程度のマージンを加える。

PTV2 : CTV2 に 5 mm 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。体幹部固定具も併用が望ましい。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 門で行うことが推奨される。それ以下の

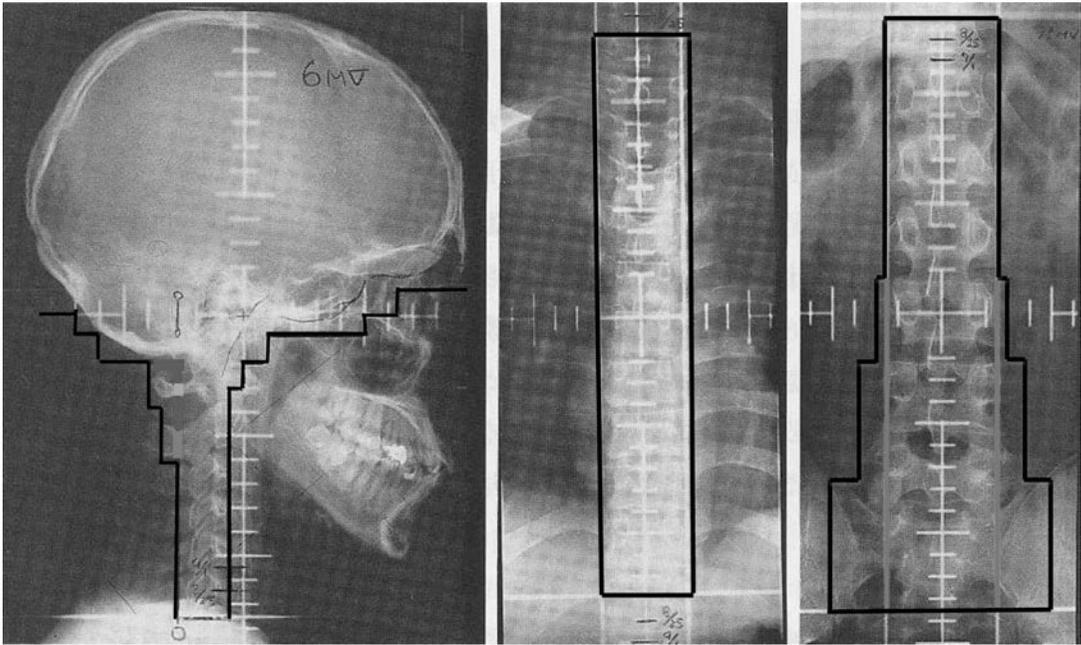


図1 全脳脊髄照射の照射野

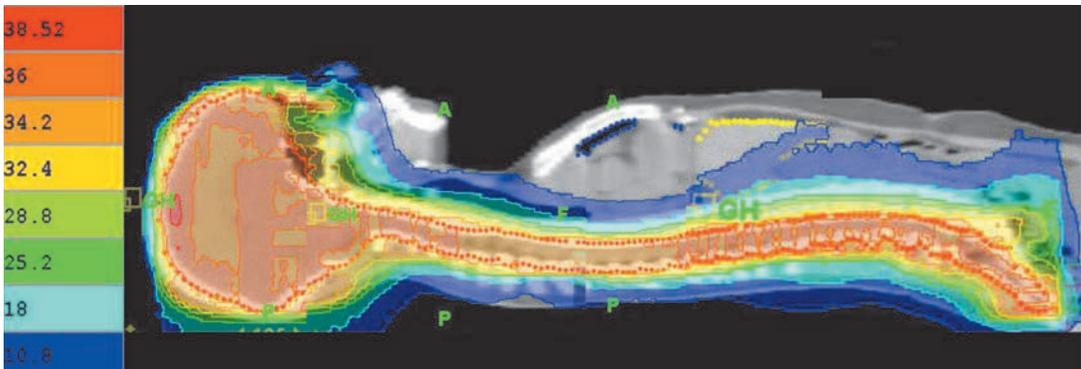


図2 ヘリカルトモセラピーによる全脳脊髄照射の線量分布図

脊髄腔は通常後方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10~15 mm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追加照射を行う。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り¹⁻³⁾、詳細は『小児・AYA世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン』を参照されたい。

