

# 再発悪性グリオーマに対するアジュバント治療としての ガンマナイフ治療

佐藤憲市、伊東民雄、高梨正美、尾崎義丸、及川光照、中村博彦  
中村記念病院 脳神経外科、財団法人北海道脳神経疾患研究所

## Adjuvant Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Patients with Recurrent Malignant Glioma

Ken-ichi SATO, M.D., Tamio ITO, M.D., Masami TAKANASHI, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Mitsuteru OIKAWA, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan

### Abstract:

Gamma knife stereotactic radiosurgery (GKS) is a safe and less invasive treatment used as adjuvant therapy for patients with malignant glioma. Several studies have yielded conflicting results in the effectiveness of radiosurgery in malignant glioma. This article describes the results of our institutional experience with GKS adjuvant therapy in the treatment of patients with recurrent malignant glioma.

Nine patients with recurrent malignant glioma were treated for 16 lesions with GKS from 2006 to 2008. Two patients were male and 7 were female. The median age at primary diagnosis of the tumor was 63.5 years (range, 48-81 yrs). All patients were received debulking surgery. Histology evaluations revealed in anaplastic oligoastrocytoma (AOA) in 1 patient, anaplastic astrocytoma (AA) in 1 patient, glioblastoma (GB) in 7 patients. In all patients radiotherapy was performed as first-line therapy, applied as fractionated external beam radiotherapy with concomitant chemotherapy. The median interval between initial diagnosis and primary GKS was 10.1 months (range, 5-18 months). The median target tumor size was 10.2cm<sup>3</sup> (range, 0.76~38.8cm<sup>3</sup>). The median dose applied was 16.2Gy (range, 10-20Gy) prescribed to the 50% (range, 45-55%) isodose line that encompassed the target volume.

Treatment was well tolerated by all patients. No acute toxicities > CTCAE Grade II occurred. One severe long-term toxicities including radionecrosis was observed. The median follow-up time was 12.3 months (range, 3-29 months). Three patients died of tumor progression during follow-up. Radiological stable disease was seen in 4 lesions (25%). The other 12 lesions (75%) were progression disease. At 12 months after GKS, three patients had been kept their Karnofsky Performance Scale (KPS) more than 50%.

Gamma knife radiosurgery is a relative safe and less invasive treatment and may play an important role in the treatment of recurrent malignant glioma used as adjuvant therapy.

Key words: Gamma knife radiosurgery, malignant glioma, adjuvant therapy

## はじめに

Glioblastoma をはじめとする悪性グリオーマは、攻撃的な腫瘍であり、多くは局所浸潤性によって伸展し増大する。初期治療としてgross total resectionの後、分割外照射 (external beam radiation therapy: EBRT) と temozolomide (TMZ) などによる化学療法が行われるが、治療から6~12ヶ月の間に、腫瘍摘出腔の2~3cm以内に局所再発をきたす。悪性グリオーマの生存率を向上させるための最新の臨床研究は、局所の腫瘍制御を改善させる新たな戦略の開発であり、外科的切除・放射線外照射・化学療法にガンマナイフ治療 (GKS) を組み込んだ新たな戦略が試みられている。我々は、再発悪性グリオーマに対するアジュバント治療としてのGKSを行ってきた、その治療効果について報告する。

## 対象と方法

再発悪性グリオーマに対するGKSの適応基準としては、① 組織病理学的に悪性グリオーマという診断がついている症例、② 腫瘍サイズが40cm<sup>3</sup>以下の症例、③ KPS (Karnofsky Performance Scale) が60%以上の症例、④ 播種が無く3ヶ月以上の予後が見込まれる症例を対象とした。

対象は、2006年6月から2008年11月まで、外科的切除・放射線外照射・化学療法後に再発した悪性グリオーマ9例 (16病変) で、性別は男性2例、女性7例で、年齢は48~81歳 (平均63.5歳) であった。病理組織は退形成

