原　　著

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフによる2分割定位照射法に関する研究

五十川　瑞　穂
新潟大学脳研究所脳神経外科学分野
（主任：藤井幸彦教授）

Two-fractionated Stereotactic Radiotherapy for the Patients with Metastatic Brain Tumors by Gamma Knife

Mizuho ISOGAWA

Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, University of Niigata
(Director: Prof. Yukihiko FUJII)

要　旨

ガンマナイフによる転移性脳腫瘍の治療は多くの支持を受けて確立した方法となっている．本邦において広く普及した定位放射線治療装置であるガンマナイフによる大きな転移性脳腫瘍に対する2分割定位照射法の有効性ならびに安全性を検討し，その妥当性や認容性を明らかにすることを目的とした．腫瘍体積10cm^{3}を超える転移性脳腫瘍44例，48病変を対象とした．年齢23-83歳，男性24例，女性20例である．原発巣は肺癌12例，乳癌11例，大腸癌12例，その他9例である．Recursive Partitioning Analysisによるclass分布はclass Ⅰが0例，class Ⅱが7例，class Ⅲが37例と高齢かつ全身状態の不良例が大半であった．腫瘍体積は10-59.1cm^3（平均23.3cm^3）であった．1回照射線量は50％isodose 9-14Gy（中央値13Gy）で2日間の定位放射線照射を行った．その結果，全例全身状態および神経症状の悪化なく治療が行えた．本治療からの生存期間中央値は7.9ヶ月であった．治療時Karnofsky Performance Status（KPS）の中央値が50％であったのに対して，治療後最良KPS中央値は70％と改善した．2例は治療後縮小が見られず，腫瘍の進行性の増大を認めたが，その他の症例では全例で腫瘍の縮小効果を認めた．局所の追加治療が必要になったのは15例あり，定位放射線治療の追加が6例，摘出手術6例，全脳照射もしくは局所照射が3例であった．腫瘍周囲の正常脳に8Gy以上照射される体積は1.7-62.7cm^3（平均31.7cm^3）であり，通常の1回照射による治療を辺縁線量20Gyで行

Reprint requests to: Mizuho ISOGAWA
Department of Neurosurgery
Brain Research Institute Niigata University
1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku,
Niigata 951-8585 Japan

別刷請求先：〒951-8585　新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学脳研究所脳神経外科　　五十川 瑞 穂

ったと仮定した時に8Gy以上照射される体積と比して，平均63.4％減少できており，正常脳に対する過剰照射の負担を減らしている事が確かめられた．本研究では，ガンマナイフによる2分割定位照射法の有効性ならびに安全性を確認し，これまで定位手術的照射では制御困難であった10cm^{3}を超える大きな転移性脳腫瘍に対する治療法としての妥当性，認容性が高いことも明らかにできた．

キーワード：転移性脳腫瘍，定位放射線治療，分割照射，ガンマナイフ

はじめに

癌は1980年より我が国の死亡原因の第1位を占めている．平成17年度の癌による年間死亡者数は約32万人であった．日本における転移性脳腫瘍の頻度についての正確な統計は存在しないが，癌患者の剖検の報告では9～18％に転移性脳腫瘍が存在したという．MRIなどの画像技術の発展に伴い癌患者の20～40％に脳転移が認められるとの報告もある．分子標的薬の登場を始めとして集学的治療法が進歩した今日，癌患者の生存期間は延長し，その結果転移性脳腫瘍の頻度は更に増加していると考えられる．少なく見積もっても年間6～12万人の新たな転移性脳腫瘍患者が生じていると推測される[1)2)]．

転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療，ガンマナイフの有効性についてはすでに多くの報告があり確立された治療法となっている[3)－9)]．ガンマナイフは日本では1990年に導入され，1996年に健康保険での治療が認可された後急速に普及し，2011年現在56台が稼働している．ほぼ各都道府県に1台は存在している状況となっている．

ガンマナイフは適応に腫瘍の大きさという点で一定の制限があるものの，手術や数週間にわたる全脳照射と比較して全身状態や年齢という大きな制約には左右されにくい．また，予後の限られる担癌患者のQuality of life（QOL）という点を考慮すると，通常の治療は2泊3日の入院で行えることからガンマナイフは多くの癌治療に携わる医療者の注目を浴びた．新潟県においても1997年に北日本脳神経外科病院に導入され，新潟大学付属病院を中心に多くの症例を経験してきた．

ガンマナイフは腫瘍の大きさで適応に制限があり，一般に腫瘍径3cm，体積10cm^{3}を超える腫瘍をガンマナイフのみで制御することは困難である[7)10)－12)]．しかし前述したように全身状態が悪くても，高齢であっても治療が行えることから，転移性脳腫瘍が予後を規定する重要な因子となっている場合，その適応の拡大が期待されている．

本研究では，体積10cm^{3}を超える転移性脳腫瘍に対して考案したガンマナイフを用いた新しい2分割定位照射法の有効性並びに有用性，治療法の妥当性，認容性を明らかにすることを目的とした．

