

図8 センチネルリンパ節
青く染まったリンパ節。センチネルリンパ節として迅速病理診断にて検査する。

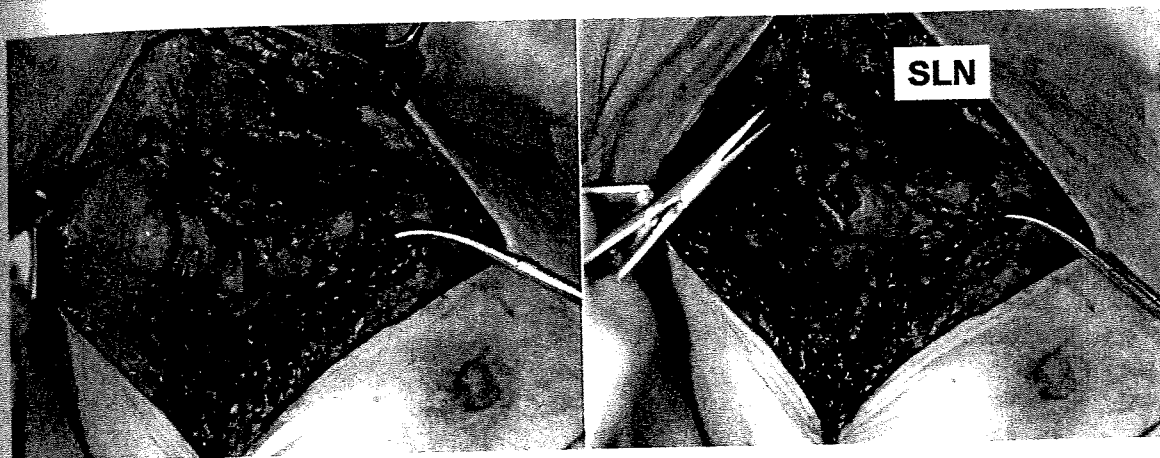


図9 色素法(4)

乳房内より腋窩までパテントブルーで青く染まったリンパ管を追いかけて(矢印→)剥離を進め、センチネルリンパ節を同定し摘出する。乳房から腋窩へのリンパ流がよく理解できる(全乳房切除例にて)。

実施する場合は、インジゴカルミンでは乳輪下に5 mL 注入し適宜、追加投与を行うか、ICG では肉眼にてリンパ流とリンパ節を確認するのがほぼ不可能なので、次項にて述べられる赤外線観察システム(PDE: photodynamic eye)を併用するなど工夫が必要である。

7 RI 法

RI 法は、放射性製剤が移行したセンチネルリンパ節からの γ 線を高感度 γ 線検出装置を用いて同定する方法である(図10)。ガンマプローブの先端部を用いて、最も γ 線が検出される部位を同定してマーキングを施行する(図11)。同部位を目指して皮膚を切開し、radioactivity(放射性活性)を確認しながら腋窩脂肪組織の剥離を進め、目的とするセンチネルリンパ節を同定し摘出する。Radioactivityの高いリンパ節であれば色素法よりも容易で、初心者でも容易にセンチネルリンパ節を検出できる。また、胸骨傍リンパ節やレベルI以外のリンパ節がセンチ

IV. 診断

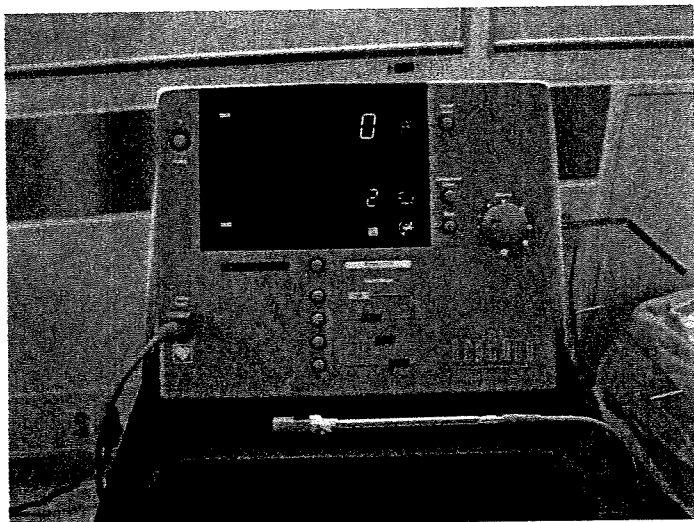


図 10 RI 法 (1)

当院にて使用している、高感度 γ 線検出装置。

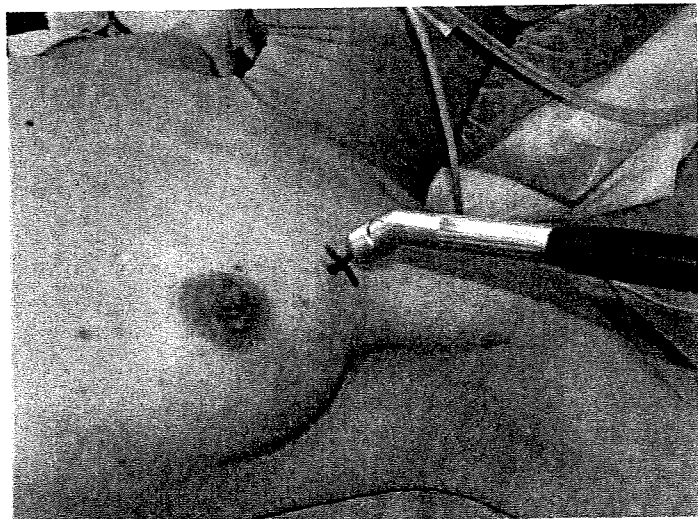


図 11 RI 法 (2)

ガンマプローブを用いて、加刃前にマーキングしておく。

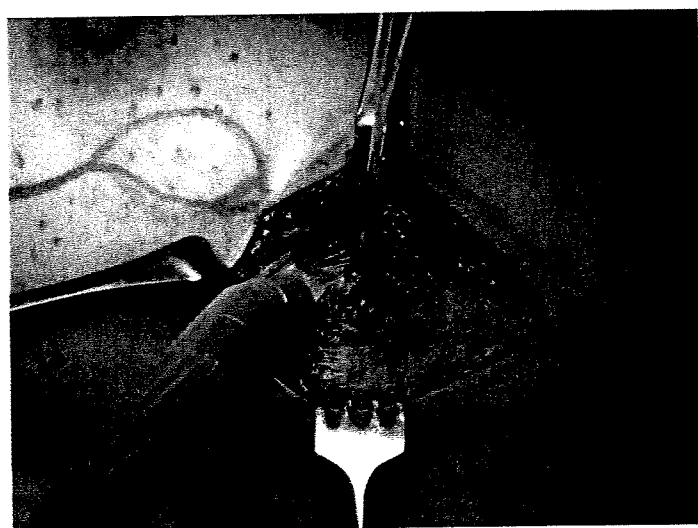


図 12 併用法

ガンマプローブと色素を用いて、目的とするセンチネルリンパ節を検出する。

ネルリンパ節である場合は、色素法より RI 法が同定しやすい。同定されたリンパ節の radioactivity を *in vivo* と *ex vivo* で測定する。測定値は、background (周囲組織) の数 10 倍～数 100 倍である。

筆者は、術中に先に腫瘍の生検を施行する症例に対しては、色素法が困難となるため RI 法単独でセンチネルリンパ節生検を施行している。

8 併用法 (図 12)

上記の色素法と RI 法を組み合わせる方法である。

筆者はセンチネルリンパ節生検の精度向上のため、色素と RI の併用法を通常行っている。視覚でも確認ができること、時間の制約が比較的不いこと、radioactivity で確認しながら容易に目的とするリンパ節を同定できること、レベル I 以外のリンパ節にセンチネルリンパ節が存在する場合でも同定可能であることなどが併用法で実施している理由である。この方法によりセンチネルリンパ節をより確実に同定することが可能となる。放射性物質の取り扱いが可能な施設は、併用法にて SLNB を実施することが好ましい。

おわりに

乳癌診療におけるセンチネルリンパ節生検は、外科手術の個別化、低侵襲化という流れのなかで、確固たる地位を築きつつある。腫瘍外科医にとっては、色素法にせよ、RI 法にせよ、併用法にせよ、センチネルリンパ節生検の手技の習得は必須である。併用法の手技は比較的容易であるが、止むを得ず色素法単独を行う場合は成績が劣るため、赤外線観察システム (PDE) を併用するなど工夫が必要である。

(木下 貴之)

文献

- 1) Goldhirsch A, et al : Meeting highlights : international consensus panel on treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 19 : 3817-3827, 2001
- 2) Krag DN, et al : Surgical resection and radiolocalization of sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 2 : 335-339, 1993
- 3) Guiliano AE, et al : Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 220 : 391-401, 1994
- 4) 北島政樹, 久保敦司 : Sentinel Node Navigation — 癌治療の新しい展開 —. 金原出版, 東京, 2002
- 5) Cimmino VM, et al : Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy? a common event. Surgery 130 : 439-442, 2001

1 Central Nervous System Tumors 中枢神経系腫瘍

基礎知識

中枢神経系腫瘍には脳腫瘍と脊髄腫瘍があり、さらに原発性と転移性に分けられる。どちらも中枢神経の異常による特徴的な症状をきたす。成人に頻度が高い脳腫瘍は、各1表-1, 2のとおりである。成人に最も頻度が高いのは転移性脳腫瘍で、欧米の報告では原発性脳腫瘍の5~10倍の頻度があるといわれるが、わが国のがん統計データはなく正確な数値は不明である。

成人の原発性脳腫瘍には神経膠腫 (glioma), 髄膜腫 (meningioma), 神経鞘腫 (schwannoma), 下垂体腺腫 (pituitary adenoma) が多く, その他はまれである。このうち, 髄膜腫と神経鞘腫は脳神経外科で治療され, 下垂体腺腫は脳神経外科と内分泌科で治療されるため, 腫瘍内科専門医が必要とされる場合が少ない。成人の神経膠腫の中で頻度が高いものは膠芽腫 (glioblastoma: GBM, glioblastoma は以前, glioblastoma multiforme と呼ばれたため, 略語は現在でも GBM とされることが多い) で, その他に星状膠腫瘍 (astrocytoma), 退形成性星状膠細胞腫 (anaplastic astrocytoma: AA), 希突起膠細胞腫 (oligodendroglioma: OD), 退形成性希突起膠細胞腫 (anaplastic oligodendroglioma: AOD), 上衣腫 (ependymoma) などがある。星細胞腫と希突起膠細胞腫が混在する亜型に希突起星細胞腫 (oligoastrocytoma: OA) と退形成性希突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma: AOA) がある。

