日本脳神経外科学会 第81回学術総会

アフタヌーンセミナー2746

日時: 2022年9月29日(木)

¥ 長 国際医療福祉大学医学部 脳神経外科 統括主任教授 松野 彰 先生



演題

定位放射線治療の頭蓋内良性疾患に対する 効果と役割:subspecialty としての魅力





はじめに

本セミナーでは定位放射線治療の頭蓋内良性疾患に対する効果と役割、および、subspecialty としての魅力について紹介する。

■ I. 定位放射線治療

定位放射線治療は Narrow beam で集中的に治療する 放射線治療で、患者あるいは患者に連結された座標系を 用い、照射中心精度が 1 mm 以内と定義されている。ガンマ線を用いるガンマナイフ(GK、エレクタ社)、エックス線を用いるサイバーナイフ(CK、アキュレイ社)、 ZAP-X(千代田テクノル社)などがある。

なお、一回照射を Stereotactic radiosurgery (SRS)、分割照射を Stereotactic radiotherapy (SRT) と呼称する。頭蓋にピン固定するガンマナイフは SRS メインであったが、近年はピン固定不要のガンマナイフもあり、ガンマナイフが SRT に歩み寄ってきている印象がある。本講演では SRS、SRT をまとめて定位放射線治療と呼ぶ。

また、エックス線とガンマ線は波長領域に重複があり (エックス線: 10^{-8} - 10^{-12} m、ガンマ線: 10^{-8} m)、効果 はほぼ同じである。

■ II. 適応となる主な頭蓋内疾患

定位放射線治療の適応となる主な頭蓋内疾患を図1に示す。ほかにもグリオーマなどの治療にも用いられる。

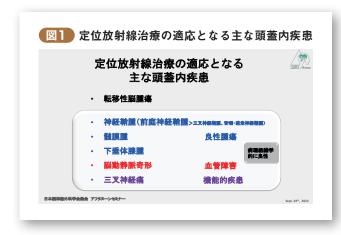
頭蓋内良性疾患は手術で全摘出できれば根治可能で、無事に完遂すれば患者には福音であり外科医の達成感も大きい。しかし、周囲の脳や脳神経、血管に近接/巻き込み/埋没している場合、手術による症状の増悪、感染・出血などのリスクがあり、全摘出が困難・危険な例も多い。

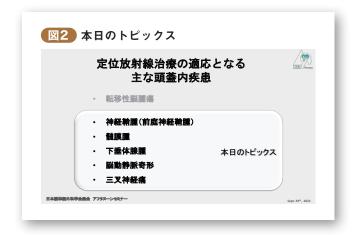
本日は頭蓋内良性疾患に対する定位放射線治療の効果について概説する(図 2)。

■ III. 神経鞘腫(前庭神経鞘腫)

聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)に対しては辺縁線量12-13 Gy/1 fr、または18 Gy/3 fr を照射する。ガンマナイフ、サイバーナイフとも効果はほぼ同等である。照射後、半年から3年後に一過性の膨隆があるという特徴がある(図3左)。自験例の10年間の局所制御率は約94%と再発は抑制された。文献でも同様の高い制御率が報告されているが、直径が2.5 cm以上または神経線維腫症2型(NF2)では制御率が低くなることが報告されている(図3右)。

自験例の診断画像を**図4**に示す。腫瘍の縮小が確認される。副作用としては、顔面神経麻痺はまれであり、三叉神





経障害は一過性のものが多いと報告されている。加齢による影響もあるが、長期間の有効聴力保存は 20% 程度と報告されている。サイバーナイフ治療では、4,5年の経過観察時点で聴力保存 70-80% との報告があり、今後の長期観察結果の報告が待たれる(図 4)。

定位放射線治療後の神経鞘腫再増大の危険因子として、平均径や体積が大きいことが報告されている(平均径>2.5 cm, 体積>10 mL(径2.7 cmに相当))。自験例でも定位放射線治療後の再手術を行った4例全例が治療前体積10 mL以上であった。なかには、2 度目の摘出手術後、術後2ヶ月後に再増大し、サイバーナイフ治療を依頼されたという厳しい症例も経験した。

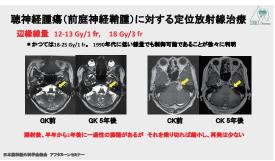
神経鞘腫の留意すべき特徴として、定位放射線治療後の

一過性膨隆がある。自験例ではガンマナイフ、サイバーナイフ治療ともに発現するが、ガンマナイフ治療後のほうがや多いという印象を受ける(図 5)。

顔面神経機能の温存のための留意事項だが、聴神経腫瘍の前方で、上~下面に顔面神経が走行することが多いので、腫瘍の前面には控えめに治療を行ったほうが良い。脳神経外科領域の解剖知識が重要であるため、脳神経外科医が治療を行うことが望ましいと考える。

