講座

ラジオアイソトープの治療への応用

VI. 新しい遠隔照射治療

—ガンマナイフを中心に—[†]

中川恵一, 青木幸昌, 多湖正夫, 佐々木康人, 栗田浩樹*, 寺原敦朗**

東京大学医学部放射線科, *同学部脳神経外科

113 東京都文京区本郷 7-3-1

**放射線医学総合研究所重粒子センター

263 千葉市稲毛区穴川 4-9-1

Key Words: gamma knife, gamma unit, radiosurgery, arterio-venous malformation

1. はじめに

放射線治療の分野において、コバルト 60 遠隔照射装置がライナック（直線加速器）にその歴史的役割を譲ってからすでに久しい。平成 7 年末までで国内でのコバルト 60 の供給が中止される予定であったが、ユーザーからの要望が強く、カナダから輸入する形で供給を継続することとなっている。

一方、コバルト 60 が新しい形で放射線治療に利用されているのがガンマナイフである。これはコバルト 60 の線源を多数（200 個程度）半球状に配置して、それぞれのビームを細くコリメートして一点で集中させるようにした装置である。この構造はラジオアイソトープを応用したものならではの機構で、X 線発生装置では同時に多数の X 線ビームを集中することは

不可能である（荷電粒子では π 中間子などで実績がある）。本稿ではガンマナイフ治療の歴史と現状、治療成績をまとめる。

2. ガンマナイフの歴史と現状

スウェーデンの脳外科医 Leksell は、定位的手法（stereotactic frame を頭蓋骨にピンで固定して 1 mm 単位の精密な照準を行う方法）を用いて 1 回に高線量の放射線を正確に頭蓋内のターゲットに照射することにより、開頭手術を行わずに、ターゲット部位だけを破壊する方法を“radiosurgery”と呼んだ¹⁾。このために彼が開発した装置がガンマナイフ gamma knife, 正式には Leksell gamma unit である。図 1 に第 1 号機を示す。もともと Leksell が radiosurgery を開発した目的は、視床痛などの痛みをとるために脳の一部を破壊することであり、実際に当初はそうした目的で利用されたが、その後の CT, MRI などの画像診断の進歩とともに、現在では、脳の血管の奇形でくも膜下出血の原因となる脳動静脈奇形（arterio-venous malformation, AVM）、良性の腫瘍、癌の脳転移などの治療に利用されている。

1987年には世界でも 5 台が稼働していたにすぎないが、その後急速に普及し、1994年現在で

[†] Application of Radioisotopes to Therapies. VI. Current status of gamma-knife treatment as a new telecobalt therapy. Keiichi NAKAGAWA, Yukimasa AOKI, Masao TAGO, Yasuhito SASAKI, Hiroki KURITA* and Atsuro TERAHARA**: Department of Radiology, *Department of Neurosurgery, University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan, **National Institute for Radiological Sciences, 4-9-1, Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi 263, Japan.

図 1 ガンマユニットの1号機

図 3 現在のガンマユニットの外観

図 2 ガンマナイフ治療の患者数の推移

は 60 台にまで増え、治療患者数も 21 000 人に達している。日本では 1990 年に東京大学医学部附属病院に導入され、現在までに 12 台が設置されている。図 2 にガンマナイフの累積治療総数の推移を示す。

radiosurgery はガンマナイフに端を発するが、現在ではライナックを用いて多数の方向から X 線を集中する方法 (non-coplanar technique)、陽子線や重粒子線を用いる方法が臨床応用されている。いずれも基本的アイディアはガンマナイフと同じである。

3. ガンマナイフの構造と線量分布

ガンマナイフは照射ユニット、コリメータヘルメット、治療テーブルからなる。図 3 に装置の外観を示す。照射ユニットの中には 201 個（機種によっては増減する）の ^{60}Co 線源が半球面状に 5 列で配列される。各線源から発生するガンマ線はそれぞれの線源に取り付けられ