脊髄腫瘍には脊髄内と脊髄外に発生するものがあり, 脊髄外はさらに硬膜内と硬膜外に分かれる。このうち髄外硬膜外に生ずる腫瘍 (転移性脊椎腫瘍など) が圧倒的に多い。髄外硬膜内腫瘍は神経鞘腫, 髄膜腫が多い。原発性髄内腫瘍の大部分は, 星細胞腫と上衣腫などの神経膠腫である。

各1表-1. 脳腫瘍の種類と年齢区分別頻度 (1984~1993年)

種類	全年齢 (%)	成人 (%)	小児 (%)	高齢者 (%)
glioma	28.3	25.1	58.8	28.0
meningioma	26.3	26.4	2.2	44.4
schwannoma	10.8	12.3	1.5	6.9
pituitary adenoma	17.4	20.2	1.4	9.0
germinoma	2.1	1.6	9.8	0.0
craniopharyngioma	3.4	3.2	8.9	1.5
dermoid, epidermoid	1.7	1.8	1.3	0.6
teratoma	0.4	0.1	1.3	0.0
chordoma	0.4	0.5	0.2	0.3
hemangioblastoma	1.8	2.0	0.4	1.0
sarcoma	0.2	0.2	0.5	0.1
malignant lymphoma	2.7	2.5	0.4	6.0
others	4.5	4.1	13.3	2.2
total	100% (N=38,273)	100% (N=30,803)	100% (N=3,198)	100% (N=4,272)

成人: 15歳以上70歳未満, 小児: 15歳未満, 高齢者: 70歳以上

各1表-2. 神経膠腫 (glioma) の種類と頻度 (1984~1993年)

種類	全年齢 (%)	成人 (%)	小児 (%)	高齢者 (%)
glioblastoma	31.9	34.1	6.3	58.1
astrocytoma	28.1	29.0	32.9	14.9
anaplastic astrocytoma	17.6	19.2	9.1	20.9
oligodendroglioma	4.4	5.3	1.8	2.2
ependymoma	4.0	2.8	11.0	0.3
choroid plexus papilloma	1.3	1.0	3.3	0.5
medulloblastoma	4.3	1.0	20.7	0.2
others	8.4	7.6	14.9	2.9
total	100% (N=10,824)	100% (N=7,773)	100% (N=1,882)	100% (N=629)

成人: 15歳以上70歳未満, 小児: 15歳未満, 高齢者: 70歳以上

本章では腫瘍内科医が診療する頻度の高い転移性脳腫瘍と、これら代表的な腫瘍について述べる。中枢神経リンパ腫については、造血器腫瘍 (p.557) および HIV 関連悪性腫瘍 (p.593) の章を参照していただきたい。

■ 治療上の基本的事項

脳腫瘍を治療するにあたり、基本として理解しておくべき重要な点を以下に解説する。

① eloquent area (日本語ではエロケントエリアと読む)

運動感覚および言語野など機能が明らかな脳の部位。切除すると重篤な神経脱落症状をきたす。脳腫瘍の治療においては、組織学的悪性度とともに、その発生部位も治療方針を決定するうえで重要な因子となる。

② Karnofsky Performance Status (KPS)

悪性腫瘍で一般的に使用される全身状態の評価スケールに ECOG の performance status があるが、脳腫瘍では KPS の評価スケールが使用されることが多い。詳細は「総論 1」(p.11) を参照。

③ high-grade (malignant) glioma と low-grade (benign) glioma

臨床と病理所見を組み合わせた神経膠腫の臨床的な分類で、初期治療のアプローチにそれぞれ共通点がある。代表的な low-grade glioma は WHO grade I & II の星細胞腫と希突起膠腫と希突起星細胞腫と脳室上衣腫である。

病理学的に悪性を示唆する所見に乏しく、臨床的に緩徐進行性で生命予後が長い特徴がある。これに対して代表的な high-grade glioma は WHO grade III & IV の星細胞腫 (退形成性星細胞腫と膠芽腫) と退形成性希突起膠腫と退形成性希突起星細胞腫である。病理学的に悪性を示唆する所見に富み、進行も早く生命予後が短い。

④ 手術

浸潤性に発育する神経膠腫は、腫瘍と正常組織との境界が不明瞭であるため、神経機能を温存しつつ病理学的に断端陰性で完全切除することが通常不可能である。そのため神経膠腫での全摘とは、肉眼的に全摘するという意味で gross-total resection (removal) (GTR) という言葉が欧米では使用される。わが国でこれに相当する正確な訳語は存在しないが、神経膠腫に対し全摘というと GTR を意味する。これに対して切除範囲が小さくなるにつれて亜全摘、部分切除、生検という言葉が使用される。生検には直視下による開頭生検と画像をもとに core-needle で施行する定位脳生検がある。境界明瞭な腫瘍には病理学的な完全切除も可能である。

⑤ 放射線療法

・全脳照射 (whole-brain radiotherapy : WBRT)

脳全体に照射する治療法で転移性脳腫瘍、がん性髄膜炎などに用いられ脳全体に有効である。しかし毒性のため 36 Gy 以上の照射は困難であり、抗腫瘍効果は感受性の良好なものに限られる。

・局所照射 (focal radiotherapy)

疾患が存在すると考えられる部位を通常の分割照射で治療する方法で、浸潤性神経膠腫に対する標準的な照射法である。involved-field irradiation (IFR) は元来悪性リンパ腫の照射方法から生まれた言葉で、正確な日本語訳は病巣部照射であるが、あまり使用されておらず英語表現そのままが一般的に使用される。局所照射と IFR はほぼ同義である。

・定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy : SRT)

画像機器を駆使して病巣部位に限定的に照射する方法。分割照射であるが、通常の照射より 1 回線量が大きく短期間で終了することが多い。

・定位放射線外科治療 (stereotactic radiosurgery : SRS)

SRT の 1 つで、 γ 線を放出するコバルトを利用したガンマナイフや X 線を出すリニアックなどにより、3 cm 以下の小さな病変を治療する方法。大きな 1 回線量で抗腫瘍効果が高く、局所を効果的に治療することが可能。ガンマナイフは 1 カ所を 1 回の治療、リニアックは数回の治療で終了し、かつまた手術のように小さな病巣を限局して治療するため放射線外科治療という言葉が使用される。SRS はまた、同時に多数の病巣を治療できる。その他詳細は「総論 4」(p.34) を参照。

⑥ 化学療法

血液脳関門が存在するため、一般的に殺細胞薬の移行が悪いと考えられているが、腫瘍内の異常な血管にどれだけ関門が存在するかは明かにされていない。脳転移を生じた悪性腫瘍の多くは、すでに治療歴があり、薬剤に耐性化していることがあるが、未治療の症例では全身療法に反応することもまれではない。また、化学療法に対する感受性の高い腫瘍である胚細胞腫瘍、絨毛がん（高リスクの絨毛性疾患）では、中枢神経に転移をしている場合でも、標準的全身療法が治療の主体となる。

rituximab, trastuzumab などの分子量の大きい抗体薬は、血中からの移行が悪く、中枢神経病変に効果を発揮しづらい可能性が示唆されている。また、低分子のチロシンキナーゼ抑制薬の中には、中枢神経病巣にも有効である可能性があるが、現時点では限られた報告しかない。通常、殺細胞薬を大量投与する方法は、薬物によっては中枢神経移行性を高めることが可能で、高用量 methotrexate は中枢神経リンパ腫の治療に標準的に使用されている。しかし、その他の腫瘍での効果は証明されていない。血液脳関門が破壊した部位では、薬物の腫瘍への移行がよい可能性があるが、臨床的にどの程度の意味があるかは不明である。

神経膠腫に対して効果のある抗がん剤は限られており、その中心はこれまでのところニトロソウレア系のアルキル化剤である BCNU（日本未承認）、CCNU（日本未承認）、ACNU（nimustine）、MCNU（ranimustine）とトリアゼン系の経口アルキル化剤である temozolomide である。

このうち、わが国には ACNU と MCNU と temozolomide がある。その他、procarbazine も中枢神経への移行がよく、神経膠腫に対する PCV レジメンに含まれている。リンパ腫や胚細胞腫では、それぞれ特異的なレジメンが使用される（各章を参照）。

⑦ 予防的抗けいれん薬

脳腫瘍は原発性、転移性の両者ともしばしばけいれんを発症する。特に脳表に近い病変では多い。これを予防するために抗けいれん薬が使用されることがあり、その是非には論争がある。脳腫瘍患者の治療にはさまざまな薬物が必要で、そのなかには抗けいれん薬と相互作用を引き起こす可能性のある薬物も多い。またカルバマゼピンやフェニトインなどは皮疹、血液異常、肝機能障害、消化器症状、精神神経症状などの副作用をもつため、治療上しばしば障害になる。さらに抗腫瘍薬物とも相互作用を引き起こすことも多く、投与量の調節は困難である。また、予防的に抗けいれん薬を使用することによりけいれんの発症を予防できるとのエビデンスはない。ゆえに抗けいれん薬はけいれんを発症した患者にのみ使用することがエビデンスに基づいた使用法である。もし、手術のときに予防的に開始されたときは術後けいれんがないのを確認し、1~2週間で漸減中止すべきである。必要に応じて脳液を測定し、けいれん波がないのを確認することも考慮する。

⑧ 脳転移のある患者に抗凝固療法が必要な場合

かつて中枢神経に悪性腫瘍があるが場合、腫瘍からの出血を恐れて抗凝固療法は禁忌とされてきた。しかし、その後の経験から現在では、腫瘍に起因する頭蓋内出血はいくつかの例外を除き、以前恐れられたほど高くないと考えられている。悪性腫瘍患者には血栓症が多く、そのうえ performance status の低下した患者はさらにその危険が上昇するため、脳腫瘍患者は静脈血栓症のハイリスク群である。欧米での無作為化試験で静脈血栓症の頻度は17%に上ることが判明している¹⁾。

わが国では血栓症は以前から認識されていたにもかかわらず、静脈血栓症の疫学、予防、治療のすべての面において欧米から後れを取っている。脳腫瘍の中には頭蓋内に出血をきたしやすい種類（腎がん、絨毛がん、甲状腺がん、黒色腫などの転移性脳腫瘍と下垂体腺腫）もあるが、その他の腫瘍は原発性、転移性とも出血の頻度が高いとは考えられていない。そこで脳腫瘍患者に、治療を要する静脈血栓塞栓症が生じた場合には、上記の易出血性の腫瘍以外では通常抗凝固療法がすすめられ、易出血性の腫瘍の場合は下大静脈フィルターの挿入がすすめられる。