顔面神経機能の温存に向けた工夫、有効聴力温存に向けた工夫をそれぞれ図6、図7に示す。有効聴力温存はなかなか困難だが、蝸牛への照射量を抑制することが重要と報告されている。

図3 聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)に対する定位放射線治療(左:臨床画像、右:局所制御率)

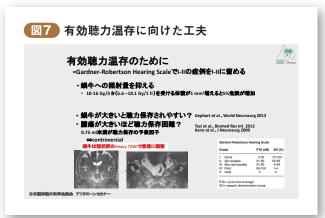




聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)に対する定位放射線治療 「Sing 本格腫瘍(前庭神経鞘腫)に対する定位放射線治療 「Sing 本格腫瘍(前庭神経鞘腫)に対する定位放射線治療 「Sing 本格 (Sing Action Cit を) (Sing Action C







■ IV. 髄膜腫

髄膜腫に対する定位放射線治療では、聴神経腫瘍よりも 強い線量を照射する。また、長期予後は聴神経腫瘍とは異 なり、数年後、徐々に再発例が増加する (図8)。

『脳ドックの治療ガイドライン 2014』では、髄膜腫の 治療選択として、無症候の場合は経過観察、神経症状の改 善には手術が第一選択としている。なお、円蓋部髄膜腫は 定位放射線治療後に周囲に脳浮腫を生じやすいが、術後の 残存・再発への定位放射線治療ではほとんど脳浮腫は生じ ないと報告されている。そのため、定位放射線治療の適 用は術後再発、特に頭蓋底の髄膜腫が多い (図9)。自験 例でも 8-9 割が頭蓋底である。自験例の治療対象を図 10

に示す。

頭蓋底髄膜腫に対する定位放射線治療の報告は多くなさ れており、自験例と同様、腫瘍制御率は10年で90%前 後である。再増大危険因子、照射野外再発率を図 11 に示 す。ガンマナイフ、サイバーナイフ間で、照射野外再発率 の差はない。

頭蓋底髄膜腫に対する定位放射線治療の合併症は、神経 症状の増悪が 6-15.9% と報告されている。なお、視神経 周囲の髄膜腫に対し、20 Gy/4 fr、照射間隔を 24 時間以 上とした場合に視力温存と良好な局所制御が得られたと報 告されており(図12)、これらを参考に分割照射するこ とが多い。

図8 髄膜腫に対する定位放射線治療(左:臨床画像、右:局所制御率)

髄膜腫に対する定位放射線治療 辺緑線量 13-15 Gy/1 fr, 18-21 Gy/3 fr *Atypical, anaplastic meningiomal 16-18 Gy/1 fr., 21-27 Gy/3 fr 健膜腫(Gr.I):自験例

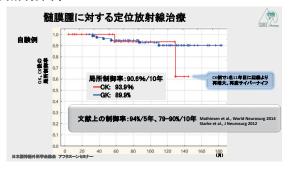


図9 髄膜腫の治療の選択

髄膜腫の治療の選択

・『脳ドックの治療ガイドライン2014』 無症候の場合は経過観察

> 修修号級強調面は視力障害を生じると同僚が困難なため予防的権出を推奪

- ・神経症状の改善には手術が第一選択 定位放射線では醋騰間の体積の着減はまれ。
- ・円蓋部髄膜腫は定位放射線治療後に周囲に脳浮腫を生じやすい ⇔術後の残存・再発へのSRSではほとんど脳浮腫は生じない。
- ⇒定位放射線治療の適用:術後再発、特に顕養底の髄膜腫が多い

図10 自験例の治療対象



・術後の再増大・再発

・手術未施行例: ・増大傾向のある頭帯底隙隙間

高齢者/手術を希望しない/将来の視神経圧迫の危険

>頭養内の平均径3 cm未満、体積10 mL未満

*頭蓋外への進展は合算しない

>神経症状改善を期しての治療は行わない > 症状の改善は顕善できないことを患者さんに説明

・手術が第一選択であることを再度説明・確認

図11 頭蓋底髄膜腫に対する定位放射線治療

頭蓋底髄膜腫に対する定位放射線治療

・ 定位放射線による腫瘍の制御塞:

