悪性脳腫瘍に対する放射線治療（標準治療と最新動向）

宮 武 伸 一

Frontier of Radiotherapy for Malignant Brain Tumors

by

Shin-Ichi Miyatake, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Osaka Medical College

Photon-based fractionated radiotherapy at a dose of 60 Gy has become the standard radiotherapy for malignant brain tumors, mainly gliomas. However, in most cases such treatment still does not provide a satisfactory clinical outcome. According to one large extended study¹⁾, even with this standard radiotherapy the median survival time of patients with a glioblastoma after diagnosis is 9 to 12 months, and only 23% of patients achieve a glioblastoma size reduction of more than 50%. We therefore compared the effects of different advanced radiation modalities with those of standard radiotherapy.

We introduce here four advanced radiation modalities, namely stereotactic conformal radiotherapy (SCRT) with micro multi-leaf collimator (mMLC), intensity modulated radiotherapy (IMRT), particle radiation therapy (carbon beam and proton beam), and boron neutron capture therapy (BNCT). SCRT with mMLC improved dosimetry remarkably even for relatively large tumors even though it is normally contraindicated in ordinary radiotherapy including that employing γ - and x-knives. IMRT is based on a clever concept of infiltrating tumors such as gliomas. The feature of this radiation modality is it applies a dose gradient for each planned target volume by a change in the shape and size of the collimator. It enables irradiation of different doses for contrast enhanced lesions and infiltration of a lesion separately. Particle radiation therapeutics has a very unique "Bragg peak" character. This modality provides a very sharp distribution of dosimetry behind the target compared to photon irradiation. Carbon and proton beams are utilized worldwide in particle radiation. So called "heavy particle radiation" employs carbon beams. Carbon beams have greater high-relative biological effects and a low oxygen enhancing ratio. These characteristics of carbon beams give them a theoretic advantage especially over radioresistant tumors. The three advanced radiation modalities share the concept of spatial targeting for tumors to obtain good tumor control with decreased damage to normal tissue. BNCT involves the unique concept of cell biological targeting. It employs a binary approach with boron compounds and neutron beams. It is based on the principle that if boron compounds were applied selectively to tumor tissue, then neutron α reactions that occur only within tumor cells would be followed by tumor cell death with minimal harm to normal tissue. All four advanced radiation modalities have been studied rigorously of late, and the publication of some promising results should not be too far away.

(Received July 19, 2005 ; accepted August 19, 2005)

Key words : BNCT, carbon, IMRT, mMLC, proton, SCRT**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 15 : 10-18, 2006**

大阪医科大学脳神経外科／〒569-8686 高槻市大学町 2-7 〔連絡先：宮武伸一〕

Address reprint requests to: Shin-Ichi Miyatake, M.D., Department of Neurosurgery, Osaka Medical College, 2-7 Daigaku-machi, Takatuski-shi, Osaka 569-8686, Japan

はじめに

悪性脳腫瘍，ことに悪性グリオーマは，その浸潤性発育のゆえに手術のみでは根治が不可能に近い腫瘍である。最近，temozolomide の出現により，化学療法の役割が再認識されている。多施設間の randomized study でグリオブラストーマ (GBM) の平均生存期間が 3 カ月延長したこと¹³⁾は確かに大きな進歩ではあるが，現在のところ，この 3 カ月の生存期間の延長が化学療法の限界ともいえる。

一方で，悪性グリオーマの補助治療のうち，最も大きな役割を果たしているのは，放射線治療である。影治ら⁸⁾は，第 24 回日本脳神経外科コンgres総会において，過去の報告を詳細にレビューし，悪性グリオーマの標準的放射線治療として，光子線 (X 線および γ 線) による 1 日 1 回，1 回線量 2 Gy，総線量 60 Gy の分割照射を，MRI での T2 高信号域，もしくは CT での低吸収域を照射野とする局所照射が標準的治療として妥当であることを紹介している。多数例の検討により，この標準的放射線治療による生存期間中央値 (median survival time; MST) が 9～12 カ月という報告が多い¹⁰⁾¹⁷⁾。また，この治療による画像上の奏効率は 23%と報告されている¹⁾。少なくとも，新規治療法は，この標準的治療を上回る成績を残さなければ新しい標準的治療となりえない。