対象と方法

対象

対象は北日本脳神経外科病院で2011年7月までにガンマナイフによる2分割定位照射法（two-fractionated stereotactic radiotherapy：2-FSRT）で治療した10cm^{3}以上の病変をもつ転移性脳腫瘍症例44例（男性24例，女性20例），48病変とした（**表1**）．年齢は23～83歳（中央値60歳），原発巣の内訳は肺癌12例（27.3％）（小細胞癌3例，非小細胞癌9例），乳癌11例（25％），大腸癌12例（27.3％），胃癌2例（4.5％），その他7例（15.9％）であった．腫瘍体積は10～59.1cm^3（平均23.3cm^3）であった．治療時Karnofsky Performance Status（KPS）は20～100％（中央値　50％），Radiation Therapy Oncology Group（RTOG）によるRecursive Partitioning Analysis（RPA）のclass別分布はclass Ⅰ　0例（0％），class Ⅱ　7例（15.9％），class Ⅲ　37例（84.1％），であった．本2分割定位照射法に先立つ治療歴と

表１　全 44 症例治療前状態一覧
原発巣，治療時の Karnofsky Performance Status（KPS），Recursive Partitioning Analysis（RPA）class，１回照射線量，分割回数を示す．

年齢	性別	原発巣	治療時KPS	ＲＰＡ	１回線量(Gy)	分割回数
70	女	乳癌	20	Ⅲ	13	2
44	女	乳癌	70	Ⅱ	13	2
73	男	肺癌（扁平上皮癌）	30	Ⅲ	14	2
36	女	乳癌	50	Ⅲ	12.5	2
79	男	肺癌（腺癌）	50	Ⅲ	13	2
56	男	膀胱癌	50	Ⅲ	13	2
47	女	乳癌	40	Ⅲ	13	2
74	女	肺癌（小細胞癌）	90	Ⅱ	13	2
52	女	直腸癌	40	Ⅲ	14	2
70	男	原発不明癌	50	Ⅲ	12	2
23	女	胞巣状軟部肉腫	40	Ⅲ	14	2
60	女	乳癌	50	Ⅲ	13	2
54	女	肺癌（腺癌）	50	Ⅲ	13	2
70	男	盲腸癌	50	Ⅲ	11	2
59	男	大腸癌	40	Ⅲ	13	2
79	男	直腸癌	70	Ⅱ	13	2
58	男	下咽頭癌	60	Ⅲ	13	2
58	女	乳癌	40	Ⅲ	13	2
71	女	大腸癌	40	Ⅲ	13	2
40	女	乳癌	50	Ⅲ	13	2
64	男	肝細胞癌	70	Ⅱ	13	2
75	男	大腸癌	60	Ⅲ	13	2
48	女	甲状腺癌	50	Ⅲ	13	2
63	男	直腸癌	40	Ⅲ	13	2
52	女	直腸癌	60	Ⅲ	13	2
60	男	肺癌（小細胞癌＋扁平上皮癌）	40	Ⅲ	10	2
56	男	肺癌（大細胞癌）	50	Ⅲ	9	2
79	女	肺癌（腺癌）	60	Ⅲ	12	2
55	女	乳癌	50	Ⅲ	13	2
44	女	乳癌	50	Ⅲ	13	2
62	男	大腸癌	100	Ⅱ	13	2
83	男	大腸癌	50	Ⅲ	12	2
64	男	胃癌	80	Ⅱ	13	2
46	女	肺癌（腺癌）	50	Ⅲ	13	2
72	女	乳癌	40	Ⅲ	13	2
49	女	乳癌	50	Ⅲ	13	2
53	男	胃癌	40	Ⅲ	12	2
63	男	肺癌（腺癌）	50	Ⅲ	13	2
55	男	直腸癌	40	Ⅲ	13	2
62	男	肺癌（扁平上皮癌）	50	Ⅲ	9.5	2
62	男	肺癌（腺癌）	100	Ⅱ	11.5	2
77	男	肺癌（小細胞癌＋扁平上皮癌）	50	Ⅲ	10.5	2
54	男	直腸癌	50	Ⅲ	9.5	2
72	男	直腸癌	40	Ⅲ	13	2

しては化学療法27例，腫瘍摘出術4例，ガンマナイフによる定位手術的照射（stereotactic radio-surgery：SRS）3例，全脳照射1例であった．

治療計画と照射法

ピン固定部位に局所麻酔後 Leksell G Frame（エレクタ社）を頭部に装着した．疼痛・不安軽減のため適宜 Neuroleptanalgesia（diazepam and pentazocine）を併用した．フレーム装着後造影CT，造影MRIを施行し，Leksell Gamma Plan（エレクタ社）上で治療計画を行い，装置は Gamma Knife model B（エレクタ社）（1997年10月～2003年8月），その後は Gamma Knife model C（エレクタ社）（2003年8月～2011年）を用いて照射した．病変に対して2日間続けて2回の照射を行った．2日間フレームを装着したままとなるためCT，MRIの検査前後，回診時にピン固定部位にゆるみがないかを確認した．治療2日目はMRI T2WIを撮像しフレームのずれがないかを確認後照射した．治療体積は造影MRIで造影される部分をtargetとし，Planning Target Volume（PTV）はGross Tumor Volume（GTV）と等しくし，marginは設定しなかった．

線量設定

照射線量については，通常の分割照射において線量と組織の反応を研究するためのLinear quadratic modelをそのまま1回照射や寡分割照射に当てはめることには問題があるが，その他に適切な指標となるものがないため，linear quadratic formulaを用い，転移性脳腫瘍のα/βを10と仮定して算出し，一回照射線量は50％ isodose 9-14Gy（中央値13Gy）とした[13)-15)]．先行する放射線照射がなく，病変の近傍に合併症の危険の高い神経組織が存在しない場合は1回照射線量を13Gyまたは14Gyとした．linear quadratic formulaを用いて算出すると，13Gyを2回照射した場合1回照射で19.96Gyほぼ20Gyに相当することから線量を決定した．照射歴があるもしくは脳幹部・視神経など重要組織近傍に病変が存在する，またはPTVが著しく大きい例では適宜線量を減らした．

