



# 脳転移・脊椎転移に脳外科専門医としてどう関わるか — 定位放射線治療を Subspecialty に持つという選択 —



演者 茅ヶ崎中央病院 サイバーナイフセンター 野村 竜太郎先生

## はじめに

本セミナーでは定位放射線治療を専門とする脳外科専門医の立場より、サイバーナイフシステムを例として定位放射線治療の変遷、および、転移性脳腫瘍治療についての考え方を概観する。

## 1. サイバーナイフについて

サイバーナイフはロボットアームに直線加速器を備えた放射線治療システムで、その自由度の高さ、線量分布の自在さが特長である。開発世代を経る毎に機能向上、治療スピード向上が図られ、現在では発売当初の1/4にまで治療時間が短縮されている。サイバーナイフをはじめとする定位放射線治療は頭蓋内・体幹部腫瘍治療を中心に保険算

定が拡張されている（図1）。がん患者の予後延長に伴い、晩期合併症である脳転移・脊椎転移の症例も増加傾向にあり、定位放射線治療を Subspecialty に持つ脳外科医がこれら（疾患）に対してどのように対峙しているか、本講演にてお伝えする。

## II. 脳転移放射線治療について

頻出の疑問を図2に示す。これらに対して、一つずつ解説を行う。

### 個数

3年ぶりに改訂された脳腫瘍診療ガイドライン2019では成人転移性脳腫瘍ガイドラインが一部変更され、定位放射線治療の推奨グレードが向上した項目もある（図3）。

図1 定位放射線治療 保険算定部位

頭蓋内			頭頸部		
<b>良性腫瘍</b> 脳膜腫 下垂体腺腫 頭蓋増殖腫 聴神経腫瘍	<b>悪性腫瘍</b> 転移性脳腫瘍 神経膠腫 悪性リンパ腫	<b>血管障害</b> 脳動静脈奇形 硬膜動静脈瘤	<b>脳腫瘍</b> 上咽頭～下咽頭	<b>喉頭癌</b>	<b>口腔癌</b> 歯肉癌
<b>脊椎・脊髄</b>			<b>体幹部</b>		
<b>血管障害</b> 脊髄動静脈奇形	<b>脊髄腫瘍</b> 上衣腫 髄膜腫 神経鞘腫	<b>転移性腫瘍</b> 脊椎転移 (2020.04-) 脊髄転移	<b>肺癌</b> 原発・転移	<b>前立腺癌</b> (2016.04-)	<b>肝癌</b> (2020.04-)
血管障害 脊髄動静脈奇形			<b>肺癌</b> 原発・転移	<b>腎癌</b> (2018.04-)	<b>オリゴ転移</b> (2020.04-)

ただし、脳神経腫瘍は保険適用外

図2 脳転移放射線治療時の疑問

### 脳転移

- ✓何個までできるの？
- ✓何cmまでできるの？
- ✓肉眼的全摘出で終わっていないか？
- ✓全脳照射は悪なのか？

図3 成人転移性脳腫瘍ガイドライン（左：単発・少数個転移、右：多数個転移）

Q01-a 単発あるいは少数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するか？

治療法	腫瘍摘出術	定位放射線照射	全脳照射	薬物療法
単発	B	B	B	症状がない場合
少数個 (2~4個)	C1	B	B	C1

推奨3  
3 cm 以下の腫瘍に対しては全脳照射に加えて定位放射線照射 (STI) を行う。  
 ・単発の場合 (推奨グレード B)  
 ・少数個の場合 (推奨グレード B)

推奨4  
薬物療法に高感受性とされる腫瘍 (小細胞肺癌など) を除き、嚴重なフォローアップを前提に STI 単独治療を行う。(推奨グレード B)