これより，まず光子線を用いた conventional radiotherapy を概説し，次いで最近の放射線治療の進歩を象徴する 4 種類の治療法を，その原理，および一部は治療成績にも言及しながら，紹介していく。

Conventional radiotherapy

各医療施設では，脳腫瘍に対して直線加速器 (リニアック，ライナック) やマイクロトロンなどの加速器による高エネルギー X 線を用いて放射線治療が行われている。以前は多くの脳腫瘍症例に対して全脳照射を施行していたが，臨床研究や症例の蓄積によって照射方法は大きく変化してきている。例えば，転移性脳腫瘍や神経膠芽腫には全脳照射が行われていたが，現在では多数の転移性脳腫瘍症例でガンマナイフやリニアックを用いた定位手術的照射が施行されおり，前述のように神経膠芽腫の術後照射も原則的には局所照射が行われている。また髄芽腫に対する全脳照射の総線量は化学療法の併用によって減少し，年齢によっても総線量に変化を持たせている。このように，全脳照射を行っていた症例でも EBM に基づき照射方法や総線量は変化してきている。

従来からの脳腫瘍に対する照射法としては，頭部の左右から照射する左右対向 2 門照射や，腫瘍が偏在している症例に対する直交 2 門照射などの交叉 2 門照射があり，これらの照射法は現在でも多数の症例に対して施行されている。しかし頭部中心に位置するような下垂体腫瘍などには，回転照射といった運動照射や 4 門照射といった多門照射を用いることで腫瘍部への照射線量を集中させることがある。さらに，照射装置に設置している多分割絞り (multi-leaf collimator; MLC) を用いて，腫瘍形状に合わせた照射野をコンピュータで制御することができる。このような，腫瘍の形状に合わせた照射野と運動照射あるいは多門照射を組み合わせた照射方法を原体照射と呼んでいる。運動照射，多門照射，原体照射を施行する目的は，正常脳組織や重要臓器への照射線量を増加させることなく腫瘍内への照射線量を集中させ，総線量の増加を目指すものである。近年の治療装置や周辺機器の開発・改良によって，これらの特殊な照射法はより高精度に施行できるようになってきた。例えば，X 線透視を用いた位置決め装置から治療計画用 X 線 CT 装置を用いることによって腫瘍部位の評価が容易となり，照射野の決定が確実に行われるようになった。また，CT 画像を用いた計画装置によって，重要臓器への線量を考慮しながら腫瘍への適切な照射法が選択できるようになった。MLC も当初 20 mm 幅であったが，現在では 2～3 mm 幅の装置が開発され臨床現場で使用できるようになった。

次項以降で紹介する治療方法の多くも従来からの放射線治療の延長，改良あるいは応用した治療法と考えられる。例えば，ガンマナイフによる定位手術的照射は，多門照射の延長線上の治療法である。リニアックを用いた定位手術的照射は多門照射と運動照射を組み合わせた治療法であり，さらに micro-MLC (mMLC) を用いることによって原体照射を導入した治療法となる。強度変調放射線治療は MLC を駆使した究極の原体照射と多門照射を応用した治療方法と考えられる。

Stereotactic conformal radiotherapy (SCRT)

用語にいささか抵抗を感じるが，この SCRT とは「標的となる腫瘍の形に合わせて行う定位的分割照射法」とでも訳せると考える。従前のガンマもしくは X-ナイフでは腫瘍径がおおよそ 2.5～3.0 cm 以内が適応とされてきたが，コリメーターの形を変化させることにより，より大型のかつ不規則な形の腫瘍をもターゲットにしうる照

Fig. 1 T1-weighted MRI of Pre-and Post-SCRT by mMLC

A : Prior to SCRT.

B : 1 month after SCRT.