分析法

生存期間，KPSの変化，病変の体積の変化，神経死予防率について後方視的に検討した．2分割定位照射法における病変周囲の正常脳組織に対する影響を考えるために8Gyと5.4Gy以上照射される正常脳の体積を測定し，同一病変をSRSで

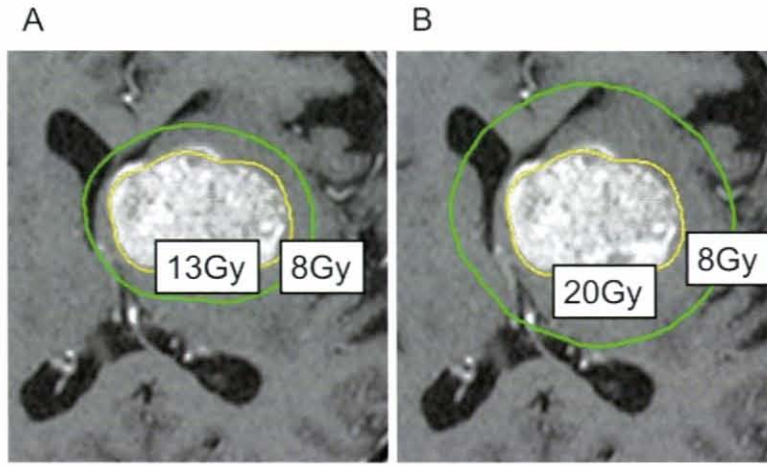

図1　一回照射線量50％ isodose 13Gyの線量分布と，仮想20Gy照射時の線量分布
各々の8Gy以上照射される周囲正常脳の体積は，A：25cm^3，B：67cm^3．

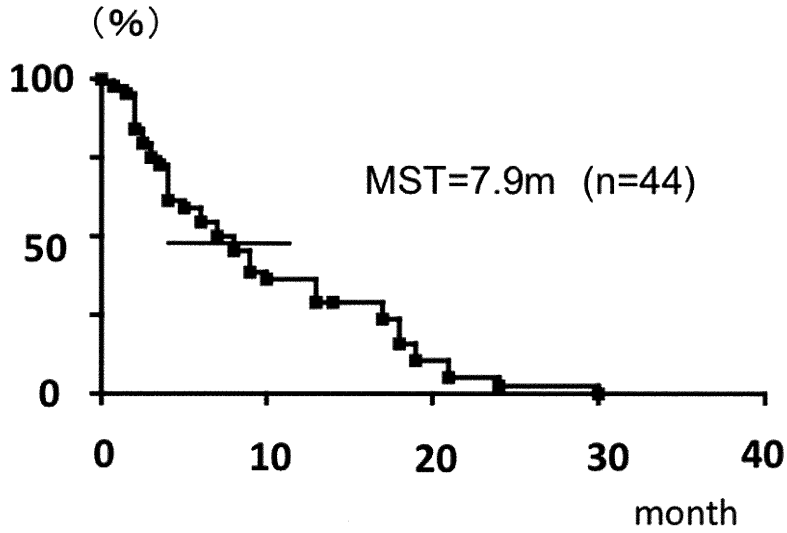

図2　44症例のガンマナイフ2分割照射法治療後のKaplan-Meier生存曲線
中間生存期間（MST）は7.9ヶ月（縦軸は生存率，横軸は期間月数）.

20Gyの辺縁線量で治療すると仮定した場合に8Gy以上照射される正常脳の体積と比較検討した（**図1**）. linear quadratic formulaを用いて正常脳組織のα/βを2と仮定して計算すると，5.4Gyを2回照射した場合ほぼ8Gyを1回照射したことに相当することからその値を設定した. 生存期間は治療開始から死亡日までとし，生存者については治療開始から最終観察日までとした.

結　　果

全身状態，神経症状の悪化で治療を完結できなかった症例はなく，また44例中全例で2日目のMRI検査の結果フレーム装着にずれは認めず，正確な分割照射が可能であった.

全症例の治療後生存期間中央値は7.9ヶ月であった（**図2**）. RPA class別生存期間中央値はclass Ⅱ　15.4ヶ月，class Ⅲ　7.9ヶ月であった. 治療時のKPS中央値は50％であったのに対し，治療後最良KPSは30～100％で中央値は70％と改善していた.

治療後画像経過を追えた38例42病変において，腫瘍径に縮小を認めたものは36例40病変（95.2％）であった. **図3**および**図4**に代表例を呈示する. 2例2病変（4.8％）では縮小せず進行性に増大し，2例とも治療後約2ヶ月で死亡した. 1例は胞巣状軟部肉腫の転移した23歳の女性で治療時腫瘍体積は32.1cm^{3}であった. もう1例は下咽頭癌からの転移の58歳の男性で治療時腫瘍体積は30.1cm^{3}であった.

腫瘍体積を測定できた32例36病変の腫瘍が最も縮小した時点での腫瘍体積縮小率｛(治療前腫瘍体積－治療後最小腫瘍体積)/治療前腫瘍体積｝×100は5.8％～99.1％で平均59.8％であった. 腫瘍が最も縮小するまでの期間は平均4ヶ月であった.