Q01-b 多数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するか？

治療法	腫瘍摘出術	定位放射線照射	全脳照射	薬物療法
多数個 (5個以上)	C1	C1	A	症状がない場合 C1

腫瘍の個数、体積の合計、照射回数を十分に考慮し、嚴重なフォローアップを前提にSTI単独治療を行ってもよい。

推奨グレード C1 → B

本変更の根拠となった臨床研究 (JLKG 0901) では腫瘍数 10 個以下かつ総腫瘍体積 10 cc 未満の脳転移への定位放射線単独治療において、治療後の全生存期間が、腫瘍数が 5-10 個の群と 2-4 個の群で変わらないことが示され、肺癌および乳癌の診療ガイドラインにも反映された (図 4、図 5)。さらに、海外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン 2020v2) でも、限局性脳転移、および進展性脳転移の双方で定位放射線治療が推奨されている (図 6)。

## サイズ

大きなサイズの腫瘍に関して、以下の 3 点について触れる。

### • 定位手術的照射 (SRS) vs. 定位放射線治療 (SRT)

大きなサイズの脳転移に対しては、SRS よりも複数回照射 SRS (SRT) の方が放射線壊死の頻度を低下させ、局所制御を維持または改善する (LEHRER, Eric J., et al. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2019, 103.3: 618-630.)。

### • 段階的な定位手術的照射 (Staged SRS)

Staged SRS によって KPS (カルノフスキー一般全身状態スコア) が照射後に改善した (YOMO, Shoji; HAYASHI, Motohiro. Radiation oncology, 2014, 9.1: 132.)。

### • 術前定位手術的照射 (Neoadjuvant SRS)

SRS の術前施行群、術後施行群を比較した結果、髄膜

癌腫症や放射線壊死の発現頻度が術前施行群で有意に低下した (PATEL, Kirtesh R., et al. Neurosurgery, 2016, 79.2: 279-285.)。

## 肉眼的全摘出で終わっていないか？

肉眼的全摘出後の経過観察群と術後 SRS 群を比較した結果、1 年非局所再発率において術後 SRS 群が有意に低かった (MAHAJAN, Anita, et al. The lancet oncology, 2017, 18.8: 1040-1048.)。術後照射については全脳照射群と SRS 群で全生存期間に有意差はないものの、認知機能非低下生存期間は SRS 群で有意に長く、有害事象発現率の低さも考慮し肉眼的全摘出後に SRS 施行が望ましいと報告されている (BROWN, Paul D., et al. The lancet oncology, 2017, 18.8: 1049-1060.)。本邦臨床試験 (図 7) では、全脳照射群と SRS 群 (摘出腔は経過観察し、非摘出腫瘍および新規出現腫瘍に対して SRS を施行) を比較した結果、類似のアウトカムが得られた (KAYAMA, Takamasa, et al. Journal of Clinical Oncology, 2018, 36.33: 3282-3289.)。一方、本臨床試験では SRS 群で摘出腔からの再発を多く認め (摘出部の再発なく生存した例はわずか 6%、SRS 群で後に WBRT を追加した症例が 37%)、摘出腔照射の必要性が浮きぼりとなった。摘出腔 SRS は、術後 3 週間以内に、摘出腔に 2-3 mm のマージンを設けて CTV を設定し、16-20 Gy/1 fr, 27 Gy/3 fr, 30 Gy/5 fr を照射することが推奨されている (図 8)。

図4 肺癌診療ガイドライン 2019

### 肺癌診療ガイドライン 2019

治療法	腫瘍摘出術	定位放射線照射	全脳照射	薬物療法
単発	1 C	1 C	-	無症候性の場合 1 C
少数個 (2~4個)	1 C	1 C	1 C	
多数個 (5~10個)	-	2 C*	1 C	

\*推奨なし (2017) →弱く推奨 (2018)