射法である²⁾。この目的のために mMLC が開発されている。この mMLC は各社の直線加速器に簡便に着脱可能であり、定位的放射線治療が可能である。大阪府立成人病センターにおいて同装置を用いて治療された症例 (anaplastic astrocytoma) を **Fig. 1** に紹介する。この症例は照射前の残存腫瘍体積が 40 cm^3 と比較的大型であるが、治療によく反応し、画像上は CR となっている⁷⁾。後ほど、「ブラグピーク」を有する粒子線との線量分布の比較を紹介する。

強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiotherapy ; IMRT)

悪性グリオーマの治療が困難である最大の理由は浸潤的発育である。腫瘍塊、浸潤部では当然腫瘍細胞の密度が異なり、これらの腫瘍を制御するには放射線量に差をつけることが理に適っている。この理論を実現させる照射法が、この強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiotherapy ; IMRT) である。つまり、悪性グリオーマを標的のすると、造影域 (gross tumor volume ; GTV) に

数 mm マージンを加えた planning target volume 1 (PTV1) に最も高線量を照射し、その周囲にさらに広いマージンを取った PTV2, 3 を設定し、それぞれに gradient をつける照射が試みられている。この照射を可能にするために、MLC が使用される。照射ごとにコリメーターの形状を変化させることでそれぞれの PTV に重み付けを行える。

いま一つの試みが inverse planning である。inverse planning では、照射方向、門数、照射サイズを決定後、あらかじめ PTV に対して目標とする最大線量、最小線量、あるいは線量-体積曲線を治療計画装置に入力する。また、照射野に含まれる線量を抑えたい正常危険臓器 (organs at risk ; OAR : 水晶体、視神経、網膜、脳幹など) に対しては、通常許容される最大線量を入力する。PTV, OAR とともに、それらの入力値をどれくらいの寛容度をもって達成するかという値も設定する。これらパラメーターを入力後、optimization という過程を治療計画装置上で行い、最適とされる各門のコリメーターの形状、線量の割り振りなどが自動的に設定される。**Fig. 2** に左側頭葉の病変に対する 9 門の照射模式図を挙げる。OAR

Fig. 2 Schematic drawing of IMRT for left temporal GBM

A : IMRT planning with 9 ports radiation for a left temporal lesion. OARs are settled at bilateral eye balls, optic nerves and the brain stem.

B, C : Dosimetry in sagittal and coronal images, respectively.

として両側眼球，視神経，脳幹を設定し，この部分の照射を避けている．IMRT は光子線を用いる照射法としては最も合理的な照射法と考えられる．まだ悪性グリオーマに対するまとまった治療報告は少ないが⁽⁶⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾，今後の報告が俟たれる．

粒子線治療（particle radiation therapy）

粒子線は質量を有する粒子であり，荷電粒子線と非荷電粒子線に分けられる．荷電粒子線には陽子線， α 線（ヘリウム原子核）や，さらに質量の大きい重イオン線として炭素線，ネオン線等が存在する．古くは，非荷電粒子線である速中性子線や重イオンであるネオン線も粒子線として臨床応用されてきたが，現在のところ，治療に用いられている粒子線は陽子線と炭素線である．このうち炭素線は重粒子線とも呼ばれており，主としてわが国での臨床経験が世界をリードしている．

粒子線の特徴は Fig. 3 に示すブラグピークにある．荷電粒子のエネルギーをコントロールすることにより生体内での飛呈の制御が可能となり，その飛呈の終末で最も強いエネルギーを放出し，これをブラグピークと呼ぶ．このピーク以降にはほとんど線量が及ばない．フィルターを利用し，いくつかのブラグピークを重ねることで一定の深さで均一な線量が得られ，拡大ブラグピークと呼ばれている．これと，ボラスと呼ばれる遮蔽物質を

Fig. 3 Schematic drawing of the "Bragg peak" phenomenon in a water phantom experiment

利用することにより，数門の照射により非常に尖鋭な線量分布が得られる．放射線医学総合研究所，重粒子医科学センター病院で治療された手術後再発頭蓋底腫瘍（コルドーマ）に対する炭素線治療の効果を Fig. 4A に示すが，見事に腫瘍が消失している．放射線感受性の低いコルドーマが見事に消失している事実もさることながら，注目すべきは Fig. 4B に示す線量分布である．上段に炭素線 3 門照射による線量分布を，下段には IMRT 9 門照射を想定したときの simulation による線量分布を示している．わずかに 3 門の粒子線の線量分布が 9 門の IMRT より優れた線量分布を示していることが容易に読み取れ

Fig.4 Effects and dose distribution of carbon irradiation for skull base tumor (chordoma)

A : Upper and Lower : Pre-and Post-carbon treatment of skull base tumor that recurred after surgery.

