

## IX. 脳腫瘍の治療

### 脳腫瘍の放射線療法

### サイバーナイフ

CyberKnife

高橋 弘

**Key words :** サイバーナイフ、定位放射線治療、転移性脳腫瘍、悪性神経膠腫、緩和照射

#### はじめに

サイバーナイフ(CyberKnife®)は、米国スタンフォード大学の脳神経外科医John Adlerらにより開発されて1994年に治療が実用化されたロボット技術と画像誘導技術を結合させた全く新しいタイプのロボット誘導型定位放射線治療装置である。日本では1998年に保険適用となり治療が開始されたが、2003年に薬事申請上の問題でいったんリコールとなり、2004年に再導入され現在に至っている。また、2001年には米国でサイバーナイフが体幹部治療器として認定され、その後世界的にみればサイバーナイフは全身治療器と位置づけられており、頭蓋内病変や頭頸部癌以外に脊髄病変や肺癌、肝臓癌などの体幹部の各種癌に対しても治療が行われている。日本では、2008年に体幹部治療器として薬事承認され、現在は世界標準の全身治療器となっている。

#### 1. 機器の特徴と原理

サイバーナイフは、従来の装置で使用されていたガントリーに代えてロボットを採用した。

そして、そのロボットに搭載されたリニアックはイメージングシステムのアイソセンターを中心として4,000以上の方向からの照射が可能となり、入射方向の空間的自由度の著しい向上が得られた。また、アイソセンター以外からの照射が可能になったことにより、不整形病変への照射が比較的均一な線量分布ができるようになった。一方、サイバーナイフには患者の位置認識を行う病変追尾装置(target locating system: TLS)が装備されていることにより、治療中の患者位置を常に把握し、動きのある照射目標をロボットが追尾して照射することが可能であり、侵襲的な固定器具が不要となり、日を変えての高精度な分割照射を実現した。また、肺癌などの呼吸性移動のある体幹部病変に対しては、TLSに赤外線カメラを組み合わせて体表面に取り付けられたLEDマーカーの位置をリアルタイムで計測し、病変位置を予測しながら照射する動体追尾照射を行うことができるのが大きな特徴である。

サイバーナイフの治療計画に関しては、腫瘍の一点にビームを収束させる single center による方法と、アイソセンターなしでビームの強度を変化させることにより多方向から照射して3

---

Hiroshi Takahashi: Department of Neurosurgery, Kasugai CyberKnife and Rehabilitation Hospital/Department of Neurosurgery, Nippon Medical School 春日居サイバーナイフ・リハビリ病院 脳神経外科/日本医科大学 脳神経外科

次元的な線量分布を形成する conformal shape という 2 つの照射方法を選択することができる。single center の分布は球形となるが線量勾配が急峻で病巣周囲の被曝を極力避けることができ、照射時間も比較的短い。conformal shape はアイソセンターをもたないため不整形病変に対しても形状に合わせて均一な線量分布を作成することが可能となった。

## 2. 機器の進歩

2004 年に我が国に再導入されたときのサイバーナイフは第 3 世代(G3) の治療器であったが、その後急速に機器の改良が行われて極めて効率的な定位放射線治療を行うことが可能となった。すなわち、2010 年 7 月には第 4 世代(G4) のサイバーナイフが薬事承認されたことにより、線量率が前世代製品の 2 倍の 800 MU/分となり、それまで手動で行われていたコリメーターの交換をロボットアームが自動で行うようになり、治療の開始から完了までを全自动で行うことが可能となった。2012 年 8 月には、VSI が薬事承認され、線量率がさらに 25 % 増の 1,000 MU/分となった。また、肺癌治療において金マーカー留置不要の非侵襲治療の対象症例を拡大する新機能を新たに搭載して、効率的な体幹部定位放射線治療の提供に大いに寄与するようになった。さらに、2014 年 3 月にはマルチリーフコリメーターを搭載することによりロボット機動性と組み合わせてサイバーナイフ治療の適用範囲を拡大する M6 という機種が薬事承認された。この最新機種は患者を腹臥位にして治療することが可能で、新たな治療適応の拡大に大いに貢献するものと期待されている。