局所への追加治療は15例に行われた. ガンマナイフによるSRS 3例，2-FSRT 3例，手術的摘出6例，全脳照射2例，通常の局所照射1例であった（**表2**）. 摘出術を行った6例中1例は画像上照射部周囲に出血を伴う嚢胞性変化を認め，神経症状を来したため手術を行った（**図5**）. 病理組織では腫瘍細胞は認めず壊死組織のみであった. その他の追加治療はすべて局所の再増大に対して行

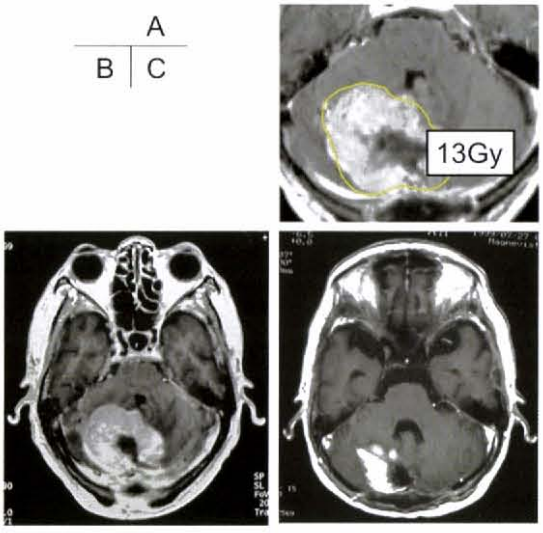

図3　70歳，女性．乳癌の小脳転移症例
腫瘍体積 39.2cm³．治療時 Karnofsky Performance Status（KPS）20％．辺縁線量 13Gy を2回照射．治療後最良 KPS 60％．2ヶ月後 MRI では腫瘍の縮小を認めた．（A：治療時線量分布，B：治療前頭部造影 MRI，C：治療後2ヶ月頭部造影 MRI）

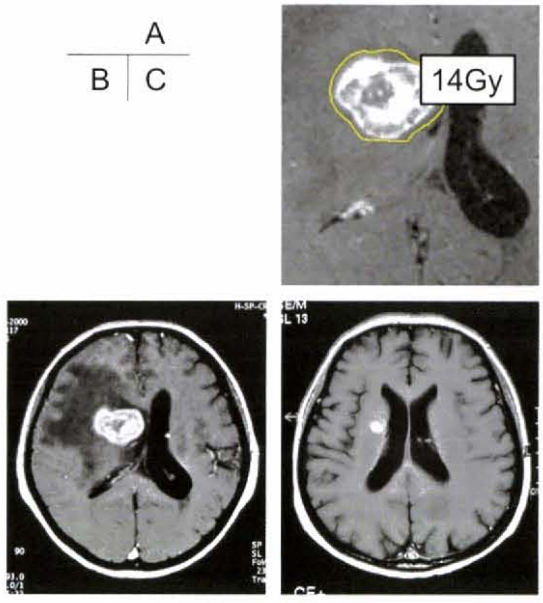

図4　52歳，女性．直腸がんの脳転移症例
腫瘍体積 15.3cm³．治療前 Karnofsky Performance Status（KPS）40％．辺縁線量 14Gy を2回照射．治療後 KPS 100％と改善．4ヶ月後頭部 MRI では著明な腫瘍の縮小を認めた．（A：治療時線量分布，B：治療前頭部造影 MRI，C：治療後4ヶ月頭部造影 MRI）

った．

すべての頭蓋内疾患を原因とする死亡を神経死と定義すると，1年での神経死予防率は 71.8％であった．

治療時 8Gy 以上照射された腫瘍周囲の正常脳の体積は 1.7cm³ ～ 62.7cm³（平均 31.7cm³），また 5.4Gy 以上照射された正常脳の体積は 13.2cm³ ～ 159.6cm³（平均 77.8cm³）であった．同じ病変を辺縁線量 20Gy で SRS を行うと仮定した場合 8Gy 以上照射される腫瘍周囲の正常脳の体積を測定すると 15.3cm³ ～ 280.2cm³（平均 88.8cm³）となった．正常脳の高線量照射体積縮小率（1-実際の治療で 8Gy 以上照射された正常脳の体積/辺縁線量 20Gy で SRS を行うと仮定した場合 8Gy 以上照射される正常脳の体積）× 100 は 47 ～ 91％（平均 63.4％）であった（**表3**）．同様に 8Gy を 5.4Gy に変えてその照射体積縮小率（1-実際の治療で 5.4Gy 以上照射された正常脳の体積／辺縁線量 20Gy で SRS を行うと仮定した場合 8Gy 以上照射される正常脳の体積）× 100 を計算するとその平均は 10.7％であった．

考　　察

近年，抗がん剤や分子標的薬の進歩に伴い癌患者の生存期間が延長したことから転移性脳腫瘍は増加傾向にある．また，MRI 機器の普及と性能の向上によりその発見率も増加している．転移性脳腫瘍患者の平均余命は4ヶ月程度といわれているが，余命の限られる担癌患者の QOL を著しく損なうことから，転移性脳腫瘍は癌治療医の大きな課題となっている．残念ながら転移性脳腫瘍の治療に関するエビデンスは少なく，その大半は脳神経外科医より放射線治療医の努力によるものである．

表2　全44症例の結果一覧

Recursive Partitioning Analysis（RPA）class，治療前後 Karnofsky Performance Status（KPS），局所追加治療の有無，治療後生存期間，死亡原因を示す．SRS：stereotactic radiosurgery，2-FSRT: two-fractionated stereotactic radiotherapy，m：month