3 線量分割

- 総線量については全脳全脊髄に36 Gy/20~24回/4~5週、後頭蓋窩(原発部位)に54 Gy/29~34回/6~7週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は、全脳全脊髄線量23.4~25 Gy/13~16回/3~4週が標準線量と考えられる^{4,5)}。近年はさら

に線量を 18 Gy/10~12 回/2~3 週まで下げる試みも行われ始めているが、十分な成績は得られていない⁸⁾。

上述の線量（通常分割法で全脳全脊髄には 1.6~1.8 Gy/日、追加照射は 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 歳以上、手術で腫瘍がほとんど摘出されている（残存腫瘍の体積が 1.5 cm³ 未満あるいは画像上の面積が 1.5 cm² 未満）、播種・転移がない] 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^{6,7)}。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（OS）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^{6,7)}。

- 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。
- 追加照射に関しては、従来、後頭蓋窩へ実施することが一般的であった。近年は後頭蓋窩全体よりも腫瘍床+マージンを対象とする試みがある。後頭蓋窩全体を標的として追加照射を開始したのち、さらに腫瘍床+マージンを標的として縮小する 2 段階追加照射を行う方法もある。

全脳全脊髄腔へ 23.4 Gy 照射後の追加照射を、後頭蓋窩全体に行う群と腫瘍床+1.5 cm に行う群を比較した試験では、両者の 5 年局所再発率（1.9% vs. 3.7%）、5 年 EFS（82.2% vs. 80.8%）、5 年 OS（84.1% vs. 85.2%）に有意差は認めなかった⁸⁾。

2016 年の WHO 脳腫瘍病理分類では分子遺伝学的な解析が反映された⁹⁾。髄芽腫は遺伝学的な検査により Wnt-activated, SHH-activated and TP53 mutant, SHH-activated and TP53 wild-type, non-Wnt/non-SHH（Group 3, Group 4）に分類される。この分類は従来の分類に比べ、より予後と相関することが明らかとなっている¹⁰⁾。分子遺伝学的な分類により治療戦略・治療強度を変える試みがなされており、臨床試験の結果が待たれる。

4 併用療法

- 近年は全脳全脊髄の線量を下げるために、化学療法の併用は標準的と考えられている。

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^{11,12)}。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全脊髄照射が施行しにくくなる場合もある¹³⁾。しかし、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¹⁴⁾、化学療法の併用が積極的に考えられるようになった。髄膜播種症例に対し増感作用を期待して照射中にカルボプラチンを併用する治療法で良好な治療成績が示す報告もある¹⁵⁾。また高リスク症例を対象にした試験において、シスプラチン+エトポシドによる化学療法を先行し放射線治療を施行した群と、放射線治療を先行しシスプラチン+エトポシドによる化学療法を施行した群を比較し、5 年 EFS, OS に有意差を認めなかった¹⁶⁾。

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，放射線宿酔，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，聴力障害などが起こりうる。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症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。60%近い治癒率であることから，二次発がん発生の可能性に関しても保護者へ言及することが望ましい。

参考文献

- 1) Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol* 18 : 881-887, 2016.
- 2) Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Clinical outcomes among children with standard-risk medulloblastoma treated with proton and photon radiation therapy : a comparison of disease control and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94 : 133-138, 2016.
- 3) Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for pediatric medulloblastoma : a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 17 : 287-298, 2016.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Bailey CC, Gnekow A, Welik 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.
- 8) Michalski JM, Janss AJ, Vezina G, et al. Results of COG ACNS0331 : a phase III trial of involved-field radiotherapy (IFRT) and low dose craniospinal irradiation (LD-CSI) with chemotherapy in average-risk medulloblastoma : a report from Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96 : 937-938, 2016.
- 9) Louis DN, Perry A, Reinfenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system : a summary. *Acta Neuropathol* 131 : 803-820, 2016.
- 10) Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era : the current consensus. *Acta Neuropathol* 131 : 821-831, 2016.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.

- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, et al. High-risk medulloblastoma : a Pediatric Oncology Group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol* 31 : 2936-2941, 2013.