静脈血栓の予防には間欠的空気圧迫法（intermittent pneumatic compression）か、または通常のヘパリンまたは低分子ヘパリンの皮下注射がすすめられる。間欠的空気圧迫法は併用してもよい。当然のことながら術直前と術直後、その他抗凝固の絶対禁忌が存在する場合は、抗凝固療法は不可能である。

症状・画像所見・診断

■ 症 状

頭痛、嘔吐、うっ血乳頭という古典的な3徴候は、頭蓋内圧（ICP）亢進による症状で、現在でも進行した症例にはみられる。頭痛は持続性で体位により増強（ICPの亢進による）し、夜間に悪化する傾向がある。嘔気、嘔吐も体位により誘発されやすい。小児の脳腫瘍で古典的な、早朝の頭痛と嘔吐は成人では少ない。このほかにけいれん、神経巣症状、めまい（体位や頭の向きにより誘発されることがある）、食欲不振、意識障害、失神、全身倦怠感、精神障害、性格の変化、認知機能障害、うつ様の症状（無気力）、何となく体の調子が悪いなどさまざまな症状で発症することがあり、内科や救急、精神科などさまざまな受診様式をとる。このうち、失神と精神症状は、けいれんあるいは側頭葉てんかんと鑑別が重要であり、画像と脳波が役に立つ。腫瘍内出血は急激な脳卒中様の頭痛や神経症状の悪化をきたすことがあり、腎臓がん、黒色腫、絨毛がん、甲状腺がんの脳転移と下垂体腫瘍に多いが、ほかの腫瘍でも発生することがある。

■ 画像所見と診断

脳腫瘍で最も有用な検査は造影MRIである。

① 転移性脳腫瘍

転移性脳腫瘍では、早期に発見できたものほど定位放射線外科治療（stereotactic radiosurgery：SRS）などの非侵襲的治療が有効で予後も良い可能性がある。また、悪性疾患をもつ患者が上記の症状を訴えたら、遅滞なく脳MRIを施行すべきである。

化学療法中の患者や消化器がんの患者は、治療や疾患自体による嘔気と勘違いされ、診断が遅れることがある。頭痛はあまり訴えずに、症状が嘔気と倦怠感のみであることは臨床上よく経験される。背部痛のある患者では、脊椎の造影MRIも撮影する。脳MRIが施行できないときは、造影CTを撮影する。造影剤を投与できない症例には、単純MRIや単純CTを施行するが造影することにより初めて明らかに診断される腫瘍も多い。その他の画像診断は補助的なものである。

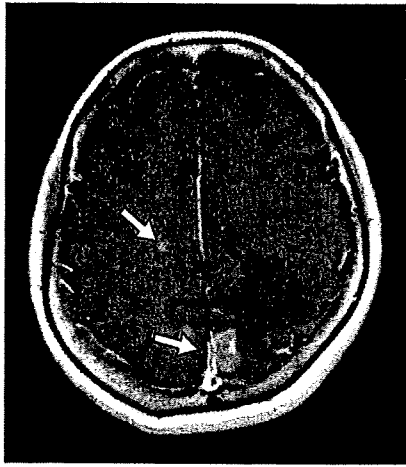
転移性脳腫瘍が疑われる場合、すでに診断された進行がんをもち、その腫瘍からの脳転移以外の疑いがきわめて少なく、画像で典型的な所見があれば臨床的に診断してよいことがほとんどである。しかし、脳への転移がまれな腫瘍（前立腺がん、食道がん、頭頸部がん、皮膚がんなど）の場合はそれ以外の原疾患の精査も考慮する。手術適応があるときは、手術時の検体で確定診断が可能である。

脳転移しやすい腫瘍は肺がん（小細胞、非小細胞）、乳がん、腎臓がん、胚細胞腫瘍、悪性黒色腫であるが、発症頻度の高いその他の腫瘍（大腸がん、胃がん、婦人科腫瘍）の脳転移は進行期にはしばしば発生し、肺がんと乳がんについて臨床的に遭遇する機会が多い。理由は不明であるが、骨盤内に発生する腫瘍は後頭蓋窩に転移することが多い²⁾。転移性脳腫瘍はときどき脳転移による症状が初発症状の場合があり、原発巣を検索する。その場合は肺がんが多い。

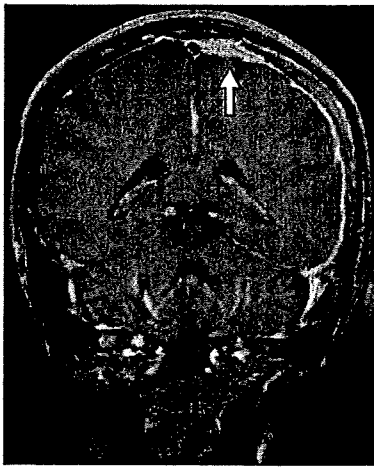
脳の病変で脳腫瘍との鑑別が必要なものには様々な感染症（脳膿瘍、トキソプラズマ症、ノカルジアを含む）、肉芽腫性疾患、多発性硬化症などの脱髄病変、白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathyを含む）、ウイルス脳炎、脳梗塞などがあり、原発巣が不明の場合画像所見だけで診断することが可能なものは限られている。

転移性の腫瘍は白質と灰白質の境目の動脈が細くなる部分に多く、初期には球形に近い増殖様式が多い（各1図-1）。しかし、進行すると不整形や中心壊死をきたし、リングエンハンスメントを呈することがある。髄膜に転移する場合は不整形に増強効果のある髄膜の肥厚としてMRIに写る（各1図-2）。この場合、髄膜腫との鑑別が重要である。

診断に迷う場合、確定診断をつけることが治療方針と患者の予後を大きく左右すると考えられる場合は、積極的に生検や切除を施行する。特に単発病変の場合に、画像所見だけでは10%の症例で誤診であったという報告がある³⁾。



各1図-1. 脳転移



各1図-2. 腫瘍の硬膜浸潤



各1図-3. 膠芽腫

② 原発性脳腫瘍

原発性脳腫瘍も前述と同様の症状で発症する。診断に必要な画像も同じである。確定診断には組織生検が必要であるが、画像所見より疑われる腫瘍の種類によりアプローチの方法が異なる。原発性脳腫瘍は発症年齢と病巣部位毎に頻度の高い腫瘍があり、MRIの所見にてある程度診断を絞り込むことが可能である。そして手術適応があるときは開頭時に検体を採取する。

また、腫瘍の発生部位から開頭手術が適応とならない症例には定位腫瘍生検が施行される。手術適応とならない症例のうち、橋神経膠腫は生検操作が危険と判断されれば典型的なMRI所見だけで診断してよいとされる。

原発性の腫瘍、特に膠芽腫など浸潤性に発育するものは不整形の場合が多く、また嚢胞を形成することもまれではない。悪性神経膠腫は増大すると中心壊死をきたし、リングエンハンスメントを呈することがある(各1図-3)。

③ 中枢神経リンパ腫

中枢神経リンパ腫、特に脳原発が疑われる場合は、生検前にステロイドの投与を可能な限り控える必要がある。ステロイドの投与により腫瘍サイズの縮小や組織像が修飾され正確な病理診断が困難になるときがあるからである。

HIVや免疫抑制患者に発生した場合はトキソプラズマ症やPML (progressive leukoencephalopathy) などの感染症も鑑別となる。当然のことながら腫瘍や高度の脳浮腫によってICPの上昇をきたし、ステロイドにより浮腫を改善する必要がある場合は、短期間使用することはやむをえない。詳細は、造血管腫瘍の章(p.557)を参照されたい。

治療方法

■ 転移性脳腫瘍

一般腫瘍内科医が遭遇する脳腫瘍の中では最も頻度が高く、原発疾患の管理や脳以外の転移巣の管理など多くの因子を考慮しながら治療方針を決定する必要がある。脳転移に対し全脳放射線照射を受けた患者の予後について、複数のRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)の臨床試験に基づく予後予測データから次のような予後因子が提唱されている⁴⁾。重要な因子はKPS、年齢、脳転移巣以外の原発患の状態である。

- ・ 予後良好群：KPS > 70以上 (ECOG performance statusで0または1)。64歳以下、原発は根治的に治療されている。脳以外に転移がないグループで、生存期間中央値は7.1カ月である。
- ・ 予後中間群：KPSは70%であるがその他は悪い。上にも下にも入らない群で生存期間中央値は4.2カ月である。このグループに属する症例は臨床的判斷で上下のどちらかに分けて治療に当たる。
- ・ 予後不良群：KPS 60以下 (ECOG performance statusで2以上)。生存期間中央値は2.3カ月である。

しかし、前述の予後因子の分類はあくまで参考にすべき目安であり、実際の治療においては次のように考える。

① 中枢神経病巣以外のがんの状態と全身状態はどうか？

改善不可能な進行性の全身性悪性腫瘍がある場合、さらにそれにより performance status の低下をきたしている場合は、残念ながら脳転移巣に施行可能な治療は限られている。これに反し全身のがんが寛解の状態、または増大が抑えられて落ち着いている場合は、中枢神経の病変を積極的に治療すれば、長期生存が得られる可能性がある。これにエビデンスに基づく指針はないが、ほかのがんと同様に ECOG 0-1 (予後良好群) と 3-4 (予後不良群) に分け、さらに 2 は状況によりどちらかに分ける。

② 神経機能の状態はどうか？

一般に KPS で表現される。神経機能が良好に保たれている場合、脳転移巣の積極的治療をすることにより、神経機能の温存期間が延長され生命予後と QOL が改善する。また、神経機能の悪化があるが、積極的治療より改善することが可能な場合、再び高い QOL と生命予後が望めるケースがある。例えば、切除可能部位にできた mass-effect の強い腫瘍で麻痺になっているケースなどで、切除により神経機能の改善が想定される症例。KPS は 60~70% を境にして良好 (それより上) と不良 (それ以下) に分ける。