症例	年齢	性別	原発巣	RPA	治療時KPS	治療後KPS	局所の追加治療	治療後生存期間(m)	死亡原因
1	70	女	乳癌	Ⅲ	20	60	4ヶ月後SRS	19.0	脳
2	44	女	乳癌	Ⅱ	70	90		17.9	全身
3	73	男	肺癌	Ⅲ	30	50	4ヶ月後全脳照射	6.5	脳
4	36	女	乳癌	Ⅲ	50	70		3.1	脳
5	79	男	肺癌	Ⅲ	50	70		8.5	脳
6	56	男	膀胱癌	Ⅲ	50	100	4ヶ月後手術	13.2	全身
7	47	女	乳癌	Ⅲ	40	50		2.7	全身
8	74	女	肺癌	Ⅱ	90	100		18.1	全身
9	52	女	直腸癌	Ⅲ	40	100		21.3	全身
10	70	男	原発不明癌	Ⅲ	50	90		2.5	全身
11	23	女	胞巣状軟部肉腫	Ⅲ	40	30	（進行し，追加治療不可）	2.7	脳
12	60	女	乳癌	Ⅲ	50	60		17.4	全身
13	54	女	肺癌	Ⅲ	50	60		2.2	全身
14	70	男	盲腸癌	Ⅲ	50	70		4.0	全身
15	59	男	大腸癌	Ⅲ	40	60		4.2	全身
16	79	男	直腸癌	Ⅱ	70	100		7.0	全身
17	58	男	下咽頭癌	Ⅲ	60	60	（進行し，追加治療不可）	2.3	全身
18	58	女	乳癌	Ⅲ	40	70		18.2	全身
19	71	女	大腸癌	Ⅲ	40	70	6ヶ月後局所照射	9.9	全身
20	40	女	乳癌	Ⅲ	50	80	2ヶ月後手術	5.9	全身
21	64	男	肝細胞癌	Ⅱ	70	70		3.4	脳
22	75	男	大腸癌	Ⅲ	60	90		2.4	全身
23	48	女	甲状腺癌	Ⅲ	50	50		7.9	全身
24	63	男	直腸癌	Ⅲ	40	50		0.7	全身
25	52	女	直腸癌	Ⅲ	60	60	4ヶ月後手術	9.3	脳
26	60	男	肺癌	Ⅲ	40	70		5.2	全身
27	56	男	肺癌	Ⅲ	50	50		9.3	脳
28	79	女	肺癌	Ⅲ	60	90		4.3	全身
29	55	女	乳癌	Ⅲ	50	70	7ヶ月後SRS	9.0	全身
30	44	女	乳癌	Ⅲ	50	100	8ヶ月後SRS	30.5	全身
31	62	男	大腸癌	Ⅱ	100	100	5ヶ月後手術	18.8	全身
32	83	男	大腸癌	Ⅲ	50	100		3.6	全身
33	64	男	胃癌	Ⅱ	80	90		3.9	全身
34	46	女	肺癌	Ⅲ	50	100		16.9	全身
35	72	女	乳癌	Ⅲ	40	100	8ヶ月後 2-FSRT	24.0	脳
36	49	女	乳癌	Ⅲ	50	90	9.5ヶ月後手術	21.5	全身
37	53	男	胃癌	Ⅲ	40	70	3ヶ月後 2-FSRT	4.3	全身
38	63	男	肺癌	Ⅲ	50	80	6ヶ月後全脳照射	7.9	脳
39	55	男	直腸癌	Ⅲ	40	60	3ヶ月後手術	14.0	全身
40	62	男	肺癌	Ⅲ	50	60	9ヶ月後 2-FSRT	13.1	全身
41	62	男	肺癌	Ⅱ	100	100		15.4	生存中
42	77	男	肺癌	Ⅲ	50	50		1.5	全身
43	54	男	直腸癌	Ⅲ	50	80		12.8	生存中
44	72	男	直腸癌	Ⅲ	40	50		1.8	全身

ガンマナイフは短期間の入院で治療ができ，全身状態に関する適応の制限も少ないことから，この20年あまり転移性脳腫瘍治療の担い手としての役割を果たしてきた．主に全脳照射の困難な症例や全脳照射を既に行った症例の追加治療として行われてきた．この数年の新規定位放射線治療装置の進歩には目を見張るものがあり，IMRT（Intensity modulated radiation therapy）が行える放射線技術は当然転移性脳腫瘍においても有用と考えられ，その発展に期待を寄せるところであるが，現在のところまだ充分に普及しているものではない[16]．本邦ではガンマナイフ治療装置が普及し，地域医療におけるその役割は大きく，増加傾向にある転移性脳腫瘍患者の治療になくてはならない存在と