B : Comparison of dose distribution by carbon and photon (IMRT) for the same tumor in "A".

る。この炭素線の線量分布を詳細に観察すると、放射線感受性の高い眼球や、vital organ である脳幹への照射が最小限に抑えられている。前出の文献²⁾では、同一の標的腫瘍に対して陽子線での治療と SCRT での治療を行う場合の simulation を比較している。これによると、比較的小型で単純な形をした標的腫瘍に対しては前述の mMLC を用いた SCRT も十分に acceptable な線量分布が得られたが、深部に存在し複雑な形状をした大型の腫瘍に対しては陽子線の線量分布が圧倒的によかった。

このように現在のところは、粒子線治療が究極の定位的照射法であるといえる。ただこの文献にも挙げられているが、粒子線の弱点として、皮膚に近い腫瘍に対しては皮膚にも高線量が避けられない。

悪性グリオーマに対する粒子線治療の報告は少なく、英文誌では陽子線と光子線の併用の報告が 1 報あるのみである⁵⁾。これによると、確かに陽子線治療は GBM の 2 年生存率が 34% と非常によい成績を挙げている。しかしながら、詳読すると、治療により広範な放射線壊死が

Fig. 5 Concept of BNCT

生じており、生存者の QOL はかなり障害されている。浸潤部をカバーすべく PTV を広く設定すれば、生命予後の改善にはつながるが機能予後は損なわれることになる。この辺りが悪性グリオーマに対する粒子線治療の課題であろう。

一方、境界は鮮明であるが、外科的切除が困難な悪性腫瘍に対して、粒子線治療は究極の切り札になることは容易に予想できる。陽子線と炭素線の選択はどちらがよいのだろうか？ 両者はほぼ同等の線量分布特性を持つ。明らかな違いは相対的生物効果 (relative biological effect; RBE) にある。陽子線の RBE は 1.1 (X 線の 1.1 倍) とされるのに対して、炭素線のそれはおよそ 3 とされている。RBE が高いと放射線抵抗性の腫瘍に対してもより高い治療効果が期待され、かつ光子線や陽子線のように酸素による影響を受けにくい。前述のコルドーマも炭素線が有利といえる。しかしながら、建設費用や実際の照射の自由度を加味すると陽子線にも期待が集まり、今後の動向が気になるところである。

硼素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy; BNCT)

BNCT は、原理上腫瘍に対する細胞選択的照射が可能な唯一の放射線治療法である。硼素 (^{10}B) 化合物を投与し、その後、熱中性子もしくは熱外中性子を照射する。硼素化合物自体には細胞毒性はなく、また中性子の殺細胞効果もごく小さいが、硼素同位体 ^{10}B 原子核は中性子を捕獲し、きわめて線エネルギー付与 (粒子が $1\mu\text{m}$ 運動する間に周囲に付与するエネルギー: $\text{keV}/\mu\text{m}$) の高いヘリウム原子核 (α 粒子) とリチウム反跳核をそれぞれ、 $9\mu\text{m}$ と $4\mu\text{m}$ という、細胞 1 個に相当する距離に放出し、その細胞を破壊する細胞選択的な粒子線治療ともいえる (Fig. 5)³⁾。すなわち殺細胞効果は硼素中性子捕獲反応の生じた細胞に限局され、近隣の細胞には影響を及ぼさない。そこで、硼素化合物を腫瘍に選択的に集積できれば、腫瘍選択的な細胞破壊が可能となる。