IV 上衣腫

1 放射線療法の意義と適応

- 上衣腫の発生頻度は、小児脳腫瘍の約10%であり、3歳以下の脳腫瘍では約30%を占めている¹⁾。上衣腫の診断と分類はその組織像にくわえ遺伝学的所見が用いられることが多くなっている。年齢、分類、腫瘍発生部位とその広がりには治療・予後を左右する重要な因子である。根治を目的に可及的切除の後に術後照射を行う。

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、本ガイドラインも週及的検討や第Ⅱ相臨床試験の結果を参考にして記載せざるを得ない¹⁻¹⁴⁾。2016年のWHO分類ではSubependymoma, Myxopapillary Ependymoma (grade I), Ependymoma (grade II), Anaplastic Ependymoma (grade III) および Ependymoma, RELA 融合遺伝子 (grade II または grade III) 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 grade I、かつ全摘の場合は、初回手術後は経過観察でもよいと考えられる⁴⁾。従来、テント下原発のWHO分類 grade 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いて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⁵⁻⁷⁾、残存腫瘍と手術腔に限局した局所照射が主流になっている。

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。

CTV : 放射線治療機器の精度や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 grade I : GTV + 手術腔に ~10 mm²⁾ のマージンを加える。

WHO 分類 grade II, III : GTV + 手術腔に 10~20 mm⁶⁻¹¹⁾ のマージンを加える。

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ジンを加える。

PTV : CTV に 5 mm のマージンを加えることが多い。CTV マージンと合わせ 20 mm 以内とすることが多い⁶⁻¹¹⁾。

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。三次元原体照射やIMRT^{4,6,9,10}もしくは陽子線治療¹²が推奨される。頭部はシェル固定を原則とする。

①**髄膜播種なし**：局所照射を行う。

②**髄膜播種あり**：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⁵。WHO分類 grade Iで残存腫瘍が存在する場合は，局所に50.4 Gy/28回/5.5週で行われることが多い²。一方，WHO分類 grade II，IIIでは，局所に54 Gy~60 Gy/30~34回/6~7週で行われることが多い。局所照射を行った場合，WHO分類 grade IIと grade 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 grade IIIが有意に高頻度である⁹。全脳脊髄照射は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¹³。過分割照射については通常照射を上回る治療成績は得られていない^{10,14}。

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 grade IIで92%，WHO分類 grade IIIで78%と報告されている⁹。
- 後ろ向き研究において，3歳未満の局所放射線治療を受けた患者の10年のOSは grade IIで50.5%（放射線治療未施行43.4%），grade IIIで66%（放射線治療未施行40%）との報告もある¹⁵。

WHO分類 grade Iではより良好と考えられるが，症例が少なく初回手術のみでよい場合もあることから，放射線治療成績のまとまった報告はない。

4 合併症

急性期有害事象：皮膚炎，脱毛，放射線宿酔，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。放射線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⁹。

参考文献

- 1) Mori K, Kurisaka M. Brain tumors in childhood : statistical analysis of cases from the Brain Tumor Registry of Japan. Childs Nerv Syst 2 : 233-237, 1986.

- 2) 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.
- 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) NCI-PDQ ガイドライン . Childhood Ependymoma Treatment (PDQ[®])-Health Professional Version. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childependymoma/HealthProfessional/>
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Merchant TE, Li C, Xiong X, et al. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma : a prospective study. *Lancet Oncol* 10 : 258-266, 2009.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Conter C, Carrie C, Bernier V, et al. Intracranial ependymomas in children : society of pediatric oncology experience with postoperative hyperfractionated local radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 1536-1542, 2009.
- 15) Snider CA, Yang K, Mack SC, et al. Impact of radiation therapy and extent of resection for ependymoma in young children : A population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 65, 2018.