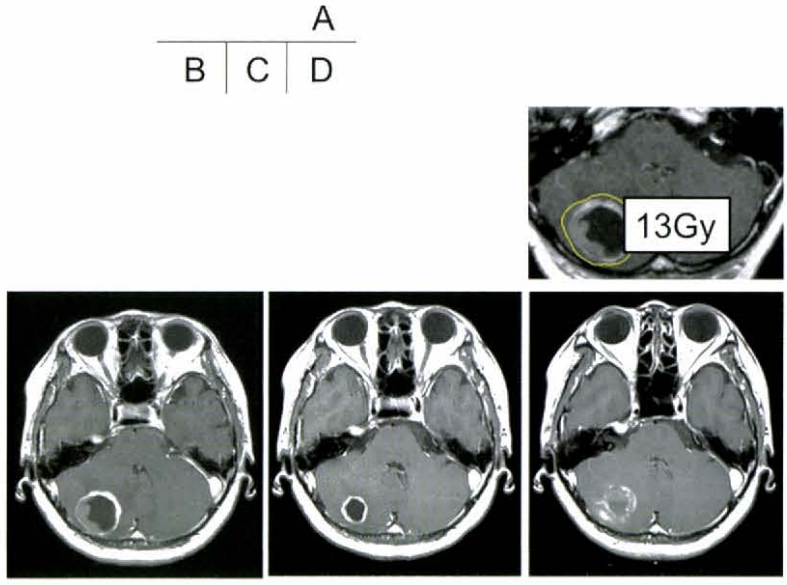

図5　49歳，女性．乳癌の小脳転移症例
腫瘍体積 10cm³．治療時 Karnofsky Performance Status KPS）50％．辺縁線量 13Gy を2回照射．治療後 KPS は 90％．頭部 MRI でも腫瘍の縮小を認めたが，9.5ヶ月後の頭部 MRI では腫瘍内出血を認めた．摘出術が追加治療としてなされた．（A：治療時線量分布，B：治療前頭部造影 MRI，C：治療後5ヶ月頭部造影 MRI，D：治療後 9.5ヶ月頭部造影 MRI）

なっている．

転移性脳腫瘍の予後分類として RTOG から提唱された RPA が広く用いられている．これは全身状態，年齢，頭蓋外病変の状態によって予後を3段階に分類したものであるが，class Ⅰで7～20ヶ月，class Ⅱで4～7ヶ月，class Ⅲで2～3ヶ月程度と報告されている[17)－19)]．今回我々が対象とした RPA class Ⅱ/Ⅲの症例は全身状態不良例であり，新規定位放射線治療装置での治療を受けるための移動も困難な患者群であった．

これまでにも腫瘍径 3cm，体積 10cm³ を超える大きな転移性脳腫瘍に対して寡分割定位放射線治療（hypofractionated stereotactic radiotherapy：HSRT）を行った報告がいくつかある[20)－27)]．1日5-7Gy を5日間行うものや，1回 10Gy を2週間おきに3回行うものなどである．大きな病変を HSRT で治療する場合，分割回数を多くする，あるいは治療間隔を長くするほど周囲正常脳組織への影響という点では有利に働くが，全身状態も悪く，予後の限られる患者には長い治療期間や複数回の入院，移動は負担となる．

通常ガンマナイフで転移性脳腫瘍の治療を行う場合，腫瘍径 3cm，体積 10cm³ 以下の病変を対象に SRS を行う．小さい病変では 20～22Gy を SRS で照射しても影響を受ける周囲の正常脳組織も当然小さいので副作用を考慮する必要は少ないが，腫瘍径 3cm，体積 10cm³ を超える大きな病変では周囲正常脳組織への影響を充分に考慮する必要がある[14)28)29)]．

我々の行った2分割定位照射法では通常の SRS

表３　全44症例の腫瘍体積（A），仮想20Gy照射時の8Gy以上照射される正常脳の体積（Bcm^3），実際の治療時8Gy以上照射された正常脳の体積（Ccm^3），照射体積縮小率{(B－C)/B}×100を示す．

症例	A. 腫瘍体積	B.仮想８Gy照射体積	C .実治療時８Gy照射体積	D.照射体積縮小率
1	39.2	132.2	50.8	61.6
2	12.6	53.8	23.1	57.1
3	21.2	79.3	37.3	53
4	46.5	136.8	54.5	60.2
5	31.4	102.3	43.8	57.2
6	31.8	133	60.9	54.2
7	20.2	69.8	26.9	61.5
8	17.6	61.8	24.4	60.5
9	15.3	64.7	34.3	47
10	59.1	175	62.7	64.2
11	32.1	111.2	50	55
12	28.8	99.9	43	57
13	24.2	102.2	39.4	61.4
14	55.6	144.3	45.5	68.5
15	17.4	53.1	21.9	58.8
16	10.9	39.9	15.9	60.2
17	30.1	94.2	35.4	62.4
18	15	59.8	24.1	59.7
19	25	90.3	38.3	57.6
20	18.2	60.9	23.8	60.9
21	37.5	121.6	50.1	58.8
22	22.8	76.7	27.1	64.7
23	13.7	40	14.8	63
24	27.8	93.6	36.6	60.9
25	17.7	62.6	27.3	56.4
26	14.7　12.9　11.9	158.3	33.7	78.7
27	13.8	15.3	1.7	88.9
28	11.7	49.1	14.5	70.5
29	10.2	35.9	14.6	59.3
30	11.1	39.6	16.1	59.3
31	25.8	93.4	29.9	68
32	17.2	128.7	49.6	61.5
33	18.2	89.1	35.3	60.4
34	15.5	51.5	19.6	62
35	16　10.5	103.5	40.2	61.2
36	10	39.2	17.1	56.4
37	26.3	104.6	38	63.7
38	48.3	146.4	51.8	64.6
39	13.6	58.2	24.9	57.2
40	10.5	30	2.7	91
41	24.8	76.7	21	72.7
42	23.3	72.2	15.8	78.1
43	52.7　21.6	280.2	29.3	89.6
44	24.2	74.9	26.4	64.8

で治療した場合と同様の効果を期待して13-14Gyを連日照射する方針とした．近隣に重要組織のある病変をもつ症例や複数の病変を持つ症例の4例に関しては辺縁線量を1回10Gy以下とした．