## 3. 適応疾患

サイバーナイフの治療適応となる疾患は、転移性脳腫瘍、神経膠腫、悪性リンパ腫や黒色腫などの悪性脳腫瘍と髄膜腫、下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、神経鞘腫などの良性腫瘍がまず挙げられる。また、血管奇形である脳動静脈奇形、場

合によっては脳動静脈瘻なども治療対象となり、機能性疾患である三叉神経痛も現状では自費診療ではあるが治療対象である。

さらには、従来の定位放射線治療装置では治療しにくかった頭蓋底腫瘍や頭頸部癌にも高精度で安全な照射が可能である。

## 4. 治療の実際

主な疾患に対する治療の実際を提示する。

### 1) 悪性脳腫瘍

#### a. 転移性脳腫瘍

悪性脳腫瘍の中の転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療は、低侵襲で治療期間も短いことから、寡数病変で全身状態が比較的良好で予後が期待できる患者に対して適応となり、我が国の定位放射線治療施設で最も多く経験される症例である。従来 4 個以下の転移では、定位照射単独群と定位照射と全脳照射併用群との比較試験で全生存期間には有意差を認めなかったという報告が相次ぎ、脳の 4 個以下の転移が定位照射の適応と考えられることが多かったが、最近 1-10 個の病変に対して全脳照射ではなく定位放射線治療を行う報告もされている<sup>1)</sup>。サイバーナイフでの腫瘍制御率は 80 % 前後<sup>2)</sup>で、無増悪生存率は 6 カ月で 73 % という報告が最近なされている<sup>3)</sup>。一方、全身状態良好、年齢は 50 歳以下で脳転移も 3 個以下の非小細胞肺癌患者だと定位照射単独群に比べて全脳照射併用群の生存期間中央値は有意に高くなる(10.6, 16.7 カ月)との報告もある<sup>4)</sup>ことには留意しなければならない。また、転移性脳腫瘍の中でも特に脳幹部転移に対するサイバーナイフ治療の有用性は極めて高い(図 1)。最近、脳幹部転移のサイバーナイフ治療後 6 カ月での局所制御率は 93 % と報告されている<sup>5)</sup>。

#### b. 悪性神経膠腫

悪性脳腫瘍の中でも脳に原発する悪性神経膠腫は、周囲の脳組織に浸潤性に発育することから、初発では conventional な放射線治療を行うことが原則であるが、初発の膠芽腫に施行したサイバーナイフ治療が conventional な放射線治