BNCT の概念は古く、1930 年代にすでに提唱されており¹⁶⁾、1950 年代には悪性グリオーマに対して実際に治療が施行されたが、その結果は満足すべきものではなかった⁴⁾。その原因は深部への中性子線量の不足、腫瘍と正常脳間の硼素化合物の濃度比および腫瘍内の絶対濃度が十分でないことが挙げられる。

これらの問題を解決すべく、われわれはいくつかの改良を行っている。中性子の深部到達性を高めるべく、熱外中性子の利用を開始した。これにより、非開頭での照射が可能となった。次いで、集積機序の異なる 2 種類の化合物 BSH (borocaptate) と BPA (boronophenylalanine) の併用を行っている。BSH は破綻した血液脳関門より受動的に腫瘍組織に移行し、BPA は亢進した蛋白代謝を利用して能動的に腫瘍組織に蓄積される。また、フッ素ラベルした BPA をトレーサーとして利用することにより、PET により腫瘍内および脳内 BPA 濃度が推測され、治療の適応決定および照射線量が simulation できる。Fig. 6

に BPA-PET による BPA の取り込みを示す。この症例では前頭葉部腫瘍は反対側正常脳に比べて、7.1 倍の蓄積を示す。これをもとに腫瘍および正常脳の吸収線量を試算すると、腫瘍は正常脳の 9 倍の線量が付与される。この症例では 90 分間の照射で造影域 (GTV) の最小線量は 30 Gy-Eq 、正常脳の最大線量は 4.8 Gy-Eq と計算された。Fig. 7 に自験例の照射前後の画像を供覧する。経験

Fig. 6 BPA-PET and dosimetry for normal and tumor tissue in BNCT for recurrent GBM patient

Fig. 7 Radiographic improvement of patients treated with BNCT

Table 1 Summary of the effects of BNCT for malignant gliomas

No.	Patient	Volume before therapy	Image reduction rate	Outcome (cause)	Number of days until death	
					From time of confirmed	From time of BNCT irradiation
1	GBM rec	55.2 cm ³	63.2%	Death (radiation necrosis)	28	11
2	GBM rec	88.1 cm ³	36.0%	Death (dissemination)	24	11
3	AA fre	29.1 cm ³	87.6%	Death (death from other illness)	2	1
4	GBM fre	16.1 cm ³	80.3%	Death (dissemination)	10	9
5	GBM fre	42.1 cm ³	71.0%	Death (dissemination)	10	7
6	AOA fre	107.6 cm ³	31.2%	Death (local recurrence)	24	10
7	GS fre	2.2 cm ³	68.0%	Death (local recurrence)	14	12
8	GBM rec	32.3 cm ³	52.6%	Death (death from other illness)	36	3
9	GBM fre	0 cm ³		Alive	26 (A)	22 (A)
10	GBM rec	39.5 cm ³	55.7%	Death (dissemination)	13	8
11	GBM rec	26.5 cm ³	30.3%	Death (local recurrence)	16	11
12	GBM rec	64.3 cm ³	40.5%	Death (radiation necrosis)	32	16
13	GBM fre	3.6 cm ³	85.4%	Alive	24 (A)	16 (A)

したすべての症例で画像上の改善効果を認めた。2003 年度までに経験した症例の画像上改善度, overall survival, 死亡原因を Table 1 に示す。この結果からは画像上の改善効果は全例に観察され, 67%の症例で partial response 以上の改善度を認めた。Overall survival としては, 初回放射線治療に BNCT を選択した 7 例では 2 例が 2 年以上生存中であるが, まだ症例が少なく, 今後の検討を要する。

われわれの経験では, 再発例に対しても治療効果を認めたが⁹⁾¹¹⁾, 前治療として光子線の分割照射が選択されていると, 放射線壊死の可能性が高くなり, また, これを避けるため線量不足になる傾向がある。また, 局所制御はある程度満足のいく成績とも考えられるが, 多くの症例を髄腔内播腫でなくしており, これが大きな問題と考える。また sarcoma の component は glioma より治療抵抗性である可能性が示唆された¹²⁾。