定位放射線治療において腫瘍径や腫瘍体積から安全な処方線量を検討した報告は多いが，周囲正常脳組織への照射線量やその体積から安全性を検証した報告は少ない．放射線治療装置や個々の治療計画によっても線量分布が大きく異なり，一定の基準を設定することが困難なためと考える．本研究では周囲正常脳に対する影響も検討した．1回の照射線量を13-14Gy程度にすることによって同一病変を辺縁線量20GyでSRSを行った場合と比較すると，周囲正常脳組織への高線量照射体積を平均63.4％減らすことができた．1回の照射のみを考えると辺縁線量が少ない方が周囲正常脳の高線量照射体積も減るのは当然である．linear quadratic formulaを用いて正常脳のα/βを2と仮定して計算すると5.4Gyを2回照射すると1回照射で8Gy相当となる．このことから実際の治療で5.4Gy以上照射された周囲正常脳の体積と同一病変を20GyでSRSを行ったと仮定した場合に8Gy以上照射される正常脳の体積を同様に比較しても，実治療時の方がその体積を平均10.7％減らすことができていた．本研究では周囲正常脳組織に8Gy以上照射される体積を代表として用いた．しかし，1回4Gy以上においては遅発性の痴呆を起こす頻度が多くなるなど晩期有害事象が問題となる．本法は10Gy，5Gy以上照射される周囲正常脳組織の体積においても通常の1回照射と比べて減らすことができることからその意義は大きい[30)-32)]．

また本法においては治療間隔を24時間とした．これは全身状態が悪い患者にフレームを装着したまま過ごしてもらう負担軽減と安全性，治療の簡便性などから決定した照射間隔である．周囲正常脳組織への影響を考えると2回目の照射は病変の腫瘍細胞が再増殖に転ずるまでの間隔をおいた方がより副作用を減らすことが可能であるかもしれないが，現時点では充分な治療効果を得るための線量も，また実際に1回照射した後腫瘍細胞が再増殖に転ずるまでの期間も，最適な分割回数もわかっていない[33)]．期間をあけての複数回の照射は入院が多数回にわたることやガンマナイフの場合フレーム装着に痛みを伴うこともあり，全身状態が悪く予後も短い患者のQOLを考慮すると現実的には選択しづらい．

本法の効果としての腫瘍の早期縮小効果は95.2％に認められその有効性は確認された．治療後2ヶ月以降に再増大をきたした症例のうち6例で摘出術が施行された．病理組織上再発が5例で，放射線壊死は1例であった．原病の組織型に大きな片寄りがなく，RPA class Ⅱ/Ⅲのみという全身状態不良例のみからなる本対象患者群の治療後生存期間中央値が7.9ヶ月であったことからもその有効性は充分であると判断された．

今回の，腫瘍径3cm，体積10cm^{3}を超える転移性脳腫瘍に対する2分割定位照射法は，あくまでも癌患者のQOLを高めるための神経症状の緩和を目的としており，すべての転移性脳腫瘍患者に応用したり，拡大適応するべきものではない．癌患者は同じ組織型であったとしても進行度も異なれば，様々な治療に対する感受性もまた症例ごとに異なる．まさにtailor-madeな治療が必要なため柔軟な対応と工夫も必要となる．一方本研究のように全身状態不良対象群ではrandomized controlled studyを行いにくく，治療法の良否を決定づけるエビデンスを作ることも困難であるかもしれない．しかし新しいガンマナイフのExtend ProgramではHSRTが可能となることから，今回の結果が今後治療計画を立てる上で指標となり得るものと考える[34)]．

結　論

ガンマナイフによる分割定位放射線照射法の可能性について検討した．予後不良な腫瘍径3cm，体積10cm^{3}を超える転移性脳腫瘍に対するガンマナイフによる2分割定位照射法は有効かつ有用であり，また治療法として妥当であり，容認されることが示唆された．更に症例を増やし，分割回数や辺縁線量についての検討が必要と思われた．

謝　辞

この研究を行うにあたりご指導を賜りました新潟大学脳研究所脳神経外科学分野・藤井幸彦教授ならびにガンマナイフ治療にあたり直接ご指導を賜りました北日本脳神経外科病院院長・佐藤光弥先生，転移性脳腫瘍の病理から最新の治療まで丁寧にご指導下さいました新潟県立がんセンター脳神経外科部長・高橋英明先生に心から御礼申し上げます．

文　献

1）高橋英明，吉田誠一：転移性脳腫瘍ー分子標的薬，新規定位放射線治療時代の治療選択ー．脳神経外科速報 vol.20 no.12: 1390 - 1396, 2010.

2）厚生労働省：統計要覧．http://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/

3）佐藤光弥，吉田誠一，高橋英明：乳癌の脳転移に対するガンマナイフ治療の現状．乳癌の臨床 19: 27 - 40, 2004.

4）Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N and Kobashi G: Stereotactic radiosurgery plus whole - brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. A randomized controlled trial. JAMA 295: 2483 - 2491, 2006.

5）Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE. Schell MC, Werner - Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP and Curran WJ: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase Ⅲ results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 363: 1665 - 1672, 2004.

6）Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL and Souhami L: The American society for therapeutic radiology and oncology (ASTRO) evidence - based review of the role of radiosurgery for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 37 - 46, 2005.

7）Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, Ono J, Iuchi T, Nagano O and Yamaura A: Gamma knife surgery for brain metastases: indications for and limitations of local treatment protocol. Acta Neurochir (Wien) 147: 721 - 726, 2005.