③ 年齢は？

年を取るにつれて生理機能は低下し、侵襲的な治療に耐える体力が低下する。また予測される余命も短くなる。ゆえに治療方針を考えるうえで重要な因子である。しかし、数字上の年齢と余命と治療に耐える体力は必ずしも相関しないことが多々あることは周知である。つまり 80 歳でも 60 歳代の体力をもつ人や、その逆に実際の年齢より老けている人などさまざまである。全身状態、神経機能、日常生活の活動度、臓器機能などから physiologic age (生理学的な年齢) を総合的に判断する。これは定量的に表現することが困難である。80 歳然とした 80 歳でも治療に耐えられることは十分あるからである。専門家はこれまでの経験を用い、個々の症例において治療に耐えられるかどうか判断する。

④ 手術もしくは SRS によって根治的治療が可能かどうか？

典型的な治癒可能例は単発脳転移の非小細胞肺癌で原発巣も根治的切除が可能な場合である。このように脳転移巣も原発巣も根治的治療が可能である場合、あるいはもとのがんが完全にコントロールされていなくても、緩徐進行性の腫瘍で、ある程度長期の生存が望める場合は、脳転移巣を積極的に、かつ可能であれば根治的に治療する。脳転移巣の完全切除ができた症例は、できなかった症例に対し、明らかに生存期間の延長を認める³⁾。

脳転移が全身転移の 1 つとして出現してきた場合でも、手術もしくは SRS により治療可能な症例は、それを施行することにより、機能予後を改善することが可能となり、また脳外全身転移に対する血液脳関門を通過しない化学療法を容易にする。

以前まで転移性脳腫瘍の標準的治療は WBRT であったが、近年、麻酔、手術方法、全身療法の進歩と SRS の出現により転移性脳腫瘍の治療戦略が変化した。そして現在のところ積極的な標準的治療は、転移巣局所の治療として外科的切除または SRS、その後 WBRT の適応を考慮することである。

これまで手術と SRS の効果を比較したランダム化試験は存在せず、初期治療としてどちらが優れた治療かは不明である。そして手術にするか SRS にするかの選択は通常脳神経外科医が決定する。

- ・外科的切除の適応：一般的に数個以下の病変で、病変が脳表に近く、術後の神経脱落症状が軽いと予測される場合、または切除により mass-effect が解除される場合は手術が適応となる。
- ・SRS の適応：3 cm 以下の病変で、手術で到達しにくい深部、多発、術後重度の神経脱落症状が予測される場合。また、小さな単発脳転移に対しても SRS は重大な神経脱落症状を引き起こさずに治癒的になりうる治療法である。

WBRT は通常 1 回きりしか施行できないが、SRS や手術は必要なら複数回施行可能である。

切除や SRS の後に WBRT を加えることが近年まで標準的とされてきたが、WBRT を加えることの意義については現在論争がある。無作為化試験では術後 WBRT を加えたほうが頭蓋内再発率の減少につながる事が証明されているが、生存期間の延長については明らかでない^{5,6,7)}。例えば 4 つ以下の転移巣に対する SRS に WBRT を加え

た群と加えなかった群との比較試験は2006年にわが国から発表されたが、SRS後にWBRTを追加することは生存期間を延長させないという結果で、これまでの後ろ向き試験の結果を再確認する結論となった。そしてそのような症例には、WBRTは後に必要になったときの救済療法でよいと結論づけられた。しかし、この報告はまた別の見方をすれば5個以上の転移がある症例にはWBRTをSRSの後追加するのを考慮すべきと示唆しているともいえる。切除またはSRSの後WBRTを施行するかどうかの決断には（特に余命6カ月以上あると考えられる症例には）WBRTによる遅発性神経障害のリスクとWBRTから得られる頭蓋内再発率の低下から得られる利益を天秤に掛け、さらに再発したときの治療方針を思い描いて決定する。

完全切除またはSRSにて転移巣局所が治癒的に治療された後、再発の危険がそれほど高くはないと考えられる症例には、注意深く経過観察と画像のフォローを行い、再発時には再び切除やSRSなどの局所療法が可能か検討する。そしてWBRTは後に必要になったときに施行するのも妥当な選択肢である。

切除もSRSも適応でない症例にはWBRTか、定位照射を施行する。SRSは3cm以下の病巣にしか有効でないが、定位照射はそれ以上の大きさでも可能である。

化学療法は感受性のよい腫瘍に使用される。代表的なのはリンパ腫、胚細胞腫瘍、絨毛がん、白血病の浸潤などである。それぞれ特有のレジメンで治療される。それ以外の腫瘍に通常量の化学療法は一般的に効果が低いと考えられている。しかし、化学療法ナイーブ（米国で頻用される言葉で、今まで化学療法に曝露されたことがない症例をさす）や、治療歴の少ない症例には有効である場合も多い。肺がんを中心に悪性神経膠腫に対する治療と同様のtemozolomideを使用した化学放射線療法が試されており第Ⅱ相試験で有望なデータが報告されている⁹⁾。また近年small molecule inhibitorsといわれる分子量の小さい血液脳関門を通過する可能性のある薬物は、脳転移巣にも有効なことが報告されている。肺腺がんに対するgefitinib, erlotinib⁹¹⁰⁾、乳がんに対するlapatinib¹¹⁾、腎がんに対するsunitinib¹²⁾とsorafenib¹³⁾などである。

⑤ 長期生存困難例、積極的治療困難例

KPSの悪い、または全身状態が不良な症例がこの群に分類されるが、注意しなくてはいけないのは、このグループの中の、KPSが悪い以外は比較的状态のよい、積極的な治療により改善の見込みがある症例を見逃さないことである。例えば原疾患はコントロールされている、またはある程度落ち着いている場合、KPSの低下が脳転移のみに起因し、その脳転移は積極的な治療（手術、ステロイド、放射線治療など）によりKPSの改善が望める症例である。典型的な症例は下記の2群がある

- 1) 中枢神経リンパ腫、白血病やリンパ腫の中枢神経浸潤、胚細胞腫瘍、絨毛がんなど化学療法が著効する患者群
- 2) その他の腫瘍で切除可能な単発脳転移

上記の2群は、治療が奏効すればある程度の生存が望める可能性があるため、積極的な治療を可能な限り施行する。

これらに該当しない症例は残念ながら緩和医療、WBRT、ステロイドを組み合わせる治療方針が一般的に適応される。これらを施行する場合、次の事項を考慮すべきである。

- ・治療が必要か？：患者の全体像をよく評価する。施行する治療により患者に緩和的効果を生んだり、あるいは延命が可能か？
- ・治療が可能か？：治療、特に放射線療法には治療中安静を保つことなど患者の協力が必要である。
- ・治療の副作用とのバランスは？：この群の患者の予後は通常数カ月以下であり、WBRTによる遅発性の神経障害はあまり問題にならないが、急性の副作用（脳浮腫、嘔気、倦怠感、軽度の骨髄抑制など）は出現する可能性があり、一時的なステロイドの増量などが必要になるときが多い。

■ がん性髄膜炎(leptomeningeal metastasis)

悪性腫瘍は時に脳実質ではなく硬膜、軟膜、クモ膜に転移することがある。このうち軟膜とクモ膜に転移した場合は硬膜に転移した場合と異なり慢性髄膜炎様の症状（頭痛、嘔気、項部硬直、髄液にて悪性細胞の存在、白血球数増多、タンパク上昇、糖の低下）または神経根痛、脳神経麻痺、神経巣症状、対麻痺、直腸膀胱障害、下垂体障害による尿崩症などをきたし、がん性髄膜炎と呼ばれる。リンパ腫の髄膜浸潤では髄膜刺激症状は少ない。

通常かなり進行した悪性腫瘍の患者に生じるが、再発の場合はこれが唯一の病巣のときもある。診断は髄液所見と脳MRIでの軟膜とクモ膜の造影増強効果によるが、MRIは正常のことも多い。髄液細胞診は1回で陽性にならないことも多く、疑われる症例は証明されるまで複数回髄液穿刺が必要な場合もある。

治療に当たって大切な因子はKPS、がん性髄膜炎以外のがん病巣の存在である。KPSは脳実質転移と同様に60% (ECOG2)より良いか悪いかで判断する。KPSが良好でほかの病巣も存在しないか、または落ち着いている場合は、積極的な治療により緩和効果がある。しかし治療による生存期間の延長は不明である。予後は疾患と患者の状態により大きく異なるが治癒は望めず、多くの症例が数カ月から半年くらいの余命である。しかし、化学療法に奏効する症例はそれより長期に生存することもある。治療は経験的で標準的なものは存在しない。積極的な治療には下記が含まれる。

・抗がん剤の髄腔内治療

髄腔内に直接投与できる抗がん剤はmethotrexate, cytarabine, thiotepaであるが、このうち前二者が最も経験がある。これらの薬剤に感受性のある悪性腫瘍には考慮する。腰椎穿刺にて投与可能であるが、がん性髄膜炎になっている場合は週2回の投与が必要であり、また改善するまで数週間以上要すること多い。治療に反応している場合や化学療法ナイーブの場合で感受性が予測され、積極的な治療を継続する場合は頭皮下から脳室に通ずるOmmayaリザーバーを外科的に留置する。これにて医師と患者双方にとって治療継続が容易になる。具体的な治療法は「治療方針のまとめ」p.141～142を参照。Ommayaリザーバー留置前に、脳槽シンチにて髄液流を確認する。どこか1カ所せき止められているところがあれば、腫瘍による閉塞の可能性が高く、画像で明らかな異常がなくても局所照射を考慮する。

・全身化学療法

一般的に殺細胞薬は髄液中への移行が不良で、通常量での効果は少ない。髄液中の濃度を上昇させるための大量化学療法は有効性も報告されているが、毒性が強く明らかに有効といえる腫瘍はリンパ腫と白血病だけである。しかしそれらにもOmmayaリザーバー留置による髄腔内への局所化学療法が必要である。

・全脳照射

化学療法の効果が薄いと考えられる症例、髄腔内投与が困難な症例に適応となるが、脊髄には照射されないため一時的な緩和にしかならない。しかし、ほかに治療法がない場合は、緩和効果のある数少ない治療法の1つである。放射線治療、特に全脳照射をする場合、殺細胞薬の全身、髄腔内投与を同時に施行してはいけない。行くと白質脳症の危険が上昇する。全脊髄照射と全脳照射を併用することは毒性が強くすすめられない。

・局所照射

中枢神経のどこかに神経症状を引き起こす腫瘤を形成している場合、局所に照射することは症状緩和にきわめて有効なことがあり、適応症例には考慮する。神経根転移による激しい神経根痛も局所照射により緩和効果が期待できる。