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、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となる。
- 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、血液・髄液のマーカーや生検など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。

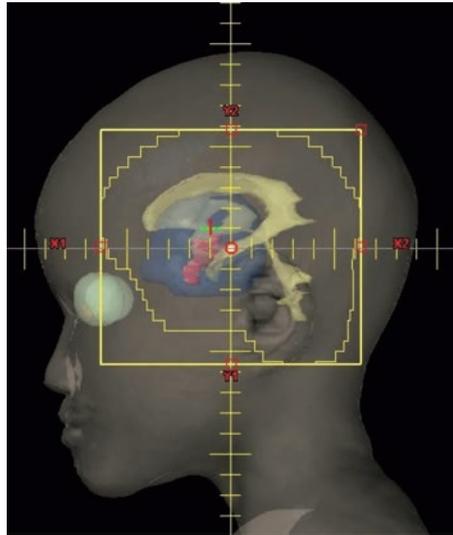


図 1 3D-CRT による BEV
全脳室照射の一例。赤：GTV，青：PTV2 (CTV2
+ 5 mm)，黄色：脳室系を示す。

②播種がない場合：病変が局所のみでも局所照射では脳室内などの再発が増加するため，全脳室系以上が必要になる²⁻³⁾。全脳室系 + 基底核や全脳，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 15～20 mm 程度拡大した領域。

PTV：シェル固定を原則とし，CTV に 5 mm 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 線を用いた三次元放射線治療計画が推奨される (図 1)。全脳全脊髄照射法については髄芽腫の項を参照のこと。

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 Gy⁴⁾。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

- 化学療法を先行する場合，反応がみられた際には総線量を減らした照射方針とすることが多い⁵⁾。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³⁾。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。

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、脱毛。

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）、二次発がん、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) 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.
- 4) Shibamoto Y, Sasai K, Oya N, et al. Intracranial germinoma : radiation therapy with tumor volume-based dose selection. Radiology 218 : 452-456, 2001.
- 5) 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.
- 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強く推奨される。
- 術後照射の有用性に関するランダム化比較試験（RCT）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、よ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 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：SRS の場合 CTV に 0～1 mm を加える。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

- 現在では通常三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。

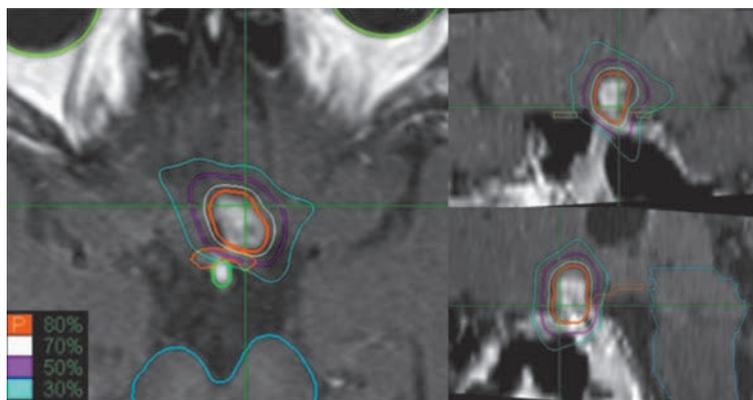
SRT：着脱可能な固定具システムを用いることが一般的である。直線加速器では 6～10 MV X 線を用いることが多い。

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。

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）



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¹⁻⁷⁾。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⁸⁾。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^{8,9)}。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。

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¹⁻⁷⁾。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¹⁰⁾。STIでは下垂体柄への線量と下垂体前葉機能低下の発生と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⁸⁾。その他、内頸動脈の狭窄等がある。また、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。海外では陽子線治療による良好な成績が多数報告され、特に若年者などにおいては、二次発がんの低下の可能性などについても示唆されているが¹¹⁾、本邦では現状において、先進医療での治療対象となり、必ずしも推奨する根拠は明確ではない。

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, Tawewaki 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) Li X, Li Y, Cao Y, et al. Safety and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy and stereotactic radiosurgery for treatment of pituitary adenomas : A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 372 : 110-116, 2017.
- 8) 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.
- 9) Iwata H, Sato K, Nomura R, et al. Long-term results of hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for growth hormone-secreting pituitary adenoma : evaluation by the Cortina consensus. *J Neurooncol* 128 : 267-275, 2016.
- 10) Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 262 : 145-160, 1989.
- 11) Lesueur P, Calugaru V, Nauraye C, et al. Proton therapy for treatment of intracranial benign tumors in adults : A systematic review. *Cancer Treat Rev* 72 : 56-64, 2019.