たコリメータによって、細いビームとなり、一点で集中する（図 4 a）。照射ユニットのコリメータで細く加工されたビームはコリメータヘルメットのコリメータによってさらにコリメートされる。患部はコリメータヘルメットの中心に位置し、照射時にはシールドドアが開き、治療テーブルが移動することで、コリメータヘルメットは照射ユニットと密着し、双方のコリメータは図 4 b のように一致する。この時点で照射が開始さ

れ、計画された時間照射されるとテーブルは引き出される。

ガンマナイフによって作られる線量分布（吸収線量の分布）は図 5 のようになり、照射野辺縁での線量勾配が非常に急峻となっている。これは通常のライナックでの線量分布とは大きく異なる点であり、限局した小さな病巣に放射線を集中するために理想的である反面、癌病巣のように周囲にも顕微鏡的に細胞が分布する境界

図 4 ガンマユニットの構造

a: シールドドアが閉じた状態

b: 照射中の状態

図5 ガンマナイフの線量分布

不鮮明な疾患には不利となる。コリメータ径の異なる4種類のコリメータヘルメットが用意されており、90%線量域がそれぞれほぼ4, 8, 14, 18 mm になるように設計されている。最大の18 mm コリメータを使用する場合、50%線量域は径25 mm 程度となる。逆にこれ以上の大きさの病巣はガンマナイフでは治療が困難となる²⁾。

4. ガンマナイフ治療の長所

- (1) 開頭することなく、頭蓋内の疾患の治療を行えるので、手術に伴う合併症の危険がない。
- (2) これまで手術では治療が行えなかった部位(脳幹部など生命機能に関わる部位は手術が困難である)でも治療が可能である。
- (3) 高齢者や全身状態が悪く開頭手術の適応でない症例でも治療が可能である。
- (4) 治療は普通2泊の入院ですみ、開頭手術と比べ入院期間がはるかに短い。
- (5) 放射線抵抗性で、通常の分割照射(連日、約1か月にわたって照射する)では制御できない疾患でも効果が期待できる。

5. ガンマナイフの短所

- (1) 3 cm を超える大きな疾患には適用できない。
- (2) stereotactic frame を取り付けてから治療計画を行うため、分割照射が難しく、正常組織の回復が見込めないなど、生物学的に不利で

ある。

(3) 1回大量照射であるため、従来の分割照射で蓄積されたデータが利用できない。

(4) 費用が高い。現在1回の治療に約130万円かかる。

6. ガンマナイフによる治療の手順

6.1 準備

頭部の剃毛は行わない。血管撮影を施行しない例では鎮静剤投与は行わない。小児などでは全身麻酔で行うこともある。

6.2 フレームの取付け

Leksell 式定位脳手術用フレーム (stereotactic frame) を患者の頭部に取り付ける。アルコールで消毒した後、局所麻酔を行い、4本のピンで頭蓋骨に固定する。この際、患者は痛みと頭部の圧迫感を訴えるが、事前に予想される苦痛をよく説明することで、安心感を与えることが重要である。また、患部が頭蓋内で左右に偏っている場合には、左右一方の2本のピンを長くし、他方の2本を短くすることで、患部をフレームの中央に位置させることが必要であり、偏りが著しい場合には治療が不可能となることもある。図6にファントムに固定されたフレームを示す。

6.3 位置情報の取得のための画像検査

フレームを取り付けた状態で検査を行う必要がある。事前の検査も定性的には利用できる

図 6 フレームを頭部ファントムに取り付けたところ

が、定位の治療に必要な定量的位置情報の取得には不十分である。三次元的な位置の表現には X (右左), Y (前後), Z (上下) の座標系を利用する。AVM では血管撮影と CT が、腫瘍性病変では CT が用いられる。MRI は画像の周辺部でのひずみが問題となるが、利用が進んでいる。画像の撮影時には、位置同定用のフレームを取り付ける。

6・4 治療計画

治療計画は専用の線量計算プログラムを用いる。当施設では、ストックホルムのカロリンスカ病院で開発された MicroVax 用のプログラムを用いている。

ガンマナイフでは、一つ照射中心 (アイソセンター) に対する照射をショット (shot) と呼ぶ。治療計画では、ショットの位置と数およびショット間の重み、コリメータの大きさなどを