No.	A/G	Diag.	Res.	EBRT (Gy)	Chem.	reOp	KPS (%)	Size (cm <sup>3</sup> )	Dose (Gy/Gy)	~GK (%)	GK~ (m)	fKPS (%)
1.	62/M	GBM	G	60	TMZ	+	70	7.7	15/30 (50)	6	13	60
							60	14.6	18/40 (45)	12	7	60
							60	3.2	18/36 (50)	17	2	60
							60	4.9	18/36 (50)	17	2	60
							60	38.8	18/36 (50)	18	1	60
2.	68/F	GBM	S	60	TMZ	-	60	20.0	15/33 (45)	11	19	50
							60	5.8	20/40 (50)	13	29	30
3.	77/F	GBM	P	60	ACNU TMZ	+	60	5.8	20/40 (50)	13	29	30
4.	56/F	GBM	S	60	TMZ	+	70	29.4	10/23 (45)	17	24	50
5.	81/M	GBM	G	54	TMZ	-	60	0.76	15/30 (50)	10	10	
							60	4.0	15/30 (50)	13	7	
							60	1.2	15/30 (50)	13	7	
6.	54/F	AA	S	60	ACNU PCZ TMZ	+	70	9.7	15/30 (50)	12	3	0
							70	5.5	15/30 (50)	13	7	0
7.	48/F	AOA	G	60	TMZ PAV	-	80	6.0	20/36 (55)	5	7	0
8.	73/F	GBM	P	60	TMZ	-	40	8.0	15/30 (50)	8	3	40
9.	53/F	GBM	G	60	TMZ	-	80	4.5	18/36 (50)	9	3	80

Diag.: Diagnosis, Res.: Resection, EBRT: external beam radiation therapy, Chem.: Chemotherapy, reOp: reoperation, KPS: Karnofsky performance scale, fKPS: final KPS, GBM: glioblastoma multiforme, AA: anaplastic astrocytoma, AOA: anaplastic oligoastrocytoma, G: gross total, S: subtotal, P: partial, TMZ: temozolomide, PCZ: procarbazine, PAV: PCZ+ACNU+Vincristine

Table 1 Adjuvant Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Malignant Glioma

性乏突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma: AOA) 1例、退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma: AA) 1例、膠芽腫 (glioblastoma: GB) 7例であった。手術の摘出率は、全摘出が4例、亜全摘出が3例、部分摘出が2例であった。放射線外照射は54~60Gyで行われ、TMZを中心とした化学療法が行われた。

GKSの対象となった標的病変の平均サイズは10.2cm<sup>3</sup> (0.76~38.8cm<sup>3</sup>) で、GKSの平均辺縁線量は16.2Gyで平均最大線量は32.8Gy (45~55 isodose) であった。初回のガンマナイフまでの平均期間は10.1ヶ月であり、ガンマナイフ後の平均観察期間は12.3ヶ月であった (Table 1)。

ガンマナイフによる治療効果、GKS後のKPSの変化、副作用について検討した。標的病変と対象症例の治療の効果判定はRECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) guidelinesに準じた。

## 結果

GKSが行われた標的病変の16病変では安定 (stable disease: SD) が4病変、進行 (progressive disease: PD) が12病変であった。SDの4病変は3ヶ月後、4ヶ月後、6ヶ月後、23ヶ月後にそれぞれPDとなった。総合効果は9例全例がPDであった。GKS後の再手術は4例に対して行われた。

経過観察中6例は生存し、GKS後12ヶ月を経過してKPSが50%以上の症例は9例中3例であった。GKS後、9例中3例が死亡した (Fig. 1)。死亡した2例には腫瘍の広範な播種が認められ、1例は腫瘍の局所制御困難による腫瘍死であった。