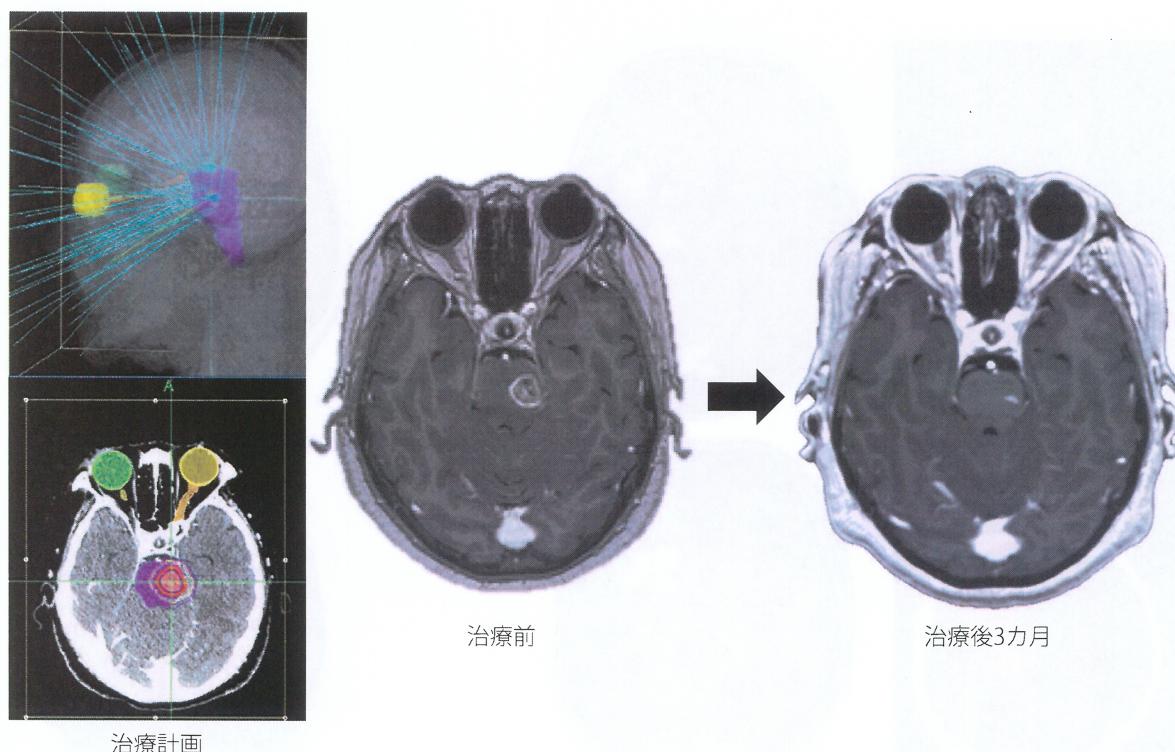


図 1 転移性脳幹部腫瘍に対するサイバーナイフ治療(頭部MRI: 造影T1強調画像)

69歳女性、肺癌からの橋部転移性脳腫瘍にサイバーナイフにて27.5Gyを5分割で照射。治療後3カ月で腫瘍は著明に縮小し、有害事象は全く生じなかった。

療と遜色がなかったという報告もあり<sup>6)</sup>、高齢者の膠芽腫などではQOL(quality of life)を考慮して治療期間短縮のために、初発例でもサイバーナイフ治療が積極的に考慮される。一方、再発悪性神経膠腫に対しては定位放射線治療の有用性が極めて高く(図2, 3)、再発悪性神経膠腫に対してサイバーナイフ単独あるいはconventionalな放射線治療と併用した最近の報告では生存期間中央値が32および35.5カ月と報告されている<sup>7,8)</sup>。

## 2) 良性脳腫瘍

### a. 髓膜腫

髓膜腫は、大部分が組織学的に良性であることから手術療法が原則であるが、手術により脳神経や静脈洞の損傷が危惧される頭蓋底髓膜腫や傍矢状洞髓膜腫などには放射線治療が考慮される。髓膜腫は脳実質外の腫瘍で辺縁も明瞭なので定位放射線治療に適しているといえるが、放射線治療のみで腫瘍を消失させることは困難であり、腫瘍の縮小または腫瘍の増大抑制を期

待して行う。また、治療前の神経症状の改善は余り期待できないが、Oermannら<sup>9)</sup>は38例の原発および再発髓膜腫に対して5分割のサイバーナイフ治療を施行して、観察期間中央値20カ月で64%の腫瘍増大抑制と36%の腫瘍縮小が得られ、さらに58.3%に治療前の神経症状の消失がみられたと報告した。現時点では、髓膜腫のサイバーナイフ治療による長期の治療成績はまだ報告されておらず、今後の研究成果が待たれる。

### b. 聽神経腫瘍(前庭神経鞘腫)

直径2.5-3.0cm未満の腫瘍、摘出術後残存腫瘍、術後再発例などが適応になるが、顔面神経や聴神経の機能を温存しての腫瘍制御を最大の目的とする。2011年にスタンフォード大学でサイバーナイフによって治療された383例の報告がなされた<sup>10)</sup>が、腫瘍体積中央値は1.1cm<sup>3</sup>、観察期間中央値3.6年で、腫瘍制御率3年で99%，5年で96%であった。照射後の顔面神経麻痺の悪化はなく、8例に三叉神経症状の悪化が