図 7 聴神経鞘腫における線量分布

変えながら試行錯誤的に最適と思われる線量分布を作成する。コリメータヘルメットのコリメータの一部をプラグして塞ぐことで線量分布をある程度変形できるが、大きなターゲットや複雑な形状のターゲットには、複数のショットを三次元的に組み合わせることでターゲットに近い形の線量分布を作成する。図 7 に線量分布の例を示す。

通常は 50% あるいはそれ以上の線量域がターゲット領域に一致するように治療計画をたてる。ターゲット領域内ではショットの中心で最も線量が高く、線量の不均一が生じる。辺縁線量を治療線量とすることが普通である。

辺縁線量は疾患の種類によって設定させるが、ターゲット容積が大きくなると障害発生頻度が高くなるため、辺縁線量を下げなければならない。とくにターゲットに隣接して神経や脳幹部などの重要な臓器 (critical organ) が存在する場合は線量が制限される。

治療計画に要する時間は現在のプログラムでは 1-3 時間、複雑なターゲットでは 4 時間以上かかるため、治療を律速している。これはプログラムのインターフェースが悪い点、計算速度が遅い点、画像が直接利用できない点などによる。最近ではガンマプランという新しいシステムが開発されている。画像をコンピュータに入力して、ターゲットと重要臓器を設定するだけで線量分布が最適化されるようになっており、

図 8 ガンマプランの画面

治療計画に要する時間が大幅に短縮できるようになっている。また、重要臓器の被曝が線量容積ヒストグラムとして得られるため、事前に障害発生確率を予測できるようになっている。図8にコンピュータ画面を示す。

6.5 患者セットアップ

まず、コリメータヘルメットを選択し、プラグパターン（201個のコリメータのうちどれを塞ぐか）をセットする。

スケールの目盛りをそれぞれの計画された座標に一致させて、患者に取り付けたフレームをコリメータヘルメットに固定する。この際にミスが起これば患部は照射されず、正常脳が照射され、後遺症のみを残すことにもなるため、十分な確認が必要である。照射による白内障を予防するため、水晶体を通るビームはプラグして塞ぐ。

複数のショットを用いる際は、以上をショットの数だけ繰り返す。

6.6 照射

計算された照射時間を入力し、照射を開始する。シールドドアが開き、治療テーブルが照射ユニット内に入る。ヘルメットのコリメータが照射ユニットのコリメータと一致した時点で照射が開始される。1回の照射時間は線量やショットの数、プラグパターンによるが、数分から10数分である。ショットが複数のときは、セットアップをしておいて照射を繰り返すことになる。照射時間はコバルト線源の減衰に応じて長くなる。

7. ガンマナイフの適応疾患と治療成績

7.1 適応の条件

ガンマナイフによる治療の適応となる疾患は次の条件に合致するものである。

- (1) 小さな病変であること。径 2.5 cm 以下、容積で 10 ml 以下であること。
- (2) 周囲の正常組織との境界が明瞭であり、それを画像診断で確認できること。

図9に Flickinger らによる 3%の放射線壊

図9 3%の放射線壊死のリスクが予想される線量-容積等効果曲線 (Flickinger らによる)

死のリスクが予想される線量-容積等効果曲線を示す。これ以上の大きさでは障害の危険が高くなるため、線量を落とさざるをえない。

(2)の条件に合致する疾患には、血管撮影で明瞭に描出される AVM、聴神経鞘腫、髄膜腫などの良性腫瘍、小さな転移性脳腫瘍などがある。グリオブラストーマに代表される悪性脳腫瘍は浸潤性に発育し、正常脳との境界が不鮮明であることから、適応に関しては確立していない。表1に全世界と東京大学での症例の内訳を示す。

7.2 血管病変

7.2.1 脳動静脈奇形 (AVM)

AVM は本来毛細血管で境されている動脈と静脈の間にナイダスと呼ぶ異常血管が存在する血管病変で、ナイダスの破綻による脳出血や、酸素濃度の高い血液が静脈に灌流することによって起こるてんかん発作を主症状とする。出血を予防するためにナイダスを閉塞させることがガンマナイフ治療の目的である。radio-surgery によるナイダスの閉塞は、血管内皮の増殖と進行性の血管壁の肥厚による。通常の癌の放射線治療では副作用に属するこの現象を異常血管の閉塞に利用したものと言える。図10に AVM での治療前後の血管撮影を示す。