髄腔内播腫以外にも, BNCT にも解決すべき問題点が多い。まず熱外中性子を用いても, 深部線量が不足する症例が存在する。また, PET を用いた事前の simulation では total としての BPA の取り込みは評価できるが, 個々の腫瘍細胞に硼素化合物の取り込みにばらつきがあることが予想される。均一な硼素分布がより治療効果を高めることにつながるものと考えられる。

おわりに

悪性脳腫瘍の放射線治療について, 標準治療とその成績, また最先端の治療法として 4 種類の治療法, その原理, 一部は成績をまとめた, 4 種類の治療法のうち BNCT を除く 3 種類の治療法は領域選択性を高める, すなわち定位性を高める工夫としてくれる。陽子線, 炭素線の粒子線治療は, 現在最高レベルの定位性を示す。また光子線治療に関しては, 浸潤性発育を示す悪性グリオーマに対しては各 PTV に gradation をつける IMRT が理に適った治療法と考えられ, その線量計画も含めて今後の報告に期待が持てる。一方 BNCT は細胞選択的な唯一の放射線治療であり, 症例の蓄積によりその治療効果が明らかになるものと思われる。

謝辞

稿を終えるにあたり, 貴重な症例のデータ紹介をいただいた以下の先生方に謝意を表す。Conventional radiotherapy に関しては京都大学原子炉実験所附属粒子線腫瘍学研究センターの永田憲司先生に加筆訂正をいただき, mMLC による GBM の治療例は大阪府立成人病センター脳神経外科の井坂俊彦先生, 中川秀光先生の症例であり, IMRT に関しては千葉がんセンター脳神経外科の井内俊彦先生, 大里克信先生, また近畿大学放射線科の鈴木 実先生, 西村恭

昌教授よりご教授いただいた。重粒子線に関しては, 放射線医学総合研究所の辻井博彦, 溝江純悦先生, 陽子線に関しては兵庫県立粒子線医療センター名誉院長の阿部光幸先生のご指導をいただいた。BNCT に関しては黒岩敏彦教授以下大阪医科大学脳神経外科のチームの成績であり, 終始ご指導をいただいた京都大学原子炉実験所附属粒子線腫瘍学研究センター教授の小野公二教授に深謝する。

文献

- 1) Barker FG 2nd, Chang SM, Larson DA, Sneed PK, Wara WM, Wilson CB, Prados MD: Age and radiation response in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* **49**: 1288-1298, 2001.
- 2) Baumert BG, Lomax AJ, Miltchev V, Davis JB: A comparison of dose distributions of proton and photon beams in stereotactic conformal radiotherapy of brain lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **49**: 1439-1449, 2001.
- 3) Coderre JA, Morris GM: The radiation biology of boron neutron capture therapy. *Radiation Res* **151**: 1-18, 1999.
- 4) Farr LE, Sweet WH, Robertson JS, Foster CG, Locksley HB, Sutherland DL, Mendelsohn ML, Stickley EE: Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **71**: 279-293, 1954.
- 5) Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussiere M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR 4th: Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* **91**: 251-260, 1999.
- 6) Floyd NS, Woo SY, Teh BS, Prado C, Mai WY, Trask T, Gildenberg PL, Holoye P, Augspurger ME, Carpenter LS, Lu HH, Chiu JK, Grant WH 3rd, Butler EB: Hypofractionated intensity modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **58**: 721-726, 2004.
- 7) Isaka T, Nishiyama K, Nakagawa H, Suzuki T, Wada K: Postoperative modified stereotactic radiotherapy using a micro-multileaf collimator in patients with malignant glioma. *Neurosurg Rev* **25**: 166-173, 2002.
- 8) 影治照喜, 永廣信治: 悪性グリオーマに対する放射線治療—治療最前線—. *脳外誌* **14**: 121-131, 2005.
- 9) Kawabata S, Miyatake S, Kajimoto Y, Kuroda Y, Kuroiwa T, Imahori Y, Kirihata M, Sakurai Y, Kobayashi T, Ono K: The early successful treatment of glioblastoma patients with modified boron neutron capture therapy. Report of two cases. *J Neurooncol* **65**: 159-165, 2003.
- 10) Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvic A, Holme I, Nesbakken R, Halltevoll R, Lindgren M, Brun A, Lindgren S, Notter G, Andersen AP, Elgen K: Combined modality therapy of operated astrocytoma grade III and IV: Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: A prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* **47**: 649-652, 1981.
- 11) Miyatake S, Kawabata S, Kajimoto Y, Aoki A, Yokoyama K, Yamada M, Kuroiwa T, Tsuji M, Imahori Y, Kirihata M, Sakurai Y, Masunaga S, Nagata K, Maruhashi A, Ono K: Modified boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant gliomas using epithermal neutron and two boron compounds with different accumulation mechanisms—Effective-