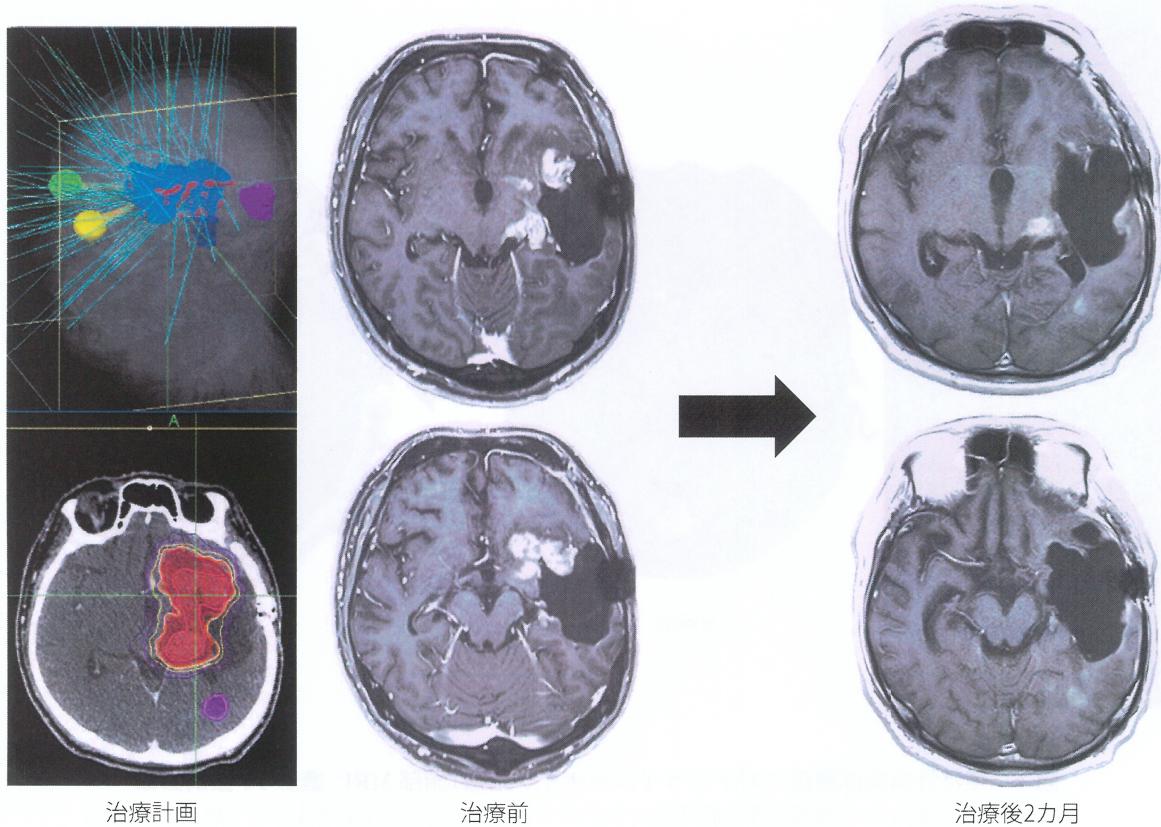


図2 膜芽腫に対するサイバーナイフ治療(頭部MRI: 造影T1強調画像)

38歳男性。5年前に左側頭葉腫瘍の摘出手術を受け、びまん性星細胞腫との診断で50Gyの局所照射を施行された。1年前に局所再発して腫瘍を再摘出して膜芽腫と診断された。今回、摘出腔周辺に再々発がみられ、サイバーナイフにて32Gyを7分割で照射。治療後2カ月で腫瘍は著明に縮小し、右上肢運動不全・構語障害は改善した。

みられたが4例は一過性であった。そして、有効聴力温存率は観察期間中央値3年で76%と報告された。一方、直径2.5cm以上の大きな腫瘍(腫瘍体積中央値9.4cm<sup>3</sup>)でもサイバーナイフ治療後の観察期間中央値4年で94%の腫瘍制御率であったとの報告もあり<sup>11)</sup>、大きな病変でも神経症状が軽度であれば定位放射線治療の適応になると思われる。

### c. 下垂体腺腫

下垂体腺腫の治療に際しては、視神経や動眼神経および外転神経の保護が重要である。ホルモン産生性機能性腫瘍ではホルモン制御に高い線量を必要とすることが多く治療に難渋する。非機能性下垂体腺腫では、100治療例に対して観察期間中央値33カ月で3年生存率・腫瘍制御率ともに98%で視力の悪化は1例のみとい