表 1 全世界と東京大学での症例の内訳

	世 界 (1968-1994.6)		東京大学 (1990.5-1994.7)	
	症例数	%	症例数	%
血管障害				
脳動静脈奇形	7 600	35	248	59
脳動脈瘤	26	0	1	0.2
その他	127	1	2	0.48
血管障害小計	7 753	36	251	60
良性腫瘍				
聴神経鞘腫	2 665	12.4	83	19.9
髄膜腫	2 405	11.2	34	8.1
下垂体腺腫	1 360	6.3	15	3.6
頭蓋咽頭腫	260	1.2	1	0.2
松果体腫瘍	258	1.2	5	1.2
血管芽腫	111	0.5	3	0.7
脊索腫	102	0.5	1	0.2
三叉神経鞘腫	113	0.5	2	0.5
その他の神経鞘腫	97	0.5	0	0
その他の良性腫瘍	171	0.8	0	0
良性腫瘍小計	7 541	35	144	34
悪性腫瘍				
転移性脳腫瘍	3 238	15.1	16	3.8
神経膠腫	1 955	9.1	2	0.5
眼球黒色腫	85	0.4	0	0
血管外皮細胞腫	87	0.4	0	0
グロームス腫瘍	76	0.4	0	0
上咽頭腫瘍	63	0.3	0	0
軟骨肉腫	25	0.1	0	0
その他の悪性腫瘍	171	0.8	0	0
悪性腫瘍小計	5 700	27	18	4.3
腫瘍総計	13 241	62	162	39
機能的疾患				
難治性疼痛	10	0.5	0	0
三叉神経痛	125	0.6	0	0
パーキンソン病	105	0.5	0	0
てんかん	60	0.3	0	0
精神神経症	31	0.1	0	0
その他	5	0	0	0
機能的疾患小計	434	2	0	0
総 計	21 428	100	413	100

治療線量は経験的に辺縁で 20 - 25 Gy が適当とされる。治療成績は、1 年後に完全閉塞 33 - 40%，部分閉塞 40 - 50%，2 年後で完全閉塞 80 - 87%，部分閉塞 11 - 17%と報告されてい

る⁴⁾⁻⁶⁾。東京大学での 2 年後の完全閉塞率は 71%である。完全閉塞率に最も関与する要素はナイダスの容積で、1 ml のものでは 100%閉塞するが、4 - 10 ml では 58%と閉塞率は低下する⁶⁾。したがって、治療成績は対象とする病変の大きさに依存する。

治療後も、ナイダスが閉塞するまで年に約 2.6% 程度の頻度で再出血がみられる。この頻度は未治療の AVM と等しいことに注意する必要がある、治療後も厳重な管理を要する。

治療後の放射線障害については、治療後半年から 1 年半の時期に画像上でターゲット周囲の浮腫が約 20%にみられ、全体の 12%程度で放射線障害による症状をみとめる⁷⁾。すでに述べたように放射線障害の頻度は、ターゲットの容積が大きいほど高くなる。図 11 に治療前と治療後 6 か月の CT 画像を示す。6 か月後の CT では放射線障害によるリング状の造影効果をみとめ、その周囲に浮腫が広がっている。

AVM の治療には radiosurgery の他に、手術、塞栓術がある。手術でナイダスが安全に全摘できれば理想的である。ナイダスが脳深部にあり、後遺症を出さずに全摘することが困難な場合で、その大きさが radiosurgery に適したものはその適応となる。また、大きすぎる場合でも塞栓術をまず行い、ナイダスを縮小させてから radiosurgery を行う方法も有効である⁸⁾。塞栓術も施行できない例では、通常の分割照射との併用も試みられている。

7・2・2 angiographically occult vascular malformation (AOVM)

AOVM は血管撮影では異常血管が描出できないが、MRI 上特徴的な所見を呈する血管奇形の総称であり、slow-flow AVM, cavernous angioma, venous angioma, capillary telangiectasia などが含まれる。これらに関しては血管撮影で異常血管の閉塞を確認できないため、適応については疑問視されている。