PFS = 90.2-93% (5平) PFS =83-92% (10 年) ⇒10年で90%前後

ıwaı et al., J Neurosurg 2008 Kondziolka et al., Neurosurgery 2008 Han et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Pikis et al., Acta Neurochir 2010

/**(%**)

3-1高値、低い辺縁線量、高齢≥65歳、volume >10 mL 自購倒220名:3名で菓手街

2名: >18 ml. 1名: 欄に埋没(WHO gr.II?)しており、照射線量が低値

・照射野外再発: 2.75%(自験例)

再増大の危険因子

GK: 2,5%. CK: 3,3% ガンマナイフとサイバーナイフ間に差はない

図12 頭蓋底髄膜腫定位放射線治療の合併症

頭蓋底髄膜腫に対する定位放射線治療の合併症

·神経症状の増悪 6-15.9%

* 視神経周囲の髄膜腫に対し、20 Gy/4 fr、照射間隔を24時間 以上とし、視力温存、良好な局所制御が得られた。

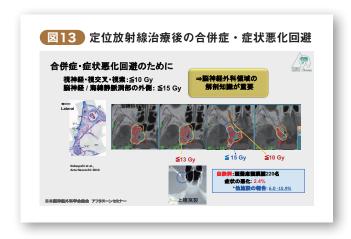
海綿静脈洞の外側壁には III ~ VI の脳神経が走行しているので、合併症・症状悪化の回避のためには同部位への線量を抑制することが重要である。外側壁には照射量を減ずることで自験例での症状悪化は 2.4%と他施設の報告よりも低値であった(図 13)。この治療も脳神経外科領域の解剖知識が重要であり、頭蓋底外科の先生方にとって親和性が高い所と考えている。

髄膜腫は内側から外側に進展するので、腫瘍外側や上方に脳神経があることが多い。この領域の線量は下げるようにする一方、内頸動脈の周囲は栄養血管もあるので強めに照射しているが、下垂体柄には注意が必要である(図14)。

こちらの臨床例では、腫瘍の内側には強めに、外側には 弱めに照射している。分割照射線量の換算は LQ モデルを 参考にしながら線量を決定している (図15)。脳幹部に接する髄膜腫も、中心線量を高くせず、外転神経、蝸牛、 聴神経などを脳神経解剖の知識を駆使して確認して照射を 行っている (図16)。

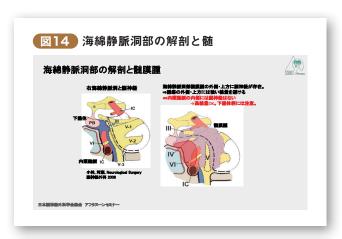
髄膜腫は悪性転化に注意を要するが、良性が多いとされる頭蓋底髄膜腫の再手術例の 25.0%に悪性転化があったと報告されている。ガンマナイフ治療後の髄膜腫の 2.2%が悪性転化したとの報告があるが、定位放射線治療の対象は再発髄膜腫が多く、悪性転化しやすい患者群であることを考慮すると、この 2.2%はむしろ低値との印象を受ける(図 17)。

定位放射線治療の後の悪性腫瘍発生の危険は低いので、 定位放射線治療の適応のある症例に対し経過観察・外科的 手術を選択すべきではないとの報告がある (図 18)。













■ V. 下垂体腺腫

下垂体腫瘍に対する辺縁線量は髄膜腫よりも高く設定する。局所制御率は良好だが、ホルモン産生の抑制効果はさほど高くないとされている(図19)。合併症は視野・視力障害が1%、下垂体機能低下が2.0-24.5%と言われている(図20)。線量の増加に伴い合併症発現が増加する傾向にある。下垂体腺腫治療では、腫瘍・海綿静脈洞の外側・辺縁に脳神経が存在することに十分な注意が必要である。

以上、頭蓋内良性腫瘍への定位放射線治療の役割は、脳神経外科手術後に残存/再増大した病変を低侵襲・安全に治療し、病変の再発を抑制すること、もしくは、安全な手術摘出の後、定位放射線治療を加え治療を完成させることと言える。

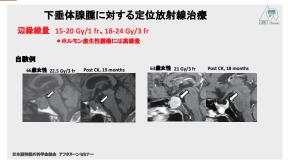
なお、当院では良性腫瘍へのサイバーナイフ治療はほぼ 全例を外来通院で行っている。

■VI. 動静脈奇形 (Arteriovenous Malformation, AVM)