・ステロイド

悪性腫瘍細胞による髄液流のびまん性の閉塞によりICPの上昇をきたしている場合、ステロイドによってICP上昇の症状が改善されないこともある。しかし、ほかに治療法がない場合は試す価値がある。中枢神経からくる嘔気には有効であるので必要と考えられる症例には使用する。

・腰椎穿刺によるICPの除圧

ICPの上昇による症状がある症例でステロイド不応性の場合、髄液の排液が症状改善に有効であることがある。しかし、髄圧低下により脳ヘルニアを引き起こす危険があるので画像でヘルニアの危険がないことを確認し、少量の排液から注意して施行すべきである。

上述した治療が適応とならないKPSの悪い症例には緩和医療、または治療の利益が見込まれる症例には全脳照射が、緩和的効果をもたらす可能性もある。照射に伴う副作用にはステロイド薬の使用が有効なことが多い。

■ 原発性脳腫瘍

原発性脳腫瘍は、神経膠細胞から発生する、①神経膠腫 (glial cell tumor) と、②それ以外の腫瘍 (non-glial cell tumor) に大別される。それぞれの組織型によって治療法が異なるが、リンパ腫などの放射線や化学療法に対する感受性が高い腫瘍を除いて、手術療法が基本的治療となる。

① 神経膠腫

【病理診断】

神経膠腫の診断に病理学的診断は必須である。神経病理は病理の中でも特殊な領域で専門性がある。生検または切除された腫瘍の光学顕微鏡所見で、①核異形、②有糸分裂の数、③微小血管増殖、④壊死の存在の4つの因子を評価することが必要である。

また、近年モノクローナル抗体を使用した Ki-67 を染める免疫組織化学を利用した細胞増殖の度合いを示す MIB-1 index が悪性度の評価に有用で、2~5%以上は予後不良とされる。

神経膠腫に対する標準治療はいまだに明らかでない。神経膠腫に属する星細胞系腫瘍 (astrocytoma, glioblastoma) と希突起膠細胞腫 (oligodendroglioma: OD) については、その化学療法感受性の違いなどから、ここでは別々に述べる。

1) 星細胞系腫瘍

【病理分類】

上記の病理学的所見の程度により、WHO にて Grade I~IV まで分類されている。Grade I & II は良性 (benign または low grade) とされ III と IV は悪性 (malignant または high-grade) とされる。low-grade は緩徐進行性であるが、発生部位や患者の状態により予後は症例により著しく異なる。良性腫瘍ではないため最終的には進行し患者を死に至らしめる。典型的には5~7年くらい安定した時期が継続し、その後悪性度が増し増大のスピードが速くなり、high-grade astrocytoma と区別がつかなくなる。MIB-1 index は進行度の予測に役立つ¹⁴⁾。

・ Grade I : pilocytic astrocytoma (毛様細胞性星細胞腫) が代表的で核異形はもたない。小児に多く小脳、第三脳室、視神経に多い。正常組織との境界はほかの星細胞腫よりも明瞭であるが、転移性脳腫瘍よりは不明瞭である。low-grade glioma は一般的に造影剤増強効果は少ないが、この腫瘍だけ例外で微小血管の増殖、血管の糸球体様構造の形成により強い造影剤増強効果をもつ。全摘が予後を改善すると考えられ、完全切除された場合は治癒することもある。全摘された症例には放射線治療は不要である。生存期間中央値は20年以上といわれる。悪性転化は10%以下に生ずるとされる。

・ Grade II : diffuse astrocytoma (びまん性星細胞腫)。星細胞腫中最も頻度が高い。発症のピークは30代後半で大脳半球に多い。造影剤による増強効果はないか、あっても軽度である。強い増強効果は高い悪性度の腫瘍の存在を示唆する。上述した4つの因子①~④までの病理所見のうち1つだけ (通常核異形のみ) 存在する。MIB-1 index は4%以下である。Grade I とは異なり、びまん性に正常脳組織に浸潤するため全摘は通常不可能である。しかし、可能な限りの切除が好ましい。術後補助放射線療法は疾患が進行するまで施行しない。年齢と KPS が予後因子で、生存期間中央値は5~8年である。

・ Grade III : anaplastic astrocytoma (退形成性星細胞腫)。画像は glioblastoma と astrocytoma との中間を示す。光学顕微鏡所見で上述した4つ因子①~④のうち2つ (通常核異形、有糸分裂、微小血管増殖のうちどれか) が存在する。MIB-1 index が5~10%に増加している。発症のピークは40歳で生存期間中央値は3~4年である。

・ Grade IV : 膠芽腫 (glioblastoma)。MIB-1 index が15%以上に増加している。壊死の存在と異常な血管増殖による造影剤増強効果のため造影 MRI と CT でリングエンハンスメントをきたす。生検は造影増強効果のある部位から採取する。壊死の部分からでは診断できないときがある。生存期間中央値は10~12カ月である。glioblastoma にははじめから glioblastoma である primary glioblastoma (原発性膠芽腫、発症のピークは55歳) と、はじめは低悪性度の腫瘍が後に悪性転化したものの secondary glioblastoma (続発性膠芽腫、発症のピークは40歳) の2種類がある。primary glioblastoma は EGFR の増幅が多く、p53 の変異が少ないが、secondary glioblastoma は EGFR の増幅が少なく、p53 の変異が多い。

【治療】

● 良性星細胞腫 (low-grade astrocytomas), WHO grade I と II

KPS 70 以上, 40 歳以下, けいれんで発症, 造影剤増強効果のないものは予後良好群とされる。生検のみで切除を施行しなかった群と切除を施行した群との予後を比較した無作為化試験は存在しない。しかし, 今までの知識を集約すると可能であれば, より広範な切除を施行したほうが予後がよいとされる。そのため切除により重大な神経脱落症状を引き起こさないと考えられる場合は, 早期切除 (early surgery) が推奨される。もし腫瘍が eloquent area にあり, 術後の神経脱落症状が大きいと考えられるときは悪化するまで待ってから手術を施行する待機手術 (delayed surgery) にすることは, 早期切除に比較して生存率に悪影響を及ぼさないと考えられている。eloquent area 以外に発生した腫瘍に対する切除は完全切除が標準である。

しかし, 病理学的な完全切除は不可能なことが多い。完全切除できなかった症例や, 切除不可能の症例に対し, 放射線治療が標準的に施行されるがこちらも手術同様, 早期にするか待期的に施行するか論争がある。EORTC による無作為化試験では早期照射のほうが無増悪生存率 (PFS) は優るが, 全生存率 (OS) は両者とも差がないことが判明している¹⁵⁾。

早期照射の適応は術後症状のある症例, 切除不可能の脳幹病巣などで経過観察では症状の進行により QOL と生存率に悪影響を及ぼすと考えられる症例, 切除不能の大きな腫瘍, 内科的治療に反応しないけいれんやその他の神経症状を呈する症例である。標準的な照射量は 50~54 Gy である。早期照射をした場合の問題点は認知機能障害などの晩期放射線障害である。放射線照射後の腫瘍の縮小には 4 カ月以上を要する。放射線治療により high-grade への進展を促進するとは考えられていない。

化学放射線療法や放射線療法後に補助化学療法を施行することの有用性を証明したデータは存在しない。temozolomide に対する奏効率は 40% 以下といわれる。通常成人に発症したこの腫瘍の初期治療に化学療法の適応はないが, MRI で造影増強効果のある腫瘍 (高悪性度の部分の存在が疑われる) には使用を考慮すべきである。temozolomide は, わが国では良性の星細胞腫に適応はない。

EORTC22033 では, 治療を要する WHO grade II の low-grade glioma (astrocytoma, oligoastrocytoma, oligodendroglioma) に対して, 標準治療である放射線療法単独と dose-dense temozolomide 単独との第Ⅲ相試験を現在進行中である。

<特異な部位に発生する星細胞腫>

・橋神経膠腫 (pontine glioma) : 脳幹の橋にできる神経膠腫で, diffuse pontine glioma が最多である。症状と画像にて典型的な橋神経膠腫には生検の必要はない。多くは原線維性星細胞腫 (fibrillary astrocytoma) で正常組織にびまん性に浸潤している。もし境界明瞭な腫瘍であれば希突起膠腫 (oligodendroglioma) の可能性が高い。経過や画像が典型的でなければ腫瘍のほかにも多発性硬化症, 脳炎, 原虫による嚢胞, 血管奇形, 過誤腫などが鑑別にあがる。diffuse pontine glioma に対する治療の主体は放射線療法である。化学療法を追加することの意義は確立されていない。小児に多いが成人にも発生し, 生存期間中央値は 10 カ月である。

・視神経膠腫 (optic glioma) : 若年者に多く生命予後は良好であるが, 成人以降に発生するものは悪性のことがしばしばあり, 自然史は多彩である。生命予後は良好でも, 視覚障害の程度は重度のことが多い。治療指針には論争がある。一般的に若年者では緩徐進行性のことが多く, 進行度の把握のため一定期間経過観察と画像フォローされることが多いが, 成人では悪性神経膠腫と同様の指針が取られる。神経線維腫症に頻発し, 1 型に発症したものは悪化するまで経過観察がすすめられる。治療は適応を慎重に考慮した上で切除, 化学療法, 放射線療法が使用される。

● 悪性神経膠腫 (high-grade glioma)

ここには悪性星細胞腫 (high-grade astrocytomas) [WHO Grade Ⅲ と Ⅳ (退形成性星細胞腫 anaplastic astrocytoma と膠芽腫 glioblastoma)], 退形成性希突起膠腫 (anaplastic oligodendroglioma), 退形成性希突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma) が含まれる。p.141 に示したとおり, 治療指針には共通点がある。

悪性神経膠腫の治療の原則は, 1) 正しい診断, 2) 可能な限りの完全切除, 3) 術後補助療法である。

切除後病変が残存するこの腫瘍に対し、maintenance therapy (維持療法) のほうが適切な表現であるが、習慣的に補助療法といわれている。以下に代表的な膠芽腫と退形成性星細胞腫の治療方針を述べる。

・膠芽腫と退形成性星細胞腫

症状と画像から悪性神経膠腫が疑われた場合、正確な病理診断を下すために生検または切除を施行する。可能な限りの腫瘍を切除することは、生存率の改善につながると考えられているが、切除範囲の程度を前向きに比較検討したデータは存在しない。