有害事象に関しては、CTCAE Grade II 以上の急性放射線障害は認められなかった。放射線壊死病変の摘出がGKS後の23ヶ月目に1例に対して行われた。

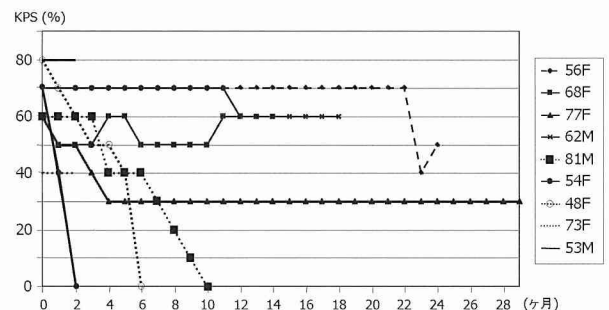


Fig. 1 ガンマナイフ治療後のKPSの変化

## 代表症例

患者：62歳、男性。

左頭頂葉の腫瘍に対し2007年3月に摘出術を施行した。Glioblastomaと診断し、術後にTMZ 75mg/m<sup>2</sup>の42日間内服併用の放射線療法（60Gy/30Fr）を行いCRとなっ

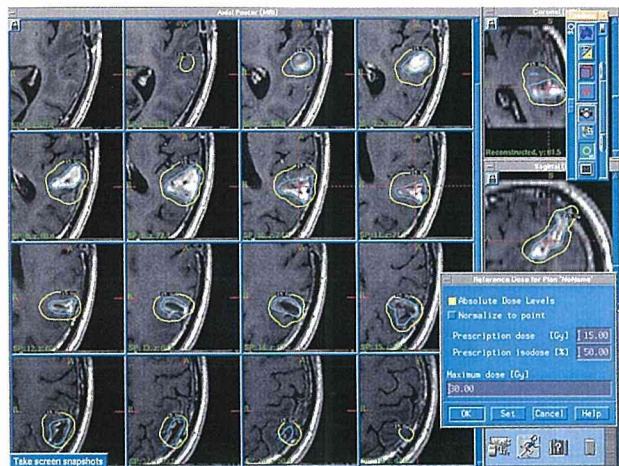


Fig. 2 62歳、男性、GBの症例  
手術・局所外照射・化学療法による初期治療後の再発で、診断から7ヶ月でガンマナイフ治療を施行。体積7.7mlの腫瘍に対して辺縁線量15Gyで治療。KPSは70%

た。KPSは70%であった。診断から7ヶ月後に局所再発を来したため、体積7.7cm<sup>3</sup>の再発腫瘍に対して辺縁線量15Gy/最大線量30Gy（50% isodose）でGKSを施行し