辺縁線量は 18-20 Gy と高めに設定する (図 21)。自 験例成績を図 22 に示す。サイバーナイフでより高い閉 塞率を維持しているが、小型の AVM が多かったことも要 因と考えられる。懸念される再出血率は自験例では 3.9% (0.56% / 人・年)であった。合併症として不全麻痺 1 名 (1.9%)、一過性の神経症状が 7名(13%)に発現した。定 位放射線治療の脳浮腫は自験例で17名(31.5%)に発現し、 いずれも平均径 2 cm 以上で、分割照射を施行した治療で あった。現在では分割照射を行わないようにしている。

以上、AVM に対する定位放射線治療の役割は、(血管内) 治療後の残存 AVM の再出血抑制・病変消失、および、外 科治療では症状悪化が懸念される病変の治療と考える (図 23)。

図19 下垂体腺腫に対する定位放射線治療(左:自験例、右:局所制御率)



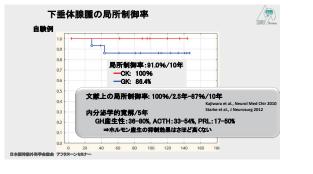
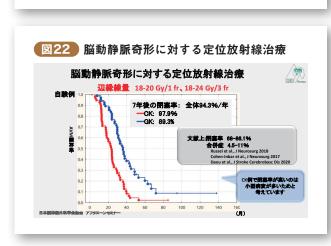
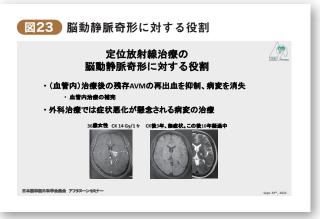


図20 下垂体腺腫定位放射線治療の合併症 下垂体腺腫に対する定位放射線治療の合併症 ・視野・視力障害:1% ・ で基体機能低下:2.0-24.5% ・ GKでは14Gでは28%、16G以上では25-32%との報告 ・ 平均5年の経過観察では24.5%。 ・ 下垂体柄<7.6 Gy, 下垂体<1.4 Gyがcutoff値 Chetal, J Neurourg 2018, Starke et al., J Neurourg 2012 定位放射線治療にご能介いただく時点ですでに示いてご得免療法を受けているかたが多く、 下垂体機能が開風となる印象はお実りありません







■VII. 三叉神経痛

三叉神経痛への定位放射線治療は、カルバマゼピンの効果不十分または高齢や合併症のため手術困難な患者さんに対して検討される。三叉神経痛には、神経ブロックを末梢神経やガングリオンに行っても疼痛がブロックされるという興味深い特徴がある。外部からの入力がいかに重要であるかを示唆している(図 24)。

定位放射線治療の照射部位は、ガンマナイフ治療では Root entry zone を狙うことが推奨されている。サイバーナイフ治療では三叉神経を 5-6 mm 長描出し、conformal に照射することが推奨されている(図 25 左)。定位放射線治療が疼痛という症状を改善しうるという珍しい疾患である。

定位放射線治療の成績は手術に劣ると言われている(定位放射線治療後の完全緩解率(薬物治療不要):56.3%(40-72%、中央値58%)、手術後の完全消失率:80%(直後80-95%、その後再発あり))。ただし、カルバマゼピンを併用すると緩解率は向上する。再発率は25%程度で、サイバーナイフ治療、ガンマナイフ治療ともほぼ同等である(手術後の再発率は9-39%)。合併症としての顔面のしびれ・知覚低下は11.8-18.8%と手術時の合併症発現率よりも高率であるが、死亡率は0%(手術では死亡率は0-1%と報告)で、出血・感染もない。これらを総合的に勘案すると、しびれ・知覚低下はあるものの、定位放射線治療は三叉神経痛治療においてそれほど悪くもないとの印象である(図25右)。





■VIII. 定位放射線治療の subspecialty としての魅力

定位放射線治療の subspecialty としての魅力について、図 **26** に示す。

定位放射線治療は、脳神経外科医の知識・経験を生かし、 手術と組み合わせて治療する点が興味深く、大きな魅力で ある。他の医師が治療・処置した(取り残した)腫瘍・病 変を治療し根治を目指すことができ、後輩や同僚と相談し ながら治療の一助としてサポートすることができる。

なお、定位放射線治療には、アプローチ困難な部位への 治療や栄養血管への照射など、頭蓋底外科・脳卒中外科・ 血管内治療との親和性が高いと考えられる。そのため、こ のような分野の先生方が subspecialty として定位放射線 治療に携わっていただけると大変望ましいと思われる。も ちろん、定位放射線治療は定位脳手術に通じる概念・手技 でもある。