う報告がある<sup>12)</sup>。一方、機能性下垂体腺腫に対する効果について観察期間が十分な報告はないが、9例の成長ホルモン産生腫瘍でサイバーナイフ治療後44.4%の機能抑制が得られたとの報告がみられる<sup>13)</sup>。

### 3) 緩和ケア

癌治療における緩和ケアの中で、骨転移による痛みの軽減、脳転移による麻痺や脳圧亢進症状の改善、脊髄圧迫の回避など放射線治療の果たす役割は大きい。特に緩和照射による除痛効果は70%以上と報告されている<sup>14)</sup>。しかし、癌患者は時間が限られており、より短時間での照射や、外来治療により在宅での時間を維持できるようにする工夫が必要である。この点で、サイバーナイフは複雑な形のターゲットでも照射範囲を適切に設定して、副作用を極力回避しな

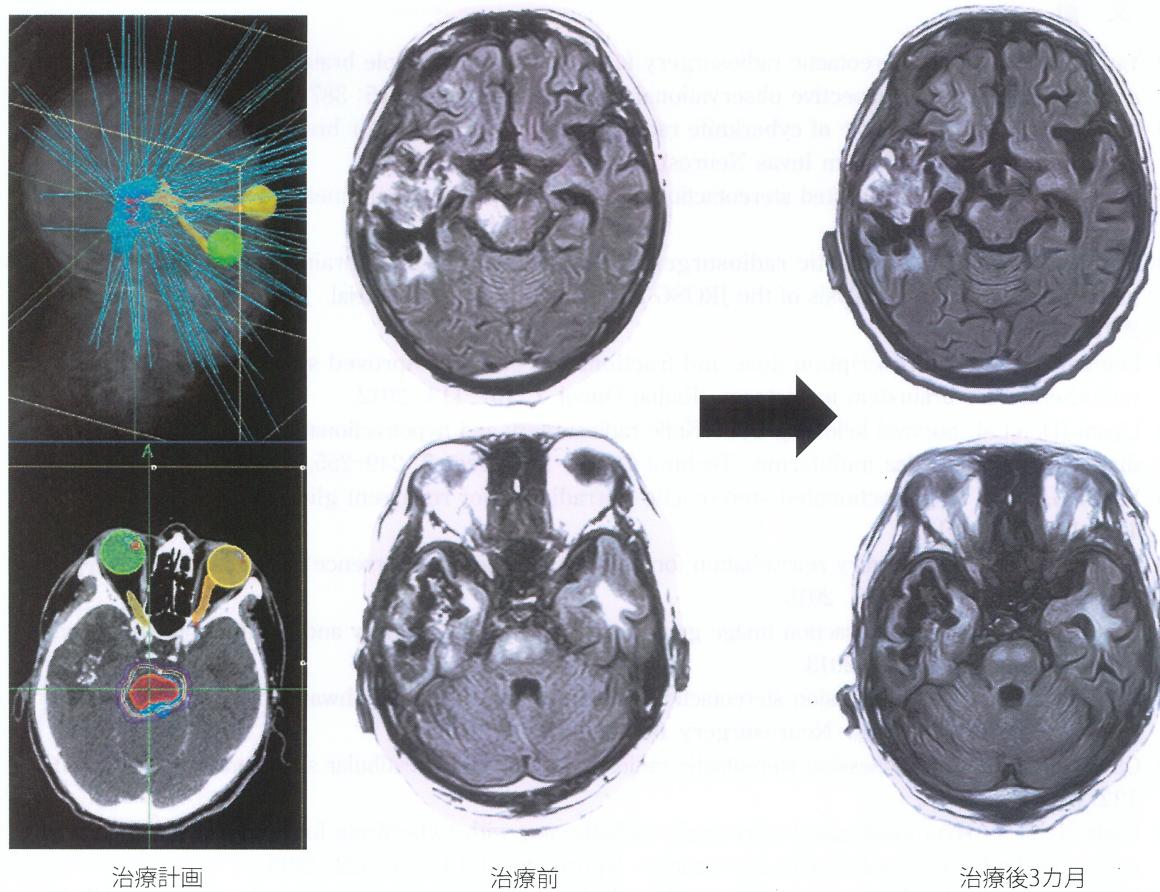


図3 退形成性星細胞腫に対するサイバーナイフ治療(頭部MRI: FLAIR画像)