7・2・3 聴神経鞘腫 (acoustic neurinoma)

聴神経鞘腫は聴神経から発生する良性腫瘍で、手術による摘出が標準的治療法である。しかし、開頭術による合併症の危険や聴力がほと

んど失なわれる点、顔面神経障害の発生頻度が高い点から、手術にかわる方法として radiosurgery が行われている。本腫瘍は他の多くの良性腫瘍と同様、放射線感受性が低いため、腫瘍が完全に消失することはほとんどなく、進行を抑制することによる症状悪化の防止が治療の目的となる。手術と比べて障害の危険は少ないものの、聴力の改善や耳鳴りの軽快は期待できない。radiosurgery の限界をよく理解して治療にあたる必要がある。

聴神経、前庭神経、顔面神経、三叉神経の障害を防ぐため、線量は 10 - 14 Gy の施設が多い。治療成績は腫瘍の増大の抑制は 80% 以上で得られており、40 - 50% で縮小を認めている^{9),10)}。また、画像上腫瘍内部の造影効果の低下によるリング上の造影をみる症例が 70% 程度にみられる。図12に治療前後の CT 画像を示す。照射後 9 か月の CT では腫瘍中心部の造影効果が落ちていることがわかる。

聴力および前庭機能は約 30% で保たれる^{9),10)}。顔面神経障害は 20 - 30% で、通常治療後 6 - 8 か月で発生している。一過性の障害であることが多い。三叉神経障害も同様である。これらの脳神経障害の頻度はターゲットの大きさと相関し、照射前に手術を受けた例で高率にみられる。

7・2・4 転移性脳腫瘍 (metastatic brain tumor)

転移性脳腫瘍の治療は脳全体に放射線を広く照射する全脳照射が主体であるが、単発性で他に癌病巣が存在しない例では、積極的に脳の転移巣を摘出して全脳照射を行うことで、生存期間の延長をみとめている¹¹⁾。この腫瘍摘出を radiosurgery で置き換えても手術と同等の成績が得られることが報告されている^{12),13)}。転移巣の大きさは他の疾患と

図10 脳動静脈奇形の治療効果
上：治療前，下：治療後1年後、ナイダスが消失している

図11 障害例
左：治療前，右：治療後6か月（6か月後のCTでは放射線障害によるリング状の造影効果をもとめ、その周囲に浮腫が広がっている）

図12 聴神経鞘腫の治療効果
左：治療前，右：治療後6か月（6か月後のCTでは腫瘍内部の密度が大幅に低下している）

図13 肺癌の多発脳転移における経時的 CT 画像を示す
左：治療前，中：全脳照射後，転移巣は増大している，右：ガンマナイフ後2週間，腫瘍はほぼ消失している

同様径 3 cm 以下であることが条件である。辺縁線量は 20 - 25 Gy とする。この場合も全脳照射の併用が予後の改善には必要とされる。治療期間が短い利点があり，生存期間の限られている癌患者の quality of life に寄与するため，今後普及する方法と考えられる。

また，radiosurgery では従来の分割照射では効果が期待できないメラノーマや腎癌からの転移に対しても，他の放射線感受性腫瘍の転移と同等の効果を有することが明らかになってきている^{12),13)}。したがって，多発脳転移や全身転移がある症例でも，分割照射が無効で脳転移が予後を規定する例では radiosurgery が有効である可能性がある。図13に肺癌の脳転移における経時的 CT 画像を示す。全脳照射 30 Gy 後の CT では照射前より転移巣は増大しており，あらたな転移巣の出現もみている。辺縁線量 20 Gy のガンマナイフ治療を行い，転移巣の縮小をみている。分割照射での放射線感受性が radiosurgery には当てはまらないことを示している。

7・2・5 髄膜腫 (meningioma)