8）Dea N, Borduas M, Kenny B, Fortin D and Mathieu D: Safety and efficacy of Gamma Knife surgery for brain metastases in eloquent locations. J Neurosurg 113: 79 - 83, 2010.

9）Elliott R, Rush S, Morsi A, Mehta N, Spriet J, Narayana A, Donahue B, Parker E and Golfinos J: Neurological complications and symptom resolution following Gamma Knife surgery for brain metastases 2 cm or smaller in relation to eloquent cortices. J Neurosurg 113: 53 - 64, 2010.

10）Flickinger JC: An integrated logistic fomula for prediction of complications from radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17: 879 - 885, 1989.

11）Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A and Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 427 - 434, 1999.

12）Yang H, Kano H, Lunsford L, Niranjan A, Flickinger J and Kondziolka D: What factors predict the response of larger brain metastases to radiosurgery?. Neurosurgery 68: 682 - 690, 2011.

13）Brenner DJ, Martel MK and Hall EJ: Fractionated regimens for stereotactic radiotherapy of recurrent tumors in the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 819 - 824, 1991.

14）Fowler JF: The linear - quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Brit J Radiol 62: 679 - 694, 1989.

15）Iwata H, Shibamoto Y, Murata R, Tomita N, Ayakawa S, Ogino H and Ito M: Estimation of errors associated with use of linear - quadratic formalism for evaluation of biologic equivalence between single and hypofractionated radiation doses: an in vitro study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75: 482 - 488, 2009.

16）Manning M, Cardinale R, Benedict S, Kavanagh B, Zwicker R, Amir C and Broaddus W: Hypofractionated stereotactic radiotherapy as alternative to radiosurgery for the treatment of

patients with brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 603 - 608, 2000.

17) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, Mc Kenna WG and Byhardt R: Recursive partitioning analysis（RPA）of prognostic factors in three radiation therapy oncology group（RTOG）brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 745 - 751, 1997.

18) Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B, Houtte PV, Brotchi J and Levivier M: Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patient eligibility using three stratification systems . Int J Radiat Oncol Biol Phys 60: 218 - 224, 2004.

19) Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, Hanriot RM, Prisco FE, Cruz JC, Regina S and Wajsbrot DB: Radiosurgery for brain metastases: A Score index for predicting prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 1155 - 1161, 2000.

20) 三矢幸一，中州庸子，堀口聡士，原田英幸，朝倉浩文，西村哲夫："少分割定位放射線治療" 転移性脳腫瘍に対する適応・線量分割法・治療成績の検討．定位的放射線治療 15: 1 - 6, 2011.

21) 樋口佳則，芹澤　徹，永野　修，町田利生，沖山幸一，小野純一，松田信二，佐藤真人，岩立康男，佐伯直勝：転移性脳腫瘍に対する定位的放射線外科治療と低分割定位的放射線治療の適応．定位的放射線治療 11: 21 - 27, 2007.

22) 樋口佳則，芹澤　徹，永野　修，青柳京子，沖山幸一，小野純一，松田信二，佐藤真人，岩立康男，佐伯直勝：転移性脳腫瘍に対する低分割定位的放射線治療の適応と限界．定位的放射線治療 15: 7 - 12, 2011.

23) 川邊拓也，山本昌昭，Bierta E. Barfod，浦川陽一：体積 10cc 以上の転移性脳腫瘍に対する 3 期的ガンマナイフ治療の有用性．定位的放射線治療 15: 13 - 19, 2011.

24) Aoyama H, Shirato H, Onimal R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, Sawamura Y and Miyasaka K: Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole - brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastatis using noninvasive fixation of the skull. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56: 793 - 800, 2003.

25) Aoki M, Abe Y, Hatayama Y, Kondo H and Basaki K: Clinical outcome of hypofractionated conventional conformation radiotherapy for patients with single and no more than three metastatic brain tumors,with noninvasive fixation of the skull without whole brain irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64: 414 - 418, 2006.

26) Ikushima H, Tokuuye K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, Tanaka M, Oyama H, Shibui S and Nomura K:Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 1389 - 1393, 2000.

27) Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, Matsuda S, Ono J, Sato M, Iwadate Y and Saeki N: Three - staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74: 1543 - 1548, 2009.

28) Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J and Farnan N: Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90 - 05. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 291 - 298, 2000.

29) Ernst - Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R and Grabenbauer G: Phase Ⅱ trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. Radiother Oncol81: 18 - 24, 2006.

30) Kurtz JM, Gelber R and Brady LW: The palliation of brain metastases in a favorable patient population:a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7: 891 - 895, 1981.

31) Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, Olson C, Whitton A, Movsas B and Curran W: A randomized phase Ⅲ study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: A report of the Radiation Therapy Oncology Group（RTOG）9104. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39: 571 - 574, 1997.

32) Murray KJ, Scott C, Zachariah B, Michalski JM,

Demas W, Vora NL, Whitton A and Movsas B: Importance of the mini - mental stasus examination in the treatment of patients with brain metastases: A report from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 91 - 04. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 59 - 64, 2000.

33) Yang Y and Xing L: Optimization of radiotherapy dose - time fractionation with consideration of tumor specific biology. Med Phys 32: 3666 - 3677, 2005.

34) Sayer F, Sherman J, Yen C, Schlesinger D, Kersh R and Sheehan J: Initial experience with the eXtend System: a relocatable frame system for multiple - session gamma knife radiosurgery. World Neurosurg 75: 665 - 672, 2011.

（平成23年12月26日受付）