神経膠腫は正常の脳組織に浸潤性に発育するために、術中所見や画像を用いても正確な腫瘍の浸潤範囲を判定することは不可能に近い。また、切除範囲を大きくすればするほど脳の正常組織を切り取ることになり、神経脱落症状が重篤になることは明らかである。そこで神経膠腫の切除は可能な限り腫瘍を全摘することが目標とされ、その切除法を欧米では gross total resection (GTR) と呼び、わが国では全摘と呼ぶ。GTRされたものの病理標本をみると通常切除断端に腫瘍細胞が存在する〔腫瘍の transection, または positive margin (断端陽性)〕のが普通である。切除後 24~72 時間に MRI を撮影し、切除後のベースラインの画像とする。これなしには後の MRI での変化の比較が困難になる。

このように病理学的な完全切除が困難で、悪性腫瘍ではほぼ全例で術後再発をきたす。そこで少しでも再発を減らす試みが以前から試行され、補助放射線療法が悪性神経膠腫には施行される。補助放射線療法の有効性は 1970 年代の無作為化試験にて証明されている¹⁶⁻¹⁹⁾。

しかし、切除と補助放射線療法を施行しても悪性神経膠腫の予後は不良である。そこでさらに予後を改善しようとする試みが以前から試行されている。まず、放射線治療の効果を増強するために carmustine (BCNU) などのニトロソウレア系の殺細胞薬が追加され、無作為化試験にて有効性が証明された^{16,20)}。ニトロソウレア系は脂溶性が高く、脂質含有量の多い脳組織への移行が良好と考えられる薬物である。また、化学療法のみでも抗腫瘍効果があることがわかり、ニトロソウレア系の殺細胞薬単独とそれを含んだ複合化学療法は、一般的に施行される治療となった^{21,22)}。temozolomide の出現以前は、簡便に使用できる BCNU 単剤と PCV レジメン (procarbazine, CCNU, vincristine)^{23,24)} が、ほかのレジメンと比較した優位性の証明なしに広く使われていた。

1999 年に新しい経口のアルキル化剤である temozolomide が米国 FDA に退形成性星細胞腫の治療に承認され²⁵⁾、2005 年には膠芽腫の治療にも認可された。同年の New England Journal of Medicine に掲載された論文は、EORTC による膠芽腫と退形成性星細胞腫に対する初期治療として、放射線治療単独と放射線治療に temozolomide 同時併用した群とを比較した無作為化試験であった。ここで temozolomide 併用群の優位性が証明された後は、temozolomide が標準的治療となった^{26,27)}。temozolomide は術後に補助放射線治療と同時併用 (化学放射線療法) した後に、単剤で 28 日周期で継続する。temozolomide の PCV に対する優位性を証明した無作為化試験は存在しないが、毒性と簡便性で優るため最も好まれる殺細胞薬となった。

temozolomide の至適な使用期間は明らかではない。これまでの試験では深い論理的な根拠なしにほかの腫瘍の補助療法にならって、化学放射線療法後 6 サイクル (6 カ月) 使用されたレジメンが多い。しかし、退形成性星細胞腫には最長 12 サイクル使用されたレジメンも存在する²⁵⁾。また、glioblastoma においても、6 カ月の標準的な補助化学療法より延長して治療するほうが有効であることが示唆されている²⁸⁾。

無作為化試験で示された治療法は上記であるが、temozolomide 使用群の予後も決して満足できるものではない。そこで治療が奏効している症例 (臨床的、画像にて再発や進行がみられない症例) に、6 カ月目以降も治療継続をすることの利益が推測され、奏効している症例にはトータル 12 カ月 temozolomide を継続することが、2009 年時点で米国の神経腫瘍医 (neuro-oncologist) の間では一般的である。そこで至適な temozolomide 投与期間と投与方法を検証する無作為化比較試験が進行中である。RTOG0525 では膠芽腫に対し、標準的な化学放射線療法後の補助化学療法として、標準的な投与方法 (5 日間投与を 28 日サイクルで) に比較して dose-intensive な投与方法 (21 日間投与を 28 日サイクルで) を比較する試験が登録終了しデータ集積中であるが、奏効している症例にはトータル 12 サイクルの投与 (1 年) が認められている。RTOG0825 では膠芽腫に対し、temozolomide を使用した化学放射線療法の後、最大 12 サイクルの temozolomide とそれに bevasizumab を加えた無作為化試験が進行中で、12 サイクルの temozolomide は標準治療群となっている。

また、1p/19q 陰性の退形成性神経膠腫 (AA, AOD, AOA) を対象にした無作為化試験 (EORTC26053/CANTON intergroup trial) でも、標準的な5日間投与/28日サイクルを12サイクル投与する治療群が試されている。6カ月以上の長期投与の効果と毒性はわかっていないため、厳密な意味での標準的な temozolomide の投与期間は現時点で6カ月である。しかし、きわめて悪性のこの腫瘍に対し可能な限りの治療を試みることは理にかなっているといえる。

temozolomide の主な副作用は、嘔気嘔吐などの消化器症状と骨髄抑制、倦怠感、頭痛である。標準的な使用量は、化学放射線療法中は 75 mg/m^2 を放射線照射日 (照射しない休日も投与) に最大49日連日投与し、放射線療法終了4週間後に、補助化学療法として $150\sim 200 \text{ mg/m}^2$ を5日間連続投与を28日周期で使用する。普通 150 mg/m^2 で開始し、副作用があまりでなければ次回から 200 mg/m^2 に増量し、計6サイクル投与する。6サイクル以上投与するか否かは上記のとおりである。

標準的治療に耐えられないと考えられる症例 (例えば70歳以上の高齢者や合併症をもつ症例など) には、標準より少ない量 ($75\sim 100 \text{ mg/m}^2$) で開始し、治療に耐えられるようであれば漸増し、標準量まで数サイクルかけて到達する方法も考慮してもよいと考えられる。もし標準量に到達することが不可能であれば、耐えられる最大量で継続するが、最低推奨量は 100 mg/m^2 とされる。

臨床試験にてカリニ肺炎の発症が3%に認められており、ST合剤またはペンタミジン吸入による予防が必要である²⁹⁾。しかし末梢血総リンパ球数が500以上、またはCD4陽性細胞数が200以上ある症例には必要ないかもしれない³⁰⁾ので、使用しない場合はこれらの値をモニターする必要がある。temozolomide の消化器症状を抑制するために制吐剤 (5HT₃拮抗薬またその他の制吐薬) を使用する。

最近、膠芽腫と退形成性星細胞腫と退形成性希突起星細胞腫において temozolomide に対する効果が MGMT (O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase) promoter methylation の状態により予測できることが示唆されている³¹⁾。MGMT は DNA の修復蛋白で、アルキル化薬による殺細胞効果に拮抗する。腫瘍組織での高い MGMT 活性は、アルキル化薬に対する耐性を意味する。MGMT 遺伝子の promotor がメチル化されていると、MGMT 遺伝子が働かず、MGMT 活性が低くなる。するとアルキル化薬に対する奏効率が良く、生存率でも優る³²⁻³⁴⁾。

米国には Gliadel[®] (BCNU wafer) という、BCNU を徐々に周囲に放出する錠剤様のポリマー (controlled release polymers) を切除時に腫瘍床 (tumor bed) [切除されたことによりできた脳の空洞 (resection cavity)] に埋め込んでくる治療が補助療法として施行されることがあり、有用性を示した報告も存在する³⁵⁻³⁸⁾。しかし術後合併症が上昇するという報告もあり、真の意義は不明である。近年多数の新薬が臨床試験で試されており、多くの試験では Gliadel[®] の使用は除外項目となっているため、現在米国のアカデミックセンターでは使用しない傾向にある。

上記から、手術、補助 (化学) 放射線、補助 temozolomide が現時点での標準療法である。そして現時点での至適な temozolomide 治療期間は最低6カ月で、必要なら12カ月間投与、または欧米の専門家の間では最長24カ月継続することも症例によっては許容するとされる。

この治療中に再発、進行してきた場合標準的な治療は存在せず、再切除が適応とならない場合、治療は困難である。米国では2007年と2008年の報告^{39,40)}をもとに、bevasizumab と irinotecan の併用療法が一般的に使用され、bevasizumab は、2009年5月に米国FDAに認可された。しかし残念ながら、わが国では有効な二次治療は存在しない。PCVなどを試すことも可能であるが、PCVレジメンはニトロソウレア系のアルキル化剤であるCCNUが中心の薬物であり、さらに有効と考えられる経口のアルキル化剤である temozolomide が無効になった場合の有効性は限られている。その他 irinotecan, carboplatin などとも有効性を示唆する報告もあるが限定的で、真の有用性は不明である。

・ pseudoprogression

放射線治療終了後比較的早期 (通常3カ月以内) に、MRIにて一時的に少し腫瘍が増大、あるいは神経症状がわずかに悪化し、臨床的に腫瘍の悪化のようにみえるが、実はそうでない病態が生じることがある。これは腫瘍壊死と血液脳関門破綻による浮腫であると考えられ、pseudoprogression と呼ばれる。これと真の悪化との鑑別は重要で、画像所見のみでは困難である。最終的に生検が必要な場合もあるが、再

開頭の臨床的意味があるかなど、適応は慎重にすべきである。そこで通常放射線治療後3カ月以内に生ずる明らかな神経症状の悪化を伴わないMRI所見の悪化は治療に奏効していないとはみなさず、予定された補助 temozolomide 療法を継続すべきである³⁴⁾。

・再発または悪化症例

上記標準治療のどれかが施行されていなければ、それを施行する。特に temozolomide が投与されていなかったときは、temozolomide が標準的な二次治療となる。標準的治療了後再発してきた場合、KPS が良好で術後神経脱落症状が受け入れられる範囲内であれば、再度切除を試みるべきである。しかし、再切除の有効性のエビデンスは存在せず、適応は個々の症例毎慎重にするべきである。切除不可能な場合、SRS は可能であることが多く、臨床的な意味があると考えられるときは考慮するが、こちらも明らかな有効性を示した報告はない。通常 WBRT や再度 IFR を施行することは意味のある治療とはならず、毒性は高い。再切除後に補助 temozolomide を施行すべきかのエビデンスはないが、最終治療から時間の経過した症例では考慮してもよい。

・治療後のフォロー

MRI を、治療完遂後2~6週間で1回、その後2~3カ月に1回を2~3年後まで継続する。

・退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma : AA, WHO grade III astrocytoma) における注意点