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 と SRT 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。

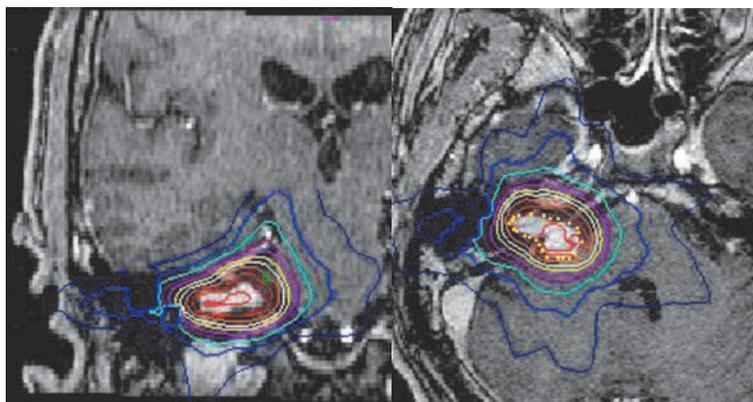


図1 右聴神経腫瘍に対する SRT の線量分布図
 橙色の線 : 90%線量。

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。

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：90%以上（多くは95%以上）³⁻⁵⁾。

聴力温存率：40～75%³⁻⁵⁾。

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うる。SRSの方がSRTよりも発生頻度が高く，局所制御例でも10年をこ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) Chen Z, Takehana K, Mizowaki T, et al. Five-year outcomes following hypofractionated stereotactic radiotherapy delivered in five fractions for acoustic neuromas : the mean cochlear dose may impact hearing preservation. *Int J Clin Oncol* 23 : 608-614, 2018.
- 3) Hasegawa T, Kida Y, Kobayashi T, et al. Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treat-

ed using gamma knife surgery : 10-year follow up. J Neurosurg 102 : 10-6, 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 (2016年) 上の Grade I に相当する benign meningioma の他、浸潤性発育や再発のリスクの高いグループとして aggressive meningioma (Grade II : atypical meningioma など髄膜腫全体の 20~25%, Grade III : anaplastic meningioma など同 1~6%) が区別される¹⁾。
- 放射線治療は、「①初回治療として(組織確診ない場合も含む)」、あるいは「②亜全摘 (Simpson Grade IV-V) 後の遺残病変」「③手術後の再発病変など、WHO grade に関係なく、マクロな病変に対して行われる場合」と、「④ WHO grade II・Ⅲが対象となる全摘 (Simpson Grade I~Ⅲ) 後の術後照射」など、ミクロな病変に対して行われる場合がある。
- 初回治療に際して、無症状の場合には、無治療での経過観察も選択肢である。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²⁾。

2 放射線治療

1 標的体積

GTV : MRI や CT にて同定される腫瘍。術後照射の場合は、手術所見をもとに腫瘍進展範囲を決定する。

マクロな病変(前項①~③)を治療する場合には、造影 MRI T1WI 上の造影される結節とすることが多い。脳浮腫やいわゆる 'dural tail' は含めない(つまり、結節状に造影される硬膜は GTV とするが、線状にたなびく硬膜の造影部分は GTV としない)。また、腫瘍に接する骨硬化部や腫瘍骨浸潤部は GTV に含める。

CTV, PTV : 1 回照射や寡分割照射を行う場合、 $GTV=CTV$ 、 $CTV+0\sim 1\text{ mm}=PTV$ とするガンマナイフ SRS の経験を参考にして、照射法(照射装置)、各施設での位置精度によりマージンを設定する。通常分割照射(WHO grade II/Ⅲ病変への IMRT による術後照射など)には定説はないが、aggressive meningioma に対しては、 $GTV+10\text{ mm}=CTV$ 、 $CTV+3\sim 5\text{ mm}=PTV$ とする報告がある^{3,4)}。

2 照射法

- SRS (1 回照射), SRT (通常分割/寡分割), IMRT (通常分割/寡分割), 通常外照射 3D-CRT (通常分割) がある。正常組織への線量低減の目的から、3D-CRT の適用は避けたい。

3 線量分割

- 通常分割照射としては、1.8~2.0 Gy/回で総線量 45~60 Gy (54 Gy/27~30 回程度) が一般的である。SRS では、PTV 辺縁線量として 12~16 Gy の報告⁵⁻⁸⁾が多い。SRT (寡分割照射) では、いくつかの線量分割スケジュール (25 Gy/5 回⁹⁾など) が適用されている¹⁰⁾。aggressive meningioma に対しては、それぞれの照射法で線量増加が試みられているが、他の悪性腫瘍に準ずる線量が用いられる場合が多い。