図5 乳癌診療ガイドライン 2018

### 乳癌診療ガイドライン 2018 (2019追補)

予後良好群, 最大径<3 cm, 1~4個  
初期治療でSRS 全脳照射回避可能か？

弱く推奨

推奨の強さ: 2, エビデンスの強さ: 中, 合意率: 83%

全身状態のよい10個以下  
一次治療としてSRS 全脳照射回避可能か？

条件付きで可能性がある

3 cm未満, 総腫瘍体積15 mL以下, 髄液播種なし

図6 NCCN 脳転移診療ガイドライン 2020v2 (左:限局性脳転移、右:進展性脳転移)

NCCN National Comprehensive Cancer Network  
NCCN Guidelines Version 2.2020  
Limited Brain Metastases

NCCN Guidelines Index  
Table of Contents  
Discussion

NCCN National Comprehensive Cancer Network  
NCCN Guidelines Version 2.2020  
Extensive Brain Metastases

NCCN Guidelines Index  
Table of Contents  
Discussion

- SRSが好ましい。
- WBRTは一般的に推奨されない。
- SRS+WBRTは推奨しない。 Brown et al. JAMA 2016
- Systemic therapyも考慮する。
- WBRTは海馬回避が好ましい。

- SRSを考慮する。PSが良く、総腫瘍体積が小さい  
*Lancet Oncol.* 2014 (JLKG 0901)
- 個数の制限なし。
- Systemic therapyも考慮する。

### 全脳照射は悪なのか？

以前は、転移数に関わらず全脳照射が施行されていたが、全脳照射後の認知機能低下が問題視されている。海馬を避けた全脳照射や、メマンチン（NMDA 受容体拮抗薬）を内服するなど、認知機能低下防止策が施されるようになってきた。現在、多発脳転移を対象とし、海馬回避全脳照射＋メマンチン内服群と SRS 単独群の比較研究（予後比較、認知機能比較）が施行されており（ROBERGE, David, et al. Neuro-oncology, 2017, 19.Suppl 6: vi49.）、この結果によっては現在の標準治療（図9）が更に変わる可能性がある。

### 脳転移への定位放射線治療 まとめ

以上、脳転移への定位放射線治療について概説した。まとめを図10に示す。

### III. 脊椎転移

2020年4月、「直径5cm以下の転移性脊椎腫瘍」が体幹部定位放射線治療（SBRT）として保険収載された。脊椎転移治療上のSBRTのメリットおよび特徴的な副作用を概説する。

- 脊椎転移治療上のSBRTのメリットを、①局所制御、②疼痛コントロール、③再照射の3点から解説する。
- ①孤立性腫瘍、脊髄圧迫例、放射線抵抗性腫瘍に対しSBRTは局所制御の点で良好なアウトカムを示す。
  - ・孤立性腫瘍の適格基準を図11に示す。
  - ・脊髄圧迫例の標準治療は手術＋外照射だが、外照射の局所制御率は1年局所進行率70%と

成績が悪い（KLEKAMP, J.; SAMII, H. Acta neurochirurgica, 1998, 140.9: 957-967.）。局所制御率向上を目指したSBRTが報告されている（図12）。

- ・肉腫、腎癌、悪性黒色腫などの放射線抵抗性腫瘍では一回高線量治療が良好な予後を示す（図13）。
  - ②疼痛制御率は、SBRT初回照射後で54%、再照射後で65-81%と報告されている（図14）。
  - ③再照射時もSBRTは良好なアウトカムを示す（図15）。
  - 特徴的な副作用としては、圧迫骨折（発現率13.9%との報告有）、脊髄炎（発現率1.2%との報告有）、食道炎（ $\geq$ Grade 3 acute/late toxicityの発現率6.8%との報告有）などが挙げられる。
- 以上、脊椎転移への定位放射線治療について概説した。まとめを図16に示す。

### IV. 定位放射線治療を Subspecialty に持つという選択

以下、個人的な考えをお伝えする。

- ・脳転移・脊椎転移は個人差が大きく、最適な治療は症例毎に考える。また、全身療法が目覚ましい進化に伴い、癌種毎の治療法の理解が必要である。
- ・放射線治療は摘出術と異なり、効果や副作用が照射後しばらくしてから現れる。照射する前にしっかりと治療計画を吟味し、反省はしても後悔はしないプランニングを心がけたい。
- ・標準的治療でない例も多くある。治療を請け負う以上、