退形成性星細胞腫だけに絞った臨床試験結果は現在まで発表されておらず、これまでのところ膠芽腫、または希突起膠細胞腫と退形成性希突起膠細胞腫に混ざって試験されてきた。また、この腫瘍は生存期間中央値が3~4年と膠芽腫の倍以上で、治療の晩期毒性も考慮に入れて治療しなくてはならない。ゆえに malignant glioma として、膠芽腫と一括して治療方針を同一にしてよいかは疑問である。しかし、初期の局所療法は可能な限りの切除で、それについての論争はない。その後の放射線治療は膠芽腫と全く同じにするのが適切かどうかはわかっていない。

先の EORTC による temozolomide の化学放射線療法の優位性を示した試験では、退形成性星細胞も含まれていたが少数である²⁶⁾。そこで、現時点での標準治療は60 Gyの局所放射線治療単独または temozolomide との化学放射線療法である。そしてその後補助 temozolomide 6カ月を施行するかどうかは、個々の症例毎に判断すべきである。再発または再増悪したときには temozolomide が標準である。現在 RTOG9813 で退形成性星細胞腫と退形成性希突起星細胞腫に対して temozolomide または BCNU または CCNU を比較した化学放射線治療の無作為化試験が進行中である。

再発症例には temozolomide のほか、切除可能なら試みるべきである。また減圧が必要なときも切除を考慮。それ以外はその他の化学療法と緩和医療が主体となる。PS 不良例は緩和医療のみが適切である。

1p/19q deletion 陰性の anaplastic glioma (AA, AOD, AOA) に対し、EORTC26053/CANTON intergroup trial (術後化学放射線対放射線、その後、補助 temozolomide 対経過観察を2×2デザインで無作為比較) が進行中である。

2) 希突起膠細胞腫とその類縁疾患

希突起膠細胞腫 (oligodendroglioma : OD) と退形成性希突起膠細胞腫 (anaplastic oligodendroglioma : AOD) は40歳から60歳までの成人の大脳半球に多く発生するが、脳幹、小脳、脊髄など中枢神経のどこからでも発生する。このグループには星細胞腫の特徴を部分的に備える希突起星細胞腫 (oligoastrocytoma : OA) と異形成を示す退形成性希突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma : AOA) も含まれる。典型的な OD と AOD は 1p19q 欠損 (loss of heterozygosity : LOH) の陽性率が高く⁴⁰⁾、その他の亜型にも頻度は低い陽性のときがある。典型的な low-grade の OD は造影剤増強効果がなく、CT で石灰化することが多い。AOD と AOA のように high-grade になると造影剤増強効果がみられるようになる。壊死を伴う悪性度の高いものは膠芽腫と同様の臨床経過をたどり、1p19qLOH は陰性のことが多い。MGMT レベルの低下と promoter methylation も高頻度で認められるが、1p19qLOH との相関性は今後の研究を待たねばならない。OD は以前から化学療法への感受性が良好で生存期間が長いことが知られていた。OD と AOD の生存期間中央値はそれぞれ10年と3~5年である。

光学顕微鏡で fried-egg appearance (目玉焼き像), 核周囲明暈 (perinuclear halo) がある。OD は MIB-1 index は 5% 以下。AOD は組織学的悪性度が高く, MIB-1 index も 10% 以上を示すものが多い。1p または 1p19q 欠損の存在は化学療法感受性の指標になり (奏効率 60~70%)⁴²⁾, 検索のため組織標本を検査に提出すべきである [永久組織標本切片の FISH (fluorescent in-situ hybridization) にて検出可能]。

【希突起膠細胞腫 (OD) と希突起星細胞腫 (OA) の治療】

OD への局所療法の治療指針は, low-grade の星細胞腫と同一である。切除可能なものには GTR を施行すべきである。術後補助放射線療法が生存率を改善するという確たるエビデンスはなく^{43~45)}, 完全切除後の術後補助放射線療法は, 嚴重なフォローをするという前提で施行しなくてよいとされている。しかし, 全摘されなかった症例には, 補助放射線療法あるいは補助化学放射線療法を考慮する。

OD は low-grade glioma に分類されるが, 化学療法感受性である。ゆえに星細胞腫では選択肢とならない化学療法が, 希突起膠細胞腫では標準的治療の 1 つであることが, ほかの low-grade glioma と比較して治療上大きく異なる点である。

摘出されずに生検のみで終了した症例への放射線療法施行のタイミングには論争がある。無作為化試験結果は, 診断後早期に施行するのと, 腫瘍が進行してから施行するのでは, 早期に治療したほうが進行までの期間は延長するが, 全生存期間に差はないことが判明しており^{46,47)}, 放射線治療は進行してからもよいとされる。しかし, その論文には神経症状の悪化による QOL の変化がデータに含まれておらず, 経過観察によって神経症状の悪化をきたす可能性がある場合には, 早期の治療が適切である。

化学療法に関しては, 退形成性希突起膠細胞腫と同様であるが, 症状が軽い緩徐進行性のものは, 治療開始時期に関してリスクとベネフィットを考慮して注意深く判断すべきである。治療の選択肢は temozolomide と PCV であるが, 毒性と簡便さから temozolomide がはじめに使用されることが多い。

【退形成性希突起膠細胞腫 (AOD) と退形成性希突起星細胞腫 (AOA) の治療】

局所療法の基本は退形成性星細胞腫と膠芽腫と同様であるが, 膠芽腫と同じ temozolomide を使用した化学放射線療法が適切かは不明であるため, 現時点での標準的な術後補助療法は放射線治療単独である。

AOD と AOA に対し, 放射線療法単独群と放射線療法と PCV を sequential (順次) に投与した群とを比較した米国 (RTOG9402 放射線の前に PCV) と欧州 (EORTC26951 放射線の後に PCV) の無作為化試験では, 放射線療法に PCV を加えても加えなくても, 両者の生存率に差がないことが判明している。しかし, 1q19p 欠損のある症例は RTOG9402 では有意に生存が長く, EORTC26951 では有意差はなかった^{48,49)}。これらの結果から, 全例に放射線療法の直前・直後に化学療法を施行するのはすすめられない。

放射線療法なしに診断確定後, 化学療法のみで治療する方法も, いくつかの非無作為化試験にて有効性が示唆されているが, 現在まで無作為化試験による有用性は証明されていない。しかし, 大きな腫瘍のために照射野が広範になり, より重篤な遅発性神経障害の恐れがある場合, 特に 1p19q 欠損症例には, 初期治療として化学療法単独を考慮してよい。NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) では, 初期治療における放射線療法単独と化学療法単独と化学放射線療法の 3 群を比較した無作為化試験が計画されている。

AOD と AOA に対する PCV 療法の奏効率は 60~70% で^{50~52)}, PCV は標準的な化学療法である。しかしその後, より毒性の低い経口 temozolomide が出現し, PCV との無作為化試験のないまま, temozolomide も標準的治療の第一選択になった⁵³⁾。上述のように 1p または 1p19q が欠損している症例は化学療法に奏効する。PCV 療法に対し 1p と 19q 両者の同時欠損症例は, 93~100% の奏効率があり, 1p 単独の欠損も少なくとも 50% は奏効すると報告されている^{44,54)}。また両者とも欠損のない症例でも, 25~31% の奏効率がある^{44,54)}。1p 単独または 1p19q 欠損症例に対する temozolomide の奏効率は 31% で, 神経学的症状の改善は 51% にあった⁵⁴⁾。注意しなくてはならないのは化学療法の効果が最大に出るまでには, 中央値で 12 カ月を要することである (最短 5 カ月で最長は 20 カ月)。そのため化学療法は最大 24 カ月の延長投与が認められている。しかし, 膠芽腫同様現時点で延長投与の効果と毒性のデータは希薄であり, 将来明らかにされていくと考えられる。

切除後, あるいは放射線治療後の補助化学療法単独の有用性を示したデータはない。しかし, 希突起膠細胞腫は化学療法に奏効する疾患で生存期間が長い。補助療法をするかしないかは, 治療している医師に

よる症例毎の判断が必要である。具体的には切除後、または生検後や放射線治療後に、残された腫瘍の増大により神経症状の悪化をきたし、生命予後やQOLに重大な問題を生ずると考えられる場合は、化学療法を施行することが適切である。あるいは緩徐進行性であれば、経過観察が適切であるかもしれない。この区別には腫瘍の悪性度、臨床的進行速度、腫瘍の存在部位と eloquent area との関係、年齢、全身状態、合併症などを総合的に熟慮する必要がある。

ODとAODは化学療法に対する感受性が高いため、米国では大量化学療法と自家造血幹細胞移植の臨床試験が施行中である⁵⁵⁾。

まとめとして、ODには下記の指針が適応される。

診断時にGTRが可能なら施行。不可能な場合、症状がなくかつ緩徐進行性なら経過観察。そして進行してきたら放射線療法または化学放射線療法。その後化学療法は再度悪化するまで施行しなくてもよい。

GTRが不可能で有症状、または進行性か、あるいは緩徐進行性でも近いうちに eloquent area に障害を及ぼし、QOLの低下を招く可能性が高い場合にも、初期治療として放射線療法または化学放射線療法を施行する。大きな腫瘍で放射線晩期障害が懸念される症例、特に1p19qの欠損を伴う症例には、初期治療として化学療法を、ダウンサイズ目的に施行するのも考慮。AODに対しては(化学)放射線療法、化学療法がODよりも早期に施行される。

再発、進行症例には化学療法が施行され、temozolomideとPCVのどちらも効果は同等と考えられている。しかし、毒性と簡便さから前者が施行される。治療期間はtemozolomideが12カ月(米国では24カ月まで使用される)で、PCVが6サイクルである。

temozolomideの一次治療の後、二次治療としてPCVを使用すると、反応はわずかであることが示唆されている⁵⁶⁾。その逆は25%の奏効率があるとされる⁵⁷⁾。

現在、1p/19qLOH陽性のanaplastic glioma(AA, AOD, AOA)に対するNCCTG N0577/RTOG0670(temozolomideによる化学放射線療法後 temozolomide, temozolomide 単独療法、それと標準治療群としての放射線療法単独の3つの治療を比較する無作為化試験)と、1p/19qLOH陽性のAODとAOAに対するEORTC26081(temozolomideによる化学放射線療法、temozolomide 単独、標準治療群としての放射線療法を比較する無作為化試験)が計画されている。

AA, AODはしばしば同じ臨床試験に組み込まれ、ODとAODも同じ臨床試験に組み込まれることが多く、データの解釈には注意が必要であり、それぞれ単独で施行された試験は皆無に等しい。近年の1p19qやMGMTなどの知見は、病理形態学的分類から一歩進んだ分類法の先駆けとして、今後の疾患分類と治療の選択に大きな変化を生み出していくと思われる。またSRT(定位放射線治療)やtemozolomideなどの有効かつ毒性の低い治療の開発も、今後の脳腫瘍の治療戦略を大きく変えつつある。