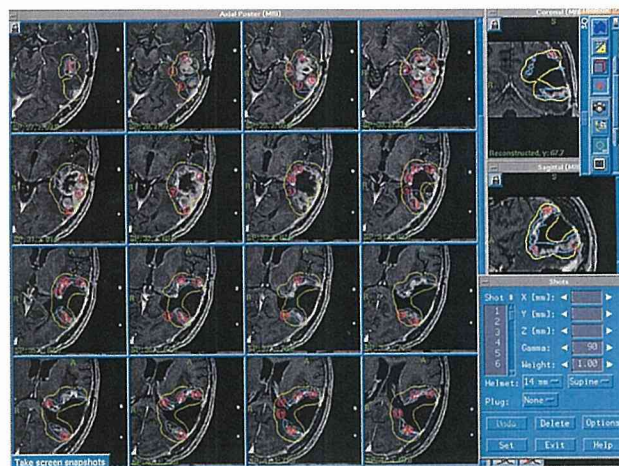


Fig. 3 62歳、男性、GBの症例  
診断から19ヶ月で4回目のガンマナイフ治療を施行。体積38.3mlの腫瘍に対して辺縁線量18Gyで治療

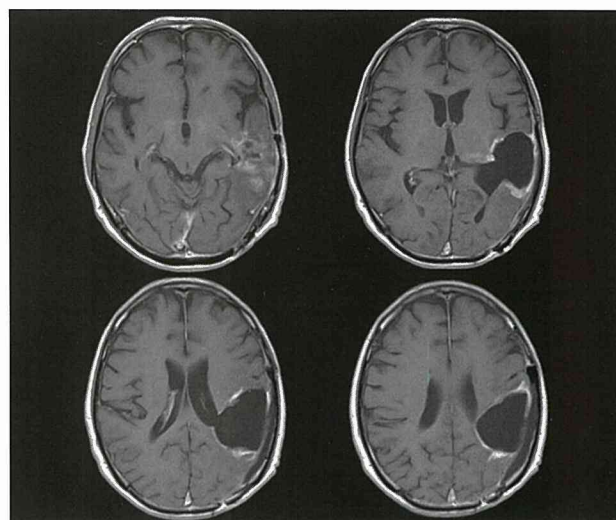


Fig. 4 62歳、男性、GBの症例  
診断から20ヶ月。手術を2回、局所外照射を1回、ガンマナイフ治療を4回施行し、TMZの内服維持療法を継続。KPSは60%を維持。

た（Fig. 2）。腫瘍はSDで経過したが、初回GKSから6ヶ月目に再発を来したため、体積14.6cm<sup>3</sup>の再発腫瘍に対して辺縁線量15Gy/最大線量40Gy（45% isodose）で2回目のGKSを施行した。診断から16ヶ月で再発をきたし、診断から18ヶ月目に再摘出術を施行した。病理組織は再発glioblastomaで、一部はgliosarcoma様の組織像を呈し、MIB-1 indexは50%以上であった。再手術から1ヶ月後と2ヶ月後に腫瘍摘出腔の壁に再発を認め、3回目と4回目のガンマナイフを施行した（Fig. 3）。経過中のKPSは70%から60%を維持しており、TMZ 150~200mg/m<sup>2</sup>の内服維持療法は継続した。診断から20ヶ月を経過したが、在宅生活が可能であった（Fig. 4）。

## 考 察

悪性グリオーマは現時点では根治困難の疾患の一つであり、現在の標準的治療である術後のEBRT+TMZの生存期間の中央値は15ヶ月程度である。治療を行っていく上で、患者の生活の質をできるだけ低下させないことも悪性グリオーマの治療目的の一つと考えられる。手術により腫瘍を可及的に摘出し、分割外照射と化学療法後に再発を来した場合、何らかのsalvage治療が必要となる。

GKSは基本的に小さな病変を、定局的に高線量でガンマ線を照射する治療であり、浸潤性発育を示す病変につ



いての治療は困難と考えられてきた。しかし、腫瘍の局所制御という点では、再手術と同様にGKSは選択肢の一つに挙げられて良い治療と考えられる。悪性グリオーマに対する集学的治療の一つとしてのGKSのタイミングを見極めて、全体の流れの中で悪性グリオーマの治療をマネージメントしていく戦略が望まれる。

悪性グリオーマに対してGKSによる腫瘍制御を目指す上でのポイントは、症例の適応と、治療のタイミング、照射標的範囲、および辺縁線量の設定である。適応病態としては、外科手術により可及的に摘出され、分割外照射による放射線治療と化学療法が行われた後の再発悪性グリオーマが対象となる。手術直後の残存腫瘍に対しては、GKSによる局所制御が困難であり、現時点では適応病態とはならない。

## 1. ガンマナイフ治療 (GKS) を行うタイミングについて

Glioblastomaに対する定位放射線手術の有効性を検討したrandomized controlled trial (RCT) の成績が2004年にSouhami<sup>1)</sup>によって報告された。203例のGlioblastomaに対し、術後分割外照射 (EBRT) 十BCNUによる化学療法十GKSによる boostは、分割外照射十化学療法に比べ有意な生存期間の延長はなかったという成績であった。この研究では術後にCT、MRI上で造影される腫瘍が明らかに残存した症例が、SRS/RT群 (術後にガンマナイフによって治療が行われた後、分割外照射とBCNUを使用) 97例とRT群 (術後に分割外照射とBCNUを使用) 89例に割り付けられたが、両群の生存期間の中央値はそれぞれ13.5ヶ月、13.6ヶ月であった。このRCTの結果により、術後明らかに残存するGlioblastomaの標準的治療としての定位放射線治療は否定されたかに思えた。しかし、2005年にHsieh<sup>2)</sup>は、Glioblastoma 25例で初期治療後にGKSを行った生存期間の中央値が10ヶ月であるのに対し、Glioblastoma 26例で初期治療後の再発時にGKSを行った生存期間の中央値が16.7ヶ月であったと報告した。Hsiehの報告によって、再発時にGKSを行う有効性とアジュバント治療としてのGKSのタイミングの重要性が強調された。悪性グリオーマに対してGKSを行うタイミングは、初期治療のすぐあとではなく、腫瘍再発時が効果的であると考えられている。今回、当院で治療を行なった症例も初期治療後の再発症例を適応としている。