40歳男性。7年前に右前頭葉腫瘍の摘出手術を受け、退形成性星細胞腫との診断で60Gyの拡大局所照射を施行された。5年前に局所再発がみられ、2度のサイバーナイフ治療を受けて当該腫瘍はコントロールされた。今回、橋から中脳にかけて腫瘍の再々発がみられ、サイバーナイフにて32Gyを10分割にて照射。治療後3カ月で腫瘍は著明に縮小し、左片麻痺・嚥下障害の改善がみられた。

がら大線量の投与が可能で、局所効果は通常の照射に比べて高くなることが大いに期待できる。

## 5. 有害事象

傍鞍部腫瘍に対する放射線治療の最も重篤な有害事象は失明であり、radiation induced optic neuropathy(RION)の発現には十分注意して線量および分割回数を選択することが大事である。また、脳病変に対する定位放射線治療の有害事象として放射線壊死をきたす可能性が数%あると報告されている。この脳壊死に対しては従来ステロイド製剤が投与されていたが、最近は脳

壊死に対する bevacizumab の効果が明らかになっており<sup>15)</sup>、難治の脳壊死に対しては試みる価値のある治療と考えられている。

## おわりに

腫瘍に対する定位放射線治療という点で、サイバーナイフは他の治療器と異なり、脳内腫瘍ばかりではなく、頭蓋底腫瘍や頭頸部癌にも治療が可能で極めて応用範囲の広い魅力ある定位放射線治療装置である。今後、多施設による長期の経過観察後の成績あるいは有害事象に関する報告がなされることが大いに期待される。

## 文 献

- 1) Yamamoto M, et al: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* **15**: 387–395, 2014.
- 2) Nishizaki T, et al: The role of cyberknife radiosurgery/radiotherapy for brain metastases of multiple or large-size tumors. *Minim Invas Neurosurg* **49**: 203–209, 2006.
- 3) Wegner RE, et al: Fractionated stereotactic radiosurgery for large brain metastases. *Am J Clin Oncol* **38**: 135–139, 2015.
- 4) Aoyama H, et al: Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiosurgery for brain metastases: secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* **1**: 457–464, 2015.
- 5) Leeman JE, et al: Prescription dose and fractionation predict improved survival after stereotactic radiotherapy for brainstem metastases. *Radiat Oncol* **7**: 107–113, 2012.
- 6) Lipani JD, et al: Survival following CyberKnife radiosurgery and hypofractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Technol Cancer Res Treat* **7**: 249–255, 2008.
- 7) Yazici G, et al: Hypofractionated stereotactic reirradiation for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* **120**: 117–123, 2014.
- 8) Pinzi V, et al: Radiosurgery reirradiation for high-grade glioma recurrence: a retrospective analysis. *Neurol Sci* **36**: 1431–1440, 2015.
- 9) Oermann EK, et al: Five fraction image guided radiosurgery for primary and recurrent meningiomas. *Front Oncol* **3**: 213–219, 2013.
- 10) Hansasuta A, et al: Multisession stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: single-institution experience with 383 cases. *Neurosurgery* **69**: 1200–1209, 2011.
- 11) Casentini L, et al: Multisession stereotactic radiosurgery for large vestibular schwannomas. *J Neurosurg* **122**: 818–824, 2015.
- 12) Iwata H, et al: Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: high local control with low toxicity. *Neuro Oncol* **13**: 916–922, 2011.
- 13) Roberts BK, et al: Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. *Pituitary* **10**: 19–25, 2007.
- 14) Wu JS, et al: Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55**: 594–605, 2003.
- 15) Levin VA, et al: Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Biol Phys* **79**: 1487–1495, 2011.