図7 JCOG0504 臨床試験

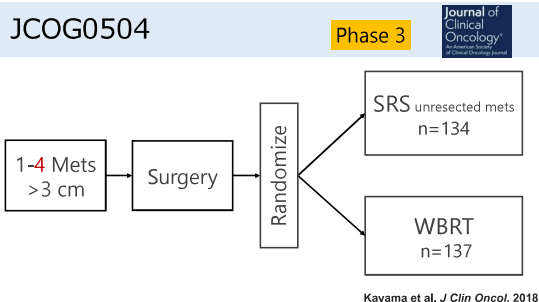


図8 摘出腔 SRS で考えるべきポイント

#### Resection cavity SRS

- ✓いつ? Interval from surgery
- ✓どのように? CTV contouring
- ✓どのくらい? Dose

図9 個数とサイズで考える標準治療チャート

#### 個数とサイズで考える標準治療

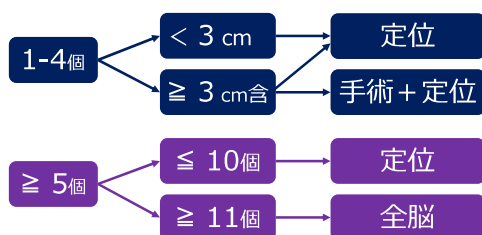


図10 脳転移放射線治療 まとめ

#### 脳転移 まとめ

何個までできるの？	何cmまでできるの？
<ul style="list-style-type: none"> <li>・1個 vs 2-4個 VS 5個以上</li> <li>・JLKG 0901</li> <li>・各種ガイドライン変更</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Staged SRS</li> <li>・Hypofractionated SRS (SRT)</li> <li>・Neoadjuvant SRS</li> </ul>
肉眼的全摘出で終わっていないか？	全脳照射は悪なのか？
<ul style="list-style-type: none"> <li>・術後照射 WBRT or SRS</li> <li>・NCCTG N107C/CEC-3</li> <li>・JGOG 0504</li> <li>・摘出腔照射の必要性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RTOG 0614 (Memantine VS Placebo)</li> <li>・RTOG 0933 (HA-WBRT VS WBRT)</li> <li>・NRG CC001 (HA-WBRT+M VS WBRT+M)</li> <li>・CE.7 (SRS VS HA-WBRT+M)</li> </ul>

責任をもって効果と副作用双方を診る覚悟を決める。

- 「定位放射線治療を専門とする脳神経外科医が最も転移性脳腫瘍患者をしっかりと診ている」という気概を持って診療にあたっている。

- 現在、脳神経外科医の中で定位放射線治療の専門医制度はないが、日常診療の中で定位放射線治療に興味を持ち、実施施設を見学するなどの工夫からきっかけをつかんで頂ければと願っている。

**図11 骨転移 SBRT 適格基準**

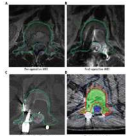
ASTRO GUIDELINE		適格基準
PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR BONE METASTASES: AN ASTRO EVIDENCE-BASED GUIDELINE		
Characteristic	Inclusion	
Radiographic	1) Spinal or paraspinous metastasis by MRI (50, 51) 2) No more than 2 consecutive or 3 noncontiguous spine segments involved (50-53)	• 連続1-2椎体 or 非連続3椎体 • 病理学的な悪性所見の証明
Patient	1) Age $\geq$ 18 y (50, 54) 2) KPS of $\geq$ 40-50 (50, 51, 54, 55) 3) Medically inoperable (or patient refused surgery) (50, 51)	• オリゴ転移 or 骨転移のみ
Tumor	1) Histologic proof of malignancy (50, 51, 56) 2) Biopsy of spine lesion if first suspected metastasis 3) Oligometastatic or bone only metastatic disease (50)	• 以前の照射が45 Gy未満 • 術後残存腫瘍の確認
Previous treatment	Any of the following: 1) Previous EBRT <45-Gy total dose 2) Failure of previous surgery to that spinal level (50-52) 3) Presence of gross residual disease after surgery	