## 2. 照射標的範囲の設定について

照射標的範囲が大きくなりすぎるとガンマナイフでの治療が困難となる。初回の手術で可及的にmass reductionを行い、標的病変は局所放射線治療と化学療法後に再発が疑われた小さな病変を対象とすべきだと考えられる。

浸潤性の強い悪性グリオーマの場合、辺縁における線量分布が急峻であるGKSの照射標的範囲の設定については議論のあるところである。悪性グリオーマは、病理組織学的には腫瘍辺縁から4cmまで悪性細胞が浸潤しており<sup>3)</sup>、再発病変は初期画像で造影される病変の2cm以内から発生する傾向は強く<sup>4)</sup>、また、再発病変は腫瘍摘出腔の辺縁から2cm以内が多い<sup>5)</sup>と報告されている。悪性グリオーマに対し、GKSで局所制御を目指すための照射標的範囲は、MRI上の造影される領域よりも大きく設定することが必要と考えられる。Masciopinto<sup>6)</sup>の検討では、ガンマナイフ後の再発は、照射部位からは0例、照射部位の2cm以内から20例、照射部位の2cm以上からは4例であったと報告している。また、画像上はMRIのT2強調画像やFLAIR画像の高信号域を示す部位にも腫瘍細胞が存在するとされている。MRS (magnetic resonance spectroscopy) さらにはSPECT (Single photon emission computed tomography) のほかに、近年PET (positron emission tomography) が普及して、Methionineなどの核種を用いたPET検査が行なわれるようになり、辺縁の把握についてはかなり改善しているが、効果的な照射標的範囲の設定は容易ではない。自験例ではタリウム-SPECTを造影MRIに融合して線量計画を行い (Fig. 5)、

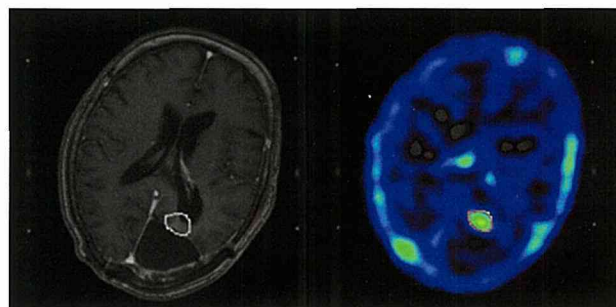


Fig. 5 Tl-SPECTのfusion画像を参考にした線量計画

ショットを打つ際もMRIで造影される境界上にショットを打ち (Fig. 6)、MRIで造影される領域よりも5~10mm程度外側に照射範囲を設定しているが、長期間SDとなった症例は1例のみであり、照射部位または照射部位