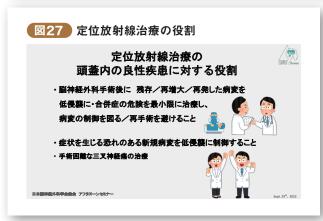
二番目の魅力として、定位放射線治療の患者さんへの負担の少なさが挙げられる。我々はサイバーナイフ治療は外来で行っている。また、治療に伴う感染、死亡、髄液漏、創部痛、審美的な問題はほぼない。患者さんの急激な症状増悪はまれであり、医師のストレスも少ないと言える。一方で、急速な病変の縮小もなく、早急な体積の縮小が必要

な病変には手術が優先される。別の言い方をすれば、緊急性が少ないため、例えば緊急手術のために呼び出されるといったこともない。さらに、画像、計画装置、放射線治療装置の今後の進歩も期待される分野である。当院のサイバーナイフシステムではシステムの更新後、計画時間が1/4程度に短縮され、進歩を実感した。治療計画に時間を費やせ、治療直前まで十分な吟味が行えることも魅力的である。

自身の経験から、定位放射線治療の learning curve が急峻であることは、これから定位放射線治療を subspecialty としてお考えの先生方にぜひお伝えしたい。 実際の装置で治療計画の訓練ができ、過去のデータも利用できるため、ベテランの医師の治療計画と比較し学ぶことができる。一名の患者さんに対して、複数の治療計画の作成・比較が可能なことも手術とは異なる。精密な手技の修得は不要であり、老眼・加齢性振戦があっても治療ができる。また、放射線被ばくはない。

最後に、定位放射線治療の頭蓋内良性疾患に対する役割、および本講演のまとめを図27、図28に示す。様々な subspecialty での経験が生かせる定位放射線治療は、もう一つの subspecialty として修得の価値のある技能・知識と考えている。







Q&A

- Q1. 海綿静脈洞近傍の腫瘍などでは走行する神経に留意 して照射線量に注意を払うが、内頸動脈に関しては どうか?
- A1. 照射後早期に内頸動脈閉塞を生じた患者さんはいなかった。髄膜腫症例で、無症候だが10年後に閉塞になった患者さんが1名いた。照射前から狭窄があり、徐々に閉塞したためか症状は生じなかった。また、頭頸部悪性腫瘍で、腫瘍が内頸動脈を巻き込み、内頸動脈壁を形成している場合などは腫瘍縮小に伴う治療後の大出血に注意が必要である。
- Q2. 聴神経腫瘍で嚢胞形成する腫瘍の場合、照射後も嚢 胞は残存するのか?
- A2. 嚢胞はほとんどの症例で縮小する。嚢胞がある場合、 嚢胞自体にも照射する。ふらつきなど、あまりにも 症状が顕著な場合は嚢胞を手術摘出することもあ る。
- Q3. 専攻医で専門医をこれから取得する立場だが、定位 放射線治療を実施するには解剖の詳細な知識が必 要だとすると、先に他の分野で経験を得たうえで、 subspecialty としての定位放射線治療を学んだほうが良いか?

- A3. 脳神経外科の専門医の知識があれば大丈夫と考える。まずは脳神経外科専門医を取得するのが良いと思う。サイバーナイフは全身に応用が利くため、大きめの病院に入ることが多い。そのような施設では放射線治療科の医師が主として治療を行っていることが多いので、脳神経外科医がいると非常に重宝される。ぜひ目指して頂きたいと思う。
- Q4. 三叉神経痛は照射後すぐに疼痛が緩和されるのか?
- A4. 自験例では3日目から疼痛が緩和された患者さん、3, 4ヶ月後から疼痛が緩和された患者さんの双方がおられた。半年ほどは改善が続く可能性がある。照射後の疼痛緩和が緩徐なことが、薬物併用を照射後すぐには中止できない理由の一つである。この点は患者さんもよく理解しておられ、照射後も疼痛の程度に応じて服用量をコントロールされている。
- **Q5.** subspecialty として非常に興味深い領域と思うが、 実際にはどのくらい勉強したら良いのだろうか?
- A5. 治療数の多い施設で 2、3 ヶ月から半年学習すれば、ほぼ独り立ちできる。複雑な症例は経験者の医師からのサポートを得つつ、日常診療を行えるようになると思う。

以上



放射線治療の安全性について:

が別様が高端の景と上によって、 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。