- ness of BNCT on radiographic images—. *J Neurosurg* **103**: 1000-1009, 2005.
- 12) Miyatake S, Kuwabara H, Kajimoto Y, Kawabata S, Yokoyama K, Doi A, Tsuji M, Mori H, Ono K and Kuroiwa T: Preferential recurrence of a sarcomatous component of a gliosarcoma after boron neutron capture therapy: Case report. *J Neurooncol* **Sep 15**: (Epub ahead of print)
 - 13) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Groups: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Eng J Med* **352**: 987-986, 2005.
 - 14) Sultanem K, Patrocinio H, Lambert C, Corns R, Leblanc R, Parker W, Shenouda G, Souhami L: The use of hypofractionated intensity-modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: Preliminary results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **58**: 247-252, 2004.
 - 15) Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, Okumura M, Uchiyama T, Akai F, Nishimura Y: Feasibility study of the simultaneous integrated boost (SIB) method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Jpn J Clin Oncol* **33**: 271-277, 2003.
 - 16) Tayler HJ, Goldhaber M: Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion *Nature* **135**: 341, 1935.
 - 17) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ranohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Randomized comparison of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Eng J Med* **303**: 1323-1329, 1980.

要 旨

悪性脳腫瘍に対する放射線治療（標準治療と最新動向）

宮武 伸一

悪性脳腫瘍，ことにグリオーマに対する放射線治療は，標準的治療として1日1回2 Gy，総線量60 Gyの光子線（X線もしくはγ線）分割照射が確立されている。しかしながら，グリオブラストーマに話を限ると，術後この標準的放射線治療を行っても，平均生存期間は9～12カ月であり，画像上の奏効率（50%以上の造影域の縮小）は23%に過ぎず，満足すべき状況とは決していえないのが現状である。

本稿ではこの治療成績を踏まえて，最近の治療法を4種類紹介する。Micro multi-leaf collimatorを用いたstereotactic conformal radiotherapyは，従来のガンマもしくはX-ナイフでは適応とならない比較的大型の腫瘍もコリメーターを変化させることで対応可能であり，定位的治療が可能となった。また，強度変調放射線治療（intensity-modulated radiotherapy: IMRT）は光子線を用いて，照射野（5～9門）ごとにコリメーターを変化させることにより，照射野の形状，照射線量を変化させ，照射野内の線量に強弱の重み付けが可能となる画期的治療法であり，造影域と浸潤部で治療線量を変更することが有利と考えられる悪性グリオーマではその成績が期待される。粒子線には「ブラグピーク」と呼ばれる大きな特徴があり，極めて尖鋭な線量分布が得られる。粒子線のうち，ことに炭素線は重粒子線ともいわれ，光子線や，いま一つの粒子線である陽子線と比較しても相対的生物効果が大きく，放射線（光子線）抵抗性腫瘍に対してもより効果的と考えられる。硼素中性子捕捉療法（BNCT）は細胞生物学的にtargeting可能な唯一の放射線治療であり，腫瘍に選択的に取り込まれた¹⁰B原子に中性子線が捕獲されたときに生じるα線とLi反跳核により，腫瘍が選択的に破壊される。

これらの治療法はそれぞれ最近研究が飛躍的に進み，悪性脳腫瘍に対しても，近い将来にその成果が期待される。

脳外誌 15: 10-18, 2006