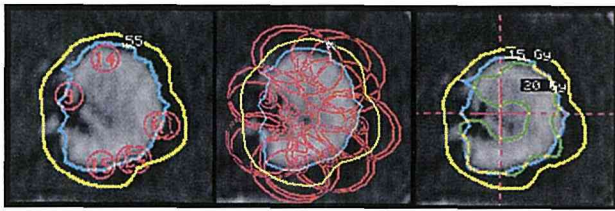


Fig. 6 造影領域の辺縁にショットを打つことにより、造影される辺縁から1cm外側に等線量分布が得られ、造影領域にはドーナツ状の線量分布となる。

の周辺より再発や広範囲な播種を呈した症例が大部分であった。効果的な照射標的範囲の設定についてはさらに検討が必要である。

### 3. 辺縁線量 : Marginal dose について

悪性グリオーマに対する分割外照射として照射された50~60Gyの線量は、腫瘍浸潤が疑われる正常脳にとっては最大限の線量であるが、局所の腫瘍細胞を根絶するには少ない線量である。照射標的について50~60Gyの分割照射を悪性グリオーマに行った場合、60~70%の腫瘍組織が凝固壊死となるが、局所再発の原因となる残存腫瘍を制御するためには、およそ100Gyの照射量が必要と考えられている。一方、定位放射線治療における1回照射15Gyは、生物学的効果として分割外照射（1回2Gy）の37.5Gyに相当するとされる。Kondziolka<sup>7)</sup>は多変量解析を行い、辺縁線量16Gy以上で照射しても、照射後の生存期間を有意に延長しなかったと報告している。Kondziolkaの報告では辺縁線量15Gy/最大線量 30Gy (50% isodose) が妥当な辺縁線量と考えられている。

しかし、自験例では辺縁線量15Gyでも局所腫瘍制御が困難であったため、辺縁線量を18Gyまで上げて治療を行った。浸潤性の強い悪性グリオーマの局所制御には照射標的範囲の設定と辺縁線量を同時に考えることが必要である。より小さい病変を広く高線量で治療することが効果的と考えられる。再発グリオーマの摘出病理組織像を確認すると、初回時と同様にactiveな腫瘍細胞が数多く確認される。これらのactiveな腫瘍細胞を制御するためには、初期治療と同程度の治療が必要と考えられる。辺縁線量に関しても、標的照射範囲と局所制御率および放射線壊死との関係を検討して、より適切な辺縁線量を設定する必要がある。

### 4. 放射線壊死について

局所外照射がすでに行われた病変に対して、GKSを追

加することによる放射線壊死の可能性についての検討が必要である。Kondziolka<sup>7)</sup>は、平均辺縁線量15.5Gyでの放射線壊死は、平均腫瘍体積が6.5cm<sup>3</sup>のglioblastomaで1.6%、平均腫瘍体積が6.0cm<sup>3</sup>のanaplastic astrocytomaで4.7%であったとし、放射線壊死の頻度は高くないと報告している。悪性グリオーマにおいて、初期手術で腫瘍の造影される範囲が積極的に外科的切除された場合は、重篤な神経症状を引き起こす放射線壊死は少なく、外科的切除が必要となる症例は有意に少ないとされている。放射線壊死の出現は照射標的における照射線量と照射標的容量ではなく、照射線量と照射量的として決定された標的容量内の残存腫瘍組織実質の量に左右され、初期治療で腫瘍が可及的に切除された後の体積の少ない再発腫瘍に対しては、同じ標的容積と照射線量でも放射線壊死を軽減する結果となる。自験例の中で有害事象として放射線壊死が摘出された症例は、標的腫瘍体積が29.4mlであり、標的容量内の残存腫瘍実質が比較的大きい症例であった。

### 5. ガンマナイフによる錐体路の防御 : Gamma defense について

KPSが50%以上を保ち、在宅生活が可能かどうかに関係するのは、運動麻痺の有無である。初回の手術では、術中蛍光診断などを利用して可及的に腫瘍を摘出する一方、MEPモニターやfunctional neuronavigationなどのmultimodalityを駆使して錐体路を温存し、運動麻痺を回避する工夫がなされている。しかし、初回の手術で大切に守ってきた錐体路を犯す領域に腫瘍は再発してくる。再手術によって、再発部分を摘出すれば、術後の運動麻痺の可能性が高まり、KPSの低下をある程度覚悟しなければならない。再手術で摘出予定の病変部にGKSを行うことにより、KPSを低下させない状態を一定期間保つことが可能となる。ガンマナイフによる錐体路の防御である (Gamma defense: ガンマ防御)。このためには、再発腫瘍が錐体路に進展する前で、再発腫瘍の体積が小さく、再発腫瘍と錐体路までにある程度の距離があることが必要である。自験例では、初回ガンマナイフまでの平均期間は10ヶ月程度であり、この頃に経過観察中には、小さな再発を見逃さず、腫瘍が小さいうちにGKSを行い、錐体路まで再発腫瘍が進展することを防ぐことがKPSを50%以上維持するために必要と考えられる。