髄膜腫の標準的治療は開頭手術による全摘であるが，小さな腫瘍に対しては radiosurgery が試みられている。聴神経鞘腫と同様放射線感受性は低く，腫瘍の成長停止が目的となる。辺縁線量は 20 Gy 程度で，腫瘍の増大の制御は 90% で得られ，半数以上で腫瘍の縮小も認められる¹²⁾。手術の困難な海綿静脈洞部の髄膜腫でも良好な結果が得られている¹⁴⁾。

7・2・6 その他の腫瘍

下垂体腺腫の術後再発，残存腫瘍，高齢や合併症による手術不能例で radiosurgery が試みられている。ただし，視神経との距離が問題で 5 mm 以上離れていることが必要とされ，対象は微小腺腫 (microadenoma) に限定される。腫瘍の成長停止，ホルモンの正常化を期待する。当施設では辺縁線量 35 Gy，視神経線量を 9 Gy 以下としている。線量や照射のスケジュールに関しては今後のデータの蓄積を待たなければならない。

悪性神経膠腫では分割照射と併用する試みがあるが，よい成績は報告されていない。良性の神経膠腫では単独での治療も行われている。

脊索腫や軟骨肉腫は陽子線での治療が優れた成績を示しているため，radiosurgery による成果が期待されている。頭蓋咽頭腫，松果体腫瘍，上咽頭癌でも応用されているが，いずれも有用性は確立していない。

8. ま と め

ガンマナイフによる radiosurgery は手術と同等な成績を手術をしないで (危険を冒さないで) 手にすることができるため，脳外科手術の一部に置き換わるものと期待される。しかし，本稿で述べたように腫瘍が小さければ適応となるわけではなく，手術が優れる場合も多い。とくにわが国ではガンマナイフが急速に導入されたため，ややもすると適応を拡大解釈する危険もないではない。

また，100 年の歴史と基礎的研究に裏付けされた分割放射線治療と比較して，線量や適応もわずかな経験に依存している。コバルト 60 という伝統あるアイソトープを放射線治療の新しい花形にするためには，基礎と臨床両面での正確なデータの蓄積が必要となる。

文 献

- 1) Leksell, L.: *Acta Chir. Scand.*, **102**, 316-319 (1951)

- 2) 寺原敦朗：癌と化学療法, **20**, 2133-2142 (1993)
 - 3) Flickinger, J. C., Lunsford, L. D. and Kondziolka, D. : "Radiosurgery : Baseline and Trends", (Steiner, L. et al. eds.), pp. 15-22, Raven Press, New York (1992)
 - 4) Steiner, L. and Lindquist, C. : "Neurosurgery : State of the Art Reviews", (Tasker, R. R. ed.), pp. 329-336, Hanley and Belfus, Philadelphia (1987)
 - 5) Lindquist, C. and Steiner, L. : "Modern Stereotactic Neurosurgery", (Lunsford, L. D., ed.), pp. 491-505, Martinus Nijhoff, Boston (1988)
 - 6) Lunsford, L. D., Kondziolka, D., Flickinger, J. C. et al. : *J. Neurosurg.*, **75**, 512-524 (1991)
 - 7) Flickinger, J. C., Lunsford, L. D., Kondziolka, D. et al. : *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **23**, 19-26 (1992)
 - 8) Dawson, R. C. 3rd., Tarr, R. W., Hecht, S. T. et al. : *AJNR*, **11**, 857-864 (1990)
 - 9) Noren, G., Greits, D., Hirsch, A. et al. : "Radiosurgery : Baseline and Trends", (Steiner, L. et al. eds.), pp. 141-148, Raven Press, New York (1992)
 - 10) Flickinger, J. C., Lunsford, L. D., Linskey, M. E. et al. : *Radiother. Oncol.*, **27**, 91-98 (1993)
 - 11) Pachell, R. A. et al. : *New Engl. J. Med.*, **22**, 494-500 (1990)
 - 12) Lunsford, L. D., Kondziolka, D. and Flickinger, J. C. : *Clin. Neurosurg.*, **38**, 405-444 (1992)
 - 13) Coffey, R. J., Flickinger, J. C., Bissonette, D. J. et al. : *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **20**, 1287-1295 (1991)
 - 14) Duma, C. M., Lunsford, L. D., Kondziolka, D. et al. : *Neurosurgery*, **32**, 699-705 (1993)
-