3 標準的な治療成績

1 Benign meningioma (WHO grade I)

- マクロな病変の場合：ガンマナイフ SRS には、前向きにデザインされた臨床試験には乏しいが、均質な品質保証のもとで治療された多くの症例が蓄積されている。その 5・10 年 PFS は、80% 台後半~90% 台後半・70% 程度~90% 台後半と良好である¹⁰⁾。
- 分割照射 (SRT・IMRT) には、施設ごとの少数例での報告が多いが、ガンマナイフ SRS とほぼ同等の腫瘍制御と SRS (1 回照射) では治療しにくい症例 (大きな病変、リスク構造に近接する病変など) での有害事象低減が期待される。

いずれ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、寡分割照射より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% 程度にとどまる¹¹⁾。

ミクロな病変の場合：benign meningioma の場合、全摘 (Simpson Grade I~III) 後の術後照射の意義は少ない。

ただし、全摘 (Simpson Grade I~III) 後の良性髄膜腫であっても、長期の経過観察では再発が稀ではない (10・15 年再発率 15~40%・60%) ことも知られている¹²⁾。再発髄膜腫は初回治療時よりも進行性の経過をたどりやすいこともあわせて、慎重な経過観察が必要である。

2 Aggressive meningioma (WHO grade II・III)

- 単施設からの後ろ向き研究では、WHO grade II において、腫瘍全摘 (Simpson Grade I~III) 後の術後照射の有 vs. 無によって、その 3 年局所コントロール率が 90%~100% vs. 60~90% という報告が多い¹³⁾。RTOG 0539 では、Intermediate risk 群 (全摘/亜全摘後に再発した WHO grade I : 16 例と全摘後の WHO grade II : 36 例を対象) について、IMRT (WHO grade I では 3D-CRT も許容) の初期成績の一部が報告された³⁾。IMRT は、GTV+10 mm=CTV, CTV+3~5 mm=PTV とした 54.0 Gy/30 回 (D95) 処方である。3 年 PFS・3 年局所再発率・3 年 OS は、93.8%・4.1%・96% と良好で、grade 3 以上の有害事象はみられなかった。High risk 群 (亜全摘後 WHO grade II と全摘/亜全摘後 WHO grade III, あるいは、WHO grade II/III 術後再発病変を対象) に対する IMRT 60 Gy/30 回の成績公表とあわせて、さらに長期の成績報告が待たれる。

*RTOG 0539³⁾ と EORTC 1308⁴⁾ は、最近行われた前向き研究で、おもに aggressive meningioma に対する術後または術後再発病変への治療として、IMRT を中心とした放射線治療を行う II 相 (症例集積終了：RTOG), III 相 (vs. 経過観察, 症例集積中：EORTC) 試験である。

4 合併症

- 急性・晩期有害事象：髄膜腫の発生部位によってそのリスクはそれぞれである。
- 以下の2部位の髄膜腫治療の際に懸念される有害事象をあげておきたい。

1 optic nerve sheath meningioma (視力障害)

- 視力温存の目的から、通常分割照射（通常外照射 3D-CRT・IMRT）が適用される場合が多い。長期での良好な腫瘍制御と視力温存が可能であるという報告も多い^{14, 15)}。

2 天幕上髄膜腫 (症候性脳浮腫)

- 特に、大きい病変 (>4.9 cc) で懸念される。SRS に比べて、寡分割照射 (25 Gy/5 回など) により、リスクを低減できるとの報告⁹⁾があるが、天幕上髄膜腫の約90%は全摘 (Simpson Grade I～III) 可能とされ、治療選択肢としては手術をまず検討すべきである。