また、Gamma defenseの一つとして、錐体路

tractography をガンマプラン上のMRI画像に融合することにより、錐体路への照射を避け、GKS後の錐体路障害を可能な限り軽減する工夫も行っている (Fig. 7)。

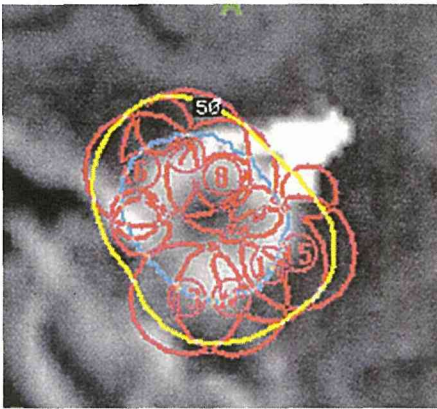


Fig. 7 錐体路に近接する病変に対して、錐体路 tractography をガンマプランに融合し、錐体路への直接照射を避ける工夫。

#### 6. ガンマナイフ後に腫瘍の再増大をきたした場合

ガンマナイフ後に腫瘍の再増大をきたした場合は、再手術で再発腫瘍と壊死組織の摘出を行い、さらに再発をするようであれば、KPSを考慮して再GKSが考慮される。自験例では、GKS後の9例中4例に行われた、このような積極的な方法が在宅生活を可能な限り延長させ、生存期間の延長が得られている印象があるが、GKSが悪性グリオーマの全体の治療の中で全生存期間の延長に寄与しているかどうかは、今後の経過観察および分析結果を待たなければならない。

#### まとめ

再発悪性グリオーマに対するGKSによって、長期間にわたりKPSが50%以上を維持している症例も存在するが、総合効果においてすべての症例でPDであり、腫瘍の局所制御は現時点では困難である。照射標的範囲、治療線量に関してはまだまだ検討の余地があると考えられる。しかし、GKSは比較的安全で低侵襲的であり、症例を厳選すれば、悪性グリオーマに対しアジュバント治療として一定の効果を発揮する。また、厳選されるような症例になるように手術を含めた初期治療を行い、悪性グリオーマの集学的治療をGKSも含めて全体としてマネジメントをすることが大切であると考えられた。

#### 結 語

再発悪性グリオーマに対するGKSは、総合効果においてすべての症例でPDであり、腫瘍の局所制御は困難であった。しかし、GKSは比較的安全で低侵襲的であり、KPSが50%以上を長期間維持できる症例も存在し、再発悪性神経膠腫に対するアジュバント治療として一定の効果を発揮すると考えられた。

再発病変の局所制御を向上させるためには、照射標的範囲・治療線量についてのさらなる検討が必要である。

#### 文 献

- 1) Souhami L, et al: Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with for patients with glioblastoma multiforme: Report of RTOG, 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 60: 853-860.
- 2) Hsieh PC, Chandler JP, Bhangoo S, et al: Adjuvant gamma knife stereotactic radiosurgery at the time of tumor progression potentially improves survival for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 2005; 57: 684-692.
- 3) Silbergeld DL, Chicoine MR: Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J Neurosurg*, 1997; 86: 525-531.
- 4) Ulm AJ, Friedman WA, Bradshaw P, et al: Radiosurgery in the treatment of malignant gliomas: the University of Florida experience. *Neurosurgery*, 2005; 57: 512-517.
- 5) Crowley RW, Pouratian N, et al: Gamma knife surgery for glioblastoma multiforme. *Neurosurgery Focus*, 2006; 20: E17.
- 6) Masciopinto JE, Lenin AB, Mehta MP, et al: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: a final report of 31 patients. *J Neurosurg*, 1995; 82: 530-535.
- 7) Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, et al: Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patient with malignant glial neoplasms. *Neurosurgery*, 1997; 41: 776-785.