② 神経膠腫以外の脳腫瘍 (non-glioma cell tumor)

1) 上衣腫

上衣腫の発生頻度は原発性脳腫瘍のうち5%以下である。脳室内と脊髄に比較的多い。low-grade gliomaと同様にGTRと補助放射線療法にて治療される。完全切除が困難であることが多いので補助放射線療法が使用されるが、完全切除できた症例には放射線療法は定期的に施行してよいかもしれない⁵⁸⁾。

小児症例に対して化学療法への反応性を示唆するデータが存在するが、逆に有効でないとするデータもあり、適応は明らかではない。成人においてはさらに明らかでなく標準的治療の1つではない。temozolomideは、通常有効とは考えられていない。上衣腫は脳室系に播種することもまれでないので脊髄MRIでスクリーニングする。

2) 髄膜腫

クモ膜の細胞から発生する腫瘍で、病理学的に悪性度の低い順に typical, atypical, malignant に分けられる。WHOの分類ではGrade I, II, IIIに分けられる。その他組織型(fibrous, papillaryなど)に基づく分類もある。しかしこれらの分類は、予後を正確に反映しているわけではない。悪性度が高くなると再発の

頻度が高くなるが、typical (良性) なものでも再発することはある。

髄膜腫の90%以上は良性である。髄膜腫の多くが、ほかの理由で施行した脳の画像所見にて偶然発見されたもので、無症状の患者に施行したMRIの報告では、健常人の0.9%に無症候性の髄膜腫が存在したという⁵⁹⁾。有症状で発見されたものではけいれんと神経巣症状が多い。

画像では造影MRIにて均一に造影される硬膜から発生した腫瘍と認識される。鑑別は髄膜に浸潤するリンパ腫、転移性固形腫瘍のほかに、髄膜浸潤をきたす結核やサルコイドーシスなどの肉芽腫などである。偶然発見された無症状の髄膜腫で増大の可能性が低いものは、定期的な画像フォローのみで経過観察するのが適切な場合もある。画像フォローの頻度は初めは3~6カ月に1回で、その後増大しなければ1年に一度のフォローでよいとされる。経過観察は無症状の小さな病変や、手術による合併症の頻度が高い高齢者に特に適している。症状をきたしているもの、増大にて症状の発現が予想されるものには切除が第一選択となる。切除不能なものには局所照射、定位照射、SRSが用いられる。全摘できなかった腫瘍にも放射線治療が追加されることが多い。atypicalまたはmalignantの腫瘍には全摘後にも補助放射線療法が追加されることが推奨される。これら追加放射線治療について無作為化試験に基づくエビデンスはないが、後ろ向き試験の報告では有用性が示唆されている。SRSが適応になるような小さな病変に対して、切除とSRSのどちらが優るかは不明である。しかし、侵襲の低さからSRSの経験が多数報告されるようになっている。特に外科的にアプローチ不可能な部位の小病変や、小さな再発病変に対して有用である。今後はIMRTを用いた治療も次第に広まる可能性がある。

化学療法は有効と証明されたものは存在しない。また補助療法、導入療法など初期治療の1つとして使用されることもない。これまでいくつかの経験が存在し、いくらか有効性が示唆されているものも存在するが(hydroxycarbamide, interferon α , tamoxifenなど)、効果は限られているので、ほかに治療法がない症例に限るべきである。わが国では保険適応になっている薬物は存在しないので、事実上薬物療法は困難である。

[大山 優]

■ 放射線治療

わが国には多くの放射線治療装置が稼働しており、放射線治療を受ける患者の数も年々増加しているが、米国では60~65%、欧州では50%が何らかの放射線治療を受けているのに対し、わが国では約25%と未だ十分利用されているとはいえない状況である。放射線治療は転移性脳腫瘍に対する治療戦略では中心的役割を果たしているが、原発性脳腫瘍でも化学療法や手術との併用など集学的治療の一部として治療を受ける機会が増加しており、日本放射線腫瘍学会(JASTRO)の2005年の治療症例に関する構造調査⁶⁰⁾では、原発部位の6%を占めている。

ここでは、近年の臨床試験結果を中心に定位放射線照射や強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy: IMRT)などの放射線治療の技術的進歩に対する評価を中心に、悪性神経膠腫や転移性脳腫瘍に関する放射線治療の最近の知見について述べる。

① 悪性神経膠腫とその治療

脳腫瘍全国統計⁶¹⁾によれば、原発性脳腫瘍は10万人に年間11~12人発生するとされ、神経細胞の支持組織であるグリア細胞から発生する神経膠腫がその28%を占めている。神経膠腫の約80%は星細胞腫であり、病理組織学的な悪性度と予後の組み合わせによってGrade 1~4に分類されている。星細胞腫Grade 1, 2の5年生存率が70%程度であるのに対し、Grade 3, 4は浸潤性に発育する傾向が強く予後不良であり、悪性神経膠腫と呼ばれる。Grade 3(退形成性星細胞腫)は神経膠腫の18%を占め、5年生存率は約23%程度であり、Grade 4のうち膠芽腫は神経膠腫の32%を占めており、5年生存率は6%にすぎない。

悪性神経膠腫が疑われた場合は手術による摘出術か生検により、可及的大量に腫瘍を切除し組織学的診断を行う。浸潤性に発育する悪性神経膠腫の全摘出は不可能であり、ほぼ全例で術後療法として化学療法および放射線治療が施行される。

Walkerら⁶²⁾のBrain Tumor Study Groupによる報告では、悪性神経膠腫467例に対する術後補助療法と

して、「BCNU+全脳照射 60 Gy」「MeCCNU (semustine: 経口の nitrosourea 系薬剤) +全脳照射 60 Gy」「放射線治療単独 (全脳照射 60 Gy)」、 「CCNU 単独」の4群での比較試験を行い、化学療法単独に対してほかの放射線照射を含む3レジメンが生存にて有意に良好であったことを報告した。その後、ニトロソウレア系薬剤を用いた悪性神経膠腫の2,362症例⁶³⁾および3,004症例⁶⁴⁾を解析したメタアナリシスでは、1年生存率を放射線治療単独よりもそれぞれ10.1%、6.5%増加させたという報告により、ニトロソウレア系薬剤が悪性神経膠腫に対する標準治療とされてきた。

その後、経口吸収性にすぐれる第2世代のアルキル化剤で血液・脳関門を通過しやすいtemozolomideが開発され、2005年にEORTCとNCICによる無作為化比較試験の臨床成績がStuppら⁶⁵⁾により発表された(各1表-3)。放射線単独群は12.1カ月であったのに対し、放射線治療+temozolomide併用群の生存期間の中央値は14.6カ月と良好であった。わが国でも2006年9月にtemozolomideが認可され、悪性神経膠腫の初回治療は、放射線治療とtemozolomideの併用療法が急速に浸透しつつある。

悪性神経膠腫の予後因子としては、組織型、年齢、手術摘出割合および術前のperformance status (PS)などが挙げられている⁶¹⁾。悪性神経膠腫は高齢者で多く発生するにもかかわらず、その標準治療の確立は遅れている。Keime-Guibertら⁶⁶⁾による70歳以上を対象とした臨床試験の結果では、supportive care群と比較し放射線治療50 Gy群ではQOLを損なうことなく生存期間の中央値を16.9週より29.1週に延長したと報告している(各1表-3)。症例数の少ない臨床試験であるが、高齢者はその臓器機能の低下などにより化学療法の併用には慎重な配慮が必要なこともあり、肺がんなど悪性神経膠腫より症例数の多いほかの疾患でもその標準治療の確立が課題となっている。悪性神経膠腫においても高齢者の標準治療の検討の重要性が改めて示唆される結果である。

各1表-3. 悪性神経膠腫に対する臨床試験

報告者	治療方法	症例数	対象	放射線治療	生存期間 中央値	2年生存率 (%)	QOL 中央値
Stupp ⁶⁵⁾ EORTC/NCIC (18~70歳)	radiotherapy	286	GBM: 93% AA: 4% others: 3%	2Gy/fr×1/day total 60 Gy	12.1カ月	26.5	6.9カ月
	radiotherapy + temozolomide	287	GBM: 92% AA: 4% others: 3%	2Gy/fr×1/day total 60 Gy	14.6カ月	10.4	5カ月
Keime-Guibert ⁶⁶⁾ NCT00430911 (70歳以上)	supportive care	42	GBM	None	16.9週	NA	5.4週
	supportive care + radiotherapy	39	GBM	1.8Gy/fr×1/day total 50 Gy	29.1週	NA	14.9週

PFS: progression free survival, GBM: glioblastoma, AA: anaplastic astrocytoma

悪性神経膠腫の放射線治療

悪性神経膠腫の治療成績を目的とした放射線治療方法の検討は、放射線物理学および放射線生物学的検討がさまざまに試みられてきた。悪性神経膠腫は典型的な放射線抵抗性腫瘍とされ、放射線生物学が使用するLQ (linear quadratic) モデルにおいて α/β 比の低い腫瘍として、さまざまな治療成績向上への試みが施行されてきた。

標準分割照射による総線量の検討では、Walkerら⁶⁷⁾の比較試験での60 Gyの放射線治療単独群における生存期間中央値が42週であり、Andersenら⁶⁸⁾の45 Gy照射群での28週に対し良好であったと報告され、60 Gyが術後放射線照射の標準線量と考えられてきた。しかし、放射線治療装置および治療計画方法の進歩により三次元原体照射 (3D conformal radiation therapy: 3D-CRT) や定位放射線照射、強度変調放射線治療および粒子線治療など、さまざまな新技術が悪性神経膠腫の治療に応用されるに至り、総線量および分割照射方法の臨床試験が行われてきた。Tanakaら⁶⁹⁾による3D-CRTを用いた総線量を80~90 Gyに増加した報告では、5年生存率が60 Gy群の14.7%に対し高総線量群で51.3%と良好な延長を示している(各1表-4)。高総線量群では白質の変化が高頻度に観察されるものの有害事象の増加をきたさなかったと報告された。一方で、Changら⁷⁰⁾の報告では、肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV) には90 Gyの照射を行った群でも1年生存率47.1%および2年生存率12.9%であり予後の改善を認めず、78%の再発が中心部再発であったことを報告している。