参考文献

- 1) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed. (update). World Health Organization, 2016.
- 2) Oya S, Kim SH, Sade B, et al. The natural history of intracranial meningiomas. J Neurosurg 114 : 1250-1256, 2011.
- 3) Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, et al. Intermediate-risk meningioma : initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. J Neurosurg 129 : 35-47, 2018.
- 4) Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, et al. The ROAM/EORTC-1308 trial : Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma : study protocol for a randomised controlled trial. Trials 16 : 519, 2015.
- 5) Iwai Y, Yamanaka K, Ikeda H, et al. Gamma Knife radiosurgery for skull base meningioma : long-term results of low-dose treatment. J Neurosurg 109 : 804-810, 2008.
- 6) Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. The results of Gamma Knife surgery for meningiomas, related to size of tumor and dose. Stereotact Funct Neurosurg 61 : 23-29, 1993.
- 7) Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, et al. Meningioma radiosurgery : Tumor control, outcomes, and complications in 190 consecutive patients. Neurosurg 49 : 1029-1038, 2001.
- 8) Kondziolka D, Flickinger J, Perez B. Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas : outcomes from a multicenter review. Gamma Knife Meningioma Study Group. Neurosurgery 43 : 405-414, 1998.
- 9) Unger KR, Lominska CE, Chanyasulkit J, et al. Risk factors for posttreatment edema in patients treated with stereotactic radiosurgery for meningiomas. Neurosurgery 70 : 639-645, 2012.
- 10) Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. MENINGIOMAS : Knowledge Base, Treatment Outcomes, and Uncertainties : A RANO Review. J Neurosurg 122 : 4-23, 2015.
- 11) 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.
- 12) Soyuer S, Chang EL, Selek U, et al. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. Radiother Oncol 71 : 85-90, 2004.
- 13) 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.
- 14) Paulsen F, Doerr S, Wilhelm H, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82 : 773-778, 2012.
- 15) Inoue T, Mimura O, Masai N, et al. Early intervention using high-precision radiotherapy preserved visual function for five consecutive patients with optic nerve sheath meningioma. Int J Clin Oncol 23 : 826-834, 2018.

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

- ・ 系統的な review においても^{2,3)} 術後照射は予後改善因子であり、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応すべきである。

原発性脊髄腫瘍（髄内腫瘍）の90～95%は神経膠腫⁴⁾。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（2016年改訂）⁵⁾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)⁶⁾。

脊髄発生の星細胞腫も低悪性度が多く、pilocytic astrocytoma (WHO grade I)が半数を占め、grade III, IVは1/4程度。

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⁷⁾、「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⁷⁾。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⁸⁾。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。全摘出されている場合は規定できない。

CTV：GTVに10～30mm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) 術後照射の場合は手術所見を参考にして(顕微鏡的)腫瘍進展範囲を決定する。

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1門照射が一般的である。三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/5.5週程度が施行され得る。

3 標準的な治療成績

- 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⁹⁻¹¹⁾。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1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. 正常組織反応の表¹⁵⁾ 54頁」を参照のこと。

参考文献

- 1) Pedziwiatr K, Skowronska-Gardas A, Chojnacka M. Spinal cord ependymoma in ependymoma in children-results of postoperative radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 106 : 181-185, 2013.
- 2) Konar SK, Bir SC, Maiti TK, et al. A systematic review of overall survival in pediatric primary glioblastoma multiforme of the spinal cord. *J Neurosurg Pediatr* 19 : 239-248, 2017.
- 3) Chen P, Sui M, Ye J, et al. An integrative analysis of treatment, outcomes and prognostic factors for primary spinal anaplastic ependymomas. *J Clin Neurosci* 22 : 976-980, 2015.
- 4) Osborn AG. Spine and spinal cord. In : *Diagnostic neuroradiology*. St. Louis : Mosby, 906-918, 1994.
- 5) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed. (update). World Health Organization, 2016.
- 6) Khalatbari MR, Hamidi M, Moharamzad Y, et al. Primary multifocal myxopapillary ependymoma of the filum terminale. *J Neurosurg Sci* 60 : 424-429, 2016.
- 7) Reni M, Gatta G, Mazza E, et al. Ependymoma. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology* 63 : 81-89, 2007.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Milano MT, Johnson MD, Sul J, et al. Primary spinal cord glioma : a Surveillance, Epidemiology, and End Re-

sults database study. J Neurooncol 98 : 83-92, 2010.

- 11) 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.

總
論

中
樞
神
經

頭
頸
部

胸
部

消
化
器

泌
尿
器