Lutz et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011

**図12 脊椎転移 SBRT 有効性**

Postoperative Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Spine Metastases: A Critical Review to Guide Practice **Syst. review**

12 articles, n=426  
 局所制御率 : 88.6% (70-100%)  
 術後歩行可能率 : 100%  
 疼痛制御率 : 92-100%



Redmond et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016

**図13 放射線抵抗性腫瘍への一回高線量治療**

原発	線量	局所制御	論文
肉腫	24-28.5 Gy/1-3 fr.	87.9% @1y	Folkert et al. <i>IJOBP.</i> 2014
	24 Gy/2 fr.	83.5% @1y 66.2% @2y	Thibault et al. <i>JNS Spine.</i> 2014
	24 Gy/SRS	82% @1y	Ghia et al. <i>JNS Spine.</i> 2016
27 Gy/3 fr. 30 Gy/5 fr.	68% @2y		
腎癌	SRS	95% @1y, 86% @2y	Gerszten et al. <i>Stereotact Funct Neurosurg.</i> 2005
	multifraction	71% @1y, 55% @2y	
悪性黒色腫	17.5-25 Gy/1 fr.	75% @1y	

**図14 疼痛コントロール**

Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review **JNS Spine Syst. review**

• 初回照射SBRT, 14 articles, n=1024  
 • Complete response **54%** Husain et al. *J Neurosurg Spine.* 2017

Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review

• 再照射SBRT, 9 articles, n=467  
 • **65-81%** Myrehaug et al. *J Neurosurg Spine.* 2017

**図15 脊椎転移再照射 SBRT 有効性**

Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review **JNS Spine Syst. review**

- 再照射SBRT, 9 articles, n=467
- Local control : 76 (66-90)%
- Pain improvement : 65-81%
- VCF rate : 12 (0-22)%
- Radiation induced myelopathy: 1.2%

Myrehaug et al. *J Neurosurg Spine.* 2017

**図16 脊椎転移 SBRT まとめ**

脊椎転移 まとめ	
保険収載された	脊椎転移に対するSBRT メリットは？
<ul style="list-style-type: none"> <li>2020年4月～</li> <li>「5 cm以下の脊椎転移」</li> <li>「オリゴ転移」</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>局所制御</li> <li>疼痛コントロール</li> <li>再照射</li> </ul>
SBRTの特徴は？	副作用
<ul style="list-style-type: none"> <li>リスク臓器の被ばく線量軽減</li> <li>高線量照射可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>圧迫骨折</li> <li>食道炎</li> <li>脊髄炎</li> </ul>

以上

放射線治療の安全性について：  
 放射線療法 (Accuray 製品を通じて実施される放射線療法を含む) における副作用のほとんどは、軽度で一時的なものであり、その多くは疲労、悪心、皮膚刺激などです。しかしながら、重症な副作用を伴う場合もあり、疼痛や正常な身体機能の変化 (例えば、泌尿器や唾液の機能の変化)、生活の質の悪化、永続的な損傷、さらに死亡につながる場合があります。副作用は、放射線治療中または治療直後に生じる可能性も、治療後、年月を経てから生じる場合もあります。副作用の性質や重症度は多くの要因に依存しており、治療対象である腫瘍の大きさや位置、治療手技 (例えば照射線量)、患者の全身症状などに依存することが例として挙げられます。

製造販売元・お問い合わせ先

**アキュレイ株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町 2-2-1 新大手町ビル 7階  
 TEL : 03-6265-1526 FAX : 03-3272-6166 www accuray.co.jp  
 ©2021 Accuray Incorporated. All Rights Reserved. AJMKT-CK57(2010)-2101

